

S. Roux¹, M. Le Maréchal², H. Labussière-Wallet³, F. Barraco³, C. Chidiac¹, M. Michallet³, F. Ader^{1,4,*} au nom du Lyon HEMINF study group.

¹ Service des maladies infectieuses, Hospices Civils de Lyon

² Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Nancy

³ Service d'hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon

⁴ Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1

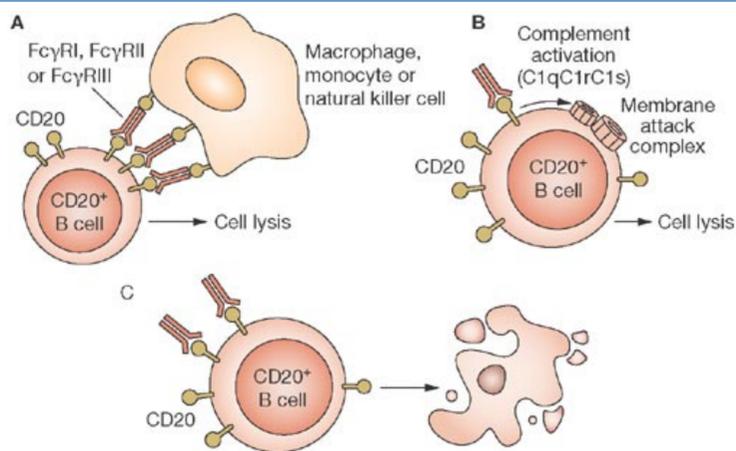


Figure 1. Le rituximab (rtx) induit la mort cellulaire par 3 mécanismes. (A) Recrutement cellulaire anticorps-dépendant : le rtx recrute des macrophages et des cellules NK via leur récepteurs Fc. (B) Cytotoxicité médiée par le complément. Rtx active le complément et génère les complexes d'attaque membranaires. (C) Induction de l'apoptose. Dalakas MC (2008) *Nat Clin Pract Neurol*.

RATIONNEL

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) induit une immunodépression profonde responsable d'une **augmentation importante du risque infectieux**. La réactivation à EBV est parmi les complications infectieuses les plus fréquentes après ACSH. En l'absence de reconstitution immunitaire spécifique, elle peut progresser vers une **maladie lympho-proliférative post-transplantation (PTLD)**, d'évolution potentiellement fatale [1]. Le **rituximab (rtx)** est un anticorps monoclonal dirigé **contre la molécule CD20** présente à la surface des cellules B (des stades pré-B au lymphocyte B mature). Il s'agit d'un anticorps chimérique composé de domaines constants humains (chaîne lourde $\gamma 1$ et chaîne légère kappa) et de domaines variables murins. Son utilisation induit une lymphopénie B, une hypogammaglobulinémie, une augmentation du risque d'infections bactériennes [2]. En raison de son action restrictive sur les lymphocytes B, il est utilisé à visée préemptive ou curative dans la **réactivation à EBV post-ACSH** pour la prévention du développement d'un PTLD (Figure 1).

OBJECTIFS

L'objectif de ce travail était de comparer la survenue de **complications infectieuses** chez des **receveurs adultes d'ACSH** présentant une **réactivation à EBV** traitée ou non par **rtx**.

MÉTHODES

Type d'étude et patients inclus

Cohorte rétrospective de **376** adultes receveurs d'ACSH entre 2008-2013 dans le service d'hématologie clinique des Hospices Civils de Lyon.

Patients à haut risque de maladie lympho-proliférative secondaire

Sur un critère quantitatif de charge virale EBV $\geq 10^4$ copies/mL [3].

Traitement par rtx

De façon **préemptive** (patient asymptomatique) ou **curative** (maladie à EBV probable ou prouvée).

Analyses statistiques

(logiciel R, version 3.1.2)

Analyse descriptive et bivariée sur les données. Une régression log-binomiale a permis le calcul des risques relatifs (RR) et leur intervalle de confiance (IC) 95%. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Patients inclus : diagramme de flux ci-contre.

Caractéristiques des patients : les 2 groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, les caractéristiques hématologiques, la survenue d'une GvHD, et la prophylaxie antifongique reçue au moment de la réactivation EBV. Le délai médian de l'initiation du rtx après ACSH était de 56 jours (intervalle interquartile IQR, 45-71). Le nombre médian de doses reçues par patient était de 3 (IQR 2-4), administrées à intervalles hebdomadaires.

Évènements après la réactivation à EBV (Tableau 1 et figure 3).

	Pas de rituximab		Rituximab		p-value
	n = 41	(%)	n = 48	(%)	
PTLD	0	0	4	8,3	0,121
Infections bactériennes	32	78,8	37	77,1	1
Infections fongiques invasives (IFI)	4	9,8	16	33,3	0,016*
Réactivations virales (hors EBV)	14	34,1	25	52,1	0,137
Séjour en réanimation pour infection(s)	2	4,9	8	16,7	0,1
Décès de cause infectieuse	3	7,3	8	16,7	0,213

Tableau 1. Variables testées pour l'association avec le traitement par rtx pour la réactivation à EBV après ACSH.

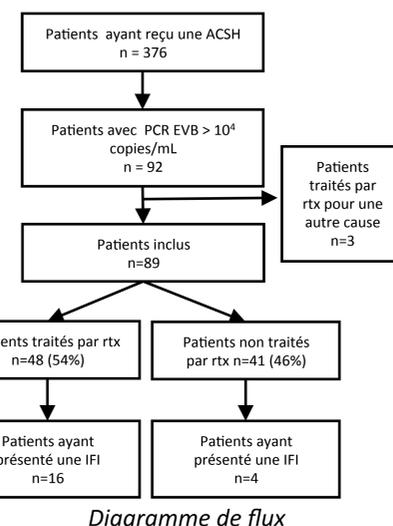


Diagramme de flux

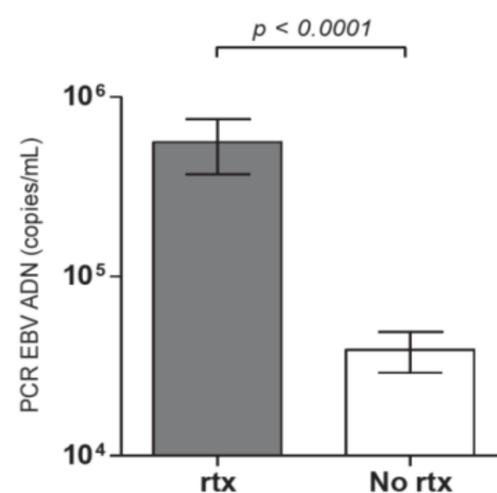


Figure 2. Moyennes des charges virales EBV des patients receveurs d'ACSH et $> 10^4$ PCR ADN EBV. Les patients traités par rtx avaient une charge virale EBV significativement plus élevée que ceux non traités

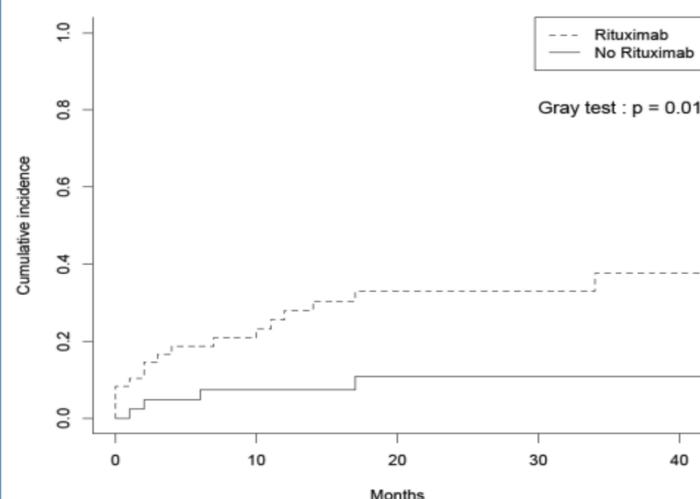


Figure 3. Incidence cumulative des infections fongiques invasives au cours du temps chez les patients traités ou non par rtx.

CONCLUSIONS

- L'administration de rtx pour traiter une réactivation à EBV post-ACSH est un facteur de risque de survenue d'IFI, bien au-delà des délais de sortie d'aplasie.
- L'administration de rtx pour traiter une réactivation à EBV post-ACSH induit une tendance à plus de réactivations virales et de séjours en réanimation pour une cause infectieuse.
- Limites de l'étude: caractère rétrospectif, faibles effectifs de cas traités ou non par rtx, coexistence d'autres facteurs favorisant la survenue d'une IFI et/ou d'autres complications infectieuses.

[1] Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Curtis RE, et al. *Blood* 1999

[2] Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Salliot C, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009.

[3] Epstein-Barr virus reactivation in allogeneic stem cell transplantation is highly related to cytomegalovirus reactivation. Zallio F, et al. *Clin Transplant*. 2013