

# GVHD chronique et effet antitumoral

## Chronic GVHD and graft versus tumor effects

■ F. Baron<sup>1, 2, 3</sup>, Y. Beguin<sup>1, 2</sup>

### RÉSUMÉ

◆ Depuis 1981, on sait que la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease [GVHD]) chronique est associée à une diminution du risque de rechute après allogreffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (effet de la greffe contre la tumeur). Des études récentes suggèrent que la survenue d'une GVHD chronique serait également associée à une augmentation de la survie sans progression chez certains patients ayant reçu une allogreffe après un conditionnement à intensité réduite (RIC-allo), une technique d'allogreffe fondée principalement sur l'effet de la greffe contre la tumeur pour éradiquer les cellules tumorales. Il a également été démontré que l'élimination des cellules tumorales après RIC-allo était principalement provoquée par des clones de lymphocytes T dirigés contre de multiples antigènes mineurs d'histocompatibilité spécifiques du receveur et exprimés non seulement par les cellules leucémiques mais également par de nombreux tissus du receveur, expliquant probablement l'association étroite entre GVHD et effet de la greffe contre la tumeur après RIC-allo.

**Mots-clés:** Maladie du greffon contre l'hôte – GVHD chronique – Effet de la greffe contre la tumeur – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

**Summary.** It was demonstrated in 1981 that chronic GVHD (graft versus host disease) was associated with a strong decrease of the relapse risk after conventional allogeneic hematopoietic cell transplantation (graft versus tumor effect). Recent studies suggest that chronic GVHD might also be associated with improved progression-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning (RIC-allo), a transplant strategy based mainly on graft versus tumor effect for tumor eradication. Further, it has been demonstrated that elimination of leukemic cells after RIC-allo is due to donor T-cell clones directed against multiple minor histocompatibility antigens (specific for the recipient) that are largely expressed not only by tumor cells but also by non-hematopoietic tissues, explaining the strong association between GVHD and graft versus tumor effect seen after RIC-allo.

**Keywords:** Graft versus host disease – Chronic GVHD – Graft versus tumor effect – Allogeneic hematopoietic cell transplantation.

### HISTORIQUE DE L'EFFET DE LA GREFFE CONTRE LA TUMEUR

L'existence d'un effet de la greffe contre la tumeur après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été prédit dès 1956 sur la base d'expériences murines (1). Au cours de ces expériences, un premier groupe de souris recevait une greffe de cellules souches hématopoïétiques syngéniques (c'est-à-dire génétiquement identiques), après

injection d'une lignée leucémique (également syngénique). Le second groupe de souris recevait une greffe de cellules souches allogéniques (génétiquement différentes, y compris au niveau du système majeur d'histocompatibilité) par rapport aux souris receveuses et aux cellules tumorales. Toutes les souris du premier groupe mouraient de leucémie ; les quelques souris du second groupe qui survivaient à la GVHD étaient guéries de leur leucémie.

<sup>1</sup> Département d'hématologie, CHU de Liège.

<sup>2</sup> Unité d'hématologie du GIGA (Groupe interdisciplinaire de génoprotéomique appliquée), université de Liège.

<sup>3</sup> Maître de recherches au FNRS (Fonds national de recherche scientifique), Belgique.

En 1981, le groupe de Seattle rapportait une incidence de rechute réduite chez les patients ayant développé une GVHD aiguë et/ou chronique (2). Alors que la survenue d'une GVHD aiguë n'était pas associée à une amélioration de la survie en raison d'une augmentation importante de la mortalité liée à la greffe, la survenue d'une GVHD chronique était, quant à elle, associée à une augmentation de la survie (2). D'autres études ont démontré une augmentation du risque de rechute chez les patients ayant reçu une greffe syngénique (le donneur étant un jumeau identique), par comparaison avec ceux ayant reçu une greffe allogénique (3).

Le rôle prépondérant des cellules T du greffon dans l'effet de la greffe contre la tumeur a été mis en évidence par la démonstration d'une augmentation du risque de rechute chez les patients recevant une greffe déplétée en lymphocytes T (par rapport à une greffe non manipulée). Ces observations ont incité H.J. Kolb et al. (4) à transfuser des lymphocytes du donneur (*Donor Lymphocyte Infusion* [DLI]) chez les patients ayant rechuté après allogreffe. En raison de résultats préliminaires très encourageants, les DLI se sont progressivement imposées comme traitement standard des rechutes après allogreffe (5).

### MÉCANISMES DE L'EFFET DE LA GREFFE CONTRE LA TUMEUR

Outre les cellules présentatrices d'antigène, les cellules immunitaires impliquées dans l'effet de la greffe contre la tumeur sont principalement les lymphocytes T CD4 et CD8 et les cellules NK (6). Les antigènes cibles sont principalement les antigènes mineurs d'histocompatibilité, et les peptides polymorphiques présentés par les molécules HLA des cellules du receveur. Il semble qu'une réaction immunologique contre des antigènes tumoraux puisse également jouer un rôle dans certains cas. Spécifiquement, l'immunogénicité des antigènes mineurs d'histocompatibilité résulte le plus souvent d'un polymorphisme d'un ou de quelques nucléotides dans les gènes homologues du donneur ou du receveur (6). Lorsque les lymphocytes T du donneur réagissent contre un antigène mineur d'histocompatibilité du receveur largement exprimé tant sur ses cellules hématopoïétiques que sur ses cellules épithéliales, ils causent non seulement un effet de la greffe contre la tumeur mais également une GVHD. En revanche, lorsque les lymphocytes T du donneur réagissent contre

un antigène mineur d'histocompatibilité exprimé uniquement à la surface des cellules hématopoïétiques du receveur (ou exprimé très faiblement sur les cellules épithéliales), ils induisent un effet de la greffe contre la tumeur sans causer de GVHD. Les cellules NK ont également été impliquées dans l'effet de la greffe contre la tumeur, particulièrement dans le cadre des greffes haplo-identiques chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë dont les cellules n'exprimaient pas la molécule HLA-C nécessaire à l'engagement du récepteur inhibiteur (*Killer Inhibitory Receptor* [KIR]) des cellules NK du donneur (7). Leur rôle potentiel dans les greffes HLA identiques reste très débattu (8).

Plus récemment, la production d'anticorps par les lymphocytes B a également été associée à un effet de la greffe contre la tumeur. Plus spécifiquement, la présence d'anticorps contre des gènes exprimés par le chromosome Y chez des patients masculins ayant reçu une greffe d'un donneur féminin est associée à une diminution du risque de rechute et à une augmentation du risque de GVHD chronique (9).

### PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES

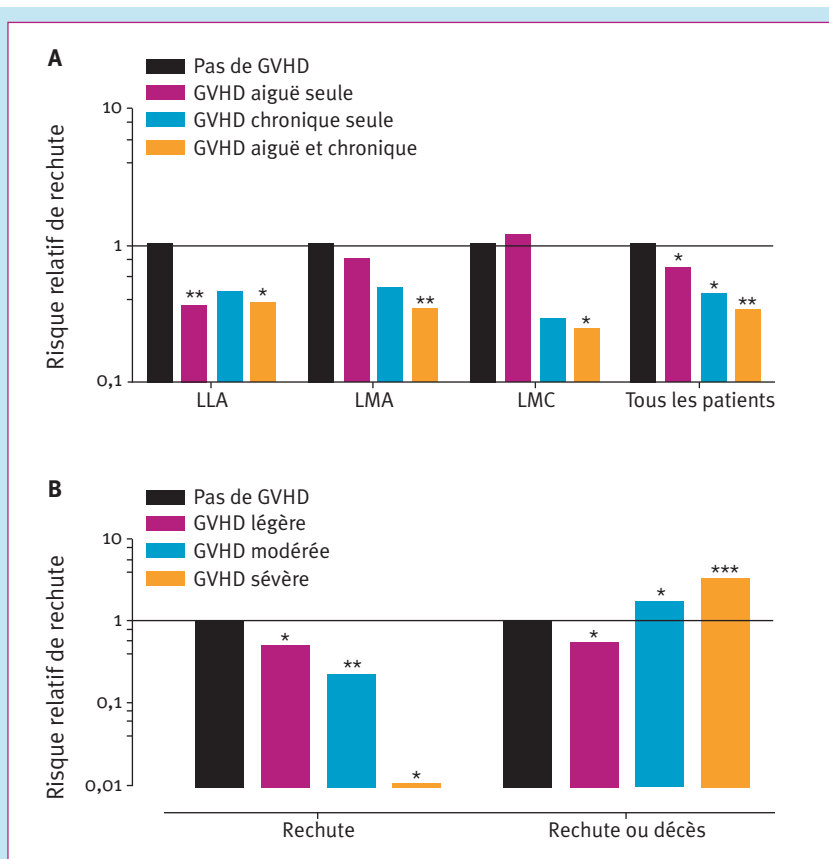
Pour estimer l'impact de la GVHD chronique sur le risque de rechute, il est nécessaire d'utiliser des modèles statistiques qui tiennent compte des patients qui meurent ou qui rechutent trop tôt pour développer une GVHD chronique (10). Typiquement, ces modèles requièrent les données d'un relativement grand nombre de patients. Deux modèles existent : l'analyse de type Landmark, et le modèle de Cox temps-dépendant. L'analyse de type Landmark, bien que statistiquement correcte, n'est pas idéale : d'une part, les patients qui meurent ou qui rechutent avant le jour étudié ne sont pas considérés, et d'autre part, les patients qui développent une GVHD chronique après le jour étudié sont considérés comme n'ayant pas de GVHD chronique. En revanche, l'analyse de Cox temps-dépendant du temps permet de considérer tous les patients dans le bon groupe, indépendamment du jour de début de la GVHD chronique.

### EFFET DE LA GREFFE CONTRE LA TUMEUR APRÈS GREFFE MYÉLOABLATIVE

Une large étude regroupant les données de 2 254 patients a étudié l'impact de la survenue

de la GVHD aiguë et/ou chronique sur le risque de rechute après greffe myéloablatrice en utilisant des modèles de Cox temps-dépendant (3). La survenue d'une GVHD aiguë seule, celle d'une GVHD chronique seule, et celle d'une GVHD aiguë et chronique étaient associées à une diminution significative du risque de rechute (figure 1A). La diminution du risque de rechute chez les patients atteints de GVHD chronique seule était observée tant pour les leucémies lymphoblastiques aiguës (RR: 0,4; p = 0,16) que pour les leucémies myéloblastiques aiguës (RR: 0,5; p = 0,12) ou chroniques (RR: 0,3; p = 0,16). En revanche, la GVHD chronique n'avait pas d'effet significatif

sur la survie sans progression, car le risque de rechute était contrebalancé par une augmentation du risque de mortalité liée à la greffe, alors que la survenue d'une GVHD aiguë était associée à une moins bonne survie sans progression en raison d'un risque nettement accru de mortalité liée à la greffe. Les auteurs ont ensuite analysé l'impact de la sévérité de la GVHD sur le risque de rechute et sur la survie sans progression (figure 1B). Une GVHD légère était associée à un risque de rechute et à un risque d'échec de la greffe (rechute ou décès) deux fois moindres, alors que les GVHD modérées ou sévères étaient associées à une diminution plus importante du risque de rechute (4 fois et 5 fois respectivement), mais aussi à une augmentation du risque d'échec de la greffe (1,5 fois et 3 fois respectivement).



**Figure 1A.** Effet de la survenue d'une GVHD aiguë ou chronique sur le risque de rechute après allogreffe myéloablatrice dans une étude analysant les données de 2 254 patients (3).

**Figure 1B.** Effet de la sévérité de la GVHD sur le risque de rechute et sur le risque d'échec de la greffe (rechute et/ou décès) dans la même étude.

GVHD légère: GVHD aiguë de grade I et/ou GVHD chronique légère; GVHD modérée: GVHD aiguë de grade II ou GVHD chronique modérée; GVHD sévère: GVHD aiguë de grade III-IV ou GVHD chronique sévère; LLA: leucémie lymphoblastique aiguë; LMA: leucémie myéloïde aiguë; LMC: leucémie myéloïde chronique; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

### EFFET DE LA GREFFE CONTRE LA TUMEUR APRÈS GREFFE AVEC UN CONDITIONNEMENT NON MYÉLOBLATEUR

L'allo-HCT est généralement précédée d'un régime de conditionnement comprenant de fortes doses de chimio-/radiothérapie. Ces régimes de conditionnement – dits “myéloablateurs” car ils détruisent la moelle osseuse du receveur de façon définitive – ne peuvent être proposés qu'à des patients jeunes, en bon état général de santé. Malheureusement, l'âge médian des patients lors du diagnostic d'une néoplasie hématologique susceptible de bénéficier d'une allo-HCT se situe plutôt entre 60 et 70 ans. Ces observations ont conduit à développer de nouveaux protocoles d'allogreffe après un régime de conditionnement non myéloablateur (c'est-à-dire ne détruisant pas totalement la moelle du receveur), encore appelée “allogreffe après conditionnement d'intensité réduite” ou “RIC-allo” (11-16). Ces protocoles se fondent sur une approche en deux étapes :

- administration d'un traitement très immunosuppresseur permettant de contrôler la réaction de l'hôte contre la greffe (afin d'éviter le rejet) et celui de la GVH;
- destruction des cellules malignes par l'effet de la greffe contre la tumeur.

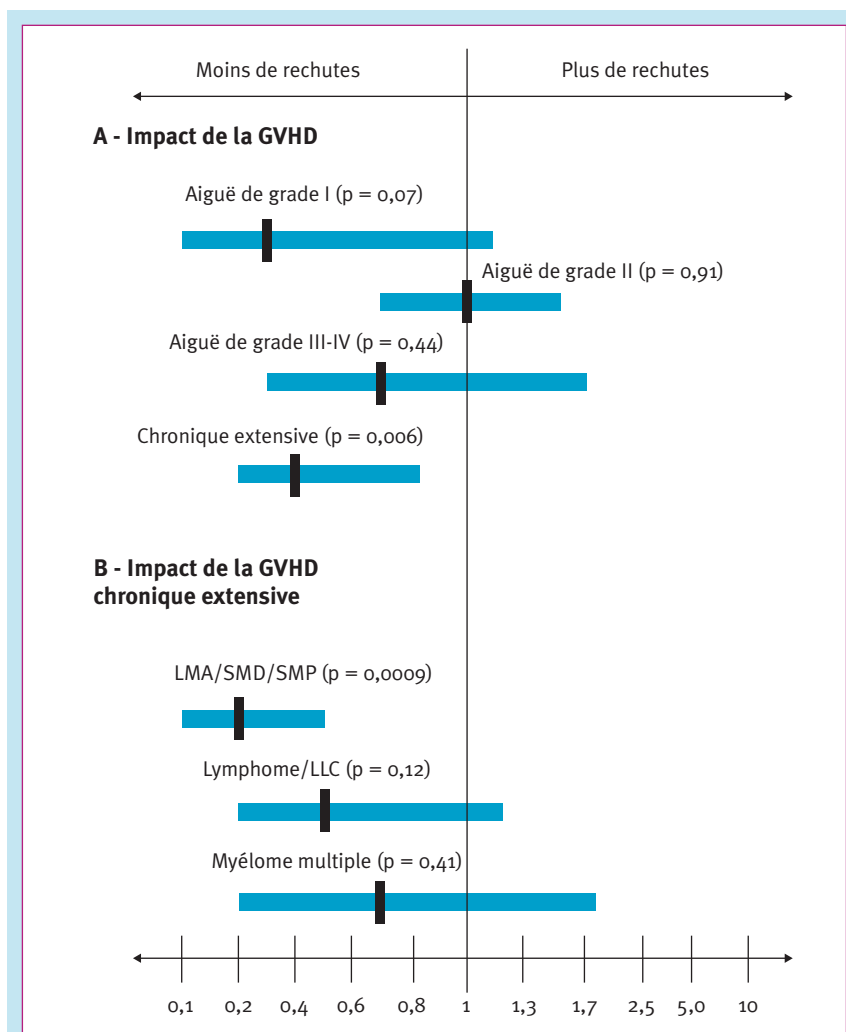
Une question importante dans le cadre des RIC-allo est donc de savoir si un certain degré de GVHD aiguë et/ou chronique est nécessaire ou souhaitable pour obtenir un effet antitumoral prolongé. Pour répondre à cette question, nous avons étudié, chez 322 patients ayant reçu une allogreffe après un conditionnement non myélo-

ablateur comme traitement de néoplasies hémato-logiques au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle : l'impact de la GVHD aiguë et chronique sur l'action antitumorale de la greffe, le risque de rechute, le risque de mortalité liée à la greffe et la survie sans progression (17). Nous avons observé que la GVHD aiguë de grade II ou III-IV n'était pas associée à une diminution du

risque de rechute mais était plutôt responsable d'une augmentation du risque de mortalité liée à la greffe et d'une moins bonne survie sans progression. En revanche, la GVHD chronique était associée à une augmentation de la probabilité d'obtenir une rémission complète après minigreffe chez les patients ayant une maladie mesurable au moment de la greffe, une diminution du risque de rechute (figures 2A et 2B) et une meilleure survie sans progression.

D'autres groupes d'investigateurs ont également étudié l'impact de la GVHD aiguë et/ou chronique sur les résultats des minigreffe. D. Valcarcel et al. (18) ont également observé une diminution du risque de rechute et une meilleure survie globale chez les patients ayant une GVHD chronique après RIC-allo en traitement d'une leucémie myéloïde aiguë. Des observations similaires ont été émises pour les patients ayant reçu une RIC-allo en traitement d'un myélome multiple (19).

On relève cependant dans toutes ces études une limitation importante : en effet, bien qu'elles démontrent une association entre l'effet de la greffe contre la tumeur et la GVHD chronique, elles ne démontrent pas que la survenue de la GVHD chronique est la cause de la diminution du risque de rechute. Afin de répondre à cette question, T. Nishida et al. (20) ont étudié les mécanismes de l'effet de la greffe contre la tumeur chez 12 patients ayant reçu une RIC-allo en traitement d'une leucémie lymphoïde chronique. Parmi les 12 patients, 8 ont atteint une rémission complète ou une très bonne rémission partielle après la greffe. De façon remarquable, des clones de lymphocytes T (CTL) reconnaissant les cellules leucémiques ont pu être identifiés chez ces 8 patients, mais pas chez les 4 patients qui n'ont pas répondu à la greffe. Ces CTL (CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>) étaient dirigés majoritairement contre de multiples antigènes mineurs d'histocompatibilité spécifiques du receveur, bien que dans certains cas des CTL CD8<sup>+</sup> spécifiques des cellules tumorales aient été également mis en évidence. Enfin, les antigènes mineurs d'histocompatibilité reconnus par les CTL du donneur étaient exprimés largement par les tissus non hématopoïétiques du receveur, ce qui explique probablement pourquoi tous les patients ayant obtenu une réponse complète après le 100<sup>e</sup> jour avaient également développé une GVHD chronique (ou une GVHD aiguë tardive), alors que le sujet qui avait obtenu une réponse complète dès le 90<sup>e</sup> jour avait présenté une GVHD aiguë au préalable.



**Figure 2A.** Effet de la survenue d'une GVHD aiguë ou chronique sur le risque de rechute après greffe non myéloablatrice dans une étude analysant les données de 322 patients (17). **Figure 2B.** Effet de la GVHD chronique sur le risque de rechute en fonction de la maladie de départ dans la même étude. Le rectangle noir montre le hazard-ratio et le rectangle bleu l'intervalle de confiance (IC<sub>95%</sub>) résultant d'un modèle de Cox temps-dépendant ajusté pour la sévérité de la maladie et les comorbidités.

LMA : leucémie myéloblastique aiguë ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; LLC : leucémie lymphoïde chronique.



## CONCLUSION

Plusieurs études semblent confirmer une relation statistique entre la survenue d'une GVHD chronique et une diminution du risque de rechute. De plus, une étude récente a démontré que l'élimination des cellules tumorales était provoquée (au moins dans certains cas) par les mêmes CTL que ceux causant la GVHD. Cette diminution du risque de rechute chez les patients atteints de GVHD chronique semble s'accompagner d'une amélioration de la survie et/ou de la survie sans progression après RIC-allo. De nombreuses approches visant à séparer l'effet de la greffe contre la tumeur de la GVHD sont en cours d'étude, parmi lesquelles l'administration de clones de lymphocytes T spécifiques d'antigènes présents uniquement sur les cellules hématopoïétiques et/ou tumorales du patient, l'administration d'anticorps monoclonaux couplés ou non à des toxines ou à des particules radioactives, ou encore l'utilisation de nouveaux médicaments dits "ciblés" (bortézomib ou lénalidomide chez les patients atteints de myélome multiple, inhibiteurs de mTOR chez les patients atteints de lymphome, ou azacytidine ou décitabine chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë). Enfin, de nouveaux protocoles de RIC-allo visant à favoriser l'effet de la greffe contre la tumeur ont été développés récemment avec un certain succès, montrant un faible risque de GVHD grâce à la génération d'un nombre important de cellules immunes régulatrices (lymphocytes T régulateurs et lymphocytes NKT) [16]. ■

## RÉFÉRENCES

- Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. *Br Med J* 1956;2:626-7.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N et al. (the Seattle Marrow Transplant Team). Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm Ch et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
- Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
- Riddell SR, Berger C, Murata M et al. The graft versus leukemia response after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Rev* 2003;17:153-62.
- Ruggeri L, Capanni M, Urbani E et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295(5562):2097-100.
- Baron F, Petersdorf EW, Gooley T et al. What is the role for donor natural killer cells after nonmyeloablative conditioning? *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):580-8.
- Miklos DB, Kim HT, Miller KH et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005;105(7):2973-8.
- Storer BE. Statistical considerations in studies of late effects in HCT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(Suppl.1):25-8.
- Giralt S, Estey E, Albitar M' et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89(12):4531-6.
- McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390-400.
- Mohty M, Bay JO, Faucher C et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood* 2003;102(2):470-6.
- Baron F, Baker JE, Storb R et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning. *Blood* 2004;104(8):2254-62.
- Michallet M, Le QH, Mohty M et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. *Exp Hematol* 2008;36(5):535-44.
- Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood* 2009;114(5):1099-109.
- Baron F, Maris MB, Sandmaier BM et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1993-2003.
- Valcarcel D, Martino R, Caballero D et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* 2008;26(4):577-84.
- Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(10):698-708.
- Nishida T, Hudecek M, Kostic A et al. Development of tumor-reactive T cells after non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15(14):4759-68.