

			
Unité d'onco- hématologie pédiatrique			
Définition et traitement de la GVH chronique			
Codification	: IT 3.3.2.11	Rédacteur	: S. Taque
Date d'application	: 08/08/2008	Approbateur	: Pr T. LAMY
N° de version du document	: 1	Gestionnaire	: N. Le Hello
Destinataires du document	Médecins du service hématologie adulte Médecins de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique		
Modifications depuis la version précédente	: NA		

But et objet

Définir les mesures diagnostiques et les modalités de traitement de la GVH (Graft versus host disease) chronique dans les greffes de CSH à conditionnement non atténué.

Exigences à appliquer

Ce protocole est destiné à tous les médecins (séniors et internes) et infirmières des services d'hématologie adulte et pédiatrique.

Responsabilités

Les médecins des services d'Hématologie sont responsables du diagnostic de GVH et de leurs prescriptions.

Les infirmier(e)s sont responsables de la surveillance du patient, du relevé des prescriptions, de la bonne administration des médicaments

Définitions

Réaction immunologique observée après une allogreffe de précurseurs hématopoïétiques ou après transfusion de produits sanguins labiles non irradiés chez des patients immunodéprimés, médiée par les cellules immunocompétentes du donneur contre certains organes du receveur.

GVH : réaction du greffon contre l'hôte

HLA identique : $\geq 10/12$ identités

Actions et méthodes**I. Définition de la GVH chronique**

La GVH chronique peut être limitée ou extensive

1 GVH limitée

- Anomalies de la cavité buccale avec biopsie positive, sans autre signe de GVH
- Ou anomalies modérées du bilan hépatique avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH
- Ou moins de 6 plaques de lésions papulo-squameuse, ou rash cutané limité, ou dépigmentation cutanée limitée touchant moins de 20% de la surface cutanée, avec éventuellement biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH.
- Ou syndrome sec oculaire (Schirmer \leq 5 mm), avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH
- Ou lésions vulvaires ou vaginales, avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH

2 GVH extensive

- Lésions de GVH d'au moins 2 organes, avec biopsies positives (si réalisées)
- Perte de poids d'au moins 15%, sans autre explication ni biopsie contributive
- Lésions cutanées étendues (plus de 20% de la surface cutanée), avec éventuellement biopsie cutanée positive
- Sclérose cutanée
- Onycholyse ou onychodystrophie avec biopsie de n'importe quel organe positive
- Fasciite
- Contractures, rétractions tendineuses dues à la GVH
- Bronchiolite oblitérante
- Anomalies du bilan hépatique et biopsie hépatique positive
- Biopsies du tractus digestif positives
- Index de Karnofsky $<$ 60% et signes de GVH

II Bilan spécifique

1. En cas de suspicion de GVHc cutanée

- Consultation spécialisée en dermatologie au CHU si besoin.
- Possibilité de réalisation de photographies pour juger de l'évolution et permettre la surveillance à long terme, notamment en cas de photothérapie.
- Biopsie à réaliser si lésion atypique pour établir le grade de la GVH (peau +/- cavité buccale)
- Recherche systématique de l'absence d'autres causes associées (origine médicamenteuse, infection virale ou mycologique)

2. En cas de suspicion de GVHc digestive

- Bilan de malabsorption (ex : fécalogramme, élastase fécale, clairance α 1 anti-trypsin, test au rouge Carmin, Mg, Ph, dosage oligo-éléments, albumine, pré-albumine).
- Avis gastro-entérologique si besoin.

3. En cas de suspicion de GVHc hépatique

- Bilan hépatique.
- Echographie +/- doppler hépatique.
- Sérologies virales (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV).
- NFS-Plaquettes, TP, TCA.
- Discuter d'une ponction biopsie hépatique (PBH) par voie transpariétale ou par voie transjugulaire, en cas de trouble de l'hémostase.
- Avis hépato si besoin.

4. En cas de suspicion de GVHc pulmonaire

- Radiographie de thorax.
- Scanner thoracique avec coupes fines et clichés en expiration.
- Epreuves Fonctionnelles Respiratoires avec mesure des volumes pulmonaires et de TLCO si âge >6 ans.
- Discuter d'une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (attention à une infection opportuniste concomitante).
- Avis pneumologique si besoin.

5. En cas de suspicion de GVHc ophtalmique

- Consultation spécialisée en ophtalmologie au CHU.
- Discuter de la pose de clous lacrymaux.

6. Score global de GVH chronique selon le nombre d'organe et la sévérité (NIH working group)

Nombre d'organes	GVHc légère	GVHc modérée	GVHc sévère
1 organe ou site	Score 1	Score 2	Score 3
2 organes ou sites	Score 1	Score 2	Score 3
3 organes ou plus		Score 1	Score 3
Atteinte pulmonaire		Score 1	Score 2

Score 0 : pas de symptôme, score 1 : symptôme léger, score 2 : symptôme sévère

III TRAITEMENT

1. Traitement immunosuppresseur de première ligne:

- Si le patient est toujours sous ciclosporine (NéoralTM) s'assurer qu'elle est prescrite à dose thérapeutique
- Si la ciclosporine avait été arrêtée :

- **GVH de novo** : reprise d'une corticothérapie par prednisone, 1 à 2 mg/kg/j en 2 prises par jour pendant 2 à 4 semaines puis arrêt rapide.
- **GVH quiescente ou progressive** : reprise de la ciclosporine à dose thérapeutique (6 mg/kg/j), en plus de la prednisone. Dès que la GVH est stabilisée, essayer de passer la corticothérapie en alternée (1 jour sur 2)
- **GVH extensive** : rehospitalisation pour perfusion de ciclosporine et de methyl prednisolone (0,5 à 1 mg/kg/j chez l'adulte et de 2 à 5 mg/kg/j chez l'enfant)

2. Traitement de seconde ligne :

Pas de traitement standardisé de 2^{ème} ligne .

Alternative thérapeutique à la ciclosporine :

- **Acide mycophénolique (Cell Cept™)** : 1 à 3 g/j en 2 prises chez l'adulte et 600 mg/m²/J en 2 prise par jour chez l'enfant.
- **Azathioprine (Imurel™)** : 1 à 4 cp/j ou 1 à 3 mg/kg/j (posologie pédiatrique) en 2 prises par jour
- **Pentostatine (Nipent™)** : chez l'adulte
- **Rituximab (Mabthéra™)** : 375 mg/m² 1 à 4 injections.
- **Anti TNF (Infliximab)** : 10 mg/kg IV tous les 15 jours. Efficacité possible dans les GVH cutanées réfractaires et les atteintes digestives.
- D'autres anticorps monoclonaux ont été utilisé tels qu les anti IL2 réceptors (CD25), anti CD-52, anti-CD147 et anti-CD3
- Pas d'étude randomisée disponible pour prouver que l'ajout d'un deuxième immunosuppresseur améliore l'effet de la corticothérapie.

3. Traitements associés :

3.1 En cas de GVHc cutanée

- **Moyens thérapeutiques :**

- Corticothérapie locale de niveau 3 (niveau 2 sur les paupières) en court courte. Plus efficace sur les lésions de type lichen.
Attention : contre indication en cas de lésions virales en cours.

- Photothérapie

- ☞ UVB thérapie : (UVB ayant une action immunomodulatrice puissante et non carcinogène, plus facile à manier que la PUVAthérapie)

- ☞ PUVA thérapie associant un psoralène (Méladinine™ ou Psoraderm™) par voie générale et une irradiation par UVA (ce type de photothérapie pénètre de façon plus profonde et est de ce

fait plus indiquée pour les lésions dermiques. Inconvénient = mauvaise tolérance de la Méladinine)

☞ Photothérapie extracorporelle (de mise en œuvre complexe chez le petit enfant).

- Thalidomide : effet anti-lymphocytaire et cicatrisant des plaies muqueuses

- **Indications** :

- GVH cutanée subaiguë ou chronique de faible intensité
 - 1 - corticothérapie locale + tacrolimus pommade (Protopic pommade 0,1 à 0,03%)
 - 2 - UVB thérapie (mais action très superficielle) ou photothérapie extracorporelle.
- GVH moyenne d'intensité : traitement systémique +
 - 1 - corticothérapie locale
 - 2 - PUVA thérapie, si bien supportée ou photothérapie extracorporelle sur des lésions lichénoïde. Attention risque de photosensibilisation avec la PUVAthérapie.
 - 3 - thalidomide si résistance
- GVH de forte intensité : traitement général +
 - 1 - corticothérapie locale
 - 2 - PUVA thérapie
 - 3 - thalidomide si progression +/- photothérapie extracorporelle

3.2 En cas de GVHc hépatique

Discuter d'un traitement associé par l'acide ursodeoxycholique (Délursan™)

3.3 En cas de GVHc pulmonaire

- Arrêt du tabagisme.
- Broncho-dilatateurs et corticoïdes inhalés.
- Kiné respiratoire de drainage et de renforcement musculaire.
- Traitement antibiotique en cas de germes pathogènes
(antibiothérapie par voie générale +/- par voie inhalée selon la nature du germe isolé).
- Traitement approprié de foyers infectieux rhino-sinusiens et / ou dentaires associés.
- Lutte contre la sécheresse buccale.
- Discuter de Macrolides, de N-acétylcystéine au long cours.

3.4 En cas de GVHc Ophtalmique

Discuter de la pose de clous lacrymaux.

3.5 Traitement adjuvant

Poursuite des traitements anti infectieux par ampicilline, cotrimoxazole et itraconazole chez les patients traités par corticoïdes.

Documentations et renvois

Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook. 5th edition. Chapter 11- Graft versus host disease : p228 – 233.

Enregistrements

Dossier greffe du patient