

	
<b>Unité d'onco-hématologie pédiatrique</b>	
<b>Diagnostiquer et traiter la GVH aiguë</b>	
Codification du document : IT 3.3.2.10	Rédacteur : Dr S. Taque
Date d'application : 15/06/2008	Approbateur(s) Dr V. Gandemer Pr T. Lamy de la chapelle
N° de version du document : 1	Gestionnaire : N. Le Hello
Destinataires du document : Service d'hématologie adulte et pédiatrique	
Modifications depuis la version précédente : NA	

**1 - But et objet**

Définir les mesures diagnostiques et les modalités de traitement de la GVH (greffon versus hôte) aiguë dans les greffes de CSH à conditionnement non atténué chez l'adulte et chez l'enfant.

**2 - Exigences à appliquer**

- Manuel jacie V3
- Recommandations du groupe pédiatrique de la SFGM-TC pour la réalisation des greffes de CSH pédiatriques dans les hémopathies malignes
- EBMT Handbook 2004 revised edition, Haemopoietic Stem Cell Transplantation.
- How I treat refractory acute GVHD. H. J. Deeg. Blood, 15 May; volume 19, number 10, p4119-p 4126.

**3 - 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.

**4 - Définitions****GVH : réaction du greffon contre l'hôte**

= 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.

HLA identique :  $\geq 10/12$  identités

## 5 - Actions et méthodes

### 5.1 – Manifestations cliniques et grades de sévérité de la GVH

#### V.1.1. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les signes de GVH aiguë apparaissent le plus souvent (*il y a des GVH cliniques aiguës débutant ou se poursuivant après J100*) avant J100 post greffe.

Ils sont essentiellement :

#### ❖ Cutanés (Annexe 1)

Lésions érythémateuses ou érythémato-oedémateuses, atteignant initialement souvent les paumes de mains et les plantes de pied, le derrière des oreilles et la face. Secondairement, selon l'intensité de la GVH, les lésions peuvent confluer en nappes. L'apparition d'une couleur rouge sombre, et a fortiori d'un décollement superficiel en « linge mouillé » signe une GVH sévère, équivalente à un syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique.

#### ❖ Digestifs

Diarrhée aqueuse, inodore, verdâtre, pouvant atteindre plusieurs litres par jour. Les formes sévères associent des crampes abdominales et/ou un iléus paralytique et/ou la présence de sang dans les selles. Les localisations digestives hautes isolées peuvent ne se manifester que par des vomissements.

#### ❖ Hépatiques

Augmentation de la bilirubine conjuguée avec tableau de cholestase. Dans un second temps élévation possible des transaminases.

#### ❖ Signes associés

Altération de l'état général, asthénie, fièvre entre 38 et 38.5°C, pancytopénie, amaigrissement. Dans les formes sévères, syndrome de fuite capillaire majeure.

#### V.1.2 Investigations

C'est un diagnostic essentiellement clinique. Cependant, surtout chez l'adulte, une biopsie cutanée, rectale ou digestive peut être réalisée. La biopsie digestive est surtout intéressante pour le diagnostic différentiel d'un colite à CMV, d'une toxicité des corticoïdes ou de la chimiothérapie.

**5.1.3. CLASSIFICATION ET GRADE DE SEVERITE DE LA GVH**

Rappel sur la surface cutanée :

Surface Corporelle	Jambe	Cuisse	Tête	OGE	Cou	Tronc	Fesse	Bras	Avant-bras	Main	Pied
<b>TOTAL</b>	7 %	9.5 %	7 %	1 %	2 %	26 %	2.5 %	4 %	3 %	3 %	3.5 %
Anté ou Post	3.5 %	4.75 %	3.5 %	/	1 %	13 %	/	2 %	1.5 %	1.5 %	1.75 %

Atteinte de chaque organe :

De façon habituelle la GVH aiguë est estimée en fonction de critères cliniques d'atteinte de chaque organe (système de Seattle, The Johns Hopkins Hospital)

Stade clinique	PEAU (éruption maculo- papuleuse)	INTESTIN	FOIE (taux de bilirubine) ( $\mu\text{mol/l}$ )
+	< 25% SC	Diarrhée > 500 ml/j (ou 10-15 ml/kg/j chez les <12 ans) ou nausées, anorexie ou vomissements	34-50
++	25-50% SC	Diarrhée > 1000 ml/j (ou 16-20 ml/kg/j chez les <12 ans)	51-102
+++	> 50% SC	Diarrhée > 1500 ml/j (ou 21-25 ml/kg/j chez les <12 ans)	103-255
++++	Erythrodermie généralisée Nécrolyse épidermique = Lyell	Diarrhée > 1500 ml/j (ou > 26 ml/kg/j chez les <12 ans) et douleurs abdominales +/- iléus +/- sang dans les selles	> 255

\*confirmation histologique nécessaire en cas de GVH du tube digestif haut

Un grade d'atteinte clinique est défini en fonction des différentes atteintes d'organe (cf tableau ci dessous)

Grade	Peau	Foie	Tube digestif	Etat clinique
I	1-2	0	0	Normal
II	1-3	1	1	Moyen
III	2-3	2-3	2-3	Très altéré
IV	2-4	2-4	2-4	Impotence complète

### 5.1.4 Classification histologique de la GVH aiguë

Il peut être nécessaire d'obtenir une graduation histologique, comme dans le tableau suivant :

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
1	Vacuolisation de la couche cellulaire basale	Nécrose de 25% des canaux biliaires	Nécrose focale de l'épithélium
2	Nécrose épidermique	Nécrose de 25 à 50% des canaux biliaires	Lésions diffuses d'épithélium
3	Dysjonction du derme et de l'épiderme	Nécrose de 50 à 74% des canaux biliaires	Ulcérations focales
4	Epidermolyse extensive	Nécrose > 75%	Ulcération diffuse

## 5.2 Traitement

### 5.2.1 GVH aiguë cutanée (grade I)

- Pas de traitement pour un grade I cutané
- Si besoin, utiliser une pommade stéroïde (Ex : Tridésone)
- Si GVH rapidement progressive, mettre en route un traitement systémique

### 5.2.2 GVH aiguë grade II-IV (après J14)

- **Traitement d'attaque chez l'adulte**
  - *Methylprednisolone (Solumédrol™) à la posologie de 1-2 mg/kg/j en 2 fois en IVL (pour une atteinte cutanée ou une atteinte digestive haute)*
  - *2 mg/kg/j en 2 fois en IVL (pour une atteinte hépatique ou digestive basse)*
  - *pendant 5 à 10 jours*
  -
- **Traitement d'attaque chez l'enfant**
  - *Methylprednisolone (Solumédrol™) à la posologie de 2 mg/kg/j*
  - *pendant 5 à 10 jours*



- *Infliximab (anti-TNF) (Remicade®) : 10 mg/kg par semaine*
- *Daclizumab (anti-CD25) (Xenapax®) : 5 mg/kg par semaine (3-4 jours après l'Infliximab)*
- *Anticorps anti R-IL2 inolimomab (Leukotac™) 0.4 mg / kg / j pendant 8 jours puis dose d'entretien si besoin (0.4 mg /kg x 3 / semaine)*

#### **b/ Traitement de troisième ligne**

On peut avoir recours à d'autres thérapies, telles que :

- *ATG 10 – 15 mg/kg en IVL ou 1 flacon / 10 kg de poids par jour en IVL sur 8 à 10 heures, pendant 3 à 10 jours*
- *photophérese extra corporelle*
- *Ac anti-CD20 (Rituximab®) : 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22*

#### **5.2.5 Traitement adjuvant**

- Soins locaux des lésions cutanées
- Nutrition parentérale complète, à jeun strict si atteinte digestive.
- Antiémétique
- Prophylaxie anti-microbienne y compris la prophylaxie anti-fongique
- Médicaments anti-diarrhéiques (codeine ou morphine en pompe)
- En cas de diarrhée sanglante ou de douleur abdominale sévère, perfusion d'octréotide (Sandostatine™ 1500 µg / j en IVC pendant 7 jours chez l'adulte, à revoir au cas par cas chez l'enfant). Arrêt du traitement à J7 si inefficace.
- Antalgiques de niveau 3 si besoin.

#### **6 - Documentations et renvois**

Haematopoietic Stem cell Transplantation - The EBMT handbook. 5<sup>th</sup> edition

#### **7 - Enregistrements**

- Dossier patient
- CR staff de greffe