

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.

Actions et méthodes

Manifestations cliniques et grades de sévérité de la GVH

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, pancytopenie, amaigrissement. Dans les formes sévères, syndrome de fuite capillaire majeure.

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.

1.3. Classification et grade de sévérité de la GVH

Rappel sur la surface cutanée :

Surface Corporelle	Jambe	Cuisse	Tête	OGE	Cou	Tronc	Fesse	Bras	Avant-bras	Main	Pied
TOTAL	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

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 glandulaire
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

2 - Traitement

2.1 GVH aiguë cutanée (grade I)

- Pas de traitement pour un grade I cutané
- Si besoin, utiliser une pommade stéroïde (Ex : Tridésanit)

- Si GVH rapidement progressive, mettre en route un traitement systémique

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 7 à 14 jours*
- *40 à 50 % de patients corticosensibles chez l'adulte)*
- *L'association des corticoïdes à l'acide mycophénolique n'a pas montré de supériorité en 1^{er} ligne.*

➤ **Traitement d'attaque chez l'enfant**

- *Methylprednisolone (Solumédrol™) à la posologie de 2 mg/kg/j*
- *pendant 7 à 10 jours*

➤ **Diminution du traitement**

- *Puis diminution, à adapter en fonction de la réponse. Si réponse : diminution progressive des doses à raison de 25% en moins de la dose précédente, jusqu'à la dose de 1 mg / kg / j. A noter qu'une atteinte digestive peut nécessiter un traitement prolongé à 2 mg/kg/j, avec une baisse très progressive des doses (10% par semaine environ, chez l'enfant).*
- *Remplacer dès que possible par de la **prednisolone** PO (80 mg IV methylprednisolone = 100 mg de prednisolone oral)*
- *La **ciclosporine** peut être suspendue tant que la corticothérapie est à une dose de 50 mg 1j/2 ou de 25 mg/j chez l'adulte, ou de 1 mg/kg 1jour/2 ou de 0.5 mg/kg/j chez l'enfant.*
- *Si la ciclosporinémie est basse, elle doit être adaptée pour obtenir un taux efficace compris entre 200 et 250 µg/l*
- *Tous les patients traités par des corticoïdes au long cours doivent recevoir une prophylaxie anti fongique par au moins de l'itraconazole ou du Posaconazole PO.*

2.3 GVH aiguë grade II-IV (avant J 14)

- *Méthylprednisolone (Solumédrol™)*

La GVH aiguë sévère ou la GVH suraiguë est une complication sévère associée à au moins 50 % de décès. Elle doit être diagnostiquée et prise en charge rapidement. Le traitement peut être débuté de la même façon que dans une forme modérée, mais en cas d'inefficacité ou de réponse partielle à la méthylprednisolone, le schéma suivant sera institué :

➤ **Chez l'adulte,**

- *Methylprednisolone IV 1000 mg/j pendant 2 – 3 jours*
- *puis 500 mg/j pendant 2 – 3 jours*
- *puis 250 mg/j pendant 4 – 6 jours*
- *puis 125 mg/j pendant 4 – 6 jours*
- *Photophérèse (PCE) extra corporelle : à discuter en plus des corticoïdes*

➤ **Chez l'enfant**

- *Méthylprednisolone IV 2 à 5 mg/kg/j IVL sur 4 à 6 heures pendant 3 à 10 jours*

N. B : critères de non réponse :

- **progression des symptômes après 3 jours de traitement**
- **absence de réponse après 5 à 7 jours de traitement**

2.4 GVH aiguë réfractaire

a/ Traitement de seconde ligne

La GVH aiguë réfractaire entraîne une mortalité de 70 à 80 % et est extrêmement difficile à prendre en charge. Chaque patient doit être traité de façon individualisée par un des séniors de l'unité. Les thérapies habituellement recommandées consistent en :

- **Ruxolitinib (anti JAK 1 et 2): (Jakavi ®) : 5 à 10 mg x 2 par jour PO pdt 1 mois. Si efficacité poursuivre pdt au moins 8 semaines et décroissance progressive.**
- **La photophérèse (PCE) extra corporelle: à raison de 2 à 3 séances par semaine puis 1 par semaine puis diminution progressive des séances semble avoir une meilleure action que les molécules ci-dessous**

L'infliximab, le Daclizumab, l'Inolimomab et l'Alemtuzumab aurait surtout un effet provisoire, avec une réponse moindre que la photophérèse et le Ruxolitinib.

Tableau Traitements de seconde ligne de la GVH aiguë

Traitement	dénomination	cible	posologie	ORR	ref	Remarques	Etude en cours
Photophorèse extracorporelle	ECP	T Lymphocytes	2 à 3 séances / sem pendant 4 sem	75% ORR, 53 % CR	Worel, Transfusion 2018		
Inhibiteur de mTOR	Sirolimus	mTOR, p34cdc2 Kinase, T Lymphocytes	Cible 4 à 8 ng/ml	60-90% ORR	Xhaard, BMT 2019		
	Everolimus	mTOR, p34cdc2 Kinase, T Lymphocytes	Cible 4 à 8 ng/ml				
Purin-synthesis	Mycophenolate mofetil	inosinmonophosphat Dehydrogenase	1g x 2J jour chez les adultes et 600 mg/m ² x 2/j en pédiatrie	28% RC, 48% ORR	Xhaard, BBMT 2012		
Inhibiteur de JAK	Ruxolitinib	JAK1/2	10 mg x 2/j chez les adultes et 2,5 mg x 2/j si < 25kg et 5mg x 2/ j si > 25kg	81 % ORR, 46 % CR	Jagasia, Immunotherapy 2018	infection risk esp. CMV, cytopenia, relapse risk	REACH
Anticorps spécifiques	ATG (lapin)	T Lymphocytes	0,5 mg/kg jusque 1 à 1,5 mg/kg/ j, dose cumulée 6 à 7,5 mg/kg	54% ORR	MacMillan BBMT 2002		
	Basiliximab	IL2 receptor	20 mg à J1 et J4	17-53% CR	Tan, Oncoimmunology 2017		
	Infliximab	TNFalpha	10 mg/kg/sem, 4 à 6 sem puis entretien	59-67% CR	Nygaard, BMT 2018		
	Etanercept	TNFalpha	0,4 mg/kg max 25 mg, 2 fois par semaine, max 5 sem	46% CR	Faraci BBMT 2019		
Autres agents	MTX	Cell proliferation	5mg/m2 hebdomadaire, 4 sem puis 5mg/m2 /15j, 12 sem	Pas de données récentes			MTX-aGVH
	Pentostatin	Cell proliferation	1,5 mg/m2 J1 à J3 puis J15 à J17	38% RC, 62% ORR	Cf mail	attention infections, TRM	
Microbiome	Fecal transplantation	Clostridia, T regs,...		50%RC, 65% ORR	Qi Frontier Immunol 2018		HERACLES

b/ Traitement de troisième ligne

Les molécules de seconde ligne qui n'ont pas été utilisées peuvent être utilisées également en 3^{ème} ligne.

2.5 Traitements symptomatiques de la GVH digestive

Le traitement d'une GVH digestive nécessite

- souvent une hospitalisation avec une hydratation intraveineuse,
- Prise en charge de la douleur y compris par les morphiniques ou la codéine.
- une alimentation parentérale et un repos digestif lors des GVH digestives de grade 3-4

- une prophylaxie antifongique.
- Supplémentation en immunoglobulines intraveineuses en accord avec les recommandations nationales et internationales (gammaglobulines < 4g/L).
- les traitements devront être administrés par voie intraveineuse préférentiellement afin de s'assurer de leur absorption.
- Dès l'amélioration des symptômes la reprise d'une alimentation orale et/ou entérale devra être favorisée
- Les antidiarrhéiques ayant une faible efficacité, les antisécrotoires pourront être utilisés à des doses plus élevées.
- Les inhibiteurs de la pompe seront préconisés lors de l'administration d'une corticothérapie et devant des vomissements répétés.
- En cas de diarrhées sanglantes ou de douleurs sévères, perfusion d'ocrotide sandostatine, 1500µg/j en IVC sur 7 jours chez l'adulte et à revoir au cas par cas chez l'enfant.
- Les corticoïdes topiques (beclométasone et budesonide), déjà utilisés dans le cadre de la GVH chronique, sont également administrés par certains centres en cas de GVH aiguë. (Hockenbery, blood 2007)
- La supplémentation en albumine n'est pas à réaliser de façon systématique mais peut être utile chez les patients ayant une hypoalbuminémie avec oedèmes. L'utilisation de diurétique devra s'orienter vers de l'aldactone et limiter les diurétiques de l'anse.
- L'utilisation de collecteurs rectaux peut être très efficace mais devra avoir une utilisation limitée chez les patients thrombopéniques du fait de risque d'ulcérations au pourtour du ballonnet. Ces dispositifs ne sont pas disponibles en pédiatrie.
- La réalisation d'une iléostomie de décharge est en cours d'évaluation.

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

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

Documentation et renvois

- Haematopoietic Stem cell Transplantation - The EBMT handbook 2019 .

Enregistrements :

- Dossier patient
- CR staff de greffe

Références:

Extracorporeal photopheresis as **second-line** therapy for patients with **acute graft-versus-host disease**: does the number of cells treated matter?

Worel N, Lehner E, Führer H, Kalhs P, Rabitsch W, Mitterbauer M, Hopfinger G, Greinix HT.
Transfusion. 2018 Apr;58(4):1045-1053. doi: 10.1111/trf.14506

Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-**refractory** GVHD: an introduction to the REACH trials.

Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbow B, Bubnoff NV.
Immunotherapy. 2018 Apr;10(5):391-402. doi: 10.2217/imt-2017-0156.

Etanercept as Treatment of Steroid-**Refractory Acute Graft-versus-Host Disease** in Pediatric Patients.

Faraci M, Calevo MG, Giardino S, Leoni M, Ricci E, Castagnola E, Lanino E.
 Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):743-748. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.017

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.

Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, Meyer RG, Gerbitz A, Hilgendorf I, Hildebrandt GC, Edinger M, Klein S, Halter J, Mousset S, Holler E, **Greinix HT**.
 Biol Blood Marrow Transplant. **2013** May;19(5):767-76. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.018

Clinical Use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of **Acute Graft-versus-Host Disease**.

Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Bönig H, Bader P.
 Transfus Med Hemother. 2019 Feb;46(1):27-34. doi: 10.1159/000496809

Combining therapeutic antibodies using basiliximab and etanercept for severe steroid-**refractory acute graft-versus-host disease**: A multi-center prospective study.

Tan Y, Xiao H, Wu D, Luo Y, Lan J, Liu Q, Yu K, Shi J, He J, Zheng W, Lai X, Zhu Y, Du K, Ye Y, Zhao Y, Zheng G, Hu Y, Han X, Zheng Y, Wei G, Cai Z, Huang H.
 Oncoimmunology. 2017 Jan 6;6(3):e1277307. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277307.

Combination Therapy with Inolimomab and Etanercept for Severe Steroid-**Refractory Acute Graft-versus-Host Disease**.

van Groningen LF, Liefverink AM, de Haan AF, Schaap NP, Donnelly JP, Blijlevens NM, van der Velden WJ.
 Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jan;22(1):179-82. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.039.

A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease.

Hockenbery **DM**¹, Cruickshank **S**, Rodell **TC**, Gooley **T**, Schuening **F**, Rowley **S**, David **D**, Brunvand **M**, Berryman **B**, Abhyankar **S**, Bouvier **M**, McDonald **GB**. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4557-63. Epub 2007 Jan 23.

Exigences à appliquer :

- Manuel jacie V6
- Recommandations du groupe pédiatrique de la SFGM-TC pour la réalisation des greffes de CSH pédiatriques dans les hémopathies malignes
- EBMT Handbook 20129revised edition, Haemopoietic Stem Cell Transplantation.

Modifications depuis la version précédente

Révision 2019 – les modifications apparaissent en rouge
 Intégration dans le logiciel Sherpa en date du 28/07/2021 – ancienne référence du document : IT 3.3.3.2.10

Circuit de validation

Rédaction	Approbation
S. Taque	Pr. Gandemer
Date de rédaction : [Date fin étape 1]	Date d'approbation : 05/02/2020 00:00:00