

But et objet

Définir les modalités de prophylaxie de la GVH dans les allogreffes de CSH de l'enfant et de l'adulte

Actions et méthodes

La prévention de la GVH dépend de la compatibilité HLA et dans une moindre mesure de la source du greffon. **Les modalités décrites ci-dessous sont les plus habituelles** mais peuvent être modulées en fonction des caractéristiques (ex : intolérance) du patient ou des protocoles de recherche clinique.

► Greffes médullaires/CSP apparentées HLA identiques : Ciclosporine « courte »

Administration de la Ciclosporine A I.V. :

La Ciclosporine A est débutée à J-1 de la greffe. La posologie initiale est de 3 mg/kg/j en perfusion continue sur 24 heures ou en discontinu (en 2 fois par jour). La voie I.V. est maintenue jusqu'à J14 voire plus longtemps en cas d'anorexie totale ou de troubles digestifs majeurs.

Administration de la Ciclosporine A per os :

La Ciclosporine A per os (utiliser le Néoral ®) est donnée en 2 prises par jour à la posologie de 6 mg/kg/jour.

Durée du traitement :

En l'absence de maladie du greffon contre l'hôte, le traitement par Ciclosporine A est poursuivi à doses pleines jusqu'à J60 de la greffe (sauf en cas de MRD positive, rechute, chimérisme défavorable), puis les doses sont diminuées progressivement sur 1 mois pour arrêt en 6 semaines.

Recommandations pour les ajustements de posologie :

- En fonction des dosages du médicament sur sang total, on adaptera la posologie de la manière suivante :
- Voie I.V ou per os : taux résiduels entre 100 et 200 ng/ml (150-400 ng/ml chez adulte)
 - La zone cible thérapeutique peut varier en fonction des pathologies et des protocoles

Le Tacrolimus est une alternative

La dose initiale en IVC varie entre 0.02 et 0.03 mg/kg par jour et la dose PO équivaut à 4 fois la dose en IV réparties en 2 prises journalières. Pour l'enfant âgé de moins de 6 ans, la dose per os (pas IV) est plutôt de 0.12 à 0.18mg/kg/ jour en 3 prises. Le taux cible à T0 est compris entre 5-15 ng/ml. Ce taux est à moduler en fonction du délai postgreffe. Il semble qu'il doive être plus élevé dans la période immédiate postgreffe.

► Greffes médullaires/CSP non apparentées : Ciclosporine « longue » + Méthotrexate « court » +/- SAL

Ciclosporine « longue » :

La Ciclosporine sera débutée à J-3 à la dose de 3 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures ou en discontinu (en 2 fois par jour). La voie I.V. est maintenue jusqu'à J14 voire plus longtemps en cas d'anorexie totale ou de troubles digestifs majeurs.

Administration de la Ciclosporine per os :

La Ciclosporine A per os (Néoral ®) est donnée en deux prises par jour à la posologie de 3mg/kg x 2/jour.

Durée du traitement :

Le traitement par la Ciclosporine est poursuivi à doses pleines jusqu'à J90-J100 après la greffe, puis les doses sont diminuées progressivement pour être arrêtées à J180.

Recommandations pour les ajustements de posologie :

En fonction des dosages du médicament sur sang total, on adaptera la posologie de la manière suivante :

- Voie I.V. ou per os : taux résiduels entre 200 et 300 ng/ml
- La zone cible thérapeutique peut varier en fonction des pathologies et des protocoles

Méthotrexate « court » :

- J+1 : 15 mg/m² I.V.
- J3, J6, +/-J11 : 10 mg/m² I.V.

Le Méthotrexate sera suivi 24 heures après injection, de Lederfoline I.V. (15 mg/m²) après les MTX
En cas d'altération des fonctions hépatiques ou de mucite grade III-IV, le Méthotrexate de J11 pourra être omis.

Sérum anti-lymphocytaire :

- ◆ Si la compatibilité HLA receveur/donneur est $\geq 10/12$: l'administration de sérum anti-lymphocytaire n'est pas obligatoire, et laissée à l'appréciation du clinicien en fonction de l'état de chaque patient.
- ◆ En cas de greffe 9/10, l'administration de sérum anti-lymphocytaire est obligatoire.

Deux formes pourront être utilisées :

- Thymoglobulines : 2,5 mg/kg/jour x 2 à 3 (dose totale : 5 à 7,5 mg/kg), (J-5), J-3, J-1 en perfusion I.V. de 8 heures, diluées dans glucose 5 % (50 ml de G5 pour 25 mg de Thymoglobulines).
- SAL Frésenius® : La dose conseillée est de 15-20 mg/kg/jour x 3 (dose totale : 45 mg/kg) jours J-5, J-3 et J-1. I.V. 8 heures, diluée dans glucose 5 %.

► **Greffes de sang placentaire non apparentées : Ciclosporine « longue » + Solumédrol ou MMF**

Pour les enfants de moins de 4 ans (ou patient avec un conditionnement sans irradiation corporelle totale)

Ciclosporine « longue » :

La Ciclosporine sera débutée à J-3 à la dose de 3 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures ou en discontinu (en 2 fois par jour). La voie I.V. est maintenue jusqu'à J14 voire plus longtemps en cas d'anorexie totale ou de troubles digestifs majeurs.

Administration de la Ciclosporine per os :

La Ciclosporine A per os (Néoral ®) est donnée en deux prises par jour à la posologie de 3mg/kg x 2/jour.

Durée du traitement :

Le traitement par Ciclosporine est poursuivi à doses pleines jusqu'à J90-100 après la greffe, puis les doses sont diminuées progressivement pour être arrêtées à J180.

Recommandations pour les ajustements de posologie :

En fonction des dosages du médicament sur sang total, on adaptera la posologie de la manière suivante :

- Voie I.V. : taux entre 200 et 300 ng/ml
- Per os : taux résiduels entre 200 et 300 ng/ml
- La zone cible thérapeutique peut varier en fonction des pathologies et des protocoles

Corticothérapie :

Utiliser la méthylprednisolone I.V. ou la prednisolone per os (ou encore prednisone per os) selon les possibilités d'alimentation orale.

J-5 à J+5 : 1 mg/kg/jour en deux prises

J+5 à J+18 : 1,5 mg/kg/jour en trois prises

J+19 à J+25 : 1 mg/kg /jour en deux prises
 J+26 à J+32 : 0,75 mg/kg/jour en deux prises
 J+33 à J+39 : 0,5 mg/kg/jour en une prise
 J+40 à J+46 : 0,25 mg/kg/jour en une prise
 J+47 : arrêt.

Pour les patients de plus de 4 ans

Ciclosporine « longue » :

La Ciclosporine sera débutée à J-3 à la dose de 3 mg/kg/jour en perfusion continue sur 24 heures ou en discontinu (en 2 fois par jour). La voie I.V. est maintenue jusqu'à J14 voire plus longtemps en cas d'anorexie totale ou de troubles digestifs majeurs.

Administration de la Ciclosporine per os :

La Ciclosporine A per os (Néoral ®) est donnée en deux prises par jour à la posologie de 3mg/kg x 2/jour.

Durée du traitement :

Le traitement par Ciclosporine est poursuivi à doses pleines jusqu'à J90-100 après la greffe, puis les doses sont diminuées progressivement pour être arrêtées à J180.

Recommandations pour les ajustements de posologie :

En fonction des dosages du médicament sur sang total, on adaptera la posologie de la manière suivante :

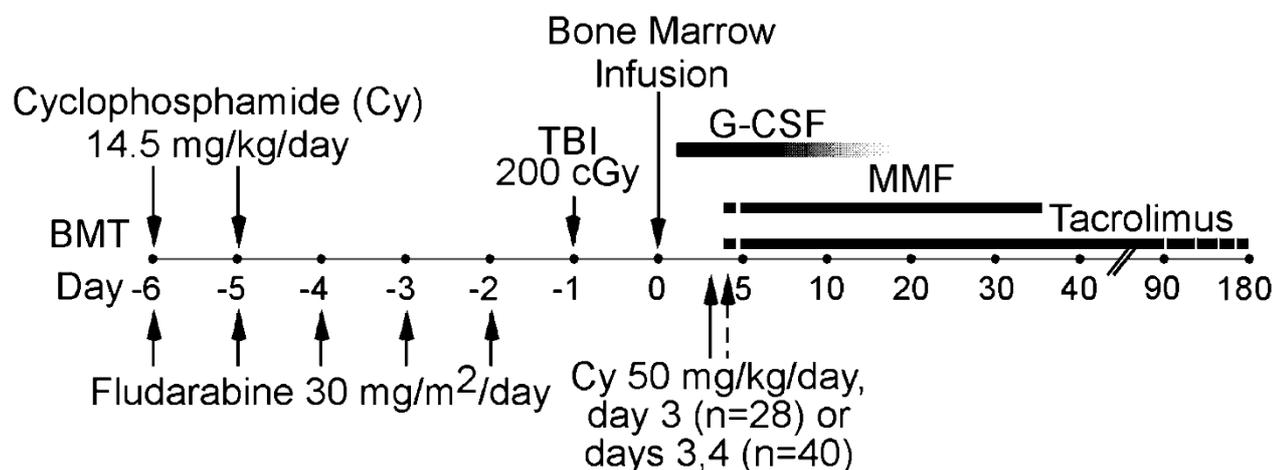
- Voie I.V. : taux entre 200 et 300 ng/ml
- Per os : taux résiduels entre 200 et 300 ng/ml
- La zone cible thérapeutique peut varier en fonction des pathologies et des protocoles
-

Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Le Cellcept® sera prescrit à 15 mg/kg x 3/j de J-3 à J30, sans dépasser 1g x 3/j *per os* si l'état du patient le permet ou par voie intraveineuse dans le cas contraire. En cas de survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte précoce, la poursuite du mycophénolate mofétil est possible.

► Greffes haploidentiques

Le cyclophosphamide postgreffe a vu le jour depuis l'apparition des greffes haploidentiques et en particulier l'expérience inaugurale de l'équipe de Baltimore qui inclut du cyclophosphamide post greffe suivi par tacrolimus+MMF



Le cyclophosphamide précoce postgreffe a l'avantage de dépléter les cellules T alloréactives hautement proliférantes en préservant les T regs mais son utilisation après un conditionnement myéloablatif reste à évaluer.

Dans les conditionnements myéloablatifs, le cyclophosphamide est donné en général à la dose de 50 mg/kg à J3 et J4 associé à de la CsA et du MMF.

► Conclusion

| Greffe MO/CSP apparentée HLA id | Greffe non apparentée HLA id | Greffe USP | « Haplo » |
|---------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Ciclo IV puis per os x 45 jours | Ciclo x 6 mois MTX (J1, J3, J6, +/-J11) | Ciclo/MMF | Cy 50 mg/kg J3-J4 Puis Tacro/MMF (Baltimore) |
| Ciclo/MTX | Ciclo/MTX /SAL Tacro/MTX Tacro/MTX/campath | Ciclo /prednisone Tacro/MMF | Cy /Sirolimus/MMF Mégadose CD34+ sélection |

Perspectives :

Nouveaux agents: Vorinostat, Tocilizumab, Jak inh, Mek inh, Pi3K inh, Aurora A...

Manipulation du greffon:

- sélection *in vitro* positive CD34+ ou négative CD3/CD19 sur colonne CliniMACS
- dépletion $\alpha\beta$ T et B
- +/- addition de T Reg

Exigences à appliquer

Conditionner et Evaluer le patient

Responsabilités

Médecins greffeurs

Définition

GVH : réaction du greffon contre l'hôte

HLA identique : $\geq 10/12$ identités

Documentation et renvois

- Recommandations du groupe pédiatrique de la SFGM-TC pour la réalisation des greffes de CSH pédiatriques dans les hémopathies malignes

Enregistrements



Prévenir la GVH

Codification : CHU-IT-4321

Version : 6

Emetteur : I-COPIIL JACIE

Date d'approbation : 29/06/2024 00:00:00

Pages : 5/5

- dossier patient
- CR staff de greffe

Références

- Immunosuppresseurs dans la prévention de la GVH: rapport de la SFGM-TC. Pathologie Biologie(2014) 197-203
- Prevention and treatment of acute GvHD. Messina C, Faraci M, de Fazio V, Dini G, Calò MP, Calore E; EBMT Paediatric Working Party. Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41 Suppl 2:S65-70
- EBMT handbook -2019revised Edition
- SoifferRJ et al. J Clin Oncol 2017
- Kroger N et al . N Engl J Med 2016
- Luznik L, HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide, BBMT 2008
- Zeiser R, Blazar BR. N Engl J Med. 2017
- Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, et al. Blood. 2014;124:638–44
- Locatelli F , et al. Blood 2017

Modifications depuis la version précédente

Revue 2019 – Changements en rouge

Intégration dans le logiciel Sherpa en date du 23/07/2021 –ancienne référence du document : IT_3.1.7.1

Intégration V6 le 04/05/2022

Circuit de validation

| Rédaction | Approbation |
|--|---|
| Pr V Gandemer, médecin responsable de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique | Pr V Gandemer, directeur du programme JACIE |
| Date de rédaction : [Date fin étape 1] | Date d'approbation : 29/06/2024 00:00:00 |