



HAL
open science

Réaction du greffon contre l'hôte: traitements et prise en charge à l'officine

Victor Lehouelleur

► **To cite this version:**

Victor Lehouelleur. Réaction du greffon contre l'hôte: traitements et prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03205556

HAL Id: dumas-03205556

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03205556>

Submitted on 22 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 04/09/2020

Par

LEHOUELLEUR Victor

**REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE :
TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE A
L'OFFICINE**

JURY :

Président : Mme SIX Isabelle, Maître de Conférence

**Membres : Mr GUILLAUME Nicolas, Maître de Conférence
Mme VILPOUX Catherine, Maître de Conférence
Mr CHASSANG Alban, Docteur en Pharmacie**

A mon directeur de Thèse, Mr Nicolas GUILLAUME
Maître de Conférence – Praticien Hospitalier au Laboratoire d’Histocompatibilité du
CHU d’Amiens

Je tiens tout d’abord à vous remercier d’avoir accepté d’être mon directeur de thèse et de faire partie de mon jury. Merci pour vos conseils et votre rigueur tout au long de ce travail.
Veuillez trouver l’expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A ma présidente de jury Mme Isabelle SIX
Maître de Conférence à l'UFR de Pharmacie d'Amiens,
Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

A Mme Catherine VILPOUX

Maître de Conférence à l'UFR de Pharmacie d'Amiens,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ainsi mon travail.
Un grand merci pour votre présence tout au long de mes études, de votre gentillesse et votre écoute. Trouvez ici le témoignage de ma profonde considération et de ma gratitude.

A Mr Alban CHASSANG

Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Mairie à Montdidier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ainsi mon travail.

Merci de m'avoir autant donné goût à cette profession, et de m'avoir tant fait confiance.

A mes parents,

Je tenais à vous remercier pour votre présence et votre soutien tout au long de mes études. Sans vous, je n'aurais pu réaliser tout cela, et j'espère que vous serez toujours fiers de moi.

A Henri et Jean,

Je vous souhaite tout le meilleur, que ce soit professionnellement ou personnellement. Je serai toujours là, quoi qu'il arrive.

A mon grand-père,

J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi. Merci de m'avoir autant apporté et encouragé au cours de mes premières années d'études. J'aurais tellement aimé partager ce moment avec toi.

A ma famille,

Un immense merci pour tout, d'avoir été présents dans les bons, comme dans les mauvais moments. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

A Suzon,

Merci d'être là et d'embellir autant mon quotidien. Tu m'es indispensable désormais.

Aux copains d'Amiens et d'ailleurs,

Bastien, Victoria, Pierre, Sébastien, Massiva, Hyacinthe, Julia, Baptiste, Adrien, Paul, Alban, Martin, Julie, Hortense, Louise, Sophie, Manon et tant d'autres.
Merci d'avoir rendu mes études inoubliables.

Aux équipes de Villers – Bretonneux et de Montdidier,

Merci d'avoir rendu mes journées de travail aussi agréables, et d'avoir participé activement à ma formation. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est surtout grâce à vous.

Table des matières

INDEX DES FIGURES	9
INDEX DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
Allogreffe	13
1. Principe.....	14
a. Définition	14
b. Complexe Majeur d’Histocompatibilité et Système HLA.....	14
c. Sources cellulaires	15
2. Indications.....	16
3. Complications	17
a. Réaction du greffon contre l’hôte.....	17
b. Rejet.....	17
c. Complications infectieuses	17
d. Autres complications	18
Réaction du greffon contre l’hôte	19
1. Généralités	20
a. Définition	20
b. Histoire.....	20
c. Formes de GvHD et critères de classification.....	20
2. Forme aiguë.....	22
a. Généralités	22
b. Physiopathologie	22
c. Signes cliniques et biologiques	26
d. Diagnostic	29
3. Forme chronique	30
a. Généralités	30
b. Physiopathologie	30
c. Signes cliniques et biologiques	35
d. Diagnostic	36
4. Biomarqueurs	38
a. Biomarqueurs associés au processus inflammatoire	38
b. Biomarqueurs associés aux cellules T	38
c. Biomarqueurs associés aux lésions endothéliales	39
d. Biomarqueurs associés au microbiote	39

e. Biomarqueurs associés à la cicatrisation.....	40
5. Complications	41
Traitements	42
1. Principaux traitements officinaux	43
a. Corticoïdes	43
b. Inhibiteurs de la Calcineurine	44
c. Méthotrexate	45
d. Mycophénolate Mofétil.....	46
2. Protocoles.....	47
a. Protocoles prophylactiques	47
b. Protocoles curatifs	49
Prise en charge hospitalière et à l’officine : cas concret	55
1. Présentation du patient.....	56
a. Informations générales.....	56
b. Antécédents	56
2. Historique médical	57
a. 2003 : Diagnostic de thrombocytémie essentielle.....	57
b. 2011 – 2015 : Myélofibrose secondaire : diagnostic et traitement.....	58
c. Août 2015 : GvH aigüe digestive.....	58
d. Septembre 2016 : GvH chronique.....	60
e. Janvier 2018 : Poussée de GvH chronique cutanée et ophtalmologique	60
f. Juin 2019 : Choc septique et décès du patient.....	61
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXES	69

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Localisation des molécules de CMH sur le chromosome 6

Figure 2 : Répartition des indications en France en 2017 des allogreffes apparentées (n=835) et non apparentées (n=923)

Figure 3 : Évolution de la répartition des indications d'allogreffe

Figure 4 : Chronologie des complications infectieuses des allogreffes de CSH

Figure 5 : Action des DAMPs au cours d'une GvHDa

Figure 6 : Action des PAMPs au cours d'une GvHDa

Figure 7 : Les différentes phases biologiques de la GvHDc

Figure 8 : Inflammation précoce et lésion tissulaire

Figure 9 : Inflammation chronique et dérégulation de l'immunité

Figure 10 : Réparation aberrante de tissu et fibrose

Figure 11 : Schéma de prise en charge de la GvHDc en photophérèse extracorporelle

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur, et d'origine de greffon, en 2017

Tableau 2 : Caractère aigu ou chronique de la réaction du greffon contre l'hôte selon la conférence du consensus du National Institutes of Health (NIH)

Tableau 3 : Classification de la sévérité de la GvHD aigüe selon le nombre et le degré d'atteinte des organes

Tableau 4 : Signes cliniques et biologiques de la réaction du greffon contre l'hôte aigüe

Tableau 5 : Classification de la GvHD aigüe selon le consensus de Seattle

Tableau 6 : Classification histologique de la GvHD aigüe

Tableau 7 : Signes cliniques et biologiques de la réaction du greffon contre l'hôte chronique

Tableau 8 : Biomarqueurs de la GvH en pré-greffe, avant l'apparition, et au début de la GvH

Tableau 9 : Principaux effets secondaires des corticoïdes

Tableau 10 : Principaux effets secondaires des inhibiteurs de la Calcineurine

Tableau 11 : Principaux effets secondaires des inhibiteurs du Méthotrexate

Tableau 12 : Doses et adaptations posologiques de l'association Cyclosporine/MTX dans le conditionnement myéloablatif géno- et phénoïdentique

Tableau 13 : Traitements médicamenteux de 1ère intention en cas de GvHDc

Tableau 14 : Traitements classiques de seconde intention en cas de GvHDc

Tableau 15 : Traitements biologiques en cas de GvHDc

Tableau 16 : Adaptations posologiques du Ruxolitinib selon le taux de plaquettes

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARN : Acide Ribonucléique
ATP : Adénosine Triphosphate
CE : Cellules Endothéliales
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns
EBV : Epstein-Barr Virus
GvHD : Graft versus Host Disease
GvHDa : Graft versus Host Disease Acute
GvHDc : Graft versus Host Disease Chronic
GvL : Graft versus Leukemia
HLA : Antigènes de Leucocytes Humains
IL : Interleukine
LT : Lymphocyte T
MMF : Mycophénolate Mofétil
MTX : Methotrexate
NIH : National Institutes of Health
NK : Natural Killer
PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns
TCR : Récepteur des Cellules T
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
VZV : Virus Varicelle-Zona

INTRODUCTION

De plus en plus d'hémopathies nécessitent, aujourd'hui, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En 2017, un peu plus de 1900 allogreffes ont été réalisées en France (Source : déclaration d'activités des centres de greffe). Cette technique consiste en l'injection de cellules souches d'un donneur sain, à destination d'un receveur malade. Cependant, cette thérapie n'est pas sans conséquences.

La réaction du greffon contre l'hôte est une complication majeure des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi, les cellules immunitaires contenues dans le greffon du donneur réagissent envers les différents organes du receveur.

Elle peut être aigüe ou chronique (selon principalement le délai d'apparition des symptômes), et plus ou moins grave selon les tissus atteints. Cette pathologie touche principalement trois organes : le système cutané, le foie et le tractus gastro-intestinal.

Certaines molécules, à visée immunosuppressive, ont montré un intérêt dans la prise en charge de la pathologie, que ce soit en préventif, ou bien même en curatif. Il n'est cependant pas rare de devoir adapter le traitement, les rechutes étant fréquentes.

Nous allons, dans un premier temps, nous pencher succinctement sur les allogreffes. Dans un second temps, nous détaillerons la réaction du greffon contre l'hôte : ses généralités, ses différentes formes et ses biomarqueurs. Puis, nous évoquerons les différents traitements utilisables en préventif et/ou en curatif. Enfin, pour conclure, nous appliquerons ce qui a été évoqué précédemment à l'aide d'un cas concret, suivi au CHU d'Amiens.

Première partie :

Allogreffe

1. Principe

a. Définition

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une immunothérapie, qui offre des perspectives de guérison aux hémopathies malignes (leucémies, lymphomes, myélomes), certaines tumeurs solides (certaines tumeurs de cellules germinales), ainsi qu'à divers troubles hématologiques (aplasie médullaire, myélodysplasie). Elle consiste en l'injection de cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur sain, à destination d'un receveur malade.

L'allogreffe diffère des autres greffes, par l'origine des cellules. En effet, dans le cadre d'une autogreffe, le donneur et le receveur sont le même individu.

L'efficacité thérapeutique repose sur deux principes¹ :

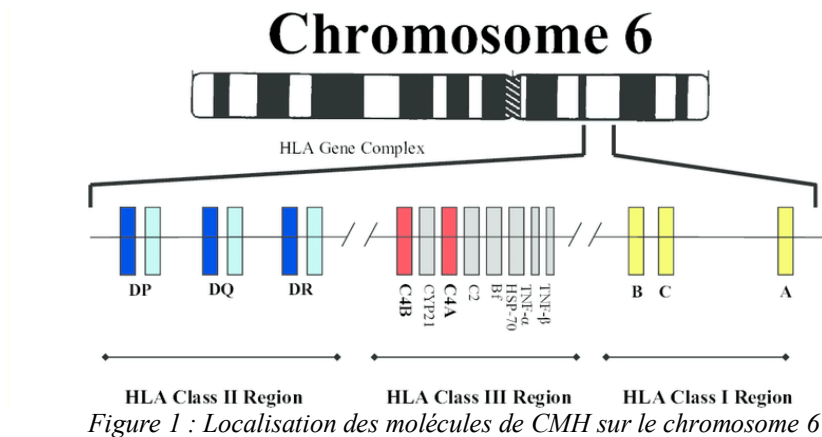
- Le « conditionnement », qui est à l'origine d'un effet myéloablatif et immunosuppresseur, permettant la prise de la greffe et la prévention du rejet. La durée du conditionnement est d'environ une à deux semaines, et est constituée d'une chimiothérapie, parfois associée à une radiothérapie.
- L'effet Graft vs Leukemia (GvL), qui permet la reconnaissance des cellules tumorales par les cellules immunitaires du greffon (principalement par les lymphocytes T), et la destruction de celles-ci.

Cependant, cette thérapie montre quelques limites : disponibilité d'un donneur HLA-compatible dans la fratrie (apparenté) ou non (non apparenté) ; et la toxicité induite par la Graft vs Host Disease (GvHD, réaction du greffon contre l'hôte).

b. Complexe Majeur d'Histocompatibilité et Système HLA

La compatibilité des Complexes Majeurs d'Histocompatibilités (CMH) humains entre le donneur et le receveur conditionne l'évolution favorable de la greffe. Ce complexe, propre à chaque individu, correspond aux Antigènes de Leucocytes Humains (HLA). Cette combinaison de gènes va ainsi coder pour des molécules qui vont assurer la fonction cellulaire de présentation de l'antigène.

Ces gènes se situent sur le chromosome 6² (Figure 1), plus spécifiquement au niveau de la région 6p21.3, et codent les molécules HLA de classe I (HLA A, B et C) et II (DR, DQ et DP). Ces différents gènes permettent l'exposition de peptides spécifiques aux lymphocytes T (LT) via les récepteurs des cellules T (TCR).



Pour les greffes de cellules souches périphériques, le choix du donneur consiste à rechercher une identité HLA 10/10, c'est à dire qu'il y a une compatibilité pour les deux allèles des cinq gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C, DRB1 et DQB1 entre le donneur et le receveur. En revanche, plus les CMH du donneur et du receveur diffèrent, plus la survenue et le degré de certaines complications sont élevées.

c. Sources cellulaires

Pour la réalisation de greffes de CSH, plusieurs sources sont utilisées³ (Tableau 1).

	Allogreffes apparentées	Allogreffes non apparentées	Total
Moelle osseuse	269	192	461
Sang périphérique	634	731	1365
Sang de cordon	1	75	76
Total	904	998	1902

*Tableau 1 : Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur, et d'origine de greffon, en 2017
(Source : déclaration d'activités des centres de greffe)*

La source de CSH la plus utilisée provient du sang périphérique (71% des allogreffes réalisées en France en 2017). Bien que, physiologiquement, le sang périphérique contient peu de CSH, c'est une source privilégiée par sa reconstitution hématologique plus rapide que les autres sources potentielles.

La moelle osseuse est une autre source de CSH. Elle est prélevée au niveau des crêtes iliaques du donneur. Elle est préférée pour traiter des hémopathies non malignes.

Enfin, le sang de cordon peut également être utilisé dans le cadre d'allogreffes, très majoritairement non apparentées.

2. Indications

La répartition des indications des allogreffes sont répertoriées à l'aide des diagrammes suivants³ (Figure 2).

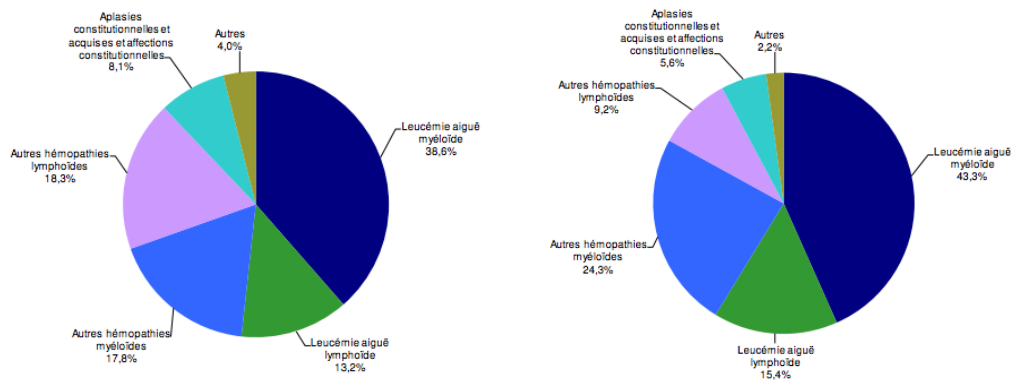


Figure 2 : Répartition des indications en France en 2017 des allogreffes apparentées (n=835) et non apparentées (n=923)
(Source : Base ProMISe, extraction du 30 Juin 2018)

L'indication principale de l'allogreffe est la leucémie aiguë myéloïde, que ce soit en cas d'allogreffe apparentée (38,6%), mais également en cas d'allogreffe non apparentée (43,3%), soit 722 greffes en 2017. Cette pathologie est de nature cancéreuse, et induit une insuffisance médullaire chez le sujet atteint.

Les autres indications pour lesquelles une allogreffe est justifiée sont :

- Certaines hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde aiguë et lymphome malin non hodgkinien)
- Certaines hémopathies myéloïdes (myélofibrose notamment)
- Diverses aplasies constitutionnelles ou acquises

L'évolution de la répartition des indications des allogreffes est indiquée dans le graphe suivant³ (Figure 3).

Le pourcentage d'allogreffes réalisées pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ne cesse d'augmenter, avec une augmentation de plus de 12% entre 2003 et 2017.

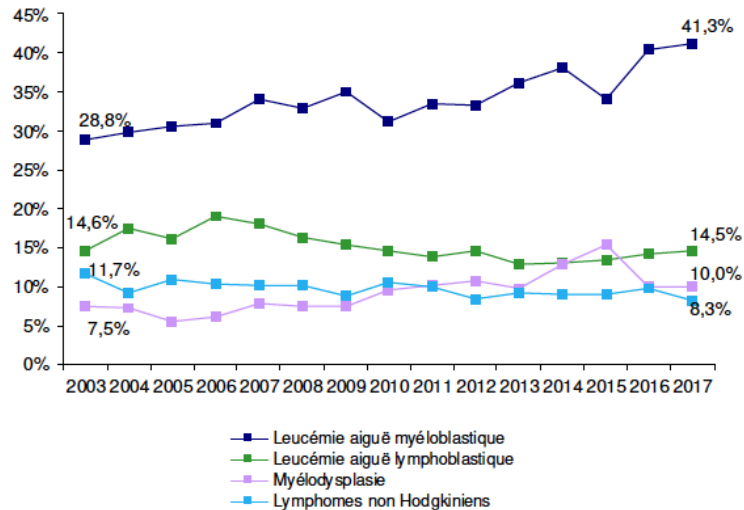


Figure 3 : Évolution de la répartition des indications d'allogreffe
(Source : Base ProMISe, extraction du 30 Juin 2018)

3. Complications

a. Réaction du greffon contre l'hôte

La complication majeure des allogreffes de CSH en termes de sévérité et de morbidité est la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD). Le pronostic de la GvHDa dépend de sa gravité, elle-même liée au stade : la survie à 5 ans est de 25% pour une GvH grade III et de 5% pour une GvH grade IV⁴. Les cellules immunitaires du donneur, contenues dans le greffon, attaquent les différents tissus et organes du receveur. Il en existe deux formes : une forme aiguë, et une forme chronique.

b. Rejet

Le risque de rejet reste assez rare, mais il est à prendre en compte. Sa survenue est intimement liée au degré de compatibilité entre les CMH du donneur et du receveur, ou encore un taux de lymphocytes T trop faible^{5,6}. L'indication et sa sévérité peuvent également influencer sur l'apparition d'une rechute⁷.

c. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont récurrentes chez les patients ayant eu recours à une allogreffe de CSH. Ces différentes infections sont représentées chronologiquement dans la figure 4.

En effet, plusieurs mécanismes entrent en jeu, et le type d'infection contractée peut varier selon ces critères⁸ :

- L'aplasie médullaire faisant suite au conditionnement et la neutropénie qui en résulte favorisent les infections précoces (au cours du premier mois).

- L'asplénie fonctionnelle, qui se définit par l'absence d'une rate fonctionnelle, favorise les infections à germes encapsulés et les virus (CMV, EBV)
- La prise de corticoïdes au long cours peut favoriser la survenue d'infections fongiques

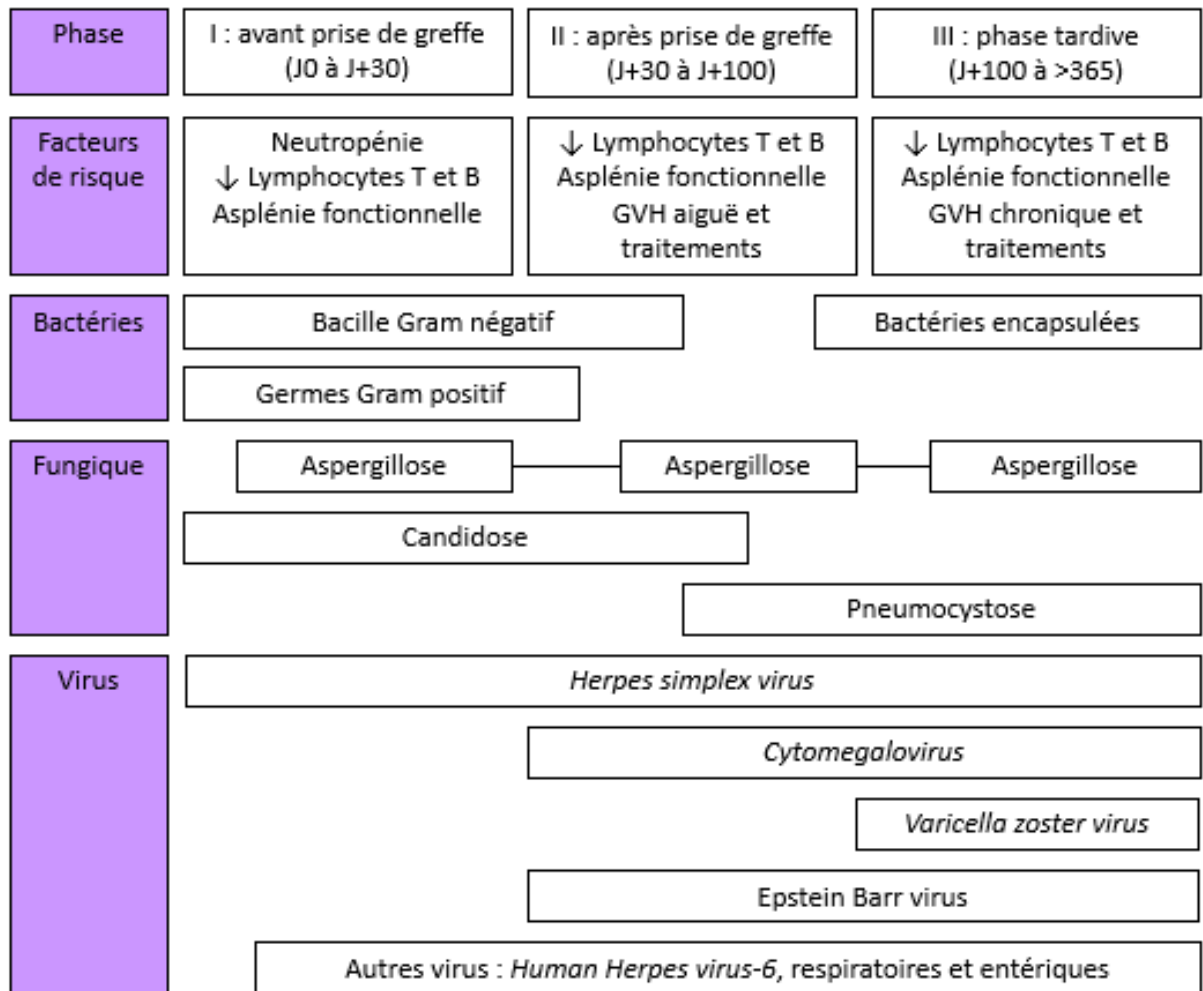


Figure 4 : Chronologie des complications infectieuses des allogreffes de CSH⁸

Une prophylaxie antibactérienne, antivirale et/ou antifongique peut alors être justifiée selon divers critères (âge, présence/absence de certains antigènes, disparité des CMH)^{9,10}.

d. Autres complications

Hormis les complications indiquées précédemment, le receveur peut développer des complications liées à la toxicité induite par les différents traitements, notamment au niveau rénal, ou encore des perturbations endocriniennes.

Seconde partie :

Réaction du greffon contre l'hôte

1. Généralités

a. Définition

La réaction du greffon contre l'hôte, ou Graft vs Host Disease (GvHD) est la complication majeure de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, à la fois en termes de fréquence, mais également de gravité.

Elle se caractérise comme une réaction allogénique, dans laquelle les cellules immunitaires du donneur réagissent envers différents tissus du receveur. Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules épithéliales de l'hôte à la suite de réactions inflammatoires en cascade débutant lors du conditionnement. Trois organes sont majoritairement concernés : la peau (éruption cutanée, dermatite), le foie (hépatite, ictère), et le tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, diarrhée). Un ou plusieurs de ces organes peuvent être atteints.

b. Histoire

Elle est décrite pour la première fois dans la littérature par Rupert E. Billingham, dans une publication de 1966¹¹.

Il y formule trois conditions pour que cette pathologie se développe :

- Le greffon doit contenir des cellules immunologiquement compétentes
- Le receveur doit exprimer des antigènes qui ne sont pas présents chez le donneur
- Le receveur ne doit pas être en capacité d'éliminer les cellules transplantées

Cependant, l'importance de la GvHD n'est appréciée qu'à partir de 1970, lorsque des avancées significatives dans les survies post-greffes ont été observées.

c. Formes de GvHD et critères de classification

Deux formes cliniques de GvHD ont été définies :

- Une forme dite aigüe, qui survient dans les 100 premiers jours suivant l'allogreffe
- Une forme dite chronique, qui survient au-delà des 100 premiers jours suivant l'allogreffe

Cette frontière entre les formes aigües et chroniques a été fixée arbitrairement à 100 jours en 1980 par le groupe de Seattle¹². Cependant, cette classification présente des limites :

- La forme chronique peut présenter des signes cliniques d'une forme aigüe
- L'évolution des allogreffes par l'introduction de certaines techniques (conditionnement à intensité réduite notamment) ainsi que l'injection de lymphocytes du donneur en post-greffe favorisait l'apparition de signes de GvH aigüe chez le receveur après le troisième mois

Cette classification est encore, à l'heure actuelle, largement utilisée, bien que pas totalement réaliste.

De part ces limites, un groupe de travail mené par Alexandra H. Filipovich¹³ a proposé une nouvelle classification (Tableau 2) qui distingue une forme aigüe d'une forme chronique sur la présence et/ou l'absence de signes cliniques et biologiques typiques.

Caractère aigüe ou chronique		Survenue des symptômes	Présence de signes de forme aigüe	Présences de signes de forme chronique
GvH Aigüe	Classique	< 100 jours	Oui	Non
	Persistante	> 100 jours	Oui	Non
	Récurrente	/	/	/
	Survenue tardive	/	Oui	/
GvH Chronique	Classique	Sans limite	Non	Oui
	Syndrome de superposition	Sans limite	Oui	Oui

Tableau 2 : Caractère aigu ou chronique de la réaction du greffon contre l'hôte selon la conférence du consensus du National Institutes of Health (NIH)

2. Forme aigüe

a. Généralités

La réaction du greffon contre l'hôte aigüe (GvHDA, Graft vs Host Disease Acute) est responsable de nombreuses complications, pouvant conduire au décès du receveur, à la suite d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle touche principalement trois organes : la peau, le foie et le tube digestif (estomac, intestin, colon).

On estime que 30 à 70% des bénéficiaires d'allogreffe développent une GvHD aigüe, avec une incidence à 40% avec un donneur apparenté HLA, et 60% avec un donneur non apparenté¹⁴.

Il existe différents types de formes aigües de la pathologie. Tout d'abord, la forme classique se caractérise comme se déclarant dans les 100 jours suivant la greffe, avec uniquement des signes de la forme aigüe. Il existe aussi une forme dite persistante, qui ne s'exprime que par des signes de la forme aigüe, mais cette fois au-delà des 100 jours post-greffe. Enfin, deux formes atypiques ont été décrites : récurrente, et de survenue tardive.

Une autre manière de décrire cette forme aigüe est de la classer selon le nombre et l'atteinte des organes impliqués (Tableau 3). Ainsi, plusieurs grades sont décrits, du grade I (de la plus légère), à IV (la plus grave). Les patients ayant une GvHD aigüe de grade III - IV ont tendance à avoir un pronostic beaucoup plus défavorable, et un taux de survie plus faible.

Grade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	Altération de l'état général
I	+ à ++	0	0	0
II	+ à +++	+ foie ou tube digestif		Discrète
III	++ à +++	> ++ foie ou tube digestif		Marquée
IV	Toute atteinte > ++ avec retentissement sévère sur l'état général			Sévère

Tableau 3 : Classification de la sévérité de la GvHD aigüe selon le nombre et le degré d'atteinte des organes¹⁵

b. Physiopathologie

La physiopathologie de la forme aigüe n'a pas été totalement élucidée. Cependant, quelques mécanismes immunitaires ont été mis en évidence par certaines études.

i. Phase précoce de la GvH aigüe

Initialement, un processus pro-inflammatoire se met en place, avec deux types de molécules :

- Les DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) : motifs moléculaires associés au danger, ce sont des biomolécules provenant de l'hôte, qui peuvent initialiser et perpétuer une réponse inflammatoire à la suite de dégâts cellulaires de nature non infectieuse¹⁶. L'impact de ces molécules dans la pathogénicité de la GvHD aigüe a été mis en évidence en 2010.

On y retrouve notamment l'ATP (responsable de l'activation des récepteurs P2X7 et P2Y2, et de la protéine NLRP3), l'acide urique (également responsable de l'activation de la protéine NLRP3), l'IL-33, l'HMGB-1.

- Les PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) : motifs moléculaires associés au pathogène. Ces molécules sont dérivées de bactéries, champignons et de virus, et activent les cellules immunitaires innées, y compris les cellules dendritiques CD103+ dérivées du donneur, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles. L'impact de ces molécules dans la pathogénicité de la GvHD aigüe a été mis en évidence dans les années 1970¹⁷.

1. Les DAMPs

Les DAMPs sont libérées dans l'espace extracellulaire en cas de lésion tissulaire directement par l'hôte, ce qui active le système immunitaire (Figure 5).

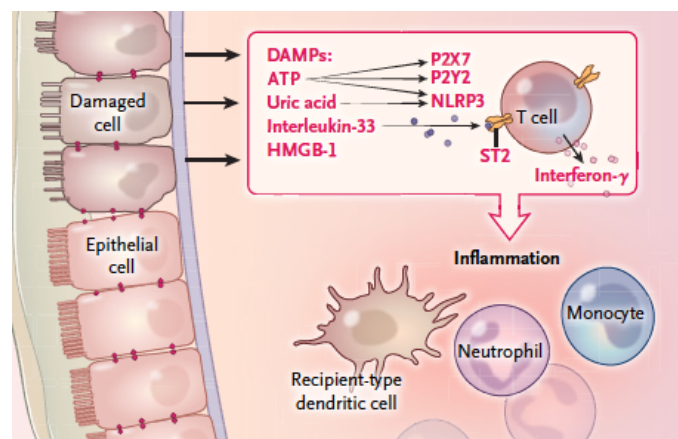


Figure 5 : Action des DAMPs au cours d'une GvHDa¹⁸

Tout d'abord, l'ATP a un rôle primordial dans la physiopathologie de la GvHD aigüe. En effet, l'ATP extracellulaire active les récepteurs purinergiques P2X7¹⁹ et P2Y2²⁰, et renforce ainsi la pathologie.

L'ATP est métabolisé par l'éctonucléotidase CD39 (exprimée par les cellules endothéliales et immunitaires) en adénosine monophosphate, puis en adénosine anti-inflammatoire (au moyen de CD73, exprimée par le colon, le foie, les poumons, les cellules endothéliales et les leucocytes). Par conséquent, un déficit en CD73 amplifie la survenue de GvHD aigüe²¹.

D'autres DAMPs influent sur l'incidence et/ou la gravité de la GvHD.

Chez la souris, l'ATP et l'acide urique peuvent activer le récepteur cytosolique NLRP3. Suite à son activation, NLRP3 assemble un complexe oligomérique nommé inflammasome, formant une plateforme d'activation pour la caspase-1. La protéase caspase-1 contrôle alors la maturation et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et peut déclencher une forme de mort cellulaire nommée pyroptose²².

L'HMGB-1 est une protéine constitutive de la chromatine, qui est également augmentée dans la forme aigüe de la réaction du greffon contre l'hôte^{23,24}.

L'IL-33 a également un rôle dans la GvH. L'administration de cette protéine au cours d'une GvH favorise la production d'interféron- γ , tandis que le blocage de l'axe IL-33/ST-2 peut réduire les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et l'intensité de la GvH²⁵.

2. Les PAMPS

Les PAMPS sont des molécules provenant de micro-organismes qui vont, comme les DAMPs, activer la réponse inflammatoire chez l'hôte (Figure 6).

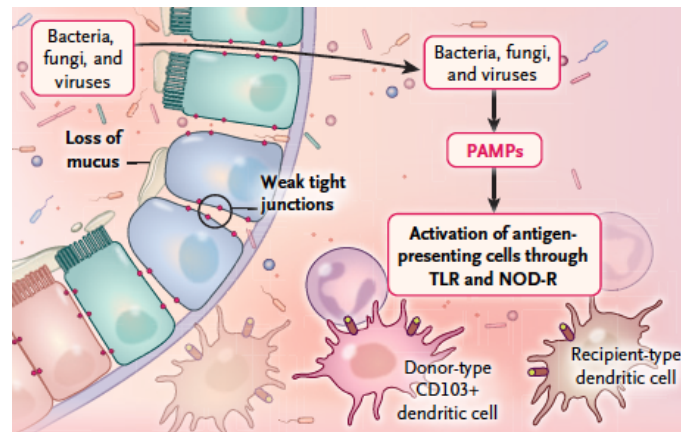


Figure 6 : Action des PAMPs au cours d'une GvHD¹⁸

Au cours d'une réaction du greffon contre l'hôte chez un individu, la majeure partie des PAMPS activés proviennent de bactéries : les récepteurs de type Toll (TLR) ainsi que les récepteurs de type NOD (NLR). Ces récepteurs peuvent activer les CPA de l'hôte.

Aujourd'hui, les nouvelles technologies développées permettent de prédire quelles bactéries vont amplifier ou, au contraire, empêcher la survenue d'une GvH^{26,27}.

Des études sur des modèles murins ont démontré qu'une GvHD induit une dysbiose²⁸, mais également qu'une dysbiose du microbiote intestinal augmentait le risque de décès chez l'Homme et la souris²⁹.

Le butyrate, qui est un acide gras à chaîne courte généré par la fermentation bactérienne des polysaccharides, est un inhibiteur de l'histone désacétylase, permet l'inhibition des fonctions immunitaires et allostimulantes de l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) dépendantes de STAT-3³⁰. L'IDO provoque une déplétion du tryptophane, acide aminé essentiel, qui entraîne l'apoptose par les LT sur les sites d'expression de l'IDO, tel que le colon³¹.

Les PAMPS provenant des organismes du règne fongique et des virus ont également un impact sur la gravité de la GvHD, mais à moindre échelle³².

ii. Interaction lymphocytes T – CPA

L'événement clé au cours du processus pathologique d'une GvH aigüe est l'interaction entre les lymphocytes T du donneur avec les CPA de l'hôte.

Les cellules T sont les principaux effecteurs de la mort cellulaire tissulaire ciblée pouvant être médiées par l'expression du ligand FAS, membre de la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF) d'une part, mais également par la libération de contenus granulaires intracellulaires, notamment le granzyme B, une sérine protéase et la perforine, une protéine cytolytique formant des pores³³.

Lorsque seules les molécules de classe CMH de l'hôte et du donneur sont incompatibles, les cellules T CD8 + du donneur seules sont suffisantes pour induire la GvHD.

Lorsqu'il existe des disparités dans les antigènes d'histocompatibilité mineurs, les cellules T CD8 + nécessitent des interactions apparentées ou directes avec les tissus cibles de la GvHD. Les cellules T CD4 + peuvent provoquer la GvHD par le biais d'interactions avec le CMH de classe II seul ou avec des peptides antigènes d'histocompatibilité mineurs³⁴. Contrairement aux cellules T, les lymphocytes Natural Killer (NK) réduisent l'incidence et la gravité d'une GvHD aigüe en éliminant les CPA de l'hôte^{35,36}.

En plus de nécessiter l'activation de leurs récepteurs, les cellules T ont besoin d'une costimulation. Le rôle de plusieurs voies de costimulation dans la GvHD aigüe a été étudié. Ces voies comprennent les voies de régulation positives CD28 et ICOS (CD278)³⁷, les récepteurs de la superfamille TNFR CD40L (CD154), OX40 (CD134) et 4-1BB (CD137), ainsi que les voies de régulation négatives anticytotoxiques associées à un lymphocyte T4 (CTLA-4) (CD152), mort programmée 1 (PD-1) (CD279)–PD-L1 (CD274)³⁸ et B7-H3 (CD276)³⁹, notamment.

Le troisième signal d'activation et de survie des lymphocytes T dépend des cytokines. Plusieurs d'entre elles jouent un rôle dans la pathogenèse de la GvHD, notamment l'interleukine-1 β et les cytokines de lymphocytes T auxiliaires de type 1 (interféron- γ , interleukine-2 et TNF). Le stade de différenciation des cellules T (devenir des cellules T naïves, effectrices ou mémoire) est décisif pour leur capacité à provoquer une GVH aigüe.

Dans les modèles murins de GvHD aiguë, les LT CD4+ à mémoire sont moins susceptibles de provoquer une GvHD aigüe que les LT CD4 + naïves⁴⁰.

La L-sélectine (CD62L) et le récepteur de la chimiokine CCR7 dirigent les cellules T naïves vers les ganglions lymphatiques dans lesquels l'amorçage a lieu par interaction avec les cellules CD11b et CD103 dérivées du donneur, cellules dendritiques ayant migré du côlon vers les ganglions lymphatiques mésentériques⁴¹.

La différenciation et la prolifération des lymphocytes T au cours de la GvHD nécessitent de multiples sources d'énergie pour suivre le rythme des demandes métaboliques élevées. La glycolyse aérobie est essentielle à la réponse lymphocytes T effecteurs de la GvHD⁴². Dans certaines études, il a également été démontré que ces cellules T utilisaient la phosphorylation oxydative et l'oxydation d'acides gras^{42,43}, répondant ainsi à des besoins énergétiques vitaux auxquels la glycolyse seule ne pouvait répondre.

Le ciblage de ces voies métaboliques en thérapeutique et donc l'inhibition de la glycolyse, de l'oxydation des acides gras, de la phosphorylation de l'oxydation ou de la glutaminolyse ou par la privation d'acides aminés essentiels (notamment tryptophane ou de l'arginine) peut réduire le rythme rapide de la prolifération des cellules T responsable de la GvH aigüe⁴⁴. Des études plus récentes montrent que le régulateur négatif PD-1 supprime la glycolyse, nécessaire aux réponses des cellules T effectrices, et favorise la lipolyse et l'oxydation des acides gras⁴⁵.

Le rôle des trois signaux d'activation et de différenciation des lymphocytes T, des cytokines clés et des exigences métaboliques dérivées d'études sur la GvHD aigüe chez la souris fournit des cibles physiopathologiques pour l'exploration chez l'Homme.

c. Signes cliniques et biologiques

Le premier signe d'une GvH aigüe est habituellement une éruption cutanée avec démangeaisons au niveau des mains, des jambes, des pieds ou du visage. Elle peut aussi affecter d'autres parties du corps. L'atteinte du tube digestif, comme celle du foie, est souvent retardée et s'exprime par une diarrhée à quantifier, typiquement accompagnée de douleurs abdominales et parfois de nausées ou de vomissements.

L'ensemble des signes cliniques et biologiques sont détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

Organes	Signes
Cutanés	<p>Lésions érythémateuses ou érythémato-oedémateuses, atteignant initialement souvent les paumes de mains et les plantes de pied, le derrière des oreilles et la face (selon l'intensité, les lésions peuvent confluer en nappes).</p> <p>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.</p>
Digestifs	<p>Diarrhée aqueuse, inodore, verdâtre, pouvant atteindre plusieurs litres par jour.</p> <p>Crampes abdominales et/ou un iléus paralytique et/ou la présence de sang dans les selles (formes sévères).</p> <p>Vomissements (formes digestives hautes).</p>
Hépatiques	<p>Augmentation de la bilirubine conjuguée avec tableau de cholestase.</p> <p>Élévation des transaminases.</p>
Signes associés	<p>Altération de l'état général, asthénie, fièvre entre 38 et 38.5°C, pancytopénie, amaigrissement.</p> <p>Syndrome de fuite capillaire majeur (formes sévères).</p>

Tableau 4 : Signes cliniques et biologiques de la réaction du greffon contre l'hôte aigüe

D'autres classifications plus complexes sont disponibles, selon des critères cliniques et biologiques. Ainsi, il existe une classification clinique détaillée par le consensus de Seattle (Tableau 5), et une classification histologique, selon le degré d'atteinte des différents tissus (Tableau 6).

Stade clinique	Peau (Éruption maculo-papuleuse)	Intestin	Foie (taux de bilirubine en $\mu\text{mol/l}$)
+	< 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
++++	Érythrodermie 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

Tableau 5 : Classification de la GvHD aigüe selon le consensus de Seattle¹⁵

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
I	Vacuolisation de la couche cellulaire basale	Nécrose de 25% des canaux biliaires	Nécrose focale de l'épithélium
II	Nécrose épidermique	Nécrose de 25 à 49% des canaux biliaires	Lésions diffuses d'épithélium
III	Disjonction du derme et de l'épiderme	Nécrose de 50 à 74% des canaux biliaires	Ulcérations focales
IV	Epidermolyse extensive	Nécrose > 75% des canaux biliaires	Ulcérations diffuses

Tableau 6 : Classification histologique de la GvHD aigüe⁴⁶



Image 1 : GvHD aigüe avancée de la peau

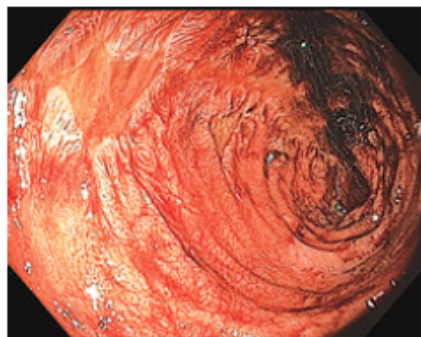


Image 2 : GvHD aigüe avancée de l'intestin

d. Diagnostic

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'une colite à Cytomégalovirus (CMV), d'une toxicité imputable à la prise de corticoïdes ou d'une chimiothérapie en cours.

3. Forme chronique

a. Généralités

La réaction du greffon contre l'hôte chronique (GvHDc, Graft vs Host Disease chronic) est, comme pour la forme aiguë, responsable de nombreuses complications, pouvant conduire au décès du receveur. Les symptômes de la GvH chronique ressemblent à ceux des maladies auto-immunes et peuvent toucher de nombreux sites, notamment les yeux, la bouche, la peau, le tractus gastro-intestinal, le foie, les poumons et les articulations.

La maladie chronique du greffon contre l'hôte (GvHD) survient chez 30 à 70% des patients qui ont recours à une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques.

La sévérité de la GvH chronique doit être évaluée pour chaque organe séparément en utilisant l'échelle de gravité du consensus NIH⁴⁷ (Annexe 1). Un score, allant de 0 à 3, est attribué à chaque organe (0 = pas de symptômes, 3 = symptômes sévères).

Le grade global de la GvHc est ensuite déterminé de la façon suivante :

- GvHc légère si : pas plus de 2 organes atteints, score maximum de 1 dans les organes atteints, pas d'atteinte pulmonaire
- GvHc modérée si : ne peut être catégorisée comme légère ou sévère
- GvHc sévère si : score de 3 dans un des organes ou score pulmonaire de 2

b. Physiopathologie

Contrairement à la GvHda, la physiopathologie de la forme chronique a été étudiée plus en détail, notamment par le National Institutes of Health¹⁸.

Ainsi, la forme chronique de la GvH se décompose en 3 phases (Figure 7) :

- Phase 1 : Inflammation précoce et lésion tissulaire
- Phase 2 : Inflammation chronique et dérégulation de l'immunité
- Phase 3 : Réparation aberrante de tissu et fibrose

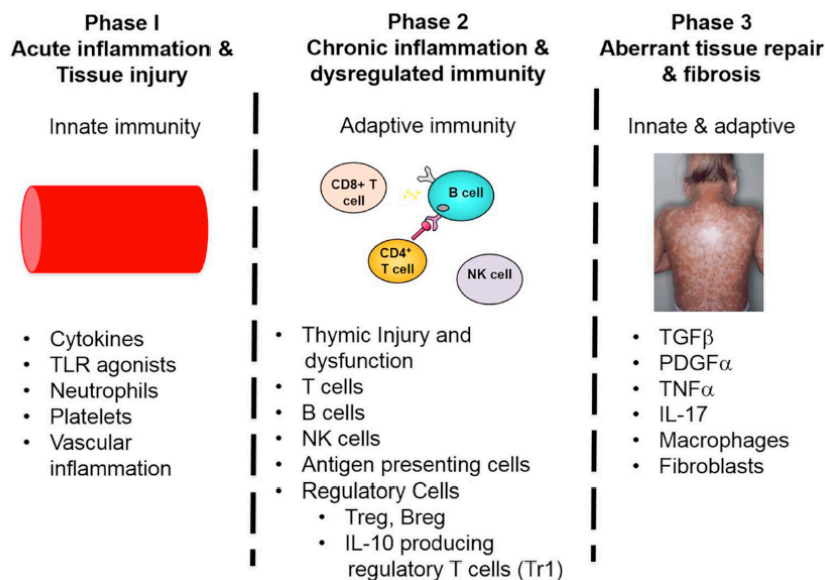


Figure 7 : Les différentes phases biologiques de la GvHDc

i. Phase I : Inflammation précoce et lésion tissulaire

La phase initiale de la GvHDc se caractérise par une inflammation précoce induite notamment par les lymphocytes T, et s'accompagnant de lésions tissulaires (Figure 8)¹⁸. Ces lésions entretiennent les processus inflammatoires.

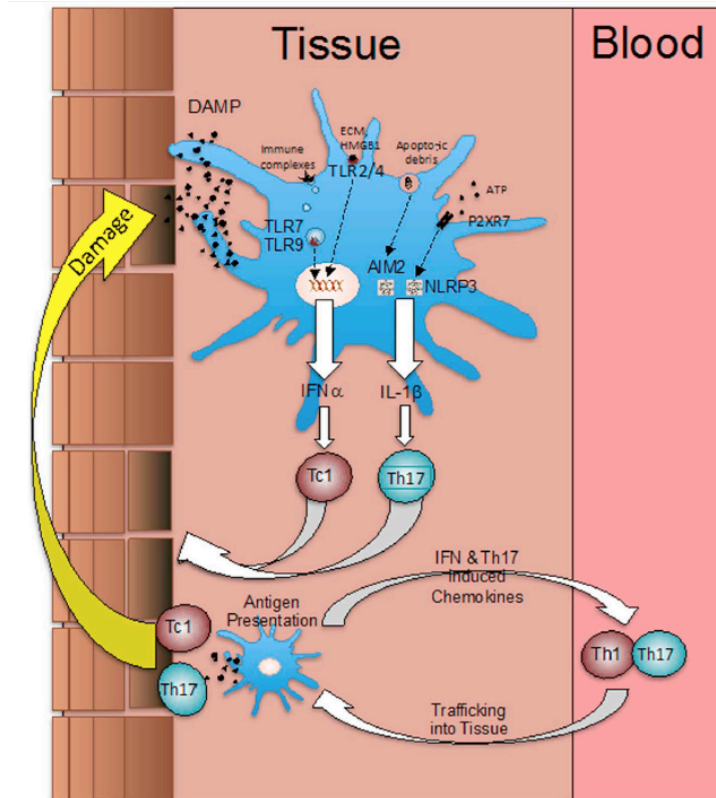


Figure 8 : Inflammation précoce et lésion tissulaire¹⁸

1. Rôle des systèmes immunitaires innés et acquis

La phase précoce semble emprunter des voies immunitaires similaires à celles activées au cours de la forme aiguë. En effet, les lymphocytes T activés rapidement après une greffe peuvent entretenir une forme chronique.

De plus, les lésions tissulaires subies au cours de la GvH aiguë peuvent persister, comme en témoigne l'apparition progressive de la GvH chronique ou le syndrome de chevauchement.

Ainsi, le rôle des cellules Th1 / Tc1 et Th17 en tant qu'effecteurs dominants des cellules T de la peau et des muqueuses a été établi⁴⁸. Ces cellules peuvent entraîner une destruction tissulaire, ce qui entraîne la libération de molécules qui activent les voies du TLR (telles que l'ATP, l'ARN et l'ADN, HMGB1), le récepteur de type NOD (NLR) et l'inflammasome qui propagent l'inflammation⁴⁹. Le récepteur de l'IL-33, ST2/IL1RL1, est également libéré en réponse à une lésion cellulaire⁵⁰.

Enfin, certaines analyses ont démontré que les DAMPs et PAMPs se régulaient à la hausse induisant l'apparition de la GVH chronique, comme pour la forme aiguë.

2. Rôle de l'endothélium vasculaire

Les cellules endothéliales vasculaires (CE) sont les premières cellules dérivées de l'hôte à être exposées au système immunitaire du donneur et constituent la principale barrière séparant les tissus du donneur et du receveur. Le passage des cellules du donneur, à travers l'endothélium vasculaire dans les tissus enflammés, est étroitement contrôlé par des mécanismes pas complètement définis.

Plusieurs systèmes *in vitro* et *in vivo* ont cependant démontré que les CE répondaient à des stimuli tels que l'irradiation, le lipopolysaccharide (LPS), le TNF α et les lymphocytes cytotoxiques, tous impliqués dans l'inflammation précoce post-greffe.

3. Rôle des lymphocytes T effecteurs

La diminution du nombre de LT causée par certains traitements avant la greffe s'est avérée efficace pour réduire l'incidence et la gravité de la GvH chronique, ce qui suggère que la GvH chronique dépend, au moins en partie, des cellules T du donneur.

Ces lymphocytes T activés se différencient en sous-ensembles fonctionnels distincts comprenant les cellules Th/Tc1, Th/Tc2 et Th/Tc17. Ces cellules vont produire des cytokines inflammatoires (notamment IFN- γ et TNF- α), contribuant à la génération de la maladie.

Le rôle des lymphocytes Th17 a également été mis en évidence. Ces cellules sont dérivées des LT CD4+, sous influence de facteurs tels que TGF- β , l'IL-6, l'IL-21 et de l'IL-23. Cette lignée du développement est caractérisée par la production de IL17A, IL-17F, IL-22 et IL-21. Des nombres élevés de cellules Th17 ont été observés chez des patients atteints de GvH aigüe et chronique et sont associés au statut de la maladie⁵¹. De plus, l'IL-17 est liée mécaniquement à la GvHD cutanée et pulmonaire chez la souris.

ii. Phase II : Inflammation chronique et dérégulation de l'immunité

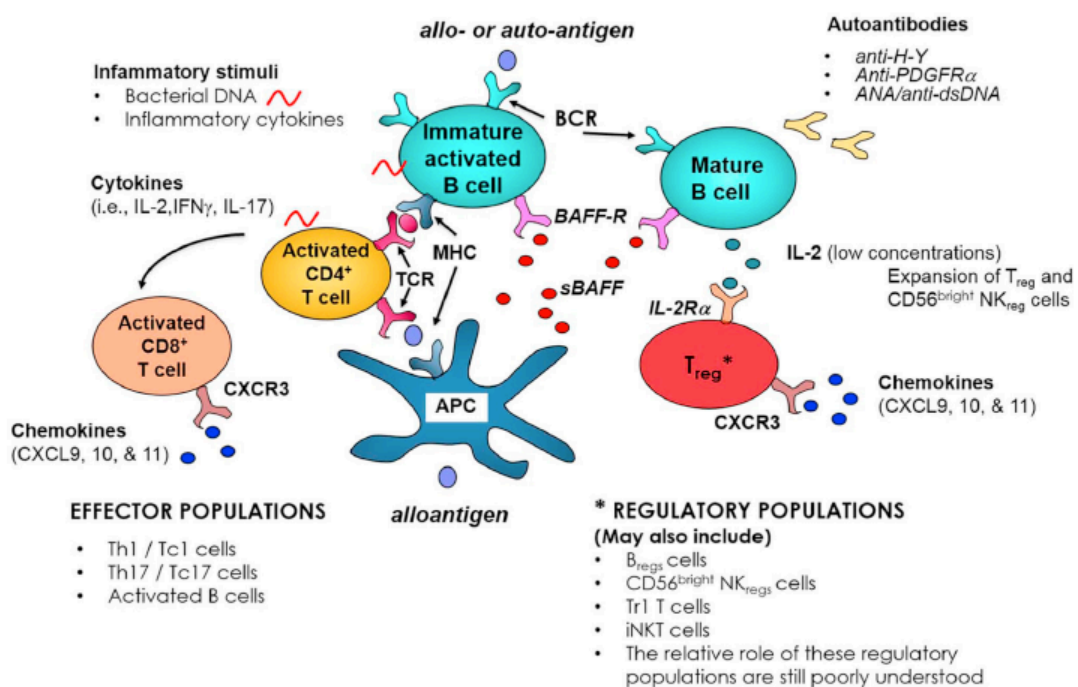


Figure 9 : Inflammation chronique et dérégulation de l'immunité

La production de stimuli inflammatoires évoquée dans la phase 1 renforce les interactions entre les CPA et les LT du donneur, génère et active les cellules effectrices, et leurs recrutements dans les tissus cibles (Figure 9). Ainsi, la chronicité de l'inflammation résulte de la prédominance de mécanismes immunitaires qui ne peuvent être endigués par l'hôte.

1. Rôle du thymus

Le thymus a un rôle majeur dans les phénomènes inflammatoires, car c'est le principal organe responsable du développement des cellules T. C'est également un organe cible de la GvH chronique, entraînant une diminution de la production et de la sélection des LT⁵². Les cellules épithéliales médullaires thymiques (mTEC) et les CD thymiques sont ciblés par les lymphocytes T du donneur, en dérégulant la sélection négative au niveau du thymus. Ainsi, les LT dont le TCR (récepteur des cellules T) interagit trop fortement avec les antigènes des CPA, ne sont pas éliminés par l'organisme.

2. Rôle des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont des cellules T CD4 + qui expriment à leurs surfaces le marqueur CD25, et expriment la molécule FOXP3 dans leur cytosol. La cytokine responsable de la régulation des Treg est l'interleukine-2 (IL-2). Ils sont essentiels pour l'homéostasie immunitaire, et un dérèglement de leur nombre ou fonction entraîne une maladie auto-immune. Une carence en Treg a été observée au cours d'une GvH chronique, et les mécanismes responsables de cette carence ont été examinés. Ainsi, un déséquilibre entre les Treg et les LT effecteurs, avec trop peu de Treg, a pour effet de dérégler la production de cellules T naïves (précurseurs des Treg)⁵³. De plus, les Treg mémoires prolifèrent à la suite d'une greffe de cellules souches, mais sont plus sujets à l'apoptose⁵⁴. Cependant, bien qu'une diminution de la prolifération de Treg est observée in vitro, des études murines ont documenté leur expansion rapide après une greffe de CSH⁵⁵.

3. Rôle des lymphocytes B

Physiologiquement, les lymphocytes B (LB) auto-réactifs, qui ont un rôle immunitaire, sont détruits. Cela ne se produit pas dans un contexte de GvHD chronique. A contrario, la production d'auto anticorps est fréquente.

La signalisation du récepteur des cellules B (BCR) et le B-cell Activating Factor (BAFF) jouent tous deux un rôle clé dans la survie des cellules B. En effet, des niveaux élevés de BAFF juste après la greffe de CSH⁵⁶ permettent la persistance et la propagation des LB du donneur qui, en réagissant avec divers antigènes de l'hôte, permet la sécrétion des anticorps anti-allogènes et auto-provoquants, entretenant le processus de GvHD.

iii. Phase III : Réparation aberrante et fibrose

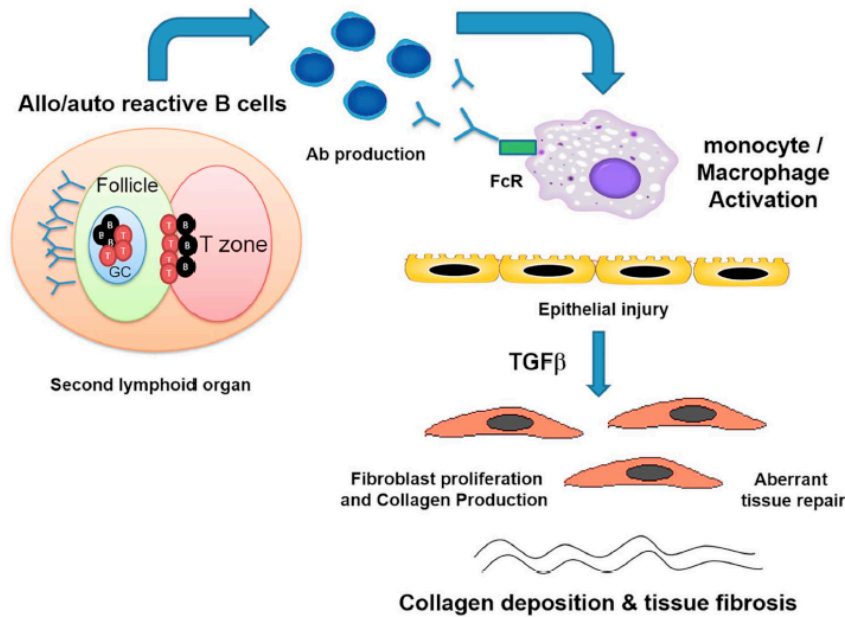


Figure 10 : Réparation aberrante de tissu et fibrose

Le système immunitaire joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation et dans la réparation des tissus, ces différents processus étant essentiels pour la défense de l'hôte, la cicatrisation des plaies et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Par conséquent, une dérégulation de l'immunité remet en cause une bonne cicatrisation et provoque une fibrose tissulaire.

La contribution de la réponse immunitaire acquise à la fibrose est bien connue. Ainsi, le recrutement des LT CD4⁺ TH2 et TH17 favorise la fibrose, principalement par la sécrétion d'IL-13 et d'IL-17 (largement sécrétées au cours d'une GvHD chronique). Les LB amplifient également cette fibrose. Les interactions entre les LT du donneur et les LB dans les tissus lymphoïdes secondaires initient une cascade d'événements conduisant à la génération de LB réactifs, et à la libération de TGFβ, responsable de production excessive de collagène (Figure 10).

Ces phénomènes sont clairement identifiés au cours d'une GvHD chronique. Cependant, les mécanismes précis impliqués dans la réparation des tissus après un traitement doivent encore être étudiés.

c. Signes cliniques et biologiques

Les signes cliniques et biologiques⁴⁷ de la GvHDc sont détaillés pour chaque organe dans le tableau 7.

Ils sont distingués en plusieurs catégories :

- Signes diagnostics : signes/symptômes suffisants pour poser le diagnostic, sans nécessité d'exploration complémentaire
- Signes distinctifs : signes/symptômes suggestifs de GvHc mais nécessitant une confirmation par une biopsie ou un autre test pour poser le diagnostic
- Signes communs avec la forme aiguë : signes/symptômes pouvant être observés à la fois en cas de forme aiguë ou de forme chronique
- Autres ou inclassables : signes/symptômes rares, non spécifiques ou controversés.

Le diagnostic de GvHc nécessite la présence d'au moins un signe diagnostic ou au moins 1 signe distinctif confirmé par une biopsie ou un autre test dans le même organe ou dans un organe différent et l'exclusion des autres diagnostics différentiels.

Organe	Signes diagnostics	Signes distinctifs	Autres	Signes communs avec la forme aiguë
Peau	Poïkilodermie, lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, morphée	Dépigmentation (vitiligo), lésions papulosquameuses	Hypopigmentation, hyperpigmentation, kératose pilaire, ichtyose, défaut de transpiration	Érythème, rash maculopapuleux, prurit
Ongles		Dystrophie, onycholyse, perte d'ongle, <i>pterygium unguis</i>		
Cuir chevelu et pilosité		Alopécie	Cheveux irréguliers/fins/ternes, grisonnage prématuré	
Bouche	Lichen plan	Xérostomie, mucocèle, atrophie muqueuse, pseudomembranes, ulcérations		Gingivite, mucite, érythème, douleur
Yeux		Xérophtalmie, kératoconjunctivite sèche, kératopathie ponctuée	Hyperpigmentation périorbitaire, photophobie, blépharite	
Tractus génital	Lichen plan ou scléreux Femme : sténose vaginale, fusion labiale ou clitoridienne Homme : sténose méatale/urétrale, phimosis	Érosions, fissures, ulcères		

Tractus gastro-intestinal	Stricture/sténose du tiers supérieur ou moyen de l'oesophage		Insuffisance pancréatique exocrine	Anorexie, nausées et vomissements, diarrhée, perte de poids, troubles de croissance
Foie				Élévation de la bilirubine totale, des PAL et des ALAT > 2x les valeurs normales
Poumons	Bronchiolite oblitérante	Air piégé et bronchiectasies observés sur le CT-scan thoracique	COP, restriction pulmonaire	
Muscles, fascia et articulations	Fasciite, raideur articulaire ou contractures	Myosite, polymyosite	Oedèmes, crampes, arthralgies/arthrites	
Hémato			Thrombopénie, éosinophilie, lymphopénie, Hypogammaglobulinémie, auto-Ac	
Autres			Épanchements péricarde/plèvre/ascite, syndrome néphrotique, PNP, Myasthénie Raynaud, cardiopathie, troubles de conduction	

Tableau 7 : Signes cliniques et biologiques de la réaction du greffon contre l'hôte chronique

d. Diagnostic

i. Dépistage et évaluation

Un bilan systématique de dépistage est recommandé chez l'hôte à 3, 6 et 12 mois après la greffe. Ces bilans comprennent :

- Un examen clinique détaillé des organes cibles
- Un bilan dermatologique
- Un bilan gynécologique pour les patientes de sexe féminin
- Un bilan ophtalmologique
- La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires
- Un bilan biologique complet (Numération Formule Sanguine, Bilan Hépatique, Bilan Rénal)
- La réalisation de photographies cutanées et articulaires à visée comparative pour le suivi

Devant une suspicion ou un diagnostic avéré de GvHc, il est également important de réaliser un bilan des différents organes cibles. Le but de ce bilan complet est non seulement de poser formellement le diagnostic de GvHc, mais également de déterminer le grade clinique de la GvHc (légère, modérée, ou sévère selon la classification du consensus NIH⁴⁷).

Si possible, il faut toujours essayer de documenter par biopsie le diagnostic de GvHc. Cependant, la biopsie n'est pas indispensable si le patient présente un signe diagnostique ou distinctif confirmée par un autre test. La réalisation d'une biopsie est fortement encouragée devant toute lésion muqueuse ulcérée afin d'exclure tout autre diagnostic

ii. Diagnostics différentiels

La biopsie permet, en cas de doutes, d'exclure d'autres pathologies similaires, tel que :

- Toxidermie ou vascularite médicamenteuse à l'origine de rash
- Traitement par magnésium ou infection en cas de diarrhées
- Micro-inhalation sur reflux gastro-œsophagien en cas d'altération respiratoire
- Hépatite virale en cas d'ictère

4. Biomarqueurs

Un biomarqueur est défini comme étant une caractéristique biologique mesurable liée à un processus physiologique ou pathologique. Les biomarqueurs liés à chaque étape de la cascade de la réaction du greffon contre l'hôte peuvent aider à la prévision, au pronostic et au diagnostic de cette dernière (Tableau 8).

Time point	Innate immune activation	T-cell-mediated cytotoxicity	Endothelial damage	Dysbiosis	Poor wound healing
Pretransplant	TNF α , IL-6, IL-1b sDNAM	IL-33	Angiopoietin-2 (Ang2) VEGF-A PIGF Follistatin	Picobornavirus	Follistatin EGF (low) Citruiline (low)
Prior to aGVHD onset	TNF α , IL-6, CRMF44 expression	CD4/CD8 ratio, IL-2ra, TNFR1, IL-8, IL-7, soluble TIM3	ST2 REG3a	<i>Blautia</i> (protective) Urinary 3-IS (low), viruses	REG3 α , HGF, Micro RNAs, fecal calprotectin and α -1 antitrypsin
At aGVHD onset	IL-6	ST2, soluble TIM3, TNFR1, REG3 α	ST2, Ang2/VEGF ratio Follistatin	Unknown	REG3 α EGF (low) Follistatin Amphiregulin

Tableau 8 : Biomarqueurs de la GvH en pré-greffe, avant l'apparition, et au début de la GvH

a. Biomarqueurs associés au processus inflammatoire

Les macrophages sont l'une des premières lignes de défense et libèrent des cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, plusieurs études suggèrent qu'un taux élevé de TNF- α serait une prédisposition chez certains patients à développer une GvH aigüe. De la même façon, la sécrétion d'IL-6 et d'IL-10 peut permettre d'anticiper le pronostic chez un patient⁵⁷.

Un taux élevé de ces deux cytokines serait également signe de gravité⁵⁸. En effet, un taux supérieur est retrouvé chez les patients présentant une GvH de grade II à IV, contrairement au degré 0 et I de la pathologie. D'autres cytokines et récepteurs inflammatoires seraient de bons biomarqueurs pronostic, notamment IL-2R α , TNFR1, HGF et IL-8⁵⁹. L'IL-7, quant à elle, est un facteur prédictif de la GvH de grade II à IV à J30⁶⁰.

Une plus grande expression de l'antigène CMRF-44, marqueur des CD4 et des CD8 activés, sur le CD11c est associée à un risque accru de GvH de grade II à IV par rapport à une GvH de grade 0 – I⁶¹.

Les cellules NK (Natural Killer), jouent un rôle controversé dans la GvH. Avant la greffe, les cellules tueuses naturelles peuvent libérer la DNAM-1 soluble, marqueur de la cytotoxicité accrue induite par les cellules. La DNAM maximale soluble de J-7 à J0 est associée à un risque multiplié par 2,5 de GvHD, bien que les résultats obtenus lors de l'étude soulignent ses limites en tant que seul marqueur prédictif⁶².

b. Biomarqueurs associés aux cellules T

Les lymphocytes T responsables des lésions tissulaires étant dérivés du donneur, il n'est pas possible de tester quelques marqueurs en pré-greffe chez l'hôte. Cependant, certains facteurs peuvent influencer, tel que l'IL-33.

L'IL-33 et son récepteur, le ST2, sont des éléments prédictifs d'une GvH⁶³, mais également pronostics⁶⁴. En effet, il a été établi que les patients atteints d'une GvH de grade II à IV ont un

taux de ST2 plus élevé que les formes les moins critiques (66% vs 52%). ST2 a également une valeur prédictive en tant que marqueur de la GvHD résistant aux stéroïdes. Sur un panel de 12 biomarqueurs, le niveau élevé de ST2 au début du traitement était le plus fortement associé à la résistance au traitement à J28⁵⁰.

TIM-3 est un autre récepteur exprimé sur les cellules T activées. Une forme soluble de TIM-3 est plus de deux fois plus élevée chez les patients présentant une GvHD intestinale sévère comparée à une forme non sévère, et quatre fois plus élevée qu'une personne saine⁶⁵. Il a également été observé une augmentation de la létalité conjointement à une augmentation du taux TIM-3⁶⁶.

La REG3 α est une lectine de type C sécrétée par les cellules de Paneth du tractus gastro-intestinal. Les taux plasmatiques de REG3 α sont corrélés au degré de dommage au niveau de la muqueuse intestinale. En effet le taux plasmatique de cette protéine est trois fois plus élevé chez les patients chez qui une GvH a été diagnostiquée, que chez un individu sain⁶⁷. Les taux élevés de REG3 α auraient également une valeur prédictive de réponse aux traitements après 4 semaines, avec une augmentation du risque de rechute maligne.

c. Biomarqueurs associés aux lésions endothéliales

Au cours d'une GvH, les lésions endothéliales peuvent être induites par une exposition à une chimiothérapie, une radiothérapie, une inflammation locale provoquée par une infection ou une intervention chirurgicale, ou une inflammation systémique due à des troubles métaboliques ou à d'autres causes. Plusieurs biomarqueurs ont ainsi été proposés.

Un taux élevé d'angiopoétine-2 (Ang2), un facteur de croissance vasculaire, a ainsi été associé au développement d'une GvH avec des symptômes au niveau du tractus gastro-intestinal, mais également à des formes cutanées et hépatiques plus sévères⁶⁸.

La follistatine plasmatique (FS) est un facteur angiogénique important pour la cicatrisation des plaies et est exprimée dans de nombreux tissus. Cette protéine a une visée pronostique, avec un taux proportionnel à la gravité de la GvH⁶⁹. Un taux élevé de FS est également retrouvé chez les patients dont la survie est médiocre⁷⁰.

d. Biomarqueurs associés au microbiote

Le microbiote, surtout intestinal, est de plus en plus étudié par son influence potentielle sur la létalité élevée chez les patients développant une réaction du greffon contre l'hôte. En effet, une dysbiose bactérienne plus importante est observée chez les patients atteints de formes plus sévères de GvH (grade II – IV), comparé à des formes moins sévères ou chez des sujets sains⁷¹. Un taux plus élevé de bactéries de type *Enterococcus* est retrouvé chez les patients ayant des symptômes gastro-intestinaux⁷². Certains produits du métabolisme formés par des bactéries tel que l'indole, et son conjugué, le sulfate de 3-indoxyl (3-IS), sont détectables sous forme de biomarqueurs urinaires.

L'impact de certains virus a également été démontré. En effet, un nombre de virus plus élevé est retrouvé dans les selles au cours des six premières semaines chez les patients atteints⁷³. Le Bornavirus (BDV) a été détecté chez 41% des patients dans des échantillons de selles avant greffe et était le seul virus prédictif du développement tardif d'une GvH et d'une forme gastro-intestinale sévère. Au cours de la période de transplantation, la détection des virus à ADN des selles (*Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Anelloviridae* le plus souvent) a été plus fréquente chez les personnes atteintes de GvH gastro-intestinale⁷³.

e. Biomarqueurs associés à la cicatrisation

Les patients présentant des lésions antérieures à la greffe peuvent être plus sensibles à la GvH. La citrulline, un acide aminé produit par les entérocytes, a été utilisée comme marqueur de l'intestin grêle. En effet, un faible taux plasmatique de citrulline est corrélé à une incidence accrue de GvH⁵⁷.

D'autre part, un taux d'EGF (Facteur de croissance épidermique) plasmatique est inversement proportionnel à la sévérité d'une GvH⁷⁴, avec un taux trois fois plus faible chez un patient que chez un sujet sain.

L'amphiréguline (AREG) est un ligand du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) essentiel à la réparation de la muqueuse intestinale endommagée. Un ratio plasmatique AREG/EGF plus élevé était associé de manière significative au développement d'une forme tardive de GvH⁷⁵.

Les microARN, des ARN non codants détectables dans le plasma, le sérum, la salive, l'urine et d'autres fluides corporels, fonctionnent pour réguler négativement l'expression des gènes en réprimant ou en induisant la dégradation de l'ARN messager. Une série de micro-ARN, tel que miR-423, miR-199a-3p, miR-93 et miR-377 a été régulée positivement dans le plasma avant l'apparition d'une GvH chez certains patients⁷⁶.

Les selles peuvent également être interrogées à la recherche de marqueurs d'inflammation et d'altération de la cicatrisation. La calprotectine fécale (CF) et la α 1-antitrypsine (α 1-AT) ont été étudiées en tant que biomarqueurs de la GVH gastro-intestinale aiguë. Les patients atteints de forme cutanées notamment, présentaient une association de CF 8 fois plus élevée, et des taux de α 1-AT plus importants qu'en cas de diarrhées infectieuses⁷⁷.

5. Complications

La principale complication de la GvH (aigüe ou chronique) est le risque infectieux. Comparé à la population, la possibilité de contracter une infection pour un patient est augmentée, à cause de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs.

Ces infections ont deux origines : endogène, c'est à dire que le virus est à l'état latent chez le patient atteint de GvH, et se réactive avec l'immunosuppression ; ou alors exogène, et le patient acquiert le germe au cours de sa pathologie.

Parmi les principales infections endogènes, on retrouve :

- Les infections à cytomégalovirus (CMV), chez 20 à 40% des patients⁷⁸.
- La réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV), avec une médiane à 5 mois post-greffe⁷⁹.
- Les différentes formes herpétiques dus au virus d'Epstein-Barr⁸⁰.
- Les différents virus hépatiques.
- Les candidoses, surtout dans les 30 jours post-greffe .

En ce qui concerne les infections exogènes, les patients développent principalement :

- Des aspergilloses, avec une médiane à 96 jours après une greffe⁸².
- Des pneumonies causées par un organisme *Pneumocystis jirovecii*, avec une incidence estimée à 6,8% chez les individus atteints de GvH, se produisant entre le 40 et le 80^{ème} jour post-greffe⁸³.

Troisième partie :

Traitements

1. Principaux traitements officinaux

a. Corticoïdes

Les corticoïdes sont les médicaments les plus utilisés en première intention des GvHD. Le principal représentant de cette classe, délivré à l'officine et dans cette indication est la Prednisone, commercialisée en France sous le nom princeps de Cortancyl®.

i. Mécanisme d'action

Ces molécules agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, intracellulaire⁸⁴. Ce récepteur est ubiquitaire, avec une densité variable selon le type de cellule. Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20%) est responsable de l'activité pharmacologique.

Premièrement, ce complexe agit avec l'ADN au niveau des sites accepteurs appelés Glucocorticoids-Responsive-Elements (GRE) et exerce ainsi une action de la transcription. Cette transcription induit donc la production de lipocortine-1, d'interleukine-10 et de la protéine IκB, ayant des propriétés anti-inflammatoires.

D'autre part, les corticoïdes contrôlent indirectement l'expression de gènes et de cytokines. Le complexe molécule-récepteur agit sur certains facteurs de transcriptions, dont font partie AP-1, NF-κB et NF-IL6. Cette régulation constitue le principal mécanisme des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des corticoïdes.

ii. Principaux effets secondaires

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents et ce d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps, et à des posologies élevées. Les effets secondaires les plus fréquents sont retranscrits dans le tableau suivant (Tableau 9)⁸⁵.

Organe	Signes
Peau et apparence	Prise de poids, arrondissement du visage Acné Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies
Os	Déminéralisation osseuse (ostéoporose) Ostéonécrose : destruction osseuse, en général au voisinage d'une articulation Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant
Yeux	Cataracte, glaucome
Cœur et vaisseaux	Hypertension artérielle
Système hormonal	Diabète Insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement

Autre	<p>Troubles psychiques : nervosité, insomnie, irritabilité, boulimie</p> <p>Fréquence accrue des infections, notamment candidoses, zona et herpès</p>
-------	---

Tableau 9 : Principaux effets secondaires des corticoïdes⁸⁵

iii. Principales indications

Les corticoïdes sont surtout utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires. La majorité des patients recevant ces traitements sont traités pour des pathologies pulmonaires ou rhumatologiques.

Une étude menée en Grande-Bretagne du début des années 1990 à la fin des années 2000⁸⁶ a recensé les principaux motifs de prescription des glucocorticoïdes. Ainsi, pour des corticothérapies courtes (moins de 3 mois), 40% des prescriptions sont rédigées pour des maladies broncho-pulmonaires et ORL tel que l'asthme, des laryngites ou encore sinusites.

Sur du long terme, ces molécules sont majoritairement prescrites pour des pathologies respiratoires (Asthme et Bronchopneumopathie chronique obstructive notamment), ainsi que pour des pathologies auto-immunes (Maladie de Crohn, Polyarthrite rhumatoïde...).

b. Inhibiteurs de la Calcineurine

Les inhibiteurs de la Calcineurine ont des propriétés immunosuppressives. Dans la réaction du greffon contre l'hôte, on retrouve à l'officine le Tacrolimus (Advagraf[®] et Prograf[®]), et la Ciclosporine (Néoral[®]).

i. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la Calcineurine détiennent leur pouvoir inhibiteur grâce à la fixation sur des récepteurs cytoplasmiques propres à chaque molécule :

- La cyclophiline pour la Ciclosporine
- Le FKBP12 pour le Tacrolimus

C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines.

ii. Principaux effets secondaires

Les inhibiteurs de la Calcineurine ont de nombreux effets indésirables dont le type et l'incidence peuvent être influencés par les modalités de prescription (Tableau 10). Les effets indésirables dépendants de la dose administrée (et donc de la concentration) sont plus fréquents et/ou plus graves dans les indications nécessitant de plus fortes posologies.

Organe	Signes
Rein	Élévation modérée et réversible de la créatinine Nécrose tubulaire chronique Insuffisance rénale et terminale
Peau et apparence	Hirsutisme et acné
Troubles métaboliques	Hyperglycémie et diabète
Tractus gastro-intestinal	Constipation, douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissements
Cœur et Vaisseaux	HTA, arythmies, insuffisance coronarienne
Autre	Troubles psychiques : tremblements, céphalées, paresthésies, insomnies, convulsions Infections bactériennes, fongiques et virales

Tableau 10 : Principaux effets secondaires des inhibiteurs de la Calcineurine

iii. Principales indications

En dehors de l'indication du traitement de la GvHD, les inhibiteurs de la calcineurine sont utilisés dans plusieurs aires thérapeutiques, par leurs propriétés immunosuppressives. Ces molécules sont ainsi utilisées en dermatologie (psoriasis et dermatite atopique), en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde), en ophtalmologie (uvéite), ainsi que dans certains syndromes néphrotiques.

c. Méthotrexate

Le méthotrexate est un médicament utilisé dans le traitement de certains cancers et de certaines maladies inflammatoires. Il est commercialisé à l'officine sous les noms de Novatrex[®] ou Imeth[®], sous forme orale et injectable.

i. Mécanisme d'action

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui inhibe de manière non spécifique la dihydrofolate réductase (DHFR) et la thymidylate synthétase (TS). Cette inhibition perturbe la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique (thymidine), qui sont des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire.

Le méthotrexate exerce une activité immunosuppressive qui pourrait être le résultat de l'inhibition de la multiplication des lymphocytes.

ii. Principaux effets secondaires

Les effets indésirables du Méthotrexate sont retranscrits dans le tableau suivant (Tableau 11).

Organe	Signes
Rein	Néphropathie sévère, insuffisance rénale
Système nerveux	Convulsions, céphalées, somnolence, parésie
Sang	Anémie, thrombocytopenie, aplasie médullaire
Tractus gastro-intestinal	Anorexie, diarrhées, stomatite, vomissements, gingivite, méléna
Cœur et Vaisseaux	HTA, péricardite, évènements thromboemboliques
Peau et apparence	Alopécie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, acné, ecchymoses
Autre	Troubles psychiatriques : troubles de l'humeur, troubles cognitifs Yeux : vision floue, conjonctivite Troubles respiratoires : pneumopathies interstitielles, BPCO

Tableau 11 : Principaux effets secondaires des inhibiteurs du Méthotrexate

iii. Principales indications

Le méthotrexate est largement utilisé pour, traiter les maladies inflammatoires suivantes tel que la maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde ou encore dans certaines formes sévères de psoriasis. Dans ces indications, les doses sont relativement faibles (15 à 25 mg/semaine).

La forme injectable est, elle, utilisée en tant qu'antineoplasique en oncologie, comme certains lymphomes et leucémies ou des cancers localisés (du sein, de la vessie, de l'estomac). Le méthotrexate est utilisé seul ou en association, et les doses sont patients-dépendantes.

d. Mycophénolate Mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est commercialisé sous le nom de Cellcept® à l'officine, en per os aux dosages de 250 mg (en gélules) et 500 mg (en comprimés), mais également en suspension buvable. Il existe également un modèle réservé à l'usage hospitalier, à utiliser en perfusion.

i. Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylique de l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse des nucléotides guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, le MPA a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

ii. Principaux effets secondaires

Les effets secondaires du MMF sont très nombreux et variés. Ici seront répertoriés uniquement les effets secondaires très fréquents (l'effet secondaire touche plus d'un patient sur 10).

Les principaux effets indésirables liés à l'administration du Mycophénolate Mofétil en association à la ciclosporine et aux corticoïdes sont notamment : diarrhée, leucopénie, septicémie et vomissements. Un risque accru d'infections a également été constaté.

iii. Principales indications

Le mycophénolate mofétil est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

2. Protocoles

a. Protocoles prophylactiques

Le conditionnement désigne le traitement à forte dose réalisé avant la greffe. Il comprend une chimiothérapie et éventuellement une irradiation corporelle totale dont la dose peut entraîner des aplasies prolongées, parfois irréversibles sans la greffe.

Les protocoles de conditionnement sont de deux types :

- Myéloablatif : il a le double objectif d'éliminer les cellules tumorales et de permettre une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet. La toxicité est particulièrement importante nécessitant de sélectionner des patients jeunes, sans comorbidités.
- Non myéloablatif (d'intensité réduite) : son utilisation est motivée par l'effet GVL médié par les lymphocytes T et NK alloréactifs du greffon. L'objectif du conditionnement est l'utilisation de doses suffisamment fortes pour éviter le rejet, mais suffisamment faibles pour permettre aux cellules du greffon une action contre les cellules tumorales du receveur. La moindre toxicité permet son utilisation chez des patients âgés ou présentant des comorbidités.

i. Conditionnement myéloablatif géno- et phéno-identique

A l'origine, la Ciclosporine était utilisée seule en prophylaxie de la GvHD. Cependant, des travaux menés par Rainer Storb⁸⁷ ont démontré qu'une association entre la Ciclosporine et le Méthotrexate était plus efficace (Tableau 12). Ce schéma de référence demeure le plus largement utilisé comme conditionnement myéloablatif géno- et phéno-identique.

Molécule	Ciclosporine	Méthotrexate
Posologie	3 à 5 mg/kg/jour en IV (dans du NaCl 9%) Puis passage à la voie orale à la sortie d'aplasie du patient	15 mg/m ² à J+1 10 mg/m ² à J+3, J+6, J+11
Adaptation posologique	Ajustement selon la fonction rénale	Possibilité de ne pas administrer la dose à J+11 selon la tolérance

Tableau 12 : Doses et adaptations posologiques de l'association Ciclosporine/MTX dans le conditionnement myéloablatif géno- et phénoïdentique

A la fin des années 1990, deux groupes de travail ont publié les résultats d'une association entre le Tacrolimus et le Méthotrexate⁸⁸. Il en ressort une diminution de l'incidence de la GvHD chez les patients traités. En revanche, aucune des deux études n'a pu démontrer une probabilité de survie plus élevée que le taux de l'association entre la Ciclosporine et le Méthotrexate.

ii. Conditionnement myéloablatif haplo-identique

L'utilisation de donneurs haplo-identiques est en pleine expansion dans les greffes de CSH. Dans cette configuration, l'administration de Cyclophosphamide en pré-greffe est démontrée par certaines études⁸⁹. La dose recommandée est de 50 mg/kg à J+3 et J+4. Les effets indésirables à cette thérapeutique sont semblables à celles des autres traitements prophylactiques, mais se démarquent principalement par la survenue fréquente de cystite hémorragique.

iii. Conditionnement d'intensité réduite

Ce type de conditionnement est de plus en plus proposé aux patients, car la toxicité et le risque de complications sont moins importants qu'un conditionnement myéloablatif total. Il est recommandé chez les sujets âgés et fragiles.

Dans ce cadre, quatre schémas thérapeutiques sont envisageables :

- La Ciclosporine seule ou en association avec le Mycophénolate Mofétil
- Le Tacrolimus seul ou en association avec le Mycophénolate Mofétil

Le schéma le plus largement utilisé au niveau mondial dans cette indication est l'association Ciclosporine/MMF, qui a été étudié par divers chercheurs⁹⁰.

Les doses usuelles de Ciclosporine sont les mêmes que dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif. Le MMF, quant à lui, est utilisé à la dose de 30 mg/kg/jour divisé en 2 à 3 prises quotidiennes.

b. Protocoles curatifs

i. GvH aigüe

1. Première intention

Chez les patients atteints d'une forme topique non sévère de GvHDa, une corticothérapie topique est généralement suffisante, à base de Bétaméthasone 0,1% notamment.

Cependant, chez les formes plus sévères, il est nécessaire d'administrer chez les patients un traitement par voie générale. Ainsi, le traitement standard de référence en première intention⁹¹ est la Prednisone à la dose de 2 mg/kg/jour ou la Méthylprednisolone à la dose de 1,6 mg/kg/jour pendant 7 à 14 jours, suivie d'une réduction progressive de la dose⁹².

Il est recommandé de diminuer la dose de 10% par semaine, et de passer à la forme orale dès que possible.

La réponse aux corticoïdes doit être évaluée quotidiennement. La GvHDa est considérée comme réfractaire aux corticoïdes si :

- La pathologie est en progression 3 jours après l'instauration du traitement
- La pathologie est stable après 7 jours de traitement
- La réponse au traitement n'est pas suffisante après 14 jours de traitement

Une association avec un autre traitement n'est, à l'heure actuelle, pas recommandée, par manque d'efficacité comparativement à une corticothérapie seule⁹³.

2. Seconde intention

En cas d'inefficacité des traitements classiques de seconde ligne, plusieurs alternatives sont possibles. Ces alternatives diffèrent selon les organes majoritairement atteints chez les patients (cutanée ou hépatique).

Le choix le plus fréquent de thérapeutique reste l'utilisation de biothérapies⁹⁴, que ce soit des anticorps monoclonaux (anti-CD3, anti-CD25, anti-CD52) ou des anti-TNF notamment. Cependant, aucun des traitements utilisés n'a démontré une efficacité convaincante à long terme.

a. Atteinte cutanée

En cas d'une GvHDa dont l'atteinte est majoritairement cutanée, plusieurs traitements sont envisageables.

La photophérèse extracorporelle (PEC) est un traitement de choix. En effet, d'après certaines études⁹⁵, 82% des patients atteints de cette forme de GvHD et traités par PEC ont obtenus une rémission complète. Cette technique présente certains avantages, comme une bonne tolérance, et n'est pas associée à une augmentation du risque infectieux, ni une immunosuppression généralisée.

L'utilisation de certains traitements médicamenteux est également envisageable. Ainsi, le Mycophénolate Mofétil (MMF) est largement employé, avec une rémission complète chez 79%

des sujets⁹⁶. De plus, une plus grande efficacité du MMF est observée pour les formes cutanées comparée aux autres formes⁹⁷.

D'autres traitements médicamenteux peuvent être utilisés dans certains cas, comme le Méthotrexate, l'administration de sérum anti lymphocytaire, le Sirolimus ou encore la Pentostatine.

b. Atteinte hépatique

Lors d'une forme hépatique, peu de traitements se sont avérés efficaces en seconde intention, et est, de plus, généralement associé à un mauvais pronostic.

Cependant, les services hospitaliers utilisent principalement l'administration de sérum anti lymphocytaire, certains anticorps monoclonaux, l'Inolimomab ou encore la PEC⁹⁸.

ii. GvH chronique

1. Première intention

De manière générale, les traitements de première intention d'une GvHDc consistent en une corticothérapie, utilisée seule ou en association. Ils dépendent également de la sévérité de la maladie (Tableau 13).

En effet, en cas de forme légère, l'utilisation de corticoïdes par voie générale n'est pas systématique. Néanmoins, des traitements locaux peuvent être envisagés, notamment au niveau topique : corticoïdes stéroïdiens, inhibiteur de la calcineurine (CNI).

Devant une forme de GvHDc modérée ou sévère, le traitement standard de référence est la Prednisone à la dose de 1mg/kg/jour ou la Méthylprednisolone à la dose de 0,8mg/kg/jour⁹⁹. Les doses peuvent être diminuées en fonction de la population. Ces corticostéroïdes peuvent être associés à des inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine, Tacrolimus), particulièrement dans les formes sévères.

Dans certains cas, beaucoup plus rares, d'autres traitements ont été utilisés en première ligne, tel que le Rituximab¹⁰⁰ (anticorps monoclonal anti-CD20), le Mycophénolate mofétile (MMF)⁹⁹, l'Azathioprine¹⁰¹ ou le Thalidomide⁹⁹.

Molécule	Indication	Réponse au traitement	Commentaire
Corticoïdes	GvHDc légère à sévère	30 à 50% de rémission complète	Protocole le plus utilisé
Corticoïdes + CNI	GvHDc modérée à sévère	30 à 50% de rémission complète	Permet de réduire le risque ostéonécrotique
Corticoïdes + MMF	GvHDc modérée à sévère	30 à 50% de rémission complète	Risque accru d'infection virale
Corticoïdes + MMF + CNI	GvHDc modérée à sévère		Risque accru de rechute
Azathioprine	GvHDc modérée à sévère		Risque accru de létalité
Thalidomide	GvHDc modérée à sévère		

Tableau 13 : Traitements médicamenteux de 1^{ère} intention en cas de GvHDc⁹⁹

La réponse au traitement ne doit pas être évaluée avant au moins 8 semaines. Cependant, on admet une GvHD chronique réfractaire aux corticoïdes si :

- La GvHDc est en progression après 14 jours de corticothérapie à 1 mg/kg/jour de Prednisone ou 0,8 mg/kg/jour de Méthylprednisolone.
- La GvHDc est stable après 4 à 8 semaines de Prednisone à 0,5 mg/kg/jour ou 0,4 mg/kg/jour de Méthylprednisolone, et il n'est pas possible de diminuer la dose.

En cas d'échec des traitements de première ligne, des traitements alternatifs doivent être proposés.

2. Seconde intention

Dans la majeure partie des cas, en seconde intention, les patients sont traités par une association de corticoïdes avec au minimum une autre molécule. Il n'est pas utile d'associer plus de trois médicaments, car nous n'observons pas d'amélioration de l'efficacité, mais plutôt un risque considérablement accru d'effets secondaires et d'infections.

La réponse au traitement doit également être évaluée. L'administration de médicaments se révélant inefficaces doit être progressivement arrêtée. De plus, il ne faut pas arrêter plusieurs médicaments à la fois, afin de bien évaluer l'efficacité et la toxicité de chaque molécule.

On distingue ainsi les traitements médicamenteux dits « classiques » des médicaments « biologiques ». La GvHDc peut également être traitée par d'autres traitements non médicamenteux.

a. Traitements médicamenteux non biologiques

Chez les patients atteints de GvHDc et dont les traitements de première intention (majoritairement à base de cortisone) ne sont pas efficaces, il est possible d'utiliser de nombreuses molécules et classes thérapeutiques différentes, à visée immunosuppressive.

Les options possibles les plus utilisées à l'heure actuelle sont :

- Les corticoïdes à hautes doses
- Les inhibiteurs de mTOR, tel que le Sirolimus
- Le Mycophénolate Mofétil (MMF), un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase
- La Pentostatine, un inhibiteur de l'adénosine désaminase
- Le Méthotrexate, un inhibiteur de la déshydrogénase réductase

Molécule		Indication	Réponse au traitement
Hautes doses de corticoïdes		Utilisation en 2 nd e intention	
MMF		Utilisation en 2 nd e intention	10% de rémission complète 40% de rémission partielle
Inhibiteur des mTOR		Utilisation après échec du traitement de 2 nd e intention	20% de rémission complète 40% de rémission partielle
Pentostatine		Utilisation après échec du traitement de 2 nd e intention	10% de rémission complète 40% de rémission partielle
Méthotrexate		Utilisation après échec du traitement de 2 nd e intention	20% de rémission complète 30% de rémission partielle
Inhibiteur du TNF	Abatacept	Utilisation dans certaines circonstances spécifiques	
	Etanercept	Expérimental, cas individuels	

Tableau 14 : Traitements classiques de seconde intention en cas de GvHDc (liste non exhaustive)⁹⁹

Dans certains cas très spécifiques, d'autres classes thérapeutiques peuvent être utilisées, dans le cadre de certains protocoles, tel que les inhibiteurs de la calcineurine, certains antipaludéens de synthèse (Hydroxychloroquine), l'Azathioprine et le Bortézomib.

b. Traitements médicamenteux biologiques

Un traitement biologique, ou biothérapie, se définit comme « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (Article L5121-1 du Code de la Santé Publique).

Dans le cadre d'une GvHDc, les biothérapies sont fréquemment utilisées (Tableau 15), seules ou en association. On retrouvera notamment :

- Les anticorps monoclonaux : Infliximab (inhibiteur du TNF- α), Tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'IL-6), Alemtuzumab (inhibiteur des CD52), Basiliximab (inhibiteur des CD25), Rituximab (inhibiteur des CD20)
- Les autres biothérapies : Ibrutinib (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), Ruxolitinib (inhibiteur des Janus kinase 1 et 2), Imatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL)

L'Ibrutinib est la biothérapie la plus fréquemment utilisée. C'est un inhibiteur des tyrosines kinases de Bruton (BTK), et ainsi bloque son activité. Une étude⁹⁹ a démontré que cette

molécule a un taux de réponse global de 67%, avec une rémission complète chez 22% des sujets, et 45% ont obtenu une réponse partielle, en association avec une corticothérapie.

Molécule		Indication	Réponse au traitement
Anticorps monoclonaux	Rituximab	Utilisation après échec du traitement de 2 ^{nde} intention	10% de rémission complète 40% de rémission partielle
	Alemtuzumab	Expérimental, cas individuels	
Autres	Ibrutinib	Utilisation en 2 ^{nde} intention	22% de rémission complète 45% de rémission partielle
	Ruxolitinib	Utilisation après échec du traitement de 2 ^{nde} intention	
	Imatinib	Utilisation après échec du traitement de 2 ^{nde} intention	20% de rémission complète 30% de rémission partielle

Tableau 15 : Traitements biologiques en cas de GvHDc

Les anticorps monoclonaux sont présentés sous forme de solution injectable, et disponibles en ville ou à l'hôpital selon la spécialité, tandis que les autres biothérapies sont disponibles à l'officine sous forme orale.

c. Autres traitements

D'autres techniques, non médicamenteuses, sont envisageables en cas d'inefficacité des traitements de première intention. Ainsi, la photophérèse extracorporelle (PEC) est largement répandue chez les patients atteints de GvHDc.

La photophérèse extracorporelle est un traitement immunomodulateur qui implique la collecte de cellules immunitaires du sang périphérique en dehors du corps du patient. Ces cellules immunitaires sont exposées à un agent photoactif (un produit chimique qui réagit à l'exposition à la lumière), puis à un rayonnement ultraviolet A, avant d'être réinjectées.

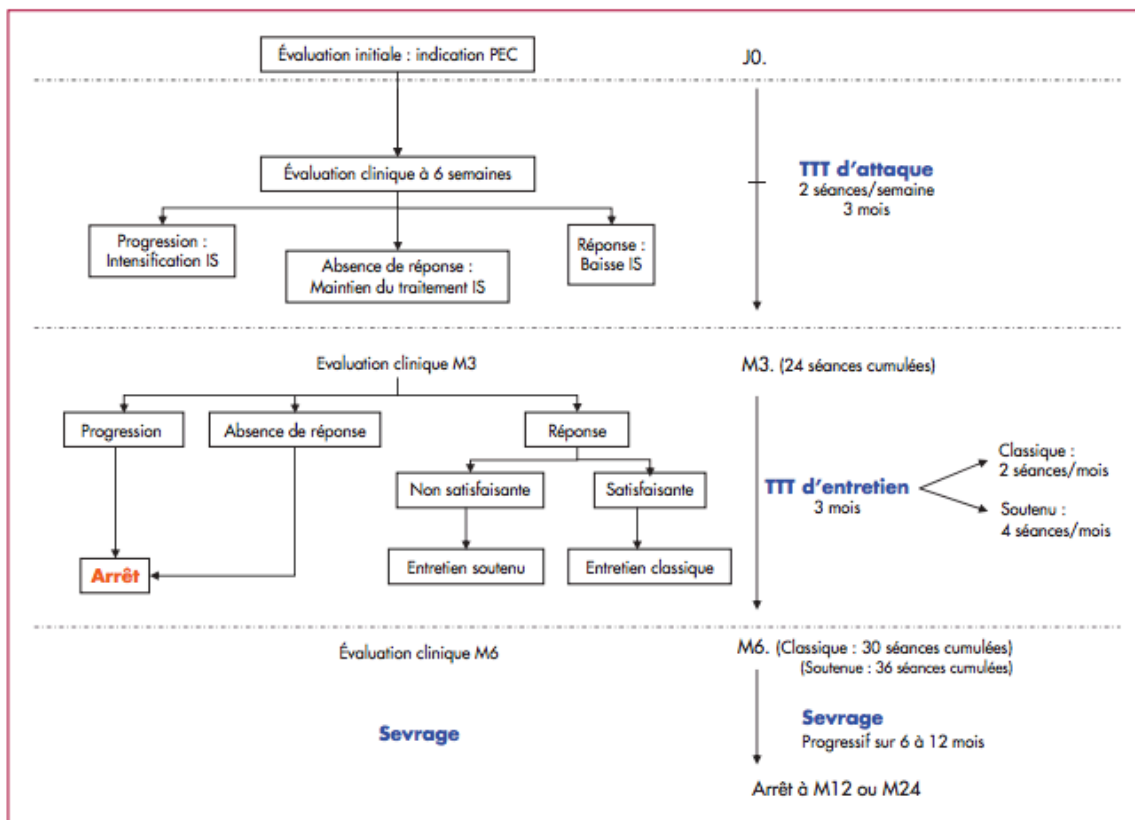


Figure 11 : Schéma de prise en charge de la GvHDc en photophérèse extracorporelle

Une rémission a été observée chez 70% des patients, dont 30% de rémissions complètes.

Usuellement, les protocoles de PEC¹⁰³ se déroulent en trois phases (Figure 12) : un traitement d'attaque sur les trois premiers mois, puis un traitement d'entretien les trois mois suivants, et un sevrage progressif (si une amélioration est observée) pouvant durer jusqu'à un an.

D'autres techniques ont également été utilisées, notamment l'irradiation ganglionnaire, qui est plus largement indiquée dans différents cancers.

Quatrième partie :

**Prise en charge hospitalière et à l'officine : cas
concret**

1. Présentation du patient

a. Informations générales

Le patient, Mr H, est né le 12/12/1964. Il pèse 121 kg en Octobre 2013, pour 176 cm, soit un IMC de 39,06 kg/m² (obésité morbide).

Il est traité par allogreffe phénoïdente 10/10 en Juillet 2015, à 51 ans, pour une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle.

Mr H présente une allergie aux pénicillines.

Mr H est marié, a 2 enfants. Il a également 1 frère, et 2 sœurs, tous en bonne santé.

Le patient présente les facteurs de risques cardiovasculaires suivants :

- Tabac > 20 paquets-années
- Exogénose alcoolique
- Obésité morbide

Il décèdera des suites de sa maladie le 12/06/2019 dans le service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire du CHU d'Amiens.

b. Antécédents

i. Antécédents médicaux

Mr H présente quelques antécédents médicaux :

- Thrombocytémie essentielle JAK2 négatif compliquée d'une myélofibrose secondaire
- Allogreffe compliquée d'une GvH aigüe digestive corticorésistante en Août 2015, résolutive fin Septembre 2015
- GvH chronique cutanée et hépatique depuis septembre 2016
- Poussée de GvH chronique en Janvier 2018 avec atteinte cutanée, ophtalmologique et de la bouche
- Hypertension artérielle
- Diabète insulino-dépendant
- Dyslipidémie
- Obésité
- Syndromes d'apnées obstructives du sommeil

ii. Antécédents chirurgicaux

Mr H présente quelques antécédents chirurgicaux :

- Retrait d'un kyste sébacé en 2008
- Résection d'un papillome œsophagien en 2014
- Pose de cathéter jugulaire droit afin de débiter la photophérèse en 2018

2. Historique médical

a. 2003 : Diagnostic de thrombocytémie essentielle

En 2003, Mr H s'est vu diagnostiquer une thrombocytémie essentielle, JAK2 négatif.

La thrombocytémie essentielle fait partie des cancers du sang regroupés sous le nom de néoplasmes myéloprolifératifs acquis, caractérisés par une thrombocytose chronique avec hyperplasie mégacaryocytaire¹⁰⁴.

L'âge médian de diagnostic de cette pathologie est de 60 à 65 ans, et touche principalement les femmes (environ 2 pour 1). Le tableau clinique est dominé par une prédisposition à la fois aux accidents vaso-occlusifs, et aux hémorragies. Certains patients atteints de thrombocytémie essentielle sont asymptomatiques, d'autres peuvent rencontrer des troubles vasomoteurs (migraines, troubles visuels, étourdissements, douleur atypique à la poitrine, paresthésies distales, érythromélalgie), thrombotiques, ou hémorragiques.

Certains chercheurs ont mis en évidence la mutation V617F du gène JAK2 comme cause d'une thrombocytémie essentielle, chez la moitié des patients environ. Mr H ne présente pas cette mutation.

Les traitements reposent principalement sur les risques hémorragiques et thrombotiques. L'instauration ou non d'un traitement médicamenteux (Figure 13) dépend de plusieurs facteurs (âge, facteurs de risques cardiovasculaires notamment)¹⁰⁵. Le plus utilisé est l'Hydroxycarbamide (Hydrea®), mais le Jakavi® (Ruxolitinib) ou les interférons alpha peuvent être envisagés dans certains cas.

A la suite de ce diagnostic, Mr H s'est vu prescrire, en 2003, de l'Hydrea®. Cette spécialité est disponible à l'officine. L'Hydrea® contient 500 mg d'Hydroxycarbamide.

Dans la thrombocytémie essentielle, les doses sont de¹⁰⁶ :

- 30 à 50 mg/kg/24h en traitement d'attaque
- 15 à 30 mg/kg/24h en traitement d'entretien

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte en cas de prise de ce médicament :

- Le risque de toxicité sur la moelle osseuse est important, entraînant une baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes : un suivi sanguin régulier est indispensable en cas de prise.
- Une adaptation posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
- Les patients traités par ce médicament (femme ou homme) doivent suivre une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels non protégés durant la durée du traitement et au cours des 3 à 6 mois suivant son arrêt.

Le traitement fut efficace chez ce patient pendant quelques années, puis arrêté au début des années 2010 pour une diminution de l'efficacité et d'un réel intérêt chez ce patient. Il ne fut pas remplacé, dans un premier temps.

b. 2011 – 2015 : Myélofibrose secondaire : diagnostic et traitement

En Mai 2011, une myélémie est retrouvée sur les derniers bilans sanguins de Mr H. Une myélémie est définie comme le passage dans le sang de cellules immatures de la lignée granulocytaire (myélocytes, métamyélocytes, ou plus rarement des promyélocytes). Les médecins suspectent alors une myélofibrose JAK2 négative secondaire à la thrombocytémie essentielle de Mr H.

La myélofibrose primitive est un syndrome myéloprolifératif chronique, caractérisé par une fibrose médullaire, une splénomégalie et une anémie avec des érythroblastes circulants et des globules rouges en larme. Elle peut être primitive, ou secondaire à une autre pathologie (leucémie myéloïde chronique, lymphome, thrombocytémie essentielle notamment).

Elle est évoquée en présence d'une anémie et de globules rouges de formes anormales et immatures observés au microscope dans un échantillon de sang. Cependant, une biopsie ostéo-médullaire est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Le diagnostic n'a pu être confirmé par la biopsie chez ce patient, compte tenu du poids de ce dernier (121kg en Octobre 2013).

Deux traitements peuvent être utilisés chez les patients atteints de myélofibrose :

- La greffe de cellules souches, souvent recommandée chez les patients jeunes, qui n'ont pas d'autres problèmes médicaux graves et qui ont un donneur compatible
- Le Jakavi® (Ruxolitinib), efficace chez les personnes porteuses de mutation JAK2, CALR ou MPL

Une allogreffe est décidée début 2015 chez Mr H. La recherche d'un donneur compatible ainsi qu'un bilan d'aptitude¹⁰⁷ sont donc lancés.

Un donneur compatible est trouvé, et une greffe phénoïdétique 10/10 (c'est à dire identique pour les dix allèles des cinq gènes HLA-A, -B, -C, -DRB1 et -DQB1) est réalisée le 21 Juillet 2015. Une prophylaxie GvH par Ciclosporine est utilisée chez Mr H

c. Août 2015 : GvH aigüe digestive

Malgré la prophylaxie, Mr H a développé une GvH aigüe digestive de stade 3 grade III, corticorésistante et sensible au Jakavi®, résolutive le 22/09/2015.

Le patient est sorti avec le traitement suivant :

- Ciflox® (Ciprofloxacine) 500 mg 2 fois par jour
- Zelitrex® (Valaciclovir) 500 mg 1 fois par jour
- Bactrim forte® (Sulfaméthoxazole/Triméthoprime) 3 fois par jour
- Cortancyl® (Prednisone) 80 mg par jour
- Jakavi® (Ruxolitinib) 10 mg 2 fois par jour

Le Jakavi® (Ruxolitinib) est un inhibiteur des JAK1 et JAK2, cette spécialité étant disponible à l'officine.

Durant les 4 premières semaines, le patient a été traité par ce médicament à la dose de 20 mg. Cependant, le taux de plaquettes s'étant effondré, la dose a été réadaptée à 10 mg à la sortie du patient (Tableau 16).

Taux de plaquettes lors de la thrombopénie	Dose au moment de l'apparition de la thrombopénie				
	25 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
	Nouvelle dose recommandée				
≥ 125 000/ μ l	Pas de réduction de dose nécessaire				
< 125 000/ μ l à 100 000/ μ l	20 mg deux fois par jour	20 mg deux fois par jour	15 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
< 100 000/ μ l à 75 000/ μ l	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
< 75 000/ μ l à 50 000/ μ l	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour	5 mg deux fois par jour
< 50 000/ μ l	Interrompre le traitement				

Tableau 16 : Adaptations posologiques du Ruxolitinib selon le taux de plaquettes

Lors de la délivrance à l'officine, il est important de s'assurer qu'un hémogramme complet, avec numération et formule leucocytaire, doit être pratiqué avant l'instauration du traitement. Cet hémogramme complet doit être contrôlé toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la stabilisation de la dose, puis lorsque cela est cliniquement indiqué.

Le pharmacien d'officine a un rôle majeur et primordial lors de la primo-délivrance de ce type de traitement en ville. Il dispose de nombreux outils, et une fiche patient doit être remise (Annexe 2). Elles sont réalisées et téléchargeables sur de nombreuses plateformes (Société Française de Pharmacie Oncologique, OMEDIT notamment).

Dans ce contexte, une cortisone est également instaurée (Prednisone). Lors de la délivrance à l'officine, il est important de rappeler au patient de limiter la consommation de sel, car elle favorise la rétention d'eau et l'hypertension artérielle.

Une thérapie préventive anti-infectieuse large spectre est mise en place, dans un contexte d'immunodépression :

- Une fluoroquinolone antibiotique : la Ciprofloxacine
- Un sulfamide antibiotique : le Sulfaméthoxazole
- Une diaminopyrimidine antibiotique : le Triméthoprime
- Un antiviral : le Valaciclovir

Ces molécules sont délivrables à l'officine. Le rôle majeur du pharmacien dans ce type de dispensation est de rappeler l'intérêt de respecter les prises et d'avertir des effets indésirables et signaux d'alertes.

La Ciprofloxacine est une fluoroquinolone, à spectre large. Les nausées et vomissements sont fréquents chez les patients, et les douleurs articulaires doivent être surveillées avec une attention particulière. Le Bactrim forte® a, comme principaux effets indésirables, des nausées et vomissements. Les manifestations cutanées sont également à prendre en compte (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell notamment). En ce qui concerne le Valaciclovir, les nausées et céphalées sont fréquentes.

Les doses de Cortancyl® et de Jakavi® sont progressivement diminuées, et la cortisone sera arrêtée en Mars 2016. L'état de Mr H se stabilise, et les bilans et consultations sont rassurants.

d. Septembre 2016 : GvH chronique

A l'été 2016, l'état de Mr H se dégrade. Il se dit très fatigué, se plaint de douleurs dans la bouche et la gorge. Ces douleurs entraînent une perte d'appétit et donc une diminution de la nutrition, et une perte de poids est 8 kg en l'espace de quelques semaines est observée.

Une poussée de GvH chronique classique est ainsi observée, avec atteinte de l'état général, digestive et de la bouche de stade II, atteinte de la peau de stade I et atteinte hépatique de stade indéterminé. Les médecins réinstaurent une corticothérapie par Cortancyl®, en association avec le Jakavi®.

En Février 2017, une thrombopénie est remarquée, probablement induite par le Jakavi®. Ainsi, la dose est diminuée à 5 mg par jour. Le patient a repris du poids et une alimentation cohérente. Cependant, Mr H est sujet à des infections bronchiques, et du Tavanic® (Lévofloxacine) est instauré par le pneumologue en Mai 2017.

La Lévofloxacine est, comme la Ciprofloxacine, une fluoroquinolone à spectre large. Les recommandations sont les mêmes, les molécules étant voisines. L'état est cependant stable.

e. Janvier 2018 : Poussée de GvH chronique cutanée et ophtalmologique

En Janvier 2018, Mr H est hospitalisé en urgence en raison de signes de GvH ophtalmique : photophobie avec un voile devant les yeux, et une kératite sévère bilatérale. Les médecins diagnostiquent alors une poussée de GvH chronique sévère, avec atteinte de l'état général et ophtalmique de stade III, atteinte digestive et de la peau de stade II, et une atteinte de la bouche de stade I. Une corticothérapie à 1 mg/kg/jour est alors mise en place, toujours avec du Cortancyl®.

Le patient sort de l'hôpital et est suivi en consultation régulièrement. En février 2018, Mr H n'a aucune vision au niveau de l'œil droit (perforation) et une vision partielle au niveau de l'œil gauche (ulcération). Une thérapie par Mabthéra® (Rituximab) est débutée, la GvH étant considérée comme réfractaire. Ce traitement est hospitalier, et non disponible à l'officine. En revanche, le Jakavi® est arrêté.

Courant Mars 2018, la situation clinique de Mr H est réévaluée. L'atteinte ophtalmique persiste, ainsi que la sclérose cutanée de stade II. Le patient continue son traitement par Rituximab, et il est en attente de photophérèse extracorporelle. La corticothérapie est progressivement diminuée jusqu'à 70 mg.

La première séance de photophérèse est prévue mi-avril 2018. Il est prévu 2 séances par semaine, en parallèle des perfusions de Rituximab. La GvH semble, à ce moment, moins contrôlée à cause de la diminution de corticoïdes.

Par la suite, la GvH chronique semble s'atténuer. Le Cortancyl® est diminué à 40 mg/jour, la photophérèse est espacée à 1 séance par semaine, et le Rituximab est poursuivi. En revanche, l'œil droit est définitivement perdu en ce qui concerne la vision. Pour l'œil gauche, la vision est partielle, et la prise en charge se poursuit.

f. Juin 2019 : Choc septique et décès du patient

En Mai 2019, Mr H est hospitalisé en réanimation pour choc septique à *Serratia Marcescens*, initialement traité par du Bactrim® et Tavanic®. Cependant, une insuffisance rénale aigüe (nécrose tubulaire aigüe secondaire au choc septique) était apparue, et avait conduit à l'arrêt du Bactrim® et à l'adaptation posologique du Tavanic®.

L'évolution a été défavorable, et le patient décèdera dans le service le 12 Juin 2019, des suites d'un second choc septique.

CONCLUSION

La réaction du greffon contre l'hôte est une hémopathie qui n'est donc pas encore totalement comprise et maîtrisée. Les signes cliniques sont extrêmement variables d'un individu à un autre.

Bien qu'il subsiste des zones d'ombres autour de certains mécanismes physiopathologiques de la réaction du greffon contre l'hôte, de nombreux traitements ont démontré une efficacité, jusqu'à la guérison, ou tout du moins qui permet d'en ralentir la progression.

De nombreux autres essais cliniques sont menés à travers le monde, notamment à l'ère des biothérapies, qui sont de plus en plus utilisées et adaptées à l'exercice hospitalier, mais également de ville.

Le pharmacien d'officine a un vrai rôle à jouer quant à la délivrance de ces médicaments, et plus largement à la prise en charge de ces patients à l'officine. Ce type de pathologie nécessite une surveillance accrue, et une attention particulière doit être apportée, notamment à cause de l'affaiblissement de l'immunité des individus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Huynh, T., Jestin, M. & Martin, J.-E. Hematopoietic stem cell transplantation. *Hématologie* 154–162 (20173-4) doi:10.1684/hma.2017.1255.
2. Baron, F. & Storb, R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Molecular Therapy* **13**, 26–41 (2006).
3. Activité nationale de greffe de CSH 2017. 43.
4. Cahn, J.-Y. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* **106**, 1495–1500 (2005).
5. Ruggeri, L. Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants. *Science* **295**, 2097–2100 (2002).
6. Locatelli, F. & De Stefano, P. T-cell depletion to prevent GVHD after unrelated-donor marrow transplantation. *The Lancet* **366**, 692–694 (2005).
7. Akkok, Ç. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: transfusion issues. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* **29** (2016) doi:10.2147/IJCTM.S73073.
8. Lewalle, P. *et al.* Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* **106**, S23–S34 (2019).
9. Gatza, E. & Choi, S. W. Approaches for the prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Hematologic Oncology* **4**, 113–126 (2015).
10. Lewalle, P. *et al.* Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer* **106**, S23–S34 (2019).
11. Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. Graft-versus-host disease. **373**, 12 (2009).
12. Shulman, H. M. & Sullivan, K. M. Chronic Graft-Versus-Host Syndrome in Man. **14**.
13. Filipovich, A. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **11**, 945–956 (2005).
14. Jagasia, M. *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* **119**, 296–307 (2012).
15. Funke, V. A. M., Moreira, M. C. R. & Vigorito, A. C. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **62**, 44–50 (2016).
16. Matzinger, P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science* **296**, 301–305 (2002).
17. Bekkum, D. W. van, Roodenburg, J., Heidt, P. J. & Waaij, D. van der. Mitigation of Secondary Disease of Allogeneic Mouse Radiation Chimeras by Modification of the Intestinal Microflora. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **52**, 401–404 (1974).
18. Cooke, K. R. *et al.* The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **23**, 211–234 (2017).
19. Wilhelm, K. *et al.* Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nature Medicine* **16**, 1434–1438 (2010).

20. Klämbt, V. *et al.* A Novel Function for P2Y₂ in Myeloid Recipient-Derived Cells during Graft-versus-Host Disease. *The Journal of Immunology* **195**, 5795–5804 (2015).
21. Wang, L. *et al.* Graft-versus-Host Disease Is Enhanced by Selective CD73 Blockade in Mice. *PLoS ONE* **8**, e58397 (2013).
22. Jankovic, D. *et al.* The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *The Journal of Experimental Medicine* **210**, 1899–1910 (2013).
23. Matta, B. M. *et al.* Peri-alloHCT IL-33 administration expands recipient T-regulatory cells that protect mice against acute GVHD. *Blood* **128**, 427–439 (2016).
24. Toubai, T. *et al.* Siglec-G-CD24 axis controls the severity of graft-versus-host disease in mice. *Blood* **123**, 3512–3523 (2014).
25. Reichenbach, D. K. *et al.* The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD. *Blood* **125**, 3183–3192 (2015).
26. Jenq, R. R. *et al.* Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *The Journal of Experimental Medicine* **209**, 903–911 (2012).
27. Peled, J. U. *et al.* Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* **35**, 1650–1659 (2017).
28. Eriguchi, Y. *et al.* Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of -defensins. *Blood* **120**, 223–231 (2012).
29. Shono, Y. *et al.* Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Science Translational Medicine* **8**, 339ra71-339ra71 (2016).
30. Mathewson, N. D. *et al.* Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature Immunology* **17**, 505–513 (2016).
31. Jasperson, L. K. *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical regulator of acute graft-versus-host disease lethality. *Blood* **111**, 3257–3265 (2008).
32. Uryu, H. *et al.* a-Mannan induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease in mice. **125**, 11 (2015).
33. Graubert, T. A., DiPersio, J. F., Russell, J. H. & Ley, T. J. Perforin/granzyme-dependent and independent mechanisms are both important for the development of graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Investigation* **100**, 904–911 (1997).
34. Borsotti, C. *et al.* Absence of donor T-cell-derived soluble TNF decreases graft-versus-host disease without impairing graft-versus-tumor activity. *Blood* **110**, 783–786 (2007).
35. Ruggeri, L. Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants. *Science* **295**, 2097–2100 (2002).
36. Asai, O. *et al.* Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Investigation* **101**, 1835–1842 (1998).
37. Taylor, P. A. Targeting of inducible costimulator (ICOS) expressed on alloreactive T cells down-regulates graft-versus-host disease (GVHD) and facilitates engraftment of allogeneic bone marrow (BM). *Blood* **105**, 3372–3380 (2005).
38. Saha, A. *et al.* Programmed death ligand-1 expression on donor T cells drives graft-versus-host disease lethality. *Journal of Clinical Investigation* **126**, 2642–2660 (2016).
39. Veenstra, R. G. *et al.* B7-H3 expression in donor T cells and host cells negatively regulates acute graft-versus-host disease lethality. *Blood* **125**, 3335–3346 (2015).
40. Anderson, B. E. Recipient CD4⁺ T cells that survive irradiation regulate chronic graft-versus-host disease. *Blood* **104**, 1565–1573 (2004).

41. Koyama, M. *et al.* Donor colonic CD103⁺ dendritic cells determine the severity of acute graft-versus-host disease. *The Journal of Experimental Medicine* **212**, 1303–1321 (2015).
42. Saha, A. *et al.* Host programmed death ligand 1 is dominant over programmed death ligand 2 expression in regulating graft-versus-host disease lethality. *Blood* **122**, 3062–3073 (2013).
43. Byersdorfer, C. A. *et al.* Effector T cells require fatty acid metabolism during murine graft-versus-host disease. *Blood* **122**, 3230–3237 (2013).
44. Frauwirth, K. A. *et al.* The CD28 Signaling Pathway Regulates Glucose Metabolism. *Immunity* **16**, 769–777 (2002).
45. Patsoukis, N. *et al.* PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nature Communications* **6**, (2015).
46. Taque, S., Gandemer, V. & Lamy de la Chapelle, T. Diagnostiquer et traiter la GvH aigüe. (2008).
47. Jagasia, M. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21**, 389–401.e1 (2015).
48. Imanguli, M. M. *et al.* Increased T-bet⁺ cytotoxic effectors and type I interferon-mediated processes in chronic graft-versus-host disease of the oral mucosa. *Blood* **113**, 3620–3630 (2009).
49. Baroja-Mazo, A. *et al.* The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nature Immunology* **15**, 738–748 (2014).
50. Vander Lugt, M. T. *et al.* ST2 as a Marker for Risk of Therapy-Resistant Graft-versus-Host Disease and Death. *New England Journal of Medicine* **369**, 529–539 (2013).
51. Dander, E. *et al.* Interleukin-17–Producing T-Helper Cells as New Potential Player Mediating Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Allogeneic Stem-Cell Transplantation: *Transplantation* **88**, 1261–1272 (2009).
52. Weinberg, K. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **97**, 1458–1466 (2001).
53. Alho, A. C. *et al.* Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD. *Blood* **127**, 646–657 (2016).
54. Kawano, Y. *et al.* Low telomerase activity in CD4⁺ regulatory T cells in patients with severe chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **118**, 5021–5030 (2011).
55. Nguyen, V. H. *et al.* In vivo dynamics of regulatory T-cell trafficking and survival predict effective strategies to control graft-versus-host disease following allogeneic transplantation. *Blood* **109**, 2649–2656 (2007).
56. Fujii, H. *et al.* Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children’s Oncology Group. *Blood* **111**, 3276–3285 (2008).
57. Hueso, T. *et al.* Citrulline and Monocyte-Derived Macrophage Reactivity before Conditioning Predict Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **23**, 913–921 (2017).
58. Liu, D. *et al.* Diarrhea during the Conditioning Regimen Is Correlated with the Occurrence of Severe Acute Graft-versus-Host Disease through Systemic Release of Inflammatory Cytokines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **16**, 1567–1575 (2010).

59. Paczesny, S. *et al.* A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. *Blood* **113**, 273–278 (2008).
60. Thiant, S. *et al.* Plasma levels of IL-7 and IL-15 in the first month after myeloablative BMT are predictive biomarkers of both acute GVHD and relapse. *Bone Marrow Transplantation* **45**, 1546–1552 (2010).
61. Lau, J. *et al.* Activated Circulating Dendritic Cells After Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predict Acute Graft-Versus-Host Disease: *Transplantation* **83**, 839–846 (2007).
62. Kanaya, M. *et al.* Soluble DNAM-1, as a Predictive Biomarker for Acute Graft-Versus-Host Disease. *PLOS ONE* **11**, e0154173 (2016).
63. Ahmed, S. S. *et al.* Identification and validation of biomarkers associated with acute and chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation* **50**, 1563–1571 (2015).
64. Ponce, D. M. *et al.* High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation. *Blood* **125**, 199–205 (2015).
65. Hansen, J. A. *et al.* A Novel Soluble Form of Tim-3 Associated with Severe Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **19**, 1323–1330 (2013).
66. Veenstra, R. G. *et al.* Contrasting acute graft-versus-host disease effects of Tim-3/galectin-9 pathway blockade dependent upon the presence of donor regulatory T cells. *Blood* **120**, 682–690 (2012).
67. Ferrara, J. L. M. *et al.* Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* **118**, 6702–6708 (2011).
68. Porkholm, M., Bono, P., Saarinen-Pihkala, U. M. & Kivivuori, S.-M. Higher angiopoietin-2 and VEGF levels predict shorter EFS and increased non-relapse mortality after pediatric hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* **48**, 50–55 (2013).
69. Turcotte, L. M. *et al.* Donor and recipient plasma follistatin levels are associated with acute GvHD in Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0402. *Bone Marrow Transplantation* **53**, 64–68 (2018).
70. Holtan, S. G. *et al.* Circulating Angiogenic Factors Associated with Response and Survival in Patients with Acute Graft-versus-Host Disease: Results from Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0302 and 0802. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21**, 1029–1036 (2015).
71. Taur, Y. *et al.* The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **124**, 1174–1182 (2014).
72. Holler, E. *et al.* Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **20**, 640–645 (2014).
73. Legoff, J. *et al.* The eukaryotic gut virome in hematopoietic stem cell transplantation: new clues in enteric graft-versus-host disease. *Nature Medicine* **23**, 1080–1085 (2017).
74. Holtan, S. G. *et al.* Low EGF in myeloablative allotransplantation: association with severe acute GvHD in BMT CTN 0402. *Bone Marrow Transplantation* **52**, 1300–1303 (2017).
75. Holtan, S. G. *et al.* Late acute graft-versus-host disease: a prospective analysis of clinical outcomes and circulating angiogenic factors. *Blood* **128**, 2350–2358 (2016).
76. Xiao, B. *et al.* Plasma microRNA signature as a noninvasive biomarker for acute graft-versus-host disease. *Blood* **122**, 3365–3375 (2013).
77. Rodriguez-Otero, P. *et al.* Fecal calprotectin and alpha-1 antitrypsin predict severity and response to corticosteroids in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* **119**, 5909–5917 (2012).
78. Walker, C. M., van Burik, J.-A. H., De For, T. E. & Weisdorf, D. J. Cytomegalovirus

- Infection after Allogeneic Transplantation: Comparison of Cord Blood with Peripheral Blood and Marrow Graft Sources. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **13**, 1106–1115 (2007).
79. Steer, C. *et al.* Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplantation* **25**, 657–664 (2000).
 80. Brunstein, C. G. *et al.* Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* **108**, 2874–2880 (2006).
 81. van Burik, J.-A. H. *et al.* Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* **39**, 1407–1416 (2004).
 82. Wald, A., Leisenring, W., van Burik, J. & Bowden, R. A. Epidemiology of *Aspergillus* Infections in a Large Cohort of Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases* **175**, 1459–1466 (1997).
 83. &Na; A NEW NAME (PNEUMOCYSTIS JIROVECI) FOR PNEUMOCYSTIS FROM HUMANS: *Infectious Diseases in Clinical Practice* **11**, 323–324 (2002).
 84. Zen, M. *et al.* The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity Reviews* **10**, 305–310 (2011).
 85. Oray, M., Abu Samra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H. & Foster, C. S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety* **15**, 457–465 (2016).
 86. van Staa, T. P. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* **93**, 105–111 (2000).
 87. Storb, R., Deeg, J. & Buckner, D. Methotrexate and Cyclosporine compared with Cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England Journal of Medicine* **314**, 729–735 (1986).
 88. Ratanatharathorn, V., Nash, R., Przepiorka, D. & Devine, S. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* **92**, (1998).
 89. Simone, M. D., Proia, A., Severino, A. & Shardlow, A. Post-Transplantation Cyclophosphamide (PT-CY) After Myeloablative Conditioning Regimen (MAC) In Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation (hBMT) Is Highly Effective As Gvhd Prophylaxis and Disease Free Survival In Pediatric and Adult Patients With High Risk Leukemia. *Blood* **122**, (2013).
 90. Zeiser, R. & Blazar, B. R. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England Journal of Medicine* **377**, 2167–2179 (2017).
 91. Martin, P. J. *et al.* First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **18**, 1150–1163 (2012).
 92. Ruutu, T. *et al.* Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation* **49**, 168–173 (2014).
 93. Rashidi, A., DiPersio, J. F., Sandmaier, B. M., Colditz, G. A. & Weisdorf, D. J. Steroids Versus Steroids Plus Additional Agent in Frontline Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **22**, 1133–1137 (2016).
 94. Paczesny, S., Choi, S. W. & Ferrara, J. L. Acute graft-versus-host disease: new treatment strategies: *Current Opinion in Hematology* **16**, 427–436 (2009).
 95. Greinix, H. T. *et al.* The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on

long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. 4.

96. Inagaki, J., Kodama, Y., Fukano, R., Noguchi, M. & Okamura, J. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation* **19**, 652–658 (2015).
97. Hattori, K. *et al.* Mycophenolate mofetil is effective only for involved skin in the treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology* **96**, 319–321 (2017).
98. McDonald, G. B. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood* **127**, 1544–1550 (2016).
99. Ramachandran, V., Kolli, S. S. & Strowd, L. C. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatologic Clinics* **37**, 569–582 (2019).
100. Solomon, S. R. *et al.* Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21**, 1576–1582 (2015).
101. Uhm, J. *et al.* Therapeutic efficacy of azathioprine in addition to prednisone-based regimens as first-line chronic graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant* **53**, 334–338 (2018).
102. David Miklos, Corey S. Cutler, Mukta Arora, Edmund K. Waller, Madan Jagasia, Iskra Pusic, Mary E. Flowers, Aaron C. Logan, Ryotaro Nakamura, Bruce R. Blazar, Yunfeng Li, Stephen Chang, & Indu Lal, Jason Dubovsky, Danelle F. James, Lori Styles, and Samantha Jaglowski. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* (2017).
103. Photophérèse extracorporelle. *Hématologie* **21**, 4–9 (2015).
104. Tefferi, A. & Pardanani, A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* **381**, 2135–2144 (2019).
105. Tefferi, A., Vannucchi, A. M. & Barbui, T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal* **8**, 2 (2018).
106. Harrison, C. N. *et al.* Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* **353**, 33–45 (2005).
107. Lavi, N., Rowe, J. M. & Zuckerman, T. Allogeneic stem-cell transplantation for myelofibrosis: *Current Opinion in Hematology* **24**, 475–480 (2017).

ANNEXES

Annexe 1 : Outil d'évaluation de la sévérité de la GvH chronique selon le consensus NIH

Score GVHc, critères NIH 2014				
NOM :		PRENOM :		
DDN : / / .		EXAMINATEUR :		
Date de l'Examen : / /				
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Score KPS/ECOG :	<input type="checkbox"/> Asymptomatique. Activité normale (ECOG 0/KPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique lors d'effort (ECOG 1/KPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement <50% (ECOG 2/KPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement >50% (ECOG 3-4 KPS <60%)
Atteinte cutanée :				
Surface corporelle (SC)	<input type="checkbox"/> Pas de lésion	<input type="checkbox"/> 1-18% de SC	<input type="checkbox"/> 19-50% de SC	<input type="checkbox"/> > 50% de SC
Lésions cutanées à prendre en compte :				
<input type="checkbox"/> Erythème/rash maculopapuleux				
<input type="checkbox"/> Lichen plan				
<input type="checkbox"/> Sclérose				
<input type="checkbox"/> Lésion papulosquameuse ou ichtyosique				
<input type="checkbox"/> Kératose pileaire				
Sclérose cutanée	<input type="checkbox"/> Pas de sclérose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sclérose superficielle	<input type="checkbox"/> Sclérose profonde
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				<input type="checkbox"/> Rigide
				<input type="checkbox"/> Limitation articulaire
				<input type="checkbox"/> Ulcération
Autres lésions cutanées (non prise en compte par le score cutané SC)				
<input type="checkbox"/> Hyperpigmentation				
<input type="checkbox"/> Hypopigmentation				
<input type="checkbox"/> Poikilidermie				
<input type="checkbox"/> Prurit généralisé ou sévère				
<input type="checkbox"/> Alopécie				
<input type="checkbox"/> Lésion unguéale				
Atteinte buccale :	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Atteinte légère sans retentissement	<input type="checkbox"/> Atteinte modérée avec limitation partielle de l'alimentation	<input type="checkbox"/> Atteinte sévère avec retentissement majeur sur l'alimentation
Lichen plan :				
<input type="checkbox"/> Oui				
<input type="checkbox"/> Non				
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p>Atteinte oculaire :</p> <p>Kératoconjonctivite sèche (KCS) objectivée par l'ophtalmo :</p> <p><input type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Non réalisé</p> <p><input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire légère sans retentissement sur les activités quotidiennes (larmes artificielles $\leq 3/j$)	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire modérée avec retentissement partiel sur les activités quotidiennes (larmes artificielles $> 3/j$ ou bouchons lacrymaux) sans baisse de l'acuité visuelle liée à une KCS	<input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire sévère avec retentissement majeur sur les activités quotidiennes ou baisse de l'acuité visuelle liée à une KCS
<p>Atteinte digestive :</p> <p>Symptômes digestifs à prendre en compte :</p> <p><input type="checkbox"/> Spasme œsophagien</p> <p><input type="checkbox"/> Dysphagie</p> <p><input type="checkbox"/> Nausée</p> <p><input type="checkbox"/> Anorexie</p> <p><input type="checkbox"/> Vomissement</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrhée</p> <p><input type="checkbox"/> Perte de poids $>5\%$</p> <p><input type="checkbox"/> Fausse route</p> <p><input type="checkbox"/> Autre symptôme digestif non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Symptôme présent sans perte de poids significative ($<5\%$ du poids de référence)	<input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids légère à modérée (5-15%) OU diarrhée modérée sans retentissement sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids significative $>15\%$, nécessitant une assistance nutritionnelle OU dilatation œsophagienne OU diarrhée sévère invalidante
<p>Atteinte Hépatique :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale et ALAT et Phos Alc $<3N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale avec ALAT $> 3-5N$ ou Phos Alc $>3N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale augmentée mais < 30 mg/l ou ALAT $>5N$	<input type="checkbox"/> Bilirubine totale >30 mg/l

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Atteinte génitale : <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Non examinée Activité sexuelle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Lésions génitales à prendre en compte : <input type="checkbox"/> Lichen plan <input type="checkbox"/> Lichen scléreux <input type="checkbox"/> Rétrécissement vaginal <input type="checkbox"/> Atrophie clitoridienne ou labiale <input type="checkbox"/> Erosion <input type="checkbox"/> Fissure <input type="checkbox"/> Ulcère <input type="checkbox"/> Phimosis <input type="checkbox"/> Sténose / rétrécissement urétral <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptômes	<input type="checkbox"/> Signe léger	<input type="checkbox"/> Signe modéré, examen gynécologique inconfortable	<input type="checkbox"/> Signes sévères
<p>Score de sévérité de <u>l'appareil génital féminin</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Léger : érythème vulvaire, lichen plan, vulvaire ou lichen scléreux vulvaire 2. Modéré : érosion inflammatoire de la muqueuse vulvaire, fissures 3. Sévère : fusion labiale, atrophie clitoridienne, adhésion fibreuse vaginale, bande fibreuse circonférentielle vaginale, synéchie, lésion scléreuse, sténose vaginale <p>Score de sévérité de <u>l'appareil génital masculin</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Légère : lichen plan 2. Modéré : érythème, lichen scléreux 3. Sévère : phimosis, sténose urétrale 				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Atteinte pulmonaire Score VEMS : <input type="checkbox"/> EFR non réalisées <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme <input type="checkbox"/> VEMS ≥80%	<input type="checkbox"/> Symptômes légers (dyspnée d'effort après avoir monté un étage) <input type="checkbox"/> VEMS 60-79%	<input type="checkbox"/> Symptômes modérés (dyspnée d'effort après marche sur terrain plat) <input type="checkbox"/> VEMS 40-59%	<input type="checkbox"/> Symptômes sévères (dyspnée de repos) <input type="checkbox"/> VEMS ≤39%
Atteinte musculo-tendineuse : Score d'amplitude articulaire (voir Fig 1) Epaule (1-7) : Coude (1-7) : Poignet (1-7) : Cheville (1-4) : <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Tension musculaire modérée des bras ou des jambes, amplitude articulaire normale ou légèrement diminuée sans retentissement sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Tension musculaire des bras ou des jambes ou contracture articulaire, fasciite, diminution modérée des amplitudes articulaires avec retentissement modéré sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Contracture avec limitation significative des amplitudes articulaires et limitation des activités quotidiennes (habillage...)
Appréciation globale de la sévérité de la GVH (opinion de l'examinateur)	<input type="checkbox"/> Pas de GVH	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère

Autres manifestations reliées à une GVH chronique, évaluation en fonction de l'impact fonctionnel (Pas de symptôme 0, légère 1, modérée 2, sévère 3)

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ascite : _____ | <input type="checkbox"/> Sd Myasthénique : _____ | |
| <input type="checkbox"/> épanchement péricardique : _____ | <input type="checkbox"/> Neuropathie périphérique : _____ | <input type="checkbox"/> Eosinophilie >500/mm ³ : _____ |
| <input type="checkbox"/> épanchement pleural : _____ | <input type="checkbox"/> Polymyosite : _____ | <input type="checkbox"/> Plaquettes < 100 000/mm ³ : _____ |
| <input type="checkbox"/> Sd néphrotique : _____ | <input type="checkbox"/> Perte de poids >5% sans atteinte digestive : _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____ |

B. ATTEINTE CUTANÉE (SURFACE CORPORELLE)

	% Surface corporelle	x Proportion atteinte	= %
Tête	9%		0
1 membre supérieur D	9%		0
1 membre supérieur G	9%		0
Tronc antérieur	18%		0
Tronc postérieur	18%		0
1 membre inférieur D	18%		0
1 membre inférieur G	18%		0
Organes génitaux externes	1%		0
Paumes des mains	1%		0
Total			0



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche patient

Ruxolitinib – JAKAVI®

Qu'est-ce que JAKAVI®

Description de la molécule	Description
Ruxolitinib	Comprimé de 5 mg : blanc, rond Comprimé de 10 mg : blanc, rond Comprimé de 15 mg : blanc, ovale Comprimé de 20 mg : blanc, allongé

Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement a été définie par votre médecin.

Dans votre cas, elle est de mg / jour, soir 1 comprimé de mg, à prendre 2 fois par jour, tous les jours.

A avaler en entier, avec un verre d'eau, sans écraser, couper, croquer, ou diluer les comprimés.

A heure fixe, pendant ou en dehors des repas

En cas d'oubli ou de vomissements : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Posologie - Mode d'administration

2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas									
En continu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	...	<input checked="" type="checkbox"/>
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7		J28

Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament est disponible en pharmacie de ville.

Son approvisionnement peut nécessiter un délai. Soyez vigilant et anticipez le renouvellement de votre ordonnance.

Conservez ce traitement dans son emballage d'origine, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Quelles sont les autres informations à connaître ?

Précautions et surveillance :

La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine, votre fonction hépatique et votre

cholestérol) et clinique (tension artérielle).

Contraception

Ce traitement pourrait être nocif pour un enfant à naître. Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation

La survenue d'interactions entre JAKAVI® et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc) que vous consommez.

Exemple : Evitez la consommation de Millepertuis ou de pamplemousse avec JAKAVI®.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables sont possibles. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

LES EFFETS INDÉSIRABLES	
Les plus fréquents	Troubles généraux : étourdissements et vertiges Anomalie du bilan biologique : baisse des plaquettes (thrombopénie), de l'hémoglobine (anémie), et/ou des polynucléaires neutrophiles (neutropénie), anomalie du bilan hépatique et augmentation de votre cholestérol Infections dont les infections urinaires Douleurs : maux de tête Hypertension artérielle Autres : saignements (hématomes, saignements de nez et des gencives), prise de poids, constipation
Certains patients nécessitent une attention particulière	Patients porteurs du virus de l'hépatite B
QUAND ALERTER L'ÉQUIPE MÉDICALE?	

<p>Alerter l'équipe médicale dans les conditions suivantes et en l'absence de recommandations médicales spécifiques</p>	<p>Symptômes évocateurs d'une infection > Température > 38,5 °C > Toux, douleur de gorge, douleur pour uriner, diarrhée avec fièvre</p> <p>Symptômes évocateurs d'une hémorragie > Sang dans les selles, ou en cas de vomissements > Hématomes (bleus), saignements de nez</p> <p>Douleurs empêchant vos activités habituelles > Maux de tête > Fatigue</p> <p>Symptômes évocateurs d'une hypertension > Maux de tête, bourdonnements d'oreille et/ou vertiges > Augmentation des chiffres lors d'une prise de tension</p>
<p>COMMENT PRÉVENIR LES EFFETS INDÉSIRABLES?</p>	
<p>Poids</p>	<p>Surveillez régulièrement votre poids</p>
<p>Infection</p>	<p>Évitez de vous rendre dans les lieux à risque (foule, contact personnes malades...). Une vaccination contre la grippe et le pneumocoque peut vous être recommandée : elle vous protégera</p>
<p>Suivi de la tension</p>	<p>Une tension élevée doit être corrigée. Une mesure de la tension artérielle est recommandée régulièrement. Les pharmaciens peuvent vous aider à la prise de votre tension. Vous pouvez aussi demander à le faire vous-même grâce à un auto-tensiomètre.</p>
<p>Saignements</p>	<p>Évitez la prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, aspirine...) Informez votre médecin: > si vous consommez des <i>anticoagulants ou des anti-aggrégants plaquettaires</i> : une surveillance étroite s'impose > en cas d'<i>intervention chirurgicale ou dentaire</i></p>
<p>Fatigue / Constipation</p>	<p>Privilégiez des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, nage, vélo, sport... Alternez période d'activité et de repos.</p>
<p>COMMENT ADAPTER SON ALIMENTATION?</p>	
<p>Prise de poids</p>	<p>Buvez de façon abondante et évitez les boissons sucrées. Favorisez une alimentation diversifiée : plus de légumes et des fruits, des viandes moins grasses (volailles sans peau, lapin). Prévoyez une collation pour éviter les grignotages. Évitez les charcuteries, viennoiserie et sucreries diverses, fritures et les produits industriels gras et sucrés.</p>
<p>Constipation</p>	<p>Privilégiez une alimentation enrichie en fibres. Buvez de l'eau de façon abondante.</p>