

Prévention et traitement de la maladie du greffon contre l'hôte ou GvH (Graft versus Host) chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Charlène Sudre^{1,2}, Stéphanie Bonnet², Jérémy Jost², Armelle Marie-Daragon²

¹Faculté de Pharmacie de Limoges, DFASP2 filière officine (promotion « Mandragore »), ²CHU de Limoges, service de pharmacie à usage intérieur, unité de pharmacie clinique, Dupuytren 1, rez-de-chaussée

Introduction

L'allogreffe correspond au prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible perfusé par voie veineuse au receveur. L'objectif est de remplacer les cellules malignes du receveur par les cellules saines du donneur. Il s'agit d'un traitement curatif proposé en dernier recours en cas d'hémopathies malignes de mauvais pronostic.

Présentation de la prévention / traitement de la GvH aiguë

La GvH est une complication possible de l'allogreffe de CSH. Elle est dite aiguë si elle apparaît dans les 100 premiers jours qui suivent la greffe ou chronique si elle survient après le 100^{ème} jour. Elle touche principalement les cellules à multiplication rapide et les signes cliniques sont cutanés, hépatiques ou digestifs.

Sa prévention repose sur plusieurs facteurs : compatibilité HLA, type de conditionnement, traitements immunosuppresseurs. La ciclosporine est prescrite à la posologie de 3 mg/kg/j puis adaptée à la concentration sanguine résiduelle. Le mycophénolate mofétil est instauré à la posologie de 1 g trois fois par jour avec une diminution progressive.

La classification de Glucksberg-Thomas permet de déterminer la sévérité de la GvH. La stratégie thérapeutique dépend du grade et de l'organe concerné. La prednisone haute dose à 2mg/kg/j est le traitement de référence.

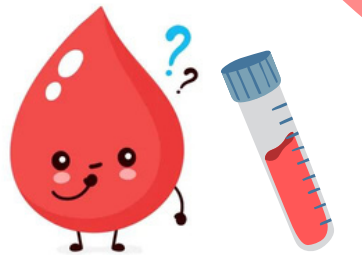
Conclusion

Les immunosuppresseurs ne sont pas dénués d'interactions médicamenteuses, alimentaires et d'effets indésirables. Le rôle du pharmacien est alors primordial. Il doit s'assurer de l'adhésion thérapeutique du patient, de la bonne tolérance des traitements, prévenir les effets secondaires et garantir le bon usage du médicament.

Prévention et traitement de la maladie du greffon contre l'hôte ou GvH* chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Charlène SUDRE^{1,2}, Stéphanie BONNET², Jérémy JOST², Armelle MARIE-DARAGON²

¹Faculté de Pharmacie de Limoges, DFASP2 filière officine (promotion « Mandragore »), ²CHU de Limoges, service de pharmacie à usage intérieur, unité de pharmacie clinique, Dupuytren 1, rez-de-chaussée



Introduction

- **L'allogreffe** correspond au prélèvement de **cellules souches hématopoïétiques** (CSH) d'un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible, perfusé par voie veineuse au receveur
- L'**objectif** est de remplacer les **cellules malignes** du receveur par les **cellules saines** du donneur
- Il s'agit d'un traitement **curatif** de **dernier recours**

Elle est **indiquée** en cas d'**hémopathies** :

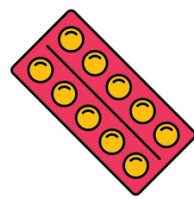
- **malignes de mauvais pronostic** (leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique ...)
- **non malignes** (thalassémie sévère, drépanocytose sévère ...)

Complications induites par la greffe et les traitements

- **Aiguës** (dans les **100 premiers jours**) : nausées, mucites, maladie veino occlusive du foie, infections, rejet de greffe (<1%), GvH aiguë
- **Chroniques** (après le **100ème jour**) : Infections, GvH chronique, rechute de la maladie

Prévention de la GvH

- **Profil du donneur** : **compatibilité HLA** (géno, phéno, haplo-identique)
- **Type de conditionnement** : **chimiothérapie +/- radiothérapie corporelle totale**
- **NEORAL®** (ciclosporine) : **3 mg/kg/j** puis **diminution progressive** par paliers d'**une semaine** à partir de J100 si absence de GvH ou après l'**arrêt de la corticothérapie** si présence de GvH
- **CELLCEPT®** (mycophénolate mofétil) : **1 g, 3 fois par jour** pendant environ 1 mois puis **diminution par paliers de 3 jours à une semaine**



Signes de la GvH

***Graft Versus Host : maladie du greffon contre l'hôte**



- **Cutanée** : prurit, exanthème maculopapuleux, sensation de brûlure, atteinte des muqueuses
- **Digestif** : diarrhées abondantes pouvant être accompagnées de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements : **urgence !**
- **Hépatique** : vue rapidement sur le bilan biologique (augmentation de la bilirubinémie conjuguée, cytolysé hépatique, ictère...)

Un ou plusieurs signes peuvent apparaître chez une même personne et plusieurs atteintes sont possibles

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
I	1-2	0	0
II	1-3	I	I
III	2-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Traitements de la GvH

La stratégie thérapeutique dépend du **grade** et de l'**organe** concerné

Stade	Cutanée : Rash cutané	Foie : Bilirubine	Tube digestif : Diarrhées
1	< 25%	34 – 50 mmol/L	> 500ml/j ou nausées/vomissements avec biopsie positive
2	25 – 50%	51 – 102 mmol/L	> 1000 ml/j
3	> 50%	103 – 255 mmol/L	> 1500 ml/j
4	Erythrodermie généralisée, formation de bulles, décollement cutané	> 255 mmol/L	> 1500 ml/j + douleurs abdominales

La classification de **Glucksberg-Thomas** permet de déterminer la **sévérité de la GvH**

Cutanée :

- Grade **I** : abstention thérapeutique ou dermocorticoïdes
- Grade **II à IV** : **CORTANCYL®** (prednisone) per os ou IV, 2 mg/kg/j puis diminution par paliers progressifs sur plusieurs mois, durée totale de la corticothérapie d'environ 2 à 3 mois

Digestive :

- Grade **II à IV** : corticoïdes IV, 2mg/kg/j + nutrition parentérale puis passage à un corticoïde per os à la reprise de l'alimentation

Conclusion

Les **immunosuppresseurs** ne sont pas dénués d'**interactions médicamenteuses, alimentaires** et d'**effets indésirables**.

Le **rôle du pharmacien** est alors **primordial**.

Il doit s'assurer de l'**adhésion thérapeutique** du patient, de la bonne **tolérance** des traitements, prévenir les **effets secondaires** et garantir le **bon usage** du médicament.

Références

- Souchet L *et al.* Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (01/11/2022) : <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.11.001>
- De Berranger E *et al.* Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (13/01/2021) : <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.01.013>
- Hertl M *et al.* Le Manuel MSD (08/2022) : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation-de-cellules-souches-hematopoietiques>
- Jondreville L *et al.* La Revue du Praticien (11/03/2021) : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/allogreffe-de-cellules-souches-hematopoietiques>
- Chao N *et al.* UpToDate (09/10/2022) : <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease>
- Lymphoma Society (11/2017) : https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS32F_FR_GVHD_FINAL.pdf