

Points saillants

- La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, d'après son acronyme anglais) est une complication qui peut s'avérer grave de l'allogreffe de cellules souches.
 - L'allogreffe de cellules souches est une intervention par laquelle une personne reçoit des cellules souches provenant d'un donneur adulte ou de sang ombilical. Ces cellules souches remplacent les cellules de la moelle osseuse qui génèrent les cellules sanguines et incluent les globules blancs qui forment le système immunitaire.
 - L'allogreffe de cellules souches est un traitement efficace pour un grand nombre de maladies génétiques et pour des cancers du sang comme la leucémie et le lymphome.
- Les cellules souches données, contenant les lymphocytes T du donneur, sont injectées dans le corps du patient.
 - Les lymphocytes T sont un type de globules blancs qui aident à protéger l'organisme en reconnaissant et en détruisant les substances étrangères (comme les virus et les bactéries).
 - Cependant, pour épargner les cellules saines, les lymphocytes T doivent pouvoir faire la différence entre ce qui appartient à l'organisme (le soi) et ce qui lui est étranger (le non-soi).
 - Cette reconnaissance peut aider les lymphocytes T du donneur à attaquer les cellules cancéreuses résiduelles et c'est à cette condition que l'allogreffe aide à guérir les cancers du sang.
 - Il peut arriver cependant que les lymphocytes T du donneur considèrent les cellules saines du patient comme étrangères et s'en prennent aux tissus et organes sains du patient.
 - L'«attaque» peut troubler le bon fonctionnement de l'organe ou provoquer sa défaillance.
- Lorsque les cellules du donneur (le greffon) attaquent les cellules du patient (l'hôte), on parle de «maladie du greffon contre l'hôte» ou de GVHD, d'après son acronyme anglais.
- On distingue deux principales formes de GVHD : la forme aiguë et la forme chronique.
 - Chacune affecte des organes et tissus différents et se manifeste par des signes et des symptômes différents.
 - Les patients peuvent être atteints de la forme aiguë ou chronique ou des deux à la fois, soit l'une après l'autre (successivement) ou en même temps (simultanément). Certains patients pourraient ne jamais contracter la maladie.
- La GVHD peut être légère, modérée ou grave. Il existe des traitements pour la GVHD, mais certains patients pourraient ne pas répondre aux traitements.

Introduction

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, d'après son acronyme anglais) est une complication grave de l'allogreffe de cellules souches. Une allogreffe de cellules souches est un traitement pour un grand nombre de maladies génétiques et de cancers du sang comme la leucémie et le lymphome. Durant l'allogreffe de cellules souches une personne reçoit des cellules souches provenant d'un donneur ou de sang ombilical. Ces «nouvelles» cellules souches remplacent les cellules souches du patient qui ont été endommagées par la maladie ou par les traitements.

Voici les étapes d'une allogreffe de cellules souches :

- Avant l'allogreffe de cellules souches, les patients reçoivent un traitement de conditionnement consistant en une chimiothérapie et parfois en une radiothérapie. Le traitement de conditionnement est administré pour détruire les cellules cancéreuses (chez les patients recevant une allogreffe pour un cancer). Le traitement de conditionnement a également pour effet de neutraliser le système immunitaire du patient, ce qui permet aux nouvelles cellules souches provenant du donneur de commencer à fabriquer de nouvelles cellules sanguines et, à terme, de générer un nouveau système immunitaire chez le receveur.
 - Il y a un délai entre le moment où le système immunitaire précédent (celui du patient) cesse de fonctionner et celui où le nouveau système immunitaire (celui du donneur) prend le relais.
 - Pendant cette période, le patient, privé d'une moelle osseuse saine, n'est pas en mesure de produire des cellules sanguines, notamment des globules blancs.
 - Sans une quantité adéquate de globules blancs, le patient ne peut combattre les infections adéquatement. Le risque d'infection augmente.
- Après le traitement de conditionnement, le patient reçoit les cellules souches du donneur qui permettront de reconstituer la moelle osseuse du patient, cette usine de fabrication du sang, et son système immunitaire. Les cellules souches greffées vont dans la moelle osseuse où elles commencent à produire de nouveaux globules blancs, globules rouges et plaquettes dans un processus appelé « prise de greffe ».
- Les cellules souches greffées contiennent également des lymphocytes T provenant du donneur.
 - Les lymphocytes T sont un type de globule blanc qui aide à combattre les infections. Ils reconnaissent ce qui appartient à l'organisme hôte et ce qui lui est étranger et peut donc représenter un danger. Les lymphocytes T savent que les bactéries, les virus et les champignons sont dommageables.

- Pour se défendre contre les infections, l'organisme doit être en mesure de faire une distinction entre ce qui lui appartient (le soi) et ce qui lui est étranger (le non-soi).
- L'un des avantages d'une allogreffe est que les lymphocytes T du donneur peuvent reconnaître comme étrangères les cellules cancéreuses du patient qui ont survécu au traitement de conditionnement. Les lymphocytes T du donneur sont bien plus susceptibles que ceux du patient de reconnaître les cellules cancéreuses comme du non-soi, et de coordonner une attaque pour les détruire. Ils aident ainsi à prévenir la récurrence. Ce phénomène est appelé « effet du greffon contre la tumeur ».
- Cette capacité des lymphocytes T de faire la différence entre le soi et le non-soi peut toutefois créer une complication grave. Les lymphocytes T peuvent discerner le soi du non-soi grâce à un système de protéines appelées « antigènes leucocytaires humains » (HLA, d'après son acronyme anglais), exprimés sur un grand nombre de cellules. Les antigènes liés aux leucocytes humains sont des protéines qui se trouvent à la surface de la plupart des cellules de l'organisme. Ils forment un type tissulaire propre à chaque personne.
 - Les lymphocytes T du donneur peuvent considérer le système HLA ou d'autres marqueurs sur les cellules du patient comme un non-soi et attaquer les cellules saines, entraînant le dysfonctionnement des organes atteints et pouvant même provoquer leur défaillance.
 - Lorsque des cellules du donneur (le greffon) attaquent les tissus et cellules du patient (l'hôte), on parle de « maladie du greffon contre l'hôte » ou de GVHD, d'après son acronyme anglais.

Au début, les cellules du donneur (le greffon) sont partiellement affaiblies et contrôlées par le système immunitaire du patient. Les effets « greffon contre la tumeur » et « greffon contre l'hôte » n'atteignent généralement leur pleine intensité que lorsque le système immunitaire du patient est complètement supprimé. Cela a tendance à se produire dès les 30 premiers jours pour une greffe myéloablatrice (pleine intensité), ou plus tard dans le cas d'une greffe non myéloablatrice (mini) ou à intensité réduite.

La GVHD peut être légère, modérée ou grave. Des traitements ont été élaborés avec succès, mais certains patients ne répondent pas à ces traitements. De plus, le traitement de la GVHD affaiblit souvent les lymphocytes T et peut rendre le patient encore plus vulnérable aux infections ou autres complications.

Classification/types de GVHD

On distingue deux principales formes de GVHD : la forme aiguë et la forme chronique. Chacune affecte des organes et tissus différents et se manifeste par des signes et des symptômes différents. Les patients peuvent présenter une seule forme ou les deux formes de la maladie ou ne développer aucune des deux formes.

Les critères de consensus des Instituts nationaux de la santé (NIH, d'après leur acronyme anglais) des États-Unis définissent la GVHD en fonction du moment de l'apparition et des signes présents :

- **GVHD aiguë classique** – Les signes de la maladie se produisent dans les 100 jours suivant la greffe de cellules souches et sont caractéristiques d'une GVHD aiguë. Les signes diagnostiques et distinctifs de la GVHD chronique sont absents.
- **GVHD aiguë persistante, récurrente ou tardive** – Les signes apparaissent plus de 100 jours après la greffe et sont évocateurs d'une GVHD aiguë. Les signes diagnostiques et distinctifs de la GVHD chronique sont absents.
- **GVHD chronique classique** – Elle peut apparaître à tout moment après la greffe. Les signes diagnostiques et distinctifs de la GVHD chronique sont présents. Il n'y a aucune caractéristique de la GVHD aiguë.
- **Syndrôme de chevauchement** – Les symptômes peuvent apparaître à tout moment après la greffe et sont caractéristiques à la fois de la GVHD chronique et de la GVHD aiguë.

GVHD aiguë

La GVHD aiguë est une cause importante de problèmes médicaux et de décès suivant une allogreffe de cellules souches. En raison des écarts significatifs entre les populations, il est impossible d'estimer la fréquence de la GVHD aiguë. De 30 à 70 % des receveurs de greffe développent une GVHD aiguë, selon le type de donneur, la technique de greffe et d'autres facteurs. La GVHD aiguë touche principalement la peau, le foie et le tube digestif (estomac, intestins et côlon).

Facteurs de risques. Les facteurs de risque suivants sont généralement associés à un risque accru de GVHD aiguë modérée à grave :

- Incompatibilité du système HLA ou absence de lien de parenté entre le donneur et le receveur;
- Âge avancé du patient;
- Donneur féminin et receveur masculin;
- Intensité du traitement de conditionnement ou irradiation corporelle totale durant le traitement de conditionnement;
- Injection de lymphocytes du donneur : intervention après une greffe de cellules souches qui a pour effet d'injecter davantage de lymphocytes notamment des lymphocytes T provenant du donneur de cellules souches.

Symptômes. Voici certains des symptômes de la GVHD aiguë :

- Éruptions cutanées
 - L'éruption cutanée est le symptôme le plus fréquent de la GVHD aiguë.

- Elle commence souvent par une éruption légère qui peut apparaître n'importe où, notamment sur la paume des mains et la plante des pieds.
- L'éruption peut s'étendre à tout le corps.
- Les formes légères peuvent être modérément gênantes et ressembler à un petit coup de soleil.
- L'éruption plus grave se manifeste par des ampoules et une peau qui pèle.
- Troubles gastro-intestinaux
 - Le trouble gastro-intestinal le plus fréquent est la diarrhée provoquée par une inflammation du côlon; sévère, elle peut provoquer l'émission de plusieurs litres de selles par jour.
 - D'autres symptômes sont notamment des douleurs abdominales, des saignements ou des nausées avec vomissements.
- Atteinte du foie
 - Dans la GVHD aiguë, l'atteinte du foie est le plus souvent asymptomatique et ne peut être diagnostiquée qu'à l'aide d'analyses de sang.
 - Elle peut apparaître comme une jaunisse (peau et yeux jaunes) attribuable à une toxicité hépatique et à l'incapacité d'excréter une substance appelée bilirubine (produite lorsque le foie détruit de vieux globules rouges).
 - Certains patients développent des saignements, de la confusion ou une ascite (excès de liquide dans l'abdomen) à cause d'une insuffisance hépatique.

Une faible numération globulaire n'est pas nécessairement un signe classique de GVHD aiguë, mais il arrive très fréquemment que les patients atteints de la GVHD présentent une numération globulaire faible. C'est la réponse du corps à l'attaque du système immunitaire sur les organes.

Diagnostic et classification. Les patients présentant des signes et symptômes de la GVHD aiguë peuvent avoir à subir des tests pour confirmer le diagnostic et éliminer d'autres affections qui pourraient ressembler à la GVHD aiguë, comme des réactions aux médicaments et des infections.

La GVHD aiguë peut être légère, modérée ou grave. Les médecins évaluent la gravité de la GVHD aiguë en fonction du nombre d'organes concernés et du degré d'atteinte. La GVHD aiguë est stadifiée et classée en plusieurs grades : de I (la plus légère) à IV (la plus grave). Les patients ayant une GVHD aiguë de grade III/IV ont tendance à avoir un pronostic plus sombre et un taux de survie plus faible.

Les patients doivent bien connaître les signes précurseurs de la GVHD aiguë et appeler leur médecin immédiatement s'ils présentent un symptôme quelconque. Un dépistage et un traitement précoces peuvent aider à limiter la gravité de la maladie.

GVHD chronique

La GVHD chronique est un syndrome pouvant toucher un seul organe ou plusieurs organes. Elle représente l'une des principales causes de problèmes médicaux et de décès après une allogreffe de cellules souches. De 30 à 70 % des patients recevant une allogreffe de cellules souches développent une GVHD chronique. Par chronique, on entend une maladie qui peut durer des années ou même toute la vie. Les symptômes de la GVHD chronique varient : ils peuvent être légers, mais ils peuvent aussi mettre en jeu le pronostic vital. Aujourd'hui, les médecins font tout leur possible pour prévenir la GVHD. Voir page 4.

Facteurs de risques. Les facteurs de risques suivants sont associés à la GVHD chronique :

- Incompatibilité du système HLA ou absence de lien de parenté entre le donneur et le receveur
- Âge avancé du patient
- Âge avancé du donneur
- Donneur féminin pour un receveur masculin et nombre d'enfants qu'a eus la donneuse
- Source des cellules souches
 - Les cellules souches de sang périphérique présentent un risque plus élevé que les cellules souches de moelle osseuse de provoquer une GVHD chronique.
 - Les cellules souches du sang ombilical sont moins susceptibles de provoquer une GVHD chronique.
- Antécédents de GVHD aiguë

Symptômes. Les symptômes de la GVHD chronique peuvent concerner un seul organe ou une seule région du corps ou ils peuvent, au contraire, être étendus. Parmi les parties du corps les plus fréquemment affectées, on retrouve la peau, la bouche, les yeux, le foie, le tube digestif, les poumons et les articulations. Les symptômes de la GVHD chronique peuvent notamment toucher :

- Les yeux
 - Sécheresse, douleurs, démangeaisons oculaires
 - Difficulté à tolérer les lumières vives
 - Vision trouble
 - Cécité
- La bouche
 - Bouche très sèche
 - Sensibilité aux aliments chauds, froids, épicés et acides, à la menthe (qui se trouve souvent dans le dentifrice) et aux boissons gazeuses
 - Ulcères douloureux de la bouche qui peuvent s'étendre dans la gorge

- Difficultés à manger
- Maladie des gencives et caries dentaires
- La peau
 - Éruptions cutanées
 - Sécheresse, tiraillement et démangeaisons cutanées
 - Épaississement de la peau pouvant entraver les mouvements articulaires
 - Changement de couleur de la peau
 - Intolérance aux variations de la température en raison de l'atteinte des glandes sudoripares
- Les ongles
 - Changement dans la texture des ongles
 - Ongles durs, cassants
 - Chute des ongles
- Les cheveux et poils
 - Perte des cheveux
 - Cheveux gris prématurés
 - Chute des poils corporels
- Le tube digestif
 - Perte d'appétit
 - Perte de poids inexplicquée
 - Nausées
 - Vomissements
 - Diarrhée
 - Douleurs d'estomac
- Les poumons
 - Essoufflement et difficultés à respirer
 - Toux persistante qui ne disparaît pas
 - Respiration sifflante
- Le foie
 - Gonflement de l'abdomen
 - Jaunisse (décoloration jaunâtre de la peau ou des yeux)
- Les muscles et articulations
 - Faiblesse et crampes musculaires
 - Rigidité articulaire ou difficulté à étendre complètement les doigts, les poignets, les coudes, les genoux et les chevilles
- Les organes génitaux et organes sexuels
 - Chez la femme
 - Sécheresse, démangeaisons et douleurs vaginales
 - Ulcérations et lésions vaginales
 - Rétrécissement du vagin
 - Rapports sexuels difficiles ou douloureux

- Chez l'homme
 - Rétrécissement ou lésion de l'urètre
 - Démangeaisons ou lésions sur le pénis et le scrotum
 - Irritation du pénis

Les patients doivent communiquer immédiatement avec leur médecin si l'un de ces symptômes se manifeste. Bien qu'un symptôme puisse être causé par autre chose qu'une GVHD chronique, il doit être évalué par le médecin. Un dépistage et un traitement précoces peuvent aider à limiter la gravité de la maladie.

Prévention de la GVHD

La survenue d'une GVHD modérée à grave est associée à des symptômes significatifs et à une faible survie. Une fois établie, la GVHD est difficile à traiter. C'est pourquoi les médecins tentent de réduire l'apparition et la gravité de la GVHD avant et après la greffe et prennent toutes les précautions possibles pour la prévenir.

Typage HLA et recherche d'un donneur compatible.

La GVHD peut survenir quand le donneur et le receveur ont des groupes tissulaires différents. L'équipe chargée de la greffe tentera de trouver un donneur aussi compatible que possible avec le patient. Cela aide à réduire le risque de GVHD après une greffe effectuée avec les techniques standards. Le typage des antigènes leucocytaires humains (HLA) est une analyse de sang utilisée pour déterminer dans quelle mesure le groupe tissulaire d'une personne correspond à celui d'une autre personne.

Les marqueurs HLA sont nombreux. La compatibilité HLA est toutefois généralement basée sur huit ou dix marqueurs HLA. Plus il y a de marqueurs communs à deux personnes, plus il y a de chances que leurs systèmes immunitaires respectifs ne se considèrent pas comme étrangers et ne s'attaquent pas mutuellement. Des jumeaux identiques sont parfaitement compatibles parce qu'ils ont les mêmes gènes. Chez la plupart des gens, cependant, les compatibilités possibles incluent :

Frères et sœurs

- La moitié des marqueurs HLA proviennent de la mère et l'autre moitié du père.
- Souvent, le donneur idéal est le frère ou la sœur du patient qui a hérité des mêmes marqueurs HLA.
- Chez les enfants ayant les mêmes parents, il existe quatre combinaisons possibles de groupes HLA hérités au hasard. Par conséquent, chaque frère ou sœur a 25 % de chances d'être un donneur parfaitement compatible.
- Dans les petites familles, seulement environ 30 % des patients ont un frère ou une sœur parfaitement compatible.

Compatibilité des donneurs inscrits

- On pourrait trouver un donneur parfaitement compatible dans des registres de donneurs.

- Trouver un donneur parfaitement compatible sans lien de parenté peut dépendre de l'origine ethnique du patient.
- Les personnes de race blanche d'origine européenne ont 75 % de chances de trouver un donneur apparenté parfaitement compatible, compte tenu des groupes HLA limités observés dans les populations établies en Europe et de la prévalence de ces populations dans les pays ayant d'importants registres de donneurs non apparentés.
- Les personnes d'origine africaine ont très peu de chances de trouver un donneur parfaitement compatible sans lien de parenté (<20 %).

Donneurs de sang ombilical

Pour les patients qui ne trouvent pas un donneur parfaitement compatible, le sang ombilical stocké dans des banques publiques peut être utilisé comme source alternative de cellules souches. Dans les greffes de sang ombilical, les cellules souches sont prélevées à partir du sang du cordon ombilical de nouveau-nés en bonne santé.

- Les unités de sang ombilical possèdent moins de lymphocytes T et sont moins matures, ce qui réduit les risques de GVHD sévère.
- La compatibilité HLA du sang ombilical n'est pas aussi importante que pour les cellules souches provenant de donneurs adultes.
- Le sang ombilical peut être une source alternative viable pour les patients pour lesquels on n'a pas trouvé de donneur compatible apparenté ou non.
- Par contre, parce que le sang ombilical est moins riche en cellules souches, il est parfois difficile de l'utiliser chez les personnes corpulentes.
- Une faible quantité de cellules et un système immunitaire plus immature ont tendance à être liés à des prises de greffe plus longues et à des risques plus élevés d'infection, ce qui peut rendre ces greffes plus dangereuses pour certains patients.

Grefe haplo-identique Au cours des dernières années, les chercheurs du monde entier ont découvert des méthodes pour greffer des cellules souches à partir de membres de la famille qui ne sont qu'à moitié compatibles. Ce processus est appelé « greffe haplo-identique ». Lorsqu'on compare les greffes haplo-identiques utilisant du cyclophosphamide après la greffe à des greffes typiques compatibles, le risque de GVHD aiguë ne semble pas s'aggraver et le taux de GVHD chronique semble moins élevé grâce à l'utilisation du cyclophosphamide après la greffe.

Le sang ombilical et les greffes haplo-identiques présentent un avantage substantiel par rapport aux greffes de donneurs sans lien familial, car ils sont disponibles beaucoup plus rapidement (possiblement dans les 2 à 4 semaines) alors que pour trouver des cellules compatibles de donneurs non apparentés, il faut parfois prévoir plus d'un mois. Cela est extrêmement important dans le cas des patients atteints d'un cancer du sang

à risque élevé, car il y a risque de récurrence si le temps d'attente est trop long. Le type de donneur (donneur non apparenté compatible, sang ombilical ou compatible à 50 %) qui, en fin de compte, mène aux meilleurs résultats n'est pas clair et fait l'objet de recherches actives.

Médicaments. Les médecins tentent de prévenir la GVHD en traitant les patients avec des médicaments immunodépresseurs pour neutraliser les lymphocytes T du donneur. Ces médicaments sont administrés avant et après l'injection de cellules souches.

Il n'existe pas de traitement standard pour la prévention de la GVHD, et divers cocktails de médicaments sont administrés dans les différents établissements. Voici certains des médicaments courants administrés pour prévenir la GVHD :

- Méthotrexate (Trexall®)
- Cyclosporine
- Tacrolimus (Prograf®)
- Mycophénolate mofétil (CellCept®)
- Sirolimus (Rapamune®)
- Corticostéroïdes (méthylprednisolone ou prednisone)
- Globuline antithymocyte (ATG, d'après son acronyme anglais)
- Alemtuzumab (Campath®)
- Cyclophosphamide (Cytosan®)

Aux États-Unis, deux principaux traitements médicamenteux sont utilisés pour prévenir la GVHD :

- L'immunosuppression par l'inhibiteur de la calcineurine : à l'heure actuelle, c'est le traitement le plus fréquemment utilisé aux États-Unis et en Europe. Il associe un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine) à un autre médicament (généralement le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, ou le sirolimus). Généralement les deux médicaments sont administrés au moment de l'injection des cellules souches. La dose du deuxième médicament est habituellement réduite progressivement au cours du premier mois environ après la greffe, tandis que l'inhibiteur de la calcineurine est maintenu pendant 60 à 120 jours après la greffe.
- L'administration d'une dose élevée de cyclophosphamide après la greffe : ce type de traitement consiste à administrer une dose élevée de cyclophosphamide, un médicament de chimiothérapie, dans les premiers jours suivant la greffe. Ce médicament cible sélectivement une population de cellules en voie de récupération qui peuvent avoir particulièrement tendance à provoquer la GVHD. Les patients qui reçoivent des cellules souches compatibles pourraient recevoir uniquement de la cyclophosphamide, tandis que ceux qui ont des donneurs haplo-identiques reçoivent généralement d'autres médicaments par voie orale comme des inhibiteurs de la calcineurine, le sirolimus ou le mycophénolate mofétil.

Élimination des lymphocytes T. Parce qu'il y a un lien entre les lymphocytes T du donneur et la GVHD, on peut réduire l'incidence de la GVHD en éliminant les lymphocytes T du donneur afin de les empêcher de nuire aux patients. Il y a deux façons de procéder :

- L'élimination des lymphocytes T in vivo (à l'intérieur de l'organisme) consiste à donner des médicaments comme l'ATG ou l'alemtuzumab au patient juste avant ou juste après la greffe. L'élimination des lymphocytes T in vivo complète généralement un autre traitement immunodépresseur afin de réduire les risques de GVHD;
- L'élimination ex vivo (à l'extérieur de l'organisme) des lymphocytes T fait appel à une machine pour retirer les lymphocytes T des cellules souches avant de les administrer au patient. Cette procédure est plus efficace pour éliminer les lymphocytes T et permet aux patients d'éviter de prendre des médicaments prophylactiques contre la GVHD.

Cependant, l'élimination des lymphocytes T entraîne un dépérissement du système immunitaire après la greffe et par conséquent, est associée à un plus grand nombre d'infections. Comme les lymphocytes T aident à prévenir la récurrence du cancer, on peut aussi craindre que leur élimination ne fasse augmenter le risque de récurrence. C'est pourquoi l'élimination des lymphocytes T peut être utilisée pour diverses populations dans divers centres de greffe, ou ne pas être utilisée du tout. D'importants essais cliniques randomisés étudient actuellement l'impact de différentes approches dans la prévention de la GVHD.

Traitement

L'immunosuppression (suppression du système immunitaire et de sa capacité à lutter contre les infections et autres maladies) par des corticostéroïdes est à la base du traitement de la GVHD aiguë et chronique. D'autres médicaments qui affaiblissent la réponse immunitaire sont également utilisés. Le traitement peut être administré chez des patients externes ou hospitalisés. Les décisions relatives au traitement sont déterminées par la gravité des symptômes du patient et le risque de complications.

Traitement de la GVHD aiguë. Généralement, après la greffe, les patients continuent de prendre les médicaments immunosuppresseurs (comme la cyclosporine, le tacrolimus et le méthotrexate) administrés avant la greffe. De nombreux patients qui développent une GVHD aiguë sont traités avec succès par une immunosuppression accrue sous forme de corticostéroïdes (médicaments tels que la prednisone, la méthylprednisolone, la dexaméthasone et la bécloéthasone).

Les patients atteints d'une GVHD aiguë avec uniquement de légers symptômes cutanés continueront généralement à prendre leurs médicaments d'origine, comme la cyclosporine ou le tacrolimus, auxquels sera ajoutée une crème topique aux stéroïdes (topique signifie appliquée directement sur une partie du corps).

Le traitement chez les patients présentant des manifestations systémiques ou « totales » ou une GVHD aiguë plus sévère consiste habituellement à continuer la prévention immunosuppressive initiale et à y ajouter un corticostéroïde comme la méthylprednisolone ou la prednisone.

Il n'y a pas de traitement clairement meilleur à utiliser chez les patients atteints de GVHD aiguë qui ne répondent pas aux stéroïdes. Les patients qui ne répondent pas à la thérapie aux stéroïdes sont dits « réfractaires aux stéroïdes ». Pour de plus amples renseignements, consultez la section ci-dessous *Options pour la GVHD réfractaire aux stéroïdes*.

Traitement de la GVHD chronique. Les patients présentant des symptômes légers limités à un seul organe ou site peuvent généralement être pris en charge par une surveillance étroite ou par des traitements locaux. Par exemple, les patients présentant une GVHD chronique légère de la peau peuvent être traités avec des crèmes topiques à base de stéroïdes, et les autres patients présentant une GVHD chronique de l'œil (GVHD oculaire) peuvent être traités avec des gouttes ophtalmiques à base de stéroïdes.

Les patients présentant des symptômes plus graves ou dont plusieurs organes sont atteints ont généralement besoin d'un traitement systémique, administré dans la circulation sanguine et atteignant les cellules de tout le corps. La prednisone est le traitement systémique standard de première ligne pour la GVHD chronique. Pour les patients qui ne répondent pas au traitement stéroïdien, il existe des traitements de deuxième ligne. Pour des renseignements sur les autres options, consultez la section ci-dessous *Options pour la GVHD réfractaire aux stéroïdes*.

Les patients doivent continuer à prendre leurs médicaments, même s'ils commencent à se sentir mieux. Arrêter de prendre ses médicaments prématurément peut provoquer une réactivation ou une aggravation de la GVHD chronique, ce qui peut entraîner des dommages permanents. Une fois que la GVHD chronique commence à se stabiliser et à s'améliorer, les médecins peuvent envisager de réduire progressivement la dose des médicaments et éventuellement, d'en interrompre leur administration.

Options pour la GVHD réfractaire aux stéroïdes. Chez les patients atteints d'une GVHD aiguë ou chronique qui ne répondent pas aux corticostéroïdes, les médecins essaieront des traitements de deuxième ligne. Les patients sont encouragés à participer à des essais cliniques, qui pourraient offrir un accès aux nouveaux médicaments ou à une meilleure administration des médicaments actuels. Les médicaments largement utilisés sont notamment :

- l'ibrutinib (Imbruvica®); ce médicament est approuvé par la FDA pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD) après l'échec d'une ou de plusieurs lignes de traitement systémique;

- le mycophénolate mofétil;
- le sirolimus;
- le tacrolimus ou la cyclosporine;
- les anticorps monoclonaux comme l'infliximab (Remicade®), le tocilizumab (Actemra®), l'alemtuzumab (Campath®), le basiliximab (Simulect®), le daclizumab (Zinbryta®) et la dénileukine diftitox (Ontak®);
- la globuline antithymocyte (ATG, d'après son acronyme anglais);
- la pentostatine (Nipent®);
- le ruxolitinib (Jakafi®).

Photophérèse : les médecins peuvent également recommander ce traitement extracorporel (à l'extérieur du corps) qui utilise la lumière pour traiter la GVHD aiguë. Dans cette procédure, on retire le sang du patient, et on le fait passer dans une machine qui sépare les lymphocytes du sang. Le sang est retourné dans le corps du patient sans les lymphocytes. Les lymphocytes sont exposés à un agent photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène, puis ils sont exposés à une lumière ultraviolette. Le traitement des lymphocytes change leur fonction et les lymphocytes modifiés sont réinjectés dans l'organisme. Une théorie suggère que lorsque ces lymphocytes modifiés sont injectés dans l'organisme, ils sont détruits par les portions résiduelles du système immunitaire du patient. Cela peut aider à ralentir ou à arrêter la progression de la GVHD.

Des nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies pour traiter la GVHD aiguë sont en cours d'étude dans des essais cliniques. Les patients sont encouragés à explorer les essais cliniques comme une option de traitement. Voir *Traitements en cours d'étude* ci-contre.

Traitements de soutien pour la GVHD. En plus des médicaments, il est essentiel d'administrer des traitements de soutien appropriés aux patients. Ces traitements dépendent du type de GVHD du patient et des organes touchés. Les traitements de soutien usuels sont notamment :

- la NPT (nutrition parentérale totale), que l'on appelle aussi alimentation par voie intraveineuse, pour la GVHD aiguë intestinale, afin de prévenir la malnutrition et d'empêcher le patient de s'affaiblir davantage;
- des antimicrobiens (médicaments contre les bactéries, les virus et les champignons) pour prévenir les risques additionnels d'infection causés par les immunosuppresseurs ajoutés pour prévenir et traiter la GVHD;
- des agents de renforcement osseux pour prévenir la perte osseuse provoquée par les stéroïdes.

La prise de ces médicaments comme prescrits peut être aussi importante que les médicaments pour la GVHD pour assurer la fonction de l'organe et la survie.

Effets secondaires du traitement

De nombreux médicaments utilisés pour traiter la GVHD sont des immunosuppresseurs. Ils agissent en affaiblissant le système immunitaire, de sorte que ces médicaments peuvent tous augmenter les risques d'infection du patient. En plus des infections, chacun d'eux peut provoquer d'autres effets secondaires :

- Corticostéroïdes (prednisone, méthylprednisolone, dexaméthasone, bécloéthasone, clobétasol) – une utilisation systémique prolongée peut provoquer un gain de poids, des insomnies, une perte osseuse (ostéoporose), une hyperglycémie, une hypertension, la formation de cataracte, des sautes d'humeur, une dépression
- Cyclosporine/tacrolimus – problèmes rénaux, croissance des poils sur tout le corps et, rarement, des problèmes neurologiques comme des convulsions, des tremblements, de la confusion et de l'anxiété
- Méthotrexate – problèmes de foie, nausée, vomissements, douleurs abdominales, lésions buccales
- Sirolimus – lésions buccales, anomalies de la fonction hépatique (foie), taux de graisses très élevés dans le sang, toxicité pulmonaire, diarrhée; peut affecter les concentrations d'autres médicaments dans le corps, nécessitant des ajustements de la dose

Les patients devraient faire savoir à leur médecin tous les effets secondaires qu'ils ressentent. Les médecins essaieront de trouver la dose la plus faible du médicament pour contrôler la GVHD tout en limitant les effets secondaires. La plupart des effets secondaires du médicament s'améliorent ou disparaissent après la fin du traitement.

Traitements en cours d'étude

Les patients sont encouragés à rechercher des essais cliniques en cours, à déterminer s'ils sont admissibles et à y participer. Ces essais cliniques étudient de nouveaux médicaments et traitements avant leur approbation comme traitement standard par la FDA.

Les essais cliniques sont des études de recherche soigneusement contrôlées et menées conformément à des directives afin d'aider les chercheurs à déterminer les bienfaits et les effets secondaires possibles des nouveaux traitements. Ils sont conçus pour être précis et sûrs. La participation de patients aux essais cliniques est importante pour la mise au point de nouveaux traitements plus efficaces pour la GVHD et peut leur offrir d'autres options de traitement.

Les patients désirant participer à des essais cliniques devraient vérifier auprès de leurs médecins si un essai clinique leur convient. Les spécialistes de l'information de la SLL, au 800 955-4572, sont en mesure de prodiguer des conseils sur la manière dont les patients peuvent collaborer avec leurs médecins pour déterminer si un essai clinique particulier

est une option de traitement appropriée. Les spécialistes de l'information effectueront des recherches individualisées d'essais cliniques pour les patients, les membres de la famille et les professionnels de la santé. Le cas échéant, des infirmières qualifiées peuvent également apporter une aide personnalisée pour rechercher une étude clinique.

Des traitements pour la GVHD aiguë et chronique ont été élaborés avec succès, mais certains patients ne répondent pas à ces traitements. Deux médicaments sont actuellement à l'étude dans des essais cliniques : il s'agit du ruxolitinib (Jakafi®) et de l'ibrutinib (Imbruvica®). Les patients sont encouragés à participer à des essais cliniques. Ces études pourraient permettre aux patients d'avoir accès à de nouveaux traitements et aider les médecins et les chercheurs à comprendre le traitement optimal de la GVHD.

Prenez soin de vous

Les patients peuvent prendre certaines mesures pour minimiser le risque de développer la GVHD. Parfois, cependant, la GVHD apparaît malgré toutes les mesures prises pour la prévenir. Voici quelques suggestions pour aider à limiter l'apparition et les complications de la GVHD :

- Si un médecin prescrit des médicaments pour aider à prévenir la GVHD, il est important de prendre ces médicaments, même lorsque les patients se sentent en santé. Si pour quelque raison que ce soit, le patient n'est pas en mesure de prendre les médicaments, ou si des symptômes de GVHD apparaissent, il faut appeler le médecin immédiatement. Un dépistage et un traitement précoces peuvent aider à limiter la gravité de la maladie.
- Les patients doivent tout faire pour prévenir les infections. Les patients devraient se laver les mains fréquemment et demander aux membres de la famille et aux amis qui sont malades de ne leur rendre visite que lorsqu'ils sont en bonne santé.
- L'exposition aux rayons ultraviolets du soleil peut augmenter les risques du patient de développer la GVHD. Il est important d'éviter le soleil, autant que possible. Lorsque vous sortez, mettez un chapeau, portez des manches longues et des pantalons. Certaines compagnies vendent des vêtements de protection solaire qui aident à protéger la peau des rayons ultraviolets dangereux du soleil. Appliquez un écran solaire ayant un facteur de protection d'au moins 30 sur la peau exposée.
- Garder la peau bien hydratée l'empêchera de devenir sèche et desquamée. Éviter des douches longues et utiliser un savon doux ainsi qu'une lotion hydratante chaque jour. Éviter de se gratter. Le médecin prescrira des crèmes à base de stéroïdes pour soulager les démangeaisons et les brûlures ainsi que pour traiter la GVHD de la peau.
- Si la GVHD chronique touche les yeux, assurez-vous de mettre des lunettes de soleil avec une protection contre les UV lorsque vous sortez afin de protéger les yeux d'autres dommages. Les patients peuvent également consulter un ophtalmologue spécialisé dans le traitement de la sécheresse oculaire et des maladies de la cornée.
- Les patients atteints de la GVHD chronique de la bouche peuvent avoir la bouche très sèche ce qui peut provoquer des caries. Les patients doivent avoir une bonne hygiène bucco-dentaire. Il est important de consulter un dentiste pour des détartrages et des examens réguliers. Pour une bonne prévention et un bon entretien, il peut être nécessaire de consulter le dentiste au moins quatre fois par année.
- Les patients qui ont de la diarrhée devraient observer le régime alimentaire prescrit par le médecin et la diététiste pour éviter une aggravation de leur état. Éviter les aliments épicés. Il est aussi important d'éviter les problèmes de peau provoqués par la diarrhée comme une irritation du rectum. Bien nettoyer cet endroit après chaque épisode de diarrhée. Si cet endroit devient rouge, fissuré, douloureux ou infecté, le faire savoir au médecin.
- Envisager de faire régulièrement des exercices et des étirements. Ces activités peuvent aider à conserver une bonne santé osseuse, à augmenter la force musculaire, à diminuer la douleur et la fatigue et à améliorer la mobilité. La physiothérapie pour maintenir la force physique et la mobilité des articulations peut prévenir l'incapacité associée à la GVHD chronique ainsi que les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.
- À moins d'allergies ou de contre-indications graves, les patients devraient recevoir les vaccins recommandés par leur équipe de greffe. Les immunités contre les maladies que le patient a acquises avant la greffe sont généralement perdues après une greffe de cellules souches. La plupart des centres de greffes commenceront la vaccination six à douze mois après la greffe. Il s'agit souvent du vaccin inactivé contre la grippe, du vaccin antipneumococcique et des vaccins « de l'enfance » comme celui de la DTC et de l'hépatite B. On conseille également aux patients atteints de GVHD chronique ou ayant reçu une greffe sans lymphocytes T d'éviter de se faire vacciner avec des virus vivants comme le vaccin contre la varicelle jusqu'à ce que la GVHD soit complètement résorbée et que les médicaments immunosuppresseurs ne soient plus utilisés.

Remerciements

Pour sa révision de la version anglaise du présent bulletin, intitulé *Graft Versus Host Disease*, et ses importantes contributions au matériel présenté dans cette publication, la SLL tient à remercier :

Aric C. Hall, M.D.

Professeur adjoint de la faculté de médecine
Division d'hématologie et d'oncologie
Greffe de la moelle osseuse

Hôpitaux et cliniques de l'Université du Wisconsin
Madison, WI

Nous sommes là pour vous aider

La SLL est le plus important organisme bénévole de santé au monde voué à financer la recherche sur le cancer du sang et à offrir de l'information et des services aux patients. Elle possède des bureaux partout aux États-Unis et au Canada. Pour trouver le bureau le plus près de chez vous, visitez notre site Web à www.LLS.org/chapterfind ou contactez :

La Société de leucémie et lymphome (The Leukemia & Lymphoma Society)

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Contactez un spécialiste de l'information au 800 955-4572.
Envoyez un courriel à infocenter@LLS.org.

La SLL offre des renseignements et des services gratuits aux patients et aux familles touchés par les cancers du sang. Voici diverses ressources à votre disposition. Consultez-les pour en savoir plus, poser des questions et profiter au maximum de votre équipe soignante.

Consultez un spécialiste de l'information. Les spécialistes de l'information sont des travailleurs sociaux en oncologie du niveau de la maîtrise, des infirmiers et des éducateurs en matière de santé. Ils offrent des renseignements à jour sur la maladie et les traitements. Des services d'interprétariat sont également disponibles. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572 (du lundi au vendredi, entre 9 h et 21 h HNE);
- envoyez un courriel à infocenter@LLS.org;
- clavardez à www.LLS.org/information-specialists (en anglais);
- visitez www.LLS.org/information-specialists (en anglais).

Livrets d'information gratuits. La SLL offre des publications éducatives et de soutien que vous pouvez consulter en ligne ou commander. Pour de plus amples renseignements, visitez www.LLS.org/booklets (en anglais).

Información en español (information sur la SLL en espagnol). Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/espanol.

Programmes éducatifs en ligne ou par téléphone.

La SLL offre des programmes d'éducation par téléphone ou en ligne gratuits aux patients, aux aidants naturels et aux professionnels de la santé. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/programs (en anglais).

Communauté de la SLL. Le point de rencontre virtuel unique avec d'autres patients qui vous permet du même coup de recevoir les ressources et les renseignements les plus récents sur le cancer du sang. Partagez votre expérience avec d'autres patients et aidants naturels et recevez un soutien personnalisé du personnel qualifié de la SLL. Pour vous joindre à cette communauté, visitez www.LLS.org/community (en anglais).

Clavardage en ligne hebdomadaire. Du clavardage animé peut apporter du soutien et aider les patients atteints de cancer à discuter avec d'autres et à partager des renseignements. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/chat (en anglais).

Bureaux de la SLL. La SLL offre du soutien et des services communautaires aux États-Unis et au Canada, notamment le *Patti Robinson Kaufmann First Connection Program* (un programme d'entraide), des groupes de soutien en personne et d'autres ressources précieuses. Pour de plus amples renseignements sur ces programmes ou pour contacter le bureau proche de chez vous :

- composez le 800 955-4572;
- visitez : www.LLS.org/chapterfind (en anglais).

Essais cliniques (études de recherche). De nouveaux traitements sont en cours. Les patients peuvent se renseigner sur ces essais cliniques et la manière d'y participer. Pour de plus amples renseignements, composez le 800 955-4572 pour parler à nos spécialistes de l'information de la SLL, qui peuvent vous aider à trouver des essais cliniques. Lorsqu'il y a lieu, des infirmières qualifiées peuvent également apporter une aide personnalisée pour rechercher une étude clinique.

Promotion et défense des droits. Le Bureau de la politique publique de la SLL fait appel à des bénévoles pour promouvoir des politiques et des lois permettant d'accélérer l'élaboration de nouveaux traitements et d'améliorer l'accès à des soins de santé de qualité. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572;
- visitez www.LLS.org/advocacy (en anglais).

Autres ressources

Be the Match® 800 627-7692

www.bethematch.org (en anglais)

Be the Match® est un chef de file mondial dans le domaine de la greffe de moelle osseuse. Be the Match®, exploité par le National Marrow Donor Program,* (programme national de don de moelle) gère le registre de moelle osseuse le plus important et le plus diversifié dans le monde. Be the Match® mène également des recherches pour améliorer les résultats de la greffe et il offre aux patients du soutien et des ressources.

Blood & Marrow Transplant Information Network (BMT InfoNet) 888 597-7674

www.bmtinfonet.org (en anglais)

Le Blood & Marrow Transplant Information Network (BMT InfoNet) a pour mission de fournir aux patients greffés, aux survivants et à leurs proches un soutien moral ainsi que des renseignements de haute qualité et faciles à comprendre sur les greffes de moelle osseuse, de cellules souches du sang périphérique et de sang ombilical.

**National Bone Marrow Transplant Link (nbmtLINK)
800 546-5268**

www.nbmtlink.org (en anglais)

Le National Bone Marrow Transplant Link (nbmtLink) a pour but d'aider les patients ainsi que les aidants naturels, les familles et la communauté de soins de santé à relever les nombreux défis de la greffe de moelle osseuse/cellules souches en offrant des renseignements cruciaux et des services de soutien.

**PearlPoint Cancer Support
877 467-1936**

www.pearlpoint.org (en anglais)

PearlPoint Cancer Support offre des consultations individuelles sur la nutrition. Une diététiste accréditée chevronnée dans le domaine de la nutrition en oncologie peut aider les patients à adopter des stratégies diététiques saines, à gérer les effets secondaires et le régime alimentaire des survivants. Elle peut aussi fournir des ressources supplémentaires concernant la nutrition.

Références

Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et coll. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(4):375-396.

Devergie A. Graft versus host disease. dans : Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et coll. édit. *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5^e éd. 2008:219-234.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et coll. 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*. 2005;11(12):945-956.

Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et coll. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214-3219.

Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-615.

Gragert L, Eapen M, Williams E, et coll. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-348. doi : 10.1056/NEJMsa1311707.

Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; 02:35.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et coll. 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*. 2015;21(3):389-401.

Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et coll. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127(2):260-267. doi : 10.1182/blood-2015-08-663823.

Im A, Hakim FT, Pavletic SZ. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2017;31(3):543-554.

NCI Staff. Ibrutinib relieves chronic graft-versus-host disease symptoms. Site Web de National Cancer Institute. Publié le 11 janvier 2017. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/ibrutinib-stem-cell-transplant-gvhd>. Consulté le 14 avril 2017.

Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et coll. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation*. 2014;49(2):168-173.

Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem Cell Translational Medicine*. 2013;2(1):25-32.