

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE AIGUË ET CHRONIQUE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

BARZIN A (1), GEURTEN C (2) WILLEMS E (1), BARON F (1, 3), BEGUIN Y (1, 3), SERVAIS S (1, 3)

RÉSUMÉ : La maladie du greffon contre l'hôte («greffe-versus-hôte», GVH) aiguë et/ou chronique est une complication sérieuse de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elle correspond à des manifestations inflammatoires et/ou fibrotiques multisystémiques qui se produisent lorsque les cellules immunitaires dérivées de la greffe (et donc originaires du donneur) reconnaissent les tissus sains du receveur comme étrangers et réagissent contre eux. La GVH aiguë est l'une des principales causes de mortalité hors rechute post-greffe. La GVH chronique peut être très invalidante dans sa forme sévère et peut également être responsable d'une mortalité tardive, principalement due à un déficit immunitaire à long terme et à des infections opportunistes. À l'opposé, la GVH est associée à certains effets bénéfiques chez les patients transplantés pour des hémopathies malignes, par les effets simultanés favorables du «greffon contre la tumeur». Par conséquent, l'un des défis de l'allogreffe de CSH est la prévention et le traitement des formes sévères de GVH, sans perdre les effets bénéfiques anti-tumoraux du greffon.

MOTS-CLÉS : *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Maladie du greffon contre l'hôte aiguë - Maladie du greffon contre l'hôte chronique - Traitements immunosuppresseurs*

ACUTE AND CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

SUMMARY : Acute and/or chronic graft-versus-host disease (GVHD) is a serious complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). It is a multisystemic inflammatory and/or fibrotic disease that occurs when the immune cells derived from the graft (and therefore originating from the donor) recognize recipient's healthy tissues as foreign and react against them. Acute GVHD is one of the main causes of non-relapse mortality after alloHSCT. Chronic GVHD can be very disabling in its severe form and can also be responsible for late mortality, mainly due to long-term immune deficiency and opportunistic infections. In contrast, GVHD can be associated with certain beneficial effects in patients transplanted for hematological malignancies, through simultaneous «graft versus tumour» positive effects. Therefore, one of the challenges of alloHSCT is the prevention and treatment of severe forms of GVHD without losing the beneficial anti-tumour effects of the graft.

KEYWORDS : *Allogeneic stem cell transplantation - Acute graft-versus-host disease - Chronic graft-versus-host disease - Immunosuppressive therapies*

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le traitement de référence pour un grand nombre de pathologies hémato-logiques sévères (1). Ses principes généraux ont été résumés récemment dans ce journal (2). Dans le contexte d'hémopathies malignes, l'efficacité de l'allogreffe de CSH repose non seulement sur les effets cytoréducteurs du régime de conditionnement (chimiothérapie, radiothérapie) administré avant la transplantation de CSH, mais aussi (et principalement) sur de puissantes réactions immunologiques des cellules immunitaires dérivées du greffon (collecté chez un donneur sain) à l'encontre des tissus tumoraux chez le patient receveur (3). Cependant, les effets bénéfiques de la «greffe-versus-tumeur (GVT)» peuvent être contrebalancés par la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte («greffe-versus-hôte», GVH), au cours de laquelle les

cellules immunitaires du donneur attaquent les tissus sains du receveur.

GVH AIGUË ET/OU GVH CHRONIQUE ?

DÉFINITIONS

Historiquement, la GVH a été séparée en deux syndromes sur base du délai de sa survenue par rapport à la greffe : la GVH aiguë (GVHa) survenant avant J+100 et la GVH chronique (GVHc) après J+100 post-greffe. Cette classification chronologique était simple, mais

Légendes des abréviations :

BTK: bruton tyrosine kinase. CNI: calcineurine inhibitor. CPA: cellule présentatrice d'antigène. CSA: cellule souche hématopoïétique. CsA: ciclosporine. Cy: cyclophosphamide. DLI: donor lymphocyte infusion. GVHa: greffe-versus-hôte aiguë. GVHc: greffe-versus-hôte chronique. GVT: greffe-versus-tumeur. HLA: human leukocyte antigen. JAK/STAT: janus kinase/signal transducers and activators of transcription. LB: lymphocyte B. LT: lymphocyte T. MMF: mycophenolate mofetil. mTOR: mammalian target of rapamycin. MTX: méthotrexate. SAL: sérum anti-lymphocytaire. SYK: spleen tyrosine kinase. TCR: T cell receptor.

(1) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Hématologie-Oncologie pédiatrique, CHU Liège, Belgique.
(3) GIGA-I³, ULiège, Belgique.

ne reposait pas sur un rationnel biologique ou clinique. En effet, des manifestations de GVHa et -c peuvent être observées respectivement après et avant J+100. Actuellement, il est largement admis que la GVHc n'est pas une simple évolution d'une GVHa précédente mais que ces deux entités sont associées à des mécanismes physiopathologiques et des présentations cliniques distincts et spécifiques (Tableau I).

Ainsi, en 2005 puis en 2014 et 2018, des consortia d'experts de la GVH ont proposé une révision, puis des mises à jour de la terminologie et des critères diagnostiques des deux types de GVH (4-6). Cliniquement, la GVHa se présente typiquement avec des lésions inflammatoires et touche presque exclusivement trois organes : la peau, le tube digestif et les canalicules biliaires hépatiques (voir plus loin). La GVHc, quant à elle, peut se présenter sous la forme d'une multitude de manifestations cliniques qui rappellent celles observées au cours de pathologies auto-immunes (par exemple, la sclérodermie et le syndrome de Sjögren). Elle se caractérise essentiellement (mais pas exclusivement) par des lésions de fibrose et de sclérose et peut toucher virtuellement tous les systèmes (voir plus loin). Ainsi, la GVHa est définie comme une GVH sans manifestation de GVHc et comprend la GVHa «classique» survenant avant J+100, et la GVHa tardive survenant après J+100. La GVH chronique «classique» est, quant à elle, définie comme une GVH sans signe de GVHa. Dans certains cas, des signes de GVHa et -c sont présents simultanément, on parle alors de «syndrome de chevauchement» («overlap syndrome») que l'on considère comme une forme de GVHc non classique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La GVH résulte de l'interaction des cellules immunitaires dérivées du greffon (et donc originaires du donneur) avec les tissus du receveur immunodéprimé. Parmi toutes les cellules immunitaires, les lymphocytes T (LT) du donneur sont considérés comme les principaux moteurs et effecteurs de la GVH, comme en témoignent les faibles prévalences de GVHa et -c observées chez les patients transplantés avec une greffe déplétée en LT (7). Classiquement, l'activation d'une réponse T débute avec la reconnaissance par le récepteur T (TCR) de l'antigène spécifique présenté sur une molécule appelée «complexe majeur d'histocompatibilité» (dénommée «HLA» pour «Human Leukocyte Antigen» chez l'homme) exprimée à la surface des cellules des tissus (HLA de classe I) ou des cellules présentatrices d'antigène (CPA, HLA de classes I et II) (Figure 1). Lors de la GVH, les LT du donneur détectent, via leur TCR, des «allo-antigènes», c'est-à-dire des molécules avec un polymorphisme différent entre le donneur et le receveur.

L'alloréactivité des LT du donneur peut être dirigée contre les molécules HLA (en cas de greffe avec disparité(s) HLA entre donneur et receveur) ou contre des antigènes mineurs d'histocompatibilités (polymorphes entre donneur et receveur) (8, 9). La stimulation du TCR entraîne l'activation de différentes voies de transduction du signal dans les LT, dont la voie des calcineurines, qui conduisent à l'expression de gènes impliqués dans la prolifération lymphocytaire (10, 11). D'autres signaux d'activation sont également apportés aux LT par des

Tableau I. Comparaison des caractéristiques de la GVHa et de la GVHc

	GVHa	GVHc
Délais de survenue post-greffe	< J100 (forme classique) Parfois > J100 (forme tardive)	> J100 le plus souvent (formes précoces existent)
Physiopathologie : principales cellules immunitaires impliquées	Lymphocytes Th1, Tc1, Th17 Cellules dendritiques, neutrophiles, monocytes/macrophages	Lymphocytes Thf, Th2, Th17 Lymphocytes B Monocytes/macrophages Troubles de l'homéostasie des T régulateurs
Prévalence	20-50 % des allogreffes de CSH	30-80 % des allogreffes de CSH
Manifestations cliniques	Lésions inflammatoires	Lésions fibrosantes/sclérosantes Des lésions inflammatoires peuvent être associées (syndrome de chevauchement)
Organes cibles	Principaux : peau, tube digestif, canalicules hépatiques Autres possibles : cellules endothéliales, moelle osseuse, SNC, thymus et organes lymphoïdes secondaires	Conceptuellement, elle peut toucher n'importe quel organe. Les plus fréquents: peau, foie, tube digestif, yeux, bouche, poumon, articulations et fascia, organes génitaux

cytokines produites par les LT eux-mêmes ou par l'environnement. La fixation des cytokines à leurs récepteurs spécifiques à la surface des LT active diverses voies de signalisation qui régulent la prolifération et la différenciation des LT, dont la voie de mTOR (mammalian target of rapamycin) et certaines voies JAK/STAT (janus kinases /signal transducers and activators of transcription) (Figure 1) (10, 11).

L'immunobiologie de la GVHa/c est cependant complexe et fait intervenir de nombreux autres types cellulaires (Tableau I). Des processus différents ont été invoqués dans la pathogénèse de la GVHa et -c, bien que l'ensemble de ceux-ci ne soient pas encore entièrement élucidés (10-14).

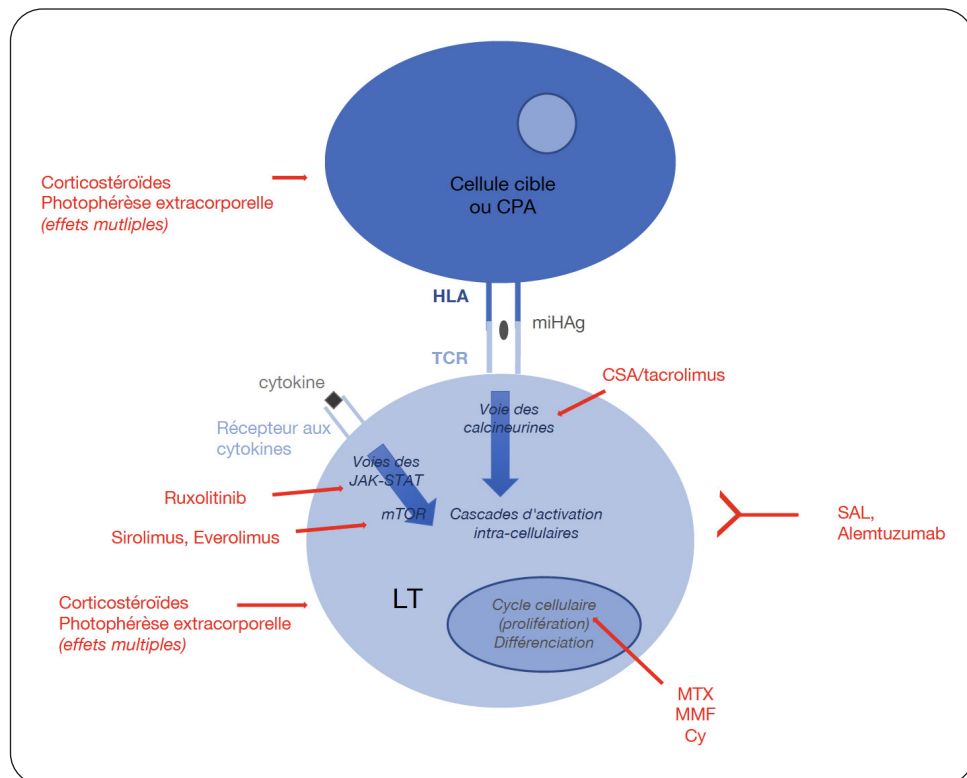
La GVHa a été conceptualisée en un processus en plusieurs phases avec des boucles de rétroaction positives qui le perpétuent, conduisant à une inflammation aiguë intense et destructrice (10, 11, 13, 14). Brièvement, les lésions tissulaires (par exemple causées par le régime de conditionnement pré-greffe) activent les CPA dans les tissus et certains effecteurs du système immunitaire inné (par exemple les neutrophiles). Les CPA activent ensuite les LT du donneur.

Ceci conduit à une tempête cytokinique qui recrute d'autres LT et cellules effectrices dans les tissus, provoquant l'apoptose des cellules dans les organes cibles et des dégâts tissulaires qui dépassent les mécanismes de réparation.

Lors de la GVHc, on observe plutôt une inflammation chronique pauci-cellulaire et une fibrose (12, 15). La polarisation des LT CD4 en cellules T helper 2 (Th2) induit l'activation des macrophages qui produisent des cytokines (telles que PDGF et TGFβ-1), entraînant la prolifération et l'activation des fibroblastes tissulaires. Outre les LT, les lymphocytes B (LB) semblent aussi être des acteurs importants dans la GVHc, via la production d'auto-/allo-anticorps, la présentation d'allo-antigènes aux LT, la production de diverses cytokines et leurs fonctions immunorégulatrices (LB régulateurs) (15-17).

Un trouble de l'homéostasie des LT helpers folliculaires (Tfh), qui coordonnent les fonctions LB) a également été observé chez les patients souffrant de GVHc (18, 19). Enfin, les mécanismes de tolérance périphérique et centrale sont également perturbés en cas de GVHc : troubles de l'homéostasie des LT régulateurs (Treg) (20), dommages thymiques conduisant à

Figure 1. Activation du lymphocyte T au cours de la GVH et principales cibles thérapeutiques



une diminution de la production de lymphocytes Treg naïfs et une perturbation des mécanismes de sélection négative (21).

Une bonne compréhension de la physiopathologie de ces syndromes est essentielle pour mieux prévenir et traiter la GVH.

PRÉVALENCE, PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DE LA GVH

Après une allogreffe de CSH, on estime qu'environ 20-50 % des patients développent une GVHa et environ 30-80 % une GVHc. Le type de donneur (apparenté < non apparenté), le degré de disparités HLA donneur/receveur (HLA-identiques < non identiques), l'intensité du conditionnement (myéloablateur < réduit), le type de prophylaxie anti-GVH, l'infusion de lymphocytes du donneur après la greffe (DLI) sont les principaux facteurs de risque de GVHa (22-24). Les facteurs de risque sont, en partie, similaires pour la GVHc, mais il existe certaines associations plus fréquentes avec la GVHc telles que la disparité de sexe donneur/receveur (donneur féminin pour un receveur masculin), la source du greffon (moelle < cellules souches mobilisées dans le sang périphérique), les antécédents d'allo-immunisation (grossesse/transfusions) et l'âge du patient (jeune < âgé) (23). Ces différences démontrent que la GVHc n'est pas simplement une évolution de la GVHa.

A) GVH AIGÜE

Comme mentionné plus haut, la peau, le tube digestif et le foie sont les principales cibles de l'atteinte inflammatoire de la GVHa (Tableau I). (11, 13). De façon variable, la GVHa peut toucher un seul de ces organes, deux d'entre eux ou les trois simultanément. Au niveau cutané, la manifestation la plus fréquente est un rash cutané maculo-papuleux qui peut être douloureux et prurigineux. Ce rash peut progresser et devenir confluent. Dans de rares cas de formes sévères, la GVHa peut évoluer vers une nécrose épidermique bulleuse, responsable de décollements ressemblant à un syndrome de Stevens-Johnson. Les manifestations digestives peuvent toucher à la fois le tube digestif haut et bas. Les plaintes sont essentiellement des nausées/vomissements, une anorexie, des douleurs abdominales et des diarrhées exsudatives. Dans les rares formes sévères, les diarrhées peuvent devenir sanglantes et l'atteinte digestive peut évoluer vers un tableau hyperalgique et/ou un iléus. L'atteinte des canalicules biliaires se caractérise par une perturbation des

tests hépatiques à prédominance de cholestase (hyperbilirubinémie et élévation des phosphatases alcalines) et un ictère clinique dans les formes avancées. Rarement, la GVHa peut atteindre d'autres systèmes tels que les niches hématopoïétiques de la moelle osseuse (et se manifester par des cytopénies), les poumons (avec une présentation inflammatoire de type «pneumonie organisée cryptogénique»), le système nerveux central et l'endothélium endovasculaire (responsable d'endothélites et de microangiopathies) (25).

Le diagnostic de la GVHa est parfois difficile et nécessite souvent une confirmation par biopsie de l'organe lésé. En effet, il faut exclure les autres diagnostics différentiels qui peuvent être nombreux chez le patient récemment transplanté (toxicités médicamenteuses, infections, ...). Certains biomarqueurs (tels que ST2, REG3alpha, TNFR1) sont en cours d'étude comme indicateurs diagnostiques ou prédictifs de sévérité de la GVHa (26), mais ne sont pas encore utilisés en pratique clinique.

B) GVH CHRONIQUE

En ce qui concerne la GVHc, les manifestations cliniques peuvent être diverses et variées. Celles-ci ont été détaillées dans un précédent article publié dans ce journal (27). En 2005 et 2014, le consortium d'experts du *National Institutes of Health* (NIH) a défini des manifestations cliniques diagnostiques (qui permettent de poser le diagnostic de GVHc, sans aucune autre exploration), des manifestations distinctives (qui seules ne sont pas suffisantes et nécessitent une confirmation par biopsie ou un autre test diagnostique) et des manifestations communes à la GVHa et -c (4, 6). Ces symptômes et signes cliniques et les éventuels tests diagnostiques à réaliser sont résumés dans les **Tableaux II et III**.

La GVHc peut toucher virtuellement n'importe quel tissu. Elle peut être limitée à un seul organe ou en toucher plusieurs. Les organes les plus fréquemment atteints sont la peau et la muqueuse buccale; ensuite les yeux, le foie et le tube digestif (28). Bien que rare, l'atteinte pulmonaire est l'une des formes les plus graves. La présentation la plus fréquente est la bronchiolite oblitérante. Elle correspond à une atteinte inflammatoire des bronchioles, évoluant histologiquement vers une fibrose intraluminaire, se caractérisant sur le plan fonctionnel par un syndrome obstructif peu ou non réversible (29).

Devant une suspicion ou un diagnostic avéré de GVHc, il est important de réaliser une éva-

Tableau II. Manifestations cliniques de la GVHc (D'après réf. 4)

Organes	Manifestations diagnostiques	Manifestations distinctives	Autres manifestations	Manifestations communes avec GVH-a
Peau	Poïkilodermie, lichen plan/scléreux, sclérose profonde, morphee	Dépigmentation (vitiligo), lésions papulo-squameuses	Hypopigmentation, hyperpigmentation, kératose pileaire, ichtyose, défaut de transpiration	Erythème, rash maculo-papuleux, prurit
Ongles		Dystrophie, onycholyse, perte d'ongle, <i>Pterygium unguis</i>		
Cuir chevelu et pilosité		Alopécie	Cheveux irréguliers, fins, ternes, grisonnage pré-maturé	
Bouche	Lichen plan	Xérostomie, mucocèle, atrophie muqueuse, pseudomembranes, ulcérations		Gingivite, mucite, érythème
Yeux		Xérophtalmie, kératoconjonctivite sèche, kératopathie ponctuée	Hyperpigmentation périorbitaire, photophobie, blépharite	
Tractus génital	Lichen plan ou scléreux Femme : sténose vaginale, fusion lèvres/clitoris Homme : sténose méat/urétrale, phimosis	Érosions, fissures, ulcère		
Tube digestif	Stricture/sténose oesophagienne		Insuffisance pancréatique exocrine	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, perte de poids, trouble 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/artrites	
Hémato			Thrombopénie, éosinophilie, lymphopénie, hypogammaglobulinémie, auto-Ac	
Autres			Epanchements péricardique, pleural, ascite, syndrome néphrotique, PNP, myasthénie, Raynaud, cardiopathie, troubles de la conduction	

D'après Jagasia et al., Biol Blood Marrow Transplant 2015 (4)

Tableau III. Exemples d'examens paracliniques utilisés pour établir le diagnostic de GVHc en présence de manifestations cliniques distinctives

Organe/système à explorer	Examen(s) utile(s)
N'importe quel organe cible	Biopsie éventuelle
Yeux	Examen ophtalmologique à la lampe à fente, coloration de la cornée à la fluorescéine, test de Shirmer
Poumons	Épreuves fonctionnelles respiratoires Scanner thoracique en coupes fines, avec clichés en expiration forcée
Tube digestif	Transit pharyngo-oesophagien Endoscopie digestive haute/basse
Muscles	Dosage des enzymes musculaires (CPK, aldolase) Électroneuromyogramme, IRM

luation détaillée de chaque organe/site pouvant être affecté par la GVHc. Comme les atteintes ophtalmiques et pulmonaires peuvent rester sub-cliniques au cours de la phase initiale de la pathologie, des examens de dépistage (par exemple examen ophtalmologique avec test de Shirmer et épreuves fonctionnelles respiratoires) sont proposés de façon systématique chez tous les patients périodiquement au cours des deux premières années post-greffe et de façon plus rapprochée et prolongée chez les patients souffrant de GVHc.

ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA GVH

L'évaluation de la sévérité de la GVHa/c est une étape essentielle lors de la prise en charge du patient car le grade de sévérité est prédictif de la survie du patient, oriente le choix de traitement (cf ci-dessous) et permet d'évaluer la réponse à ce traitement.

La sévérité de la GVHa peut être gradée en quatre niveaux (I-IV) à l'aide d'échelles internationales (30-33). Chacune de ces échelles combine le degré d'atteinte individuelle de chaque organe (peau, tube digestif et foie). Certaines y associent aussi un indicateur de l'état général du patient. En ce qui concerne l'évaluation de la sévérité de la GVHc, les recommandations actuelles reposent sur un système de gradation établi par le NIH (4, 6). Cette échelle classe la GVHc en une forme légère, modérée ou sévère sur base du nombre d'organes atteints et de la sévérité avec laquelle ceux-ci sont touchés. Ces systèmes de gradation sont complexes, mais bien connus des hématologues-greffeurs. Récemment, une application web a été créée afin de faciliter le calcul de ces scores (eGvH-DApp : <https://www.uzleuven.be/egvhd>) (34).

Il est important de souligner que la majorité des patients présentent une forme peu sévère de la GVHa/c et répondent bien au traitement. En revanche, une minorité souffre d'une GVH sévère pouvant être débiliteuse, altérer la qualité de vie et s'accompagner d'un risque accru de mortalité.

IMPACT DE LA GVH SUR LES AUTRES RÉPONSES IMMUNITAIRES : DÉFENSES ANTI-INFECTIEUSES ET IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

La GVH (surtout la GVHc) peut également provoquer des dommages tissulaires au sein du thymus et des organes lymphoïdes secondaires (21, 35). Ceci altère la reconstitution immunitaire des LT et LB en post-greffe. De plus, les traitements immunosuppresseurs parfois prescrits pour contrôler la GVH fragilisent encore davantage les défenses anti-infectieuses de l'hôte. Ainsi, une des principales causes de mortalité liée à la GVH est la conséquence du déficit immunitaire profond (et prolongé en cas de GVHc) qui l'accompagne et qui majore le risque de morbidité infectieuse (susceptibilité accrue aux infections fongiques, virales, à *Pneumocystis jirovecii* et à germes encapsulés). Une moins bonne réponse aux vaccins (par exemple contre le coronavirus SARS-Cov2) est également observée en cas de GVH (36, 37).

Cependant, chez les patients greffés pour une pathologie hématologique maligne, la survenue d'une GVH post-greffe (en particulier la GVHc) n'est pas uniquement néfaste car elle s'accompagne d'une diminution du risque de rechute oncologique, en renforçant l'effet GVT (3).

COMMENT MINIMISER LA SURVENUE D'UNE GVH APRÈS UNE ALLOGREFFE DE CSH ?

À l'exception des rares cas de greffes avec des greffons T-déplétés *ex vivo*, une prophylaxie pharmacologique de la GVH est systématiquement entreprise au cours des 3-12 premiers mois post-greffe (durée variable selon le type de donneur et de greffon, la pathologie hématologique, le type de molécules utilisées). La plupart des régimes conventionnels ont pour objectif l'immunosuppression des LT alloréactifs (10).

Les prophylaxies les plus communes combinent un antimétabolite (méthotrexate [MTX] ou mycophénolate mofétil [MMF]) et un inhibiteur des calcineurines (CNI, ciclosporine [CsA] ou tacrolimus) (10, 38). La première classe bloque la prolifération cellulaire et la seconde inhibe une des voies d'activation des LT après stimulation de leur TCR (Figure 1). Bien que l'association CNI + MTX/MMF ait prouvé son efficacité dans la limitation des formes sévères de GVHa, elle est moins efficace dans la prévention de la GVHc. Ceci a conduit au développement de protocoles d'intensification de l'immunosuppression, avec l'administration d'anticorps anti-cellules T (tels que le sérum anti-lymphocytaire [SAL] ou l'alemtuzumab) quelques jours avant la greffe. Ces anticorps ayant une longue période de demi-vie, ils persistent plusieurs semaines après administration chez le patient et induisent une déplétion *in vivo* des LT du receveur (prévention du rejet de greffe), mais aussi des LT du donneur (prévention de la GVH) (39-41). L'administration de cyclophosphamide (Cy) post-greffe a été une évolution majeure dans le domaine des greffes au cours de ces dernières années (42, 43). Cette modalité, développée par l'Université John Hopkins à Baltimore, consiste en l'administration de hautes doses de Cy en post-greffe immédiate (J+3 et/ou J+4) afin d'obtenir un effet cytotoxique sélectif sur les LT alloréactifs (proliférant de manière intense à ce moment post-greffe), tout en préservant les autres cellules hématopoïétiques et les LT non alloréactifs (par exemple LT anti-infectieux). Cette technique permet également de promouvoir les Treg qui sont moins sensibles à l'effet cytotoxique du Cy. Cette stratégie a, notamment, permis le déploiement des greffes avec des donneurs familiaux partiellement HLA-identiques (HLA-haploidentiques).

Actuellement, grâce à la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, d'autres stratégies de prévention sont en cours d'exploration dans des essais cliniques (10, 44).

COMMENT TRAITER LA GVH ?

La prise en charge du patient souffrant de GVH comprend deux aspects essentiels : l'immunosuppression ainsi que les soins supportifs. Cette prise en charge requiert, généralement, une collaboration multidisciplinaire (hématologues-greffeurs, intervenants paramédicaux, spécialistes des organes atteints, médecins traitants).

La stratégie de traitement est dictée par la sévérité des manifestations cliniques (d'où l'intérêt des systèmes de gradation : cf ci-dessus) (38). Pour les formes légères de GVHa (grade I) ou GVHc (forme légère selon NIH), on privilégie classiquement les traitements locaux (tels que les corticostéroïdes topiques) associés à des traitements symptomatiques (émollients, anti-histaminiques, etc). Concernant les formes modérées à sévères, en plus de ces mesures, une thérapie systémique est recommandée. Les corticostéroïdes restent le traitement de première ligne recommandé (38). Les doses initiales varient de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone (selon le type de GVH et sa sévérité), avec un schéma dégressif dont la cinétique varie selon qu'il s'agisse d'une GVHa (traitement habituel de 4-8 semaines) ou GVHc (traitement prolongé pendant plusieurs mois). Si la GVH survient lors du sevrage du traitement préventif par CSA/tacrolimus, on peut aussi décider de reprendre celui-ci aux doses thérapeutiques.

En cas de maladie cortico-réfractaire, il n'existe actuellement pas de consensus concernant le choix du traitement de seconde ligne. Lorsque cela est possible, on encourage l'inclusion du patient dans une étude clinique (12, 13, 44). Grâce au développement constant de la recherche, le ruxolitinib (un inhibiteur de la JAK1/2, initialement développé pour le traitement de certains syndromes myéloprolifératifs) est apparu, récemment, comme un nouveau traitement efficace dans le contrôle de la GVHa et de la GVHc (45, 46). Au niveau des LT (en bloquant les voies de signalisation JAK/STAT induites par certains récepteurs aux cytokines), le ruxolitinib aurait pour effets de réduire la prolifération, de bloquer les réponses Th1 et Th17 et d'augmenter les Treg (Figure 1). Des études de phase III récentes le présentent comme la meilleure alternative actuelle pour les GVHa ou GVHc cortico-réfractaires (45, 46). D'autres approches peuvent aussi être utilisées telles que (liste non exhaustive) : la photophérèse extracorporelle, les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus), les CNI, le MMF, le MTX, le Cy (Figure 1) (38). En ce qui concerne la GVHc,

des agents anti-LB ont également montré une efficacité, tels que le rituximab, les inhibiteurs de BTK (bruton tyrosine kinase, ibrutinib) ou de SYK (spleen tyrosine kinase) (47). Enfin, par leur action anti-récepteur au PDGF et, dès lors, sur la synthèse de collagène, les inhibiteurs de tyrosine kinase (comme l'imatinib) sont aussi parfois proposés en cas de GVHc sclérodermique. En dehors des protocoles d'études, le choix du traitement de deuxième ligne (ou ligne ultérieure) est basé sur une approche empirique, intégrant différents éléments décisionnels tels que le type de manifestations de GVH, les éventuelles comorbidités et co-médications du patient qui peuvent influencer le profil de sécurité des différentes options, les contraintes potentielles liées à l'administration du traitement ainsi que le coût global. Il faut insister sur l'importance de ne pas cumuler inutilement les lignes de traitement immunosuppresseur et d'essayer plutôt d'arrêter les molécules qui n'ont pas entraîné de réponse significative.

Enfin, en plus du traitement immunosuppresseur, la prise en charge du patient souffrant de GVH comprend également de nombreux soins de support : prophylaxies anti-infectieuses, prévention des toxicités induites par les traitements, nutrition, soulagement des manifestations inconfortables, traitement des atteintes organiques spécifiques et optimisation des ressources pour faire face aux problèmes psychologiques et sociaux induits par la maladie (27).

CONCLUSION

La GVH est une complication sérieuse après allogreffe de CSH. Sa prise en charge nécessite une bonne connaissance de sa physiopathologie, des critères diagnostiques, des systèmes de gradation de la sévérité, du mécanisme d'action des traitements et des nouvelles thérapies en cours de développement.

BIBLIOGRAPHIE

- Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;**26**:1247-56.
- Narinx J, Servais S, Baron F, et al. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Principes généraux et progrès récents. *Rev Med Liege* 2021;**76**:464-9.
- Dickinson AM, Norden J, Li S, et al. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol* 2017;**8**:496.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;**21**:389-401.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018;**53**:1401-15.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, 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. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;**11**:945-56.
- Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;**339**:1186-93.
- Warren EH, Zhang XC, Li S, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood* 2012;**120**:2796-806.
- Martin PJ, Levine DM, Storer BE, et al. Genome-wide minor histocompatibility matching as related to the risk of graft-versus-host disease. *Blood* 2017;**129**:791-8.
- Vandenhove B, Canti L, Schoemans H, et al. How to make an immune system and a foreign host quickly cohabit in peace? The challenge of acute graft-versus-host disease prevention after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol* 2020;**11**:583564.
- Vandenhove B, Canti L, Schoemans H, et al. Acute graft-versus-host disease: diagnosis, pathophysiology and prevention. *Belg J Hematol* 2020;**11**:159-73.
- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017;**377**:2565-79.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017;**377**:2167-79.
- Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology. *Annu Rev Immunol* 2021;**39**:19-49.
- Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014;**124**:374-84.
- de Masson A, Bouaziz J-D, Le Buanec H, et al. CD24(hi) CD27+ and plasmablast-like regulatory B cells in human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;**125**:1830-9.
- Sarantopoulos S, Ritz J. Aberrant B-cell homeostasis in chronic GVHD. *Blood* 2015;**125**:1703-7.
- Jiang H, Fu D, Bidgoli A, Paczesny S. T cell subsets in graft versus host disease and graft versus tumor. *Front Immunol* 2021;**12**:761448.
- Forcade E, Kim HT, Cutler C, et al. Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;**127**:2489-97.
- Ritacco C, Ehx G, Grégoire C, et al. High proportion of terminally differentiated regulatory T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;**56**:1828-41.
- Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myceloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica* 2011;**96**:298-306.
- Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;**119**:296-307.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. 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**:3214-9.

24. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, et al. HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;**13**:965-74.
25. Pagliuca S, Michonneau D, Sicre de Fontbrune F, et al. Allogeneic reactivity-mediated endothelial cell complications after HSCT: a plea for consensual definitions. *Blood Adv* 2019;**3**:2424-35.
26. Paczesny S. Biomarkers for posttransplantation outcomes. *Blood* 2018;**131**:2193-204.
27. Servais S, Willems E, Beguin Y, Baron F. Maladie du greffon contre l'hôte chronique : une prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Liege* 2010;**65**:81-7.
28. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;**125**:606-15.
29. Bergeron A, Cheng G-S. Bronchiolitis obliterans syndrome and other late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;**38**:607-21.
30. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;**97**:855-64.
31. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;**15**:825-8.
32. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;**18**:295-304.
33. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;**22**:4-10.
34. Schoemans HM, Goris K, Van Durm R, et al. The eGVHD App has the potential to improve the accuracy of graft-versus-host disease assessment: a multicenter randomized controlled trial. *Haematologica* 2018;**103**:1698-707.
35. Clave E, Busson M, Douay C, et al. Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;**113**:6477-84.
36. Canti L, Ariën KK, Desombere I, et al. Antibody response against SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants after third-dose BNT162b2 vaccination in allo-HCT recipients. *Cancer Cell* 2022;**40**:335-337.
37. Canti L, Humblet-Baron S, Desombere I, et al. Predictors of neutralizing antibody response to BNT162b2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Hematol Oncol* 2021;**14**:174.
38. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020;**7**:e157-67.
39. Baron F, Mohty M, Blaise D, et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;**102**:224-34.
40. Servais S, Menten-Dedoyart C, Beguin Y, et al. Impact of pre-transplant anti-t cell globulin (ATG) on immune recovery after myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *PLoS One* 2015;**10**:e0130026.
41. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-t cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;**21**:959-70.
42. Luznik L, O'Donnell P V, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012;**39**:683-93.
43. Elmariah H, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide to facilitate HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation: Mechanisms and results. *Semin Hematol* 2019;**56**:183-9.
44. Gooptu M, Koreth J. Translational and clinical advances in acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2020;**105**:2550-60.
45. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1800-10.
46. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;**385**:228-38.
47. Zeiser R, Sarantopoulos S, Blazar BR. B-cell targeting in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2018;**131**:1399-405.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Servais S, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : s.servais@chuliege.be