

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

**Soutenu publiquement le 22/11/2024
Par Monsieur Victor Weppe**

**L'apport des innovations thérapeutiques et de prévention dans la
prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte**

Membres du jury :

Président : (Karrout, Youness, Docteur en Pharmacie, Maitre de Conférences des Universités en pharmacotechnie industrielle au sein de la faculté de pharmacie de Lille, UFR3S)

Directeur, conseiller de thèse : (Karrout, Youness, Docteur en pharmacie, Maitre de Conférences des Universités en pharmacotechnie industrielle au sein de la faculté de pharmacie de Lille, UFR3S)

Assesseur : (Tagzirt, Madjid, Maitre de Conférences des Universités en Hématologie au sein de la faculté de pharmacie de Lille, UFR3S)

Membre extérieur : (Duriez, Lou, Docteure en Pharmacie, Pharmacien Titulaire d'officine à Roncq)

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci
sont propres à leurs auteurs.**

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
 Vice-président Ressources humaines
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Etienne PEYRAT
 Christel BEAUCOURT
 Olivier COLOT
 Kathleen O'CONNOR
 Jérôme FONCEL
 Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen
 Vice-Doyen Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen International et Communication
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Guillaume PENEL
 Éric BOULANGER
 Damien CUNY
 Sébastien D'HARANCY
 Hervé HUBERT
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Claire PINÇON
 Vincent SOBANSKI
 Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté
 Responsable des Services
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
 Benjamin BERTIN
 Stéphanie DELBAERE
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85
----	---------	-----------	------------------	----

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

I- Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur Karrout pour son accompagnement précieux tout au long de la réalisation de cette thèse. Son expertise, ses conseils et sa disponibilité ont été des atouts majeurs dans mon parcours de recherche.

Je souhaite remercier également Monsieur Tagzirt pour sa présence et son écoute attentive en tant que membre du jury, qui ont enrichi cette expérience académique.

Un remerciement spécial à Lou Duriez, pour s'être déplacé et pour son soutien durant cette étape cruciale qu'est la clôture de mes études de pharmacie.

Je suis particulièrement reconnaissant envers ma femme, Athénais, qui a été d'une aide très précieuse tout au long de mes études. Sa patience, son soutien et son amour sont mes piliers dans la vie.

Je tiens à remercier du fond du cœur mes incroyables parents. Depuis mes premiers pas à l'école, leur soutien a été sans faille. Que ce soit pour me conduire à l'aube pour mes cours de Paces ou pour me préparer des petits plats pour survivre aux longues journées de révision, ils ont toujours été là. Chaque encouragement, chaque geste de soutien a compté plus que tout.

Un immense merci à toute ma famille pour leur soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Mes frères, sœurs, et beaux-parents, chacun de vous a joué un rôle essentiel en rendant ce chemin moins solitaire et beaucoup plus joyeux. Votre présence, vos encouragements et votre aide ont été des cadeaux précieux.

II- Abréviations

GVHD : maladie du greffon contre l'hôte
TCSH : transplantation de cellules souches hématopoïétiques
CSH : cellules souches hématopoïétiques
APCs : cellules présentatrices d'antigènes
NK : cellules Natural Killer
LPS : lipopolysaccharide
TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha
IL : interleukine
IFN γ : interféron gamma
miHA α : antigènes mineurs du complexe d'histocompatibilité
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
GVL : effet greffon contre leucémie
GVH : greffon contre l'hôte
DAMPs : modèles moléculaires associés aux dangers
PAMPs : modèles moléculaires associés aux pathogènes
Treg : cellules T régulatrices
Th17 : cellules T auxiliaires de type 17
Tfh : cellules T folliculaires auxiliaires
MMP : métalloprotéinases matricielles
TLRs : récepteurs de type Toll
NLRs : récepteurs de type Nod
BTK : tyrosine kinase de Bruton
SYK : tyrosine kinase de la rate
CR : réponse complète
PR : réponse partielle
MRD : donneur apparenté compatible
MUD : donneur non apparenté compatible
MMUD : donneur non apparenté incompatibles
PTCy : cyclophosphamide post-transplantation
rATG : globuline anti-thymocyte de lapin
CNI : inhibiteurs de la calcineurine
MMF : mycophénolate mofétil
MTX : méthotrexate
CSA : ciclosporine A

ECP : photophérese extracorporelle

CSF-1R : récepteur du facteur de croissance des colonies de macrophages 1

ROCK2 : kinase 2 associée à la coiled-coil rho

TGF- β : facteur de croissance transformant bêta

PDGF- α : facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha

JAK : janus kinases

STAT : transducteur de signal et activateur de transcription

ORR : taux de réponse globale

NIH : National Institutes of Health

HSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques

PFT : tests de fonction pulmonaire

BAT : meilleur traitement alternatif

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

Table des matières

I- Remerciements.....	10
II- Abréviations.....	11
III- Introduction.....	14
IV- La Maladie du Greffon contre l'hôte	16
4.1 Généralités sur la greffe.....	16
4.2 Généralités sur la GVH.....	37
4.3 Diagnostique.....	42
4.4 Complications	48
4.5 Physiopathologie de la GVH	52
V- Prise en charge de la pathologie.....	60
5.1 Traitement médicamenteux	60
5-2 Traitement non médicamenteux	71
VI- Les innovations thérapeutiques.....	75
6.1 Généralités	75
6.2 L'exemple du Belumosudil (Rezurock).....	80
6.3 L'exemple de l'Axatilimab (SNDX-6352)	84
VII- Conclusion.....	87
VIII- Références.....	88

III- Introduction

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD pour Graft Versus Host Disease en anglais) est une complication médicale complexe et sérieuse qui peut survenir après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ou de moelle osseuse aussi appelée Allogreffe.

Le principe de la greffe de moelle osseuse est de transplanter chez le malade des cellules souches hématopoïétiques capables de « prendre la place » des cellules malades/ cancéreuses préalablement détruites par une chimiothérapie intensive (éventuellement, par une radiothérapie) et de repeupler la moelle osseuse du receveur avec ces cellules saines. L'allogreffe peut aussi être réalisée dans le cas des patients qui n'ont pas d'hématopoïèse (Aplasie) ou pour lutter contre des cellules tumorales.

La GVHD se développe lorsque les cellules immunitaires du donneur (le greffon) perçoivent les cellules du receveur (l'hôte) comme étrangères et commencent à les attaquer. La GVHD se caractérise par une réaction immunologique où les lymphocytes T du donneur attaquent les tissus sains du receveur, entraînant une inflammation et une fibrose amenant à la dégénérescence des organes affectés.

Elle se divise principalement en deux formes : La GVHD aiguë et La GVHD chronique. La forme aiguë survient généralement dans les 100 jours suivant la transplantation et affecte principalement la peau, le foie, et l'intestin. La forme chronique peut se manifester après ce délai et présente des symptômes plus diffus qui peuvent ressembler à des maladies auto-immunes.

En France, environ 2000 allogreffes sont réalisées chaque année et on estime, selon le rapport de l'agence de la Biomédecine, que l'incidence de la GVH chronique est de l'ordre de 30 à 70 % après une allogreffe de CSH avec 80% de formes modérées à sévères. Elle est la deuxième cause de mortalité post greffe après la rechute de la pathologie sous-jacente. Cela représente pleinement un besoin médical insatisfait tant l'impact sur la qualité de vie des patients est important.

Malgré cette observation, peu d'avancées ont été faites dans le traitement des patients atteints de GVH. Néanmoins, le traitement des patients souffrant de GVH chronique reste un défi significatif en France, avec une incidence importante à la suite d'une allogreffe et des systèmes de santé souvent débordés, incapables de fournir le temps ou les ressources pour soigner efficacement ces patients. À cela, s'ajoutent les risques de complications liées à l'inflammation et la fibrose.

Avec ce constat, depuis quelques années la recherche et les laboratoires pharmaceutiques ont accéléré leurs efforts sur le développement de nouvelles solutions thérapeutiques et d'accompagnement pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Ces innovations thérapeutiques et de prise en charge englobent un nombre important de projets de développement pharmaceutiques ainsi que des créations de solutions de diagnostic couplées à l'intelligence artificielle.

En complément, viennent s'ajouter une harmonisation et un développement de plus en plus important des protocoles de prise en charge essentiels à l'amélioration continue des soins.

L'objet de cette thèse d'exercice est de réaliser l'état des lieux de la prise en charge des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte, des innovations disponibles et à venir, et de se projeter vers l'avenir qui attends les patients allogreffés.

IV- La Maladie du Greffon contre l'hôte

4.1 Généralités sur la greffe

La maladie du greffon contre l'hôte est une complication médicale complexe et sérieuse qui peut survenir après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse.

Cette maladie se développe lorsque les cellules immunitaires du donneur (le greffon) perçoivent les cellules du receveur (l'hôte) comme étrangères et commencent à les attaquer.

La GVHD se caractérise par une réaction immunologique où les lymphocytes T du donneur attaquent les tissus sains du receveur, entraînant une inflammation et une fibrose provoquant la dégénérescence des organes affectés. Elle se divise principalement en deux formes : La GVHD aiguë et La GVHD chronique.

La forme aiguë survient généralement dans les 100 jours suivant la transplantation et affecte principalement la peau, le foie, et l'intestin. La forme chronique peut se manifester après ce délai et présente des symptômes plus diffus qui peuvent ressembler à des maladies auto-immunes.

En France, environ 2000 allogreffes sont réalisées chaque année et on estime selon les données de l'agence de la Biomédecine que 30 à 70% des patients développent une GVH aiguë ou chronique dont 80% sont dites de types modérés à sévères

- ***La greffe de moelle osseuse***

Pour débiter, il convient de revenir sur l'historique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui permet de se rendre compte qu'elle n'ait pas une technique si ancienne que cela ...

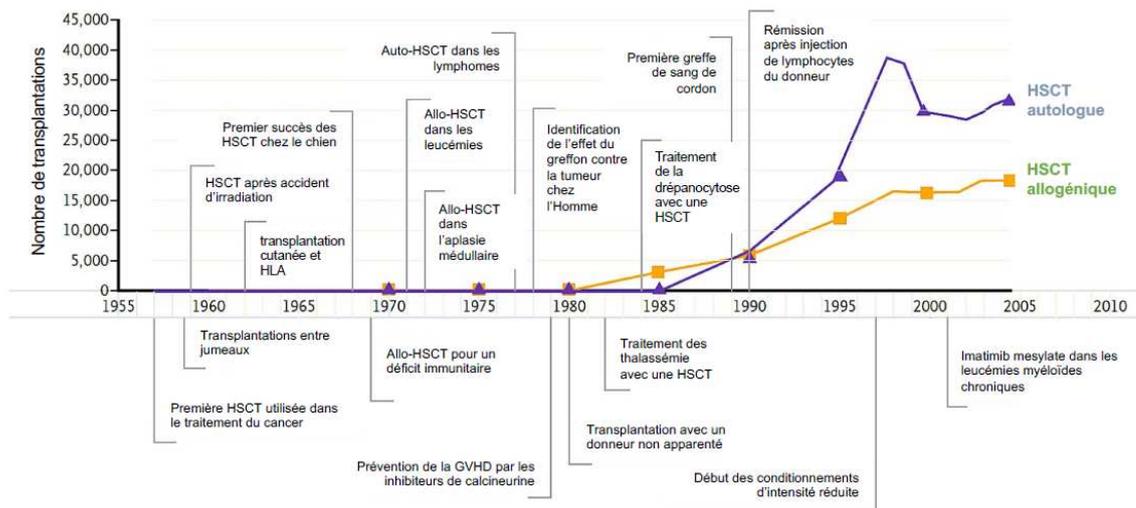


Figure n°1 : Historique de la greffe de moelle osseuse [1]

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une pratique médicale qui trouve ses origines dans les années 1960, à la suite des premiers accidents d'irradiation.

À cette époque, la transplantation se heurtait à des défis majeurs, notamment un taux de mortalité élevé parmi les patients avant même qu'ils puissent recevoir une greffe. Ce taux élevé était principalement dû à l'absence de connaissances cruciales dans deux domaines :

Le premier était la compréhension du système HLA, qui joue un rôle essentiel dans la compatibilité tissulaire entre le donneur et le receveur. Sans la découverte de ce système, les médecins ne pouvaient déterminer si les tissus du donneur étaient compatibles avec ceux du receveur, ce qui entraînait souvent un rejet de la greffe.

Le second domaine était celui des traitements immunosuppresseurs, en particulier les inhibiteurs de la calcineurine. Ces médicaments sont cruciaux pour prévenir le rejet de la greffe par le système immunitaire du receveur, en réduisant l'activité du système immunitaire pour permettre au corps d'accepter les nouvelles cellules.

Ce n'est qu'avec les avancées dans ces deux domaines que l'allogreffe, la transplantation de cellules souches d'un donneur à un receveur, a pu devenir une procédure standard et efficace en hématologie. Ces découvertes ont révolutionné le traitement de nombreuses maladies du sang, permettant de sauver de nombreuses vies grâce à cette technique de transplantation [1].

- ***Principales indications de la greffe & Incidence en France***

Généralités et définitions sur le cancer :

Le cancer est caractérisé par une prolifération incontrôlée de cellules, qui résulte d'une transformation maligne de cellules normales en raison d'anomalies.

Les cellules normales sont dotées d'un mécanisme de "reproduction à l'identique" par division cellulaire qui leur permet de proliférer. La prolifération cellulaire est strictement contrôlée de manière à assurer une croissance harmonieuse des tissus et des organes.

Une cellule cancéreuse est une cellule qui échappe au contrôle de la division cellulaire à cause d'un dysfonctionnement de ce mécanisme de reproduction. La cellule peut alors se multiplier indéfiniment de façon incontrôlée.

La cancérogenèse est le processus par lequel une cellule donnée devient cancéreuse. Ce processus se fait en plusieurs étapes, par des erreurs successives dans la transmission du patrimoine génétique d'une cellule « mère » à sa descendance.

Ces anomalies peuvent être induites par divers facteurs de risque, tels que la fumée de tabac, qui favorisent des erreurs dans la transmission du patrimoine génétique lors de la division cellulaire. Ces cellules transformées échappent ensuite aux mécanismes régulateurs normaux, se multipliant de manière excessive et formant des tumeurs.

On dit que la cellule échappe à l'homéostasie qui correspond au maintien en équilibre du milieu intérieur. Du fait d'une mutation de gène suppresseur de tumeur, avec une immortalisation de la lignée cellulaire et une prolifération excessive et autonome. La colonie cellulaire va progressivement envahir l'organisme de manière local ou à distance, c'est ce que l'on appelle des

métastases. En l'absence de traitement, cette croissance est continue et irréversible.

Le cancer entraîne souvent des mutations génétiques supplémentaires au fil de la progression de la maladie, conduisant à une plus grande diversité génétique au sein de la tumeur, ce qui peut affecter le pronostic et la réponse au traitement.

Les tumeurs peuvent envahir localement, détruisant les tissus sains environnants, ou se métastaser à distance, formant de nouvelles colonies de tumeurs dans d'autres parties du corps, ce qui complique le traitement et diminue les chances de survie.

En termes de gestion, comprendre la dynamique de la croissance tumorale, y compris le temps de doublement tumoral, est crucial pour évaluer le pronostic et choisir les options thérapeutiques les plus appropriées, telles que les types spécifiques de chimiothérapie.

Les hémopathies malignes :

Les cancers hématologiques correspondent à l'ensemble des proliférations tumorales des cellules sanguines (précurseurs, cellules matures) d'une lignée à partir d'une cellule souche mutée. Ce sont des maladies « clonales » (issues d'une seule cellule qui se multiplie formant un clone).

Les hémopathies malignes sont des cancers prenant origine dans les tissus hématopoïétiques, responsables de la production des cellules sanguines (globules blancs, rouges et plaquettes). Elles impliquent un dysfonctionnement dans la multiplication ou la différenciation des cellules sanguines.

Selon l'OMS elle se classifie en deux catégories simplifiées [2]:

- Néoplasies Myéloïdes : Incluent les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, les états intermédiaires entre ces deux, et les leucémies aiguës. L'incidence annuelle est estimée à 7.5 cas pour 100 000 habitants

- Néoplasies Lymphoïdes : Comprend les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens (B, NK/T), les néoplasies histiocytaires et à cellules dendritiques, ainsi que les mastocytoses. L'incidence annuelle est de 24.5 pour 100 000 habitants

Selon l'OMS, on peut classifier de façon plus schématique ces hémopathies malignes en 4 catégories répartis ci-dessous :

UNE CLASSIFICATION SCHÉMATIQUE. DE L'OMS

Syndromes myéloprolifératifs	Syndromes lymphoprolifératifs	Leucémies aiguës	Syndromes myélodysplasiques
Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) BCR-ABL1 positive Polyglobulie de Vaquez (PV) Myélofibrose primitive (ou splénomégalie myéloïde chronique SMC) Thrombocytémie essentielle (TE) Leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles Leucémie chronique à éosinophiles Néoplasies myéloprolifératives inclassables	Leucémie lymphoïde chronique (LLC) Maladie/lymphome de Hodgkin (LH) Lymphomes non hodgkiniens (LNH) Myélome Maladie de Waldenström	Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	Anémie réfractaire ASIA AREB 1/2 LMMC Syndrome 5q

Figure n°2 : Classification par type des pathologies d'indication à la greffe par info cancer

Focus Hémopathies d'indications à la greffe :

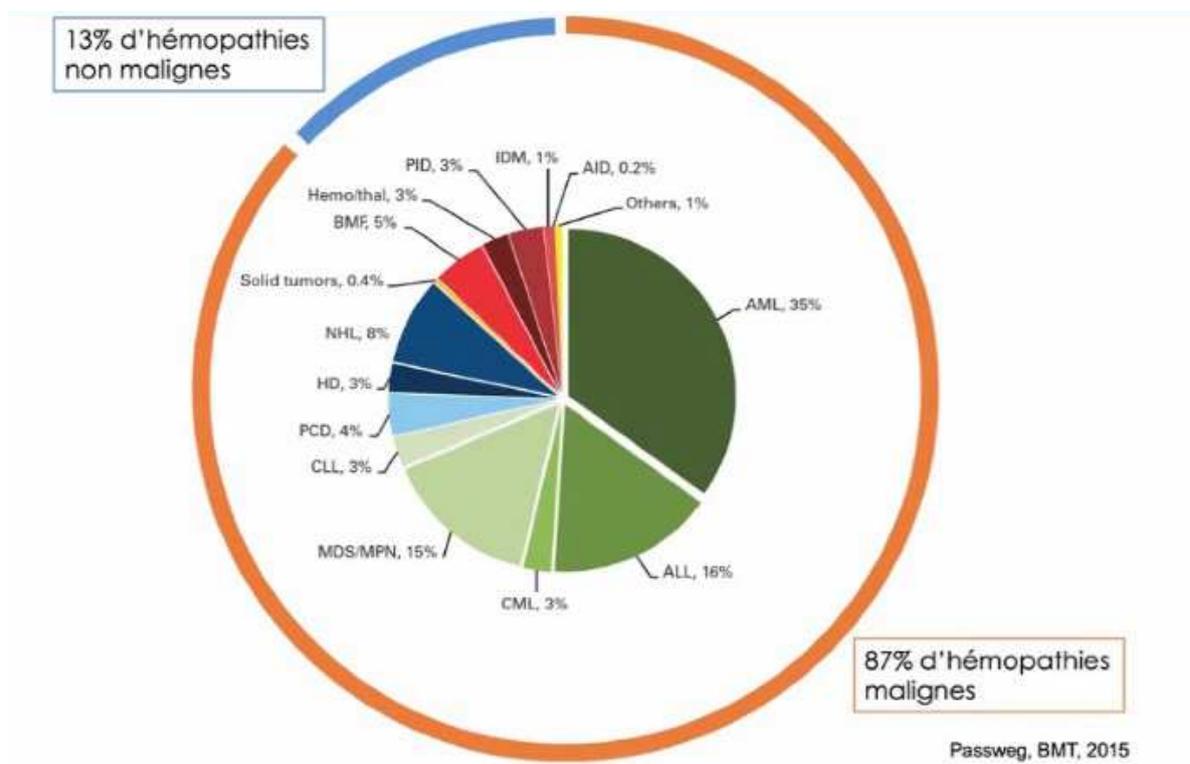


Figure n°3 : Les hémopathies & leur proportion d'indication à la greffe en Europe [3]

En Europe, Les données fournies par l'EBMT (European Bone marrow transplant : la société savante la plus importantes en europe sur les sujets de transplantation de moelle osseuse) montrent que les statistiques liées aux greffes de cellules souches hématopoïétiques sont relativement stables au fil des années. La majorité de ces greffes, environ 87 %, sont pratiquées pour traiter des cancers hématologiques.

Récemment, le nombre de greffes réalisées pour les pathologies lymphoïdes a diminué, en partie grâce à l'émergence de nouveaux traitements comme les inhibiteurs de checkpoint et les cellules CAR-T. Ces avancées thérapeutiques ont modifié l'approche des traitements, bien que les cellules CAR-T, malgré leur efficacité initiale, ne garantissent pas toujours une réponse durable [3].

En 2023, d'après l'agence de la biomédecine, en France 42,4% des indications des 2170 allogreffes réalisées l'ont été pour traiter une Leucémie aiguë myéloïde

et 12,7% pour une Leucémie aigüe lymphoïde. Ce qui représente plus de la moitié des indications de greffe pour les hémopathies malignes aigües.

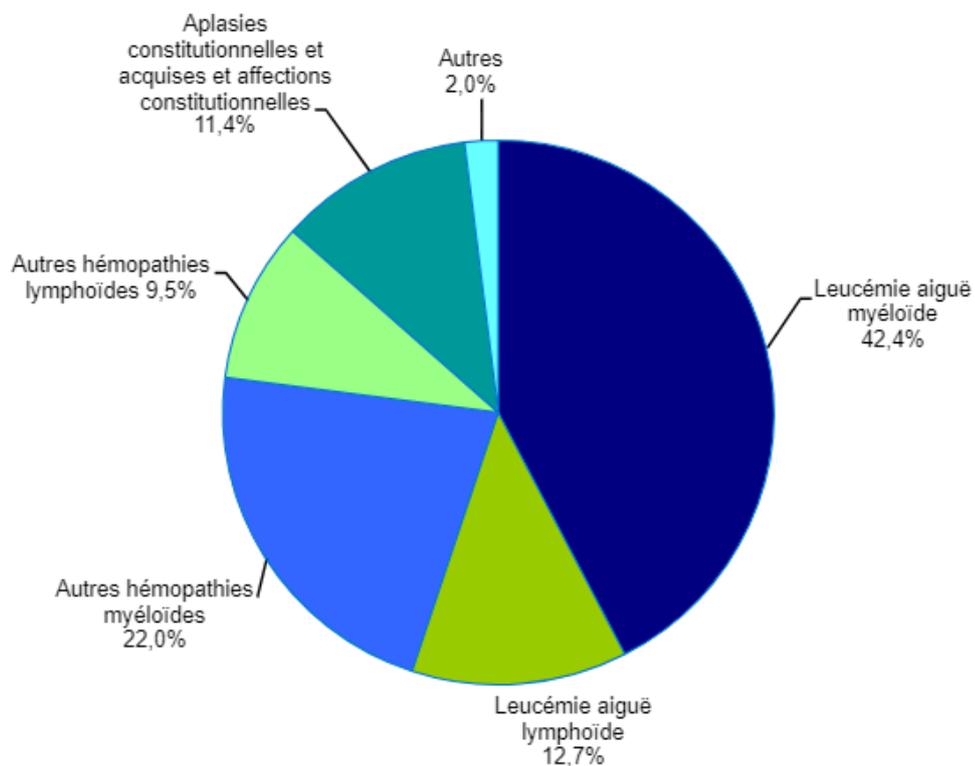


Figure n°4 Les hémopathies d'indication à la greffe en France en 2023 selon l'ABM [4]

▪ **Fonctionnement d'une Allogreffe de moelle osseuse**

L'identification de l'hémopathie d'indication à la greffe permet de comprendre l'effet d'une allogreffe, son intérêt et son impact sur la maladie :

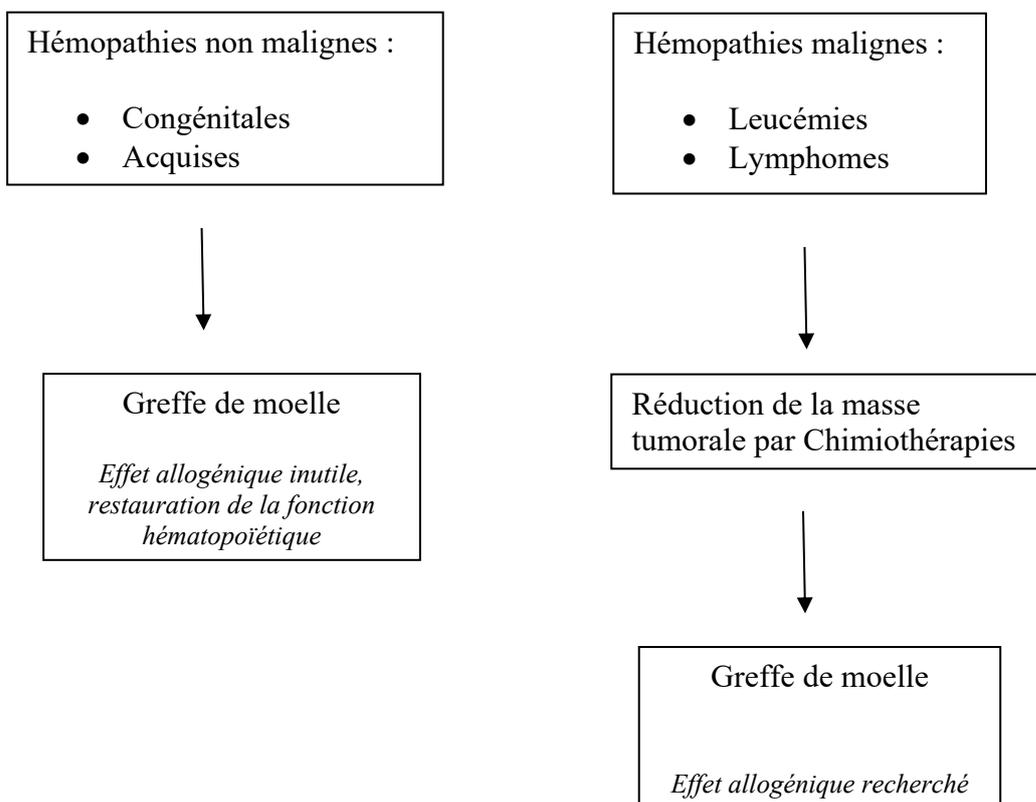


Figure n°5 : l'effet recherché de la greffe selon l'hémopathie d'indication

En effet, l'effet allogénique recherché dans certains traitements médicaux des hémopathies malignes comme certaines formes de greffe de moelle osseuse, ne vise pas nécessairement à remplacer la moelle par une moelle saine.

Au contraire, cet effet peut avoir pour but d'utiliser le système immunitaire du donneur pour combattre certaines maladies. Par exemple, l'introduction de cellules immunitaires du donneur peut aider à éliminer les cellules cancéreuses restantes grâce à ce que l'on appelle l'effet "graft versus tumor" (greffe contre tumeur). Ce phénomène peut être crucial pour prévenir la récurrence de la maladie.

- ***L'allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes***

Après une greffe, les cellules hématopoïétiques transplantées reconstituent progressivement le système immunitaire et sanguin du receveur.

Au fil du temps, on observe la récupération des différentes populations cellulaires immunitaires, telles que les neutrophiles et les lymphocytes T. Ce processus de reconstitution est crucial pour la survie du receveur.

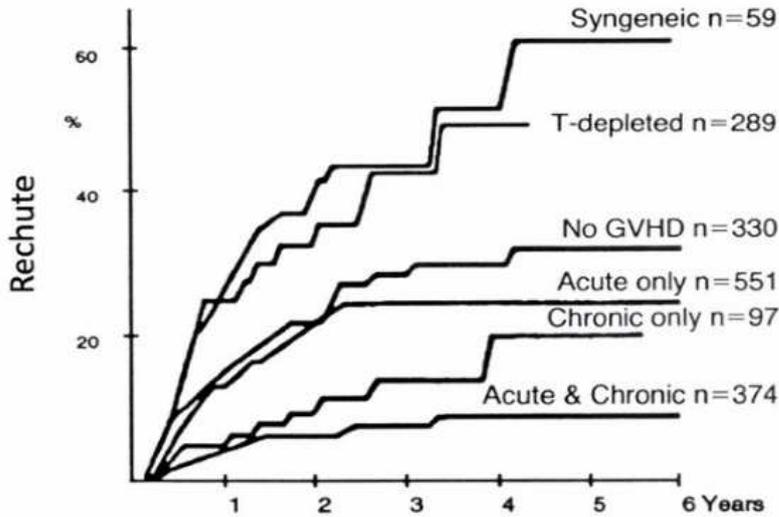
Parallèlement, les cellules T du donneur peuvent exercer un effet bénéfique appelé Graft Versus Leukemia (GVL), en attaquant les cellules tumorales résiduelles chez le receveur. Cet effet contribue à la destruction des cellules cancéreuses restantes après la greffe, jouant ainsi un rôle important dans la prévention des rechutes.

Cependant, une complication majeure de la greffe est la réaction immunitaire connue sous le nom de GVHD, où les cellules T du donneur attaquent également les tissus sains du receveur, tels que le foie, la peau et le tractus digestif.

Cette réaction est liée à une reconnaissance inadéquate des antigènes de compatibilité, notamment les antigènes majeurs du complexe d'histocompatibilité (CMH) et les antigènes mineurs (miHAg), et peut entraîner des complications sévères.

En résumé, après une greffe, un équilibre délicat doit être atteint : d'une part, la reconstitution du système immunitaire et l'effet GVL doivent être favorisés pour éliminer les cellules tumorales, tandis que d'autre part, il est essentiel de limiter le risque de GVHD, qui peut affecter les tissus sains et compromettre la survie du patient.

- **L'effet du greffon contre la tumeur**



Horowitz, Blood, 1990

Figure n°6 : Le pourcentage de rechute dans le temps corrélé au type de greffe et de GVH [5]

Dans les années 1980, la toxicité associée aux greffes allogéniques était déjà bien établie.

Pour atténuer cette toxicité, deux approches ont été explorées : les greffes syngéniques, réalisées entre vrais jumeaux, et les greffes T-déplétées, où les lymphocytes T du greffon sont éliminés.

Cependant, ces deux stratégies se sont révélées inefficaces en raison de leur taux élevé de rechute, montrant ainsi qu'elles ne conféraient pas le bénéfice attendu de l'allogreffe [5].

Ce constat a conduit à une compréhension plus profonde du mécanisme d'action de l'allogreffe : ce n'est pas simplement le remplacement de la moelle osseuse malade par une moelle saine qui produit l'effet thérapeutique, mais plutôt les différences immunologiques entre le donneur et le receveur, ainsi que l'action du système immunitaire du greffon, qui induisent une réponse antitumorale.

De plus, il est possible d'observer un effet antitumoral même en l'absence de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH), indiquant que la réponse immunitaire ne cible pas nécessairement à la fois les cellules tumorales et les tissus sains.

Dans certains cas, une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales se manifeste, contribuant à réduire le risque de rechute sans provoquer de toxicité excessive. Ainsi, bien que la relation entre la réponse antitumorale et la GvH soit étroite et souvent indissociable, ces deux processus ne sont pas systématiquement associés chez tous les patients [5].

- ***Le donneur***

Pour poser une indication de greffe, plusieurs conditions essentielles doivent être réunies. Tout d'abord, l'évaluation du receveur est primordiale : le patient doit être dans un état physique et clinique permettant de supporter une procédure aussi lourde qu'une greffe, incluant la capacité à tolérer le conditionnement nécessaire.

Ensuite, les caractéristiques de la maladie hématologique jouent un rôle décisif. Certains types de maladies ou leur stade avancé peuvent nécessiter une greffe comme traitement curatif, en particulier lorsque les autres options thérapeutiques ne suffisent plus.

Enfin, un élément crucial dans la décision de procéder à une greffe est l'identification d'un donneur compatible. Cette compatibilité immunologique est déterminante pour maximiser les chances de succès tout en minimisant les risques de complications.

C'est donc cette combinaison de facteurs – l'état du receveur, la nature de la maladie et la disponibilité d'un donneur compatible – qui permet de poser une indication de greffe.

Dans cette optique, le choix du donneur est une étape clé, car il conditionne en grande partie les résultats de la greffe.

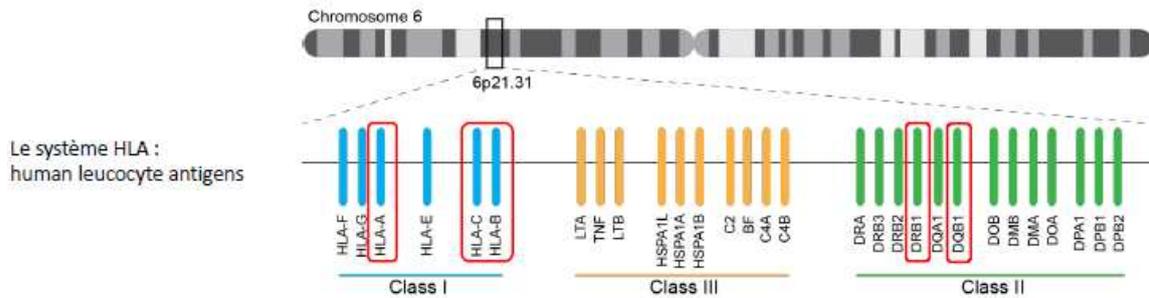


Figure n°7 : le système HLA chez l'homme : par Renaud Blervaque [6]

Cette réussite repose sur la compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur, principalement définie par le système HLA (Human Leukocyte Antigen).

Ce système est composé de molécules de classe I et de classe II. Les molécules HLA de classe I (gènes A, B, et C) sont exprimées par toutes les cellules du corps, tandis que les molécules HLA de classe II (gènes DRB1 et DQB1) ne sont exprimées que par les cellules du système hématopoïétique.

La compatibilité HLA est essentielle pour minimiser le risque de rejet et de complications. Pour définir cette compatibilité, on s'intéresse principalement à cinq gènes : A, B, et C pour les molécules de classe I, et DRB1 et DQB1 pour les molécules de classe II (bien que certains pays, comme les États-Unis, utilisent uniquement quatre gènes en ne prenant pas en compte le DQB1).

La première étape pour identifier un donneur compatible consiste à examiner la fratrie du receveur, où il existe 25 % de chances d'avoir un donneur génodentique, c'est-à-dire partageant les 10 mêmes allèles. Si aucun donneur génodentique n'est trouvé, l'étape suivante consiste à chercher dans les registres de donneurs non apparentés dans les registres internationaux. Les chances de trouver un donneur parfaitement compatible, ou phénoïdentique (partageant également les 10 mêmes allèles HLA), sont d'environ 1 sur un million. Ces greffes génodentiques représentent environ 35 % des greffes, tandis que les greffes phénoïdentiques constituent environ 55 % [6].

Lorsque ni un donneur génodentique ni un donneur phénoïdentique ne peut être trouvé, des solutions alternatives sont envisagées. Parmi elles, on trouve les greffes haploïdentiques, où le donneur partage la moitié des allèles HLA avec le

receveur. Il existe 50 % de chances qu'un frère ou une sœur soit haploidentique, tandis que les parents le sont toujours à 100 %. Une autre option est la greffe de sang de cordon, qui présente une compatibilité moins stricte grâce à l'immaturité des cellules immunitaires présentes dans le sang du cordon ombilical.

Ces dernières années, les greffes haploidentiques ont connu une augmentation significative, notamment en raison des nouveaux protocoles d'immunosuppression, ce qui a entraîné une diminution de l'utilisation des greffes de sang de cordon. De manière générale, la hausse du nombre total de greffes a également fait croître l'utilisation de donneurs non apparentés, grâce à l'élargissement des registres internationaux de donneurs volontaires.

- **Source du greffon**

Les sources de greffon utilisées en greffe de cellules souches hématopoïétiques varient selon la pathologie sous-jacente et les caractéristiques des patients. Trois principales sources sont disponibles : le don de cellules souches périphériques (CSP), le don de moelle osseuse et le don de sang placentaire.

- **Don de cellules souches périphériques (CSP) :** Le prélèvement se fait de manière ambulatoire, sans anesthésie, après stimulation de la moelle osseuse par le G-CSF, un facteur de croissance qui mobilise les cellules souches dans le sang. Ce type de greffon est riche en cellules T, ce qui permet une meilleure prise de greffe et favorise un effet **Graft Versus Leukemia** important, mais augmente également le risque de **maladie du greffon contre l'hôte (GVH)**. Il est généralement utilisé pour traiter les hémopathies malignes, où l'effet antitumoral est recherché.
- **Don de moelle osseuse :** Ce prélèvement se fait sous anesthésie générale avec une hospitalisation de 72 heures. Le greffon prélevé est pauvre en cellules T, réduisant ainsi le risque de GVH mais limitant aussi l'effet GVL. Il est plus souvent utilisé dans les hémopathies non malignes, où l'on souhaite éviter une réponse immunitaire agressive, mais le risque de rejet est plus élevé.

- **Don de sang placentaire** : Le sang du cordon ombilical est prélevé après la naissance de l'enfant, un procédé indolore et simple. Ce greffon est très pauvre en cellules T, ce qui diminue les risques de GVH mais entraîne également un effet GVL très faible, ce qui peut être problématique dans les hémopathies malignes. De plus, le risque de rejet est élevé, surtout en l'absence de donneur parfaitement compatible. Le coût du processus est aussi élevé, et il est souvent réservé aux situations où d'autres sources de greffon ne sont pas disponibles.

Le choix de la source de greffon dépend donc principalement du type de pathologie sous-jacente (maligne ou non), de la compatibilité du donneur et des risques spécifiques liés à chaque type de prélèvement.

- **Le receveur et ses comorbidités impact le résultat de la greffe**

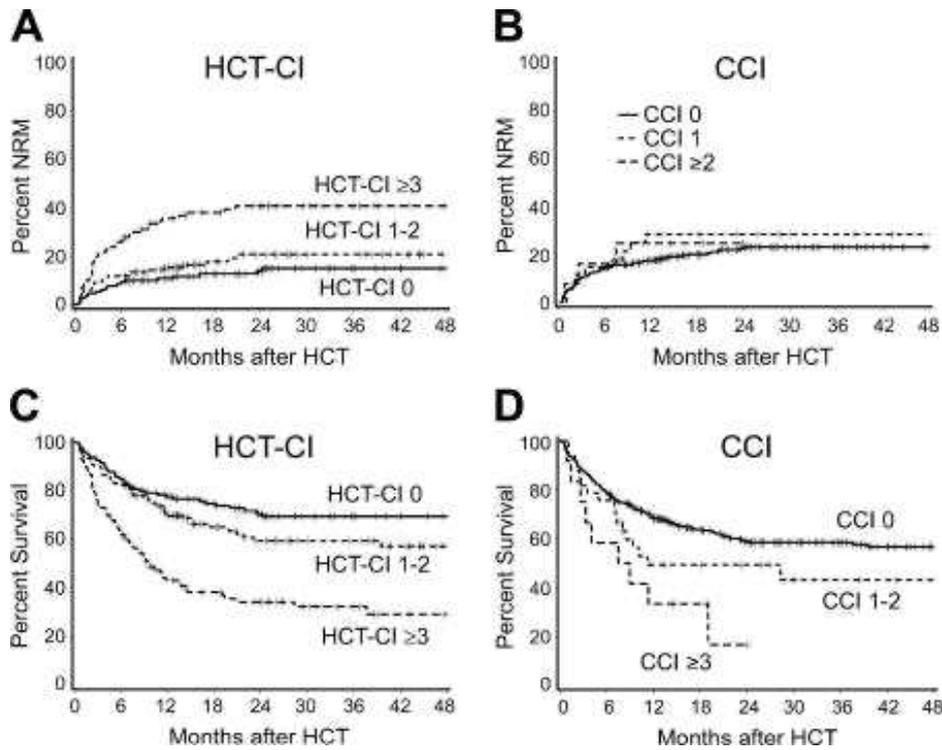


Figure N°8 : Comparaison de l'indice de comorbidité spécifique à la greffe de cellules hématopoïétiques (HCT-CI) avec l'indice de comorbidité de Charlson (CCI).

Sur les schémas précédents le HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) comparé au CCI (Charlson Comorbidity Index) : Les incidences cumulées de la mortalité sans rechute (NRM) sont stratifiées selon (A) le nouveau HCT-CI, comparé à (B) l'indice original CCI. Les estimations de survie selon la méthode de Kaplan-Meier sont également stratifiées selon (C) le nouveau HCT-CI, comparé à (D) l'indice original CCI, parmi les patients de l'échantillon de validation [7].

Il est intéressant de noter que seulement 13 % des patients avaient des scores de 1 ou plus selon l'indice CCI original, contre 62 % des patients lorsqu'ils étaient évalués selon le nouvel indice HCT-CI.

En résumé, Le HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) est un indice plus sensible que le CCI (Charlson Comorbidity Index) pour évaluer les comorbidités des patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il permet une meilleure prédiction des risques post-greffe,

avec 62 % des patients identifiés avec des comorbidités significatives, contre seulement 13 % avec le CCI. Cette évaluation plus fine aide à mieux stratifier les patients selon leur risque de mortalité sans rechute (NRM) et leur survie.

En parallèle, le score de Sorrow, un outil clé pour mesurer l'impact des comorbidités sur les résultats de la greffe, montre que plus ce score est élevé, plus le risque de complications post-greffe augmente, indépendamment du risque de rechute. Cela souligne l'importance de mesurer la balance bénéfice/risque avant la greffe, en tenant compte des comorbidités pour déterminer si la procédure est appropriée pour le patient [7].

- ***Le conditionnement du receveur en prévention du rejet de greffe***

Le conditionnement avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques est une étape cruciale qui a trois objectifs principaux : un effet antitumoral, un effet myéloablatif et un effet immunosuppresseur. Les médicaments utilisés dans le cadre du conditionnement sont choisis pour leurs propriétés combinées dans ces trois domaines, afin de préparer le patient à recevoir la greffe en éliminant au maximum les cellules malades, en supprimant la moelle osseuse existante et en réduisant les défenses immunitaires pour éviter le rejet du greffon.

Types de conditionnements :

Conditionnement standard (myéloablatif ou MAC) : Ce type de conditionnement est utilisé chez les patients âgés de moins de 45 ans.

Il est conçu pour induire une aplasie prolongée et irréversible (environ 21 jours), ce qui signifie que la moelle osseuse du patient est complètement détruite, nécessitant une greffe pour rétablir le système hématopoïétique. Ce conditionnement est intense, mais efficace, notamment pour les patients plus jeunes qui peuvent mieux tolérer cette lourde procédure.

Conditionnement à intensité réduite (RIC) : Destiné aux patients âgés de 45 à 70 ans, ce conditionnement utilise les mêmes médicaments que le conditionnement myéloablatif, mais à des doses plus faibles. Cela permet de limiter la toxicité tout en restant efficace, et d'induire une aplasie plus courte et réversible (environ 14 jours). Ce type de conditionnement est utilisé lorsque le patient ne peut pas tolérer un traitement plus intensif en raison de l'âge ou des comorbidités, comme celles évaluées par le score de Sorrow.

Conditionnement non myéloablatif (NMA) : Ce type de conditionnement, qui n'induit pas d'aplasie, est surtout basé sur l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. Il est adapté aux patients très fragiles ou ayant un score de Sorrow élevé, car il réduit au minimum la toxicité tout en permettant au système immunitaire du donneur de prendre le relais.

Adaptation du conditionnement selon la pathologie :

Le choix des médicaments varie en fonction du type d'hémopathie du patient. Pour les pathologies lymphoïdes, l'irradiation est souvent privilégiée car les cellules lymphoïdes sont particulièrement sensibles à ce traitement. Pour les pathologies myéloïdes, des médicaments comme le busulfan, très myéloablatif, sont préférés car ils ciblent efficacement les cellules myéloïdes.

Corrélation entre intensité du conditionnement, rechute et toxicité :

Il existe une relation directe entre l'intensité du conditionnement, le risque de rechute et la toxicité. Un conditionnement plus intense est souvent associé à un risque plus faible de rechute, mais à une toxicité plus importante. À l'inverse, un conditionnement d'intensité réduite, bien qu'il soit moins toxique, peut entraîner un risque plus élevé de rechute, mais il est plus adapté pour les patients âgés ou avec de nombreuses comorbidités.

Le choix du conditionnement :

Le choix de l'intensité du conditionnement est principalement dicté par trois facteurs :

- Le type d'hémopathie : myéloïde ou lymphoïde.
- Le score de comorbidités : les patients ayant un score élevé reçoivent un conditionnement moins intense pour limiter la toxicité.
- L'âge : un patient plus jeune peut supporter un conditionnement standard, tandis qu'un patient plus âgé bénéficie d'un conditionnement d'intensité réduite.

En résumé, le conditionnement est une étape clé qui doit être soigneusement adaptée à chaque patient, en tenant compte de la pathologie sous-jacente, des comorbidités et de la capacité du patient à tolérer la toxicité induite par le traitement. Ce processus garantit la meilleure préparation possible pour le succès de la greffe tout en minimisant les risques pour le receveur.

- ***L'aplasie et le suivi post-greffe***

La période d'aplasie médullaire est une étape critique après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). Elle survient immédiatement après le conditionnement, lorsque l'ancienne moelle osseuse du patient est détruite par la chimiothérapie ou la radiothérapie, et avant que la nouvelle moelle greffée ne commence à fonctionner. Cette phase dure généralement entre 3 à 4 semaines, durant lesquelles le patient est en état de neutropénie sévère, c'est-à-dire avec des niveaux de neutrophiles extrêmement bas.

Pendant cette période, le patient est particulièrement vulnérable aux infections, en raison de l'absence de cellules immunitaires fonctionnelles. Comme illustré dans le schéma, la courbe des neutrophiles, des cellules NK et des monocytes chute drastiquement avant de commencer à remonter progressivement après l'infusion du greffon. Cette période nécessite des soins intensifs, avec une surveillance continue et des mesures préventives strictes, notamment des traitements prophylactiques contre les infections bactériennes, virales et

fongiques, ainsi qu'un isolement protecteur pour minimiser les risques d'infections.

- **La reconstitution immunitaire post-greffe**

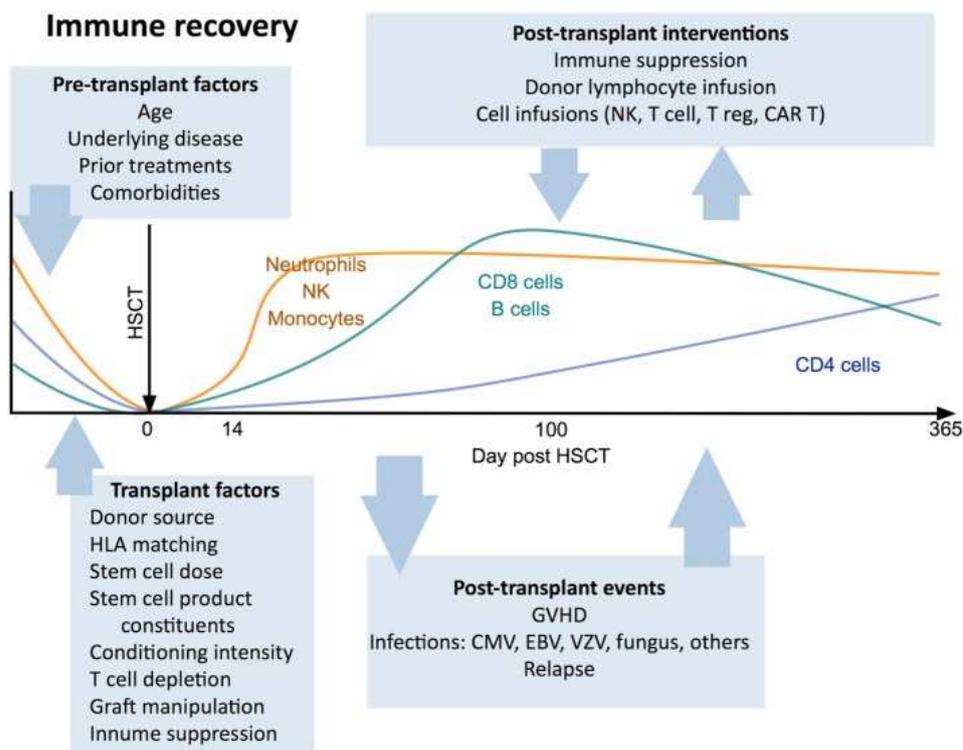


Figure n°9 : La reconstitution des différents types immunitaires dans le temps [8].

La récupération du système immunitaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques est un processus long et complexe, prenant en moyenne entre 2 et 5 ans avant que le patient ne retrouve un système immunitaire pleinement fonctionnel. Comme le montre le schéma, la reconstitution des différentes populations cellulaires immunitaires se fait progressivement après la greffe. Les neutrophiles et les monocytes sont les premiers à se reconstituer, suivis par les cellules NK, les lymphocytes T CD8 et les cellules B. Les lymphocytes T CD4, essentiels pour une réponse immunitaire efficace, mettent généralement plus de temps à récupérer, souvent plus d'un an après la greffe [8].

Durant cette période critique, les patients restent extrêmement vulnérables aux infections, notamment virales (comme les infections à CMV, EBV ou VZV) et

fongiques. Cette vulnérabilité nécessite des mesures de prévention rigoureuses, incluant des restrictions alimentaires pour éviter les agents pathogènes d'origine alimentaire, une limitation des contacts avec l'extérieur pour réduire l'exposition aux agents infectieux, et un calendrier vaccinal spécifique pour réintroduire progressivement les vaccins nécessaires. Parallèlement, des interventions post-greffe telles que l'immunosuppression et les perfusions de lymphocytes de donneur (DLI) ou de cellules CAR-T peuvent être nécessaires pour soutenir la reconstitution du système immunitaire ou traiter des complications comme la GVHD [8].

En résumé, la reconstruction immunitaire après une HSCT est un processus long, influencé par plusieurs facteurs pré- et post-greffe, et nécessitant une surveillance et des mesures préventives continues pour minimiser les risques infectieux pendant cette période de vulnérabilité immunitaire.

- ***Les complications post-allogreffes***

Les complications post-allogreffe représentent une étape difficile dans le parcours des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Environ 40 % des patients décèdent après la greffe, et la cause principale de ces décès est la rechute de la maladie. Outre la rechute, les infections et la maladie du greffon contre l'hôte sont également des causes majeures de mortalité.

Les infections post-allogreffe diffèrent notablement de celles observées chez les patients non greffés. Elles se développent plus rapidement et sont souvent plus graves en raison de l'immunosuppression prolongée. Par conséquent, bien que ces patients soient suivis par des infectiologues, il est souvent nécessaire que les hématologues continuent à jouer un rôle actif dans leur suivi pour gérer les spécificités de ces infections dans le contexte post-greffe.

La GVH est une autre complication sérieuse. Bien qu'elle soit associée à un effet bénéfique de Graft Versus Tumor, qui contribue à éliminer les cellules tumorales, elle peut aussi entraîner des toxicités sévères qui affectent la qualité de vie et augmentent la morbidité.

Enfin, dans les cas de rechute tardive, une deuxième greffe peut être envisagée. Dans ces situations, il est souvent recommandé de changer de donneur et d'adapter le conditionnement pour maximiser les chances de succès et limiter les risques de complications liées à la première greffe.

En conclusion, la gestion des complications post-allogreffe, qu'il s'agisse d'infections, de la GVH ou des rechutes, reste un défi majeur malgré les progrès de la recherche. Ces complications nécessitent un suivi multidisciplinaire, combinant hématologie, infectiologie et soins spécialisés pour améliorer les chances de survie à long terme des patients.

4.2 Généralités sur la GVH

- ***Incidence de la GVH en France***

En 2023, l'activité des greffes de cellules souches hématopoïétiques en France a mis en lumière les avancées dans le domaine des allogreffes, selon les données de l'Agence de la biomédecine. Sur les 77 centres de greffe opérationnels en France, une répartition entre les différents types de greffes :

- 39 centres se sont spécialisés dans les autogreffes
- 2 ont exclusivement pratiqué des allogreffes,
- 36 centres ont géré une activité mixte.

Durant cette période, 2 155 patients ont bénéficié des **2 170** allogreffes réalisées, incluant à la fois des greffes de donneurs apparentés et non apparentés. Cette dernière catégorie a particulièrement dominé l'activité, avec 1 231 greffes réalisées dans des contextes non apparentés [4].

Cette augmentation du nombre d'allogreffes reflète non seulement un intérêt accru pour cette approche mais aussi une amélioration des protocoles et des stratégies de transplantation, adaptées aux besoins évolutifs des patients.

Pour rappel, dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, la différence entre un donneur apparenté et un donneur non apparenté repose sur leur relation génétique avec le receveur :

- Un donneur apparenté est généralement un membre proche de la famille, comme un frère ou une sœur, partageant des antigènes leucocytaires humains (HLA) compatibles, essentiels pour la réussite de la greffe
- En revanche, un donneur non apparenté, qui ne partage pas de lien familial direct, est sélectionné à partir de registres de donneurs en fonction de la compatibilité HLA, ce qui est crucial pour réduire les risques de rejet et d'autres complications post-greffe

En reprenant le chiffre de 2170 Allogreffes en 2023. L'incidence des complications post-greffe telles que la maladie du greffon contre l'hôte reste un enjeu majeur dans le suivi à long terme de ces patients. Historiquement, il a été observé que près de 70% des receveurs développent une forme de GVHD, qu'elle soit aiguë, chronique ou les deux.

Pour l'année 2023, en extrapolant à partir des données antérieures, on estime que jusqu'à 50% des patients ayant reçu une allogreffe pourraient développer une GvHD aiguë. Cela représente environ 1 085 patients. De plus, la résistance ou la dépendance aux corticoïdes, problèmes significatifs dans la gestion de la GvHD aiguë, affecterait entre 35% et 50% de ces cas.

Ainsi, le nombre de patients souffrant de GvHD aiguë cortico-résistante ou cortico-dépendante pourrait varier entre 380 et 543 patients annuellement [8].

Concernant la GvHD chronique, les estimations varient de 30% à 50% des patients allogreffés, ce qui suggérerait que, pour 2023, entre 651 et 1 085 patients pourraient être concernés par cette forme de la maladie. Parmi eux, la moitié pourrait présenter une forme cortico-résistante ou cortico-dépendante, soit entre 326 et 543 patients chaque année confrontés à cette difficile complication [8].

Ces chiffres illustrent l'importance cruciale d'une gestion optimisée et d'une surveillance rigoureuse des patients allogreffés pour prévenir et traiter efficacement la GvHD, minimisant ainsi les impacts à long terme sur la qualité de vie et la survie des patients. Les efforts continus dans la recherche de nouveaux traitements et dans l'amélioration des protocoles de prévention sont essentiels pour réduire la prévalence et la sévérité des formes résistantes de cette maladie complexe.

- ***Classification des réactions du greffons contre l'hôte***

Il existe deux types de maladie du greffon contre l'hôte. La GvH aiguë, qui survient généralement dans les 100 jours suivant la greffe de moelle, souvent dans les deux premières semaines. La GvH chronique, décrite par Ferrara et al.

en 1991, peut se développer après une GvH aiguë ou apparaître indépendamment, à un moment variable après la greffe [10].

Il est possible de faire une classification de la maladie du greffon contre l'hôte basée sur les critères du consensus de la conférence du NIH :

Contrairement aux classifications antérieures qui se basaient uniquement sur le moment où les symptômes apparaissaient, cette approche met l'accent sur les manifestations cliniques pour différencier la GvH aiguë (aGvH) de la GvH chronique (cGvH), peu importe le temps écoulé après la greffe [10], [11].

Différence de classification :

- **GvH aiguë** : Caractérisée par des symptômes tels que des éruptions cutanées, des troubles gastro-intestinaux et une atteinte hépatique. Elle survient classiquement dans les 100 jours suivant la greffe.
- **GvH chronique** : Se manifeste par des atteintes plus larges, touchant la peau, les yeux, la bouche, ainsi que des organes tels que les poumons, le foie et les systèmes gastro-intestinal et génito-urinaire.

Timing d'apparition :

- **La GvH aiguë classique** survient principalement dans les premières semaines après la greffe, avec un pic dans les 50 premiers jours. Cependant, un phénomène de GvH aiguë tardive peut apparaître après les 100 jours, et son incidence varie entre 3 % et 48 %.
- **La GvH chronique classique** se manifeste après 100 jours, avec une apparition progressive sur une période allant jusqu'à plusieurs années après la greffe. Un chevauchement peut se produire entre les formes aiguës et chroniques, appelé overlap, où des caractéristiques des deux types de GvH sont observées. Ce chevauchement est rapporté avec une incidence allant de 13 % à 82 %, selon les études.

En résumé, cette classification met en évidence que la distinction entre GvH aiguë et chronique repose sur les signes cliniques plutôt que sur la période post-greffe, bien que des fenêtres temporelles spécifiques existent pour chaque forme

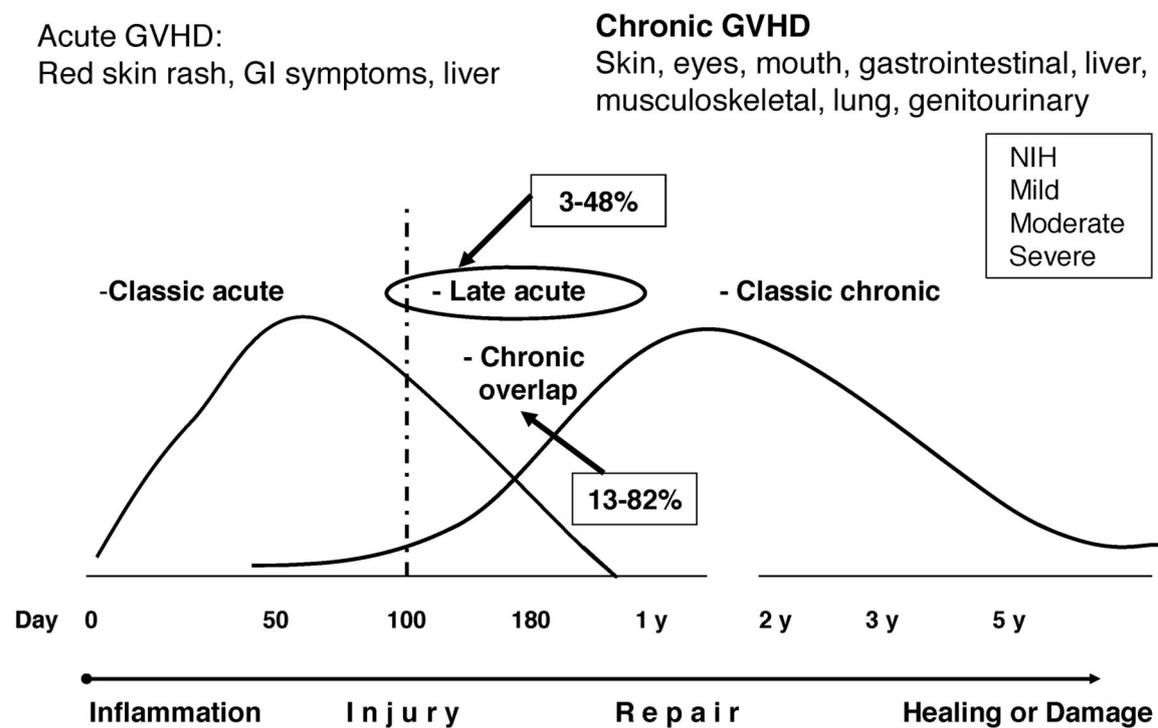


Figure n°10 : Présentation graphique des délais d'apparition des symptômes et leurs atteintes selon le type de GVH [10]

Voici un autre exemple schématique de distinction des signes cliniques de la maladie.

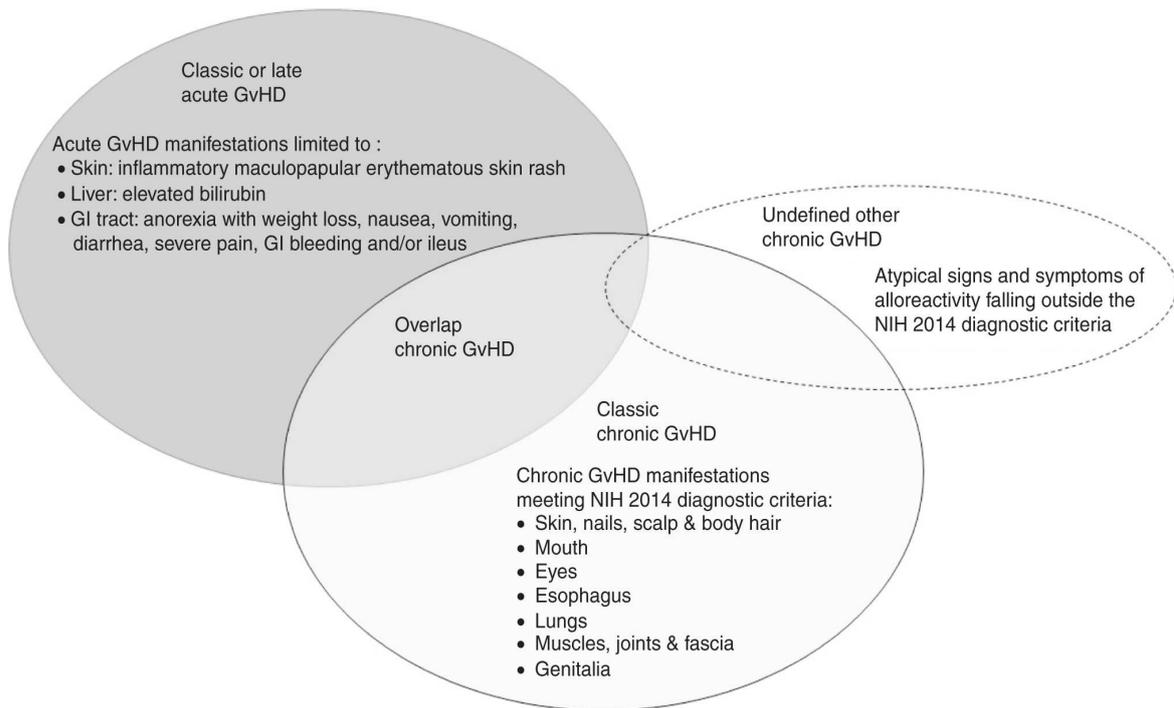


Figure n°11 : Présentation des symptômes selon le type de GVH [11]

4.3 Diagnostique

- *Diagnostique de la GVH aigu*



Exemples de lésion de GVH Aigu cutanée : disponible sur le site <https://www.semanticscholar.org> le 11/11/24

Dans le cadre de l'élaboration du diagnostic de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë cutanée, l'évaluation des manifestations cliniques s'avère primordiale.

L'identification de l'aGvHD s'articule fréquemment autour de la détection de signes cutanés tels que des macules ou des papules érythémateuses. Néanmoins, il est impératif de reconnaître que ces symptômes ne sont pas exclusifs à l'aGvHD et peuvent résulter de diverses autres étiologies, incluant des infections virales ou des allergies médicamenteuses.

Cette non-spécificité des symptômes nécessite une analyse clinique rigoureuse et discriminante pour éviter les erreurs diagnostiques. Le processus diagnostique pour l'aGvHD doit donc intégrer un examen physique détaillé ainsi qu'une évaluation exhaustive des antécédents médicaux et des traitements actuels du patient. Cela permet non seulement de confirmer la présence de la maladie mais également de déterminer son stade de développement.

Adopter cette démarche méthodique est crucial pour garantir une prise en charge thérapeutique adéquate et pour réduire les risques de complications associées à l'aGvHD ou à son traitement.

Pour le diagnostic de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë avec une atteinte digestive, l'approche clinique doit être rigoureusement structurée étant donné la non-spécificité des symptômes.

Les manifestations cliniques peuvent varier de nausées et vomissements souvent liés à des médicaments ou à une irritation gastrique suite à une chimiothérapie, à des diarrhées sévères qui peuvent être induites par des agents infectieux tels que des virus, des bactéries ou des parasites.

Les examens paracliniques jouent un rôle crucial dans le diagnostic différentiel. Les coprocultures permettent de détecter la présence de bactéries pathogènes. La recherche de virus et la parasitologie des selles sont également indispensables pour exclure d'autres causes infectieuses des symptômes. La détection de la toxine de *Clostridium difficile* est également une étape importante, étant donné sa prévalence et sa sévérité dans les contextes de diarrhée nosocomiale.

Il est recommandé, dans la mesure du possible, d'essayer d'obtenir une biopsie du tissu affecté pour confirmer le diagnostic d'aGvHD. Cette démarche est essentielle car elle permet non seulement de confirmer la présence de l'inflammation caractéristique de l'aGvHD mais aussi de graduer la sévérité des lésions tissulaires.

Les complications liées à l'aGvHD digestive peuvent être graves, incluant une dénutrition marquée et des infections récurrentes, qui peuvent compromettre le pronostic du patient. Le diagnostic précis et rapide est donc vital pour instaurer une prise en charge thérapeutique appropriée et pour minimiser les risques de morbidité et de mortalité.

Ensuite, le classement de la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë se fait par l'évaluation graduelle des symptômes dans les différents organes impliqués, selon les critères établis par Harris et al. dans *BBMT*, 2016. Ce système de gradation permet d'apprécier l'étendue et l'intensité de la maladie dans la peau, le tractus digestif (haut et bas) et le foie.

La maladie est classée en cinq grades de 0 à 4, où chaque grade correspond à une sévérité croissante et à une extension plus large de l'atteinte organique.

• Grade	• Stades
• 0	• <1 pour tous les organes
• 1	• 1 à 2 peau • 0 digestif haut ou bas • 0 hépatique
• 2	• 3 peau ET/OU • 1 digestif haut ou bas ET/OU • 1 hépatique
• 3	• 2-3 foie ET/OU • 2-3 digestif bas
• 4	• 4 peau ET/OU • 4 digestif bas ET/OU • 4 hépatique

Figure n°12 : Les grades de la GVH Aigu selon les atteintes d'organes

Cette gradation aide les cliniciens à déterminer l'approche thérapeutique appropriée et à anticiper les complications potentielles, en adaptant le traitement aux spécificités et à la sévérité de la maladie chez chaque patient

Diagnostic de la GVH aigu cortico-résistante :

Le traitement de référence dans la prise en charge de la GVH sont les corticoïdes systémiques, auxquels il est possible de développer une résistance. Le diagnostic de la GVH cortico-résistante repose sur l'évaluation de la réponse au traitement par corticothérapie au cours de la maladie aiguë.

Une non-réponse à la corticothérapie est définie par plusieurs critères temporels et cliniques :

- D'abord, la progression des symptômes de la GVH au-delà de 3 jours après l'initiation des corticoïdes suggère un échec précoce de la réponse au traitement.
- Ensuite, la stabilité des symptômes après 7 jours de corticothérapie, sans signe d'amélioration, constitue un autre indicateur d'une résistance au traitement.
- Enfin, l'absence de rémission complète des symptômes au 14^e jour est le critère définitif permettant de conclure à une cortico-résistance. Environ 30 % des patients atteints de GVH aiguë présentent une cortico-résistance ou deviennent cortico-dépendants, ce qui complique la prise en charge.

Pour ces patients, environ 30 % répondent à un traitement de deuxième ligne, soulignant l'importance de stratégies thérapeutiques alternatives pour améliorer leur pronostic. Ces traitements de deuxième ligne incluent des immunosuppresseurs tels que le ruxolitinib, ou des approches expérimentales comme la thérapie cellulaire.

Ce diagnostic repose donc sur une surveillance étroite des réponses cliniques dans les deux premières semaines de traitement afin d'ajuster les stratégies thérapeutiques rapidement.

- ***Diagnostic de la GVH chronique***

Moment et Symptômes :

La cGVHD se manifeste généralement entre 3 mois et 2 ans après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Elle peut présenter des symptômes imitant diverses maladies auto-immunes et affecter de multiples organes. Un diagnostic précoce est crucial pour gérer efficacement la maladie.

Manifestations Cliniques :

La cGVHD peut impliquer plusieurs organes, chacun présentant des symptômes spécifiques :

- Peau : Peut montrer de l'érythème, des éruptions et des démangeaisons similaires à la GVHD aiguë, mais inclut également des changements sclérotiques
- Yeux : Souvent présentés avec une kératite sicca ou une blépharite sévère
- Muqueuse Buccale : Se manifeste par de l'érythème, des changements lichénoïdes et une xérostomie due à des dommages aux glandes salivaires
- Foie : Peut montrer des signes de cholestase ou d'hépatite
- Tractus Gastro-intestinal : Les symptômes peuvent inclure la dysphagie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et un syndrome de malabsorption
- Poumons : Peuvent développer une bronchiolite oblitérante ou une alvéolite lymphocytaire
- Génitaux et Articulations : Peuvent présenter des symptômes tels que des synechia, des ulcérations et une mobilité articulaire restreinte due à la fasciite

Classification de la Sévérité Globale :

La cGVHD est classée comme légère, modérée ou sévère. Cette classification prend en compte le nombre d'organes impliqués et la gravité de l'atteinte :

- Légère : 1-2 organes impliqués avec des symptômes légers.
- Modérée : Plus de trois organes impliqués ou toute atteinte organique de sévérité modérée.
- Sévère : Atteinte sévère de tout organe, en particulier si les poumons sont affectés.

Tests de Laboratoire et d'Imagerie :

Tests Fonctionnels :

Les tests de fonction pulmonaire (PFT) et les analyses de laboratoire pour la fonction hépatique sont cruciaux.

Confirmation Histologique :

Particulièrement importante dans les cas où la présentation clinique est ambiguë ou lorsque des conditions toxiques, infectieuses ou comorbides pourraient imiter les symptômes de la cGVHD.

Importance des Biopsies :

La confirmation histopathologique est recommandée pour éviter les erreurs de diagnostic, particulièrement pour les manifestations gastro-intestinales, hépatiques, cutanées et pulmonaires.

Recherche de Biomarqueurs :

La recherche sur les biomarqueurs pour la cGVHD est en cours, ce qui pourrait éventuellement aider à des diagnostics plus précis et des traitements personnalisés, mais nécessite encore une validation.

En résumé, le diagnostic de la cGVHD nécessite une évaluation complète des symptômes cliniques à travers plusieurs systèmes d'organes, une confirmation par des tests de laboratoire et des biopsies lorsque nécessaire, et une prise en compte minutieuse du moment et de la progression de la maladie post-transplantation.

4.4 Complications

- ***Complications de la GVH aigu***

La GVH aiguë est une complication majeure des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques et peut entraîner des conséquences sévères si elle n'est pas traitée de manière adéquate.

Parmi les complications les plus fréquentes, les toxicités médicamenteuses jouent un rôle significatif, en raison de l'utilisation prolongée de traitements immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

Ces traitements peuvent entraîner une insuffisance rénale, avec une altération de la fonction glomérulaire, souvent exacerbée par l'utilisation de médicaments néphrotoxiques. Des hépatites peuvent également survenir, en particulier en raison d'une toxicité médicamenteuse directe ou d'une hépatite virale réactivée chez les patients immunosupprimés.

L'insuffisance médullaire est une autre complication fréquente, affectant la production des cellules sanguines et rendant les patients plus vulnérables aux infections et aux saignements.

Les complications osseuses, telles que les ostéonécroses aseptiques, sont souvent liées à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes. Cela peut entraîner une destruction progressive des articulations, en particulier au niveau des hanches et des genoux, affectant considérablement la qualité de vie des patients.

La cataracte, également liée aux corticostéroïdes, est une autre complication fréquente chez les patients à long terme, nécessitant souvent une intervention chirurgicale.

En plus des toxicités médicamenteuses, la complication infectieuse est l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de GVH aiguë. L'immunosuppression prolongée rend ces patients extrêmement vulnérables aux infections opportunistes, qu'elles soient d'origine bactérienne, fongique ou virale.

Les patients atteints de GVH aiguë sont également exposés à un risque accru de cancers secondaires en raison de l'immunosuppression prolongée. Ces cancers incluent principalement les lymphomes et les carcinomes cutanés, nécessitant un suivi à long terme.

Enfin, la mortalité par échec de traitement reste un enjeu majeur pour les patients atteints de GVH aiguë sévère. Lorsqu'il y a une résistance aux traitements de première ligne (comme les corticostéroïdes), les options de traitement deviennent limitées, augmentant considérablement le risque de décès.

- ***Complications de la GVH Chronique***

Impact Inflammatoire :

La cGVHD implique une réponse inflammatoire systémique prolongée qui affecte divers organes. Cette inflammation chronique est principalement médiée par les cellules immunitaires du donneur, notamment les lymphocytes T et B, qui reconnaissent les tissus de l'hôte comme étrangers et attaquent ces tissus, entraînant une inflammation et des dommages tissulaires.

Les organes fréquemment touchés incluent la peau, le foie, les yeux, la bouche, les poumons, et le tractus gastro-intestinal. L'inflammation dans ces zones peut causer une variété de symptômes, tels que :

- Peau : Érythème, sclérose, et desquamation
- Yeux : Sécheresse oculaire sévère et inflammation de la conjonctive
- Bouche : Ulcérations buccales, xérostomie (bouche sèche) due à l'atteinte des glandes salivaires
- Poumons : Syndrome de bronchiolite oblitérante, une forme de maladie pulmonaire obstructive
- Tractus gastro-intestinal : Dysphagie, douleurs abdominales, diarrhée, et malabsorption

Puissance de la Fibrose :

La fibrose est une caractéristique déterminante de la cGVHD et représente une phase avancée de la réponse inflammatoire où le tissu conjonctif se forme en excès, entraînant une cicatrisation et une raideur des tissus affectés. Cette fibrose peut conduire à des dysfonctionnements organiques sévères, tels que :

- Sclérose cutanée : Restriction des mouvements due à la peau tendue et épaissie
- Fibrose pulmonaire : Diminution de la capacité pulmonaire et des échanges gazeux
- Cirrhose hépatique : Insuffisance hépatique progressive en raison de la cicatrisation du foie
- Fibrose intestinale : Obstruction et malabsorption intestinale

Impact sur la Qualité de Vie :

La cGVHD peut gravement détériorer la qualité de vie des patients à plusieurs niveaux :

- Douleur Chronique et Confort Réduit : La douleur constante et l'inconfort dus à l'inflammation et à la fibrose limitent les activités quotidiennes et la mobilité
- Dépendance aux Médicaments : La gestion de la cGVHD nécessite souvent une utilisation prolongée de médicaments immunosuppresseurs et de stéroïdes, qui ont eux-mêmes des effets secondaires graves comme l'ostéoporose, le diabète et une susceptibilité accrue aux infections
- Complications Émotionnelles et Sociales : Les défis physiques sont souvent accompagnés de stress psychologique, d'anxiété, de dépression et d'isolement social en raison des changements visibles et des limitations physiques

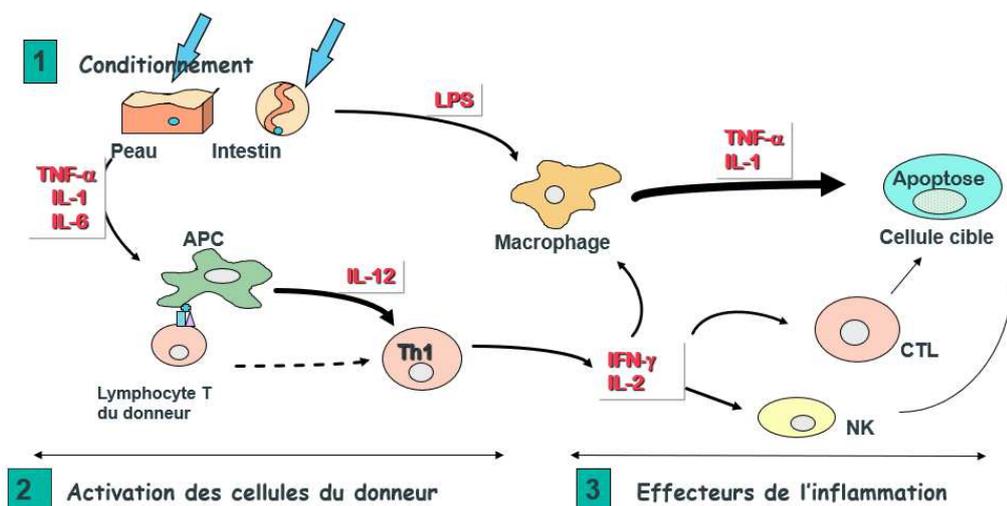
- Gestion des Symptômes : Le besoin de traitements fréquents et de visites médicales régulières peut perturber la routine normale de vie et contribuer à l'incertitude financière et émotionnelle

En résumé, la cGVHD est une complication post-transplantation complexe avec des implications vastes et multidimensionnelles.

4.5 Physiopathologie de la GVH

La principale complication de la transplantation de cellules souches allogéniques est la maladie du greffon contre l'hôte. Le nombre de patients souffrant de cette complication continue d'augmenter, nécessitant un traitement continu avec des médicaments immunosuppresseurs qui augmentent leurs risques d'infections graves et d'autres complications.

Dans ce paragraphe nous cherchons à présenter les facteurs de risque et les causes de la GVHD, les réseaux cellulaires et cytokiniques impliqués dans sa physiopathologie, et les stratégies actuelles pour prévenir et traiter la maladie.



Ferrara et al., Lancet 2009

Figure n°13 : représentation schématique du processus physiopathologique de la GVH

Pour débiter, nous présenterons cette vision schématique issue de l'étude Ferrara et al parue dans le Lancet en 2009 résumant parfaitement la complexité de cette maladie.

Le schéma dépeint la cascade des événements impliqués dans la physiopathologie de la maladie du greffon contre l'hôte, divisée en plusieurs phases clés [12] :

- **Phase de conditionnement** : Initialement, le régime de conditionnement du receveur endommage les tissus de l'hôte, entraînant la libération de cytokines inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6. Ces cytokines, en particulier dans la peau et les intestins, stimulent les cellules présentatrices d'antigènes (APCs) de l'hôte. Le schéma illustre également le rôle du lipopolysaccharide (LPS), qui fuit de la muqueuse intestinale endommagée, et entre en jeu dans la promotion de la production supplémentaire de TNF α , exacerbant les dommages tissulaires.

- **Activation des cellules du donneur** : Les APCs activées présentent les antigènes au lymphocyte T du donneur, ce qui déclenche leur activation et leur différenciation en cellules Th1, comme indiqué par la libération d'IL-12 qui joue un rôle crucial dans ce processus. Ces lymphocytes T activés prolifèrent et se différencient ensuite en plusieurs types de cellules effectrices.

- **Phase des effecteurs de l'inflammation** : Les effecteurs de l'inflammation comprennent les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), les cellules Natural Killer, et la production accrue de cytokines telles que l'IFN γ et l'IL-2, qui facilitent l'attaque contre les tissus de l'hôte. Ces interactions aboutissent à l'apoptose des cellules cibles, principalement dans la peau et le tractus gastro-intestinal, via les récepteurs TNF ou la voie de Fas.

En fin de compte, le TNF α joue un rôle prépondérant dans l'aggravation des dommages intestinaux, conduisant à une "tempête de cytokines" qui affecte la peau, le foie et les poumons [12].

Cette illustration met en lumière la complexité de la GVHD, révélant comment l'interaction des cytokines, des cellules immunitaires et des dommages tissulaires contribue à cette maladie dévastatrice.

Cela souligne aussi l'importance d'une compréhension approfondie de ces mécanismes pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées visant à atténuer les effets de la GVHD.

- **Physiopathologie de la GVH Aigu**

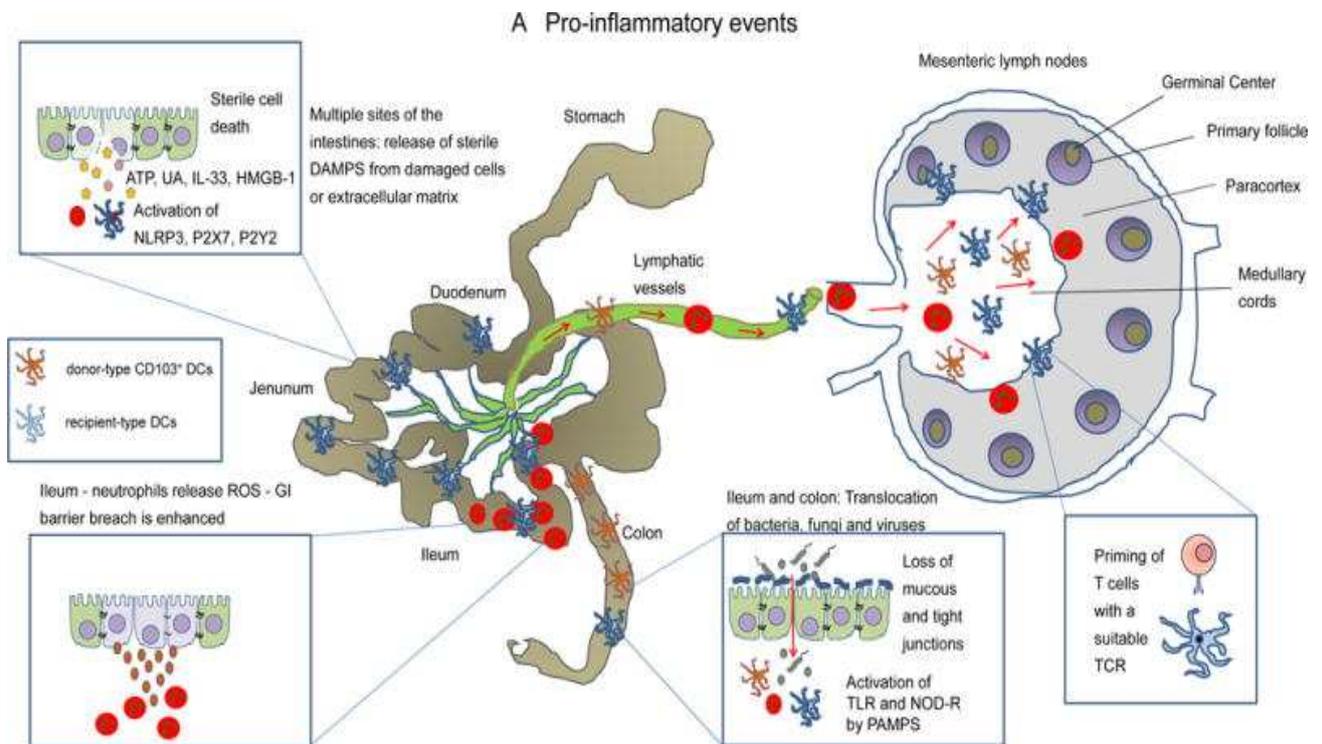


Figure n°14 Overview schématique des événements déclencheurs de la GVH

La GvH débute par des dommages aux cellules intestinales, causés par la greffe ou des traitements associés, qui libèrent des molécules appelées DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns). Ces DAMPs, comme l'ATP, l'acide urique, et d'autres protéines inflammatoires, signalent au système immunitaire qu'il y a un problème. Ces signaux activent des récepteurs spécifiques sur les cellules immunitaires innées, comme les récepteurs P2X7, P2Y2 et l'inflammasome Nlrp3, déclenchant ainsi une première vague d'inflammation.

Lorsque la barrière intestinale devient perméable en raison de ces lésions, des agents pathogènes (bactéries, champignons, virus) peuvent s'infiltrer dans l'organisme. Ces pathogènes libèrent des PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), qui activent davantage le système immunitaire. Les cellules immunitaires, comme les cellules dendritiques CD103⁺ (d'origine du donneur), les monocytes inflammatoires et les neutrophiles, réagissent en se mobilisant vers les sites endommagés [13].

Un processus migratoire s'ensuit où certaines de ces cellules immunitaires quittent les tissus endommagés (par exemple, l'intestin) pour se diriger vers les ganglions lymphatiques mésentériques. Dans ces ganglions, elles rencontrent des cellules T d'origine greffée, qu'elles activent. Ces cellules T activées se multiplient et se dirigent ensuite vers les organes du receveur, où elles reconnaissent les tissus comme étrangers, déclenchant une attaque immunitaire ciblée contre ces tissus.

La GvH commence par des dommages aux cellules intestinales qui libèrent des signaux de danger (DAMPs). Cela active le système immunitaire, favorisant une inflammation accrue, notamment par la migration des cellules immunitaires vers les ganglions lymphatiques où elles activent les cellules T greffées pour attaquer les tissus du receveur [13].

- **Physiopathologie de la GVH Chronique ++**

Sa physiopathologie est complexe et se déroule en plusieurs étapes, avec une combinaison d'inflammation, de dysrégulation immunitaire et de fibrose.

Voici un résumé détaillé des grandes étapes :

Phase initiale : Inflammation aiguë et dommages tissulaires (Phase 1)

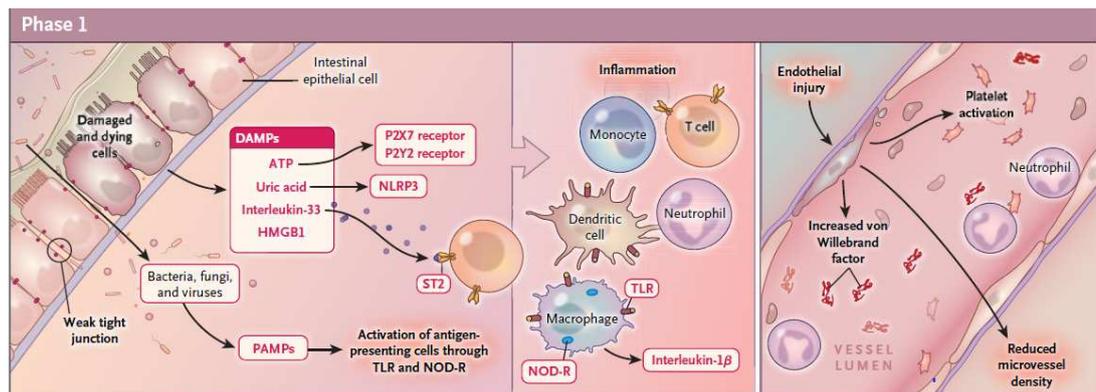


Figure n°15 : Phase initiale de la physiopathologie de la GVH Chronique [14]

Domages aux tissus :

Les traitements pré-greffe (chimiothérapie, radiothérapie) ainsi que les infections et les phases aiguës de GvH causent des lésions tissulaires initiales.

Libération de DAMPs et PAMPs :

Ces dommages entraînent la libération de molécules de signalisation appelées DAMPs (comme l'ATP, l'acide urique, HMGB1, IL-33) et PAMPs (comme le lipopolysaccharide bactérien). Ces molécules activent le système immunitaire inné via des récepteurs comme les TLRs (Toll-Like Receptors) et les NLRs (Nod-like receptors) [14].

Activation des cellules immunitaires innées :

Les cellules immunitaires innées, telles que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques (myéloïdes et plasmacytoïdes) et les cellules endothéliales sont activées.

Ces cellules vont amplifier les dommages tissulaires à travers la production de médiateurs inflammatoires, tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les métalloprotéinases matricielles (MMP) et l'activation des inflammasomes. Ces derniers sont responsables de la libération de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-18 [14].

Phase intermédiaire : Dysrégulation de l'immunité adaptative (Phase 2)

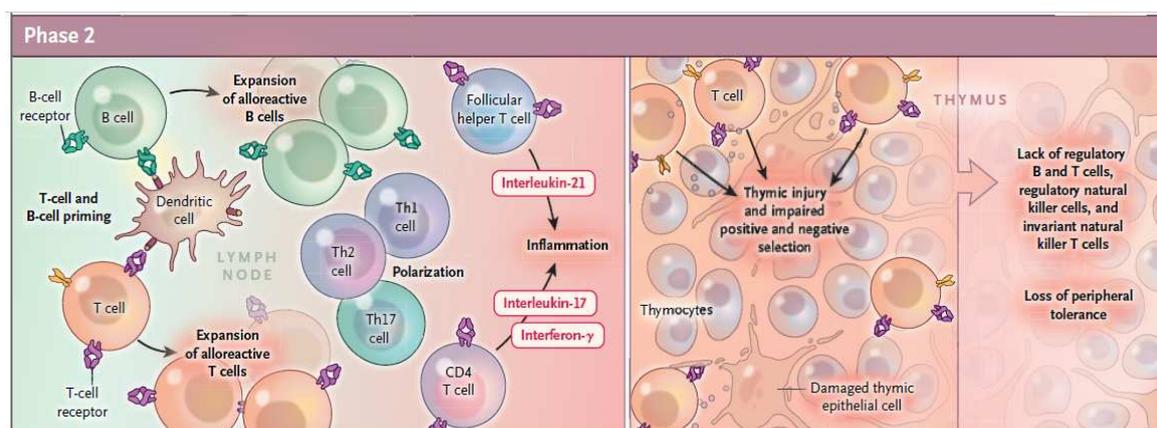


Figure n°16 : Phase intermédiaire de la physiopathologie de la GVH Chronique [14]

Activation des lymphocytes T et B :

Les cellules T et B du donneur reconnaissent les peptides antigéniques sur les cellules du receveur présentés par les cellules dendritiques activées.

Cette reconnaissance est facilitée par des signaux de co-stimulation (comme l'IL-21) dans les centres germinatifs. Les cellules B hyperréactives deviennent des cellules présentatrices d'antigènes efficaces, ce qui conduit à la production d'anticorps et à une amplification de la réponse immune [14].

Rôle des cellules Th17 et Tfh :

Les cellules T auxiliaires (CD4+) se différencient en cellules Th17 et Tfh (follicular helper T cells), qui jouent un rôle clé dans la progression de la GVH chronique.

Les cellules Th17, en particulier, sont associées à des manifestations chroniques telles que les lésions cutanées, hépatiques et pulmonaires.

Les cellules Tfh favorisent la formation de centres germinatifs, stimulant la production d'anticorps pathogènes [14].

Dysfonctionnement du thymus :

Le thymus est affecté par la toxicité des traitements conditionnant, les cellules T alloréactives et les dépôts d'immunoglobulines. Le dysfonctionnement thymique entraîne une perte de la tolérance centrale, ce qui permet la libération de cellules T auto-réactives dans la circulation. Ces cellules échappent à la délétion thymique et contribuent à l'auto-immunité [14].

Phase tardive : Fibrose et réparation tissulaire anormale (Phase 3)

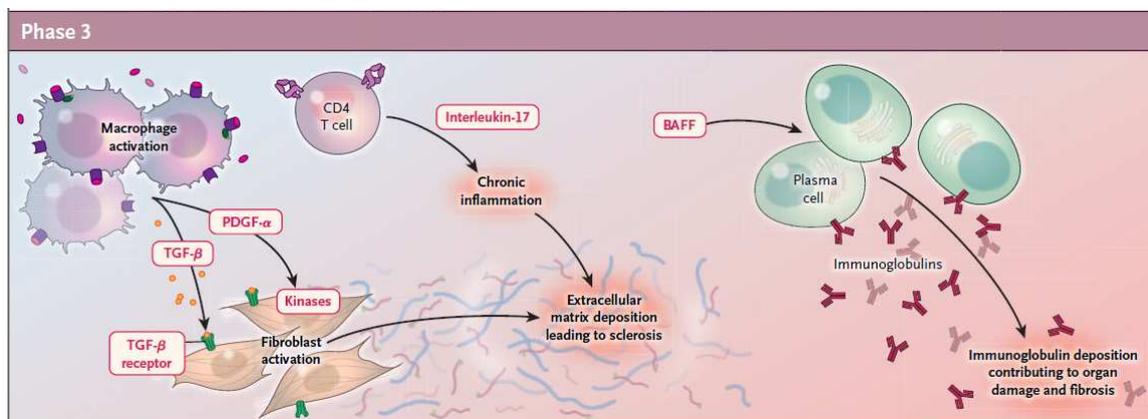


Figure n°17 : Phase tardive ou fibrotique de la physiopathologie de la GVH Chronique [14]

Fibrose tissulaire :

En réponse aux dommages chroniques, des macrophages activés produisent des cytokines pro-fibrotiques, comme le TGF-β (Transforming Growth Factor-β) et le PDGF-α (Platelet-Derived Growth Factor-α), qui stimulent l'activation des fibroblastes [14].

Production de collagène :

Les fibroblastes activés produisent du collagène et des glycoprotéines matricielles telles que la biglycane, qui augmente la rigidité des tissus et contribue à la fibrose généralisée des organes affectés (peau, foie, poumons, etc.).

Rôle persistant des Th17 :

Les cellules Th17 continuent à échapper aux mécanismes de régulation immunitaire et contribuent à l'entretien de l'état inflammatoire chronique, favorisant ainsi la progression de la fibrose.

En conclusion, la physiopathologie de la GvH chronique implique une série d'événements inflammatoires et immunitaires complexes, passant par des lésions tissulaires initiales, une activation persistante des lymphocytes T et B, une réponse immune dysrégulée, aboutissant par une fibrose tissulaire. Les stratégies thérapeutiques actuelles visent à contrôler l'inflammation, réguler l'auto-immunité et prévenir la fibrose [14].

V- Prise en charge de la pathologie

5.1 Traitement médicamenteux

- ***Le conditionnement du patient et les traitements prophylactiques***

Comme présenté en partie une, le conditionnement du patient désigne le processus de préparation du receveur à la transplantation de cellules souches. Ce processus peut impliquer des traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie qui ont pour but de [15] :

- Éradiquer les cellules cancéreuses restantes dans le corps.
- Supprimer le système immunitaire pour minimiser le risque de rejet des cellules souches transplantées.
- Faire de la place dans la moelle osseuse pour permettre aux nouvelles cellules souches de s'y installer et de produire des cellules saines.

Il existe principalement deux types de conditionnement :

- Myéloablatif : Plus intensif, il vise à détruire complètement la moelle osseuse du patient. Cela a pour conséquence une plus grande suppression du système immunitaire et un risque accru d'effets secondaires.
- Non-myéloablatif ou réduit : Moins intensif, il vise à supprimer partiellement la moelle osseuse. Cela est souvent utilisé pour les patients plus âgés ou ceux ayant des comorbidités qui ne toléreraient pas un conditionnement myéloablatif.

PTCy (Post-Transplantation Cyclophosphamide)

Le PTCy fait référence à l'utilisation de cyclophosphamide, un agent chimio thérapeutique, après la transplantation. Cette stratégie est particulièrement utilisée pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte. Le cyclophosphamide est administré après la greffe pour éliminer les lymphocytes T allo-réactifs, réduisant ainsi le risque de GVHD sans éliminer complètement la réponse immunitaire bénéfique nécessaire pour lutter contre les infections et éliminer les cellules malignes résiduelles [15].

rATG (Rabbit Anti-Thymocyte Globulin)

Le rATG est un traitement immunosuppresseur qui consiste en des anticorps obtenus à partir de lapins immunisés avec des thymocytes humains. Ces anticorps sont utilisés pour réduire le nombre de lymphocytes T du patient, minimisant ainsi le risque de GVHD. Le rATG est souvent utilisé dans la préparation avant la transplantation pour aider à prévenir le rejet du greffon et pour traiter la GVHD aiguë ou chronique qui peut survenir après la transplantation [15].

Chacun de ces traitements joue un rôle crucial dans la gestion des risques associés à la transplantation de cellules souches, avec pour objectif final de maximiser les chances de réussite de la greffe tout en minimisant les complications pour le patient.

Ces dernières années ont marqué une évolution dans la pratique de la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte avec une extension de l'utilisation du cyclophosphamide post-transplantation (PTCy) au-delà de sa portée initiale dans les transplantations allogéniques haplo-identiques.

Auparavant, les directives de l'EBMT (Européan Bone Marrow Transplant : sociétés savantes européennes la plus importante) préconisaient plutôt l'utilisation de l'anti-lymphocyte T (rATG) [15].

Recommandations Spécifiques :

Pour les receveurs d'une greffe allogénique de donneurs apparentés compatibles (MRD) : Il est conseillé de ne pas privilégier systématiquement le PTCy par rapport au rATG pour la prévention de la GVHD.

Pour les receveurs d'une greffe de donneurs non apparentés compatibles (MUD): Une prophylaxie comprenant le rATG ou le PTCy est recommandée par rapport à l'absence de ces traitements, Les essais contrôlés randomisés de haute qualité indiquent que l'usage du PTCy réduit significativement les cas graves de GVHD aiguë et chronique, tout en améliorant la survie sans GVHD ni rechute.

Pour les receveurs d'une greffe allogénique de donneurs non apparentés incompatibles (MMUD) : La prophylaxie incluant soit rATG soit PTCy est également privilégiée. Les données comparatives de qualité modérée suggèrent une amélioration possible de la survie sans rechute avec le PTCy, mais ne permettent pas de conclure définitivement à la supériorité d'une des stratégies.

Pratiques Communes :

Les patients subissant une transplantation allogénique, qu'elle soit de donneurs MRD ou MUD, devraient bénéficier d'une prophylaxie de la GVHD impliquant un inhibiteur de la calcineurine (CNI) combiné à un antimétabolite. Le mycophénolate mofétil (MMF) est recommandé en remplacement du méthotrexate (MTX) pour les patients nécessitant un conditionnement myéloablatif, en particulier en présence de contre-indications au MTX ou pour une engraftement rapide. Les données indiquent une efficacité croissante du PTCy, particulièrement dans les cas de HSCT MMUD.

Conclusion :

Ces recommandations de février 2024 ont pour but d'optimiser la prévention de la GVHD, d'améliorer les résultats des transplantations et de minimiser les effets secondaires associés au traitement. Elles reposent sur des preuves solides issues d'essais cliniques contrôlés et d'analyses rétrospectives, permettant

d'adapter les stratégies prophylactiques aux différents profils de donneurs et de conditions de transplantation. Cette approche vise à fournir le cadre le plus efficace et sécurisé pour la gestion de la GVHD dans divers contextes cliniques [15].

- **Traitement de la GVH Aigu**

Comme expliqué pendant la partie sur le diagnostic de la maladie, le grading est un élément clé du traitement de la phase aiguë de la maladie,

Le traitement de l'aGVHD varie en fonction de la sévérité des symptômes, classés par grade de 0 à 4.

Pour le grade 0, aucun traitement n'est nécessaire car les symptômes sont inexistantes ou minimales pour tous les organes.

Au grade 1, lorsque la peau présente des symptômes légers (niveaux 1 à 2) sans atteinte du tractus digestif ou hépatique, les dermocorticostéroïdes sont utilisés pour traiter les manifestations cutanées.

Pour les cas plus sévères, au grade 2, où la peau atteint le niveau 3 et le tractus digestif haut ou bas ou l'hépatique est au niveau 1, les corticoïdes systémiques à une dose de 2 mg/kg par jour sont recommandés.

Cette approche est également appliquée aux grades 3 et 4, où l'on observe des atteintes plus graves. Au grade 3, l'atteinte concerne le foie et/ou le tractus digestif bas aux niveaux 2 à 3. Le traitement reste le même, soit des corticoïdes systémiques à 2 mg/kg par jour.

Enfin, pour le grade 4, caractérisé par une atteinte sévère à la peau, au foie, et au tractus digestif bas, tous au niveau 4, la prescription consiste aussi en des corticoïdes systémiques à 2 mg/kg par jour. Cette dose est maintenue pour traiter les symptômes graves et multiples, nécessitant une intervention médicale intensive pour contrôler la maladie et éviter des complications supplémentaires.

Chaque niveau de traitement est ajusté selon la réponse du patient, avec une surveillance rigoureuse pour assurer l'efficacité du traitement tout en limitant les effets secondaires potentiels.

Détails Spécifiques du Traitement [15].

Traitement Initial :

Corticostéroïdes : Le méthylprednisolone à une dose initiale de 2 mg/kg/jour est préconisé pour les grades 2 et supérieurs. La prednisone, à raison de 2,0-2,5 mg/kg/jour, est jugée équivalente à la méthylprednisolone et peut être utilisée à une dose réduite de 1 mg/kg/jour pour les manifestations isolées sur la peau ou le tractus gastro-intestinal supérieur dès le grade 2.

Évaluation et Suivi :

Avant l'initiation du traitement, des biopsies sont recommandées pour confirmer la GVHD, bien que la décision de traiter ne doit pas être retardée en attendant les résultats histologiques.

Gestion des Corticoïdes

Il est conseillé de ne pas réduire la dose de corticoïdes durant les premiers 7 jours. Le passage de stéroïdes parentéraux à oraux est suggéré une fois les signes aigus de GVHD contrôlés, avec une diminution graduelle de la dose basée sur la réponse clinique du patient.

Traitement Spécifique des Manifestations :

- Stéroïdes Topiques : Indiqués pour l'aGVHD cutanée de grade 1. Ils peuvent compléter le traitement systémique en cas de maladie plus avancée.
- Stéroïdes Non Absorbables : Le budesonide à 9 mg/jour ou le beclométhasone oral à 1,3-2,0 mg quatre fois par jour peuvent être ajoutés pour le traitement de l'aGVHD du tractus gastro-intestinal.

Traitement de la GVHD Réfractaire aux Stéroïdes :

Ruxolitinib : Recommandé pour les cas de aGVHD réfractaire aux stéroïdes chez les adultes, avec preuves d'un effet bénéfique significatif sur le taux de réponse globale et la survie sans échec.

Conclusion :

Cette approche intégrée garantit une réponse thérapeutique adaptée à la sévérité de l'aGVHD, avec un suivi rigoureux pour ajuster le traitement en fonction de l'évolution clinique du patient et minimiser les risques d'effets secondaires. Ces recommandations combinent les pratiques standards et les opinions d'experts avec les données issues des dernières recherches cliniques.

- ***Traitement de la GVH Chronique***

En France, la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) est une société savante composée d'experts spécialisés dans la gestion de la Graft versus Host Disease. Elle se réunit annuellement pour émettre des recommandations sur la prise en charge de cette condition. Ces recommandations aboutissent ensuite à l'élaboration de protocoles de soins plus ou moins standardisés au sein des services de greffe [15].

Le traitement de la GVH chronique dépend du degré de sévérité de la maladie et de la réponse aux traitements initiaux.

La prise en charge repose **en première ligne** sur une corticothérapie systémique avec une approche adaptée au nombre d'organes touchés et à la gravité des atteintes spécifiques.

GVH chronique légère :

Cette forme concerne généralement l'atteinte d'un ou deux organes, avec un stade inférieur ou égal à 1, sans atteinte pulmonaire.

Le traitement est principalement topique, notamment pour les formes isolées cutanées ou muqueuses. Une surveillance rapprochée est essentielle pour détecter une potentielle progression.

GVH chronique modérée :

Lorsque trois organes ou plus sont touchés, ou lorsque les atteintes sont plus graves (stade 2) ou impliquent les poumons (stade 1), la corticothérapie systémique est le traitement de référence.

Le traitement initial inclut une dose de prednisone de 1 mg/kg/jour pendant deux semaines, suivi d'une administration tous les deux jours pendant trois mois, avec une décroissance progressive de 10 à 20 % par mois.

GVH chronique sévère :

Pour les patients présentant des atteintes sévères, telles qu'un stade 3 ou une atteinte pulmonaire au stade ≥ 2 , la corticothérapie seule est souvent insuffisante.

Des agents immunosuppresseurs peuvent être ajoutés pour obtenir un meilleur contrôle de la maladie et réduire la dépendance aux corticoïdes.

Parmi les immunosuppresseurs utilisés, on retrouve les inhibiteurs de la calcineurine, bien qu'aucun bénéfice démontré en termes de réponse globale n'ait été confirmé.

D'autres agents comme l'azathioprine, le thalidomide, le mycophénolate mofétil (MMF), ou le sirolimus, combinés à la ciclosporine A (CSA), n'ont pas montré de bénéfices dans les essais de phase II/III [15].

Abréviations CNI : Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) / MMF : Mycophénolate mofétil/ CSA : Ciclosporine A / PCE : Plasmaphérèse extracorporelle ou ECP en Français

- *Traitement de première ligne*

Les traitements de première ligne peuvent bénéficier d'une association avec des solutions topiques et l'aide de la photophorèse extracorporelle.

Cependant, dans les cas de résistance ou de rechute, des options de deuxième ligne peuvent être envisagées.

La cortico-résistance dans la gestion de la maladie du greffon contre l'hôte chronique est un défi clinique majeur qui influence directement les stratégies de traitement.

Voici une définition claire de la cortico-résistance et comment elle peut amener à modifier l'approche thérapeutique.

Définition de la Cortico-résistance dans la cGVHD :

La cortico-résistance est généralement définie par l'un des critères suivants :

- Progression de la maladie : L'aggravation des symptômes ou la progression de la maladie malgré le traitement par corticoïdes à une dose de 1 mg/kg/jour pendant deux semaines
- Stabilité sans amélioration : L'absence d'amélioration ou la stabilisation de la maladie pendant 4 à 8 semaines, malgré le traitement continu avec au moins 0,5 mg/kg/jour de corticoïdes.
- Difficulté à réduire la dose de corticoïdes : L'incapacité de diminuer la dose de corticoïdes en dessous de 0,5 mg/kg/jour sans observer une récurrence ou une aggravation des symptômes.

Implications Cliniques et Changement de Traitement :

La résistance aux corticoïdes dans la cGVHD est un indicateur de la nécessité de revoir et souvent d'intensifier l'approche thérapeutique.

Elle reflète une forme plus sévère ou intraitable de la maladie qui ne répond pas aux traitements standards, et elle est associée à un pronostic moins favorable. Voici les implications et les ajustements possibles dans la gestion de la cGVHD :

Évaluation multidisciplinaire :

Une réévaluation complète par une équipe multidisciplinaire est cruciale pour ajuster le plan de traitement, incluant potentiellement des spécialistes en hématologie, en immunologie et autres selon les organes affectés.

Introduction de traitements de deuxième ligne :

En cas de cortico-résistance, des agents de deuxième ligne comme le Ruxolitinib en France, sont approuvés pour le traitement de la cGVHD après échec des stéroïdes,

o *Traitement de deuxième ligne*

La première ligne de traitement, centrée sur les corticostéroïdes, montre une efficacité limitée chez environ la moitié des patients, mettant en lumière un besoin crucial pour des alternatives thérapeutiques efficaces en deuxième ligne.

Environ 50% des patients atteints de GVH aiguë ne répondent pas de manière adéquate aux corticostéroïdes, ce qui les rend corticorésistants ou corticodépendants.

Ces patients sont confrontés à une progression de la maladie malgré le traitement, ou ne peuvent pas réduire la dose des corticoïdes sans une récurrence des symptômes, indiquant ainsi une résistance ou une dépendance à la thérapie standard.

Cette résistance aux traitements de première ligne soulève des défis significatifs, augmentant le risque de morbidité et de mortalité parmi ces patients.

Par conséquent, il existe un besoin médical pressant de disposer de traitements de deuxième ligne efficaces et bien tolérés.

Ruxolitinib, un inhibiteur des Janus kinases (JAK1 et JAK2), a émergé comme une option de deuxième ligne de traitement pour les patients atteints de GVH aiguë corticorésistante. Cette recommandation s'appuie sur les résultats de l'étude REACH 3, une étude de phase III, randomisée, multicentrique, qui a comparé l'efficacité de ruxolitinib au meilleur traitement alternatif disponible (BAT : Best Alternative Treatment) pour les patients de plus de 12 ans.

Efficacité de Ruxolitinib :

Taux de Réponse à J28 : Ruxolitinib a démontré un taux de réponse global significativement plus élevé par rapport au BAT, avec une rémission complète ou partielle sans nécessité de thérapies additionnelles.

Maintien de la Réponse à J56 : Les réponses obtenues à J28 étaient souvent maintenues jusqu'à J56, indiquant non seulement une efficacité immédiate mais aussi un bénéfice durable.

Avantages de Ruxolitinib :

Diminution des Doses : Il est possible de réduire les doses de ruxolitinib à partir de J56 si une réponse est obtenue, ce qui peut réduire les risques d'effets secondaires à long terme.

Option de Cross-over :

Les patients dans le groupe BAT sans réponse adéquate pouvaient passer à ruxolitinib, offrant une flexibilité et une autre chance de réponse pour ceux initialement non-répondeurs.

En conclusion, le ruxolitinib s'est établi comme un nouveau standard de soin pour la gestion de la GVH aiguë corticorésistante, offrant une option thérapeutique efficace pour les patients qui ne répondent pas aux corticostéroïdes. Cette

approche cible non seulement l'amélioration des taux de réponse mais aussi l'amélioration de la qualité de vie des patients, répondant à un besoin urgent dans la gestion de cette complication grave de la transplantation. Il est disponible sur le marché Français depuis Mars 2023 dans le cadre d'un accès précoce.

L'efficacité du ruxolitinib, bien qu'importante, n'est pas garantie pour tous les patients. Dans une troisième partie, nous nous pencherons sur les innovations et les potentielles options de troisième ligne de traitement susceptibles d'arriver sur le marché, afin de pouvoir traiter efficacement tous les patients.

5-2 Traitement non médicamenteux

La prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique dépasse largement le cadre des traitements médicamenteux, compte tenu de son impact profond sur la qualité de vie des patients. Les traitements non médicamenteux jouent un rôle crucial en complément des thérapies pharmacologiques pour aborder les multiples facettes de la maladie. La gestion efficace de la cGVHD nécessite une approche holistique qui inclut le soutien psychologique, la gestion des symptômes, la réhabilitation physique et l'assistance sociale et économique [16].

Le fardeau psychologique de la maladie du greffon contre l'hôte chronique peut être extrêmement lourd, affectant profondément le bien-être émotionnel et mental des patients. Pour aborder ces défis psychologiques de manière efficace, il est crucial d'intégrer des ateliers et programmes de soutien psychologique adaptés qui peuvent aider les patients à mieux gérer les aspects mentaux et émotionnels de leur condition.

Ateliers de Gestion du Stress et de Relaxation

Des ateliers axés sur la gestion du stress et des techniques de relaxation peuvent être extrêmement bénéfiques pour les patients atteints de cGVHD. Ces ateliers pourraient inclure des séances de méditation guidée, de yoga thérapeutique, ou de respiration profonde, qui ont tous démontré leur efficacité dans la réduction de l'anxiété et de la dépression. Ces techniques aident non seulement à diminuer le stress quotidien, mais aussi à améliorer la régulation émotionnelle et à favoriser un état mental plus calme et plus centré.

Thérapie Cognitive et Comportementale (TCC) en Groupe

La thérapie cognitive et comportementale (TCC) en groupe est une autre approche précieuse qui peut être proposée en atelier. La TCC aide les patients à identifier et à modifier les pensées négatives ou destructrices qui peuvent survenir avec une maladie chronique comme la cGVHD.

En groupe, cette thérapie permet également de partager des expériences et des stratégies de coping, créant un sentiment de communauté et de soutien mutuel. Les patients apprennent des techniques pour mieux gérer les symptômes émotionnels complexes associés à la cGVHD, tout en bénéficiant du soutien de pairs qui comprennent véritablement leur vécu.

Ateliers de Pleine Conscience

Les ateliers de pleine conscience peuvent enseigner aux patients comment rester ancrés dans le présent, une compétence utile pour ceux qui vivent avec l'incertitude et les défis de la cGVHD. Ces sessions peuvent aider à réduire l'anxiété du futur et le ressassement du passé, améliorant ainsi la qualité de vie globale. La pleine conscience peut être intégrée à travers des pratiques quotidiennes, des séances guidées, et des activités de groupe qui encouragent une meilleure conscience de soi et une plus grande tranquillité d'esprit.

Soutien Psychologique et Éducationnel

En plus de ces ateliers, des sessions régulières avec un psychologue ou un travailleur social spécialisé peuvent être cruciales. Ces professionnels peuvent fournir un soutien continu et des conseils sur la manière de naviguer dans les défis de la vie quotidienne avec la cGVHD. L'éducation sur la maladie et ses impacts potentiels peut également aider les patients et leurs familles à mieux comprendre et gérer la condition, réduisant ainsi l'anxiété liée à l'inconnu.

En plus de l'aspect psychologique, l'importance de la qualité de vie dans la gestion de la cGVHD est soulignée par la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. Les patients atteints de cGVHD peuvent se retrouver confrontés à plusieurs obstacles qui limitent leur capacité à travailler. La douleur chronique, la fatigue persistante, et les limitations physiques dues à la fibrose et à l'inflammation peuvent rendre difficile l'exécution des tâches quotidiennes et professionnelles. De plus, la nécessité de fréquentes visites médicales et de traitements continus peut entraîner des absences prolongées du travail, réduisant la stabilité de l'emploi et la progression de carrière.

Conséquences Économiques :

La réduction ou la perte de capacité de travail entraîne des conséquences économiques significatives pour les patients et leurs familles. Cela peut inclure une diminution des revenus, une incapacité à faire face aux dépenses courantes et aux coûts élevés des traitements médicaux pour la cGVHD. La sécurité financière du patient peut être gravement compromise, augmentant le stress et l'anxiété liés à la gestion de la maladie et à la survie quotidienne.

Besoin d'un Soutien Social :

Face à ces défis, un soutien social robuste devient essentiel. Les aides sociales, telles que l'assurance-invalidité, les programmes d'aide financière, et les services de conseil en réadaptation professionnelle, jouent un rôle crucial dans la soutenance des patients. Ces programmes peuvent aider à pallier la perte de revenus et à offrir des solutions pour une réintégration réussie dans le milieu professionnel, adaptée aux capacités et aux limitations du patient.

Prise en Charge Multidisciplinaire :

Pour adresser ces problèmes de manière efficace, une approche multidisciplinaire est nécessaire. Cette approche devrait inclure :

- Kinésithérapie : Pour améliorer la mobilité et réduire la douleur, facilitant ainsi le retour progressif aux activités quotidiennes et professionnelles
- Nutrition : Des conseils nutritionnels adaptés peuvent aider à gérer les effets de la cGVHD sur le système digestif, améliorant l'état général de santé et l'énergie disponible pour le travail et les activités personnelles

- Psychologie : Le soutien psychologique pour aider les patients à gérer le stress et l'anxiété causés par les changements dans leur capacité de travail et leur rôle social
- Assistance sociale : Orientation et assistance pour accéder aux aides sociales et financières disponibles

En conclusion, la prise en charge non médicamenteuse de la cGVHD est indispensable pour adresser les impacts étendus de la maladie sur tous les aspects de la vie des patients. Une approche intégrée et personnalisée, qui comprend un soutien psychologique, la gestion des symptômes physiques, la réhabilitation et l'assistance sociale, est cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cette condition chronique [16].

VI- Les innovations thérapeutiques

6.1 Généralités

Traditionnellement, les traitements reposaient principalement sur les glucocorticoïdes et d'autres immunosuppresseurs, mais leur efficacité limitée et leurs effets secondaires significatifs ont encouragé la recherche de nouvelles approches. Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la GVH chronique ont ouvert la voie à des innovations thérapeutiques ciblées, visant à moduler l'immunité et à prévenir la fibrose tout en réduisant la toxicité.

Dans cette section, nous explorerons les potentielles innovations thérapeutiques et les traitements émergents qui offrent de nouvelles perspectives pour les patients atteints de GvH chronique en 3^e ligne ou plus.

Deux exemples prometteurs de thérapies ciblées seront abordés en détail : l'axatilimab, un anticorps monoclonal anti-CSF-1R, et Rezurock (belumosudil), un inhibiteur de ROCK2.

Ces traitements illustrent la nouvelle génération de thérapies capables de moduler les voies immunitaires et inflammatoires spécifiques, avec un impact potentiel significatif sur la prise en charge de cette maladie complexe.

De la physiopathologie de la gvh chronique à l'innovation thérapeutique :

L'évolution de la GvH chronique et ses étapes physiopathologiques clés, offre une vision claire des opportunités thérapeutiques actuelles et des innovations potentielles à exploiter.

En voici une explication et un résumé qui présente le potentiel d'innovation thérapeutique dans la prise en charge de cette maladie :

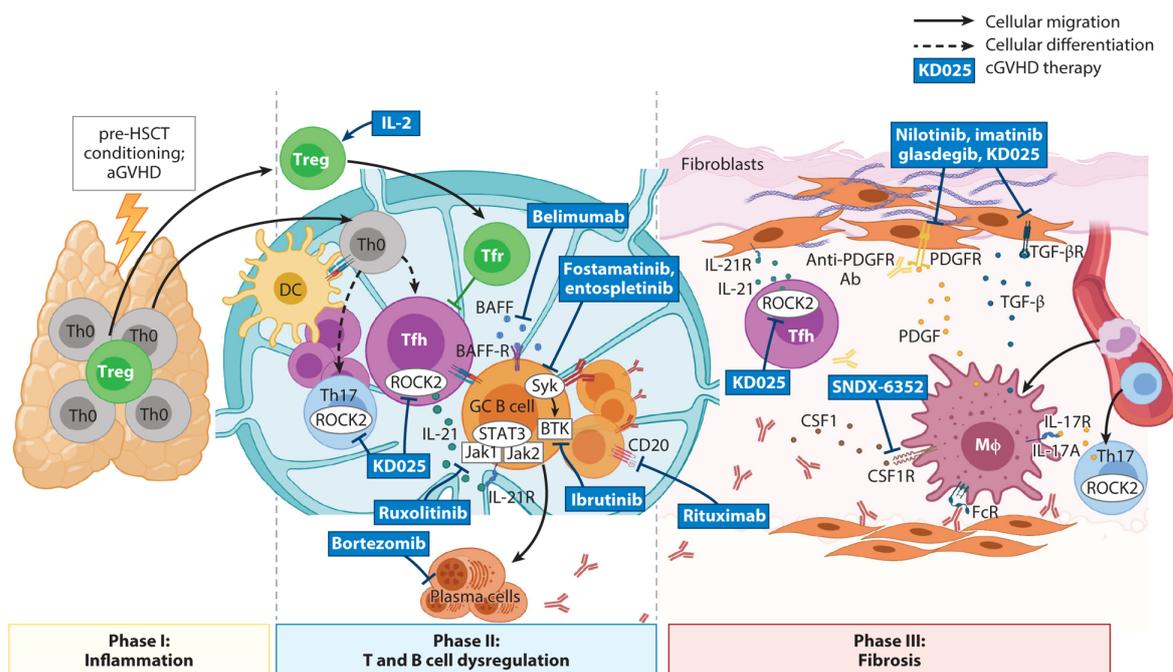


Figure n°18 : les étapes de la physiopathologie et les marqueurs innovants [17]

- **Phase I : Inflammation initiale et dommages au thymus**

Mécanisme :

Le conditionnement pré-greffe, combiné aux effets de la GvH aiguë, provoque des dommages significatifs au niveau du thymus, une structure essentielle dans l'induction de la tolérance immunitaire centrale. Ces lésions perturbent la sélection thymique des lymphocytes T, en particulier les cellules T régulatrices (Treg), ce qui conduit à une dérégulation du système immunitaire. En l'absence d'un contrôle adéquat par les Treg, des cellules T alloréactives échappent à la tolérance et se retrouvent activées de manière incontrôlée, amplifiant ainsi la

réponse auto-immune. Cette dérégulation favorise la persistance de l'inflammation et la progression de la GvH chronique

Innovation thérapeutique :

Une innovation thérapeutique majeure repose sur l'administration de faibles doses d'IL-2, une cytokine capable de restaurer l'équilibre entre les Treg et les cellules T effectrices. L'IL-2 stimule spécifiquement l'expansion et la survie des Treg, limitant ainsi l'activité des cellules T pathogènes et réduisant la réponse inflammatoire. À l'avenir, l'optimisation de cette stratégie pourrait se traduire par des formulations d'IL-2 à libération prolongée ou par des thérapies combinées avec des inhibiteurs de voies inflammatoires, telles que celles ciblant les voies Jak-STAT ou les co-stimulations cellulaires, afin de renforcer l'efficacité des Treg tout en minimisant les effets secondaires.

Ces approches visent à offrir un contrôle plus durable de l'inflammation dans la GvH chronique [17].

- **Phase II : Dysrégulation des cellules T et B**

Mécanisme :

Le dysfonctionnement du thymus dans la GVH chronique entraîne la libération de clones de cellules T auto-réactives dans la circulation périphérique, perturbant ainsi l'équilibre immunitaire. En parallèle, les cellules T folliculaires auxiliaires jouent un rôle essentiel en activant les cellules B, ce qui stimule la production d'anticorps dirigés contre les tissus du receveur. Cette phase, caractérisée par l'entretien d'une réponse auto-immune persistante, constitue un point central dans la progression de la GVH chronique.

Innovation thérapeutique :

Inhibiteurs de ROCK2 (KD025) :

En cours d'accès compassionnel en France, afin de contrer cette dérégulation les inhibiteurs de ROCK2, tels que le KD025 (belumosudil), bloquent la différenciation des cellules Th17, largement impliquées dans la GvH chronique, tout en réduisant la formation des centres germinatifs où les cellules B s'activent. Ces molécules pourraient également offrir des synergies thérapeutiques intéressantes dans d'autres maladies auto-immunes [17].

Inhibiteurs de BTK (ibrutinib) et de SYK (fostamatinib, entospletinib) :

D'autres avancées concernent les inhibiteurs de la BTK (ibrutinib) et de la SYK (fostamatinib, entospletinib), qui ciblent les voies de signalisation intracellulaire dans les cellules B, réduisant ainsi l'activation et la prolifération de ces cellules. Le développement d'inhibiteurs plus spécifiques ou leur association à des agents limitant les effets secondaires représente une piste prometteuse [17].

Rituximab et thérapies anti-CD20 :

De plus, les anticorps anti-CD20, tels que rituximab (déjà sur le marché), ciblent spécifiquement les cellules B et leurs précurseurs, permettant ainsi une déplétion des cellules responsables de la production d'anticorps pathogènes.

Le potentiel de ces anticorps pourrait être renforcé par des thérapies cellulaires ou des vaccins préventifs visant à cibler les cellules B à un stade précoce de développement [17].

- **Phase III : Fibrose**

Mécanisme :

La dernière phase de la GvH chronique est caractérisée par une fibrose progressive, qui résulte de la surproduction de collagène par des fibroblastes

activés. Ces fibroblastes sont stimulés par des cytokines pro-fibrotiques, telles que le TGF- β , principalement sécrétées par des macrophages activés. Ce processus conduit à un épaississement et à un durcissement des tissus, perturbant leur fonction normale. La fibrose représente une étape avancée et difficile à inverser dans la progression de la GvH chronique.

Innovation thérapeutique :

Inhibiteurs de TGF- β R (nilotinib, imatinib) :

Les inhibiteurs du TGF- β R, comme le nilotinib et l'imatinib, ont émergé comme des solutions thérapeutiques prometteuses. En bloquant la voie de signalisation du TGF- β , essentielle à l'activation des fibroblastes, ces inhibiteurs offrent une opportunité de freiner la progression de la fibrose. Toutefois, des formulations plus spécifiques ou des stratégies combinant ces inhibiteurs à d'autres cibles anti-fibrotiques, comme la voie Hedgehog (inhibée par glasdegib), pourraient améliorer encore l'efficacité du traitement et accélérer les résultats cliniques [17].

Inhibiteurs de ROCK2 (KD025) et nouvelles cibles anti-fibrotiques :

De plus, les inhibiteurs de ROCK2 (KD025) se sont montrés efficaces pour réduire directement la prolifération des fibroblastes, jouant ainsi un rôle crucial dans la limitation de la fibrose.

À l'avenir, l'innovation pourrait inclure le développement de thérapies ciblant des micro-ARN impliqués dans la régulation des processus fibrogéniques. L'identification de biomarqueurs prédictifs de la fibrose permettrait également de détecter précocement les patients à risque et d'adapter la prise en charge de manière plus personnalisée, augmentant ainsi les chances de prévenir ou de ralentir la fibrose. Ces approches thérapeutiques ouvrent la voie à une gestion plus efficace des stades avancés de la GvH chronique [17].

6.2 L'exemple du Belumosudil (Rezurock)

Belumosudil, commercialisé par Sanofi, est disponible en France dans le cadre d'un accès compassionnel, offrant une nouvelle option thérapeutique aux patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique après échec de deux lignes de traitement ou plus.

Ce traitement représente une avancée significative, particulièrement en troisième ligne de thérapie, où les options sont limitées et souvent peu efficaces.

L'innovation majeure de ce produit est sa capacité à jouer sur les deux phases de la maladie, l'inflammation et la fibrose.

Contexte et Importance du Belumosudil en Troisième Ligne :

L'étude ROCKstar, menée sur le Belumosudil, un inhibiteur sélectif de ROCK2 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2), a démontré des résultats prometteurs.

Dans cette étude de phase 2 multicentrique, le Belumosudil a été administré à des patients ayant déjà reçu entre deux et cinq lignes de thérapies antérieures.

Les résultats ont révélé un taux de réponse globale impressionnant, avec 74% pour la dose quotidienne de 200 mg et 77% pour la dose bi-quotidienne de 200 mg, illustrant une efficacité transversale à travers tous les organes affectés [18].

Mécanisme d'action et efficacité :

Le Belumosudil agit en inhibant sélectivement ROCK2, entraînant une réduction des cellules T auxiliaires de type 17 et une augmentation des cellules T régulatrices via la modulation des voies de signalisation STAT3 et STAT5.

Ce mécanisme cible directement les processus inflammatoires et fibrotiques caractéristiques de la cGVHD, sans supprimer excessivement le système immunitaire, ce qui est un avantage considérable pour la gestion des effets secondaires et des infections associées aux thérapies immunosuppressives traditionnelles [18].

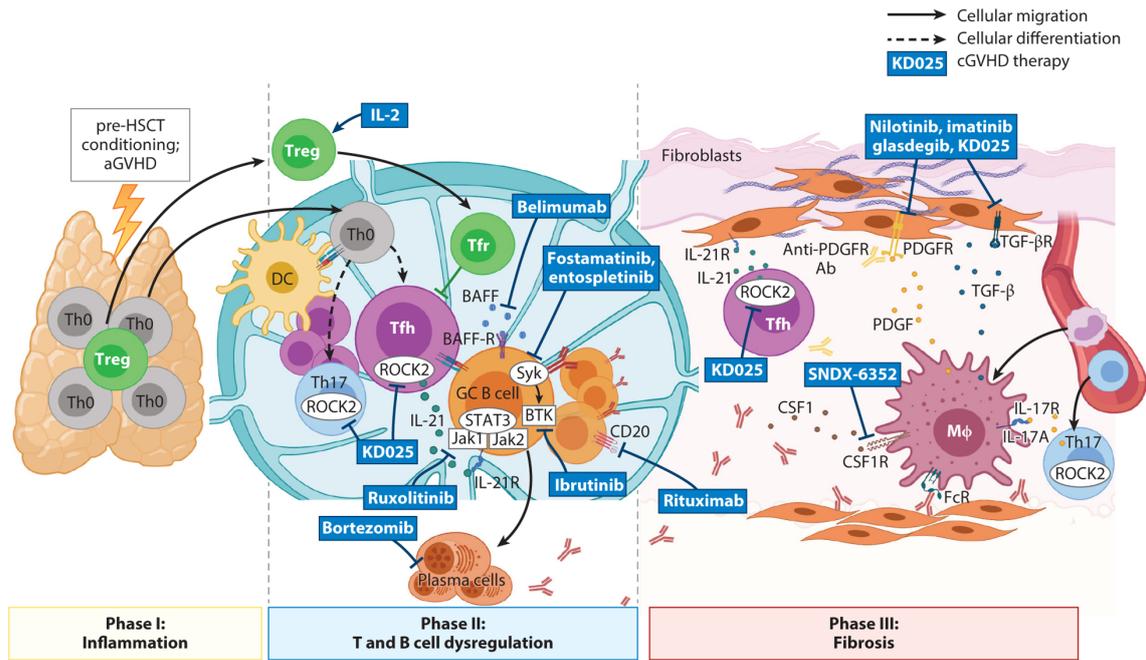
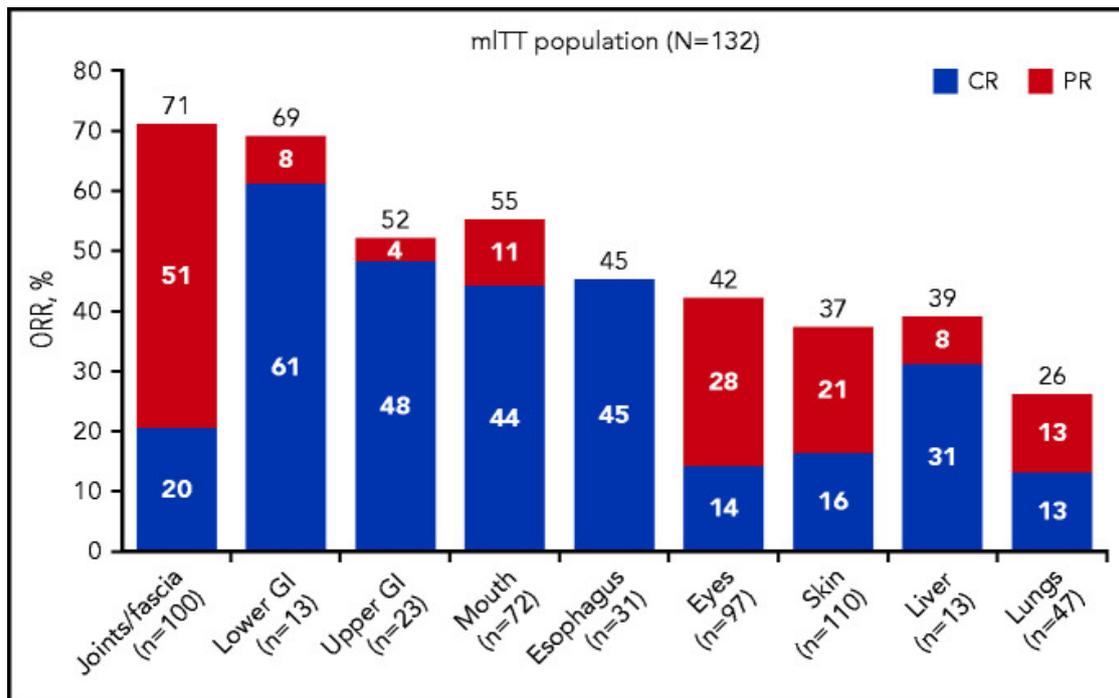


Figure n°18 : les étapes de la physiopathologie et les marqueurs innovants [17]

L'omniprésence du ROCK2 et la nécessité de l'inhiber pour prévenir chaque phase de la maladie.

Résultats de l'Étude ROCKSTAR [18].



Ce graphique montre les taux de réponse globale (ORR) par organe dans une population modifiée en intention de traiter (mITT) pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte chronique avec le médicament Belumosudil.

L'ORR est décomposé en réponse complète (CR) et réponse partielle (PR) pour différents organes affectés par la cGVHD.

Le graphique illustre l'efficacité du Belumosudil dans le traitement de la cGVHD en montrant des réponses significatives dans divers organes, avec des taux de réponse particulièrement élevés dans les articulations/fascia et le tractus gastro-intestinal inférieur. Les CR indiquent une disparition complète des signes de la maladie dans les organes affectés, tandis que les PR reflètent une amélioration substantielle sans disparition complète des symptômes.

L'étude a aussi confirmé la tolérance du médicament avec des patients restant sous traitement pour une durée médiane de 14 mois, mais a également mis en évidence une amélioration significative des symptômes selon l'échelle des symptômes de Lee.

En outre, la réduction des doses de corticostéroïdes a été possible pour une grande partie des patients, réduisant ainsi les risques associés à une corticothérapie prolongée.

Implications Cliniques et Futures Recherches :

Le Belumosudil ouvre la voie à des traitements plus ciblés et personnalisés pour la cGVHD, avec un profil d'effets secondaires gérable qui facilite le maintien prolongé du traitement.

Ses implications pour le traitement de la cGVHD en troisième ligne après l'échec des thérapies conventionnelles, ainsi que son potentiel pour d'autres maladies fibrotiques et inflammatoires, sont en cours d'exploration.

Cette nouvelle option de traitement offre une lueur d'espoir pour améliorer la qualité de vie et réduire la morbidité associée à cette maladie, ouvrant la voie à une prise en charge plus efficace et personnalisée des patients atteints de cGVHD.

6.3 L'exemple de l'Axatilimab (SNDX-6352)

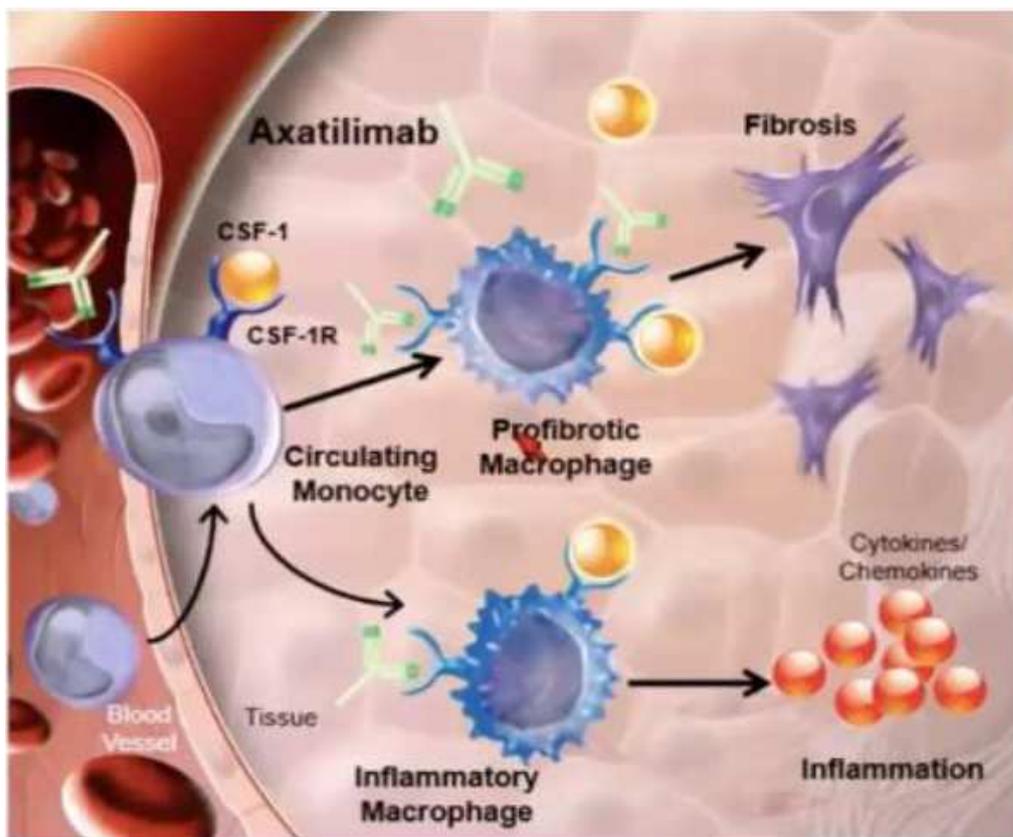


Figure n°19 : Mécanisme d'action d'Axatilimab [19].

Représentation de l'action du produit sur la physiopathologie de la maladie : [19].

Axatilimab représente une innovation prometteuse dans le traitement des complications post-transplantation, agissant comme un anticorps monoclonal hautement spécifique ciblant le récepteur CSF-1R.

Cette approche thérapeutique vise à moduler l'activité des monocytes et des macrophages, des acteurs clés de l'inflammation et de la fibrose dans diverses pathologies, notamment la maladie du greffon contre l'hôte chronique. En inhibant ce récepteur,

Axatilimab pourrait potentiellement réduire les réponses immunitaires excessives et limiter la progression de la fibrose qui compromet la fonctionnalité des organes après une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Cette stratégie cible donc un mécanisme fondamental de la pathogénèse de la cGVHD, offrant ainsi une nouvelle voie d'intervention qui pourrait améliorer substantiellement les résultats cliniques et la qualité de vie des patients.

Présentation de l'étude AGAVE 201

Contexte et Justification de l'Étude

La cGVHD nuit gravement à la qualité de vie des patients. Malgré les progrès récents avec les approbations de traitements tels que l'ibrutinib, le belumosudil et le ruxolitinib, nombreux sont les patients qui souffrent de formes récurrentes ou réfractaires de la maladie [19].

Objectifs de l'AGAVE 201

L'étude AGAVE 201, menée par le Dr. Daniel Wolff et ses collègues, a exploré l'efficacité et la sécurité de l'axatilimab, un anticorps monoclonal contre le récepteur CSF-1R, crucial dans les voies macrophages et monocytes-dépendantes activant les processus pathogènes de la cGVHD. Cette étude de phase II a inclus 241 patients ayant échoué à répondre à au moins quatre lignes de traitement antérieures.

Design de l'Étude

AGAVE 201 est une étude de phase 2, ouverte, randomisée, multicentrique qui a évalué trois dosages différents d'axatilimab administrés par voie intraveineuse [19] :

- 0.3 mg/kg toutes les deux semaines,
- 1 mg/kg toutes les deux semaines,
- 3 mg/kg toutes les quatre semaines.

Les patients étaient stratifiés selon la sévérité de la maladie et les traitements antérieurs.

Résultats Principaux

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal, le taux de réponse globale (ORR) pendant les six premiers cycles de traitement, conformément aux Critères de Consensus de 2014 du NIH. Les taux de réponse étaient les suivants [19]:

- 74% pour le groupe recevant 0.3 mg/kg,
- 67% pour le groupe à 1 mg/kg,
- 50% pour le groupe à 3 mg/kg.

Le groupe à la dose la plus faible a montré la meilleure efficacité avec le moins de toxicité, soulignant l'importance de bien doser dans ce groupe de patients vulnérables. Le temps médian jusqu'à la réponse était de 1,7 mois, avec des réponses durables observées chez la majorité des patients. Des améliorations notables ont été observées dans des organes souvent dominés par la fibrose, tels que l'œsophage, les articulations et les poumons.

Profil de Sécurité

Les anomalies de laboratoire transitoires, telles que les tests de fonction hépatique ou la créatine phosphokinase, représentaient les événements indésirables liés au traitement les plus courants. Le taux de discontinuation du traitement en raison d'événements indésirables était de 6% dans le groupe de 0.3 mg/kg, avec une mortalité due à une infection.

Conclusion et Perspectives

L'axatilimab a démontré une efficacité élevée avec un profil de sécurité gérable. Le Dr. Wolff a souligné que les études futures devraient éclairer le potentiel de l'axatilimab à être utilisé plus tôt dans le parcours de traitement des patients, avec l'objectif de prévenir plutôt que de traiter la fibrose. Cette avancée représente une nouvelle ère prometteuse pour la gestion de la cGVHD.

Cette présentation détaillée de l'AGAVE 201 met en lumière l'importance de l'axatilimab dans le traitement de la cGVHD, offrant espoir et nouvelle direction thérapeutique

VII- Conclusion

La maladie du greffon contre l'hôte chronique reste un défi majeur dans le domaine des transplantations de cellules souches hématopoïétiques, affectant significativement la qualité de vie des patients par ses symptômes chroniques et une morbidité accrue.

Le fardeau de cette maladie, qui combine des manifestations inflammatoires prolongées et des processus fibrotiques dans divers organes, souligne un besoin médical urgent de traitements plus efficaces et mieux ciblés.

Heureusement, l'innovation thérapeutique dans ce domaine est en pleine expansion, avec l'émergence de nouvelles options prometteuses comme le Belumosudil et l'Axatilimab, qui offrent des mécanismes d'action innovants pour moduler les voies immunitaires et fibrotiques impliquées dans la cGVHD.

Ces avancées représentent une lueur d'espoir pour améliorer significativement la gestion de la maladie, offrant aux patients non seulement un soulagement des symptômes mais aussi une amélioration de leur qualité de vie globale.

L'introduction de ces traitements ciblés, adaptés aux mécanismes spécifiques de la cGVHD, marque un tournant décisif vers une prise en charge plus personnalisée et efficace, répondant ainsi au besoin criant de solutions thérapeutiques capables de contrôler cette condition complexe et souvent résistante aux traitements standards.

VIII- Références

- 1.Appelbaum FR. Historique de la greffe de moelle. *N Engl J Med*. 2007 ;357(15) :1472-5.
- 2.Classification des hémopathies [Internet]. Infocancer. Disponible à : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/quelques-g-n-ralit-s.html/> consulté le 11 novembre 2024.
- 3.Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017 ;52(6) :811-817.
- 4.Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'agence de la biomédecine 2023 [Internet]. Disponible à : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0>. Consulté le 11 novembre 2024.
- 5.Atkinson K, Horowitz M, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990 ;75(12) :2459-2464.
- 6.Blervaque R. Présentation du système HLA [Internet]. Disponible à : <https://www.biorigami.com/?p=6737>. Consulté le 11 novembre 2024.
- 7.Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 ;106(8) :2912-2919.
- 8.Haute Autorité de Santé. Avis de la CT sur Jakavi [Internet]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT_19870_JAKAVI_PIC_EI_AvisDef_CT19870.pdf. Consulté le 11 novembre 2024.
- 9.Stern L, McGuire H, Avdic S, Rizzetto S, Fazekas de St Groth B, et al. Mass Cytometry for the Assessment of Immune Reconstitution After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2018 ;9:1672.
- 10.Pavletic SZ, Fowler DH. ASH Education Book. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.; 2012 ;(1):220-226.
- 11.Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, et al. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018 ;53(10):1201-1215.
- 12.Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009 ;373(9674):1550-1561.
- 13.Zeiser R. Physiopathology of acute GVHD. *Nat Rev Immunol*. 2017 ;17(6):387-401.

14. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017 ;377(26):2565-2579.
15. Wolff D, Zeiser R, Sureda A, Peric Z. 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. *Bone Marrow Transplant.* 2022 ;57(3):381-398.
16. El Jawahri A, et al. Hematology, ASH education program. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 ;(1):572-582.
17. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, Kean LS, Blazar BR. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Front Immunol.* 2021; 12:658530.
18. Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021 ;138(22) :2278-2289.
19. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, Kitko CL, Arora M, et al. Safety and efficacy of axatilimab at 3 different doses in patients with chronic graft-versus-host disease (AGAVE-201). *J Clin Oncol.* 2023 ;41(10) :1864-1875.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : WEPPE
Prénom : VICTOR

Titre de la thèse :

L'apport des innovations thérapeutiques et de prévention dans la prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte

Mots-clés :

Greffe / Innovation / Belumosudil / GVH

Résumé :

Dans cette thèse, nous aborderons la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), une complication sérieuse qui survient après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Nous examinerons comment la GVH se manifeste, lorsque les cellules du donneur attaquent les tissus du receveur, entraînant inflammation et lésions organiques. Nous analyserons en détail les formes aiguës et chroniques de la GVH, ainsi que les nombreuses complications qu'elles engendrent et les défis de leur prise en charge, en raison du manque de traitements efficaces. Enfin, nous explorerons les perspectives d'innovation en matière de traitement, notamment les thérapies immunomodulatrices et les médicaments ciblant les voies inflammatoires. Ces avancées promettent d'améliorer la qualité de vie des patients, grâce à une prise en charge plus personnalisée et une réduction des effets secondaires graves associés à la GVH.

Membres du jury :

Président : (Karrout, Youness, Docteur en Pharmacie, Maitre de Conférences des Universités en pharmacotechnie industrielle au sein de la faculté de pharmacie de Lille, UFR3S)

Assesseur : (Tagzirt, Madjid, Maitre de Conférences des Universités en Hématologie au sein de la faculté de pharmacie de Lille, UFR3S)

Membre extérieur : (Duriez, Lou, Docteure en Pharmacie, Pharmacien Titulaire à Roncq)