



# Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Leonardo Magro<sup>1</sup>, Edouard Forcade<sup>2</sup>, Christine Giraud<sup>3</sup>, Angela Granata<sup>3</sup>, Nathalie Parquet<sup>4</sup>, Pierre-Simon Rohrlich<sup>5</sup>, Louis Terriou<sup>6</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>7</sup>, Yves Beguin<sup>8</sup>

Reçu le 16 octobre 2017  
Accepté le 26 octobre 2017  
Disponible sur internet le :  
24 novembre 2017

1. CHRU de Lille, service des maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
2. CHU de Bordeaux, service des maladies du sang, groupe hospitalier du Haut-Levêque, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France
3. CHU-EFS Poitiers, banque de sang placentaire, 350, avenue Jacques-Cœur, 86012 Poitiers cedex, France
4. Apherèse thérapeutique, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
5. CHR de Nice, service d'hématologie clinique, 06202 Nice, France
6. CHRU de Lille, service de médecine interne, unité d'immunologie clinique, 59000 Lille, France
7. CHU de Lille, université de Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
8. CHU de Liège, service d'hématologie clinique, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

## Correspondance :

Yves Beguin, CHU de Liège, service d'hématologie clinique, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique.  
yves.beguin@chu.ulg.ac.be

## Mots clés

Cellules souches  
hématopoïétiques  
GVH chronique  
Allogreffe

## ■ Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé les 7<sup>e</sup> ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe en septembre 2016 à Lille. L'objectif de notre atelier est à aborder le sujet de la maladie du greffon contre l'hôte chronique et de rédiger les recommandations concernant le traitement et suivi de cette condition.

## Keywords

Hematopoietic stem cells  
Chronic graft versus host  
disease  
Allogeneic transplantation

## ■ Summary

### Management of the chronic graft versus host disease: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)

*The Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC) organized the 7th allogeneic hematopoietic stem cell transplantation clinical practices harmonization workshop series in September 2016 in Lille, France. The objective of our workshop is to discuss chronic graft versus host disease and to provide recommendations for the indications and treatment of this condition.*

## Questions posées

Les questions sont comme suit :

- comment diagnostiquer une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHc) ?
- comment évaluer le stade initial ?
- quel est le traitement de 1<sup>e</sup> ligne de référence ?
- quelles sont les options de traitement de 2<sup>e</sup> ligne ?
- comment évaluer la réponse au traitement ?

## État actuel de la question

Depuis la conférence de consensus NIH de 2005 [1], la caractérisation et la gradation de la GVH chronique (GvHc) ont été réactualisées. De plus, de nouvelles options thérapeutiques ont été publiées [2-8]. Le groupe de travail des ateliers 2016 a revu les conclusions des ateliers 2012 et la littérature récente, dont notamment la révision des recommandations du NIH [9-13]. Le travail a été conduit selon les recommandations des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [14]. Le groupe a organisé ses recommandations selon les niveaux de preuves décrits au [tableau I](#).

## Méthodologie

Ce travail a été effectué selon la procédure des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [14]. Il s'agit d'une mise à jour de l'atelier de 2010.

## Classification de la GVH aiguë (GvHa) et de la GvHc

Classiquement, la définition de la GvHc reposait jusqu'en 2005 sur la présence de signe(s) clinique(s) de réaction du greffon contre l'hôte survenant après le troisième mois post-allogreffe.

On parlait ainsi de GvHc progressive lorsqu'un patient présentait un continuum entre la GvHa et la GvHc. Une forme quiescente était définie lorsque GvHa et GvHc étaient séparées par un intervalle de temps sans maladie, et de GvHc de novo, lorsque le patient développait des signes de GvHc sans avoir eu préalablement de diagnostic de GvHa.

Cette classification présentait des limites :

- la limite du j100 était une limite arbitraire. La forme progressive présentait un caractère pronostique très défavorable puisqu'il s'agissait souvent de patients traités par des stéroïdes à forte dose pour une GvHa (à j99) et qui étaient classifiés GvHc à j100 ;
- il n'est pas rare d'avoir des signes de GvHc associés aux signes de GvHa, constituant ainsi une forme de chevauchement (*overlap syndrome*) ;
- de plus, l'évolution des allogreffes avec l'introduction de conditionnements à intensité réduite et l'utilisation d'injection de lymphocytes du donneur post-greffe ont rendu cette classification ultérieurement inadaptée et obsolète puisque pourvoyeuse de signes de réaction aiguë du greffon contre l'hôte après le 3<sup>e</sup> mois.

C'est pour ces raisons que la conférence de consensus du NIH a proposé que la définition de GVHD aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe.

## Signes et symptômes

Les signes et symptômes de la GvHc sont détaillés pour chaque organe dans le [tableau II](#). La GvHc pouvant se manifester par une multitude de symptômes et signes, il est important de distinguer les manifestations :

TABLEAU I

### Niveau de preuve des recommandations de traitement

Niveau de recommandation	Définition du niveau de recommandation
A	Devrait toujours être proposé
B	Devrait généralement être proposé
C	La preuve de son efficacité est insuffisante pour être pour ou contre, ou la preuve d'efficacité est contrebalancée par les conséquences adverses, ou coût important de l'approche. Optionnelle
C-1	Utilisation en 2 <sup>e</sup> ligne de traitement justifiée
C-2	Utilisation au-delà de la 2 <sup>e</sup> ligne justifiée
C-3	Utilisation dans des circonstances spécifiques du fait d'un profil de risque augmenté
C-4	Expérimental, utilisation seulement dans des essais cliniques ou des cas individuels
D	Niveau de preuve modéré du fait de manque d'efficacité ou de mauvais résultats préconisant l'absence d'utilisation. Ne devrait pas être proposé

TABLEAU II  
Manifestations cliniques de la GVH chronique

Organe	Diagnostiques	Distinctives	Autres	Communes avec GVHD aiguë
Peau	Poikilodermie, lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, morphée	Dépigmentation (vitiligo), lésions papulosquameuses	Hypopigmentation, hyperpigmentation, kératose pileaire, ichtyose, défaut de transpiration	Erythème, rash maculopapuleux, prurit
Ongles		Dystrophie, onycholyse, perte d'ongle, <i>pterygium unguis</i>		
Cuir chevelu et pilosité		Alopécie	Cheveux irréguliers/fins/ternes, grisonnage prématuré	
Bouche	Lichen plan	Xérostomie, mucocèle, atrophie muqueuse, pseudomembranes, ulcérations		Gingivite, mucite, érythème, douleur
Yeux		Xérophtalmie, kératoconjonctivite sèche, kératopathie ponctuée	Hyperpigmentation périorbitaire, photophobie, blépharite	
Tractus génital	Lichen plan ou scléreux Femme : sténose vaginale, fusion labiale/clitoridienne Homme : sténose méatale/urétrale, phimosis	Érosions, fissures, ulcères		
Tractus gastro-intestinal	Stricture/sténose du tiers supérieur ou moyen de l'œsophage		Insuffisance pancréatique exocrine	Anorexie, nausées/vomissements, diarrhée, perte de poids, troubles de croissance
Foie				Élévation de la bilirubine totale, des PAL et des ALAT > 2× les valeurs normales
Poumons	Bronchiolite oblitérante	Air piégé et bronchiectasies observés sur le CT-scan thoracique	COP, restriction pulmonaire	
Muscles, fascia et articulations	Fasciite, raideur articulaire ou contractures	Myosite, polymyosite	Œdèmes, crampes, arthralgies/artrites	
Hémato			Thrombopénie, éosinophilie, lymphopénie, hypogammaglobulinémie, auto-Ac	
Autres			Épanchements péricarde/plèvre/ascite, syndrome néphrotique, PNP, myasthénie, Raynaud, cardiopathie, troubles de conduction	

D'après Jagasia et al., *Biol Blood Marrow Transplant* [12].

- « diagnostiques » : signes/symptômes suffisants pour poser le diagnostic, sans nécessité d'exploration complémentaire ;
- « distinctives » : signes/symptômes suggestifs de GvHc mais nécessitant une confirmation par une biopsie ou un autre test pour poser le diagnostic ;
- « communes » : signes/symptômes pouvant être observés à la fois en cas de GvHa ou de GvHc ;
- « autres ou inclassables » : signes/symptômes rares, non spécifiques ou controversés.

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

### Diagnostic différentiel

Il est important d'exclure d'autres causes de rash (notamment toxidermie/vascularite médicamenteuse), de diarrhée (notamment traitement par magnésium ou infection bactérienne/fongique/CMV/adénovirus/parasite), d'altération de la fonction respiratoire (micro-inhalation sur reflux gastro-œsophagien ou sinusite chronique) ou d'ictère (notamment hépatite virale, obstruction des voies biliaires, hémolyse) par des mesures thérapeutiques (arrêt temporaire du Mg par exemple) et réalisation d'un bilan approprié biologique, anatomopathologique, endoscopique et radiologique selon les cas.

Dans la mesure du possible, il faut toujours essayer de documenter par biopsie le diagnostic de GvHc. Celle-ci n'est cependant pas indispensable si le patient présente au moins une manifestation diagnostique ou une manifestation distinctive confirmée par un autre test pertinent. La réalisation d'une biopsie est fortement encouragée devant toute lésion muqueuse ulcérée afin d'exclure tout autre diagnostic, en particulier une lésion infectieuse ou maligne.

### Dépistage, évaluation et gradation

À 3, 6 et 12 mois post-greffe, un bilan systématique de dépistage de la GvHc est recommandé, comprenant :

- examen clinique détaillé des différents organes cibles ;
- examen cutané complet par un dermatologue (au moins annuel) ;
- examen gynécologique pour les patientes de sexe féminin ;
- examen ophtalmologique avec test de Schirmer ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires ;
- bilan biologique général (notamment hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal avec dosage de protéines urinaires).

En cas d'anomalie à l'examen clinique cutané et/ou articulaire (amplitudes articulaires), la réalisation de photographies est encouragée, à visée comparative pour le suivi (notamment lors du diagnostic de GvHc et ensuite tous les 6 mois jusqu'à 1 an après l'arrêt de l'immunosuppression).

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

La sévérité de la GVHD doit être évaluée pour chaque organe séparément en utilisant l'échelle de gravité du consensus NIH (*annexe 1, figure 1*) :

- score 0 : pas de symptomatologie ;
- score 1 : symptômes légers ;
- score 2 : symptômes modérés ;
- score 3 : symptômes sévères.

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

- GvHc légère :
  - pas plus de 2 organes ou sites atteints,
  - score maximum de 1 dans les organes atteints,
  - pas d'atteinte pulmonaire ;
- GvHc modérée : ni légère ni sévère ;
- GvHc sévère : score de 3 dans un des organes atteints ou score pulmonaire de 2.

### Évaluation de la réponse et suivi

#### Quand réévaluer la réponse à partir du début du traitement

Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement au minimum aux points-clés suivants :

- à 2 semaines : progression ?
- à 4-6 semaines : absence d'amélioration ?
- tous les 3 mois ensuite (une réponse nécessite souvent 3 mois de traitement) ;
- lors de tout changement majeur de traitement.

En cas de GvHc pulmonaire (BO), il est recommandé de rapprocher le suivi par EFR à 1 fois par mois pendant 3 mois au minimum et jusqu'à stabilisation/amélioration du syndrome obstructif.

En cas d'introduction d'un traitement nouveau, le même schéma de surveillance sera respecté.

#### Comment évaluer la réponse ?

Plusieurs outils peuvent être utilisés, certains destinés à être utilisés par le clinicien, d'autres par le patient lui-même avec l'aide éventuelle d'une infirmière.

La réponse peut être évaluée par la répétition du score NIH (*annexe 1 et figure 1*) tous les 3 mois, organe par organe, de la façon suivante :

- RC d'organe = résolution complète de toutes lésions réversibles ;
- RP d'organe = diminution d'un point ;
- progression d'organe = augmentation d'un point.

La réponse globale de la GvHc peut alors être définie de la façon suivante :

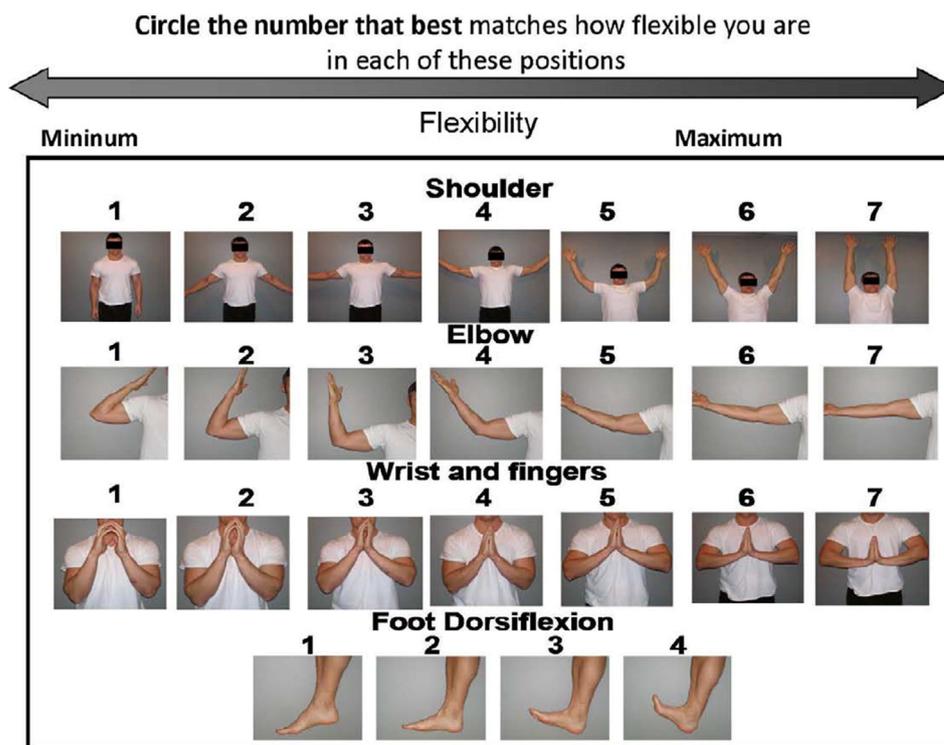


FIGURE 1  
Évaluation visuelle du score d'amplitude articulaire sur une échelle de 1 à 7 (épaule, coude, poignet) ou 4 (cheville)

- RC = résolution complète de toutes les manifestations dans tous les organes ;
- RP = RP d'au moins un organe, sans progression d'un autre organe ;
- stable = ni RC ni RP ni réponse dissociée ni progression ;
- réponse dissociée = RC/RP dans un organe + progression dans un autre organe ;
- progression = progression d'un organe, sans RP/RC d'un autre organe.

Cependant, ce type d'évaluation n'est pas suffisamment sensible pour certaines formes de GvHc, comme par exemple une GvH cutanée sclérodermique dont le score régresse généralement très lentement. C'est la raison pour laquelle le consensus NIH a proposé un deuxième outil d'évaluation (*annexe 2*), plus approfondi, qui, pour certains organes, permet d'objectiver une amélioration clinique qui ne se traduit pas encore par une réduction du score d'organe. Cet outil est fortement recommandé pour les essais cliniques.

En plus de cette évaluation par le clinicien, il est utile de proposer au patient d'évaluer lui-même l'évolution de sa GvHc. Pour cela, le plus simple est de lui demander de scorer de 0 à 10 la sévérité de sa GvHc et de la comparer à l'évaluation précédente (*annexe 3*). Il lui est également demandé d'évaluer ses symptômes dans différents organes (*annexe 3*) et/ou de

rapporter sa qualité de vie à l'aide d'un questionnaire standardisé (*annexe 4*).

Il a été démontré que le score de sévérité au diagnostic de la GvHc [15] et la réponse au traitement non confirmé par Inamoto et al. [16], ont une valeur prédictive de la possibilité de sevrer les patients du traitement immunosuppresseur et de leur survie. Il est parfois très difficile, notamment pour les formes sclérodermiques, de distinguer une GvHc active qui nécessite la poursuite du traitement immunosuppresseur de séquelles fixées d'une GvHc qui n'est plus du tout active et pour laquelle le traitement pourrait être arrêté. Nous ne disposons malheureusement actuellement d'aucun paramètre clinique ou biologique objectif qui nous permettrait de trancher objectivement. Le clinicien doit alors utiliser son meilleur jugement tenant notamment compte des risques potentiels de la prolongation du traitement.

### Traitement immunosuppresseur

Le traitement standard de la GvHc dépend du grade clinique de celle-ci (*figure 2*).

Pour une GvH légère, un traitement topique est généralement prescrit. En fonction de l'organe atteint, plusieurs options de traitement topiques sont disponibles (*annexe 5*)

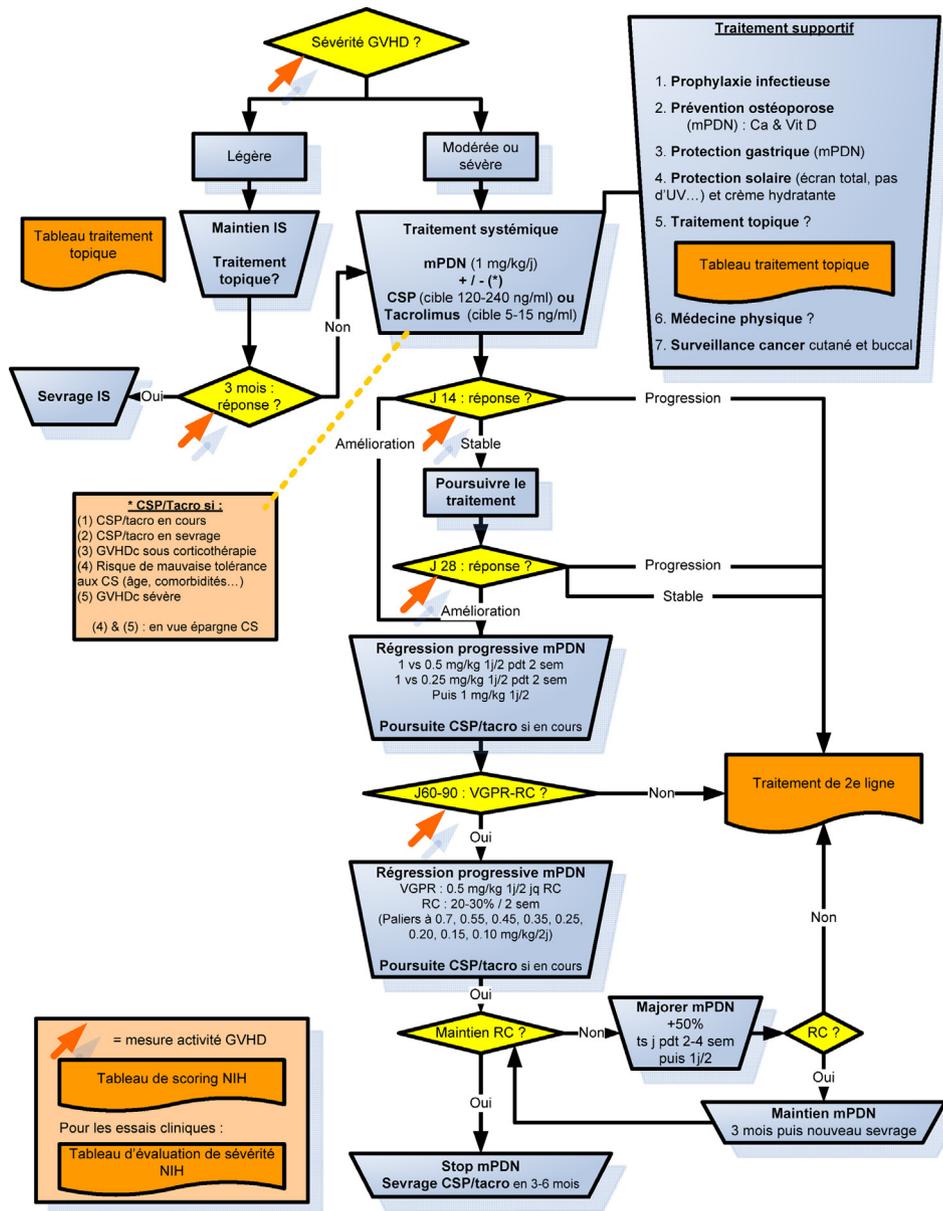


FIGURE 2  
Schéma de traitement de la GVH chronique

[9,17]. Un traitement immunosuppresseur systémique toujours en cours au moment du diagnostic de GvHc légère est généralement poursuivi aux mêmes doses. En cas d'échec après 3 mois, un autre traitement topique ou un traitement systémique peut être envisagé, en fonction de la balance risques/bénéfices, de facteurs de risques supplémentaires (thrombopénie...) et du risque de rechute de la maladie hématologique.

Pour une GvHc modérée ou sévère, le traitement consiste au départ en prednisone 1 mg/kg/j. Cette dose est

progressivement diminuée selon le schéma décrit dans le [tableau III](#) [3].

- le recours à des doses plus faibles de corticostéroïdes (i.e. 16-32 mg/j de méthyl-prednisone [mPDN]) peut se justifier en cas de GvHc modérée peu symptomatique chez certains patients âgés ou débilisés (amyotrophie...);
- le choix d'un traitement de première ligne autre que celui de la mPDN peut se justifier chez certains patients âgés ou débilisés (amyotrophie...) et/ou en cas de GvHc survenant en cours de sevrage d'une corticothérapie;

TABLEAU III

Schéma de réduction des corticoïdes utilisés en 1<sup>e</sup> ligne de traitement de la GVH chronique

Semaine	Dose (mg/kg)
0	1,0
2	1,0/0,50 <sup>1</sup> (commencer dans les 2 semaines après une amélioration clinique)
4	1,0/0,25 <sup>1</sup>
6	1,0/0 (jusqu'à résolution de tous les signes cliniques)
8	0,70 1 j/2 (débuter après résolution de tous les signes cliniques)
10	0,55 1 j/2
12	0,45 1 j/2
14	0,35 1 j/2
16	0,25 1 j/2
18	0,20 1 j/2
20	0,15 1 j/2
22	0,10 1 j/2

D'après Flowers et al., *Blood* [3].  
<sup>1</sup>En alternance un jour sur deux.

• en cas de GvHc survenant en cours de sevrage de la prophylaxie par inhibiteur de la calcineurine, il peut être justifié de réaugmenter la dose de l'inhibiteur de calcineurine.

L'ajout d'un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) à la corticothérapie n'est pas systématique mais recommandé en cas de :

- GvHc survenant alors que celui-ci est en cours (maintien de celui-ci et cibler des taux thérapeutiques) ;
- GvHc survenant lors du sevrage ou peu de temps après l'arrêt de celui-ci (risque GvHc « dépendante de l'inhibiteur de calcineurine ») ;
- GvHc survenant sous corticothérapie ;
- GvHc chez un patient à risque de mauvaise tolérance de la corticothérapie : âge, comorbidités (à visée d'épargne cortisonique) ;
- GvHc sévère (risque de corticothérapie prolongée : à visée d'épargne cortisonique).

En cas de corticorésistance/dépendance, il est recommandé de changer de ligne de traitement. Cette corticorésistance/dépendance est définie de la façon suivante :

- progression à 2 semaines de traitement ;
- stabilité à 4-8 semaines de traitement ;
- absence de RC ou réponse quasi-complète à 3 mois ;
- incapacité de réduire la dose de prednisone à moins de 0,5 mg/kg/j ;
- récurrence de signes/symptômes de GvHc en cours de sevrage de la corticothérapie ne se résolvant pas après augmentation

de la dose de 50 %, administrée tous les jours pendant 2-4 semaines, puis un jour sur 2.

De nombreuses options de traitement de 2<sup>e</sup> ligne sont disponibles (*tableau IV*). Même si différentes options thérapeutiques peuvent être proposées, il n'existe pas de traitement de 2<sup>e</sup> ligne validé par des essais cliniques contrôlés. Les recommandations actuelles reposent donc sur des données empiriques de la littérature. Le choix d'une option doit se faire au cas par cas en tenant compte des organes atteints par la GvHc, des antécédents du patient, de la présence éventuelle d'une infection active, du coût et du profil de toxicité de chaque option, des interactions médicamenteuses potentielles et des préférences et de la compliance des patients. En cas de progression au bout de 4 semaines, une nouvelle classe thérapeutique peut être introduite, mais les patients présentant des lésions scléreuses de la peau peuvent nécessiter une durée prolongée de traitement avant d'observer une réponse. Dans certains cas, il est nécessaire d'associer 2 ou plusieurs immunosuppresseurs, mais les agents considérés comme inefficaces doivent être arrêtés pour éviter les effets secondaires.

### Traitements de support

Les traitements de support suivants sont recommandés [9] :

- prophylaxie infectieuse anti-herpes, germes encapsulés, pneumocystis et fongique ;
- immunoglobulines polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie avec infections ;

TABLEAU IV  
Traitements de deuxième ligne de la GVH chronique

Médicament	Dose	Mode d'action	Toxicité [24]	Remarques	Évidence
<b>Tacrolimus</b>	Taux sanguin 5-15 ng/mL <sup>1</sup> , si traitement simultané par siro/everolimus, le taux de tacro ne doit pas dépasser 10 ng/mL (2 × 0,02-0,06 mg/kg/j)	Anticalcineurine	IR, HTA, hypertrichose, hypertrophie gengivale, gynécomastie, myalgies, crampes, pancréatite, tremblement, céphalée, cécité corticale, convulsion, PTT, hyperbilirubinémie, hypoMg, hyperlipémie, diabète	Peu actif dans GVH pulmonaire et hépatique Taux sanguin à ajuster si IR HTA- > traiter par antagoniste Ca Corriger Mg Interactions médic (** substrat de CYP3A4)	C1
<b>Ciclosporine</b>	Taux sanguin 120-240 ng/mL (2 × 2-6 mg/kg/j)	Anticalcineurine	Idem tacrolimus sauf diabète	Idem tacrolimus ↑ Risque rhabdomyolyse des statines	C1
<b>Sirolimus/Rapamycine</b>	Pas de charge Taux sanguin 4-12 ng/mL (souvent 1 mg)	Inhibe la prolifération des lymphocytes T conventionnels via inhibition de mTOR	Cytopénies, PTT/HUS, hypertriglycéridémie ; arthralgies, œdèmes, foie, pneumonie toxique	Surtout efficace si forme cutanée sclérosante Nb interactions médic (CYP3A4 et P-glycoprotein) (** substrat de CYP3A4) ↓↓ les doses si associés aux azolés : vorico (90 %) / itraco (90 %) / posaco (75 %) / fluco (30 %)	C1
<b>Everolimus</b>	Pas de charge Taux sanguin 4-12 ng/mL (souvent 1 mg en 2 doses)	Inhibe la prolifération des lymphocytes T conventionnels via inhibition de mTOR	Idem sirolimus	Idem sirolimus	C1
<b>MMF</b>	3 × 10-15 mg/kg/j (Adulte : 2-3 × 1 g/j)	Inhibe synthèse purines	Nausée, diarrhée, neutropénie, diabète, céphalée, foie, tératogène	CSP diminue taux MMF- > combiner avec tacro lorsque possible ↓ taux par antiacides ↑ taux acyclovir CI si déficit congénital HGPRT	C1
<b>MPA</b>	Adulte 2-3 × 720 mg/j (360 mg MPA = 500 mg MMF)	Inhibe synthèse purines	Neutropénie, diabète, céphalée, foie, tératogène	Idem MMF mais moins de N/V Ne pas associer aux médic perturbant la recirculation hépatodigestive Ne pas prendre à jeun	C1
<b>Photophérese<sup>1</sup></b>	2 séances/semaine × 12 sem, puis régression progressive	Irradiation UV des lymphos T ex-vivo	Hct doit être > 28 %, besoin potentiel cathé i.v. Absence d'effets secondaires notables	C1	C2
<b>Prednisone (bolus)</b>	5-20 mg/kg/j × 3 j	Lymphocytolyse	Infection, diabète, ulcère, psychose, insomnie, HTA	Durée réponse courte, peu active dans formes hépatiques et pulmonaires	C2
<b>Methotrexate</b>	7,5 mg/m <sup>2</sup> /sem	Inhibe synthèse pyrimidines	Mucosite, IR, myélosuppression	Rescue ac. Folinique si nécessaire Adaptation dose pour rein et foie	C2

TABLEAU IV (Suite).

Médicament	Dose	Mode d'action	Toxicité [24]	Remarques	Évidence
Imatinib	200-400 mg/j (débuter par 100 mg/j)	Antifibrose	Cytopénie, œdèmes, nausées, diarrhée, dyspnée	Interactions médicamenteuses (** substrat et inhibiteur de CYP3A4) Efficacité rapportée dans les formes cutanées sclérosantes et la BO	C2
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> /sem × 4	Destruction des lymphocytes B	Allergie, fièvre, dyspnée, hypotension, frissons	Réponses limitées aux formes cutanées, buccales et articulaires Réponse limitée dans le temps	C2
Hydroxychloroquine	4 × 200 mg/j	Interfère présentation Ag aux cellules T	Digestive, rétinienne	Pour formes cutanées sclérosantes. Adapter doses pour bilirubine et créatinine Surveillance ophtalmo régulière	C2
PUVA	3×/sem qq sem., régression lente	Irradiation UV des lymphos T in vivo	Phototoxicité, cancers cutanés, hépatotoxicité	GVH cutanées localisées non sclérodermique	
CI : ATCD de cancer cutané, certains phototypes cutanés					C2
Irradiation thoraco-abdominale	1 Gy	Destruction des lymphos T activés ?	Myélosuppression modérée tardive transitoire		C2
Thalidomide	100-400 mg/j	Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Sédation, constipation, PNP, neutropénie, tératogène	Peu actif dans GVH pulmonaires	C3
Acitrétine	25-50 mg/j	Antisclérodermie	Desquamer, hypertriglycérid., alopecie, foie, tératogène (2 ans), ↑ CPK	Pour formes cutanées sclérosantes. Que sur avis dermatologique	C3
Interleukine 2	1 × 10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> /j SC	Expansion des Tregs	Myélosuppression, syndrome pseudogrippal, arthralgies/myalgies	Pour formes cutanées sclérosantes	C3
Ruxolitinib	2 × 5-15 mg/j	Blocage de l'activation des lymphocytes T	Myélosuppression, infections virales et autres opportunistes	Pas de sevrage brutal (effet rebond)	C4
Tregs	1-2 × 10 <sup>6</sup> Tregs/kg	Inhibition lympho T		Protocole expérimental	C4

<sup>1</sup>Ateliers 2014.

- vaccinations (Atelier 2013) [18] ;
- prophylaxie de l'ostéoporose et management des troubles endocriniens [19-22] ;
- management de la surcharge en fer [23] ;
- protection gastrique (si corticoïdes) ;
- médecine physique et fonctionnelle ;
- protection solaire et surveillance cutanée et buccale des cancers secondaires ;
- soins buccodentaires réguliers ;
- support psychosocial et éducation thérapeutique.

## Recommandations

Les recommandations sont comme suit :

- utilisation des critères du consensus NIH pour établir le diagnostic et le grade de la GvHc ;
- consultation hématologique dédiée à la prise en charge de la GvHc et approche multidisciplinaire ;
- les corticoïdes restent le traitement de 1<sup>re</sup> ligne de référence ;
- des traitements topiques sont disponibles en utilisation conjointe avec le traitement systémique ou seuls pour les formes légères ;
- pour le traitement de 2<sup>e</sup> ligne, il n'y a pas de traitement de référence mais de nombreuses options thérapeutiques entre lesquelles choisir au cas par cas ;
- l'épargne cortisonique doit être un objectif important dans la prise en charge de la GvHc réfractaire ;

- collecte prospective les critères de réponse standardisés proposés par le consensus NIH.

## Questions résiduelles à explorer

Les questions résiduelles à explorer sont comme suit :

- mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale ;
- mise en place d'une cellule multidisciplinaire dédiée à la GvHc (kinésithérapeute, nutritionniste, pneumologue, dermatologue, ophtalmologue, psychologue, stomatologue, gynécologue, etc.) ;
- mise au point de biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic, le suivi et la distinction entre lésions séquellaires fixées et GVH encore active ;
- études prospectives randomisées permettant d'identifier un traitement de 2<sup>e</sup> ligne de référence et de remplacer/réduire les doses de corticoïdes en 1<sup>re</sup> ligne ;
- adaptation d'outils destinés à la population pédiatrique.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, Orpheli-Pharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos et Vifor pharma.

## Références

- [1] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
- [2] Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107(8):3074-80.
- [3] Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125(4):606-15.
- [4] Koreth J, Kim HT, Jones KT, Lange PB, Reynolds CG, Chammas MJ, et al. Efficacy, durability, and response predictors of low-dose interleukin-2 therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;128(1):130-7.
- [5] Magro L, Catteau B, Coiteux V, Bruno B, Jouet JP, Yakoub-Agha I. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of refractory sclerodermatous chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(11):757-60.
- [6] Magro L, Gauthier J, Richet M, Robin M, Nguyen S, Suarez F, et al. Scleral lenses for severe chronic GVHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(6):878-82.
- [7] Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;114(3):719-22.
- [8] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062-8.
- [9] Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1167-87.
- [10] Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):984-99.
- [11] Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):589-603.
- [12] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401 e1.
- [13] Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ, Holler E, Socie G, Lawitschka A, et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;17(2):167-75.
- [14] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.
- [15] Moon JH, Sohn SK, Lambie A, Ellis L, Hamad N, Uhm J, et al. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD)

- according to overall and GVHD-specific survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(4):556-63.
- [16] Inamoto Y, Martin PJ, Chai X, Jagasia M, Palmer J, Pidala J, et al. Clinical benefit of response in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(10):1517-24.
- [17] Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1611-28.
- [18] Rubio MT, Charbonnier A, de Berranger E, Gandemer V, Magro L, Maury S, et al. [Vaccination post-hematopoietic stem cell transplantation: which vaccines and when and, how to vaccinate? An SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):139-43.
- [19] Vantyghe MC, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:162.
- [20] Cornillon J, Decanter C, Couturier MA, de Berranger E, Francois S, Hermet E, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on gonadal failure and fertility]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):164-7.
- [21] Cornillon J, Vantyghe MC, Couturier MA, de Berranger E, Francois S, Hermet E, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on dyslipidemia and thyroid disorders]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):168-70.
- [22] Cornillon J, Vantyghe MC, Couturier MA, de Berranger E, Francois S, Hermet E, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on adrenal insufficiency and osteoporosis]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):171-3.
- [23] Jaspers A, Bouhya S, Belaiche S, Chevallier P, Hermet E, Hospital-Gustems C, et al. [Assessment and management of post-transplant iron overload: Guidelines of the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S255-66.

## ANNEXE 1

## Outil d'évaluation de la sévérité de la GVH chronique selon le consensus NIH (d'après Jagasia et al., *Biol Blood Marrow Transplant* [12]).

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

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

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

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

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

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

**B. ATTEINTE CUTANÉE (SURFACE CORPORELLE)**

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

**ANNEXE 2**

## Outil d'évaluation médicale de la réponse thérapeutique de la GVH chronique à utiliser dans le cadre d'essais cliniques (d'après Lee et al., *Biol Blood Marrow Transplant* [10]).

Poids actuel du patient : _____ Karnofsky : _____ Date du jour : _____ Nom du patient : _____												
<b>Score global évalué par le médecin :</b>  0 : aucune 1 : légère 2 : modérée 3 : sévère		A quel niveau évalueriez-vous la sévérité des symptômes de la GVH chronique de ce patient sur l'échelle suivante, où 0 correspond à des symptômes de GVH chronique pas du tout sévère et 10 des symptômes de GVH chronique les plus sévères possibles :										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Bouche</b>	Modifications muqueuses	Aucun signe		Léger		Modéré		Sévère				
	<b>Erythème</b>	Aucun	0	Erythème léger ou modéré (<25%)		1	Erythème modéré (≥25%) ou sévère (<25%)		2	Erythème sévère (≥25%)		3
	<b>Lichenoïdes</b>	Aucun	0	Modifications de type lichen (<25%)		1	Modifications de type lichen (25-50%)		2	Modifications de type lichen (>50%)		3
	<b>Ulcères</b>	Aucun	0				Ulcères impliquant ≤20%		3	Ulcérations sévères (>20%)		6
	<b>Score total pour tous les changements muqueux</b>											
<b>Gastro-intestinal – Œsophage</b> • Dysphagie OU Odynophagie		0 = pas de symptôme œsophagien 1 = dysphagie ou odynophagie occasionnelle aux aliments solides ou pilules <u>durant la semaine passée</u> ; 2 = dysphagie ou odynophagie intermittente aux aliments solides ou pilules <u>durant la semaine passée</u> ; 3 = dysphagie ou odynophagie pour presque toutes les prises alimentaires, <u>presque tous les jours de la semaine passée</u>										
<b>Gastro-intestinal – Tube digestif Haut</b> • Satiété Précoce OU • Anorexie • Nausées-vomissements		0 = pas de symptôme 1 = symptômes légers, occasionnels, avec faible réduction de la prise alimentaire <u>durant la semaine passée</u> ; 2 = symptômes modérés, intermittents, avec diminution modérée de la prise alimentaire <u>durant la semaine passée</u> ; 3 = symptômes plus sévères, persistants au cours de la journée, avec une réduction marquée de la prise alimentaire, <u>presque tous les jours de la semaine passée</u>										
<b>Gastro-intestinal – Tube digestif Bas</b> • Diarrhée		0 = pas de selle liquide ou molle <u>durant la semaine passée</u> ; 1 = selles liquides ou molles occasionnelles, survenant certains jours <u>durant la semaine passée</u> ; 2 = selles liquides ou molles intermittentes au cours de la journée, <u>survenant presque tous les jours de la semaine passée</u> , <b>ne nécessitant pas</b> d'intervention pour prévenir ou corriger la perte hydrique ; 3 = diarrhées volumineuses survenant presque tous les jours de la semaine passée, <b>nécessitant</b> une intervention pour prévenir ou corriger la perte hydrique ;										
<b>Poumons (L et % prédit)</b> • Bronchiolitis Obliterans		VEMS	CVF		VEMS/CVF							
<b>Bilan Hépatique</b>		Bilirubine totale (BT)  mg/dL / mol/L		Valeur normale haute (BT)  mg/dL / μmol/L		ALAT/TGP  U/L		Valeur normale haute (TGP)  U/L		Phosphatases Alcalines (PAL)  U/L		Valeur normale haute (PAL)  U/L

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3							
<b>PEAU</b> Présentations de GVH évaluables par la SC : <b>Cochez les cases correspondantes :</b> <input type="checkbox"/> Rash maculo-papulaire/érythème <input type="checkbox"/> Forme de type Lichen plan <input type="checkbox"/> Forme de type Sclérose <input type="checkbox"/> Lésions papulo-squameuses ou ichtyose <input type="checkbox"/> Kératose pileaire	<input type="checkbox"/> Pas de SC atteinte	<input type="checkbox"/> 1-18% SC	<input type="checkbox"/> 19-50% SC	<input type="checkbox"/> > 50% SC							
<input type="checkbox"/> Anomalie présente mais pouvant être entièrement expliquée par une cause documentée non liée à la GVH (précisez) :											
<b>SCORE DE FORME CUTANEE :</b>	<input type="checkbox"/> Pas de forme sclérotique		<input type="checkbox"/> Forme sclérotique superficielle « non rigide » (capable de pincer)	<b>Cochez les cases correspondantes :</b> <input type="checkbox"/> Forme sclérotique profonde <input type="checkbox"/> « Rigide » (incapable de pincer) <input type="checkbox"/> Ulcération							
Si le score de forme cutanée = 3, % SC de sclérose/fasciite non mobile =											
Comment évalueriez-vous la sévérité de la rigidité cutanée et/ou articulaire de ce patient sur l'échelle suivante, où « 0 » est pas du tout sévère et « 10 » des symptômes les plus sévères possibles :											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>YEUX</b>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Syndrome sec léger n'affectant pas les activités de la vie quotidienne (nécessitant des larmes artificielles ≤ 3/jour)	<input type="checkbox"/> Syndrome sec modéré affectant partiellement les activités de la vie quotidienne (nécessitant des larmes artificielles > 3/jour ou clous ophtalmiques), <b>SANS</b> nouvelle baisse d'acuité visuelle due à une KCS	<input type="checkbox"/> Syndrome sec sévère affectant significativement les activités de la vie quotidienne (lunettes spécifiques pour soulager la douleur) <b>OU</b> incapacité à travailler à cause de symptômes oculaires <b>OU</b> baisse d'acuité visuelle due à une kérato-conjonctivite sèche (KCS)							
<input type="checkbox"/> Anomalie présente mais pouvant être entièrement expliquée par une cause documentée non liée à la GVH (précisez) :											
<b>POUMONS</b>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Symptômes légers (dyspnée après avoir monté un étage)	<input type="checkbox"/> Symptômes modérés (dyspnée à la marche en terrain plat)	<input type="checkbox"/> Symptômes sévères (dyspnée de repos ; besoin en O2)							
<input type="checkbox"/> Anomalie présente mais pouvant être entièrement expliquée par une cause documentée non liée à la GVH (précisez) :											
<b>ARTICULATIONS ET FASCIA (voir Figure 1)</b>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Rigidité légère des bras ou des jambes, amplitude articulaire normale ou diminution	<input type="checkbox"/> Rigidité des bras ou des jambes, OU contractures au niveau articulaire, érythème	<input type="checkbox"/> Contractures AVEC diminution significative de l'amplitude articulaire ET limitation significative des							

		légère ET sans impact sur les activités de la vie quotidienne	secondaire à une fasciite, diminution modérée de l'amplitude articulaire ET impact léger à modéré sur les activités de la vie quotidienne	activités de la vie quotidienne (incapacité à faire ses lacets, boutonner une chemise, s'habiller, etc)
<input type="checkbox"/> Anomalie présente mais pouvant être entièrement expliquée par une cause documentée non liée à la GVH (précisez) :				

La réponse peut être évaluée pour chaque organe séparément de la façon suivante :

- RC d'organe= résolution complète de toutes lésions réversibles
- RP d'organe= amélioration
  - $\geq 1$  point sur l'échelle spécifique (si score /4-7) ou  $\geq 2$  si échelle sur 10-12
  - 50% pour enzymes hépatiques (ALAT, PAL, bili)
  - $\geq 10\%$  VEMS
- Progression d'organe: dégradation
  - $\geq 1$  point sur l'échelle spécifique (si score /3) ou  $\geq 2$  si échelle sur 10-12
  - $\geq 10\%$  VEMS

## ANNEXE 3

## Outil d'autoévaluation de la réponse thérapeutique de la GVH chronique par le patient (d'après Lee et al., *Biol Blood Marrow Transplant* [10]).

Date du jour : \_\_\_\_\_

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Symptômes	Absent <span style="float: right;">Maximum imaginable</span>														
Veillez évaluer la sévérité de chacun des symptômes suivants au cours de la dernière semaine, en cochant entre 0 (absence de symptôme) et 10 (symptôme maximum imaginable)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
	Démangeaisons de la peau à leur maximum ?	<input type="radio"/>													
Raideur de la peau ou des articulations à leur maximum ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Sensibilité de la bouche à son maximum ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Inconfort génital à son maximum ? (Femme – vagin, vulve ou lèvres) (Homme – pénis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Yeux	Quelle est votre plainte principale au sujet de vos yeux ?														
	Veillez évaluer la sévérité de ce symptôme de 0 (absent) à 10 (le plus sévère)					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

### Evaluation globale du patient :

1. Globalement, pensez-vous que votre GVH chronique est légère, modérée, ou sévère ? (entourez la valeur correspondante)

1 = légère  
2 = modérée  
3 = sévère

2. Veillez entourer le nombre indiquant la sévérité de vos symptômes de GVH chronique, où « 0 » représente des symptômes de GVH chronique pas du tout sévères, et « 10 » représente des symptômes de GVH chronique les plus sévères possibles :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Symptômes de GVH chronique pas du tout sévère					Symptômes de GVH chronique les plus sévères possibles					

3. Comparativement au mois précédent, globalement, diriez-vous que vos symptômes de GVH chronique sont :

+3 = Beaucoup mieux  
+2 = Mieux  
+1 = Un petit peu mieux  
0 = A peu près pareil  
-1 = Un peu moins bien  
-2 = Moins bien  
-3 = Beaucoup moins bien

ANNEXE 4

## Questionnaire de qualité de vie EORTCQLQ6C30, version 3.

Nom du patient : ..... Date ...../...../20.....|

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W. C. ?	1	2	3	4
6. Êtes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Êtes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX À VOTRE SITUATION

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ÉTAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITÉ DE VIE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

ANNEXE 5

## Traitements topiques de la GVH chronique (d'après Carpenter et al., *Biol Blood Marrow Transplant* et Wolff et al., *Biol Blood Marrow Transplant* [9,17]).

### A. PEAU

1. Protection des UVA/UVB : écran total, chapeau, pas d'UV !!!
2. éviction des agents photo-sensibilisants (exemple : voriconazole, quinolones) dans la mesure du possible ;
3. anti-histaminique systémique si prurit ;
4. peau intacte :
  - corticoïdes topiques :
    - visage, creux axillaires et aines : choisir corticoïde peu puissant : exemple : *hydrocortisone*,
    - sous le visage : débiter avec corticoïdes moyens : exemple : *triamcinolone acétonide*. Si insuffisant, utiliser des corticoïdes puissants : exemple : *hydrocortisone-17-butyrate* ou très puissants (à éviter de donner plus de 14 jours car risque atrophie peau) : exemple : *bétaméthasone dipropionate* ou *clobétasol propionate* ou *prescription magistrale (onguent)* : base de *Behler 200 gr avec bétaméthasone dipropionate 0,03 % ou 0,05 %*,
    - enfants : l'utilisation de corticoïdes puissants/très puissants sur le visage/corps sont à éviter (formellement proscrits si âge < 1 an) ;
  - *tacrolimus pommade 0,03 % ou 0,1 % ou pimécrolimus 0,1 % 2×/j* : utiles sur les zones où l'usage de corticoïdes topiques puissants est peu recommandé (exemple : visage). Efficaces contre le prurit,
  - crème hydratante : à mettre **APRÈS** les corticoïdes ou le tacrolimus topiques ;
5. peau non intacte :
  - recherche surinfection virale/bactérienne,
  - pansement type brûlure ;
6. cuir chevelu : corticoïdes topiques :
  - corticoïdes en lotion,
  - *solution hydro-alcoolique à 0,05 % de clobétasol propionate FTM 600 mL*.

### B. CAVITÉ ORALE

1. Bains de bouche de corticoïdes (10 minutes, 2-4×/j) avec *préparation magistrale contenant* :
  - bain de bouche d'hydrocortisone : *nystatine (3 millions U), lidocaïne HCl (400 mg), hydrocortisone (5000 mg), excipients qs ad 500 mL* ;
  - bain de bouche de dexaméthasone :
    - *nystatine 2 millions U*,
    - *lidocaïne HCl 250-(500) mg (attention à ne pas avaler si les doses sont élevées !)*,
    - *dexaméthasone 30 mg*,
    - *glycérine 10 mL*,
    - *propylèneglycol 10 mL*,
    - *klucel 2 g*,
    - *eau purifiée ad 300 mL* ;
  - bains de bouche de budésonide (10 minutes, 2-4×/j) : *1 caps d'Entocort® ou de Budenofalk® à écraser dans 5-10 mL d'eau* ;
2. Bains de bouche de ciclosporine (10 minutes, 2-4×/j) avec *5 mL de ciclosporine solution pure*, dans les cas réfractaires ;
3. lésion sur les lèvres : corticoïdes puissants : exemple : *bétaméthasone dipropionate* ;
4. douleur gênant la nutrition : *lidocaïne en spray ou pastille* ;
5. pilocarpine (*prescription magistrale : pilocarpine chlorhydrate 5 mg*) ou *anétholtrithione 25 mg max 3×/j PO* (non recommandés chez les enfants) ;
6. salive artificielle.

**C. FOIE ET PANCRÉAS**

1. Prurit et hyperbilirubinémie : *acide ursodésoxycholique*  $4 \times 1$  c/j ;
2. insuffisance pancréatique exocrine (à rechercher en cas de perte de poids importante) : *pancréatine (Créon®)* 10-25,000 U lipases  $3 \times /j$  lors des repas (remboursement en catégorie B si malabsorption des graisses démontrée).

**D. TUBE DIGESTIF**

1. Corticoïdes topiques doses standards : *dipropionate de béclo méthasone* PO (préparation magistrale) :
  - pour tube digestif haut : comprimé normal  $4 \times 1$  mg/j,
  - pour intestin : comprimé entérique  $4 \times 1$  mg/j ;
2. corticoïdes topiques doses plus élevées :
  - *dipropionate de béclo méthasone* c entérique 5 mg  $1 \times /j$  le matin,
  - *budésonide* c entérique 3 mg  $3 \times /j$  ou 9 mg le matin.

**E. VAGIN**

1. Lavage à l'eau chaude (éviter solutions de lavage féminines) ;
2. corticoïdes topiques : *Budésonide*  $1 \times /j$  ou en prescription magistrale (*budésonide* 96 mg, à incorporer dans un gel de *Carbopol 980®* pf 160 g à ajuster au pH = 5 avec de la soude, répartir en 2 tubes de 80 g : appliquer 5 g/j avec applicateur vaginal)  $1 \times /j$  pendant 4-6 sem, puis espacer progressivement ;
3. application vulvaire ( $2 \times /j$ ) de *Tacrolimus pommade* 0,1 % ;
4. onguent vaginal ( $2 \times /j$ , 4-6 sem, puis espacer progressivement) de *ciclosporine* à 20 mg/5 g :
  - *ciclosporine* 400 mg,
  - *paraffine liquide* 30 g,
  - *vaseline blanche* 70 g ;
5. traitement hormonal (estrogène ± progestérone) topique en cas d'atrophie vulvovaginale : à discuter avec gynécologue ;
6. sécheresse vaginale : *pilocarpine* (prescription magistrale : *pilocarpine chlorhydrate* 5 mg).

**F. POUMON**

1. Bronchodilatateurs  $4 \times /j$  ;
2. corticoïdes topiques  $4 \times /j$  ou combinaisons corticoïdes topiques et bêta2-mimétiques à longue durée d'action  $2 \times /j$  ;
3. *azithromycine* 500 mg/j  $\times 3$  j, puis 250 mg  $3 \times /sem$ . ES : estomac, foie, rares allergies, réactions psychiatriques, cauchemars, allongement QT (faible risque). Faibles interactions médicamenteuses ;
4. *montelukast* 10 mg/j. ES : céphalées, troubles GI, foie, réactions psychiatriques, hypersensibilité (rare), vascularite systémique. Pas d'interaction médicamenteuse significative.

La trithérapie corticoïdes inhalés + azithromycine + montelukast est généralement bien tolérée et peut être efficace dans les cas de BOS débutante.

**G. CRAMPES**

1. Modérées : *diazepam* 2,5-10 mg le soir ;
2. sévères : *baclofène*  $3 \times 5-25$  mg/j (à augmenter par palier de 3 jours).

**H. YEUX**

1. Hydrater la muqueuse oculaire par larmes artificielles  $4 \times /j$  en collyre, gel ou onguent ;
2. bouchon dans canal lacrymal (ophtalmologue) ;
3. corticoïdes topiques collyre  $4 \times /j$ , si fort inflammatoire, courte durée ;
4. collyre huileux ( $2 \times /j$ ) de *ciclosporine* 0,05 % (max 0,1 %) : produit irritant 1-2 heures les yeux ouverts (dans ce cas, ne mettre qu'au coucher) :
  - *ciclosporine* 4 mg (à pd de *ciclosporine solution orale*),
  - *huile de ricin* ad 8 mL ;
5. pansement occlusif, bouchon lacrymal, membranes, lentilles sclérales ;
6. *pilocarpine* (prescription magistrale : *pilocarpine chlorhydrate* 5 mg).