

Spécificités de la GVHD chronique pédiatrique

Chronic GVHD: paediatric specificity

■ K. Yakouben*, J.H. Dalle*,**

RÉSUMÉ

◆ La GVHD chronique reste la préoccupation permanente des équipes d'allogreffe pédiatrique car elle a une influence sur le développement, sur la durée de vie et sur la qualité de vie du patient. La GVHD chronique pédiatrique n'a aucune spécificité, ni clinique ni thérapeutique. Seule sa fréquence est jusqu'à deux fois plus faible que dans la population adulte (22 à 29 % selon les études), les formes limitées représentant environ deux tiers des cas. En France, 250 à 300 enfants sont allogreffés chaque année, dont 20 à 30 développeront une GVHD chronique extensive. La meilleure plasticité immunitaire du couple donneur/receveur explique probablement la moindre fréquence de GVHD chronique chez l'enfant.

◆ L'atteinte cutanée est la plus fréquente, suivie par le foie et le tube digestif. Les formes pulmonaires sévères sont rares et souvent difficiles à traiter.

◆ Les facteurs de risque de GVHD chronique sont l'âge élevé du couple donneur/receveur, le sexe féminin du donneur, le greffon de cellules souches périphériques, l'irradiation corporelle totale, et la pathologie maligne à l'origine de l'indication de greffe.

◆ Le traitement des formes chroniques extensives doit impérativement être accompagné d'un dispositif de rééducation fonctionnelle large et d'un suivi pluridisciplinaire.

Mots-clés : Pédiatrie – Qualité de vie – Suivi pluridisciplinaire.

Summary. Chronic GVHD still remains a huge problem for paediatricians who performed HSCT due to severe impact on general health condition, development, quality duration of patients' life. There are neither clinical nor therapeutic paediatric specificity. Chronic GVHD occurs in about 25% of children and adolescents who underwent HSCT. One third experiments severe extensive cGVHD. In France, it represents about 20 cases a year. The relatively low frequency of cGVHD in paediatric population related to adults is linked to better immunological plasticity in young patient.

Chronic GVHD involves mainly skin followed by liver and gut. Pulmonary cGVHD are rare but often very severe.

Risk factors for cGVHD are both donor and recipient age, female donor, PBSC as stem cell source, TBI-based conditioning regimen, HSCT for malignant disease.

Extensive cGVHD requires individualized multi-disciplinary and intensive rehabilitation program.

Keywords: Paediatrics – Quality of life – Multi-disciplinary program.

Comme dans la population adulte, la GVHD chronique demeure une préoccupation permanente des équipes réalisant des allogreffes de cellules souches hématopoïé-

tiques en pédiatrie. Cette préoccupation est accentuée par l'impact majeur que peut avoir une GVHD chronique sur le développement, sur l'espérance de vie et sur la qualité de vie chez

* Service d'hémo-immunologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Paris.
** Université Paris-VII (Paris-Diderot).

des patients greffés très jeunes. La majorité des travaux disponibles dans la littérature internationale fait référence à des cohortes de patients exclusivement adultes ou encore à des cohortes regroupant des patients de tous âges. Seules quelques études spécifiquement pédiatriques sont disponibles (1-4).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La GVHD chronique apparaît jusqu'à deux fois moins fréquemment dans la population pédiatrique que dans la population adulte (1-4). Ainsi, dans la plus large étude publiée à ce jour, l'incidence cumulative de GVHD chronique à 3 ans dans une population de 696 enfants et adolescents allogreffés entre 1991 et 1999 était de 27 %, soit 173 patients (4). Des chiffres similaires ont été rapportés par d'autres auteurs : 22 % à 5 ans dans une étude japonaise portant sur 265 sujets de moins de 21 ans (enfants, adolescents et jeunes adultes) allogreffés entre 1982 et 1998 (2) ; ou encore respectivement 24 % et 29 % dans deux études italienne et nord-américaine plus anciennes (1, 3). Les formes limitées représentent environ deux tiers des cas.

La GVHD chronique apparaît essentiellement au cours de la première année postgreffe. Ainsi, parmi les 696 enfants inclus dans l'étude publiée en 2002 (4), la prévalence annuelle était de 18 % durant la première année et diminuait progressivement jusqu'à 5 % à 7 ans. Dans la même étude, les symptômes liés à la GVHD disparaissaient chez 70 % des patients après une durée médiane de maladie de 5 mois, mais avec des extrêmes particulièrement larges (entre 1 et 93 mois). La probabilité cumulée de demeurer avec une GVHD chronique 8 ans après la greffe était de 16 % (IC₉₅ : 6 %-25 %), et celle de mourir avec une GVHD chronique (ce qui ne signifie pas nécessairement mourir de la GVHD chronique) était de 12 % (IC₉₅ : 3 %-18 %). Parmi les 450 enfants allogreffés pour hémopathie maligne, le risque de rechute de la maladie était statistiquement plus faible pour ceux qui avaient présenté une GVHD chronique : 16 % (IC₉₅ : 10 %-22 %) contre 39 % (IC₉₅ : 33 %-45 %). En France, cela représente très peu de patients : seuls 250 à 300 enfants sont greffés chaque année (5) ; de plus, parmi les 50 ou 60 patients qui développent une GVHD chronique, seuls 20 à 30 présentent une forme extensive, parfois rebelle à toute thérapeutique.

PHYSIOPATHOLOGIE ET ANATOMOPATHOLOGIE

La GVHD chronique pédiatrique semble répondre à des mécanismes similaires à ceux décrits chez l'adulte (lire la "mise au point" de G. Socié dans ce même numéro). La moindre fréquence de GVHD chronique chez l'enfant est sans doute liée à différents facteurs, parmi lesquels le plus important est probablement la meilleure plasticité immunitaire du couple donneur/receveur. En effet, les receveurs sont toujours jeunes et, dans la mesure où plus de 45 % des enfants sont allogreffés en situation géno-identique en France, les donneurs sont également jeunes dans bon nombre de cas (5). À l'exception des enfants dont le conditionnement à la greffe contient une irradiation corporelle totale, une fonction thymique efficace chez le receveur contribue à l'installation rapide d'une tolérance immune de qualité entre le receveur et son greffon (6).

PRÉSENTATION CLINIQUE

La GVHD chronique de l'enfant ne diffère pas des formes décrites chez les patients plus âgés (7, 8). La classification utilisée actuellement, établie en 2005 par le National Institutes of Health, peut s'appliquer tant à l'enfant qu'à l'adulte (9). Comme chez l'adulte, l'organe le plus fréquemment atteint est la peau, suivie par le foie et le tube digestif. Dans l'étude de M. Zecca et al. (4), 83 % des patients pédiatriques atteints de GVHD chronique présentaient une atteinte cutanée. Celle-ci peut être extrêmement handicapante lorsqu'elle prend une forme sclérodermiforme, associée ou non à des rétractions tendineuses, des fasciites ou des contractures (figure). Les formes pulmonaires sévères sont rares – moins de 10 % des cas – et mettent en jeu le pronostic vital. Un facteur déclenchant infectieux est souvent à l'origine des tableaux de GVHD chronique pulmonaire, ce qui plaide pour une modération du traitement immunosuppresseur. Dans tous les cas, les formes de GVHD chroniques extensives et/ou rebelles aux traitements sont responsables d'une dégradation considérable de la qualité de vie (10, 11).

FACTEURS DE RISQUE

Toutes les études retrouvent globalement les mêmes facteurs de risque. Comme cela a été



Figure. Adolescent présentant une GVH chronique cutanée extensive.

signalé plus haut, l'âge du donneur et du receveur sont des critères majeurs : plus ils sont jeunes, moins le risque de développer une GVHD chronique est élevé. Le recours à un donneur de sexe féminin pour un receveur masculin, l'utilisation de cellules souches périphériques plutôt que de cellules souches médullaires ou encore l'irradiation corporelle totale constituent autant de facteurs de risque statistiquement significatifs en analyse multivariée de développement d'une GVHD chronique. La maladie sous-jacente joue elle aussi un rôle important, vraisemblablement en raison des toxicités d'organes (foie, rein, cœur voire fonc-

tion respiratoire) induites par les chimiothérapies administrées préalablement à la procédure de greffe chez les enfants transplantés pour hémopathie maligne, comparativement aux enfants transplantés pour une pathologie non maligne. La préexistence d'une GVHD aiguë est également un facteur de risque régulièrement retrouvé. Enfin, le recours à un donneur autre qu'un membre HLA identique de la fratrie apparaît comme un facteur de risque de GVHD chronique, y compris en cas de pathologie non maligne. En hémopathie maligne, il est possible que la différence significative entre greffon issu de donneur géno-identique et greffon alternatif s'efface. Ainsi, les résultats préliminaires du protocole BFM d'allogreffe dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent retrouvent une incidence identique de GVHD aiguë et chronique quel que soit le type de donneur, au prix d'une modification de l'immunosuppression (ciclosporine seule pour les donneurs géno-identiques ; sérum antilymphocytaire, ciclosporine et méthotrexate court pour les autres types de donneurs – données personnelles).

À côté de ces facteurs de risque classiques, des biomarqueurs contribuant au diagnostic et à l'évaluation de la GVHD chronique ainsi qu'à sa réponse à différentes thérapeutiques semblent émerger. Une étude récente du COG (*Children Oncology Group*) comparant 52 enfants ayant développé une GVHD chronique et 28 patients-témoins sans GVHD met en évidence l'intérêt de sBAFF (facteur soluble d'activation des cellules B), de sIL-2R α (forme soluble de la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-2), des anticorps anti-dsDNA et du CD13 soluble (12). Les polymorphismes de NOD2/Card15 éventuellement présents chez le donneur et le receveur jouent un rôle possible dans la survenue de la GVHD, mais les résultats actuels sont controversés (13-15).

PRISE EN CHARGE

Il n'existe pas de prise en charge médicamenteuse spécifiquement pédiatrique. Les molécules disponibles sont les mêmes que chez l'adulte et la plupart d'entre elles ne disposent ni d'autorisation de mise sur le marché pour les patients de moins de 15 ans – voire de 18 ans –, ni même d'études pharmacocinétiques ou de toxicité dans cette population particulière (16). Les inhibiteurs de la calcineurine et les corticostéroïdes demeurent les molécules utilisées en première intention. Le mycophénolate mofétil doit impérativement être

Tableau. Analyse multivariée des facteurs de risque de développement de la GVHD chronique (4).

		Analyse multivariée		
		RR	(IC ₉₅)	p
Âge du patient	< 5 ans	1,00		
	5-15 ans	1,39	(0,93-2,08)	0,1
	≥ 15 ans	1,82	(1,06-3,12)	0,03
Âge du donneur	< 5 ans	1,00		
	5-20 ans	3,26	(1,57-6,77)	0,001
	≥ 20 ans	5,73	(2,56-12,8)	0,0001
Sexe	Donneur féminin et receveur masculin versus autres	1,52	(1,11-2,07)	0,01
Diagnostic	Pathologie maligne versus non maligne	1,80	(1,13-2,88)	0,01
Donneur	HLA identique intra-familial versus autres donneurs	0,69	(0,41-1,17)	NS
Source de CSH	USP versus MO et CSP	0,07	(0,03-0,16)	0,0001
Conditionnement	TBI versus chimiothérapie seule	1,56	(1,08-2,26)	0,02
Prophylaxie de la GVHD	CsA + MTX +ATG ou Ac monoclonaux versus autres prophylaxies	1,55	(0,92-2,51)	0,08
GVHD aiguë	Grade II-IV versus grade 0-I	2,14	(1,78-2,59)	0,0001

TBI : irradiation corporelle totale (*Total Body Irradiation*) ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; USP : unité de sang placentaire ; MO : moelle osseuse ; CSP : cellule souches périphériques ; CsA : ciclosporine ; MTX : méthotrexate ; ATG : antithymoglobulines.

utilisé sous couvert de dosage plasmatique car les posologies sont imprécises. Le MMF (laboratoires Roche) est habituellement utilisé à la dose de 15 mg/kg × 3/j. Il n'existe à ce jour aucune expérience pédiatrique avec le Myfortic® (laboratoires Novartis) en greffe de cellules souches hématopoïétiques. Comme chez l'adulte, le thalidomide n'a pas fait la preuve de son efficacité. Le rituximab, la rapamycine ou encore l'imatinib sont utilisés au cas par cas. La photothérapie extracorporelle semble intéressante, notamment dans les formes cutanées extensives (17). Les centres pédiatriques de greffe de cellules souches hématopoïétiques ne disposent pas tous de cette technique, qui demeure difficile pour les patients de faible poids en raison des problèmes de volémie et des abords veineux.

CONCLUSION

La rareté de la GVHD chronique chez l'enfant et l'adolescent, associée à la grande variabilité de son expression clinique, rend extrêmement difficile la mise en place d'essais pourtant indispensables et qui ne peuvent s'envisager qu'à un échelon multicentrique et international. Dans tous les cas, il apparaît essentiel d'instaurer un programme de réhabilitation et de réadaptation fonctionnelle associant des techniques de rééducation neuro-motrices, des massages,

une réhabilitation cardio-respiratoire et un programme de réinsertion scolaire (18, 19). Un suivi multidisciplinaire (dermatologie, cardiologie, ophtalmologie, pneumologie, odontologie, gastro-entérologie, endocrinologie, hématologie) au très long cours est indispensable pour dépister et traiter autant que possible les séquelles tardives liées à la GVHD chronique et, plus largement, à l'ensemble de la prise thérapeutique de la pathologie ayant conduit à la greffe. ■

RÉFÉRENCES

1. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1995;15(5):663-8.
2. Kondo M, Kojima S, Horibe K et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone marrow transplantation* 2001;27(7):727-30.
3. Locatelli F, Uderzo C, Dini G et al. Graft-versus-host disease in children: the AIEOP-BMT Group experience with cyclosporin A. *Bone marrow transplantation* 1993;12(6):627-33.
4. Zecca M, Prete A, Rondelli R et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100(4):1192-200.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

5. Agence de la biomédecine. Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. Paris 2009.
6. Krenger W, Hollander GA. The thymus in GVHD pathophysiology. *Best practice & research* 2008;21(2):119-28.
7. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373(9674):1550-61.
8. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best practice & research* 2008;21(2):251-7.
9. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I- Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
10. Baker KS, Fraser CJ. Quality of life and recovery after graft-versus-host disease. *Best practice & research* 2008;21(2):333-41.
11. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best practice & research* 2008;21(2):309-31.
12. Fujii H, Cuvelier G, She K et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(6):3276-85.
13. Dickinson AM, Harrold JL, Cullup H. Haematopoietic stem cell transplantation: can our genes predict clinical outcome? *Expert reviews in molecular medicine* 2007;9(29):1-19.
14. Dickinson AM, Holler E. Polymorphisms of cytokine and innate immunity genes and GVHD. *Best practice & research* 2008;21(2):149-64.
15. Holler E, Rogler G, Brenmoehl J et al. The role of genetic variants of NOD2/CARD15, a receptor of the innate immune system, in GVHD and complications following related and unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Immunogenetics* 2008;35(4-5):381-4.
16. Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best practice & research* 2008;21(2):271-9.
17. Chan KW. Extracorporeal photopheresis in children with graft-versus-host disease. *Journal of clinical apheresis* 2006;21(1):60-4.
18. Carenzio G, Gherardi P, Bardoni MT et al. Rehabilitation of chronic graft versus host disease in children: a clinical series. *Europa medicophysica* 2007;43(4):445-50.
19. Da Fonseca MA, Hong C. An overview of chronic oral graft-versus-host disease following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric dentistry* 2008;30(2):98-104.