

COLLECTION

**Hémato**  
IFI\* et hématologie

**Link**



**GvHD\*\* et**

**infections fongiques invasives :**

**implications immunologiques et conséquences**

\* Infections Fongiques Invasives  
\*\* Graft versus Host Disease



# ÉDITO

**Dr. Marie DETRAIT**  
Hématologue  
CHRU de Nancy

**Pr. Marie-Thérèse RUBIO**  
Hématologue  
CHRU de Nancy

La réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) est une complication fréquente des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques et représente un frein majeur à leur réussite. <sup>1</sup>

La mortalité précoce secondaire liée à la GvHD est essentiellement due aux infections, aux complications du traitement ou à la défaillance progressive du ou des organes impliqués. <sup>1,2</sup>

Depuis plus d'une décennie, l'amélioration des connaissances sur cette maladie complexe nécessite de refaire un point sur les différentes définitions et classifications en vigueur, sur les modalités de prise en charge actuelles, ainsi que sur les complications inhérentes mieux identifiées.

Le risque infectieux fongique, en particulier, semble être majeur du fait de déficits immunitaires liés directement ou indirectement à la GvHD.

Il est ainsi important d'explorer et de considérer les différents facteurs de risques, qu'ils soient liés aux patients ou à leurs traitements, afin de prévenir au mieux ces infections, ou de les prendre en charge le cas échéant.



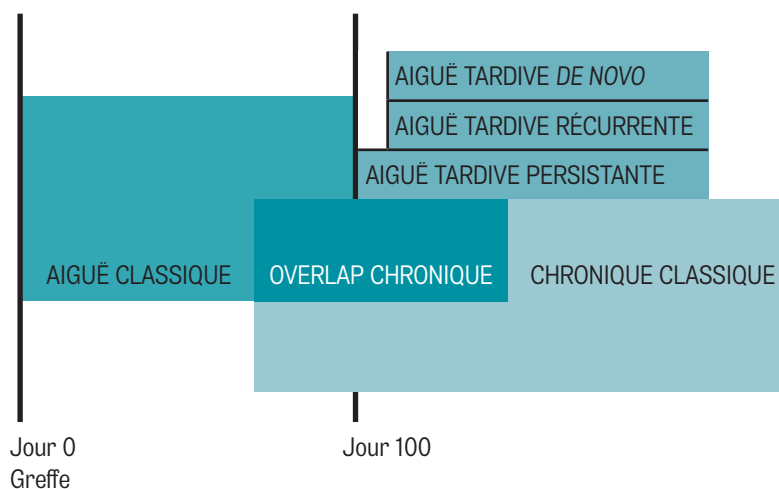
# APPROCHE CLINIQUE DE LA GvHD

## • Classification de la GvHD

La GvHD était classiquement décrite comme aiguë ou chronique selon qu'elle advenait avant ou après les 100 jours suivant la greffe, or en pratique, la GvHD aiguë et la GvHD chronique peuvent survenir respectivement plus tard ou plus tôt. <sup>2</sup>

La conférence de consensus du NIH en 2005 au sujet de la GvHD chronique, dont les données ont été mises à jour en 2014, a ainsi adopté une classification basée sur les manifestations cliniques plutôt que sur la chronologie post-allogreffe (Figure 1). <sup>3,4</sup>

**FIGURE 1. GvHD AIGUË, AIGUË TARDIVE, OVERLAP CHRONIQUE ET GvHD CHRONIQUE <sup>5</sup> :**



La taille des encadrés ne reflète pas la prévalence

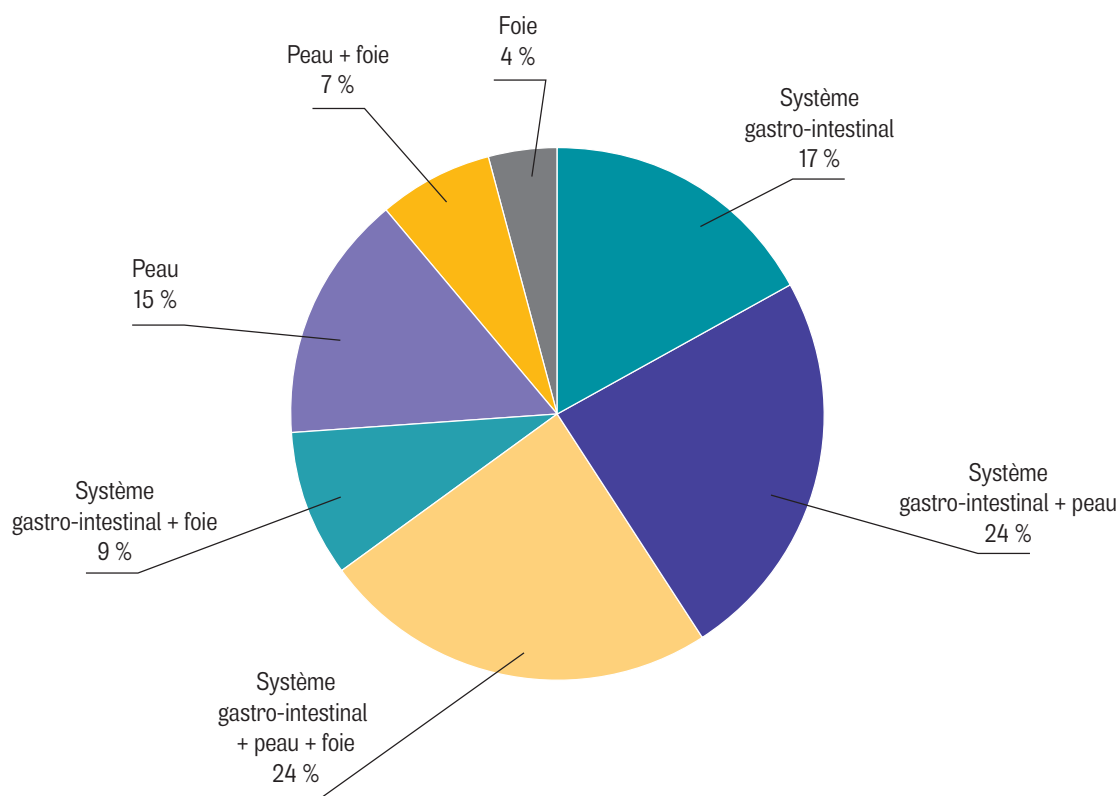
→ **La GvHD aiguë**, caractérisée par des symptômes tels qu'un érythème, un rash maculopapulaire, des nausées, des vomissements, une anorexie, une diarrhée profuse, un iléus, ou une maladie cholestatique du foie, est donc dite « **classique** » si elle apparaît dans les 100 premiers jours suivant la greffe, et sera « **tardive** », « **persistante** » ou « **récurrente** » si, sans avoir les caractéristiques d'une GvHD chronique, elle apparaît après 100 jours (cette forme est généralement observée durant la diminution du traitement immunosuppresseur après l'injection de lymphocytes du donneur ou quelques semaines après l'arrêt de l'immunosuppression).<sup>2,4</sup>

Du fait de la disparité des seuils diagnostiques et des quantifications symptomatiques, une large variabilité est observée dans les recueils d'incidence.<sup>6</sup> On estime ainsi que, malgré la prophylaxie, la GvHD aiguë affecterait 30 à 70 % des receveurs<sup>7</sup> et surviendrait dans environ 40 % des greffes géno-identiques pour les formes modérées à sévères, et dans 60 à 70 % des greffes non-apparentées.<sup>2,7,8</sup>

La GvHD aiguë est classée en différents grades de sévérité croissante : du grade I, le moins grave, au grade IV, le plus grave.<sup>2</sup> Les patients atteints des formes sévères, soit les grades III à IV, ont une survie globale à long terme estimée entre 10 et 25 %.<sup>9</sup> Une étude récente a toutefois mis en évidence une diminution significative de 20 % des atteintes de grades III et IV entre 1999 et 2012.<sup>1,7</sup> La GvHD aiguë cible principalement trois organes : la peau (70 %), le foie (44 %) et le système digestif (74 %).<sup>2,10,11</sup>

Les symptômes peuvent survenir sur un ou plusieurs organes, selon différentes combinaisons (Figure 2). Pour ces trois organes, les lésions caractéristiques consistent en une destruction des cellules épithéliales associée à un infiltrat inflammatoire modéré. Au niveau de la peau et du tube digestif, on observe une dégénérescence de l'épithélium et au niveau du foie, une nécrose des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires. Par ailleurs, d'autres organes et tissus peuvent être impliqués comme les poumons, le cœur, les reins et la vessie, la conjonctive ou les glandes exocrines.<sup>2,3</sup>

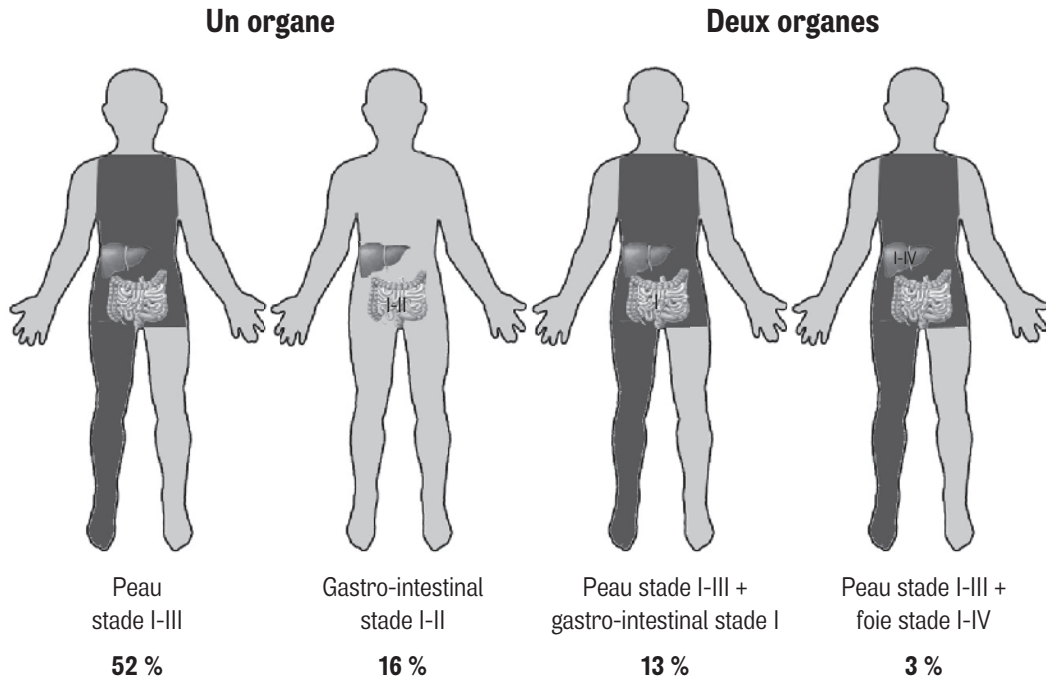
**FIGURE 2. ATTEINTE DES ORGANES DANS LA GvHD AIGÜE <sup>10</sup> :**



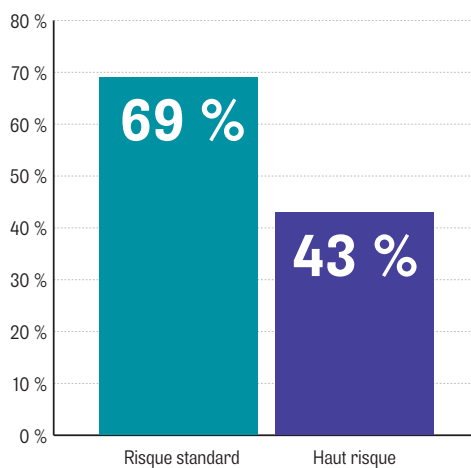
Étude prospective randomisée menée chez 329 patients allogreffés dont 110 ont développé un GvHD aiguë de grade II à IV

Le groupe Minnesota «MAGIC» a récemment défini la GvHD aiguë de Risque Standard (SR) et de Haut Risque (HR) avec un nouveau score établi grâce aux données d'une cohorte multicentrique de 1723 patients. Les « hauts risques » représentaient 16 % des patients et concernaient les atteintes cutanées de grade IV, les atteintes gastro-intestinales ou hépatiques de grades III-IV, ainsi que les atteintes cutanées de grade  $\geq$ III associées à une atteinte gastro-intestinale ou hépatique de grade II à IV. Comparés aux patients de «risque standard» (Figure 3), les patients atteints de GvHD aiguë HR sont moins susceptibles de répondre à la corticothérapie, et ont 2 fois plus de risque de mortalité liée au traitement (hors rechute) (Figures 4 et 5). <sup>12</sup>

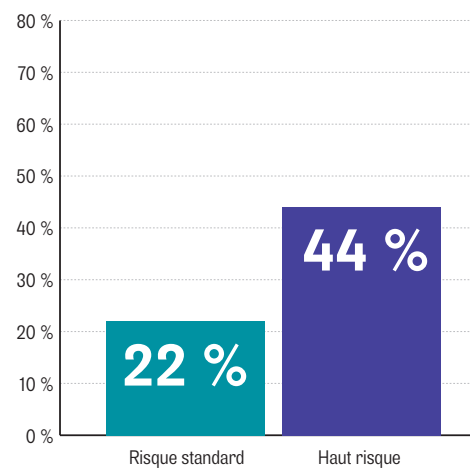
**FIGURE 3. DÉFINITION DE LA GvHD AIGÜE DE RISQUE STANDARD SELON L'ATTEINTE DES ORGANES (COHORTE DE 1723 PATIENTS) <sup>12</sup>**



**FIGURE 4. TAUX DE RÉPONSE GLOBALE AU TRAITEMENT DE LA GvHD À 28 JOURS (ORR) <sup>7</sup>**



**FIGURE 5. TAUX DE MORTALITÉ SANS RECHUTE SOUS TRAITEMENT DE LA GvHD À 6 MOIS (NRM) <sup>7</sup>**



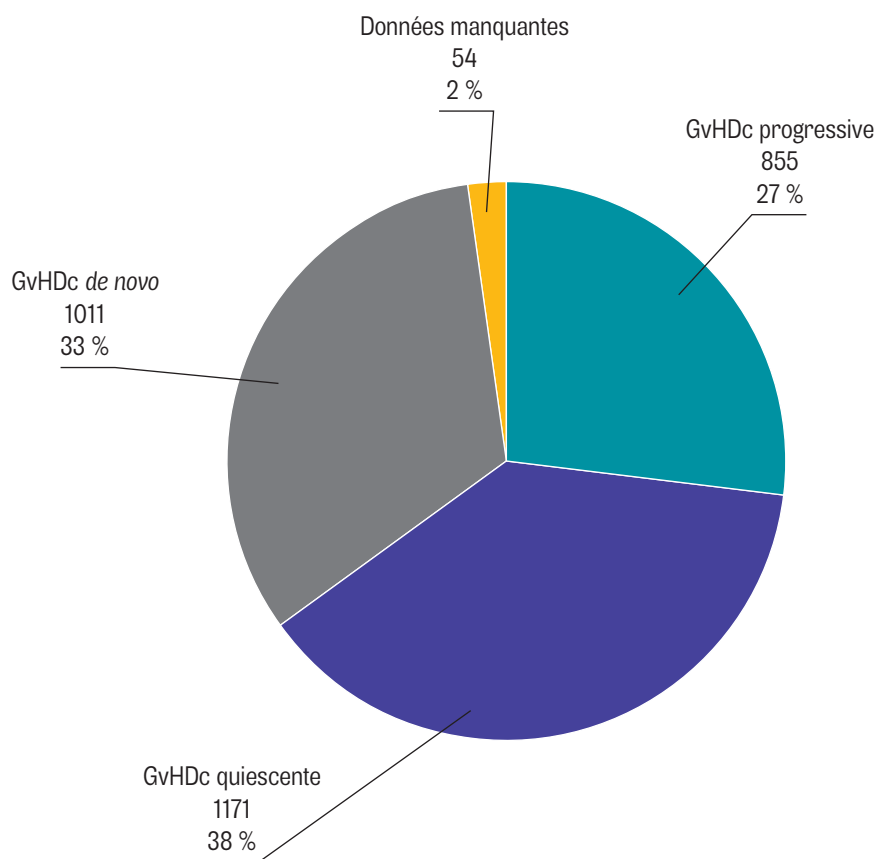
→ **La GvHD chronique (GvHDc)** peut quant à elle intervenir à n'importe quel moment suivant la greffe et présente des caractéristiques distinctes, comme des manifestations lichéniformes buccales ou vaginales, une sécheresse oculaire, une dépigmentation cutanée, une sclérodermie, une bronchiolite oblitérante ou encore une atteinte sclérotique du tissu. <sup>5,13</sup> Elle est la complication à long-terme la plus fréquente suite à une allogreffe. <sup>5</sup> Comme la GvHD aiguë, l'incidence de la GvHDc est très variable selon les séries, et dépend également du type de greffe, des caractéristiques du patient, et des traitements prophylactiques : elle concernerait environ 10 à 70 % des receveurs, avec une moyenne de 40 % pour les greffes géno-identiques et de 60 % des greffes non-apparentées. <sup>2,5,7</sup>

Les manifestations cliniques et histologiques de la GvHDc peuvent survenir dès 40 à 50 jours post-greffe, la plupart des cas étant diagnostiqués au cours de la 1<sup>ère</sup> année suivant la greffe. <sup>2,5</sup> Toutefois, 5 à 10 % des patients affectés développent des signes ou des symptômes encore plus tardifs. <sup>5</sup> Cliniquement, la GvHDc est un syndrome touchant plusieurs organes et impliquant une inflammation ou une fibrose des tissus qui entraîne souvent une dysfonction permanente de l'organe atteint. <sup>5</sup>

Au début, de nombreux patients présentent une éruption cutanée inflammatoire, une sensibilité ou une sécheresse buccale, des yeux irrités ou secs. L'élévation des transaminases et une éosinophilie sont également fréquentes. Le diagnostic clinique ou biopsique de la GvHDc permet de différencier une forme limitée et une forme étendue de la maladie, ainsi que des formes dites mineures, modérées et sévères. <sup>2</sup>

On distingue également trois catégories selon le mode d'apparition (Figure 6) <sup>2,5,13</sup> :

- La GvHDc **à début progressif**, qui est la continuation de la GvHD aiguë. Elle concerne 20 à 30 % des formes de GvHDc et présente un pronostic défavorable
- La GvHDc **quiescente** (ou « interrompue »), qui se développe après une GvHD aiguë. Elle représente 30 à 40 % des cas, voire jusqu'à 70 % en cas de donneur non-apparenté
- La GvHDc **de novo**, qui se développe sans GvHD aiguë préalable. Elle constitue environ 30 % des formes de GvHDc et son pronostic de survie est plus favorable.

FIGURE 6. CARACTÉRISTIQUES DE LA GvHDc – 2004/2007 – N = 3091<sup>14</sup> :

Données obtenues entre 2004 et 2007 portant sur 3 091 patients. Au total, cette étude internationale multicentrique a été réalisée pendant 12 ans divisés en trois intervalles (de 1995 à 1999, de 2000 à 2003 et de 2004 à 2007) et a inclus 26 563 patients répartis dans plus de 500 centres.

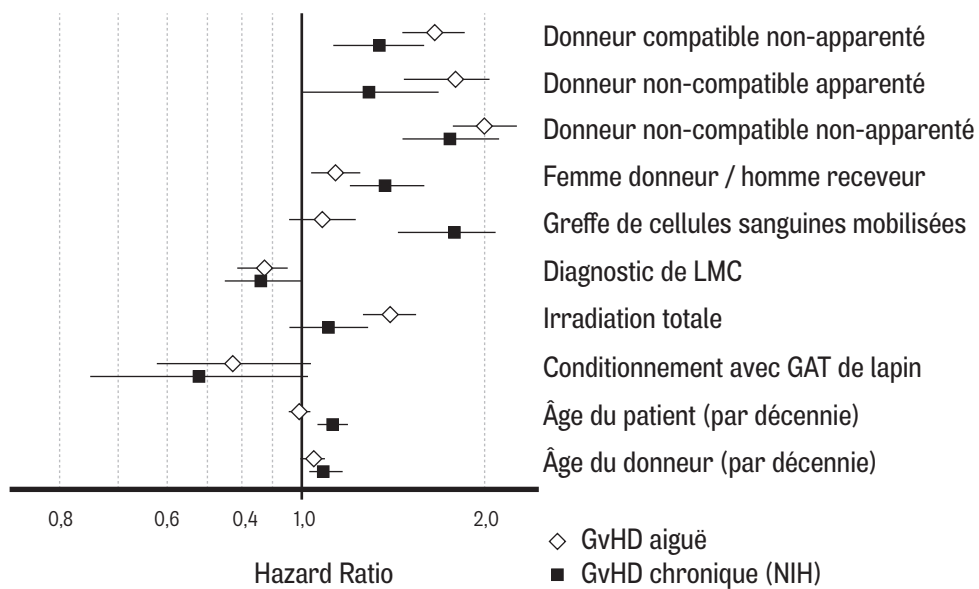
## EN PRATIQUE

Dans la mesure où il n'existe aucun biomarqueur diagnostique validé et que les échantillons anatomo-pathologiques peuvent être difficiles à obtenir, la plupart des évaluations de la GvHDc sont basées sur l'examen clinique et l'interrogatoire du patient.<sup>5</sup>

**Le syndrome « overlap »** (ou de chevauchement) correspond à la présence d'une ou plusieurs manifestations aiguës chez un patient diagnostiqué avec une GvHDc. Ces manifestations peuvent être présentes au diagnostic initial de la GvHDc, ou peuvent se développer après celui-ci et réapparaître indépendamment de la résolution des manifestations chroniques antérieures. <sup>4</sup>

## • Facteurs de risque de survenue de la GvHD

**FIGURE 7. FACTEURS DE RISQUE MULTIVARIÉS (HR ; IC 95 %) DES GvHD AIGÜES DE GRADE II-IV (N = 2 355) ET DES GvHD CHRONIQUES NIH (N = 1 022) <sup>15</sup> :**



## EN PRATIQUE

Compatibilité HLA dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques <sup>16</sup>

### • Donneur histocompatible disponible

- Lorsque plus d'un donneur HLA compatible (HLA 10/10) est disponible : considérer les loci additionnels HLA DP, HLA-DRB3/4/5
- Considérer les caractéristiques non-HLA (en priorité l'âge du donneur (< 40 ans), éventuellement regarder la compatibilité CMV, éviter les femmes non nullipares)

### • Donneur histocompatible non disponible

- Limiter le nombre total d'incompatibilité HLA (*a minima* 9/10, haplo-identique ou unités de sang placentaire)
- Considérer la compatibilité vs un receveur allotype HLA-C ou HLA-DPB1 de faible expression : moindre risque de GvHD mais GvL (greffe vs tumeur)

L'apparition d'une GvHD aiguë est parfois le premier signe de la prise de greffe. La GvHD qui se produit sur un mode hyper-aigu, dès la première semaine post-greffe, souvent fatale dans le passé, est devenue rare depuis la mise en place des traitements préventifs et l'amélioration des techniques de typage HLA. Le délai d'apparition des premiers signes cliniques de la GvHD, qui est d'environ 3 semaines après une allogreffe géno-identique, est parfois réduit à 2 semaines après une allogreffe non-apparentée. Ce délai entre la greffe et l'apparition de la GvHD correspond à la prolifération et à la différenciation des lymphocytes T transfusés présents dans le greffon. <sup>2</sup>

Plusieurs facteurs importants contribuent au risque, au délai d'apparition et à la sévérité de la GvHD aiguë, incluant le degré de disparité des antigènes HLA entre le donneur et le receveur, l'allo-immunisation du donneur, un donneur féminin pour un receveur masculin, ainsi que le traitement utilisé en prévention de la GvHD aiguë. Des antécédents d'infection à CMV chez le receveur, le score de comorbidité élevé (HCT-CI), un conditionnement myéloablatif, un âge élevé, ainsi que l'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques peuvent également augmenter le risque (Figure 7). <sup>2,9,15</sup>

## EN PRATIQUE

Les disparités HLA au locus HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 ou HLA-DPB1 augmentent le risque de GvHD aiguë de grade III/IV. De nouvelles informations indiquent qu'en présence d'un donneur compatible aux loci HLA-A, B, C, DRB1 et DQB1 soit un donneur HLA 10/10 un test additionnel pour les loci DPB1, DRB3/4/5 peut aider à réduire le risque de GvHD (Figure 8). Plus récemment, quelques études ont montré l'impact du gène MICA sur la GvHD et la survie. <sup>16</sup>

Pour la GvHDc, les facteurs de risque les plus probants incluent des antécédents de GvHD aiguë, un greffon de cellules souches périphériques, un donneur féminin pour un receveur masculin, l'âge élevé du receveur, ainsi qu'un donneur non-apparenté ou bien incompatible. Les donneuses ayant eu au moins une grossesse étaient également associées à un risque plus élevé de GvHDc. Le statut CMV, le score de performance et la pathologie sous-jacente (LMC, SMD) semblent être de moindre influence. <sup>14,15,16</sup>

## EN PRATIQUE

L'utilisation d'un greffon de moelle osseuse plutôt qu'un greffon de cellules souches périphériques, les allogreffes après un conditionnement à toxicité réduite ainsi que le type de donneur (ex. sang placentaire) semblent réduire l'incidence, la sévérité et la résistance aux traitements de la GvHDc. <sup>5,14</sup>

**FIGURE 8. RÉSUMÉ DES CRITÈRES HLA POUR LE CHOIX DU DONNEUR <sup>16</sup> :**

Donneur non-apparenté (moelle osseuse)	Donneur non-apparenté (sang périphérique)	Donneur haplo-identique	Unités de sang placentaire
1. Limité à 1 HLA-A, B, C ou DRB1	1. Limité à 1 HLA-A, B, C ou DRB1	1. Conditionnement non-myéloablatif de greffe de CSH avec moelle osseuse et cyclophosphamide post-greffe CSH : éviter incompatibilité HLA	1. Techniques à haute (HLA-A, B) / faible (DRB1) résolution
2. DQB1 isolé possiblement toléré	2. DQB1 isolé possiblement toléré	2. KIRs peut entraîner une activité anti-leucémique	2. Considérer HLA-C (↘ greffe et ↗ NRM)
3. Éviter DBQ1 + autre incompatibilité	3. Éviter DBQ1 + autre incompatibilité		3. Sélectionner les unités de meilleure compatibilité avec des doses élevées de cellules
	4. Conditionnement à intensité réduite : 1 HLA incompatible est à haut risque		

## 2

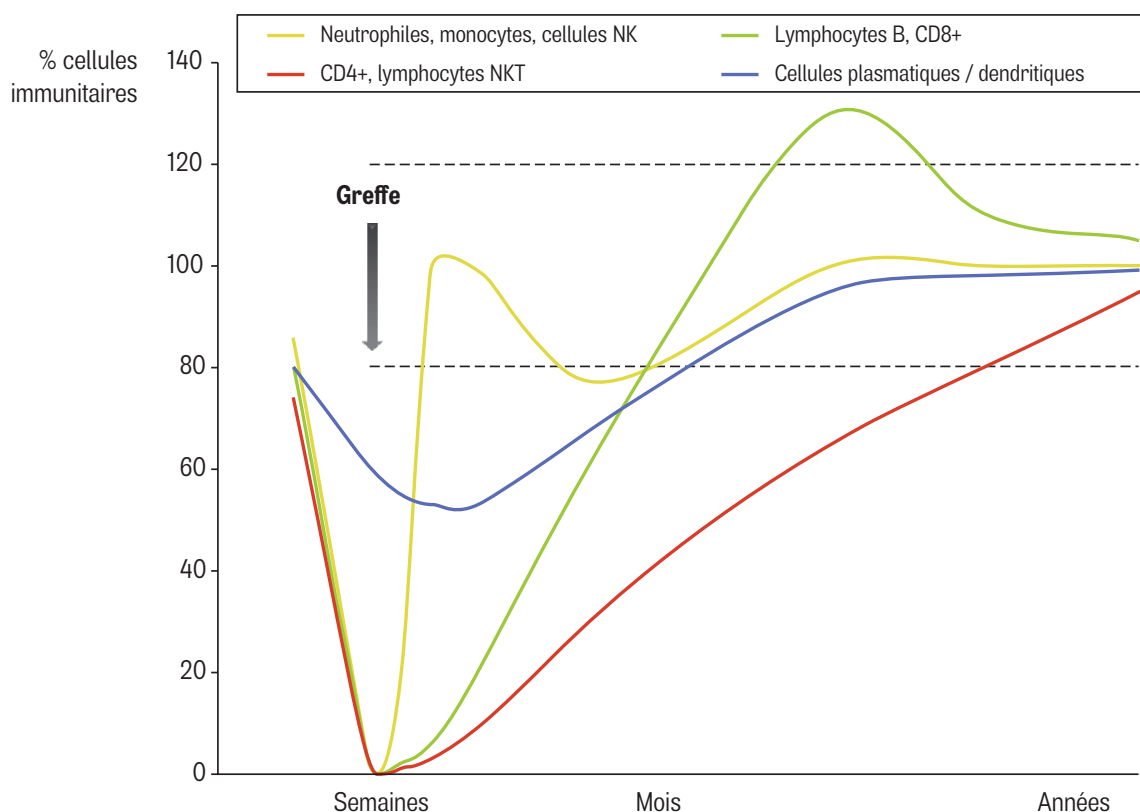
# FACTEURS DE RISQUE INFECTIEUX DANS LA GvHD

## • Reconstitution immunitaire post-allogreffe

Le conditionnement de la greffe de CSH détruit en grande partie les cellules de l'immunité du receveur. Un nouveau système immunitaire va devoir se développer après la greffe à partir des cellules du donneur. Cette reconstitution immunitaire post-greffe est lente et variable selon le type de cellules (Figure 9) <sup>17</sup>.

Les cellules myéloïdes (granuleux, monocytes) et les cellules NK, soit les cellules de l'immunité innée, se reconstituent dans le premier mois qui suit la greffe. Les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD8 et B atteignent des taux normaux en 6 à 12 mois tandis que les lymphocytes T CD4 ne rejoignent des taux normaux qu'après 12 à 24 mois <sup>17</sup>.

**FIGURE 9. CINÉTIQUE DE RECONSTITUTION DES CELLULES DE L'IMMUNITÉ APRÈS ALLOGREFFE DE CSH <sup>17</sup> :**



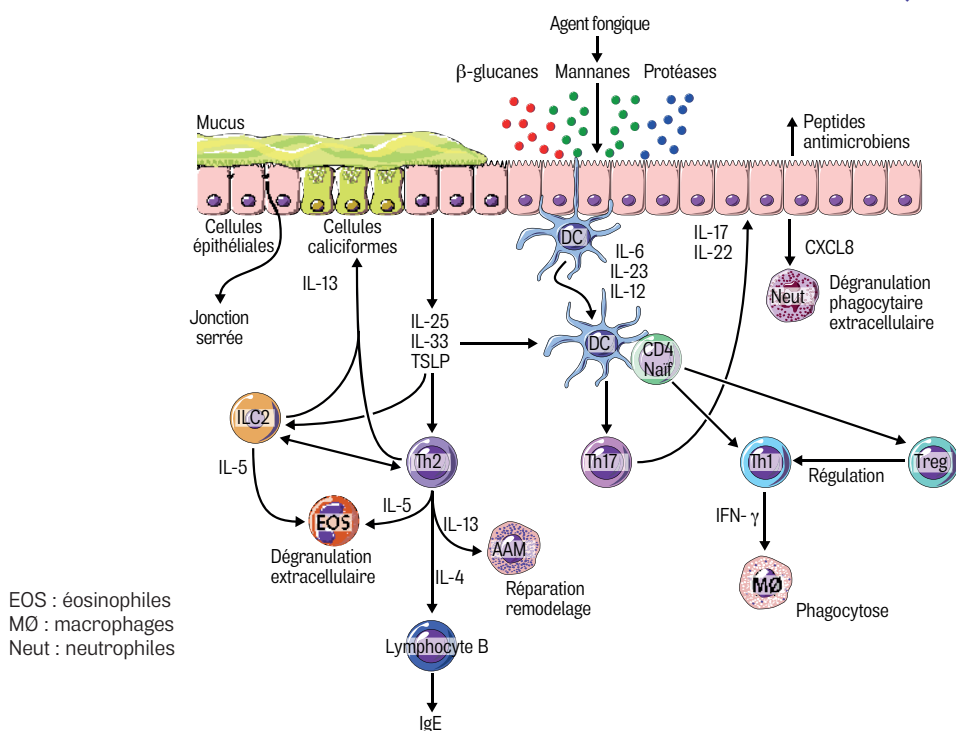
La reconstitution des cellules lymphoïdes T est initialement liée à une expansion homéostatique des lymphocytes matures du greffon secondairement complétée à partir de 3 à 6 mois post-greffe par une reconstitution thymo-dépendante, permettant la genèse de lymphocytes T naïfs à partir de précurseurs T issus des CSH<sup>18</sup>. La majorité des lymphocytes T CD4 et CD8 observés dans le sang périphérique après la greffe ont un phénotype mémoire, notamment dans les 6 à 12 premiers mois, avec un répertoire T relativement restreint<sup>17</sup>.

La cinétique de reconstitution va dépendre du type de greffon, de l'âge du patient, de l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire ou de la chimiothérapie post-greffe. Ainsi, elle sera plus rapide chez les enfants que les adultes, et avec un greffon de cellules souches périphériques, tandis qu'elle sera plus lente en cas de greffe de sang placentaire ou haplo-identique (en particulier en cas de greffe T déplétée mais également après certaines chimiothérapies post-greffe). Par ailleurs, l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire ralentit la reconstitution des lymphocytes T CD4<sup>17,19</sup>.

## • Rôle de l'immunité cellulaire innée et adaptative dans le contrôle des infections fongiques

La réponse immunitaire anti-fongique implique l'immunité innée (barrières muqueuses, système du complément, cellules phagocytaires et cellules présentatrices d'antigènes) mais également l'immunité adaptative B et T (Figure 10)<sup>20,21,22</sup>.

FIGURE 10. MÉCANISMES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-FONGIQUE<sup>20</sup> :



La première défense contre les agents fongiques sont les épithéliums des muqueuses cutanées, digestives et respiratoires en tant que barrières physiques, mais également du fait de la reconnaissance et de la phagocytose par les macrophages locaux. <sup>20,21</sup>

Certains composants des parois fongiques peuvent agir comme des signaux de dangers (PAMPs) et être reconnus par les récepteurs de ces signaux (PPR) à la surface des cellules dendritiques. <sup>21</sup> Les cellules dendritiques ainsi activées vont produire des cytokines inflammatoires et orienter les lymphocytes T CD4 vers une réponse Th1 (cytotoxique), Th17 (pro-inflammatoire et permettant le recrutement de granuleux) ou Th2 (activation des lymphocytes B et production d'anticorps) <sup>20</sup>. L'amplification de la réponse anti-inflammatoire va contribuer au recrutement de cellules phagocytaires (polynucléaires, monocytes/macrophages) qui participent à l'élimination des agents fongiques par phagocytose et dégradation par leurs systèmes enzymatiques intracellulaires. La réponse Th1 permet ainsi le développement d'une réponse cytotoxique anti-fongique par activation des macrophages mais également de lymphocytes T CD8 et NK. Le rôle de la réponse Th17 est quant à elle complexe, en favorisant aussi une réponse inflammatoire, potentiellement délétère pour les tissus <sup>20,21,22</sup>. Une activation des lymphocytes T régulateurs a été décrite, et semble importante pour contrôler l'inflammation et les dommages tissulaires <sup>22</sup>. Une réponse anticorps anti-fongique favoriserait via le complément la phagocytose des agents infectieux par les cellules phagocytaires <sup>21</sup>.

## • Conséquences de la GvHD et de ses traitements sur l'immunité et le risque infectieux fongique

La GvHD et les traitements immunosuppresseurs ont pour première conséquence d'altérer les éléments clés de la réponse immunitaire anti-infectieuse et anti-fongique. Ainsi, la GvHD altère les muqueuses et les épithéliums, et favorise la dissémination des germes et fongi <sup>17</sup>. Les corticoïdes, utilisés pour le traitement de la GvHD, ont également de multiples effets négatifs sur la réponse anti-infectieuse <sup>17</sup> :

- Inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires,
- Inhibition des molécules d'adhérence avec réduction de la migration des cellules phagocytaires aux sites inflammatoires,
- Réduction des capacités de phagocytose et de production de superoxyde (nécessaire à la destruction des agents infectieux) des cellules phagocytaires,
- Induction des endonucléases induisant l'apoptose des lymphocytes et un ralentissement de la reconstitution lymphocytaire T et B.

Les inhibiteurs de calcineurine inhibent la production du principal facteur de croissance des cellules T activées : l'interleukine-2 (IL-2). Les inhibiteurs de JAK quant à eux, de plus en plus utilisés dans le traitement de la GvHD, inhibent les voies d'activation par les cytokines des lymphocytes T<sup>7</sup>.

Par conséquent, le développement d'une GvHD et les traitements immunosuppresseurs utilisés vont altérer tous les mécanismes immunitaires de la réponse anti-infectieuse et antifongique de manière prolongée après la greffe, en théorie au minimum jusqu'à arrêt des immunosuppresseurs et restauration d'immunités innée et adaptative fonctionnelles.

# 3

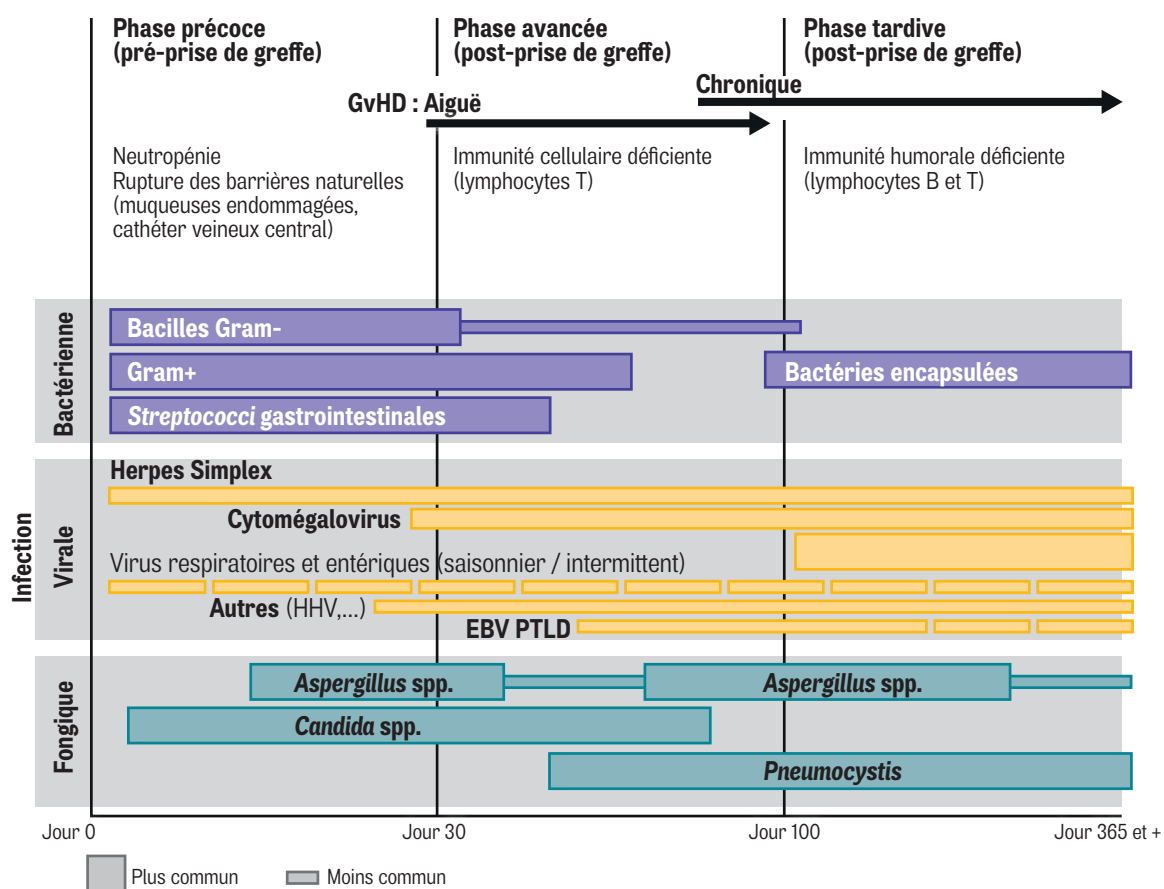
## PRISE EN CHARGE DES IFI DANS LA GvHD

### • Chronologie du risque infectieux dans la GvHD

Il est recommandé de considérer les patients présentant une GvHD comme des patients immunodéficients et à risque de complication infectieuse. Ce risque est déterminé par le délai suivant la greffe, ainsi que des facteurs incluant la compatibilité HLA entre donneur/receveur, la maladie sous-jacente, le taux de neutrophiles, l'intensité du conditionnement...<sup>23</sup>

Un modèle décrivant trois phases de risque (Figure 11) résume la chronologie infectieuse, les facteurs associés et les espèces fongiques impliquées.<sup>23</sup>

FIGURE 11. CHRONOLOGIE DU RISQUE D'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS<sup>23,24</sup> :



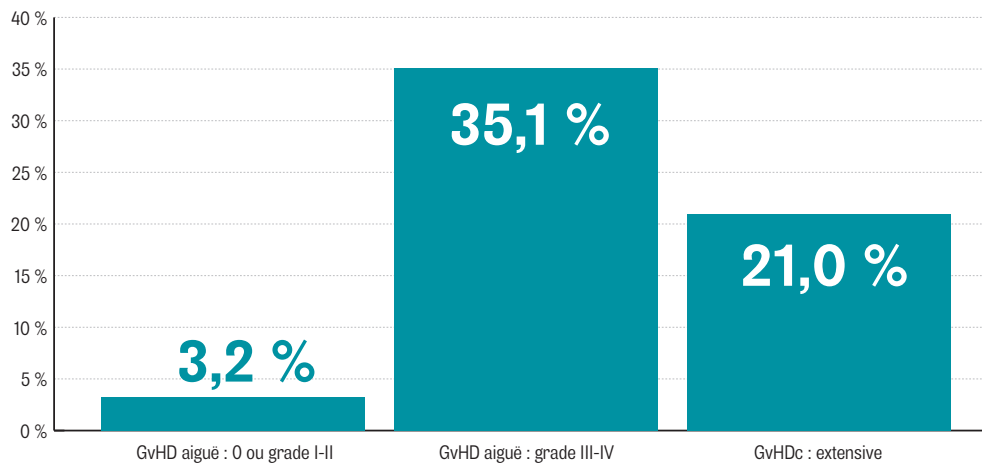
## • Incidence des IFI au cours de la GvHD

Les populations de patients présentant différentes formes et degrés de sévérité de GvHD, suite à des procédures d'allogreffe avec différents types de donneurs, ont des risques d'infection significativement différents. Par ailleurs, le lien entre GvHD et IFI reste complexe et les données de mortalité ne sont pas claires. Les comparaisons entre les études cliniques sont dès lors difficiles.<sup>8</sup>

Dans une étude prospective italienne du GITMO, l'incidence cumulée des IFI chez les patients avec GvHD aiguë était de 2,3 % après une allogreffe géno-identique, et de 10 % pour les greffes non-apparentées. Le risque infectieux était plus élevé lorsque la GvHD aiguë était suivie d'une GvHDc : respectivement 10 % des receveurs après une allogreffe géno-identique et 25 % après une allogreffe phéno-identique présenteraient une complication fongique. L'incidence cumulée d'IFI en cas de GvHDc *de novo* était quant à elle relativement faible (< 4 %), et ce, quel que soit le type de donneur.<sup>25</sup>

Le risque d'IFI était significativement supérieur chez les patients atteints de GvHD aiguë de grade III-IV par rapport au grade II, en raison du traitement (Figure 12).<sup>25</sup>

**FIGURE 12. INCIDENCE D'IFI SELON LA SURVENUE DE GvHD AIGUË OU CHRONIQUE<sup>26</sup> :**



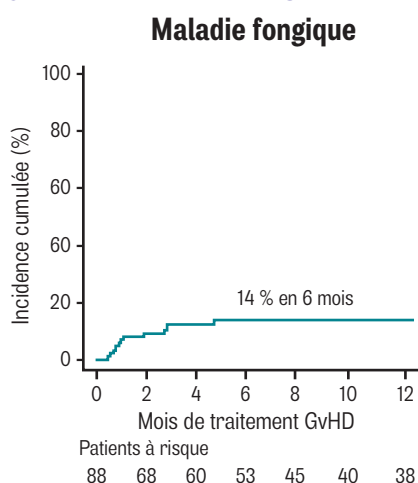
GvHD aiguë documentée chez 138 (32,9 %) patients ; GvHDc absente ou limitée chez 364 (86,5 %) patients ; GvHDc extensive chez 57 (13,5 %) patients

La présence d'IFI avant la greffe ne semble pas prédire l'apparition d'une nouvelle infection post-greffe.<sup>8</sup> En revanche, et de manière attendue, une association significative a été observée entre l'utilisation de corticoïdes à forte dose en cas de GvHD aiguë ou de GvHDc extensive, et l'apparition d'IFI.<sup>26,27</sup> L'incidence cumulée d'infections fongiques à 6 mois atteint 14 % dans certaines études (Figure 13).<sup>27</sup> Il est ainsi justifié de prévenir le développement de ces infections dès l'initiation de la corticothérapie.<sup>27</sup>

## EN PRATIQUE

Le risque d'IFI est plus élevé à partir de 50 à 55 mg/kg de corticoïdes cumulés durant les 4 premières semaines.<sup>27</sup>

**FIGURE 13. INCIDENCE CUMULÉE DES INFECTIONS INDIVIDUELLES APRÈS TRAITEMENT INITIAL DE GvHD AIGUË DE GRADE III À IV MAXIMUM<sup>27</sup> :**



## • Stratégie anti-fongique au cours de la GvHD

### Traitement prophylactique

Le schéma prophylactique anti-fongique recommandé privilégie les dérivés azolés, à poursuivre durant toute la période d'immunosuppression associée à la GvHD : à partir de 2 semaines de corticothérapie >1 mg/kg/jour (équivalent prednisone) ou d'autres traitements contre la GvHD.<sup>28,29</sup> Le GITMO préconise toutefois de limiter la prophylaxie contre les filamenteux aux patients à haut risque.<sup>28,29,30</sup>

## EN PRATIQUE

Stratification du risque et gestion des patients avec allogreffe de CSH – recommandations du GITMO <sup>28,31</sup>

• **Haut risque** → **Prophylaxie anti-filamenteux**

**Phase précoce / avancée**

- GvHD aiguë de grade III or IV (quelque soit le type de greffe)
- GvHD aiguë de grade II (si donneur non-apparenté ou donneur alternatif)
- GvHD réfractaire ou cortico-dépendante (quelque soit le type de greffe)

**Phase tardive**

- GvHD aiguë de grade III/IV persistante ou d'apparition tardive
- GvHD aiguë de grade II persistante ou d'apparition tardive (si donneur non-apparenté ou donneur alternatif)
- GvHD aiguë résistante ou cortico-dépendante persistante ou d'apparition tardive
- GvHDc extensive

• **Risque standard** → **Prophylaxie anti-Candida**

### Traitement empirique/préemptif

Pour les patients à haut risque présentant une fièvre persistante, l'administration d'un traitement empirique ou préemptif en l'absence de réponse à une antibiothérapie bien conduite après 72 heures est généralement l'approche retenue, notamment au cours de l'évaluation diagnostique et durant la réalisation des différents examens complémentaires. <sup>28,29,32</sup> Rappelons que suite à l'échec d'une prophylaxie azolée, le recours à une classe alternative active est préconisé. <sup>29,31</sup> En effet, l'exposition prolongée aux anti-fongiques, en cas de prophylaxie notamment, est une cause majeure de développement des résistances acquises, possiblement responsable de l'échec du traitement. Or les cycles répétés de chimiothérapie et/ou les greffes de CSH impliquent généralement de longues expositions aux agents anti-fongiques. Les neutropénies chimio-induites limitent par ailleurs la réponse pharmacodynamique à ces traitements et imposent également des stratégies thérapeutiques prolongées. Enfin, les pharmacocinétiques non linéaires de certains traitements tels que les azolés peuvent également favoriser l'apparition d'une résistance. <sup>33</sup> Il est ainsi recommandé d'établir rapidement un diagnostic avec la réalisation d'une imagerie de type TDM et la réalisation d'une bronchoscopie avec LBA (associé parfois à une biopsie guidée par CT pour les lésions pulmonaires périphériques, bien qu'en pratique le taux de plaquettes ne le permette que rarement), et d'effectuer des tests de sensibilité sur les isolats mycotiques. Les niveaux d'azolés sériques devraient également être vérifiés si un monitoring a été mis en place. <sup>29</sup>



# CONCLUSION

Le dysfonctionnement du système immunitaire induit par la GvHD et l'immunodépression secondaire au traitement de la GvHD (corticoïdes, inhibiteurs de calcineurine, etc.) provoquent un déficit profond de l'immunité T. Or cette dernière joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire face aux infections fongiques. Afin de réduire la survenue et l'impact des IFI, il est essentiel d'adapter la prise en charge prophylactique et thérapeutique en considérant les facteurs de risques tels que la maladie hématologique, son pronostic, le délai entre le diagnostic et la greffe, le type de conditionnement, le type de greffon et de donneur, ainsi que la forme de GvHD.<sup>25</sup> Il est également nécessaire de surveiller de très près l'évolution de ces patients afin de détecter rapidement une infection fongique qui se développerait malgré une prophylaxie bien conduite, auquel cas un diagnostic rapide devra être posé afin de choisir l'anti-fongique le plus adapté à la situation.

## Acronymes

<b>AAM</b> = alternatively activated macrophages	<b>IL</b> = interleukine
<b>ATG</b> = globulines anti-thymocytes	<b>KIR</b> = killer immunoglobulin receptor
<b>CD</b> = cluster de différenciation	<b>LBA</b> = lavage broncho-alvéolaire
<b>CMV</b> = cytomégalovirus	<b>LMC</b> = leucémie myéloïde chronique
<b>DRB1</b> = isotype DR B1	<b>MAGIC</b> = Mount Sinai Acute GvHDD International Consortium
<b>DQB1</b> = gène DQB allèle 1	<b>NIH</b> = National Institutes of Health
<b>EBV</b> = Epstein-Barr virus	<b>NK</b> = natural killer
<b>GCSH</b> = greffe de cellules souches hématopoïétiques	<b>NRM</b> = mortalité sans rechute (non-relapse mortality)
<b>GI</b> = gastro-intestinal	<b>ORR</b> = taux de réponse globale (overall response rate)
<b>GITMO</b> = Italian Group for Bone Marrow Transplantation	<b>PAMPs</b> = pathogen associated molecular patterns
<b>GvHD</b> = réaction du greffon contre l'hôte	<b>PPR</b> = pattern recognition receptor
<b>GvHDc</b> = réaction du greffon contre l'hôte chronique	<b>PTLD</b> = posttransplant lymphoproliferative disorder
<b>HHV</b> = herpès virus humain	<b>CSH</b> = cellules souches hématopoïétiques
<b>HLA</b> = antigènes des leucocytes humains (human leukocyte antigen)	<b>SR</b> = risque standard (Standard risk)
<b>HR</b> = haut risque (high risk)	<b>SMD</b> = syndrome myélodysplasique
<b>IFI</b> = infection fongique invasive	<b>TH</b> = lymphocytes T auxiliaires (T helper)
<b>IFN</b> = interféron	<b>TNF</b> = facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor)

## Références bibliographiques

1. Khoury HJ, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica*. 2017;102(5):958-966.
2. Martin P, Aulagner G. La réaction du greffon contre l'hôte. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 2009;5(20):29-35.
3. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood*. 2014;124(3):363-73.
4. Jagasia MH, 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.
5. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(1):30-37.
6. Harris AC, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GvHDD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4-10.
7. Hill L, et al. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(1):21-46.
8. Miller HK, et al. Infectious Risk Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Complicated by Acute Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(3): 522-528.
9. El-Jawahri A, et al. Improved Treatment-Related Mortality and Overall Survival of Patients with Grade IV Acute GvHDD in the Modern Years. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):910-8.
10. Ratanatharathorn V, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303-14.
11. Ghimire S, et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol*. 2017;8:79.
12. MacMillan ML, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):761-7.
13. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215-33.
14. Arai S, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):266-74.
15. Flowers ME, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.
16. Petersdorf EW. Which factors influence the development of GvHDD in HLA-matched or mismatched transplants? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4):333-335.
17. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2012 Jul;19(4):324-35.
18. Toubert A, et al. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens*. 2012 Feb;79(2):83-9.
19. Bosch M, et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012 Nov;14(10):1258-75.
20. Bartemes KR, Kita H. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):353-363.
21. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(1):1-23.
22. Romani L. Cell mediated immunity to fungi: a reassessment. *Med Mycol*. 2008 Sep;46(6):515-29.
23. Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):453-5.
24. Schmidt S, et al. Immunotherapeutic strategies against mucormycosis in haematopoietic stem cell transplantation. *Mycoses*. 2014;57 Suppl 3:8-12.
25. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(6):459-65.
26. Liu YC, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(4):567-74.
27. Matsumura-Kimoto Y, et al. Association of Cumulative Steroid Dose with Risk of Infection after Treatment for Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1102-1107.
28. Sahin U, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016;22(8):505-14.
29. Patterson TF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
30. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):239-244.
31. Maertens J, et al. Update ECIL 5, Primary Antifungal Prophylaxis, September 19-21, 2013. Consulté le 28/02/2018 @<https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf>
32. Maertens J, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *BMT* 2011;46:709-18.
33. Gamaletsou MN, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. *Turk J Haematol*. 2018;35(1):1-11.



GILEAD SCIENCES

S.A.S. au capital de 76 224,50 Euros

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt

Tel +33 (0)1 46 09 41 00 Fax : +33 (0)1 46 09 41 06 [www.gilead.com](http://www.gilead.com)

SIREN 391 360 971 RCS Nanterre – APE 4646 Z

TVA intracomm.FR 663 913 609 71