



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N° : 408

PRISE EN CHARGE DE LA GVH CHRONIQUE DANS LE  
SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE DE L'HMIMV-RABAT:  
À PROPOS DE 11 CAS

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2020*

PAR :  
**Monsieur Othman DOGHMI**  
*Né le 24 Juillet 1995 à Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Leucémies aiguës - Myélodysplasies - Allogreffe - GVH chronique

**Membres du Jury :**

**Madame Malika ESSAKALLI**

Professeur d'Immunologie

**Président**

**Monsieur Kamal DOGHMI**

Professeur d'Hématologie Clinique

**Rapporteur**

**Monsieur Mohammed BELMEKKI**

Professeur d'Ophtalmologie

**Juge**

**Monsieur Mohamed OUKABLI**

Professeur d'Anatomo-Pathologie

**Juge**

**Monsieur El Mehdi MAHTAT**

Professeur Assistant en Hématologie Clinique

**Co-rapporteur**

سُبْحَانَكَ يَا عَزِيزًا

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ (31)

سورة البقرة الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION:**

***Doyen*** Professeur Mohamed ADNAOUI

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :***

Mr. Mohamed KARRA

**1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**  
**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u><i>Clinique Royale</i></u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u><i>Di r. du Centre National PV Rabat</i></u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique

\*Enseignants Militaires

Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI  
Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL  
Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine

\*Enseignants Militaires

Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la  
FMPA

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique

Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI Chafiq  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar.-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al  
Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie

\*Enseignants Militaires

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. IAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALIADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*

\*Enseignants Militaires

Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.  
Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation

Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUI.AADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACH Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Ota-Rhine-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardia-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

\*Enseignants Militaires

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELIAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo- Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardia vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie

\*Enseignants Militaires

Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa "\*\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT AIJ Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. IAMSAOURI Jamal \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

\*Enseignants Militaires

Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BEIAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie, Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina

Pharmacologie  
Toxicologie

\*Enseignants Militaires

Pr.AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr.AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BEIAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSNGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique

\*Enseignants Militaires

Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim \*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEA.IDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OUIAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELIAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignants Militaires

Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. IAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAIDRISSI Karim\*

Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa  
*PROFESSEURS AGREGES:*

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O. R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale

\*Enseignants Militaires

Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\*Enseignants Militaires

## 2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

### PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMP*



# DEDICACES



À

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*À*  
*SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI*  
*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.*  
*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*À  
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE  
MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*À  
SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège*

*À  
TOUTE LA FAMILLE ROYALE*

PAPA

*Tu as été et seras toujours mon modèle*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*J'espère t'avoir rendu fier.*

*Je t'aime*

MAMAN

*Aucun mot ne pourrait assez te remercier pour tous tes sacrifices.*

*Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours et que tu sois fière de ton fils.*

*Je t'aime*

NIZAR

*Mon cher petit frère, présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

### SOUHA, MA FIANCÉE

*Aucune dédicace ne saurait traduire mes sentiments et ma gratitude envers toi.*

*Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, les plus difficiles aussi cependant tu as toujours été à mes côtés pour m'épauler.*

*Je te remercie pour tout l'amour et l'affection dont tu m'as toujours comblée.*

*Je t'aime.*

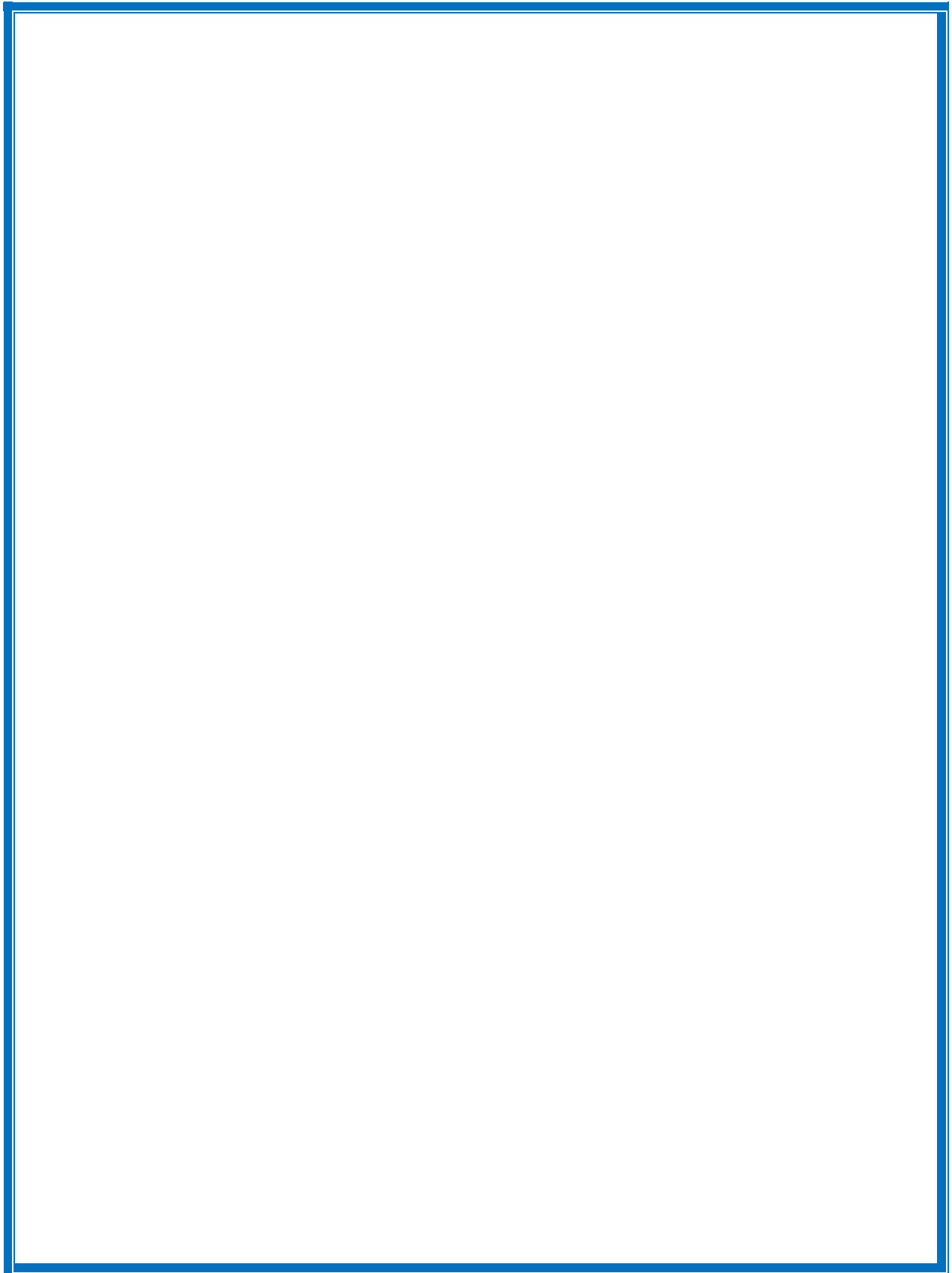
### A MES GRANDS-PARENTS

*Je vous dédie cette thèse en témoignage, de gratitude, d'estime, et d'attachement.*

*Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.*

### A MES ONCLES, TANTES ET COUSINS

*Je vous témoigne de ma profonde affection et ma reconnaissance d'avoir toujours eu une haute opinion de moi. Je suis porté par vos encouragements et votre soutien.*



*A MES BEAUX PARENTS*

*Vous m'avez accueillis les bras ouverts.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime  
envers vous.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous donne la santé, le bonheur  
et la longue vie.*

*A MES AMIS : ELIAS, AMINE, YASSIR, YOUNES, EDDY, SALIM,  
MEHDI .....*

*Vous êtes ma source inépuisable de bonheur. Merci pour tous les moments que  
nous avons partagé ensemble. Je sais que je peux compter sur chacun de vous.*

*Vous êtes les meilleurs.*



# REMERCIEMENTS



À notre Maître et Présidente du jury

Madame Malika ESSAKALI

Professeur d'immunologie

Chef de Service de transfusion, d'Immologie,

banque de tissus et cellules à l'Hôpital d'enfants de Rabat

*Chère Maître,*

*je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude ainsi que l'immense honneur  
que vous nous*

*faites en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Veillez accepter chère professeur, par ce travail, nos sincères remerciements et  
toute l'estime que nous vous portons.*

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Chef de Service d'Hématologie Clinique

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

*Cher Maître,*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour votre bienveillance et votre belle  
générosité.*

*Merci pour la chance que vous m'avez accordé d'être votre thésard et de  
mener à vos côtés ce travail. Vous avez toujours été présent pour me soutenir  
sur tous les plans, renforçant ainsi en moi l'envie de me dépasser et créant en  
moi l'espoir d'effectuer encore plus de travaux auprès de vous.*

*J'apprécie énormément votre souci du travail bien fait et votre façon de tirer le  
meilleur de vos étudiants.*

*Permettez-moi de vous dire que j'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre  
direction.*

*Veillez croire cher Maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et  
ma grande estime.*

À notre Maître et Juge

Monsieur Mohammed BELMEKKI

Professeur d'Ophthalmologie

CHU Rabat

*Cher Maître,*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

À notre Maître et Juge

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomo-Pathologie

Chef de Service d'Anatomo-Pathologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

*Cher Maître,*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette  
thèse.*

*Nous vous remercions de votre collaboration et votre soutien.*

*Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.*

À notre Maître et Co-Rapporteur de thèse  
Monsieur El Mehdi MAHTAT  
Professeur Assistant d'Hématologie Clinique  
Service d'Hématologie Clinique  
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

*Cher Maître,*

*C'est un honneur et un grand plaisir pour moi d'avoir réalisé ce travail sous votre encadrement. Je ne saurais vous remercier d'avoir accepté de m'encadrer et du temps que vous m'avez consacré.*

*J'ai pu apprécier à vos qualités de pédagogue et votre esprit didactique, tout aussi bien que votre bonne humeur, votre rigueur et votre dynamisme.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.*

*Je dédie ce travail à toute l'équipe de Médecine interne A d'Avicenne, pour  
votre accueil chaleureux, votre aide précieuse, votre sympathie et votre  
professionnalisme.*

*J'ai beaucoup appris durant mon stage dans votre service qui m'a vraiment  
marqué et que je souhaite rejoindre dans un avenir très proche.*

*Professeur Mohamed ADNAOUI*

*Professeur Zoubida TAZI MEZALEK*

*Professeur Hicham HARMOUCHE*

*Professeur Mouna MAAMAR*



**LISTE DES  
ABREVIATIONS**



<b>ATG</b>	: Antithymocyte-globulin
<b>BSX</b>	: Busulvex
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CPA</b>	: Cellule présentatrice d'antigène
<b>CPM</b>	: Cyclophosphamide
<b>Csa</b>	:Ciclosporine
<b>CSH</b>	: Cellules souches hématopoïétiques
<b>CSP</b>	: cellules souches périphériques
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>Fluda</b>	: Fludarabine
<b>GCSF</b>	: Granulocyt colony stimulating factor
<b>GVHD</b>	: graft versus host disease
<b>HPN</b>	: hémoglobinurie paroxystique nocturne
<b>IFI</b>	: Infection fongique invasive
<b>IRI</b>	: Infection respiratoire
<b>IRS</b>	: Infection respiratoire supérieure
<b>ISRS</b>	:Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
<b>LAB</b>	: Leucémie aigue biphénotypique
<b>LAL</b>	: leucémie aigue lymphoblastique
<b>LAM</b>	: Leucémie aigue myéloblastique*
<b>LMC</b>	: leucémie myéloïde chronique
<b>MMF</b>	: mycophénolate mofétil
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health

<b>OS</b>	: overall survival
<b>PFS</b>	: progression free survival
<b>PS</b>	: Performans status
<b>RC</b>	: Réponse complète
<b>RP</b>	: Réponse partielle
<b>SAL</b>	: Serum anti-lymphocytaire
<b>SMP</b>	: Syndrome myéloprolifératif
<b>TBI</b>	: Total body Irradiation
<b>TBI</b>	: Total body irradiation
<b>TGF</b>	: Tumor growth factor
<b>USP</b>	: unité de sang placentaire
<b>VRS</b>	: Virus respiratoire syncytial



# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Indications de l'allogreffe.....	12
Figure 2 : Type de conditionnement utilisé durant l'étude .....	14
Figure 3 : Incidence cumulée de la survie globale.....	20
Figure 4 : Incidence cumulée de la survie sans la maladie .....	21
Figure 5 : Incidence cumulée de la survie globale chez les patients avec et sans GVHa.....	22
Figure 6 : Incidence cumulée de la survie sans rechute chez les patients avec et sans GVHa.....	23
Figure 7 : la survie globale chez les patients avec et sans GvH chronique .....	24
Figure 8 : la survie sans rechute chez les patients avec et sans GvHc.....	24
Figure 9 : Avancées dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ....	30
Figure 10 : Comparaison de l'incidence de la GVH dans le temps entre 1995-1999,2000-2003 et 2004-2007 .....	32
Figure 11 : Physiopathologie de la GVH chronique .....	34
Figure 12 : Nombre de publications sur les traitements de seconde ligne de la GVHD chronique .....	44
Figure 13 : Impact du statut sérologique EBV du donneur/receveur sur l'incidence cumulative de la GVH chronique à 2ans.....	53
Figure 14 : Fréquence des infections selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH Hematologie vol. 23 n8 2, mars-avril 2017 .....	61
Figure 15 : Impact de la GVHc sur la rechute en post allogreffe .....	62

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Grading de la GVHa.....	6
Tableau 2: Critère diagnostiques de la GVHc selon la NIH 2014.....	6
Tableau 3: Grading de la GVH chronique .....	7
Tableau 4: Définition de la réponse au traitement immunosuppresseur.....	8
Tableau 5: atteintes cliniques de la GVHc et traitement de première et deuxième ligne .....	18
Tableau 6: Symptômes et Signes cliniques de la GVH chronique .....	38
Tableau 7: Schéma de dégression de Corticothérapie au cours du traitement de la GVHc.....	41
Tableau 8: Mesures préventives et curatives des atteintes spécifiques d'organes .....	49
Tableau 9: Dépistage et suivi de GVHc.....	65



# **Sommaire**



<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Patients et Méthode.....</b>	<b>4</b>
I. Description de l'étude .....	5
1. Définitions.....	5
1.1. Évaluation de la GVH.....	5
1.2. Définition des réponses aux traitements de la GVH: .....	8
1.3. Définition de la survie sans rechute.....	9
1.4. Définition de la survie globale.....	9
2. Analyse statistique .....	9
<b>Résultats .....</b>	<b>10</b>
I. Caractéristiques des patients greffés.....	11
1. Age .....	11
2. Sexe .....	11
3. Performans Status .....	11
4. Indications de la greffe.....	11
II. Caractéristiques de la greffe des cellules souches hématopoïétiques .....	13
1. Donneur.....	13
2. Type de greffon.....	13
3. Conditionnement.....	13
4. Prophylaxie GVHD.....	14
III. Caractéristiques de la GVH chronique .....	15
1. Incidence .....	15
1.1. Incidence selon l'indication de greffe.....	15
1.2. Incidence selon la source du greffon .....	15

1.3. Incidence selon le conditionnement.....	15
1.4. Incidence selon le type de donneur.....	15
2. Présentation clinique.....	16
3. Sévérité de la GVHc .....	16
4. Prise en charge .....	16
5. L'analyse de survie .....	19
5.1. La survie globale post-allogreffe (OS) .....	19
6. La survie sans rechute En fonction de la GVH.....	21
6.1. GVH aiguë .....	22
6.2. GVH chronique.....	23
<b>Discussion .....</b>	<b>25</b>
I. Historique de l'allogreffe de cellules souches.....	26
II. GVH chronique .....	30
1. Physiopathologie de la GVH chronique .....	32
2. Prévention de la GVH chronique.....	35
3. Diagnostic et Classification de la GVH chronique.....	36
4. Traitement de la GvH chronique .....	40
5. GVH, déficit immunitaire et risque infectieux .....	50
6. GVH et Survie.....	61
7. Dépistage et Suivi de la GVHc .....	63
<b>Conclusion .....</b>	<b>66</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>66</b>
<b>Référence .....</b>	<b>66</b>



# **Introduction**



L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une immunothérapie cellulaire qui représente une arme incontournable dans les hémopathies malignes et certaines pathologies non malignes dysimmunitaires comme l'aplasie médullaire, les hémoglobinopathies et les déficits immunitaires congénitaux (1).

Depuis ses débuts l'allogreffe a connu de profondes évolutions, conduisant à une expansion de ses indications. Les raisons de cette augmentation sont variées : la diversification des sources de CSH, la mise en place de conditionnements d'intensité réduite compatibles avec la réalisation de greffe chez des patients âgés et/ou fragiles.

L'allogreffe de CSH a une double action anti-tumorale grâce à la fois à la chimiothérapie intensive précédant la greffe appelé conditionnement qui éradique les cellules tumorales résiduelles, et de l'effet immunologique rémanent encore appelé effet GVL (Graft versus Leukemia/Lymphoma).

Il existe plusieurs types de conditionnements, dont le rôle principal est d'assurer (1)(2):

- L'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon et à la prévention du rejet de greffe.
- La destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte, visant à supprimer le clone malin.

Bien que l'allogreffe des CSH contribue à la prolongation de survie des patients atteints d'hémopathies malignes, elle reste associée à une morbidité importante, aussi bien à court terme qu'à long terme, essentiellement due à et la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) (1,2).

La maladie du greffon contre l'hôte complique 30% des greffes géno-identiques et jusqu'à 80% des greffes à partir de donneurs non apparentés. Sa fréquence est directement liée au type de conditionnement utilisé et à l'origine du greffon. La GVH est également responsable de 10 à 15% décès post-allogreffe. (1)

On distingue schématiquement la GVH aigue qui survient avant J100 de la greffe et la GVH chronique qui a apparait au-delà de J100 et qui se caractérise par des manifestations cliniques et biologiques spécifiques à cette entité.

La prise en charge de la GVH chronique nécessite une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, afin de pouvoir assurer une approche thérapeutique globale, rapide et adaptée à chaque patient.

### **Objectif du travail**

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer la prise en charge des patients atteints d'une GVH chronique dans le Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire Mohammed V, et comme objectif secondaire d'évaluer rétrospectivement l'impact de la GVH chronique sur la survie des patients.



# **Patients et Méthode**



# **I. Description de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique.

## **Critères d'inclusion :**

Tous les patients suivis au sein du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire Mohamed V ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH et présenté des signes cliniques en faveur d'une GVH chronique post-allogreffe des CSH entre Janvier 2013 et Décembre 2018.

Tous les patients ont été greffés à l'Hôpital Militaire d'Instruction des Armées (HIA Percy) à Paris. Le suivi post-allogreffe à partir de J100 a été assuré par l'équipe d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed de Rabat.

Tous les patients qui ont rechutés ou sont décédés avant J100 de la greffe ou dont le recul post-greffe était inférieur à 3 mois au moment du recueil des données ont été exclus.

## **1. Définitions**

### **1.1. Évaluation de la GVH**

- La GVH aigüe a été diagnostiquée et évaluée selon un système de grading composé de quatre grades selon les données clinico-biologiques.

**Tableau 1: Grading de la GVHa**

Grade	Cutané	Digestif	Hépatique
I	érythème maculo-papuleux	Diarrhées 30ml/kg/j	> BiliT = 34-50 $\mu$ mol/l
II	érythème maculo-papuleux 25-50%.	Diarrhées >60ml/kg/j	BiliT = 51-102 $\mu$ mol/l
III	érythème maculo-papuleux >50%.	Diarrhées 90ml/kg/j	60- BiliT = 103-255 $\mu$ mol/l
IV	Syndrome de Lyell	Douleurs+/-ileus, Hémorragie digestive	BiliT > 255 $\mu$ mol/l

La GVH chronique a été évaluée chez les patients selon les critères du diagnostic et sévérité NIH 2014 (tableau 2)

**Tableau 2: Critère diagnostiques de la GVHc selon la NIH 2014**

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

Le diagnostic de GVHc nécessite la présence d'au moins un signe diagnostique ou au moins un 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.

La sévérité de la GVHD a été évaluée pour chaque organe séparément en utilisant l'échelle de gravité du consensus NIH :

- 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 :

**Tableau 3: Grading de la GVH chronique**

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

## 1.2. Définition des réponses aux traitements de la GVH

- La cortico-résistance / dépendance étaient définies de la façon suivante:
  - Progression à 2 semaines de traitement ;
  - Stabilité à 4–8 semaines de traitement ;
  - Absence de rémission complète ou réponse quasi-complète à 3mois ;
  - Incapacité de réduire la dose de prédnisone à moins de 0,5 mg/kg/j;
  - Récidive 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 deux.
  
- La réponse aux traitements immunosuppresseurs est évaluée par la répétition du score NIH tous les 3 mois, organe par organe.

**Tableau 4: Définition de la réponse au traitement immunosuppresseur**

<b>Rémission complète (RC)</b>	résolution complète de toutes les manifestations dans tous les organes
<b>Rémission partielle (RP)</b>	RP d'au moins un organe, sans progression d'un autre organe
<b>GvH Stable</b>	ni RC ni RP ni réponse dissociée ni progression
<b>Réponse dissociée</b>	RC/RP dans un organe + progression dans un autre organe

### **1.3. Définition de la survie sans rechute**

La survie sans rechute est définie comme la durée entre J0 de la greffe et la survenue de la rechute.

### **1.4. Définition de la survie globale**

Définie comme la durée entre J0 de la transplantation et la survenue de décès quel que soit la cause.

## **2. Analyse statistique**

Les données ont été analysées par le logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart type ou médiane et extrêmes. Celles qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

La courbe de Kaplan Meier a été utilisée pour évaluer survie globale et de la survie sans rechute des patients et le test Log Rank a été utilisé pour évaluer l'impact de la GVH sur la survie.



# Résultats



Sur 29 patients analysés ayant bénéficiés d'une allogreffe de CSH, onze patients ont présenté une GVH chronique.

## **I. Caractéristiques des patients greffés**

### **1. Age**

L'âge médian des patients était de 33 ans [15 ; 60 ans].

### **2. Sexe**

La répartition selon le sexe était homogène, avec un sexe ratio H/F de 1,07.

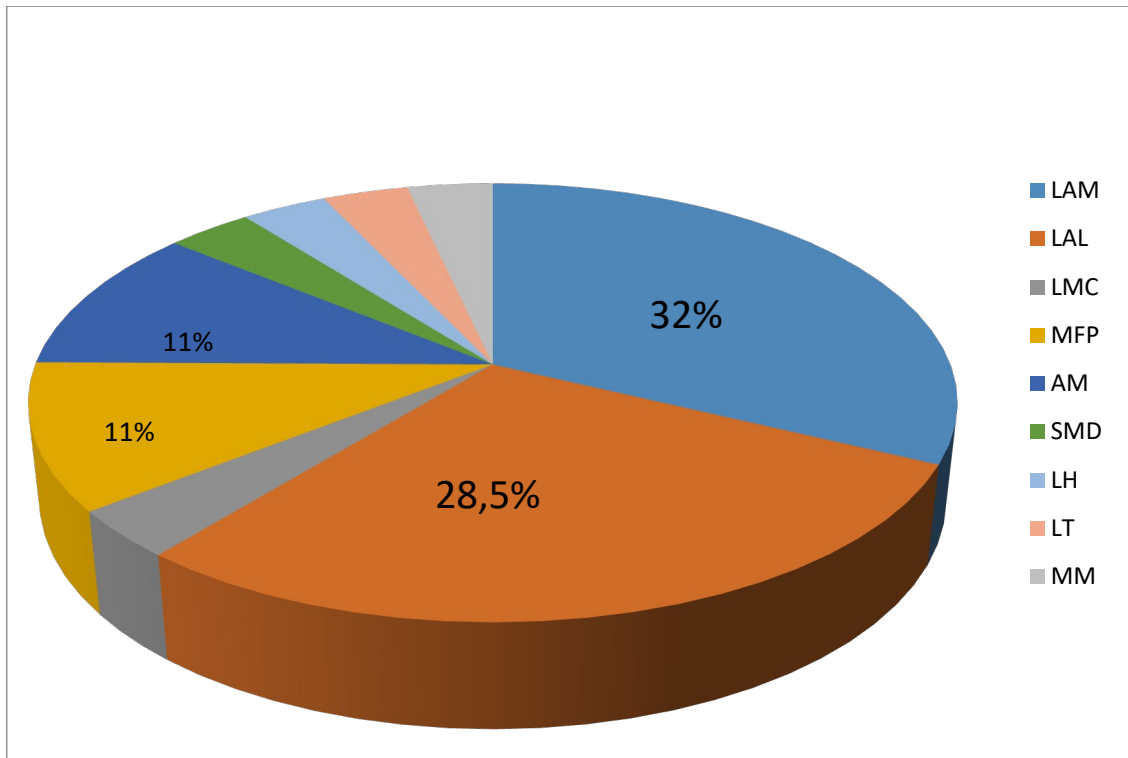
### **3. Performans Status**

Tous les patients avaient un PS <1 au moment de l'allogreffe.

### **4. Indications de la greffe**

Sur tous les patients greffés (n=29), la leucémie aiguë était la principale indication de l'allogreffe (60,5%), dont 09 cas de LAM et 06 cas de LAL et une leucémie aigue biphénotypique.

La répartition des différentes pathologies présentes chez nos patients est représentée sur la figure ci-dessous :



**Figure 1 : Indications de l'allogreffe**

Chez les patients suivis pour une LAM, l'allogreffe des CSH a été indiquée en seconde rémission chez trois patients, devant une LAM secondaire chez une patiente et devant des facteurs de mauvais pronostic cytogénétique et moléculaire chez quatre patients.

Un patient avait un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS à 2).

Les indications de l'allogreffe dans les LAL étaient la seconde rémission dans trois cas, deux cas de cortico-résistance et un cas de LAL ph+.

Quatre patients (13,7%) avaient un syndrome myéloprolifératif (SMP), dont trois atteints d'une myélofibrose primitive et un cas de LMC avec la mutation T315I.

Deux patients ont été greffés pour des lymphomes réfractaires dont un cas de lymphome de Hodgkin réfractaire et un cas de lymphome T anaplasique en rechute.

Quatre patients ont été allogreffés pour une aplasie médullaire, un cas pour une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), un cas pour un myélome multiple réfractaire chez une jeune patiente de 33 ans.

## **II. Caractéristiques de la greffe des cellules souches hématopoïétiques**

### **1. Donneur**

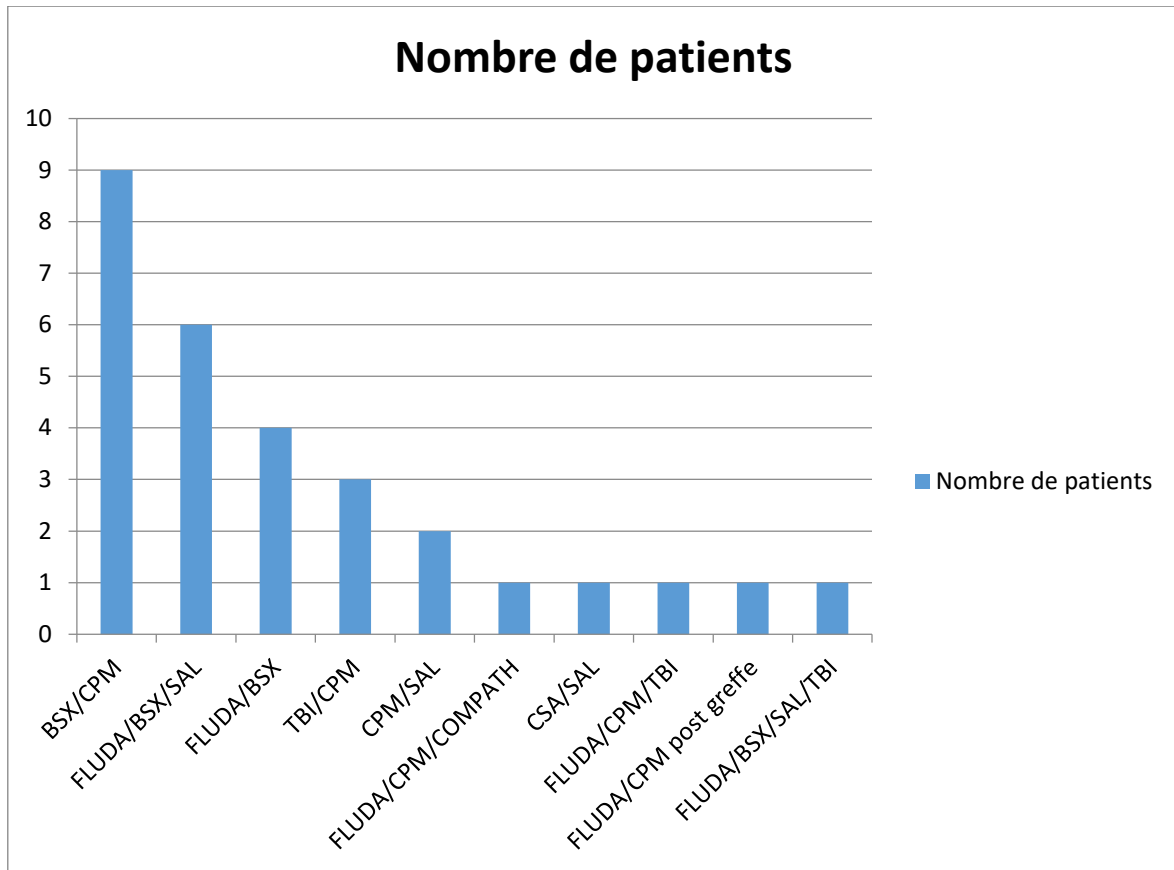
76% des patients ont été greffés à partir d'un donneur géno-identique familial, 17% d'un donneur volontaire phéno-identique 10/10, un patient par un greffon d'unité de sang placentaire (USP) et un patient à partir d'un donneur haplo-identique.

### **2. Type de greffon**

Il s'agissait dans 21 cas, d'un greffon de CSH issues de prélèvement périphérique (CSP) après une mobilisation par G-CSF. Chez les huit patients restants sept ont reçus un greffon de cellules souches médullaires et un patient deux USP.

### **3. Conditionnement**

Plusieurs schémas de conditionnements ont été utilisés, dans 74% des cas il s'agissait d'un conditionnement myéloablatif.



**Figure 2 : Type de conditionnement utilisé durant l'étude**

#### 4. Prophylaxie GVHD

Tous les patients ont reçu une prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte, il s'agissait dans 58% des cas de l'association Méthotrexate (15mg/m<sup>2</sup> à J1 et 10mg/m<sup>2</sup> à J4-J6-J11) + ciclosporine (3mg/kg IVC a partir de J-2), 22% des patients ont reçu une prophylaxie par ciclosporine seule alors que 18% ont eu un schéma à base de ciclosporine (CsA) à la dose de 3mg/kg/j à compter de J-1 et du mycophenolate mofetil (MMF) à la dose de 1g x 2/j à partir de J-1.

### **III. Caractéristiques de la GVH chronique**

#### **1. Incidence**

Une GVH chronique a été diagnostiquée chez 41% des patients. 66% de ces patients avaient présenté une GVH aiguë.

##### **1.1. Incidence selon l'indication de greffe**

Parmi les onze patients ayant présenté une GVH chronique, 8 ont été greffés pour une leucémie aiguë (3 LAL, 4 LAM et une LAB), deux pour un syndrome myéloprolifératif (LMC et MFP) et une patiente a été greffée pour un lymphome T angio-immunoblastique réfractaire.

##### **1.2. Incidence selon la source du greffon**

Sur 21 patients qui ont reçus un greffon de CSP, dix (soit 46%) ont présenté une GVH chronique versus 25% des patients qui ont reçus un greffon d'origine médullaire.

##### **1.3. Incidence selon le conditionnement**

Une GHVc a été diagnostiquée chez 58% des patients après un conditionnement myéloablatif (Busulvex/Endoxan ou TBI/Endoxan), 33% des cas après un conditionnement d'intensité modéré par Fludarabine/Busulvex et 8,3% après un RIC. Un seul patient des dix qui ont reçus une prophylaxie GVH par le sérum anti lymphocytaire a présenté une GVH chronique.

##### **1.4. Incidence selon le type de donneur**

Une GVHc est survenue chez 40% des cas des greffe géno-identiques, et 43% des cas des greffes non apparentés (2 greffes phéno-identiques, une greffe haplo-identique).

## **2. Présentation clinique**

Tous les types d'atteintes étaient présents notamment cutanée et buccale (71%), pulmonaire (58%), oculaire (58%), hépatique (16%), musculaire (28%), digestive et gynécologique chez 14% des patients.

Les atteintes les plus sévères étaient de localisation pulmonaire chez quatre patients (Score 3 chez 2 patients), cutanéobuccale: 30% et oculaire chez la moitié des patients.

L'atteinte oculaire se manifestait chez tous les patients atteints par un syndrome sec oculaire de sévérité variable. Un patient a fait une atteinte oculaire très sévère, il a bénéficié en plus du traitement immunosuppresseur local (ciclosporine) et général (corticothérapie, ciclosporine puis Rituximab) d'une greffe de cornée.

L'atteinte hépatique a été confirmée par étude anatomopathologique chez les deux patientes.

Les atteintes les plus sévères étaient de localisation pulmonaire chez quatre patients (Score 3 chez 2 patients), cutanéobuccale: 30% et oculaire chez la moitié des patients.

## **3. Sévérité de la GVHc**

La GVH était classée comme légère chez 50% des patients, modérée chez 25% et sévère chez 25%.

## **4. Prise en charge**

Le traitement topique par hydratation locale et Anétholtrithione a été utilisé chez deux patients avec GVHc gynécologique et cutanéobuccale, permettant une réponse clinique.

Un traitement systémique a été nécessaire chez 10 patients : Ciclosporine seule chez un patient, association ciclosporine et MMF chez un patient et association corticoïdes et ciclosporine chez huit patients (Tableau 5).

L'association corticoïdes et ciclosporine a été justifiée chez huit patients devant une aggravation des symptômes sous ciclosporine chez six patients et une cortico-résistance chez deux patients.

Le traitement de seconde ligne a été indiqué chez six patients devant une cortico-dépendance chez un patient et devant une aggravation des signes cliniques sous traitement chez 5 patients.

**Tableau 5: atteintes cliniques de la GVHc et traitement de première et deuxième ligne**

	<b>Atteinte clinique</b>		<b>Traitement de première ligne</b>	<b>Réponse</b>	<b>Traitement de seconde ligne</b>	<b>Réponse</b>
<b>1</b>	Gynécologique		Traitement symptomatique	RC	–	–
<b>2</b>	Cutanée buccale	et	Traitement symptomatique	RC	–	–
<b>3</b>	Hépatique		Corticoïdes, ciclosporine	RC	–	–
<b>4</b>	Oculaire cutanée	et	Corticoïdes, ciclosporine	RC	–	–
<b>5</b>	Oculaire cutanée	et	Corticoïdes, ciclosporine	RC	–	–
<b>6</b>	Pulmonaire, musculaire, cutanée		Corticoïdes, ciclosporine	Cortico-dépendance	PEC/Rituximab/ITK/Macrolide	RD/Progression
<b>7</b>	Pulmonaire, musculaire, cutanée		Corticoïdes, ciclosporine	progression	Rituximab/ITK/Macrolide	RD/Progression
<b>8</b>	Pulmonaire, musculaire, cutanée, hépatique, oculaire, digestive		Corticoïdes, ciclosporine	progression	Rituximab/ITK/Macrolide	RD/Progression
<b>9</b>	Pulmonaire, oculaire, cutanée		Corticoïdes, ciclosporine	progression	Rituximab+Keratoprothèse	RC
<b>10</b>	hépatique		Corticoïdes + ciclosporine	progression	Rituximab	RC
<b>11</b>	cutanée		Ciclosporine	RC	–	–
<b>12</b>	cutanée		Ciclosporine +	progression	Sirolimus/PEC	Progression

### **Infections et GVHc:**

Après J100 de greffe de cellules souches: 41% des patients suivis pour GVHc ont présenté des infections récurrentes, dans la majorité des cas il s'agissait d'infections bactériennes.

Deux cas d'infection à CMV ont été rapportés : un cas de chorio-rétinite à CMV et un cas de colite grave. Aucun cas d'infection fongique documentée n'a été répertorié chez nos patients.

### **Prophylaxie anti-infectieuse au cours de la GVH chronique :**

Une prophylaxie antibactérienne par Oraciline 2 MUI/jour et anti-pneumocystose a été préconisée chez tous les patients ainsi qu'une prophylaxie antivirale par Valaciclovir 500mg/jour.

Une prophylaxie par Voriconazole a été administrée chez les patients mis sous corticoïdes au long cours.

Tous les malades ont bénéficié d'une vaccination antigrippale et anti-heamophilus influenzae et pneumocoque.

Le traitement substitutif par les immunoglobulines intraveineuses a été administré chez 3 patients durant la période hivernale.

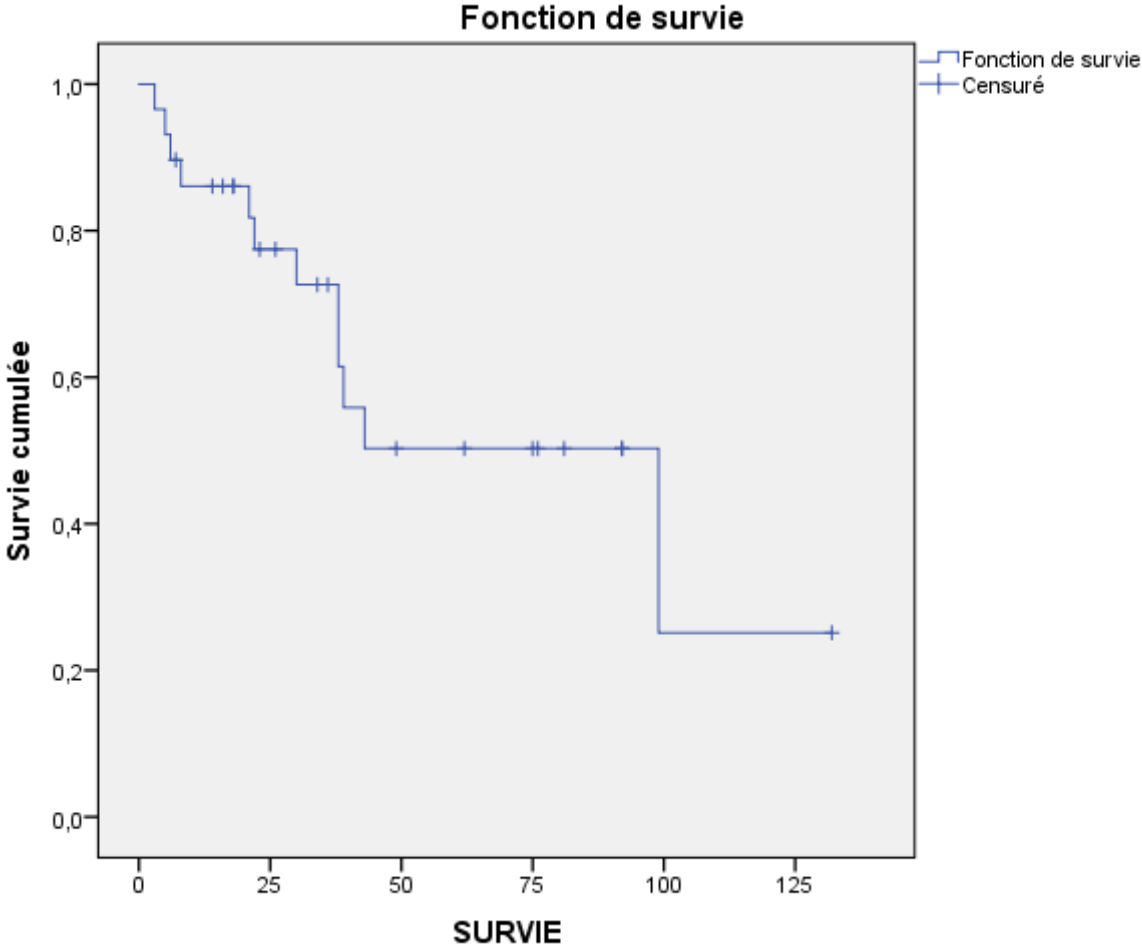
## **5. L'analyse de survie**

### **5.1. La survie globale post-allogreffe (OS)**

La médiane du délai de survie globale de tous les patients greffés était de 99 mois.

Douze décès ont été répertoriés, dont 3 étaient secondaire à la GvH chronique, alors que le reste des décès était imputable à l'évolution de l'hémopathie. A noter qu'aucun décès n'a été secondaire à une cause infectieuse.

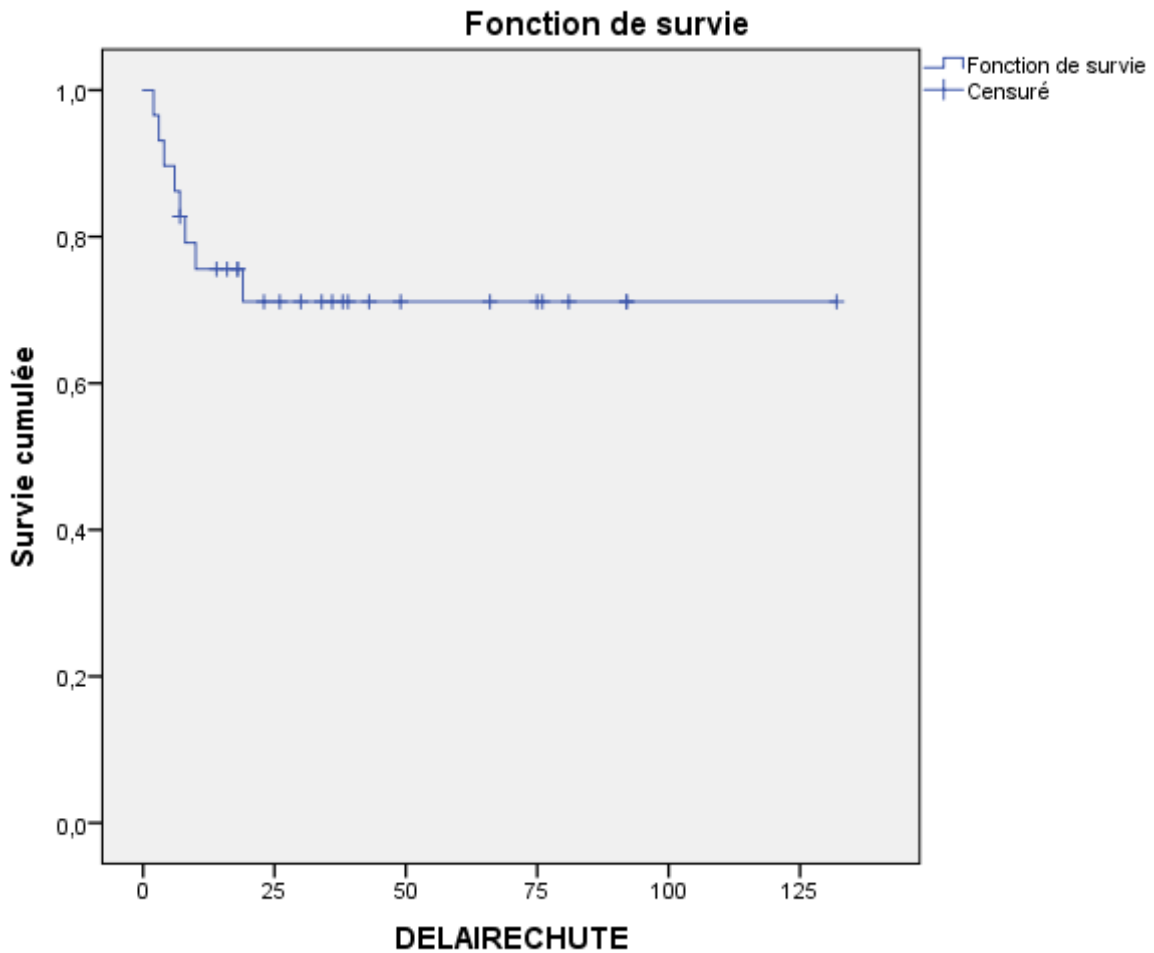
La survie globale (OS) était de 58.6% (Figure 2) sur un délai médian de suivi de 90 mois.



**Figure 3 : Incidence cumulée de la survie globale**

## 6. La survie sans rechute En fonction de la GVH

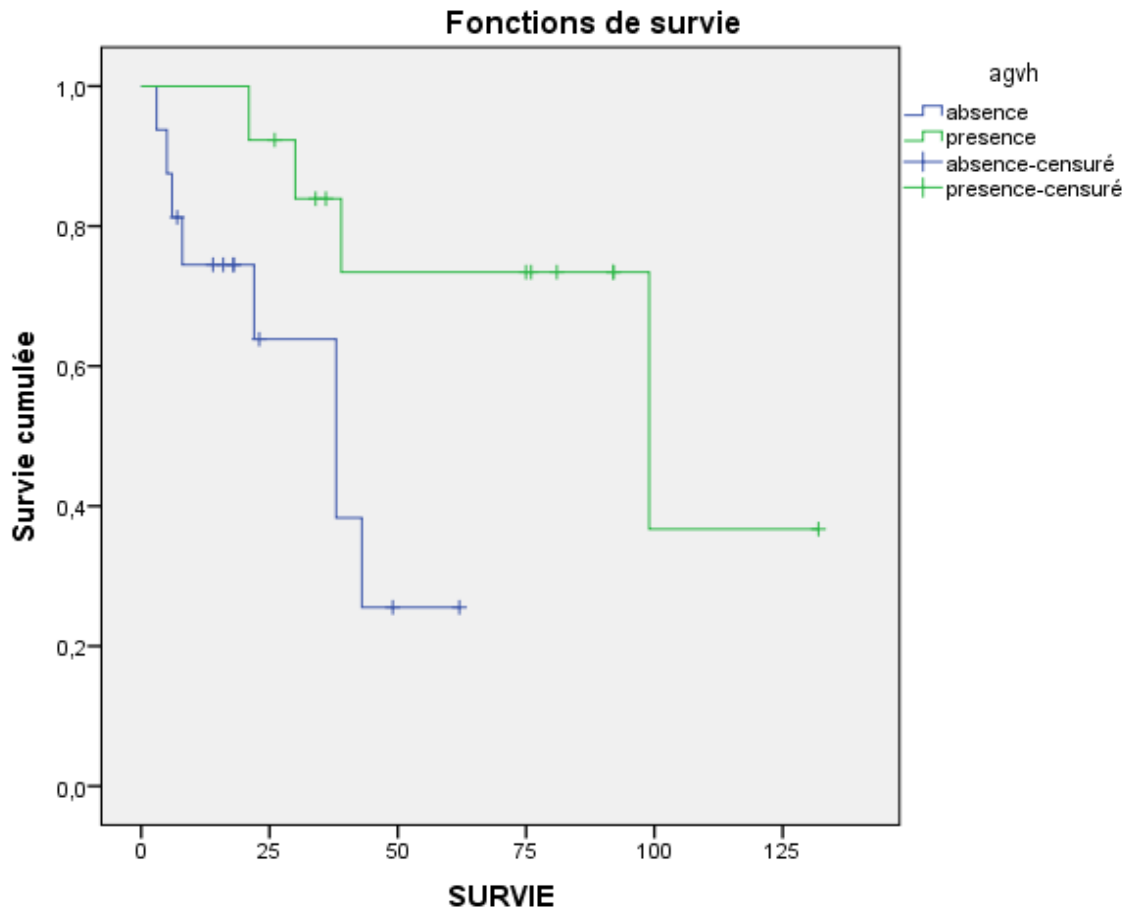
Sur un délai médian de suivi de 90 mois, huit patients (27%) ont rechuté, 03 cas de LAL-B, 02 cas de LAM et un cas de SMD et 01 cas de MFP soit une survie sans rechute de 72.4% (Figure 3)



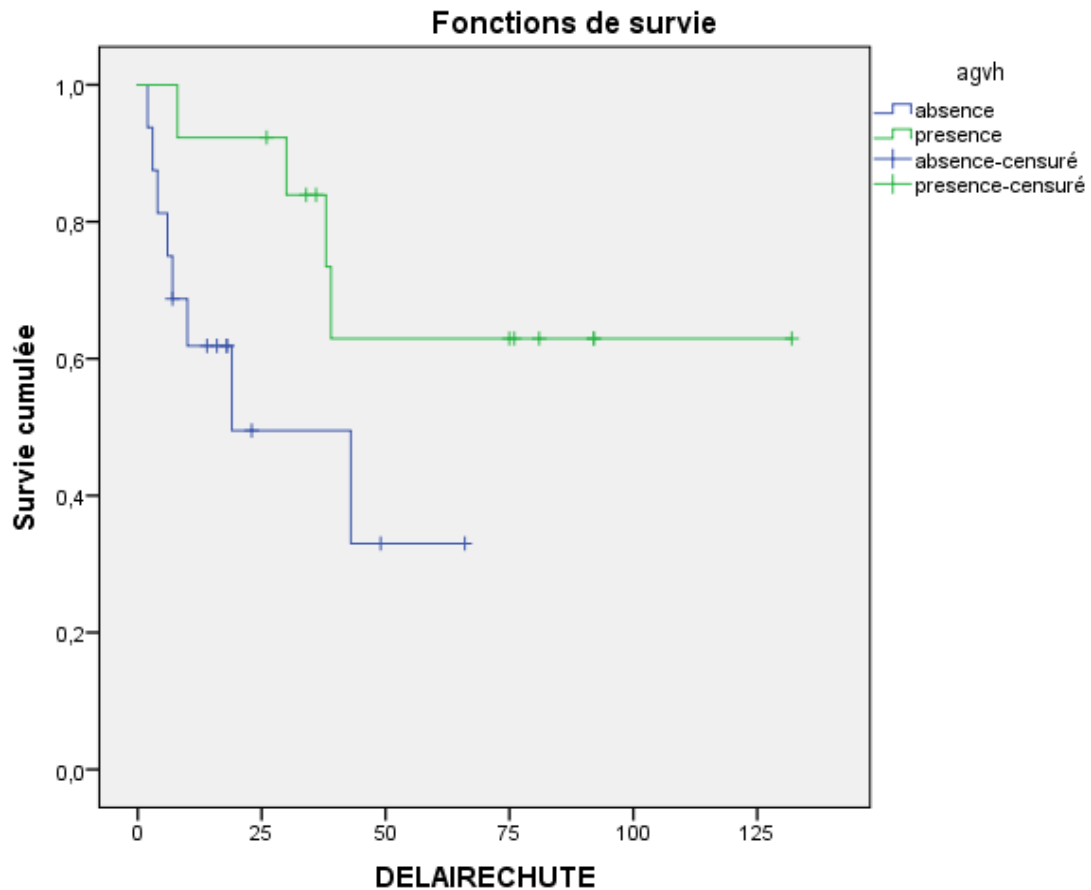
**Figure 4 : Incidence cumulée de la survie sans la maladie**

## 6.1. GVH aigue

La durée médiane de survie globale était de 99 mois chez les patient ayant présenté une GvHa de grade 1-3 (n=13), l'OS et la PFS étaient respectivement de 60% et 38% dans ce groupe versus 30% et 25% respectivement chez le groupe sans GVH aigue (Figure 4 et 5). ( $p < 0,01$  ;  $p < 0,01$ )



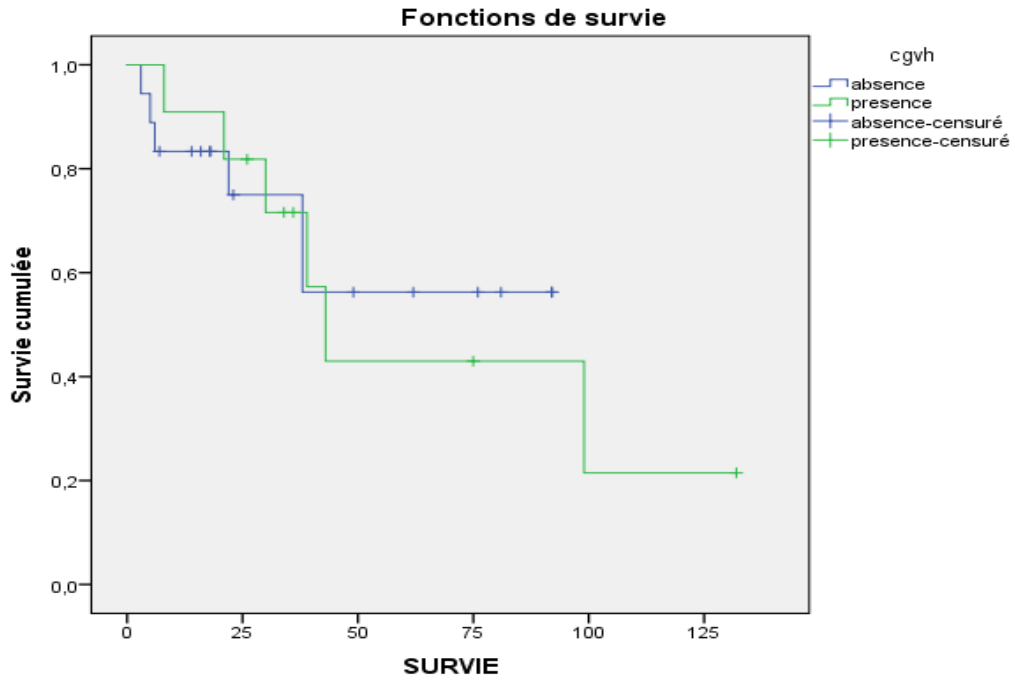
**Figure 5 : Incidence cumulée de la survie globale chez les patients avec et sans GVHa.**



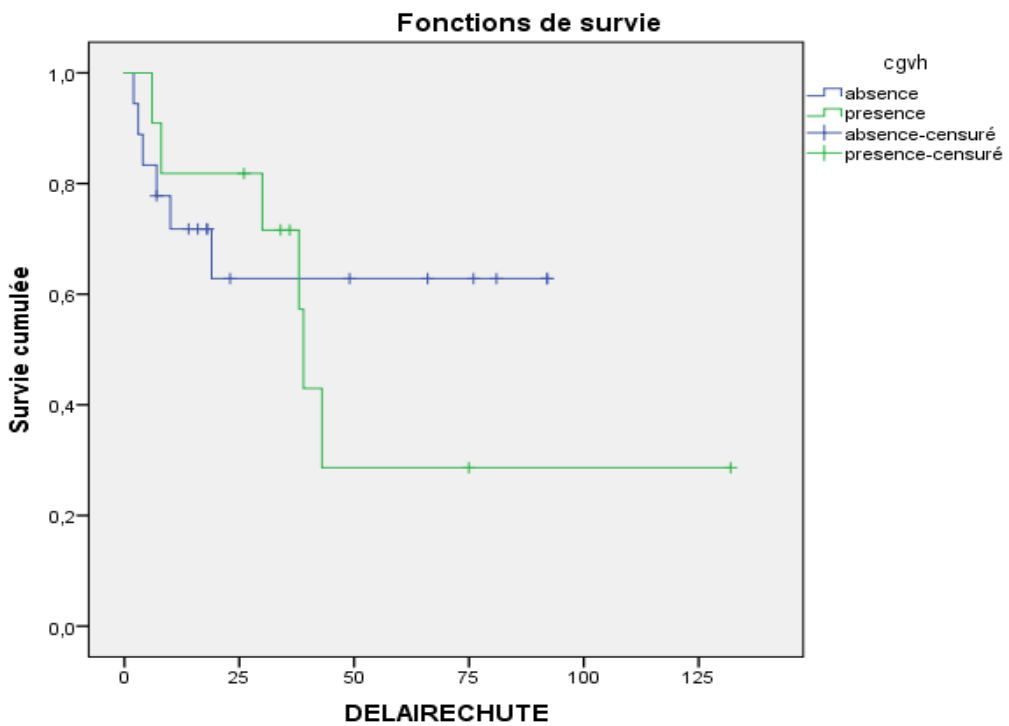
**Figure 6 : Incidence cumulée de la survie sans rechute chez les patients avec et sans GVHa**

## 6.2. GVH chronique

La durée médiane de survie chez le groupe des patients avec une GvH chronique était de 43 mois, tout (score de gravité confondu), l'OS et la PFS étaient respectivement de 45% et 30% versus 55 % et 65% dans les groupe des patients sans GvH chronique. (Figure 6 et 7)



**Figure 7 : la survie globale chez les patients avec et sans GvH chronique**



**Figure 8 : la survie sans rechute chez les patients avec et sans GvHc**



# Discussion



## I. Historique de l'allogreffe de cellules souches

1939 : Réalisation de la première transfusion de la moelle dans l'optique d'augmenter le taux de globules blancs et plaquettes chez un patient suivi pour une aplasie médullaire (3).

1950 : Découverte du rôle de la greffe médullaire dans le traitement des aplasies post-irradiation a été élucidé sur le model murin (4).

1956 : Publication par Barnes et son équipe d'une étude phare sur l'allogreffe dans la leucémie aiguë. L'étude a été réalisée sur des rats porteurs de leucémie, traités par radiothérapie et une greffe de moelle osseuse. Le premier groupe de rats a été transplanté à partir de donneurs de la même souche et ils sont tous décédé par rechute de la maladie, alors que le second groupe a été greffé d'une souche différente et aucun cas de rechute n'a été déclaré dans ce groupe, par contre un waste syndrome (Diarrhée profuse, inflammation cutanée et atteinte hépatique) a été la cause de mortalité de tous les rats de ce groupe (5).

A partir de cette étude, 3 grands principes de l'allogreffe ont été démontrés :

- Le rôle du conditionnement pré-greffe.
- La capacité du système immunitaire du greffon dans la prévention de la rechute.
- L'activité immunitaire du greffon contre l'hôte.

1957 : Réalisation des premières allogreffes de cellules souches hématopoïétiques des patients leucémiques à partir d'un donneur sain par E. Donnall Thomas et sa publication au *New England Journal of Medicine* (6),



Au milieu des années 60 : Développement de l'Identification et du typage HLA (7).

1972 : Etablissement du registre international de la greffe de moelle osseuse (IBMTR) (8)

1974 : Fondation du groupe européen de la transplantation (EBMT), afin de faciliter la collaboration européenne et l'exploitation des données (8)

1977 : Résultats de l'essai clinique mené à Seattle par E. Donnall Thomas sur 100 patients (54 LAM, 46 LAL) traités par chimio-radiothérapie, seulement 13 patients sont restés en vie 1–4.5 ans après la greffe, d'où l'idée de proposer l'allogreffe à la première RC (9).

1986 : Fondation du programme national des donneurs de la moelle osseuse(NMDP) suite au succès de la première greffe à partir d'un donneur volontaire phéno-identique,

1988 : Fondation du Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), Cette organisation compte actuellement plus de 23 millions de donneurs dans 73 pays et 600,000 unités de sang placentaire provenant de 32 pays.

1990 : Prix Nobel de médecine pour E. Donnall Thomas

### **Progrès dans la gestion des complications post-allogreffe**

En 1968, Gatti et al ont rapporté les résultats d'une greffe de moelle sans conditionnement préalable et sans un traitement préventif de la GVHD chez un enfant atteint d'un déficit immunitaire primitif, les suites ont été marquées par une importante réaction de greffon contre l'hôte (10).

Plusieurs études ont souligné l'importance du traitement de conditionnement et de l'immunosuppression post-greffe dans la prévention du rejet du greffon et de la GVH même dans la pathologie non maligne.

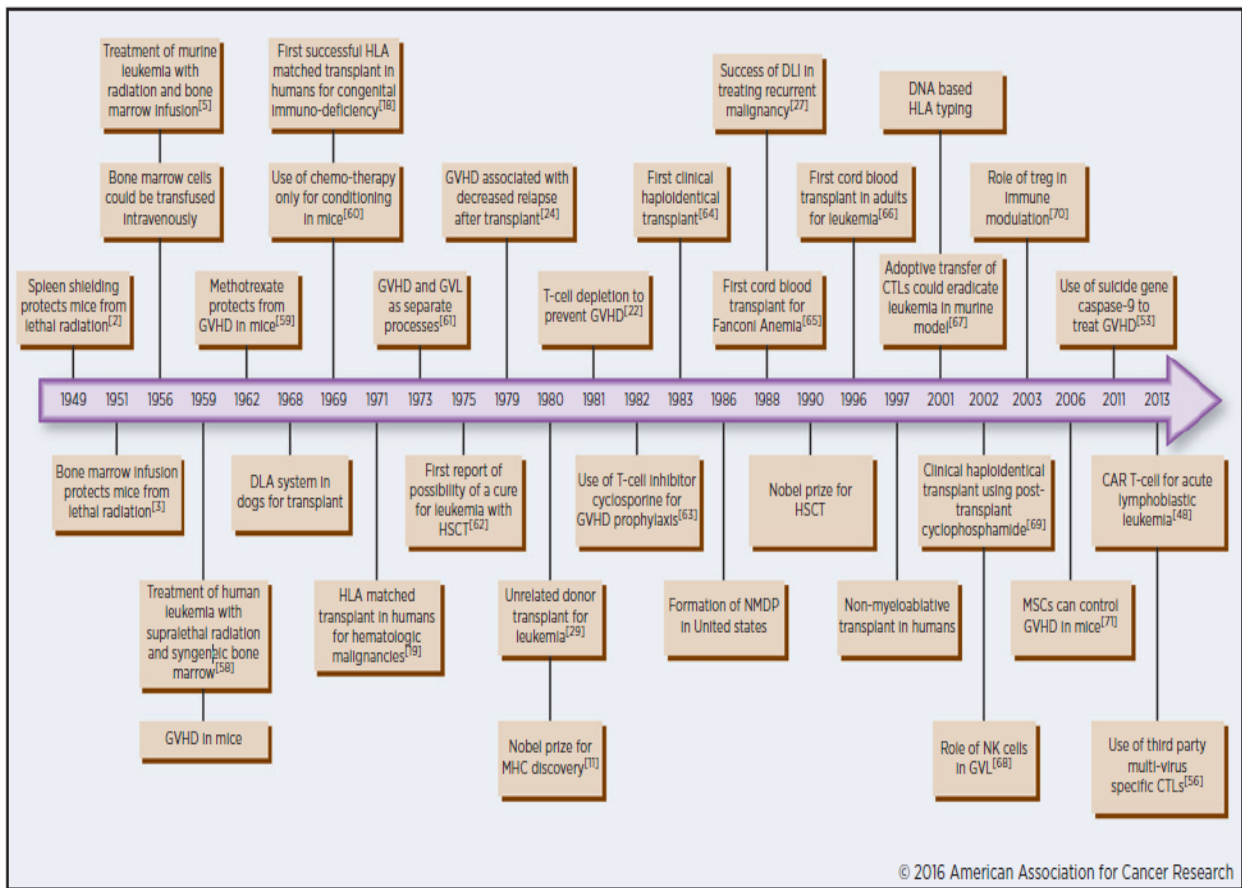
Par ailleurs ce traitement de conditionnement est doté d'une toxicité non négligeable, de ce fait et suite à la compréhension de l'effet GVL, plusieurs versions de conditionnements atténués (RIC) ont été élaborées à partir de 1997. (11)

Outre la rechute, la GVH reste la complication la plus redoutable de l'HSCT, et de multiples progrès ont été faits dans ce sens :

2003 : Évolution des connaissances dans le rôle immune-modulateur des lymphocytes T régulatrices (TREG) et par conséquent leurs utilisation dans la prévention de la GVH (12)

2006 : Utilisation des propriétés immuno-modulatrices des cellules stromales mésenchymateuses (MSC) (13)

2012 : Utilisation du microbiote intestinale pour le traitement de la GVH chronique digestive (14)



**Figure 9 : Avancées dans l’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (15)**

## II. GVH chronique

La maladie de greffon contre l’hôte chronique (GVHc) est la principale cause de morbi-mortalité tardive après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Elle est due à la réaction des lymphocytes T conventionnels du donneur aux tissus du receveur.

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés, parmi ceux-ci, nous citons

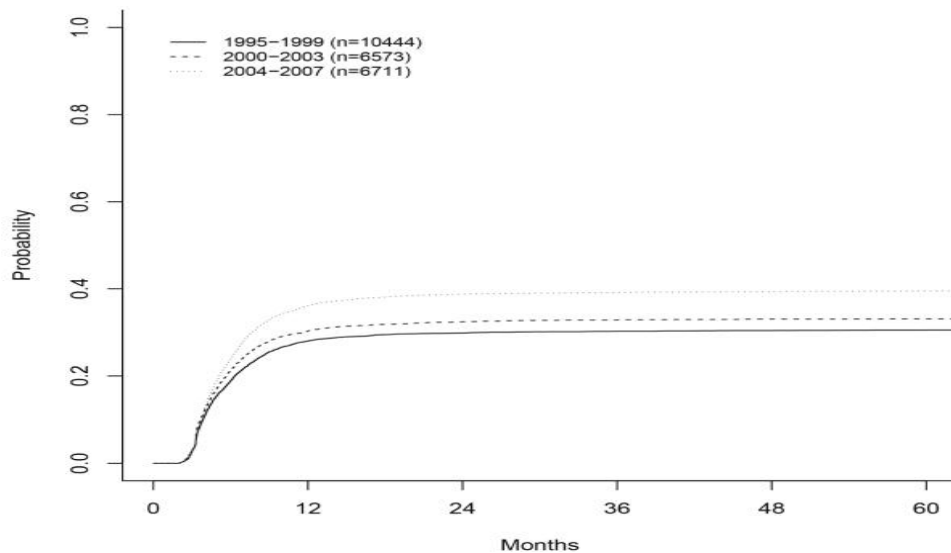
l'âge avancé du receveur, le type de donneur et la source de CSH.

Alors que le traitement de première ligne repose sur les corticoïdes, la prise en charge des cas cortico-dépendants ou cortico-résistants reste mal-codifiée et difficile.

### **Incidence :**

L'incidence de la GVH chronique est de 30% à 70% (16), son incidence a connu une augmentation remarquables ces dernières années malgré le développement des stratégies thérapeutiques préventives (Figure9). Cette augmentation dans le temps est expliquée sur une analyse multivariée par de multiples facteurs : type de donneur (Géno-identique- HR=1.17; phéno-identique- HR=1.07; sang du cordon- HR=1.24, tous un  $p<0.01$ ), origine du greffon (PBSC- HR=1.19; USP- HR=1.24,  $p<0.01$ ) alors que l'usage des cellules souches d'origine médullaire n'influence pas l'incidence de GVH (HR=1.01,  $p=0.54$ ), l'utilisation du conditionnement atténué (myéloablatif- HR=1.13; RIC- HR=1.16,  $p<0.0$ ) (17),

Dans notre série l'incidence de la GVH chronique était de 41,3%, cette incidence n'a pas été modifié par le type de donneur (40% géno-identique VS 42% des donneurs non apparentés), cependant l'origine du greffon (46% CSP vs 25% CSM) et le type de conditionnement (58% myéloablatif VS 8,3% RIC) l'ont remarquablement influencée.



Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Feb; 21(2): 266-274.

**Figure 10 : Comparaison de l'incidence de la GVH dans le temps entre 1995-1999,2000-2003 et 2004-2007**

## 1. Physiopathologie de la GVH chronique

La physiopathologie de la GVHc est complexe et implique divers acteurs immunologiques ainsi que des mécanismes d'inflammation chronique et de fibrose.

A la différence de la forme aiguë très inflammatoire, la GVH chronique est caractérisée par peu d'inflammation avec une tendance fibrotique et une atteinte d'un nombre plus large d'organe.

Sa physiopathologie est schématiquement scindée en 3 phases :

- **Phase 1** : Activation rapide des cellules de l'immunité innée et des cellules non hématopoïétiques (Cellules endothéliales et fibroblastes) sous l'action du conditionnement.

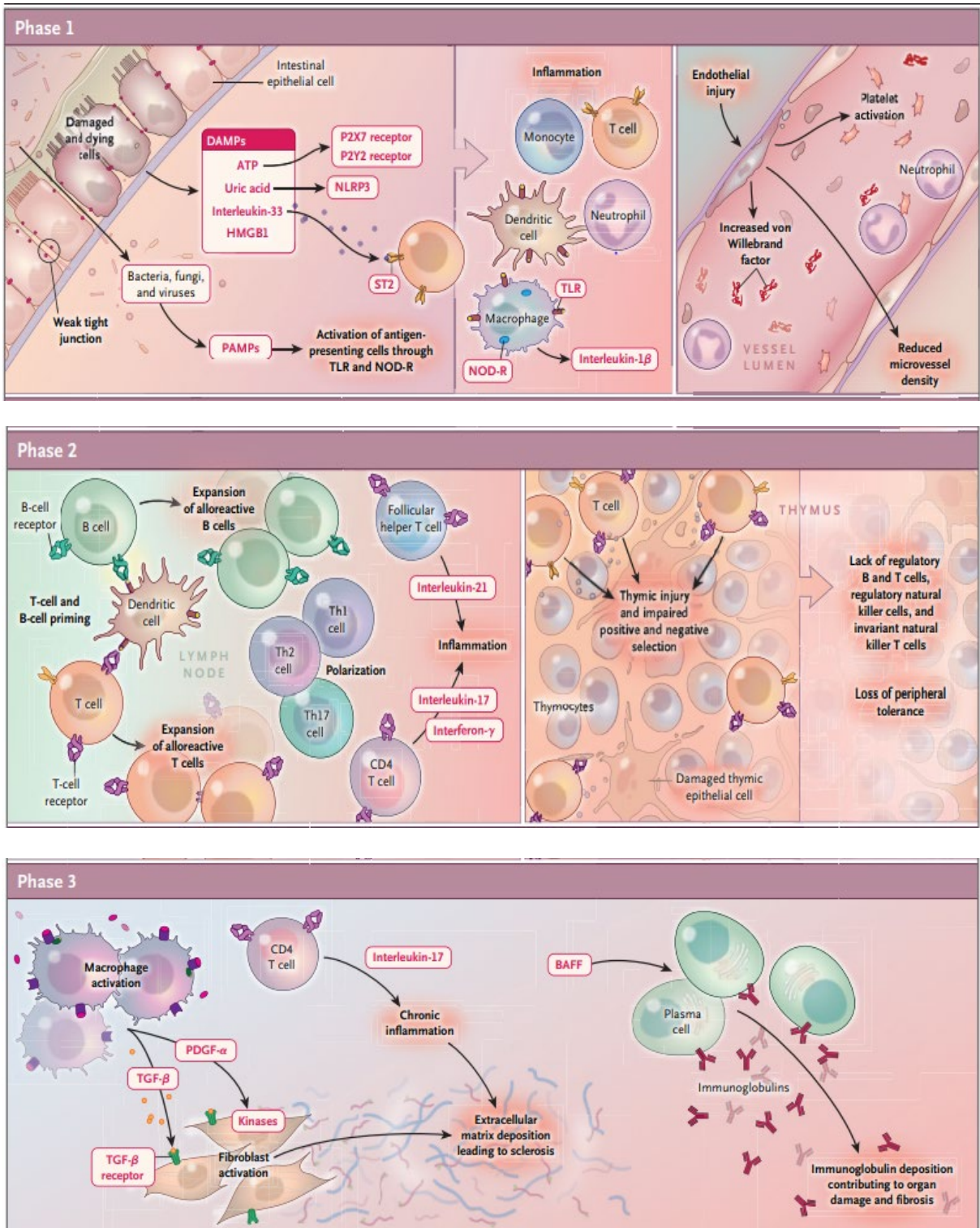
Durant cette phase les lymphocytes T sont activés par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), produisant ainsi des cytokines pro-inflammatoires en plus des cytokines libérées suite aux lésions des tissus épithéliaux par toxicité du traitement de conditionnement (18).

➤ **Phase 2** : consiste à l'activation des lymphocytes B et T du donneur par des CPA du receveur, ces LB du receveur en coopération avec les lymphocytes T helper folliculaires (Tfh) et l'interleukine 21 entraînent la formation du centre germinatif, où les LB vont subir l'hyper mutation somatique et par conséquent produire des anticorps responsables du caractère diffus de la GVH (19,20).

Les lésions thymiques jouent un rôle très important dans la physiopathologie de la GVH chronique, ces lésions sont secondaires au conditionnement, le traitement par les inhibiteurs de calcineurines et l'allo-réactivité des LT du donneur (21).

Ces lésions thymiques sont responsable d'une perte de la tolérance immune, régulée normalement par les lymphocytes B et T thymiques, et une mise en circulation des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> auto-réactives responsable de l'aggravation de la GVH (21).

➤ **Phase 3** : repose sur la réparation aberrante des tissus par les macrophages activés. Ces macrophages produisent le TGF- $\beta$  et le PDGF- $\alpha$  (platelet-derived growth factor  $\alpha$ ) ce qui entraîne une activation des fibroblastes responsable à leur tour d'une cicatrisation fibrotique des tissus lésés. L'état inflammatoire est maintenu dans cette phase par l'action des Th1 (22,23).



**Figure 11 : Physiopathologie de la GVH chronique (21)**

## 2. Prévention de la GVH chronique

Dans notre série 84% des patients qui ont présenté une GVH chronique, ont été greffés par des cellules souches d'origine périphérique, ceci s'explique par le fait qu'après mobilisation par G-CSF, un greffon périphérique contient 5 à 10 plus de lymphocytes T qu'un greffon d'origine médullaire (24).

Plusieurs essais cliniques et études rétrospectives ont été menés dans ce sens et dont les résultats ont montré une incidence plus élevée de la GVHc en cas de CSP (24,25), Néanmoins l'utilisation d'un greffon d'origine médullaire expose à un risque plus élevé de rejet et de rechute.

La déplétion lymphocytaire T est considérée comme un moyen efficace de prévention de la GVH chronique, l'étude Fresenius-ATG a comparé l'incidence de la GVH chez les patients ayant reçu Fresenius-ATG versus placebo, à 3ans de recul les auteurs ont rapporté une différence significative entre les 2 bras 12.2% vs. 45.0%,  $p < 0.0001$ , sans augmentation du risque de rechute ou de mortalité, également l'OS était similaire dans les 2 groupes. Cependant, on a noté plus de réactivations virales et de syndromes lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) chez les patients avec déplétion lymphocytaire T (26), ces résultats rendent l'utilisation de cette technique très discutée.

Dans notre étude seule un patient sur les dix ayant reçu le sérum anti-lymphocytaire a présenté une GVH chronique, cependant les dix patients ont présenté une infection virale (9 cas de réactivation du CMV, 1 cas de réplication de l'EBV).

### **3. Diagnostic et Classification de la GVH chronique**

Le diagnostic de la GVH chronique est difficile en raison de la multitude d'organes atteints et des nombreux diagnostics différentiels possibles. Classiquement les premières manifestations cliniques de la GVH chronique apparaissent durant la première année post-greffe et/ou lors du sevrage de l'immunosuppression prophylactique. Des cas exceptionnels de GVHc ont été rapportés dans les 2 mois du post greffe ou après 7ans (27).

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 présenté de GVHa (27).

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, et qui étaient classifiés GVHc.
- Il n'est pas rare d'avoir des signes de GVHc associés aux signes de GVHa, constituant ainsi une forme de chevauchement ou « 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.
- Pour ces raisons, 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 (27).

En 2005, la conférence de consensus du National Institutes of Health (NIH) a défini des critères diagnostiques de la GVHc, une liste de signes et symptômes diagnostiques (critères suffisants pour poser le diagnostic de GVHc sans autres explorations), symptômes distinctifs (c'est-à-dire suggestifs de GVHc mais nécessitant une confirmation par un autre test pour poser le diagnostic) et enfin les symptômes communs (c'est-à-dire pouvant être observés à la fois en cas de GVHc et de GVHa), cette liste a été actualisée en 2014 (Tableau 6).

L'évaluation de la sévérité de la GVH chronique repose sur les critères de la NIH, qui établit une échelle de scores pour grader le degré de l'atteinte spécifique des organes et par la suite le degré de sévérité globale de la GVHc sur la base du nombre de sites atteints et de la sévérité avec laquelle ceux-ci sont touchés, cette échelle NIH permet de classer la GVHc en forme légère; modérée; ou sévère.

Parmi nos patients, six avaient une forme légère, trois cas de GVH modérée et trois cas de GVH sévère dont deux avec atteinte pulmonaire avec un score à 3. Dans la littérature, Les organes les plus fréquemment atteints sont : la peau, la bouche, les yeux, le tractus gastro-intestinal et le foie, Certaines manifestations

sont plus sévères et difficiles à traiter comme : les fasciites et sclérodermie 20%, la sécheresse oculaire 12%, et la bronchiolite oblitérante dans 10% des cas (27). Dans notre série ces atteintes ont été présentes chez 30%, 50% et 30% des patients respectivement.

**Tableau 6: Symptômes et Signes cliniques de la GVH chronique (27)**

	<b>Diagnostique</b>	<b>Distinctifs</b>	<b>Communs</b>
<b>Peau</b>	Poikilodermie, Lichen plan ou scléreux, sclérose profonde, manifestation de type Morphée	Dépigmentation, Lésions papulo-squameuses	Erythème, rash maculo-papuleux, Prurit
<b>Ongles</b>		Dystrophie, onycholyse, perte d'ongle, Ptergium unguis	
<b>Cuir chevelu et pilosité</b>		Alopécie	
<b>Bouche</b>	Lichen Plan	Xérostomie, mucocèles, atrophie muqueuse, pseudomembranes, ulcérations	Gingivite, mucite, érythème, douleur
<b>Yeux</b>		Xérophtalmie, Kérato-Conjonctivite sèches, Kératopathie ponctuée	

<b>Tractus génital</b>	Lichen plan ou scléreux.  Femme : sténose vaginale, fusion labiale/clitoridienne  Homme : phimosis, sténose méatale/urétrale	Erosions, Fissures, Ulcères
<b>Tractus gastro-intestinal</b>	Stricture/sténose du tiers sup ou moyen de l'œsophage	Anorexie, Nausée/Vomissements, Diarrhées, perte de poids, troubles de croissance
<b>Foie</b>		Elévation de la bilirubine totale, des PAL et des ALAT > 2x les valeurs normales
<b>Poumon</b>	Bronchiolite oblitérante	Air piégé et bronchiectasies observés sur le scanner thoracique
<b>Muscle, Fascia, Articulations</b>	Fasciite, Raideur articulaire ou contracture	Myosite, Polymyosite

## 4. Traitement de la GvH chronique

### ➤ Traitement de première ligne

Le traitement de la GVH chronique diffère en fonction de degré et de l'extension des atteintes cliniques, les patients avec une GVH modérée à légère localisée peuvent bénéficier d'un traitement local avec de très bonnes réponses cliniques, dans notre série 2 patients ont été mis sous des corticoïdes locaux + un traitement symptomatique avec une amélioration des signes cliniques.

La classification NIH (National Institute of Health) 2014 recommande le début d'un traitement systémique de première ligne devant (31):

- Atteinte de 3 organes ou plus
- Atteinte modérée à sévère dans n'importe quel organe
- Localisation pulmonaire de la GVH

Depuis 30 ans, le traitement de première ligne de la GVH chronique est la corticothérapie par voie générale à la dose de 0,5 à 1mg/kg/jour associée ou non aux inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine, Tacrolimus). La dégression peut se faire après deux semaines de traitement efficace, et doit précéder celle de la ciclosporine ou du tacrolimus sauf si l'inhibiteur de calcineurine est à l'origine d'une toxicité intolérable ou irréversible (32).

Plusieurs protocoles de dégressions ont été essayés, sans études comparatives entre les différents schémas. Le schéma classique de dégression consiste à la diminution de 20 à 30% de la dose chaque deux semaines, avec une réduction plus progressive en fin de la dégression jusqu'à la dose de 0,1mg/kg/jour qui doit être maintenue pendant au moins 4 semaines avant l'arrêt

de corticothérapie (Tableau7). (32) La durée médiane de traitement est de 2 à 3ans. La réapparition de signes de GVH doit conduire à une augmentation des doses de la corticothérapie de 2 niveaux, avec une administration quotidienne pendant 2 à4 semaines avant d'envisager une nouvelle baisse.

**Tableau 7: Schéma de dégression de Corticothérapie au cours du traitement de la GVHc (27)**

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

Chez nos patients, le traitement systémique de première ligne était comme suit : la ciclosporine chez 1 patient et l'association ciclosporine-MMF chez un autre.

L'association corticoïdes-ciclosporine a été administrée à 8 patients, parmi eux six patients présentaient une aggravation de la GVH sous traitement par ciclosporine ayant nécessité l'ajout des corticoïdes et deux patients avec une cortico-résistance justifiant l'association des 2 immunosuppresseurs.

L'intérêt l'association corticoïdes et ciclosporine a été évaluée dans de multiples essais ; Koc et al ont randomisé 287 patients dans deux bras : ciclosporine plus 1 mg/kg de prednisolone versus prednisolone seul dans le traitement de première ligne de la GVH chronique. Les résultats n'ont pas objectivé de différence dans la mortalité secondaire à la transplantation (17% versus 13%), nécessité du traitement de deuxième ligne (11% versus 17%) ou la durée d'immunosuppression, cependant l'incidence de la nécrose avasculaire de la tête fémorale et le diabète insipide était plus importante dans le bras corticoïdes seuls (22% versus 13%) (33). Dans une autre étude l'ajout du MMF à la corticothérapie n'a pas montré une supériorité d'efficacité avec une toxicité plus importante dans le bras MMF. (34)

Ainsi l'ajout d'un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) à la corticothérapie n'est pas systématique mais recommandé en cas de (35) :

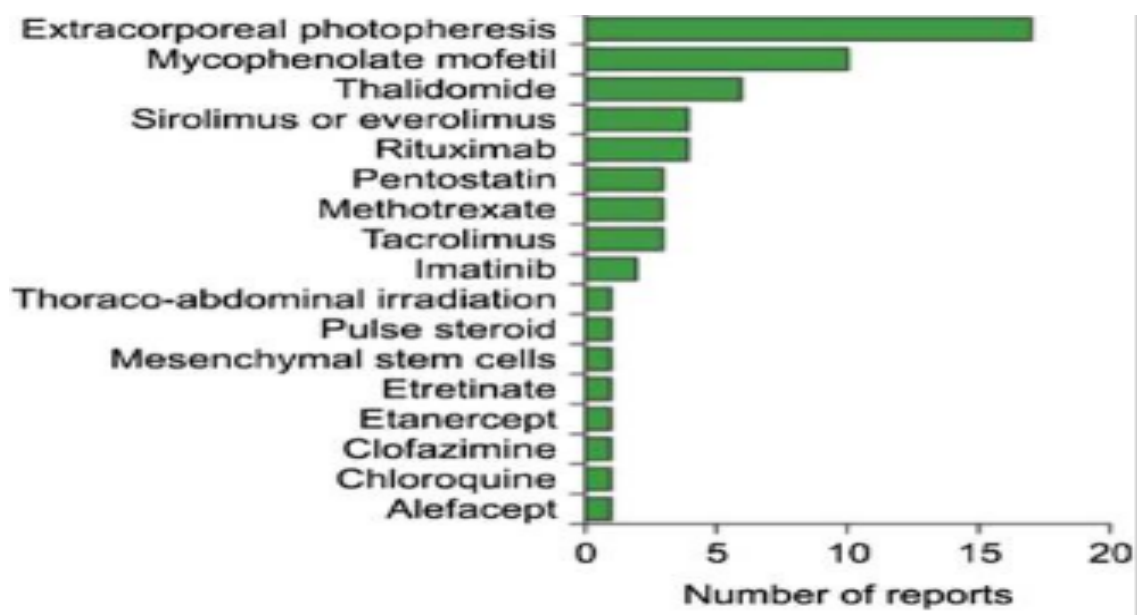
- GVHc survenant alors que celui-ci est en cours (ou il faut maintenir celui-ci et cibler des taux thérapeutiques)
- GVHc survenant lors du sevrage ou peu de temps après l'arrêt de celui-ci (risque GVHc « dépendante de l'inhibiteur de calcineurine »)
- GVHc survenant sous corticothérapie
- GVHc chez 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.)

➤ **Traitement de deuxième ligne :**

Approximativement 50 à 60% des patients nécessitent un traitement de deuxième ligne dans les deux ans suivant l'apparition de la GVH chronique (36). L'indication d'un traitement de seconde ligne se pose devant (32) :

- L'aggravation des manifestations cliniques de la GVH chronique.
- L'apparition de nouvelles atteintes d'organes.
- L'absence d'amélioration après un mois de traitement de première ligne.
- La difficulté de dégression de corticothérapie à une dose inférieure à 1mg/kg sur 2 mois.
- La toxicité importante du traitement de première ligne.

Soixante études rétrospectives et prospectives ont été menées afin d'évaluer les différentes approches de traitement de 2ème ligne de la GVH chronique (Figure 12) (37), cependant jusqu'à nos jours il n'existe pas de consensus de prise en charge standardisée des patients réfractaires aux corticoïdes. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs dont : l'expérience de l'équipe soignante, la facilité d'utilisation du traitement et la possibilité de gestion des éventuels effets indésirables ainsi que le site d'exacerbation, et sous nos cieux, la disponibilité de ce traitement.



**Figure 12 : Nombre de publications sur les traitements de seconde ligne de la GVHD chronique (37)**

• **Photophorèse extracorporelle (PEC):**

La photophorèse extracorporelle a fait l'objet d'une évaluation approfondie dans la prise en charge de la GVH chronique, et de nombreuses études ont démontré ses avantages dans le traitement des formes réfractaire aux corticoïdes, notamment les atteintes cutanées, buccale et hépatiques (38,39). En 2008, Flowers et ses collègues ont mené un essai multicentrique prospectif auprès de 95 patients présentant une GVHc cutanée réfractaire aux corticoïdes, comparant la PEC associée au traitement standard au traitement standard seul (36). Le critère d'évaluation principal était la modification du score cutané total (SCT) à 12 semaines. Comme dans de nombreux essais sur la prise en charge de la GVHc, les conclusions étaient limitées par la grande variation des schémas immunosuppresseurs utilisés. Bien que des résultats statistiquement significatifs n'aient pas été obtenus pour le critère principal, la proportion de patients

atteignant au moins une réduction de 50% de la dose de stéroïdes et une diminution de 25% du SCT par rapport à la valeur initiale était plus importante dans le groupe PEC, ce qui suggère que le PEC pourrait jouer un rôle un stéroïde épargnant. La réponse à la PEC de la GVH chronique intestinale et pulmonaire a été rapportée, mais était plus limitée.

Bien qu'associée à relativement peu d'effets secondaires importants, la PEC nécessite un accès veineux efficace, ce qui peut être difficile par voie périphérique, ainsi la principale complication de la PEC est l'infection de l'abord veineux (40).

Dans notre série un seul patient a été traité par photophorèse extracorporelle, pour une atteinte cutanée et buccale sévère et surtout une atteinte pulmonaire et musculaire réfractaire à l'association corticoïdes – ciclosporine. La réponse à la PEC était très bonne avec une amélioration de la sclérose cutanée et l'atteinte buccale par contre on n'a pas noté de bénéfice sur l'état pulmonaire et musculaire, il faut aussi noter que le patient a présenté au cours de ses séances de PEC deux épisodes d'infections de voie veineuse centrale nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie à large spectre.

- **Rituximab** :

L'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) a été testé dans la gestion de GVHc réfractaire et a montré quelques avantages. Cutler et ses collègues ont rapporté un taux de réponse de 70% chez 21 patients atteints de GVHc réfractaire aux stéroïdes traités avec 38 cycles de Rituximab, notamment, dans les cas d'atteintes cutanées ou musculo-squelettiques. De même, dans une méta-analyse de sept études incluant 111 patients, le taux de réponse globale au Rituximab était de 66%. (42)

La tolérance du Rituximab était bonne dans toutes les séries. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les réactions allergiques à la perfusion et les infections majoritairement d'origine virales.

Le taux de réponse au Rituximab chez nos patients était de 60%, avec 2 réponses partielles (cutanées), une réponse complète (hépatique) et une absence de réponse chez 2 patients.

A noter que l'évaluation de la réponse aux traitements de deuxième ligne reste difficile à cause de l'irréversibilité des lésions de la GVH chronique, ainsi que les fréquentes modifications des doses des traitements immunosuppresseurs (42).

- **Imatinib** :

Ces dernières années, l'inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) Imatinib a été utilisé dans le traitement de la GVHc réfractaire, en se basant sur son rôle dans l'inhibition des voies du TGF $\beta$  et du facteur de croissance dérivées des plaquettes (PDGF) et par conséquent la réduction de la fibrose.

En 2009, Magro et ses collègues ont évalué l'utilisation d'Imatinib pour le traitement de la GVH sclérotique réfractaire chez 14 patients, et ont démontré un taux de réponse de 50% à 6 mois et une réduction dans les besoins en corticostéroïdes (43), avec une efficacité plus marquée dans la GVH pulmonaire. Par ailleurs les bénéfices de l'Imatinib ont été plus marqués dans les formes légères à modérées de la GVH et plus minimes dans les formes sévères.

Trois de nos patients ont reçus l'Imatinib, les 3 cas avaient une GVHc extensive sévère, une progression sous traitement a été notée chez deux d'entre eux alors que le troisième patient est décédé trois mois après le début du traitement par Imatinib.

- **Mycophénolate mofétil (MMF)**

Bien que son utilisation soit fréquente dans la prise en charge de la GVHc réfractaire, les données publiées concernant l'efficacité du MMF dans ce contexte sont limitée.

Lopez et ses collègues ont rapporté l'utilisation de MMF dans le traitement de deuxième intention chez 24 patients, avec obtention de 5 RC et 13 réponses partielles (44). Une autre étude rétrospective a rapporté un taux de réponse global de 72% sur 18 patients traités par MMF pour la GVHc réfractaire. (45)

Les effets secondaires courants incluent les cytopénies et la toxicité gastro-intestinale, cette dernière pouvant potentiellement imiter la GVH intestinale à la fois cliniquement et histologiquement, compliquant ainsi le diagnostic et l'évaluation de la réponse. (45)

- **Les inhibiteurs du mTOR:**

Sirolimus est un antibiotique de la classe des macrolides qui exerce ses effets immunosuppresseurs en inhibant les voies de signalisation de la cellule T via le mTOR et plus précisément en inhibant la progression des cellules de la phase G1 à la Phase S. Le Sirolimus a été utilisé en association avec d'autres agents immunosuppresseurs dans la gestion des GVHc réfractaires, Johnston et ses collègues ont montré une première réponse clinique au traitement par Sirolimus chez 15 patients sur 16 avec une GVHc. Bien que des effets indésirables documentés étaient considérables : insuffisance rénale, micro-angiopathie thrombotique et rechute, conduisant à l'arrêt du traitement chez six patients (46).

De même, Couriel et ses collègues ont signalé un taux de réponse global de 63% chez 35 patients atteints de GVHD chronique réfractaire traitée par

Sirolimus, Tacrolimus et méthylprednisolone, quatre patients ont développé une MAT nécessitant l'arrêt du traitement et avec un taux élevé de complications infectieuses (47). Il est suggéré que les patients traités par Sirolimus soient soigneusement surveillés pour des complications rénales et l'hyperlipidémie.

- **Ibrutinib :**

L'Ibrutinib est un inhibiteur de signalisation de BCR (Inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase), approuvé par le FDA en 2016 pour le traitement de la GVHc réfractaire à une seule ligne de traitement, Cette approbation vient à la suite de l'étude de Miklos et al qui ont évalué la tolérance et l'efficacité de l'Ibrutinib chez 42 patients atteints de GVH chronique, à la dose de 420mg/jour jusqu'à progression et perte d'efficacité, Les résultats étaient remarquables avec une survie globale de 67% à 14mois et une nette amélioration clinique intéressant tous les organes atteints quel que soit le degrés de sévérité de la GVHc (48).

- **Ruxolitinib :**

Les tyrosine-kinases JAK-1 et -2 a montré son implication dans la physiopathologie de la GVH aigue. De plus, les inhibiteurs de JAK ont démontré leur effet anti-inflammatoire dans un essai clinique de polyarthrite rhumatoïde suggérant ainsi leur utilisation potentielle dans la GVHc. Récemment, Zeiser et son équipe ont évalué rétrospectivement, à partir de dix-neuf centres en Europe et aux Etats-Unis, l'efficacité du Ruxolitinib a 10 et 20 mg/j chez quarante et un patients atteints de GVHc cortico-réfractaire. Le taux de réponse globale était de 85,4 % dont 74 % de réponse partielle avec un temps médian de trois semaines. La tolérance était marquée par une augmentation de l'incidence des réplifications du CMV et des thrombopénies, (respectivement de 33,3 et 14,6 %). La survie globale à six mois était de 97,4 %. De plus, les taux de rechute de l'hémopathie sous-jacente restaient relativement faibles (2,4 %),

ce qui sous-tend la persistance de l'effet GVL avec le contrôle de l'effet GVH.  
(49)

**Tableau 8: Mesures préventives et curatives des atteintes spécifiques d'organes (37)**

	<b>Prévention</b>	<b>Traitement</b>
<b>Peau</b>	Photoprotection Prudence avec les médicaments photosensibilisants	Corticoïdes topiques PUVA Émoullients
<b>Bouche</b>	Hygiène Suivi dentaire	Corticoïdes topiques Ciclosporine topique Analgésiques topiques Pilocarpine topique
<b>Yeux</b>	Photoprotection	Corticoïdes topiques Ciclosporine collyre Larmes artificielles/lentilles de contact Pilocarpine
<b>Vulve et Vagin</b>	Lavage à l'eau chaude	Corticoïdes topique Ciclosporine ou Tacrolimus Lubrifiants Pilocarpine Œstrogènes topiques Dilatateurs Chirurgie
<b>Tractus gastro-intestinal et foie</b>	Éviction des hépatotoxiques, limitation de la consommation éthylique	Corticoïdes topiques Régime adapté Supplémentations enzymatique en cas d'insuffisance pancréatique Acide urodésoxycholique Dilatation œsophagienne
<b>Poumon</b>	Surveillance des infections	Corticoïdes inhalés Bronchodilatateurs Oxygénothérapie Revalidation pulmonaire Transplantation
<b>Système musculo-squelettique</b>	Activité physique régulière Calcium, Vitamine D	Myorelaxants Kinésithérapie et Revalidation Traitement reminéralisateurs
<b>Hématopoïèse et système immunitaire</b>	Prophylaxie anti-infectieuse Vaccination Immunoglobulines intraveineuses	Facteurs de croissance Immunoglobulines intraveineuses Antibiotiques
<b>Système nerveux</b>	Monitoring des taux des inhibiteurs de calcineurines	Revalidation En cas de polyneuropathie

## 5. GVH, déficit immunitaire et risque infectieux

Le déficit immunitaire représente l'une des causes majeures de morbi-mortalité en post-transplantation, ceci est due à plusieurs facteurs tel que: les dommages tissulaires thymiques secondaires au conditionnement, l'involution thymique due à l'âge, la maladie du greffon contre l'hôte et les médicaments utilisés dans sa prophylaxie et son traitement. (49)

La reconstitution immunitaire se fait progressivement en 12 à 18 mois post allogreffe de CSH, ce processus peut être plus long chez les patients avec une GVH chronique active ou sous traitement immunosuppresseurs au long cours. (50)

Les principaux facteurs de risque des infections tardives en post transplantation sont : un taux bas des lymphocytes B, l'inversion du rapport CD4/CD8 et enfin la diminution du taux des Ig A.

### ➤ Réactivation virale :

#### • CMV

Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser les réactivations CMV tel que le statut sérologique du receveur/donneur, l'âge du receveur, la présence de la maladie de greffon contre l'hôte, la déplétion lymphocytaire T et enfin les fortes doses de corticothérapie (51).

Les infections tardives à CMV surviennent chez 20 à 40% des patients avec une GVH chronique (52), ceci s'explique par le retard d'acquisition de

l'immunité spécifique contre le CMV due à la GVH et aux hautes doses de corticoïdes, il a été démontré aussi que l'environnement pro-inflammatoire présent lors de la GVH chronique favorise la réactivation CMV. (53)

Dans l'autre sens, en 2016 Janeczko et al. ont démontré que les patients avec une réactivation de CMV développeront plus fréquemment une GVH chronique et que ce risque peut être réduit avec le traitement préemptif antiviral guidé par le monitoring de l'antigénémie (54)

Dans notre série 17% des patients (soit 2 cas) avec une GVH chroniques ont développés une infection tardive à CMV et 41% des patients suivis pour GVH avaient présentés une réactivation de CMV dans leurs suites immédiates post-allogreffe.

En raison de la fréquence et la gravité de l'infection, un monitoring de tous les patients à risque doit être systématique par le contrôle de la virémie soit par l'antigène pp65, soit par une analyse quantitative par PCR en temps réel. La plupart des centres s'orientent maintenant vers des tests de charge virale utilisant principalement des analyses d'ADN quantitatives, loin de l'antigénémie (55).

Tous les patients séropositifs au CMV sous traitement pour GVH doivent être surveillés au moins jusqu'au J+180. Les patients ayant un risque de maladie à CMV tardive doit être monitoré au-delà du J+180 jusqu'à la fin de l'immunosuppression (56). Ceux-ci incluent ceux traités pour la réactivation du CMV avant J 100, une fois la réactivation du CMV dans le sang est identifié, les patients reçoivent un traitement d'induction d'une à deux semaines avec un ganciclovir (ganciclovir par voie intraveineuse ou valganciclovir par voie orale) suivi d'un traitement d'entretien, à la moitié de la dose de l'antiviral, pendant 6 semaines ou plus.

Si le CMV est identifié dans une biopsie d'organe le traitement d'induction peut être prolongé à 3 ou 4 semaines (55).

Le traitement d'induction au ganciclovir par voie intraveineuse est préférable au valganciclovir par voie orale si l'atteinte des organes cibles pourrait compromettre l'absorption du valganciclovir par voie orale (entérite ou colite) ou si le site de l'infection est potentiellement mortel (pneumonite). En cas de pneumonite, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont utilisées en complément d'un traitement antiviral tous les deux jours pendant 3 semaines au cours du traitement d'induction.

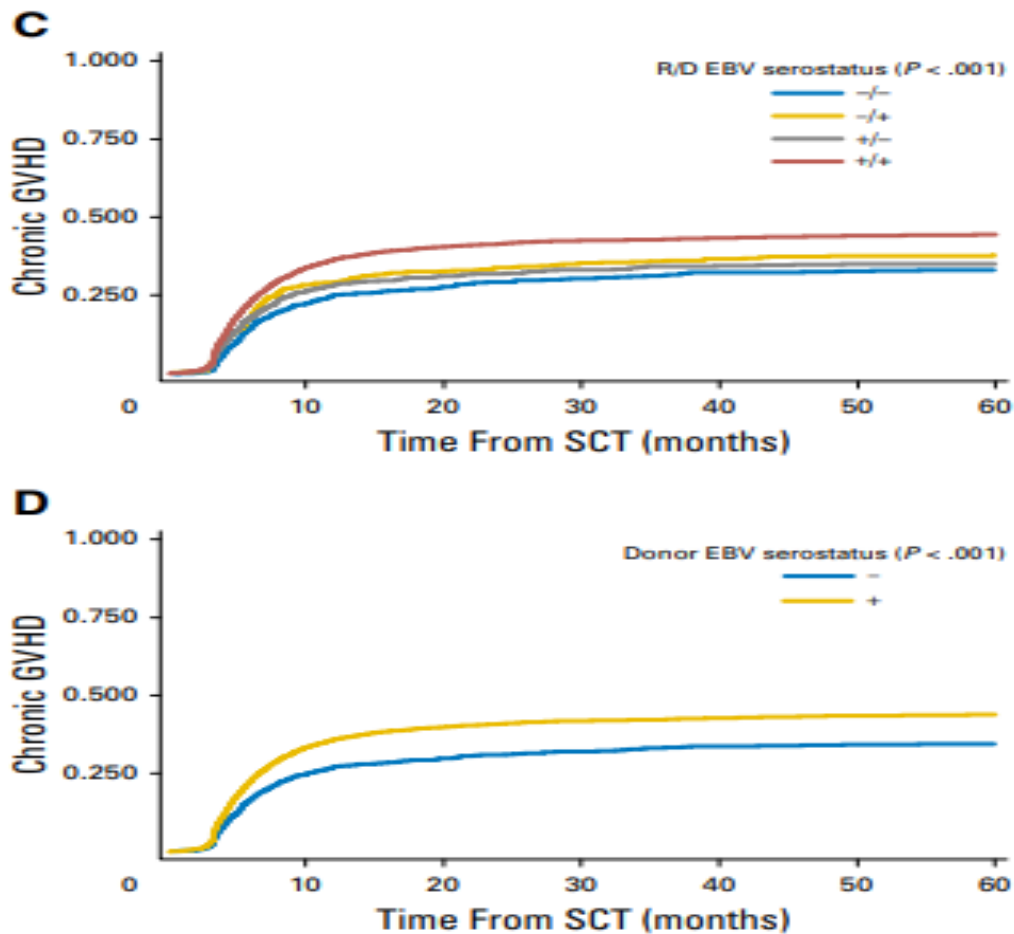
Dans les infections à CMV des autres sites, le traitement par les IgIV peut être indiqué si l'IgIV sérique est modérément faible <400 mg / dL.

Le traitement anti CMV prophylactique par le ganciclovir ou le valganciclovir et le Foscavir doit être réservé aux patients haut risque en raison de leur toxicité importante (la neutropénie pour le Ganciclovir et néphrotoxicité du Foscavir).

Certains centres utilisent l'association acyclovir et valacyclovir pour le traitement prophylactique, car ils peuvent prévenir les réactivations CMV de faible niveaux, ainsi que les réactivations VZV (55).

- **EBV** :

La réactivation de l'EBV peut survenir de 3 à 6 mois après la transplantation, favorisée par la présence de GVH chronique et les traitements immuno-suppresseurs. L'infection EBV peut contribuer dans la gravité de la GVH à cause de l'implication des lymphocytes B infectés par l'EBV dans la pathogénèse de la GVH (57)



**Figure 13 : Impact du statut sérologique EBV du donneur/receveur sur l'incidence cumulative de la GVH chronique à 2ans (54)**

La plupart des réactivations d'EBV sont sub-cliniques et ne nécessitent aucun traitement (58). Néanmoins les syndromes lymphoprolifératifs post-greffe (PTLD) représentent la complication la plus grave de la réactivation EBV.

Les facteurs de risque du PTLN liée à l'EBV sont: la greffe de donneur non apparenté, la déplétion lymphocytaire T et la GVH (59).

Le diagnostic de PTLN associé à l'EBV peut être établi par biopsie tissulaire et détection de l'EBV (60).

Le monitoring de la réactivation EBV suit celui du CMV en raison de l'usage de la PCR multiplex virus (CMV, EBV), une charge virale supérieure à 1000copies/ml serait le seuil pour commencer un traitement (5).

Il n'existe pas d'antiviral spécifique contre l'EBV, le traitement de la réactivation et du PTLD consiste à l'utilisation de l'anti CD20, Rituximab efficace même en cas d'association avec une GVH chronique. Dans les cas résistants la DLI a faible dose ( $10^6 - 10^7$  CD3+/kg) a montrée de bonnes résultats (55).

Un seul cas de réactivation EBV a été répertorié dans notre étude, le diagnostic a été fait avant J100, le patient a été traité par Rituximab avec une bonne évolution.

- VZV :

Les infections à VZV compliquent 18% à 52% des allogreffes de CSH, se développant à une médiane de 5 mois en post greffe (61)

Les réactivations du VZV sont généralement facilement identifiables cliniquement, Il n'a donc pas été nécessaire de développer un marqueur de diagnostic du VZV. Plusieurs facteurs favorisant ont été identifiés comme : l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement, La GVH chronique, et la déplétion lymphocytaire (62).

Certains cas cliniques ont rapporté la survenue de la GVH chronique après le développement de l'Infection herpétique, suggérant le rôle favorisant de l'infection dans la physiopathologie de la GVH de la même manière que le CMV (62).

L'incidence des réactivations VZV et leur gravité à nettement diminué

après l'utilisation des schémas de prophylaxie par Aciclovir (200mg x 3/jour) ou Valaciclovir (500mg deux fois par jour), la durée du traitement prophylactique est controversée en raison du phénomène du Rebond suite à l'arrêt des antiviraux (63).

Le traitement prophylactique n'est pas indiqué chez les patients receveurs séro-négatifs en raison de la forte émergence des résistances (63).

- **Virus respiratoires :**

Les pneumopathies liées aux virus respiratoires – virus respiratoire syncytial, parainfluenza, rhinovirus, et influenza – sont maintenant plus fréquentes que les pneumopathies à CMV (64). L'incidence des pneumopathies liées au VRS varie dans la littérature de 0 à 16 %, ce dernier chiffre n'étant cependant rapporté que pendant des épidémies (64). Leur diagnostic repose sur la PCR multiplex en temps réel, Les virus les plus fréquemment détectés par la PCR sont Rhinovirus et Entérovirus (22-34%), suivis par le VRS, Influenza Virus et paraenfluenza Virus, Bien que le Coronavirus et le Adénovirus soient associés à une morbidité plus importante leurs détection par PCR ne dépasse pas les 3-11%. (65)

Jusqu'à nos jours le monitoring biologique systématique n'est pas indiqué chez les patients asymptomatiques.

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'infection par Virus respiratoire sur le développement du syndrome pulmonaire post-allogreffe, En 2010 Birgitta Versluys et al ont objectivé une forte association entre l'infection par les VR et le développement des lésions pulmonaires post-allogreffes, ces atteintes sont irréversibles et entraînent une réduction de la fonction respiratoire, Ceci s'explique par l'inflammation chronique des voies respiratoires due au virus

(66). Cet impact est d'autant plus important lorsqu'il est associé à la présence d'une GVH chronique évolutive (66).

La gestion de l'infection à Virus respiratoires en post HSCT peut être classée en deux catégories :

- Traitement préventif (67): Basé sur les mesures d'hygiène des mains, le port de gants et d'un masque et l'isolement des patients symptomatiques.

La vaccination anti grippe constitue un pilier important dans la prévention. Elle est recommandée chez le personnel soignant, la famille des patients.

La vaccination des patients contre Influenza Virus doit être faite dans 4 à 6 mois après la greffe, par des vaccins trivalents, Les vaccins vivants atténués sont formellement contre indiqués chez les patients transplantés.

- Il est primordial d'identifier les patients à risque de développement d'une infection des voies respiratoires inférieures, plusieurs scores ont été proposés dont le score d'immunodéficience (67)

**Tableau 9: Score d'immunodéficience**

<b>Facteur</b>	<b>Points</b>
<b>Neutropénie (&lt;500 cellules / mm<sup>3</sup>)</b>	03
<b>Lymphopénie (&lt;200 cellules / mm<sup>3</sup>)</b>	03
<b>âge ≥ 40 ans</b>	02
<b>Conditionnement myéloablatif</b>	01
<b>GVH aigue ou chronique</b>	01

<b>Corticoïdes</b>	01
<b>Avant la greffe ou après 30 jours</b>	01

Un score de  $> 7$  est associé à une augmentation significative du risque de progression vers une infection des voies respiratoires inférieures (IRI),

L'usage de la Ribavirine en aérosol a permis de réduire la fréquence d'évolution des IRS en IRI de 47 à 27%, il est considéré comme le traitement idéal des IRS en association avec les immunoglobulines intraveineuses (69).

L'oseltamivir, le zanamivir et le peramivir peuvent être utilisés pour le traitement des IRS et IRI et doivent être administrés dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Une administration tardive serait également bénéfique (70).

➤ **Bactéries encapsulées :**

Le suivi post-allogreffe des cellules souches hématopoïétiques a été marqué dans notre série par la survenue d'infections bactériennes tardives dans 41% des cas, dont le tiers des patients ont été suivis pour une GVH chronique.

Les infections bactériennes représentent une complication grave et fréquente de la greffe de CSH, l'épidémiologie de ces infections est différente en fonction du moment de survenue par rapport à la reconstitution immunitaire, à partir du 2<sup>ème</sup> au 3<sup>ème</sup> mois du post greffe les infections à bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, et *Neisseria meningitidis*) sont les plus fréquentes(71), elles sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs, la GVH chronique, et le déficit en IgG2 et IgG4 (72).

L'antibio-prophylaxie doit être préconisée chez tous les patients avec une GVH chronique, et sous traitement immunosuppresseur systémique. Le choix de l'antibiotique est basé sur l'épidémiologie locale, la présence d'allergie et le profil de toxicité, Plusieurs molécules peuvent être utilisées: pénicilline, cotrimoxazole, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération, quinolones, et l'azithromycine (73). Dans notre contexte tous les patients ont reçu une prophylaxie par Oracilline à la dose de 2 MUI/jour.

La vaccination antibactérienne est nécessaire, les consensus internationaux recommandent le début de vaccination dans 3 à 6 mois pour une meilleure sécurité et efficacité vaccinale suite à la reconstitution immunitaire T. Bien que certains centres adoptent des critères précis avant la vaccination anti-pneumocoque, *H influenzae* et *N meningitidis* : **IgG sériques > 400 mg/dL, CD4 T > 200/μL, et CD19 B > 20/μL**) (74)

L'utilisation des immunoglobulines intraveineuse systématique en post-allogreffe n'a pas montré d'intérêt et doit être réservée au cas d'hypogammaglobulinémie avec plusieurs épisodes d'infections sino-pulmonaires. Le maintien d'un taux de gammaglobulines supérieur à 4g/l a été associé à une nette diminution des infections bactériennes sévère chez les patients suivis pour une GVH chronique (75). Dans notre étude trois patients avaient bénéficié d'un traitement substitif par Immunoglobulines intraveineuses chaque 3 semaines avec une diminution des épisodes infectieux durant la période du traitement.

➤ **Infections fongiques :**

• **L'aspergillose :**

En cours de la GvH chronique, l'infection fongique la plus fréquente est l'aspergillose invasive, favorisée par les corticoïdes et les traitements

immunosuppresseurs (63).

L'utilisation des CSP, conditionnement myéloablatif et la prophylaxie anti-aspergillaire est responsable de sa recrudescence tardivement après allogreffe (63).

Plusieurs éléments peuvent orienter vers la nature fongique de l'infection tel que les données radiologiques, la culture fongique et le suivi des galactomannanes, cependant le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique de la biopsie pulmonaire ou bronchique (76).

Le traitement de première ligne des IFI repose sur le Voriconazole et l'Isaconazole, alors que le traitement de seconde ligne est l'Amphotericine B liposomale, Il Caspofongine, le Posaconazole, l'Itraconazole, ou leur combinaison (73).

Une étude a comparé la prophylaxie par Posaconazole et Fluconazole chez 600 patients avec une GVH chronique pendant 16 semaines, le bras Posaconazole a montré une supériorité avec une réduction du Nombre d'IFI de 21 à 7 et réduction de la mortalité secondaire à l'infection fongique. La comparaison entre Voriconazole et Fluconazole a montré une légère supériorité du Voriconazole sans modification de l'incidence globale des infections fongiques ni la mortalité secondaire aux IFI (77,78).

Tous les patients atteints d'une GVH chronique dans notre série ont été mis sous prophylaxie primaire par Voriconazole. Aucun cas d'IFI n'a été signalé pendant la durée de suivi.

•Pneumocystose (54):

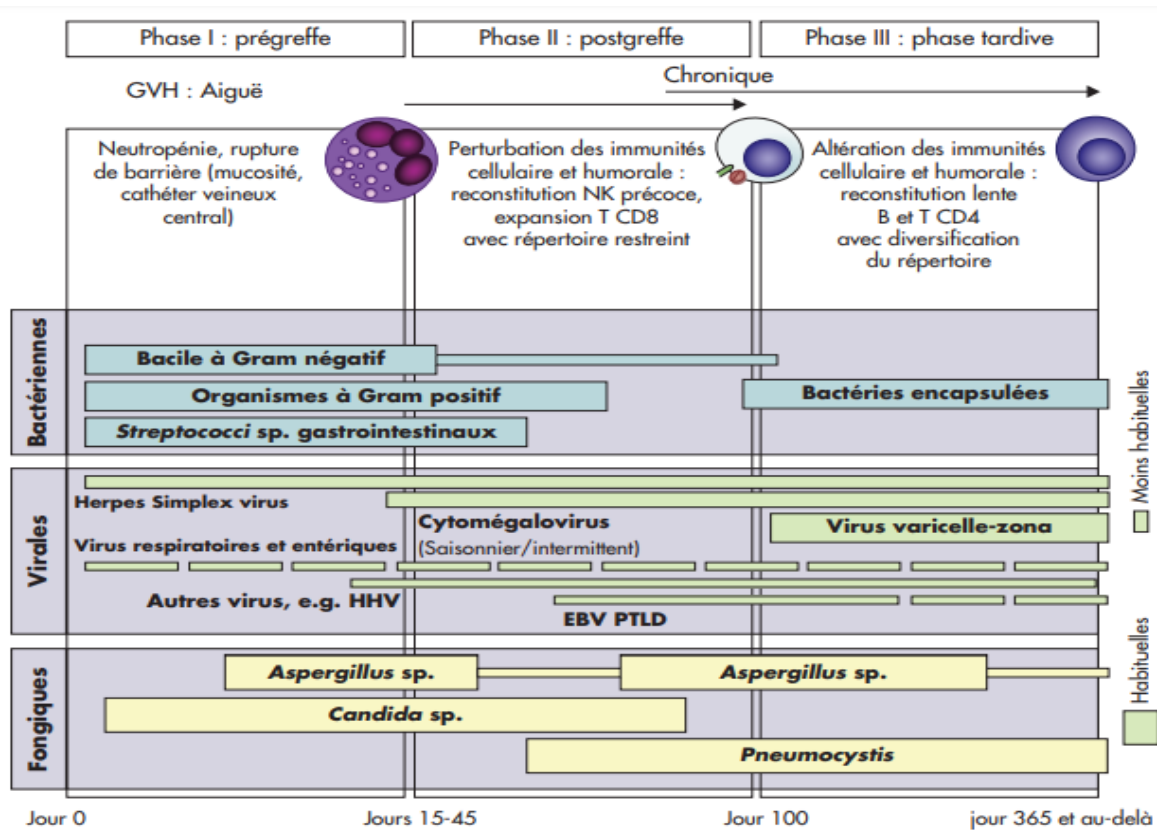
La pneumocystose pulmonaire est l'une des causes des pneumopathies les

plus graves en post allogreffe, elle se manifeste par des pneumopathies avec hypoxémie profonde ( $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$  or  $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 \geq 35 \text{ mmHg}$ ), elle survient dans les 6 mois suivant l'allogreffe, particulièrement chez les patients sous immunosuppresseurs. Son incidence a considérablement baissé après les stratégies de prophylaxie de 6,4% à 0.15%, ainsi que la mortalité relative à la pneumocystose.

Le traitement de première ligne est le Cotrimoxazole 800/160 mg associé à une supplémentation par acide folinique, cette prophylaxie ne doit pas être interrompue même en cas de toxicité de ce traitement, En cas d'intolérance ou allergie la Pentamidine en aérosol, la Dapsone ou encore l'Atovaquone ont leur place en seconde ligne.

La durée de la prophylaxie est sujette de controverse. Les auteurs recommandent une durée de 3 à 12 mois après fin de l'immunosuppression.

Tous les patients ont été mis sous traitement prophylactique contre la pneumocystose par sulfaméthoxazole/triméthoprime dans 25 cas et Atovaquone dans 41 cas.



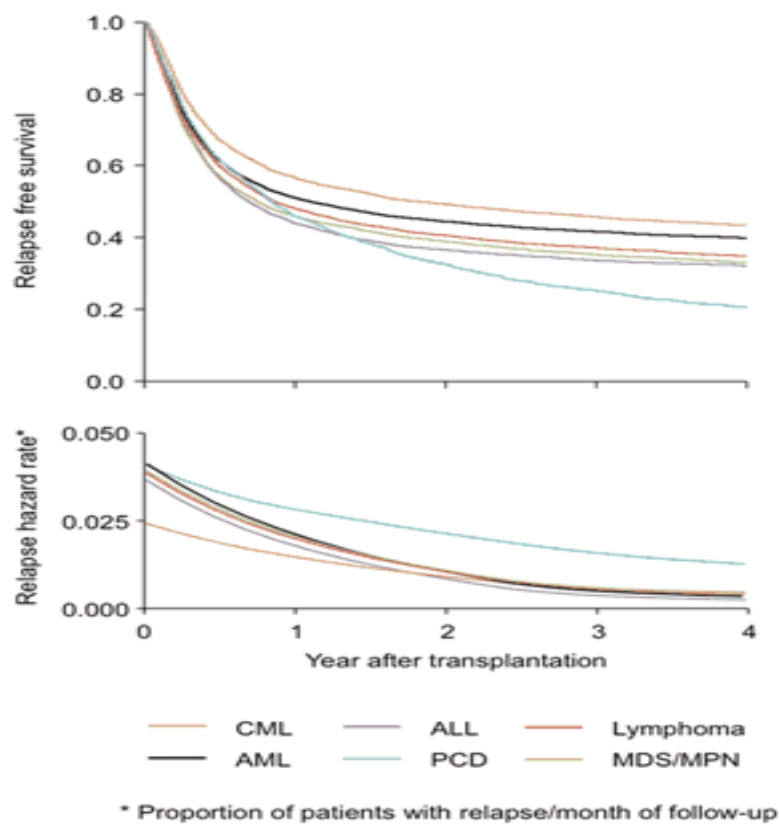
**Figure 14 : Fréquence des infections selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH Hematologie vol. 23 n8 2, mars-avril 2017**

## 6. GVH et Survie

La GVH est une complication fréquente et grave de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques. Nous avons analysé rétrospectivement l'impact de la GVH sur la rechute et la survie globale. La GvH aigüe a été présente chez 44.82% des patients, dont 55% de grade I, 30% de grade II et 15% de grade III. L'analyse de survie chez ces patients, tout grade confondu, a montré une supériorité par rapport au groupe de patients sans GVH avec une PFS de 38% vs 25% respectivement et une OS de 60% vs 30%. Cet effet peut être expliqué par

l'effet GVL.

Plusieurs études rétrospectives ont évalué l'impact de la GVH sur le risque de rechute et la survie globale, Gratwohl et al, (79) a démontré que les GVH aiguës de grades avancés dans la LMC sont associés à un risque plus faible de rechute. Cependant cet effet n'a pas la même importance dans les autres pathologies, et la sensibilité à l'effet GVL est différente en fonction de la nature de la pathologie, le statut de la maladie au moment de la greffe, le délai de survenue de la GVH aiguë et son grade (80).



**Figure 15 : Impact de la GVHc sur la rechute en post allogreffe (81)**

La rechute en cas de leucémies est due à plusieurs facteurs dont l'échec de la GVL, l'échappement des cellules tumorales au contrôle immunitaire par la régulation négative de l'antigène MHC classe I et II et la diminution de la

capacité de stimulation des allo-lymphocytes T (82).

Cette étude a montré également que l'effet protecteur de la GVH chronique n'est pas significatif en dehors de la LMC, et que la mortalité secondaire à la transplantation est plus élevée chez les patients avec une GVH chronique modérée à sévère. Ceci s'explique par le pouvoir prolifératif bas de la LMC permettant à l'effet GVL de s'installer et de d'assurer la lutte anti-leucémique, ce qui est difficile en cas des leucémies aiguës.

Dans notre série, les patients avec une GVH chronique avaient une PFS et une OS inférieure à ceux sans GVH, de 30% et 45% versus 65% et 55% respectivement qu'on peut expliquer par la mortalité secondaire à la GVH qui était de 30%, l'influence des traitements immunosuppresseurs sur le risque de rechute.

Ces résultats restent difficilement interprétables en raison de l'hétérogénéité des pathologies incluses dans l'étude et leurs statuts avant la greffe, ainsi que de la faible taille de l'échantillon.

## **7. Dépistage et Suivi de la GVHc**

Une évaluation systématique rapprochée et détaillée de chaque organe et site pouvant être affecté par la GVHc est essentielle. Une fois le diagnostic de GVHc posé, il est recommandé de réaliser un bilan exhaustif de la GVHc au diagnostic, tous les 3 – 6 mois au minimum par la suite et lors de tout changement majeur de traitement, (Tableau 9). Ces évaluations périodiques doivent se poursuivre au minimum jusqu'à un an après l'arrêt de l'immunosuppression (83).



**Tableau 10: Dépistage et suivi de GVHc (83)**

Examen	Fréquence
Anamnèse précise avec revue de tous les systèmes	A chaque consultation
Examen clinique comprenant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen cutané</li> <li>• Examen buccal</li> <li>• Examen articulaire (Amplitude articulaire)</li> <li>• Examen de l'état général (PS)</li> <li>• Poids</li> </ul>	A chaque consultation
Epreuve fonctionnelle respiratoire (EFR)	<p>A J100 puis chaque 03 mois au cours de la première année.</p> <p>En cas de GVHc sans atteinte pulmonaire : au diagnostic de GVHc et tout les 3-6mois jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression et devant toute aggravation de la GVH</p> <p>En cas de GVH pulmonaire : chaque mois jusqu'à stabilisation puis tout les 3 mois pendant 1an puis chaque 6mois pendant 1 an puis annuellement</p>
Examen ophtalmologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Shirmer</li> <li>• Examen à la lampe à fente</li> </ul>	<p>J100, J180 puis annuellement</p> <p>En cas de GVH : au diagnostic puis tous les 3-6mois jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression</p>
Examen gynécologique	<p>J100, J180, J365 puis annuellement</p> <p>En cas de GVHc : au diagnostic puis tous les 06mois jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression</p>



# **Conclusion**



Au terme de ce travail qui a analysé rétrospectivement l'expérience du service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat en matière de la prise en charge post-greffe de moelle osseuse.

A travers le suivi des 11 patients, bien que leur greffe a été réalisée à l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy de Paris, on peut conclure que la difficulté de l'allogreffe des CSH ne réside pas dans la procédure elle-même, mais elle est inhérente aux complications chroniques.

La plus redoutable de ces complications est la GVH chronique qui représente le challenge de la prise en charge des patients transplantés car elle source de morbi-mortalité importante et nécessite une prise en charge lourde et pluridisciplinaire.

Actuellement au Maroc l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est encore à ses débuts et elle est confrontée à plusieurs obstacles tel que le coût élevé, l'absence de registre de donneurs volontaires, et la difficulté de l'abord multidisciplinaire, les ruptures des médicaments, ce qui explique les résultats moyens obtenus jusqu'à nos jours.

Nous estimons que notre expérience dans la prise en charge de la GVH chronique particulièrement, et des complications chroniques post allogreffe généralement, est intéressante de points de vue qualité de monitoring et les moyens thérapeutiques utilisés.



# Résumés



## Résumé

**Titre de la thèse :** prise en charge de la GvH chronique dans le service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV Rabat : à propos de 11 cas.

**Auteur :** Othman DOGHMI

**Mots clés :** leucémies aigues, myélodysplasies, allogreffe, GvH chronique.

**Introduction :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une immunothérapie cellulaire qui représente une arme incontournable dans les hémopathies malignes et certaines pathologies non malignes dysimmunitaires comme l'aplasie médullaire, les hémoglobinopathies et les déficits immunitaires congénitaux. La maladie du greffon contre l'hôte (GvH) complique 30% des greffes géno-identiques et jusqu'à 80% des greffes à partir de donneurs non apparentés. Sa fréquence est directement liée au type de conditionnement utilisé et à l'origine du greffon. La GvH est également responsable de 10 à 15% décès post-allogreffe. Ce travail a pour objectif principal d'évaluer la prise en charge des patients atteints d'une GvH chronique dans le service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Mohammed V, et comme objectif secondaire d'évaluer rétrospectivement l'impact de la GvH chronique sur la survie des patients.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique ayant inclus Tous les patients suivis au sein du Service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH et présenté des signes cliniques en faveur d'une GvH chronique post-allogreffe des CSH entre Janvier 2013 et Décembre 2018. La GvH a été classée selon la classification NIH. Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques et les modalités de prise en charge de la GvH chronique et les résultats thérapeutiques. Nous avons évalué les survies globales et sans rechute chez tous les patients et comparé ces survies dans les sous-groupes de patients ayant présenté ou pas une GvH.

**Résultats :** Sur 29 patients analysés ayant bénéficiés d'une allogreffe de CSH, onze patients ont présenté une GVH chronique. L'âge médian des patients était de 33 ans. Une GVH chronique a été diagnostiquée chez 41% des patients. 66% de ces patients avaient présenté une GVH aigue. Sur 21 patients qui ont reçus un greffon de CSP, dix (soit 46%) ont présenté une GVH chronique versus 25% des patients qui ont reçus un greffon d'origine médullaire. Tous les types d'atteintes étaient présents notamment cutanée et buccale (71%), pulmonaire (58%), oculaire (58%), hépatique (16%), musculaire (28%), digestive et gynécologique chez 14% des patients. La GVH était classée comme légère chez 50% des patients, modérée chez 25% et sévère chez 25%. Un traitement systémique a été nécessaire chez 10 patients : Ciclosporine seule chez un patient, association ciclosporine et MMF chez un patient et association corticoïdes et ciclosporine chez huit patients. L'association corticoïdes et ciclosporine a été justifiée chez huit patients devant une aggravation des symptômes sous ciclosporine chez six patients et une cortico-résistance chez deux patients. Le traitement de seconde ligne a été indiqué chez six patients devant une cortico-dépendance chez un patient et devant une aggravation des signes cliniques sous traitement chez 5 patients. La médiane du délai de survie globale de tous les patients greffés était de 99 mois. La durée médiane de survie globale chez le groupe des patients avec une GvH chronique était de 43 mois. La survie globale et la survie sans rechute dans le sous-groupe des patients avec GvH chronique étaient respectivement de 45% et 30% versus 55% et 65% dans les groupe des patients sans GvH chronique.

**Conclusion :** La prise en charge de la GVH chronique est un vrai challenge en hématologie. Dans cette étude rétrospective nous avons évalué la prise en charge de cette complication et son impact sur la survie des patients greffés. Nous avons noté une diversité des types d'atteintes d'organes et la gravité de l'atteinte pulmonaire majoritairement fatale dans notre série. La présence d'une GvH

chronique influençait négativement la survie de nos patients.

## Summary

**Thesis title:** management of chronic GvHD in the Clinical Hematology department of HMIMV Rabat: about 11 cases.

**Author:** Othman DOGHMI

**Keywords:** acute leukemia, myelodysplasia, allograft, chronic GvH.

**Introduction:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSC) is a cellular immunotherapy, which represents an essential weapon in malignant hemopathies and certain non-malignant dysimmune pathologies such as aplastic anemia, hemoglobinopathies and congenital immune deficiencies. Graft versus host disease (GvHD) complicates 30% of genotypical transplants and up to 80% of transplants from unrelated donors. Its frequency is directly related to the type of conditioning used and the origin of the graft. GvH is also responsible for 10 to 15% of post-allograft death. The main objective of this work is to evaluate the management of patients with chronic GvH in the clinical hematology department of the Mohammed V Military Hospital, and as a secondary objective to retrospectively evaluate the impact of chronic GvH. on patient survival.

**Patients and methods:** This is a retrospective descriptive and analytical study That included all the patients followed in the Clinical Hematology Department of The HMIMV who received an allogeneic HSC transplant and presented Clinical signs of chronic post-allogeneic GvHD between January 2013 and December 2018. GvH was classified according to the NIH classification. We Collected the clinical characteristics, management modalities and therapeutic Results of chronic GvHD. We assessed overall and relapse-free survival in all Patients and compared these survivals in the subgroups of patients with or Without GvHD.

**Results:** Of 29 patients analyzed who received an allogeneic HSC transplant, eleven patients presented with chronic GVHD. The median age of these patients was 33 years. Chronic GVHD was diagnosed in 41% of patients. 66% of these patients had presented with acute GVHD. Of 21 patients who received a PSC transplant, ten (or 46%) presented with chronic GVHD versus 25% of patients who received a bone marrow transplant. All types of organ damage were present, especially cutaneous and oral (71%), pulmonary (58%), ocular (58%), hepatic (16%), muscular (28%), digestive and gynecological in 14% of patients. GVHD was classified as mild in 50% of patients, moderate in 25% and severe in 25%.

Systemic treatment was necessary in 10 patients: Cyclosporin alone in one patient, combination of cyclosporine and MMF in one patient and combination of corticosteroids and cyclosporin in eight patients, the combination of corticosteroids and cyclosporin was justified in eight patients in front of the aggravation of symptoms under cyclosporin in six patients and corticosteroid resistance in two patients. The second-line treatment was indicated in six patients because of corticosteroid dependence in one patient and the worsening of clinical signs under treatment in 5 patients. The median overall survival time for all transplant patients was 99 months. The median overall survival time in the group of patients with chronic GvHD was 43 months. Overall survival and relapse-free survival in the subgroup of patients with chronic GvH were 45% and 30%, respectively, versus 55% and 65% in the groups of patients without chronic GvH.

**Conclusion:** The management of chronic GVHD is a real challenge in hematology. In this retrospective study, we evaluated the management of this complication and its impact on the survival of transplant patients. We noted the diversity of types of organ damage and the severity

of the predominantly fatal lung damage in our series. The presence of chronic GvHD influenced negatively the survival of our patients.

## ملخص

عنوان الأطروحة : التكفل بداء الطعم حيال المضيف المزمن في قسم أمراض الدم في المركز الاستشفائي العسكري محمد الخامس بمدينة الرباط: حول 11 حالة.  
الكاتب: عثمان دغمي  
الكلمات الرئيسية: سرطان الدم الحاد، خلل التنسج النخاعي، الطعم الخيفي، داء الطعم حيال المضيف المزمن.

**مقدمة** زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي هو علاج مناعي خلوي و هو يمثل سلاحًا أساسيًا ضد أمراض الدم الخبيثة وبعض أمراض خلل المناعة غير الخبيثة مثل فقر الدم اللاتنسجي، واعتلال الهيموجلوبين ونقص المناعة الخلقي.  
داء الطعم حيال المضيف يعقد 30٪ من عمليات الزرع المتطابقة وراثيًا وما يصل إلى 80٪ من عمليات الزرع من متبرعين غير مرتبطين. تردده مرتبط مباشرة بنوع التكييف المستخدم وأصل الطعم. داء الطعم حيال المضيف مسؤول أيضًا عن 10 إلى 15٪ من الوفيات بعد عملية الطعم الخيفي.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تقييم طريقة التكفل بالمرضى الذين يعانون من داء الطعم حيال المضيف المزمن في قسم أمراض الدم في مستشفى محمد الخامس العسكري، وهدف ثانوي تقييم تأثير داء الطعم حيال المضيف على حياة المرضى.

**المرضى والأساليب:** هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي شملت جميع المرضى الذين تم اتباعهم في قسم أمراض الدم في مستشفى محمد الخامس العسكري والذين تلقوا عملية زرع لطعم خيفي وقدموا علامات سريرية لصالح داء الطعم حيال المضيف المزمن بين يناير 2013 وديسمبر 2018. تم تصنيف داء الطعم حيال المضيف وفقًا لتصنيف المعاهد الوطنية للصحة. قمنا بجمع الخصائص السريرية وطرق التعامل مع داء الطعم حيال المضيف المزمن والنتائج العلاجية. كما قمنا بتقييم البقاء على قيد الحياة بشكل عام وبدون انتكاس لدى جميع المرضى وقارنا بين هذه الفئات الفرعية من المرضى المصابين أو غير المصابين بداء الطعم حيال المضيف.

**النتائج:** من بين 29 مريضًا الذين تم تحليلهم والذين تلقوا عملية زرع خيفي، أصيب 11 مريضًا بداء الطعم حيال المضيف المزمن. كان متوسط عمر المرضى 33 سنة. تم تشخيص داء الطعم حيال المضيف المزمن لدى 41٪ من المرضى و 66٪ بداء طعم حاد بين 21 مريضًا خضعوا لعملية زرع للخلايا الجذعية، أصيب عشرة (أو 46٪) بداء الطعم حيال المضيف المزمن مقابل 25٪ من المرضى الذين خضعوا لعملية زرع نخاع العظم. جميع أنواع الأضرار الناتجة عن المرض كانت موجودة، أبرزها على مستوى الجلد والفم (71٪)، والرئة (58٪)، والعين (58٪)، والكبد (16٪)، والعضلات (28٪)، والجهاز الهضمي وأمراض النساء لدى 14٪ من المرضى. تم تصنيف داء الطعم حيال المضيف على أنه خفيف في 50٪ من الحالات، معتدل في 25٪ وشديد لدى 25٪ المتبقية.

كان العلاج الجهازي ضروريًا لدى 10 مرضى: سيكلوسبورين بمفرده لدى مريض واحد، مزيج من السيكلوسبورين و ميكوفينولات موفتيل لدى مريض واحد والكورتيكوستيرويدات المركبة والسيكلوسبورين لدى ثمانية مرضى. تم تبرير الجمع بين الكورتيكوستيرويدات والسيكلوسبورين لدى ثمانية مرضى بسبب تفاقم الأعراض مع السيكلوسبورين لدى ستة مرضى ومقاومة الكورتيكوستيرويد لدى اثنين من المرضى. تم المرور إلى علاج الخط الثاني لدى ستة مرضى يعانون واحد منهم من الاعتماد على الكورتيكوستيرويد وتفاقم العلامات السريرية تحت العلاج لدى 5 مرضى الباقين. كان متوسط وقت البقاء الإجمالي لجميع مرضى الزرع 99 شهرًا و متوسط الوقت الإجمالي للبقاء على قيد الحياة في مجموعة المرضى الذين يعانون من داء الطعم حيال المضيف المزمن 43 شهرًا. بلغ معدل البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة بدون انتكاسات في المجموعة الفرعية للمرضى المصابين بداء الطعم حيال المضيف المزمن 45٪ و 30٪ على التوالي، مقابل 55٪ و 65٪ في مجموعات المرضى الذين لا يعانون منه

**الخلاصة:** يعتبر التكفل بداء الطعم حيال المضيف المزمن تحديدًا حقيقيًا في اختصاص أمراض الدم. في هذه الدراسة بأثر رجعي،

قمنا بتقييم التكفل بهذه المضاعفات وتأثيرها على بقاء مرضى الزرع. لاحظنا وجود عدد كبير من أنواع تلف الأعضاء وشدة تلف الرئة المميت في الغالب في سلسلتنا. لقد أثر وجود داء الطعم حيال المضيف المزمّن سلبيًا على بقاء مرضانا.



## Référence



- [1]. Dhédin N, Vernant JP, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications, EMC 13-061-A-10
- [2]. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;**91**:756-63.
- [3]. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939;13:357–67. Full Text
- [4]. Rekers PE, Coulter MP, Warren SL. Effect of transplantation of bone marrow into irradiated animals. *ArchSurg* 1950;60:635–67. Full Text
- [5]. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow. *Br Med J* 1956;2:626–7. Full Text
- [6]. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491–6. Full Text
- [7]. Van Rood JJ. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *SeminHematol* 1968;5:187–214.
- [8]. Israel Henig, and Tsila Zuckerman, Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives, *Rambam Maimonides Med J*, October 2014, Volume 5, Issue 4, e0028

- [9]. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977;49:511–33
- [10]. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366–9.
- [11]. Anurag K. Singh , Joseph P. McGuirk, Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview, *Cancer Res* 2016 Nov 15;76(22):6445-6451
- [12]. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med* 2003;9:1144–50
- [13]. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:321–334.
- [14]. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, Menezes CC, Khanin R, Dudakov JA, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med* 2012;209:903–11.
- [15]. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121:5113–23.
- [16]. Zeiser R<sup>1</sup>, Blazar BR, Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2565-2579

- [17]. Arai S<sup>1</sup>, Arora M 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 Feb;21(2):266-74
- [18]. Zhao D, Young JS, Chen YH, et al. Alloimmune response results in expansion of autoreactive donor CD4<sup>+</sup> T cells in transplants that can mediate chronic graft-versus-host disease. *J Immunol* 2011;186: 856-68.
- [19]. Allen JL, Tata PV, Fore MS, et al. Increased BCR responsiveness in B cells from patients with chronic GVHD. *Blood* 2014;123:2108-15. 27.
- [20]. Young JS, Wu T, Chen Y, et al. Donor B cells in transplants augment clonal expansion and survival of pathogenic CD4<sup>+</sup> T cells that mediate autoimmune-like chronic graft-versus-host disease. *J Immunol* 2012;189:222-33
- [21]. Dertschnig S, Hauri-Hohl MM, Vollmer M, Holländer GA, Krenger W. Impaired thymic expression of tissue-restricted antigens licenses the de novo generation of autoreactive CD4<sup>+</sup> T cells in acute GVHD. *Blood* 2015;125:2720-3.
- [22]. Forcade E, Paz K, Flynn R, et al. An activated Th17-prone T cell subset involved in chronic graft-versus-host disease sensitive to pharmacological inhibition. *JCI Insight* 2017 June 15
- [23]. MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 2017;129:13-21
- [24]. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19:3685–91.

- [25]. Storek J, Gooley T, Siadak M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1997;90:4705–9
- [26]. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 2011;117:6375–82.
- [27]. Leonardo Magro et al, 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), *Bull Cancer* 2017; 104S: S145–S16
- [28]. vanDorp S, Pietersma F, Wolfl M, et al. Rituximab treatment before reduced-intensity conditioning transplantation associates with a decreased incidence of extensive chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:671–8.
- [29]. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008;111:5530–6
- [30]. Arai S, Sahaf B, Jones C, et al. Prophylactic rituximab after reduced intensity conditioning transplantation results in low chronic GVHD. 2008;112:#466.
- [31]. 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):945–956.

- [32]. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–615.
- [33]. Koc, S., Leisenring, W., Flowers, M., Anasetti, C., Deeg, H., Nash, R. et al. (2002) Therapy for chronic graft versus host disease: a randomised trial comparing cyclosporine plus prednisolone versus prednisolone alone. *Blood* 100: 48–51.
- [34]. Martin, P., Storer, B., Rowley, S., Flowers, M., Lee, S., Carpenter, P. et al. (2009) Evaluation of mycophenolatemofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 113: 5074–5082.
- [35]. L. Magro, E. Forcade, C. Giraud et al, 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) *Bull Cancer* 2017; 104S: S145–S168
- [36]. Flowers ME, Storer B, Carpenter P, et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(12):1380–1384
- [37]. Martin P et al Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):153–163
- [38]. Couriel, D., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E., Anderlini, P., Rhodes, B. et al. (2006) Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroidresistant chronic GVHD. *Blood* 107: 3074–3080

- [39]. Scarisbrick, J., Taylor, P., Holtick, U., Makar, Y., Douglas, K., Berlin, G. et al. (2008) U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronicgraft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 158: 659–678
- [40]. Scarisbrick, J. (2009) Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *ClinicalExperimentalDermatology*, 34, 757–760.
- [41]. Cutler, C., Miklos, D., Kim, H., Treister, N., Woo, S., Bienfang, D. et al. (2006) Rituximab for steroidrefractorychronicgraft-versus-host disease. *Blood* 108: 756–762.
- [42]. Kharfan-Dabaja, M., Mhaskar, A., Djulbegovic, B., Cutler, C., Mohty, M. and Kumar, A. (2009) Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood BoneMarrow Transplant* 15: 1005–1013
- [43]. Magro, L., Mohty, M., Catteau, B., Coiteux, V, Chevallier, P, Terriou, L. et al. (2009) Imatinibmesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 114: 719–722
- [44]. Lopez, F., Parker, P., Nademane, A., Rodriguez, R., Al-Kadhimi, Z., Bhatia, R. et al. (2005) Efficacy of mycophenolatemofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood BoneMarrow Transplant* 11: 307–313.
- [45]. Busca, A., Locatelli, F., Marmont, F., Audisio, E and Falda, M. (2003) Response to mycophenolatemofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 88: 837–839

- [46]. Johnston, L., Brown, J., Shizuru, J., StockerlGoldstein, K., Stuart, M., Blume, K. et al. (2005) Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood BoneMarrow Transplant* 11: 47–55.
- [47]. Couriel, D., Saliba, R., Escalon, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Ippoliti, C. et al. (2005) Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 130: 409–417.
- [48]. Miklos et al, Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy, *Blood*, 23 november 2017 x volume 130, number 21
- [49]. Laure Philippe, Ruxolitinib : un intérêt dans la réaction du greffon contre l’hôte cortico-réfractaire après greffe de cellules souches hématopoïétiques, Volume 21, numéro 6, Novembre-Décembre 2015
- [50]. Socie G. Graft-versus-host disease and late effects after hematopoietic stem cell transplantation. In: Savani BN, editor. *Blood and Marrow Transplantation; Long Term Management Prevention And Complication*. Vol. 1. Chichester, United Kingdom: John Wiley; 2013. pp. 43–51
- [51]. Stern, L., Withers, B., Avdic, S., Gottlieb, D., Abendroth, A., Blyth, E., & Slobedman, B. (2019). Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Frontiers in microbiology*, 10, 1186.
- [52]. Walker CM, van Burik JA, De For TE et al. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 1106–1115.



- [53]. Widmann T., Sester U., Gartner B. C., Schubert J., Pfreundschuh M., Kohler H., et al. (2008). Levels of CMV specific CD4 T cells are dynamic and correlate with CMV viremia after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One* 3:e3634. 10.1371/journal.pone.0003634
- [54]. Janeczko M., Mielcarek M., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R., Noworolska-Sauren D., Kalwak K. (2016). Immune recovery and the risk of CMV/ EBV reactivation in children post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Cent. Eur. J. Immunol.* 4:287–296. 10.5114/ceji.2016.63129
- [55]. Jo-Anne H. Young, Infectious complications of acute and chronic GVHD Best Practice & Research Clinical Haematology Vol. 21, No. 2, pp. 343–356, 2008
- [56]. Osarogiagbon RU, Defor TE, Weisdorf MA et al. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000; 6: 280–288.
- [57]. Jan Styczynski et al, Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, *J ClinOncol* 34:2212-2220. © 2016 by American Society of ClinicalOncology
- [58]. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *BoneMarrow Transplant* 2009;43:757-770



- [59]. Park SH, Choi SM, Lee DG, et al. Clinical characteristics and outcomes of posttransplant lymphoproliferative disorders following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:259- 264.
- [60]. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101:803-811
- [61]. CB Steer , J Szer et al, Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir *Bone Marrow Transplantation* (2000) 25, 657–664
- [62]. Kawano N, [Gondo H](#), Chronic graft-versus-host disease following varicella-zoster virus infection in allogeneic stem cell transplant recipients [Int J Hematol](#). 2003 Nov;78(4):370-3.
- [63]. ShikshaKedia , Pranab Sharma Acharya, Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, , *J Stem Cell Res Ther* 2013
- [64]. C. Cordonnier, C. Pautas et al, Complications pulmonaires précoces des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 24, N° 4 - avril 2007pp. 523-534
- [65]. de la Cruz , Viral respiratory infections in BMT - A common cold is not just a cold in transplant recipients, Final Abstract Number: 49.003 Session: Infectious Diseases Transplant and Immunocompromised Hosts Date: Sunday, March 4, 2018

- [66]. A, Birgitta Versluys, John W. A. Strong Association between Respiratory Viral Infection Early after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Development of Life-Threatening Acute and Chronic Alloimmune Lung Syndromes, *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 782-791 (2010)
- [67]. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-266.
- [68]. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood* 2014;123:3263-3268.
- [69]. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:2755-2763
- [70]. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 2013;15:219
- [71]. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of infections in the immunocompromised host. In: Hayden RT, Carroll KC, Tang YW, Wolk DM, eds. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*. 1st ed. Washington, DC: ASM Press, 2009:3-43
- [72]. Hammarstrom V, Pauksen K, Svensson H, et al. Serum immunoglobulin levels in relation to levels of specific antibodies in allogeneic and autologous bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:1582-1586

- [73]. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, 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):1167–1187.
- [74]. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–318.
- [75]. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:73–80
- [76]. Sung-Yeon Cho, Hyeon-Jeong Lee, Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea, *Korean J Intern Med* 2018;33:256-276
- [77]. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine* 2007 Jan 25; 356: 335–347
- [78]. Wingard J, Carter S, Walsh T et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood* 2007; 11
- [79]. Gratwohl et al, Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia *Blood* 2002 Dec 1;100(12):3877-86

- [80]. Motohiro Kato et al, Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia *Bone Marrow Transplant.* 2019 Jan;54(1):68-75
- [81]. Martin Stern et al, Impact of Graft-Versus-Host Disease On Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, an EBMT Megafile Study, *Blood* 2012
- [82]. Michael Boyiadzis, Mukta Arora, Impact of chronic graft-versus-host disease on late relapse and survival on 7489 patients after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for leukemia, *Clin Cancer Res.* 2015 May 1; 21(9): 2020–2028
- [83]. Selvaggi KJ et al, a palliative care consultation service in hematological malignancy-bone marrow transplant unit, *J community Support Oncol* 2014;12:50-5

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدى فى الأول.
  - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إالى.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
  - ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



رقم الأطروحة: 408

سنة: 2020

التكفل بداء الطعم حيال المضيف المزمن في قسم أمراض الدم  
في المركز الاستشفائي العسكري محمد الخامس بمدينة الرباط:  
حول 11 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2020/ /

من طرف:

السيد عثمان الدغمي

المزاد في 24 يوليوز 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الدم الحاد - خلل التنسج النخاعي - الطعم الخيفي - داء الطعم حيال المضيف المزمن

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة مليكة الصقلي
مشرف	أستاذة في علم المناعة السيد كمال الدغمي
عضو	أستاذ في علم الدم السريري السيد محمد بلمكي
عضو	أستاذ في أمراض العيون السيد محمد وقبلي
مساعد المشرف	أستاذ في علم التشريح المرضي الدقيق السيد المهدي محتات أستاذ في علم الدم السريري