



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

## Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC



### Utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: Report by the SFGM-TC

S. Belaiche<sup>a</sup>, N. Yafour<sup>b</sup>, S. Balcaen<sup>c</sup>, Y. Beguin<sup>d</sup>, C. Borel<sup>e</sup>, B. Bruno<sup>f</sup>, S. Godin<sup>f</sup>, H. Labussiere-Wallet<sup>g</sup>, N. Sanhamut<sup>h</sup>, A. Charbonnier<sup>i</sup>, E. de Berranger<sup>c</sup>, J. Konopacki-Potet<sup>j</sup>, P. Turlure<sup>k</sup>, I. Yakoub-Agha<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut de pharmacie, CHRU de Lille, rue Philippe-Marache, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> Hématologie et thérapie cellulaire, EHU d'Oran, BP 4166, Ibn Rochd Oran, 31000 Oran, Algérie

<sup>c</sup> Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

<sup>d</sup> Service d'hématologie, université de Liège, CHU Sart-Tilman, 4000 Liege, Belgique

<sup>e</sup> Service d'hématologie, hôpital Purpan, place du Dr-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>f</sup> Service d'hématologie pédiatrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France

<sup>g</sup> Service d'hématologie secteur 1G, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Benite, France

<sup>h</sup> Hématologie clinique, CHU d'Amiens, avenue Laënnec, 80480 Salouel, France

<sup>i</sup> Service d'hématologie clinique, hôpital Sud, CHU d'Amiens, avenue Laënnec, 80054 Amiens cedex, France

<sup>j</sup> Service d'hématologie, hôpital d'Instruction-des-Armées-Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France

<sup>k</sup> Service d'hématologie, centre hospitalier Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 avril 2014

Accepté le 14 mai 2014

Disponible sur Internet le 9 juillet 2014

Mots clés :

Effets secondaires

GVHD

Immunosuppresseurs

Keywords:

GVHD

Immunosuppressive drugs

Side effects

#### RÉSUMÉ

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), a organisé les quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Dans cet atelier nous abordons les immunosuppresseurs utilisés dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

In the attempt to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC) set up the fourth annual series of workshops which brought together practitioners from all member centers and took place in September 2013 in Lille. Here we report our recommendations regarding the use of immunosuppressive treatment in the prevention of graft versus host disease: report by the SFGM-TC.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Questions posées

Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) : voie d'utilisation ? Dosage et valeurs cibles ? Précaution pour le

dosage ? Effets indésirables ? Interactions médicamenteuses ? Schémas de décroissance ?

### 2. État actuel de la question

Le régime immunosuppresseur (IS) optimal demeure controversé. Dans le cas des allogreffes de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques et à l'exclusion des greffes haplo-identiques, la Ciclosporine (CsA) et le Tacrolimus (FK), CNI (CNI),

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [sfgm-tc-ya@live.fr](mailto:sfgm-tc-ya@live.fr) (I. Yakoub-Agha).

sont les agents les plus communément utilisés en prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), en combinaison avec le méthotrexate (MTX) pour les greffes à conditionnement myéloablatif (MAC) [1–4] ou en combinaison avec le mycophénolate mofetil (MMF) pour les greffes à conditionnement non myéloablatif ou réduit (RIC) [5].

Le schéma d'administration du MTX inclut une dose par voie intraveineuse (IV) de 15 mg/m<sup>2</sup> à J + 1 post-greffe et trois doses de 10 mg/m<sup>2</sup> aux J + 3, + 6 et + 11. L'administration au J + 11 du MTX est controversée [6,7] mais appliquée par la majorité des centres européens [8]. Si l'acide folinique est souvent délivré en sauvetage post-MTX, ses modalités d'administration et ses doses sont très hétérogènes entre les centres.

Il est habituel d'initier l'administration des IS par voie intraveineuse (IV) dans le cas des MAC et par voie orale (PO) dans le cas des RIC.

Il n'y a pas de consensus concernant les doses de CNI mais les premiers ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC recommandent une dose de 2–3 mg/kg par jour de CsA pour les MAC et de 2 mg/kg par jour pour les RIC [9,10]. Il est recommandé des posologies un peu plus élevées de CsA en cas de conditionnement non myéloablatif ne comportant pas de sérum antilymphocytaire (SAL). Selon la pharmacocinétique de la CsA, la dose PO équivaut à deux fois la dose en IV répartie en deux prises journalières. Pour le FK, la dose initiale en IV varie entre 0,02–0,03 mg/kg par jour et la dose PO équivaut à 4 fois la dose en IV réparties en deux prises journalières. Dans le cas particulier du FK à libération prolongée, la dose totale sera donnée en une seule prise journalière. (Données du Vidal).

Si le dosage du taux résiduel (T0) des CNI (IV ou PO) semble faire l'unanimité en greffe de cellules souches hématopoïétiques, il n'existe pas de données concernant le dosage de T2 en cas de prise PO. Toutefois, en greffe d'organes ce paramètre semble être utile pour le suivi des malades [11,12].

Le taux cible à T0 est compris entre 150–400 ng/mL pour la CsA et entre 5–15 ng/mL pour le FK [8]. Ce taux est à moduler en fonction du délai post-greffe. Il semble qu'il doive être plus élevé dans la période immédiate post-greffe et il est fonction de la balance/risque GVHD/rechute [13,14].

Compte tenu des faibles doses délivrées de MTX, le dosage n'est préconisé qu'en cas de suspicion de surdosage. Dans le cas du MMF, il est possible de mesurer l'aire sous la courbe quelques jours après la première administration [15–18] (Fig. 1).

Il n'y a pas de consensus concernant la durée du traitement par CNI [6–8]. Toutefois, la majorité des centres les arrête vers le sixième mois sauf en cas de complications (toxicité, GVHD ou rechute).

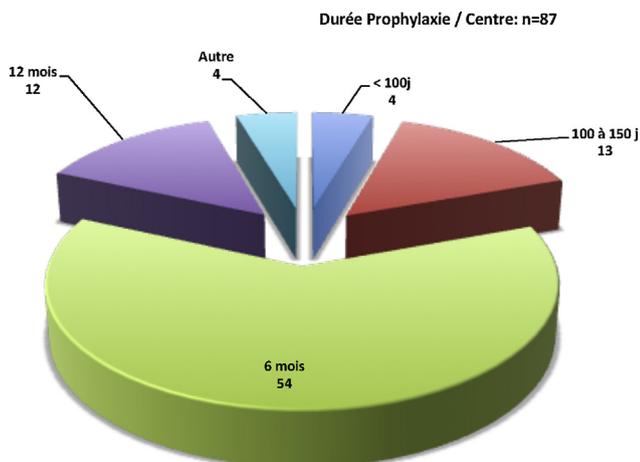


Fig. 1. Durée de traitement par CNI dans les 89 centres européens ayant participé à l'étude [8].

Le SAL administré avant la greffe est un puissant immunosuppresseur ayant pour but d'améliorer la prise de greffe mais également de diminuer l'incidence de la GVHD, notamment chronique [19–22]. Son utilisation est généralement recommandée en situation phénoïdétique, en cas de greffe mismatch et dans quelques conditionnements RIC. Posologie moyenne utilisée : Thymoglobuline<sup>®</sup> : 2,5 mg/kg par jour pendant 2–4 jours ou ATG-Fresenius<sup>®</sup> 10–30 mg/kg par jour pendant 3 jours (données Vidal).

Une dose test est recommandée par le résumé des caractéristiques du produit du SAL Fresenius<sup>®</sup>.

### 3. Méthode de travail

Nous nous sommes basés sur les données de la littérature et les référentiels d'un certain nombre de centres d'allogreffe au niveau international notamment le centre de Seattle aux États-Unis. Une enquête nationale a été conduite par les infirmières participant à notre atelier sur les aspects pratiques de l'administration des IS.

L'avènement des greffes à partir de sang de cordon et des greffes haplo-identiques ayant modifié les facteurs de risque et l'incidence de GVHD [23], nous avons décidé de les exclure des travaux de cet atelier.

### 4. Recommandations

#### 4.1. Quelles molécules ?

L'association d'un CNI et de MTX reste la prophylaxie standard de la GVHD dans le cas des MAC et l'association d'un CNI et de MMF s'applique quant à elle aux RIC.

Le choix entre CsA et FK est laissé libre en sachant que le FK donne moins de GVHD aiguës et tend à entraîner davantage de rechutes, sans influencer la survie par rapport à la CsA.

Le schéma d'administration du MTX inclut une dose IV de 15 mg/m<sup>2</sup> à J + 1 post-greffe et trois doses de 10 mg/m<sup>2</sup> aux J + 3, + 6 et + 11. La dose de J + 11 peut être supprimée en cas de toxicité importante (mucite, insuffisance rénale, hyperbilirubinémie) (Tableau 1).

La pratique pédiatrique serait de ne pas administrer le MTX du J + 11.

En l'absence de niveau de preuve suffisant, il est recommandé de recourir au minimum à un sauvetage par l'acide folinique (15 mg/m<sup>2</sup>) 24 heures après les MTX de J + 6 et J + 11.

Il est recommandé pour les doses de CsA et MMF de se référer à l'atelier de 2010 [24].

Les doses de FK recommandées sont 0,02–0,03 mg/kg par jour en IV continu et 0,12 mg/kg par jour en deux prises PO. Dans le cas particulier de l'enfant âgé de moins de 6 ans, seule la dose PO de FK change : 0,12–0,18 mg/kg par jour en trois prises.

Les doses de SAL recommandées sont : Thymoglobuline<sup>®</sup> : 2,5 mg/kg par jour pendant 2 jours ou ATG-Fresenius<sup>®</sup> : 15–20 mg/kg par jour pendant 3 jours.

#### 4.2. Décroissance des CNI

Patients n'ayant pas présenté de GVHD aiguë :

- dès J100, diminution progressive avec un objectif d'arrêt complet vers le 6<sup>e</sup> mois post-greffe. Diminution à partir du sixième mois en cas d'hémopathie non maligne avec un objectif d'arrêt complet vers le 9<sup>e</sup> mois post-greffe.

Patients ayant présenté une GVHD aiguë :

- arrêt de la corticothérapie avant J100 : diminution progressive à partir de J100 avec un objectif d'arrêt complet vers le 6<sup>e</sup> mois post-greffe en l'absence de GVHD ;

**Tableau 1**  
Interactions médicamenteuses.

Médicament	Mécanisme de l'interaction	Conduite à tenir
<b>Tacrolimus, Ciclosporine, Everolimus, Sirolimus [24,25]</b>		
<b>Médicaments augmentant la concentration plasmatique des immunosuppresseurs</b>		
<b>ANTIARYTHMIQUE : Amiodarone (Cordarone<sup>®</sup>), Dronedarone (Multaq<sup>®</sup>)</b>	Augmentation importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie
<b>ANTIBACTÉRIENS type Macrolides : Clarithromycine (Zelclar<sup>®</sup>), Érythromycine (Erythrocin<sup>®</sup>), Telitromycine (Ketek<sup>®</sup>)...</b>	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie pendant l'association et après son arrêt
<b>ANTIBACTÉRIENS Pristinamycine (Pyostacine<sup>®</sup>)</b>	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt
<b>ANTIÉMÉTIQUES : Métoclopramide (Priméran<sup>®</sup>)</b>	augmentation des concentrations de ciclosporine et de tacrolimus avec risque d'augmentation de la toxicité des immunosuppresseurs	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie
<b>ANTIÉPILEPTIQUE : Stiripentol (Diacomit<sup>®</sup>)</b>	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par diminution de son métabolisme hépatique	CONTRE-INDICATION
<b>ANTINÉOPLASIQUE : Méthotrexate</b>	La ciclosporine et le methotrexate inhibent mutuellement leur élimination	Surveillance biologique (dosage de l'immunosuppresseur, hémogramme, ionogramme, urée créatinine) et surveillance clinique
<b>ANTIRÉTROVIRAUX : Atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>), Darunavir (Prezista<sup>®</sup>), Fosamprenavir (Telzir<sup>®</sup>), Indinavir (Crixivan<sup>®</sup>), Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>), Tipranavir (Aptivus<sup>®</sup>)</b>	Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie
<b>AZOLES : Voriconazole (Vfend<sup>®</sup>), Posaconazole (Noxafil<sup>®</sup>), Fluconazole (Triflucan<sup>®</sup>), Itraconazole (Sporanox<sup>®</sup>)</b>	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme, et du taux sanguin de créatinine	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur : baisse de la dose de ciclosporine de 50 % et de tacrolimus de 67 % quand association avec VFEND + Urée + Créatinine + Bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT). Réadapter la dose de l'immunosuppresseur à l'arrêt de l'antifongique
<b>HYPOLIPÉMIANT : Ézétimibe (Ezetrol<sup>®</sup>)</b>	L'ézétimibe augmente les taux de ciclosporine	Eviter l'association ézétimibe ciclosporine.
<b>IMMUNOSUPPRESSEUR : Ciclosporine (Neoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>)</b>	La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques du sirolimus et de l'évérolimus	Espacer les prises de 4 h entre la ciclosporine et le sirolimus/évérolimus et ne pas dépasser un taux cible de 200 ng/mL pour la ciclosporine et de 10 ng/mL pour le tacrolimus
<b>INHIBITEUR CALCIQUE : Nifedipine (Adalate<sup>®</sup>), Amlodipine (Amlor<sup>®</sup>), Vérapamil (Isoptine<sup>®</sup>), Diltiazem (mono Tildiem<sup>®</sup>)...</b>	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, par inhibition de son métabolisme (effet non cliniquement significatif avec amlodipine)	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt
<b>INHIBITEUR DE LA PROTÉASE ANTI-VHC : Boceprevir (Victrelis<sup>®</sup>), Teleprevir (Incivo<sup>®</sup>)</b>	Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (notable pour la ciclosporine, importante pour le tacrolimus)	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt
<b>PAMPLEMOUSSE ou oranges amères de Séville</b>	Augmentation de la biodisponibilité de l'immunosuppresseur et par conséquent de ses effets indésirables	Contre-indication sous toutes ses formes (fruit, jus, gateaux...)
<b>Médicaments diminuant la concentration plasmatique des immunosuppresseurs</b>		
<b>ANTIBACTÉRIENS : Rifabutine (Ansatispine<sup>®</sup>), Rifampicine (Rimactan<sup>®</sup>, Rifadine<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur de 2,5 à 5 fois la dose de base sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur

Tableau 1 (Suite)

Médicament	Mécanisme de l'interaction	Conduite à tenir
<b>Classe pharmacologique, DCI, nom commercial</b>		
<b>ANTIDÉPRESSEUR : Millepertuis</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique	Changer d'antidépresseur, préférez les ISRS sauf fluoxétine
<b>ANTIÉMÉTIQUES : Aprepitant (E mend<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>ANTIÉPILEPTIQUE : Carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>), Fosphénytoïne (Prodilantin<sup>®</sup>), Phénobarbital (Gardéna<sup>®</sup>), Phénytoïne (Di-Hydan<sup>®</sup>), Primidone (Mysoline<sup>®</sup>), Rufinamide (Inovelon<sup>®</sup>) ; Oxcarbazépine (Trileptal<sup>®</sup>), Eslicarbazépine (Zibinix<sup>®</sup>), Lacosamide (Vimpat<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>ANTIFONGIQUE : Griséofulvine (Griseofuline<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>ANTINÉOPLASIQUE : Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>)</b>	Risque de diminution des concentrations des immunosuppresseurs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité	Dosage des immunosuppresseurs et adaptation posologique
<b>ANTIRÉTROVIRAUX : Efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>), Étravirine (Intelence<sup>®</sup>), Lopinavir (Kaletra<sup>®</sup>), Névirapine (Viramune<sup>®</sup>), Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>INHIBITEUR ENDOTHELIN ANTI-HTAP : Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet l'inducteur	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>HORMONES SYSTÉMIQUES : Octreotide</b>	baisse de l'absorption de la ciclosporine	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines.
<b>PSYCHOSTIMULANT : Modafinil (Modiodal<sup>®</sup>, Sandostatine<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet de l'inducteur	Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
<b>Médicaments dont la concentration plasmatique est augmentée par les immunosuppresseurs</b>		
<b>ANTIFONGIQUE : Caspofungine (Cancidas<sup>®</sup>)</b>	La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques de la caspofungine	
<b>ANTINÉOPLASIQUE : Methotrexate</b>	La ciclosporine et le methotrexate inhibent mutuellement leur élimination	Surveillance biologique (dosage de la ciclosporine, hémogramme, ionogramme, urée créatinine) et surveillance clinique
<b>ANTINÉOPLASIQUE : Anthracycline : Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone</b>	La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques des anthracyclines ≥ risque d'agranulocytose	Surveillance biologique (NFS, CRP) et clinique
<b>HYPOLIPÉMIANT : Fibrates, Statines, Ézétimibe (Ézetrol<sup>®</sup>)</b>	La ciclosporine augmente de façon très importante les concentrations plasmatiques des hypolipémiants avec risque d'atteinte musculaire	Si une statine doit être utilisée préférer celle ayant le plus faible potentiel d'interaction telle que la pravastatine. Eviter l'association ézétimibe ciclosporine Faire une surveillance biologique (CPK, dosage de la ciclosporine) et clinique
<b>MYCOPHÉNOATE [24,25]</b>		
<b>Médicaments augmentant sa concentration plasmatique</b>		
<b>IMMUNOSUPPRESSEUR : tacrolimus à libération immédiate (Prgraf<sup>®</sup>, Modigraf<sup>®</sup>), tacrolimus à libération prolongée (Advagraf<sup>®</sup>)</b>	Le tacrolimus augmente les concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique	
<b>Médicaments qui diminuent sa concentration plasmatique</b>		
<b>ANTIBIOTIQUE : Fluoroquinolones</b>	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité	
<b>ANTIBIOTIQUE : Pénicillines A : Amoxicilline (Clamoxyl<sup>®</sup>), Ampicilline (Uncacim<sup>®</sup>)</b>	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité	
<b>ANTISÉCRÉTOIRES-INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS</b>	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité	
<b>IMMUNOSUPPRESSEUR : Ciclosporine (Neoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>)</b>	La ciclosporine diminue les concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique	

**Tableau 2**  
Effets indésirables des principaux immunosuppresseurs.

Princeps	Molécule	Organe/Tissu atteints	Effet Indésirable	Conduite a tenir
<i>Inhibiteurs des anticalcineurines</i>				
<b>Advagraf<sup>®</sup>, Prograf<sup>®</sup>, Modigraf<sup>®</sup></b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Insuffisance rénale (IR) [24,25]</b>	IR aiguë fonctionnelle sur modification hémodynamique  IR chronique sur fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et atteinte glomérulaire	Réversible après réduction des doses  Réduction des doses, Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants malgré la réduction des doses
		<b>Troubles hydroélectrolytiques</b>	Hyperkaliémie  Hypomagnésémie	Correction si nécessaire  Supplémentation systématique. Dosage sérique régulier Correction si nécessaire
		<b>Neurotoxicité [29–32]</b>	Neuropathie, trouble cognitif, céphalées, tremblements, convulsions, crampes	Réduction des doses, Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants malgré la réduction des doses
		<b>Diabète post-greffe [24,33]</b>	Intolérance au glucose	Réduction des doses, adaptation Ajout d'un antidiabétique oral ou insulinothérapie
		<b>Vasculaire</b>	Microangiopathie	Réduction des doses Remplacement par ciclosporine ou une autre classe d'IS Réversible après réduction des doses
<b>Néoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup></b>	<b>Ciclosporine</b>	<b>IR [24]</b>	IR aiguë fonctionnelle sur modification hémodynamique IR chronique sur fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et atteinte glomérulaire	Réduction des doses, Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants malgré la réduction des doses
		<b>Vasculaire [24,33]</b>	Hypertension artérielle  Dyslipidémie (hypercholestérolémie)  Microangiopathie	Remplacement par Tacrolimus, Ajout, si nécessaire, d'un inhibiteur calcique (dihydropyridine) en 1ère intention ; inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan en 2ème intention Ajout d'une statine, de préférence la pravastatine (contre-indication de la rosuvastatine) Réduction des doses Remplacement par tacrolimus ou une autre classe d'IS
		<b>Troubles hydroélectrolytiques [24,33]</b>	Hyperkaliémie  Hyperuricémie Hyperchlorémie Hypomagnésémie	Correction si nécessaire  Supplémentation systématique. Dosage sérique régulier Correction si nécessaire
		<b>Neurotoxicité [24,25,32,34]</b>	Acidose métabolique Neuropathie, trouble cognitif, céphalées, tremblements, convulsions, crampes	Correction si nécessaire Réduction des doses, Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants malgré la réduction des doses
		<b>Dermatologie [25]</b>	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Pilosité excessive, alopecie Hyperplasie gingivale	Arrêt définitif de la CSA  Réduction des doses, Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants malgré la réduction des doses
<i>Antimétabolites</i>				
<b>Cellcept<sup>®</sup>, Myfortic<sup>®</sup></b>	<b>Mycophenolate</b>	<b>Troubles digestifs [25]</b>	Diarrhée, vomissements, hémorragies digestives	Traitement symptomatique Changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants
		<b>Hématotoxicité [25]</b>	Cytopénies	Traitement symptomatique changement de classe d'IS si troubles majeurs ou persistants
<i>Sérum antilymphocytaire</i>				
<b>Thymoglobuline<sup>®</sup> ATG-Fresenius<sup>®</sup></b>	<b>Immunoglobulines de lapin antithymocyte humain</b>	<b>Atteinte immunitaire</b>	Maladie sérique	Corticotherapie (1–2 mg/kg par jour) pendant 3j, Si inefficace échanges plasmatiques
		<b>Réaction anaphylactoïdes [25]</b>	Fièvres, céphalées, frisson, éruptions cutanées, dyspnées, hypotension, douleurs thoraciques, abdominales ou dorsales, œdèmes périphériques	Prémédication (cf supra) Réduction de la vitesse de perfusion Traitement symptomatique Arrêt définitif du traitement si troubles majeurs

**Tableau 2** (Suite)

Princeps	Molécule	Organe/Tissu atteints	Effet Indésirable	Conduite a tenir
		Hématotoxicités [25]	Cytopénies	Traitement symptomatique

- arrêt de la corticothérapie après J100 : diminution progressive du CNI à partir de la date d'arrêt de la corticothérapie au cas par cas.

#### 4.3. Voie d'utilisation ?

Le MTX est délivré en IV. Par contre, pour les CNI et le MMF, les deux voies d'administration sont possibles quel que soit le type de conditionnement. La voie IV doit être privilégiée chez les malades présentant une mucite ou un problème digestif.

La solution IV des CNI doit être diluée avant utilisation dans une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Exclure le matériel en PVC. Au moins pour le FK, les solutions alcalines sont à éviter.

La voie IV est celle recommandée pour l'administration du SAL. La perfusion doit être lente dans une veine de gros calibre sur une durée minimale de 4 heures.

#### 4.4. Dosage et valeurs cibles. Précaution pour le dosage

Il est recommandé de se référer à l'atelier de 2010 pour le dosage et les valeurs cibles [26]. Un dosage hebdomadaire est recommandé au minimum (sur sang total).

Pour les patients munis d'un cathéter double-voie, l'administration du CNI doit être exclusivement effectuée sur une voie et le dosage sur l'autre voie en évitant à tout prix l'alternance des voies. Il est recommandé d'arrêter la perfusion du CNI au moins 5 minutes avant d'effectuer le dosage. Le dosage sera effectué sur une veine périphérique pour les patients porteurs d'un cathéter simple lumière.

En cas de prise PO, les dosages sur veine périphérique ou sur cathéter central sont possibles en s'assurant que la voie centrale n'ait pas été utilisée pour l'administration du CNI. Pour les dosages sur un cathéter ayant déjà été perfusé par des CNI, il est recommandé de s'assurer qu'il y ait une concordance avec les dosages en périphérie (risque de dépôt durable du CNI sur les cathéters) [27,28].

Le dosage sérique systématique n'est pas nécessaire dans la période de décroissance des CNI.

La perfusion du SAL requiert des précautions particulières notamment une surveillance rapprochée (allant d'une fois toutes les 15–30 min la première heure jusqu'à une fois toutes les une à deux heures à partir du deuxième jour) des paramètres vitaux (pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire, température et saturation en O<sub>2</sub>).

Une prémédication est également recommandée :

- méthylprednisolone : 2 mg/kg par jour les jours de perfusion de SAL ;
- antihistaminique : avant chaque perfusion ;
- paracétamol : une dose avant chaque perfusion, renouvelable si nécessaire.

#### 4.5. Effets indésirables

Le **Tableau 2** résume les effets secondaires pour les principaux immunosuppresseurs.

## 5. Questions à explorer

Quelle est la place du cyclophosphamide à haute dose en post-greffe en dehors des greffes haplo-identiques ?

Quel est le meilleur temps pour le dosage de la ciclosporine, T0 ou T2 ? Quelle valeur retenir ? Quelles précautions prendre pour le dosage ? Quelle est la durée de contamination des cathéters centraux par CNI ?

Quel est l'intérêt de la réalisation de l'aire sous la courbe pour le Mycophenolate Mofetil ?

## Déclaration d'intérêts

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas Pharma US, Biosafe, Celgene, Chugai, Eusapharma, Gentium, Sanofi, Gilead Sciences, Janssen Biotech, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Spectrum, Takeda Pharmaceuticals North America, Teva Pharmaceutical Industries, Therakos, Vifor pharma.

## Références

- [1] Storb R, Antin JH, Cutler C. Should methotrexate plus calcineurin inhibitors be considered standard of care for prophylaxis of acute graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl.):S18–27.
- [2] Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T, Kodaera Y, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(2):181–5.
- [3] Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96(6):2062–8.
- [4] Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(8):643–53.
- [5] Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;89(8):3048–54.
- [6] Atkinson K, Downs K. Omission of day 11 methotrexate does not appear to influence the incidence of moderate to severe acute graft-versus-host disease, chronic graft-versus-host disease, relapse rate or survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(6):755–8.
- [7] Kumar S, Wolf RC, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Omission of day +11 methotrexate after allogeneic bone marrow transplantation is associated with increased risk of severe acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(3):161–5.
- [8] Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). *Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant* 1997;19(8):759–64.
- [9] Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003;101(4):1620–9.
- [10] Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, Ayari S, Dubruille V, et al. Prophylaxis with mycophenolate mofetil and CsA can decrease the incidence of severe acute GVHD after antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen and allo-SCT from HLA-matched unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(4):786–8.
- [11] Takeuchi H, Matsuno N, Hirano T, Toraiishi T, Konno O, Nakamura Y, et al. Evidence of different pharmacokinetics between cyclosporine and tacrolimus

- in renal transplant recipients: why cyclosporine is monitored by C2 level and tacrolimus by trough level. *Transplant Proc* 2008;40(7):2240–2.
- [12] Nemati E, Einollahi B, Taheri S, Moghani-Lankarani M, Kalantar E, Simforoosh N, et al. Cyclosporine trough (C0) and 2-hour postdose (C2) levels: which one is a predictor of graft loss? *Transplant Proc* 2007;39(4):1223–4.
- [13] Malard F, Szydlo RM, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):28–34.
- [14] Willemze AJ, Press RR, Lankester AC, Egeler RM, den Hartigh J, Vossen JM. CsA exposure is associated with acute GVHD and relapse in children after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(6):1056–61.
- [15] Schieven PGV, Royer B. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique administré pour la prévention des réactions du greffon contre l'hôte au cours des greffes de cellules souches avec un conditionnement réduit. *Thérapie* 2011;66(1):5.
- [16] Haentzschel I, Freiberg-Richter J, Platzbecker U, Kiani A, Schetelig J, Illmer T, et al. Targeting mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(2):113–20.
- [17] Ng J, Rogosheske J, Barker J, Weisdorf D, Jacobson PA. A limited sampling model for estimation of total and unbound mycophenolic acid (MPA) area under the curve (AUC) in hematopoietic cell transplantation (HCT). *Ther Drug Monit* 2006;28(3):394–401.
- [18] Wakahashi K, Yamamori M, Minagawa K, Ishii S, Nishikawa S, Shimoyama. et al. Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of donor source-dependent response to mycophenolate mofetil in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol* 2011;94(2):193–202.
- [19] Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander. et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;10(9):855–64.
- [20] Mohty M, Labopin M, Balère ML, Socié G, Milpied N, Tabrizi R, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. *Leukemia* 2010;24(11):1867–74.
- [21] Socié G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, 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(23):6375–82.
- [22] Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98(10):2942–7.
- [23] Johnston L. Acute graft-versus-host disease: differing risk with differing graft sources and conditioning intensity. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(2):177–92.
- [24] Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrzil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010;154(4):297–306.
- [25] Interactions médicamenteuses-Le guide prescrire 2013. *Rev Prescrire* 2012;32(supplément 350):560.
- [26] Bay JO, Dalle JH, Dhedin N, Turlure P, Cornillon J, Balcaen S, et al. Prophylaxie de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte. *Hématologie* 2011;17(supplément 3):2.
- [27] Claviez A, Glass B, Dreger P, Suttrop M. Elevated blood drug levels obtained from indwelling silicon catheters during oral cyclosporine A administration. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(6):535–6.
- [28] Donnelly JP, Blijlevens NM, Schattenberg AV. Monitoring cyclosporine using blood drawn via a central venous catheter. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(10):1037.
- [29] Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrzil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;154(4):297–306.
- [30] Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;27(2):850–7.
- [31] Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(9):2426–32.
- [32] Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13(5):313–26.
- [33] Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):850–7.
- [34] Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Association Between Calcineurin Inhibitor Treatment and Peripheral Nerve Dysfunction in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2013.