UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020 N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 23/11/2020

Par Edgar, CHARON

Né le 23 Septembre 1988 à Paris – France

Manifestations buccales de la maladie du greffon contre l'hôte chez le patient bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

JURY :

Président:	Professeur Caroline DELFOSSE
Assesseurs:	Docteur Cécile OLEJNIK
	Docteur Laurent NAWROCKI
	Docteur Xavier COUTEL

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2020 N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 23/11/2020

Par Edgar, CHARON

Né le 23 Septembre 1988 à Paris – France

Manifestations buccales de la maladie du greffon contre l'hôte chez le patient bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

JURY :

Président:	Professeur Caroline DELFOSSE
Assesseurs:	Docteur Cécile OLEJNIK
	Docteur Laurent NAWROCKI
	Docteur Xavier COUTEL

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M ROBERT
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	E. de BROUCKER
Responsable des services	:	S. NEDELEC
Responsable de la scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de **Parodontologie**
E. BOCQUET	Responsable du Département d'**Orthopédie Dento-Faciale** **Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire**
C. CATTEAU	Responsable du Département de **Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale**
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Responsable du Département de **Dentisterie Restauratrice Endodontie**
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de **Chirurgie Orale** Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de **Biologie Orale**

P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des **Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux**
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de **Prothèses**

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury…

Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie Médical – option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires » (Strasbourg 1)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Responsable du département de Biologie Orale

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce jury. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour ce travail.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité ainsi que pour vos conseils précieux.

Je tiens, tout particulièrement, à vous remercier pour votre soutien et votre sympathie lorsque vous étiez mon professeur référent. Vous avez toujours répondu présent et je vous en suis infiniment reconnaissant.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département Chirurgie Orale
Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2
Maitrise en Biologie Humaine
Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale
Secrétaire du College National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale
Vice Doyen Relation Intérieures et Extérieures de la Faculte de Chirurgie Dentaire
Chef de Service d'Odontologie du CHU de LILLE
Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)
Responsable du Département de Chirurgie Orale

Je tiens à vous remercier de l'honneur que m'avez fait en acceptant de siéger dans ce jury. Vos enseignements durant ces années d'étude ont toujours été enrichissant, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d'Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3)», Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Je tiens à vous remercier de l'honneur que m'avez fait en acceptant de siéger dans ce jury. L'ouvrage que vous avez accepté de me prêter m'a été d'une grande aide dans la compréhension de ce sujet.

Je souhaitais également vous remercier pour votre pédagogie lors des vacations cliniques. Vos conseils ont toujours été bénéfiques et bienveillants.

Table des matières

Index des abréviations....15
Introduction....16
I. La maladie du greffon contre l'hôte....17
I.1.Qu'est-ce que la maladie du greffon contre l'hôte ?....17
I.1.1 Historique....17
I.1.2 Définition....18
I.1.3 Bases immunologiques....18
I.1.4 Prévention de la GVHD....19
I.2. Différences GVHD entre aiguë et chronique....21
I.2.1. Distinction temporelle....21
I.2.1.1 Classification de la GVHD aiguë....22
I.2.1.2 Classification de la GVHD chronique....23
I.2.2. Distinction clinique....26
I.2.3. GVHD aiguë....28
I.2.4. GVHD chronique....31
I.3. Facteurs généraux favorisant l'apparition de la GVHD....33
I.3.1 Age au moment de la greffe....33
I.3.2 Sexe et mésappariement de sexe entre donneur et receveur....33
I.3.3 Comptabilité HLA....34
I.3.4 Source des cellules souches....37
I.3.5 Type de conditionnement....40
I.3.6 Statut CMV du receveur avant la greffe....40
II GVHD orale....42
II.1 Manifestations orales de la GVHD aiguë....43
II.1.1 Différentes formes cliniques de la GVHD aiguë orale....43
II.1.2 Diagnostic de la GVHD buccale aiguë....43
II.1.3 Diagnostic différentiel avec les mucites fréquentes induites par le conditionnement....44
II.2 Manifestation orale de la GVHD chronique....46
II.2.1 Différentes formes cliniques de la GVHD chronique orale....48
II.2.1.1 Atteinte salivaire....50
II.2.1.2 Caries rampantes....51
II.2.1.3 Lésions lichénoïdes....53
II.2.1.4 Carcinome épidermoïde de la cavité buccale....54
II.2.2 Facteurs prédictifs du développement d'une GVHD chronique orale....55
II.2.3 Diagnostic de la GVHD buccale chronique....55
II.3 Traitements de la GVHD orale....57
II.4 Conduite à tenir pour le chirurgien-dentiste....60
CONCLUSION....63
BIBLIOGRAPHIE....64
ANNEXE 1....74
ANNEXE 2....75

Index des abréviations

CIR : conditionnement d'intensité réduite

CMA : conditionnement myélo-ablatif

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CO : cordon ombilical

CPA : cellule présentatrice d'antigènes

CSH : cellule souche hématopoïétique

CSSP : cellules souches du sang périphérique

DLI : donor lymphocyte infusion/ perfusion de lymphocyte du donneur

GSSP : greffe de cellules souches du sang périphérique

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

GVHD : maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease)

GVHDa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë

GVHDc : maladie du greffon contre l'hôte chronique

GVL : réaction du greffon contre la tumeur (graft versus leukemia)

HLA : antigènes des leucocytes humains (human leukocyte antigen)

IBMTR : registre international des greffes de moelle osseuse

ICT : irradiation corporelle totale

LT : lymphocyte T

MO : moelle osseuse

MTX : méthotrexate

NIH : National Institute of Health

PEC : photophérèse extra-corporelle

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de traiter certaines hémopathies malignes (lymphomes, leucémies, myélomes) ou des maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire (syndromes myélodysplasiques, myélofibroses). Elle implique la réalisation, chez le receveur, d'un conditionnement qui a pour but de détruire le système immunitaire du receveur (pour prévenir le rejet de greffe) et les cellules tumorales (en cas de greffe pour hémopathie maligne). Le conditionnement est suivi de la transfusion du greffon de cellules souches hématopoïétiques.

Dans ce contexte, la réaction du greffon contre l'hôte est une affection courante qui touche 30 à 50% des patients et représente la deuxième cause de mortalité après la rechute.

Cette réaction allo-immune se décline sous deux formes, aiguë et chronique. Chacune de ces formes présentant des caractéristiques cliniques distinctes.

La maladie du greffon contre l'hôte peut toucher différents organes, comme la peau, le système digestif ou le foie.

L'une de ses manifestations courantes concerne la sphère bucco-dentaire et touche pour les formes aiguë et chronique entre 60 et 80% des patients allogreffés (1).

Elles impliquent des répercussions fonctionnelles importantes sur l'alimentation, la parole et plus généralement sur la qualité de vie du patient et nécessitent donc une attention particulière pour le chirurgien-dentiste.

L'objectif de ce travail, est de définir la maladie du greffon contre l'hôte, comprendre son origine, ses facteurs de risques et décrire ses différentes manifestations, et ce plus particulièrement au niveau de la sphère buccale.

Dans une première partie, nous tenterons de définir la réaction du greffon contre l'hôte et de distinguer la forme aiguë de la forme chronique. Nous verrons également quels sont les facteurs de risques de développement de la réaction du greffon contre l'hôte.

Puis dans la deuxième partie, nous nous intéresserons de plus près aux manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte.

I. La maladie du greffon contre l’hôte

I.1.Qu'est-ce que la maladie du greffon contre l’hôte ?

I.1.1 Historique

En 1957, des études précliniques menées par Barnes et Loutit ont montré que lorsque des souris atteintes de leucémie recevaient une perfusion de cellules souches allogéniques de moelle et de rate, les souris se remettaient d'une irradiation et d'une aplasie, mais elles développaient une diarrhée, une perte de poids, des changements cutanés et des anomalies hépatiques et mouraient des suites d'une «maladie secondaire» (1).

Ce phénomène a d’abord été attribué aux effets du conditionnement puis associé à la maladie de Runt, un syndrome clinique chez les animaux de laboratoire qui est le résultat d'une immunodéficience sévère produite par manipulation expérimentale; il a été observé pour la première fois chez des souris néonatales soumises à une thymectomie expérimentale.

L’évolution des connaissances sur l’immunologie et sur le système HLA ont permis de comprendre les mécanismes de développement de ce que l’on appelle aujourd’hui, la maladie (ou réaction) du greffon contre l’hôte ou, en anglais, Graft Versus Host Disease (GVHD).

Une décennie plus tard, en 1966, Billingham, un biologiste britannique qui a fait des recherches importantes dans les domaines de l'immunologie, de la reproduction et de la transplantation d'organes, a montré qu’il était nécessaire de réunir trois exigences cruciales pour le développement de la GVHD :

- le greffon transplanté doit contenir des cellules immunologiquement compétentes,
- le receveur doit être incapable de rejeter ou d'éliminer les cellules transplantées,
- le receveur doit exprimer des antigènes tissulaires qui ne sont pas présents chez le donneur, ainsi les antigènes du receveur sont reconnus comme étrangers par les cellules du donneur (3).

GVHD non spécifique de l'allogreffe de CSH :

Outre le cas des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la GVHD peut également survenir dans deux autres situations:

Transfusion de produits sanguins labiles :

Après une transfusion de produits sanguins labiles non déleucocytés (c'est-à-dire débarrassé des leucocytes ou globules blancs par filtration), une GVHD peut survenir lorsque le receveur est immunodéprimé ou immunologiquement immature et/ou lorsqu'il existe chez le donneur une identité pour un haplotype HLA du receveur. Dans cette situation, la GVHD est prévenue par l'irradiation des produits sanguins labiles, avant leur administration.

Transplantation d'organe :

Le receveur d'une transplantation d'organe, traité par les immunosuppresseurs pour prévenir le rejet du greffon, est susceptible de subir une attaque de certains tissus par les cellules T présentes dans le greffon, en particulier lorsque celui-ci contient un tissu lymphoïde comme par exemple l'intestin grêle.

I.1.2 Définition

La GVHD est une complication grave de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques où les cellules du donneur (le greffon) attaquent les cellules du patient (l'hôte).

On distingue deux principales formes de GVHD : la forme aiguë et la forme chronique. Chacune affecte des organes et tissus différents et se manifeste par des signes et des symptômes différents. Les patients peuvent être atteints de la forme aiguë ou chronique ou des deux à la fois, soit l'une après l'autre (successivement) ou en même temps (simultanément) (4).

I.1.3 Bases immunologiques

La GVHD est la conséquence d'une injection des cellules d'un donneur, génétiquement différentes de celles d'un receveur, incapable de les rejeter (5).

C'est la complication la plus fréquente après greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avec une fréquence de 35 à 50% (6, 7). Elle est associée de

façon indépendante à une augmentation de la mortalité (8, 9). C'est la deuxième cause de mortalité après la rechute.

Au cours de cette réaction, les cellules immunitaires du greffon, notamment les lymphocytes T, déclenchent une réponse immune dirigée contre les cellules normales (GVHD), mais également contre les cellules tumorales du receveur. Dans ce dernier cas, la reconnaissance et l'éradication des cellules tumorales constituent l'effet graft-versus-leukemia (GVL) ou réaction du greffon contre la tumeur, responsable au long cours du pouvoir curatif de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

I.1.4 Prévention de la GVHD

Traitement immunosuppresseur :

Un ou deux jours avant la perfusion de cellules souches, le patient recevra des associations de médicaments pour aider à prévenir la GVHD, par exemple :

- de la ciclosporine (inhibiteur de la calcineurine) et du méthotrexate. La dose du deuxième médicament est habituellement réduite progressivement au cours du premier mois après la greffe, tandis que l'inhibiteur de la calcineurine est maintenu pendant 60 à 120 jours après la greffe;
- du tacrolimus (Prograf®) et du méthotrexate;
- du tacrolimus et du mycophénolate mofétil (CellCept®);
- du prograf et du sirolimus (Rapamune®).

Ces associations neutralisent le système immunitaire. Le patient devra continuer à les prendre pendant 6 mois après la greffe, puis, en l'absence de GVHD, réduit très progressivement jusqu'à l'arrêt total.

Déplétion des lymphocytes T du greffon :

Il y a un lien entre les lymphocytes T du donneur et la GVHD (10), on peut réduire l'incidence de la GVHD en éliminant les lymphocytes T du donneur afin de les empêcher d'être délétère pour le patient. Celle-ci peut être accomplie in vivo par drainage des voies thoraciques ou par l'administration de sérum anti-lymphocytaire.

Cependant, l'élimination des lymphocytes T entraîne un dépérissement du système immunitaire après la greffe et par conséquent, est associée à un plus grand nombre d'infections. Comme les lymphocytes T aident à prévenir la récidive du cancer, on peut aussi craindre que leur élimination ne fasse diminuer l'effet GVL et ainsi augmenter le risque de récidive.

L'enjeu majeur dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est donc d'évaluer la balance entre l'effet GVL et l'effet GVHD. Les lymphocytes T du

donneur permettent d'agir contre les cellules cancéreuses mais sont également responsables du développement de GVHD. Il s'agit donc de maximiser l'effet GVL tout en réduisant l'effet GVHD.

Thymoglobulin® :

La Thymoglobulin® (globuline anti-thymocytes ATG en anglais) est une gamma-immunoglobuline, obtenue par «hyperimmunisation» de lapins avec des thymocytes humains. Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur administré aux patients recevant une GCSH et ayant pour but de prévenir la GVHD.
L'utilisation d'ATG de lapin dans le régime de conditionnement est le seul facteur associé à une diminution du risque de développer une GVHDa ou GVHDc. Ces résultats sont en accord avec d'autres publications antérieures (43).
L'utilisation de l'ATG de lapin peut diminuer le risque de GVHD aiguë en appauvrissant les cellules T du donneur ou en interférant avec leur activation via les alloantigènes receveurs.
L'expansion des cellules T activées du donneur entraîne le développement d'une «tempête de cytokines», entraînant des lésions tissulaires et provoquant le phénotype inflammatoire de la GVHD aiguë dans la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal.

La GVHD chronique présente des caractéristiques cliniques plus discrètes ressemblant à une variété de troubles vasculaires du collagène, y compris le syndrome de Sjögren et la sclérodermie.
La diminution du risque de GVHD chronique associée à l'utilisation de l'ATG de lapin n'est pas complètement élucidée, mais peut résulter d'une réduction des dommages thymiques au cours d'une GVHD cliniquement aiguë, permettant ainsi une sélection appropriée des cellules T indésirables qui reconnaissent les alloantigènes du donneur ou du receveur (12, 45).

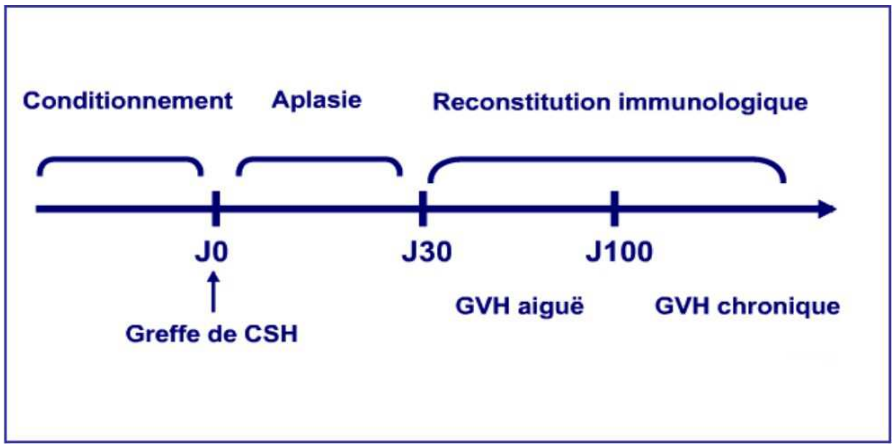
I.2. Différences GVHD entre aiguë et chronique

Depuis la découverte de la maladie du greffon contre l'hôte, plusieurs classifications ont vu le jour. Ces classifications ont pour but de distinguer les formes aiguës et chroniques. Elles jouent également un rôle dans l'évaluation du nombre d'organes concernés ainsi que dans le stade d'atteinte tissulaire.
L'approfondissement des connaissances dans le domaine de l'immunologie, de la transplantation d'organe et de l'histocompatibilité ont permis de faire évoluer ces classifications. Certaines notions qui permettaient de distinguer la GVHD chronique d'une GVHD aiguë ne sont plus d'actualité.
Cette partie a pour objectif d'analyser l'évolution des connaissances sur la GVHD afin de mieux appréhender les différences entre les formes aiguë et chronique.

I.2.1. Distinction temporelle

Classiquement, la définition de la GVHD chronique reposait jusqu'en 2005 sur la présence de signe(s) clinique(s) de réaction du greffon contre l'hôte survenant après 100 jours post-allogreffe. On parlait ainsi de GVHD chronique progressive lorsqu'un patient présentait un continuum entre la GVHD aiguë et la GVHD chronique.
Une forme quiescente était définie lorsque GVHD aiguë et chronique étaient séparées par un intervalle de temps sans maladie, et de GVHD chronique *de novo*, lorsque le patient développait des signes de GVHD chronique sans avoir eu préalablement de diagnostic de GVHD aiguë (9).
Ainsi pendant près de 30 ans, le critère temporel prédominait pour faire le diagnostic de GVHD chronique. Malgré des différences de manifestations cliniques certaines entre ces deux formes de GVHD ce concept a perduré et reste, encore aujourd'hui, intriqué dans le processus diagnostique de GVHD.

Figure 1: Chronologie des étapes lors d'une GCSH



I.2.1.1 Classification de la GVHD aiguë

En 1974, une première tentative de classification de la GVHD aiguë sur les bases cliniques a été initiée par l'équipe de Seatlle-Glucksberg (15).
Celle-ci prenait en compte le degré d'atteinte des organes concernés (peau, foie, tube digestif) suivant un score allant de 0 (pas d'atteinte de l'organe) à 4 (atteinte sévère de l'organe associé à un déficit fonctionnel) (tableau 1). Ce degré d'atteinte était évalué en prenant en compte :

- pour la peau : la présence d'un exanthème maculo-papuleux, d'une desquamation ou de bulles.
- pour le tube digestif: diarrhées, douleurs abdominales.
- pour le foie : bilirubinémie (en mg/dL)

Ces scores étaient ensuite combinés entre eux afin d'établir un stade d'avancement global de la maladie et cela en prenant en compte l'état général du patient (tableau 2).

Tableau 1: Stade d'avancement de la GVHD aiguë sur chaque organe selon Glucksberg, 1974 (94)

Stade	Peau	Foie	Tube digestif
0	Pas d'atteinte cutanée.	Bilirubine < 2 mg/dL	Pas de diarrhées.
1	Exanthème maculo-papuleux < 25% de la surface corporelle.	Bilirubine 2-3 mg/dL	Diarrhées > 500 ml/j ou nausées, anorexie ou vomissements avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie.
2	Exanthème maculo-papuleux atteignant 25 à 50% de la surface corporelle.	Bilirubine 3,1-6 mg/dL	Diarrhées entre 1000 et 1500 ml/j.
3	Exanthème maculo-papuleux > 50% de la surface corporelle.	Bilirubine 6,1-15 mg/dL	Diarrhées > 1500 ml/j.
4	Erythrodermie +/- bulles.	Bilirubine > 15 mg/dL	Diarrhées > 1500 ml/j + douleurs abdominales +/- iléus.

Tableau 2: Stade d'avancement global de la GVHD aiguë selon Glucksberg (94)

Stade d'avancement global	Stade d'avancement sur chaque organe
I	Peau : 1-2, foie : 0, tube digestif : 0.
II	Peau : 1-3, foie : 1, tube digestif : 1. Légère diminution du performans status.
III	Peau : 2-3, foie : 2-3, tube digestif : 2-3. Diminution marquée du performans status.
IV	Peau : 2-4, foie : 2-4, tube digestif : 2-4. Diminution extrême du performans status.

Toutefois, cette classification a montré ses limites puisque certaines des combinaisons possibles ne sont pas définies.

I.2.1.2 Classification de la GVHD chronique

La GVHD chronique a été décrite pour la première fois en 1978 comme un syndrome de dépérissement observé à long terme chez certains patients ayant reçu une greffe de CSH allogénique (13).
Les patients atteints présentaient une sclérose sévère avec contractures articulaires, atteinte pulmonaire, perte de poids, sécheresse oculaire et autres manifestations rappelant une maladie auto-immune (14).

La gravité était décrite comme «limitée» (<50% de la surface corporelle atteinte cutanée ou atteinte hépatique uniquement) ou «étendue» (atteinte de tout autre organe cible,> 50% atteinte de la surface corporelle ou cirrhose) (18).

Le système de classification par stade d'atteinte le plus couramment utilisé est la classification «limitée/extensive» proposée par le groupe de Seattle en 1980 sur la base d'un examen clinique et pathologique rétrospectif de 20 patients atteints de GVHD chronique.
Une atteinte cutanée localisée avec ou sans dysfonctionnement hépatique (maladie limitée) était associée à une maladie moins grave et à moins d'infections.

En revanche si le tableau clinique comprenait :

- une atteinte cutanée généralisée ou une maladie limitée associée à une atteinte oculaire,
- une atteinte buccale,
- un dysfonctionnement hépatique avec une histologie hépatique anormale
- ou une atteinte de tout autre organe cible

Cependant, l'examen des données des bénéficiaires de frères et sœurs appariés HLA rapportés à l'IBMTR[1] (International Blood & Marrow Transplant Research) suggère que les centres de transplantation n'appliquent pas les définitions formelles avec précision, peut-être en partie parce que de nombreux patients sont inclassables selon les critères stricts des organes. Le Seattle Group a élaboré des critères cliniques révisés pour la GVHD chronique limitée et étendue afin de clarifier les ambiguïtés de la définition originale (tableau 3).

Tableau 3: Classification initiale et révisée de Seattle pour la GVHD chronique limitée et étendue (93)

Original Seattle Classification	Revised Seattle Classification*
Limited	**Clinical limited**
One or both of:	1. Oral abnormalities consistent with chronic GVHD, a positive skin or lip biopsy, and no other manifestations of chronic GVHD
Localized skin involvement	2. Mild liver test abnormalities (alkaline phosphatase ≤2 × upper limit of normal, AST or ALT ≤3 × upper limit of normal, and total bilirubin ≤1.6) with positive skin or lip biopsy, and no other manifestations of chronic GVHD
Hepatic dysfunction due to chronic GVHD	3. Less than 6 papulosquamous plaques, macular-papular or lichenoid rash involving <20% of BSA, dyspigmentation involving <20% BSA, or erythema involving <50% BSA, positive skin biopsy, and no other manifestations of chronic GVHD
	4. Ocular sicca (Schirmer's test ≤5 mm with no more than minimal ocular symptoms), positive skin or lip biopsy, and no other manifestations of chronic GVHD
	5. Vaginal or vulvar abnormalities with positive biopsy, and no other manifestations of chronic GVHD
Extensive	**Clinical extensive**
One of:	1. Involvement of 2 or more organs with symptoms or signs of chronic GVHD, with biopsy documentation of chronic GVHD in any organ
Generalized skin involvement	2. Karnofsky or Lansky Clinical Performance scores <60%, ≥15% weight loss, and recurrent infections not due to other causes, with biopsy documentation of chronic GVHD in any organ
Localized skin involvement and/or hepatic dysfunction due to chronic GVHD, plus:	3. Skin involvement more extensive than defined for clinical limited chronic GVHD, confirmed by biopsy
Liver histology showing chronic aggressive hepatitis, bridging necrosis, or cirrhosis, or:	4. Scleroderma or morphea
	5. Onycholysis or onychodystrophy thought to represent chronic GVHD, with documentation of chronic GVHD in any organ
Involvement of eye (Schirmer's test with <5 mm wetting), or:	6. Decreased range of motion in wrist or ankle extension due to fasciitis caused by chronic GVHD
	7. Contractures thought to represent chronic GVHD
Involvement of minor salivary glands or oral mucosa demonstrated on labial biopsy, or:	8. Bronchiolitis obliterans not due to other causes
	9. Positive liver biopsy; or abnormal liver function tests not due to other causes with alkaline phosphatase >2 × upper limit of normal, AST or ALT >3 × upper limit of normal, or total bilirubin >1.6, and documentation of chronic GVHD in any organ
Involvement of any other target organ	10. Positive upper or lower GI biopsy
	11. Fasciitis or serositis thought to represent chronic GVHD and not due to other causes

*Provided by Mary E.D. Flowers and Paul J. Martin, Fred Hutchinson Cancer Research Center.
AST indicates aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BSA, body surface area.

La GVHD était classée en deux catégories : la GVHD aiguë qui survenait dans les 100 premiers jours suivant la greffe et la GVHD chronique qui survenait au-delà de J100 et que l'on pouvait distinguer, selon l'existence au préalable d'une GVHD aiguë :

- en GVHD chronique **de novo** (absence de GVHD aiguë),
- **progressive** (continuité entre la GVHD aiguë et la GVHD chronique)
- **quiescente** (intervalle de temps libre de toute manifestation de GVHD entre la GVHD aiguë et la GVHD chronique).

1 IBMTR: registre international des greffes de moelle osseuse

Mais cette définition présentait des limites évidentes :

- notamment liées aux différences de la physiopathologie et des manifestations cliniques des deux formes de GVHD.

- la limite de J100 était une limite finalement 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 GVHD aiguë (à J99) et qui étaient classifiés GVHD chronique à J100 ;
- il n'est pas rare d'avoir des signes de GVHD chronique associés aux signes de GVHD aiguë. Cette classification n'en tenait pas compte ;
- de plus, l'évolution des allogreffes avec l'introduction de conditionnements à intensité réduite et l'utilisation d'injection de lymphocytes du donneur post-greffe ont rendu cette classification ultérieurement inadaptée et obsolète puisque pourvoyeuse de signes de réaction aiguë du greffon contre l'hôte après le 3e mois.

Pour toutes ces raisons, on estime qu'environ 20 % des patients qui présentent une GVHD chronique en utilisant les critères de Seattle ont, en fait, une GVHD aiguë. Cette définition n'est pas satisfaisante, car la GVHD aiguë et chronique a des caractéristiques cliniques distinctes qui peuvent parfois se présenter de manière concomitante et / ou indépendamment du temps après la transplantation.

I.2.2. Distinction clinique

En 2005, pour pallier aux lacunes que présente cette classification de Glucksberg, un groupe de travail mené par le National Institute of Health (NIH) associant un comité d'experts ont cherché à mettre en évidence des caractéristiques cliniques spécifiques de la GVHD chronique.

La discordance entre les taux de GVHD aiguë et la GVHD chronique, le temps d'apparition, l'implication du système organique, les types de lésions tissulaires, les différences de caractéristiques cliniques et la cinétique suggèrent que, bien que les GVHD aiguë et chronique se produisent après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), les mécanismes immunopathologiques sous-jacents peuvent être distincts.

Le consensus du NIH sur les critères cliniques d'évaluation de la GVHD chronique en 2005 mise à jour en 2014 est destiné à remplir 3 fonctions :

- Premièrement, il standardise les critères de diagnostic de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHD) ;

- Deuxièmement, il propose un nouveau système de notation clinique (0-3) qui décrit l'étendue et la gravité de la GVHD chronique pour chaque organe ou site à un moment donné, en tenant compte de l'impact fonctionnel ;

- Troisièmement, il propose de nouvelles lignes directrices pour l'évaluation globale de la gravité chronique de la GVHD qui sont basées sur le nombre d'organes ou de sites impliqués et le degré d'implication dans les organes affectés (légers, modérés ou graves).

<u>Le diagnostic de la GVHD chronique nécessite :</u>

1. La distinction avec les signes cliniques de la GVHD aiguë ;
2. La présence d'au moins 1 signe clinique diagnostique de GVHD chronique ou présence d'au moins 1 manifestation distinctive confirmée par une biopsie ou autres tests pertinents ;
3. L'exclusion d'autres diagnostics possibles.

La notation des manifestations d'organes nécessite une attention particulière par une évaluation des signes, des symptômes et des valeurs biologiques. Un système de notation clinique (0-3) est prévu pour l'évaluation de l'atteinte de chaque organe et site.
L'évaluation globale proposée de la gravité (légère, modérée ou sévère) est obtenue en combinant les scores spécifiques de chaque sites et organes (ANNEXE 2).

Distinction entre GVHD aiguë et GVHD chronique

Chaque GVHD est définie par 2 catégories principales aiguë et chronique, elles-mêmes subdivisées en 2 sous-catégories (tableau 4) :

La catégorie de GVHD aiguë est définie en l'absence de caractéristiques diagnostiques ou distinctives de GVHD chronique et comprend :

1. la GVHD aiguë classique survenant dans les 100 jours après la transplantation
2. la GVHD aiguë persistante, récurrente ou tardive (caractéristiques de la GVHD aiguë se produisant au-delà 100 jours, souvent pendant le retrait du traitement immunosuppresseur.

La vaste catégorie de GVHD chronique comprend :

1. la GVHD chronique classique (sans caractéristiques ou caractéristiques de la GVHD aiguë),
2. un syndrome de chevauchement dans lequel les caractéristiques diagnostiques ou distinctives de la GVHD chronique et de la GVHD aiguë apparaissent ensemble.

Figure 2: Diagnostic différentiel entre GVHD aiguë et chronique selon le consensus du NIH de 2005 (50)

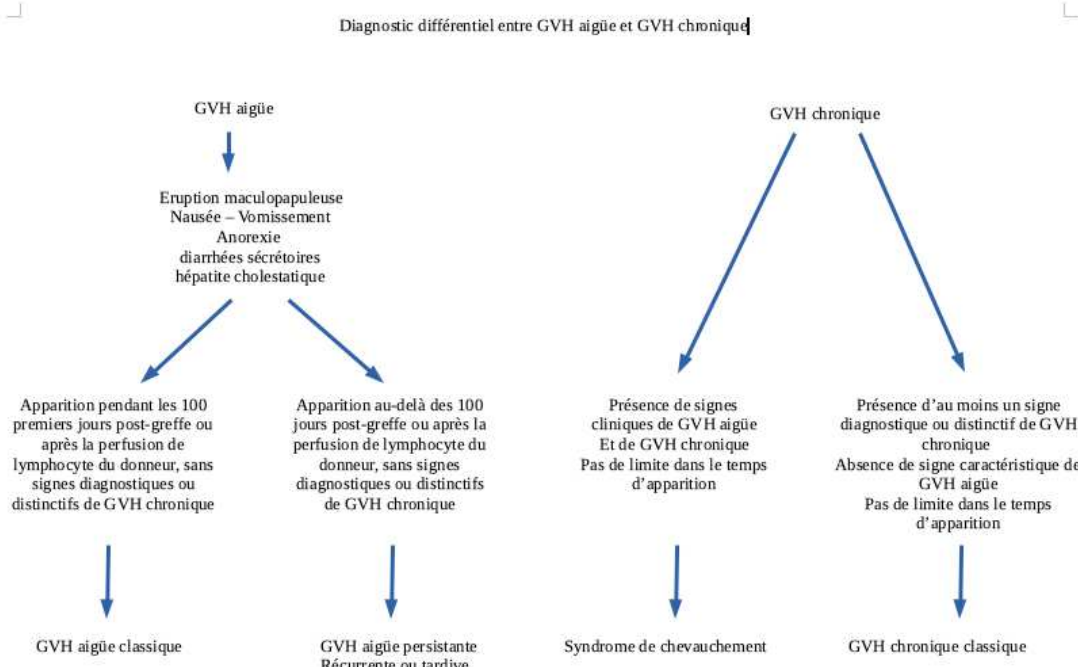


Tableau 4: Caractère aigu ou chronique de la maladie du greffon contre l'hôte selon la conférence de 2005sur consensus du NIH

Caractère aigu ou chronique	Survenue des symptômes	Présence de signe de GvH aiguë	Présence de signe de GvH chronique
GvH aiguë			
GvH aiguë classique	≤ 100 jours	Oui	Non
GvH aiguë persistante	≥ 100 jours	Oui	Non
GvH aiguë récurrente			
GvH aiguë de survenue tardive		Oui	
GvH chronique			
GvH chronique classique	Sans limite	Non	Oui
Syndrome de superposition	Sans limite	Oui	Oui

Ainsi malgré une tentative de ce consensus à orienter le diagnostic de GVHD sur des critères cliniques, nous observons que le critère temporel reste présent dans la distinction entre GVHD aiguë et chronique. La présence de syndrome de chevauchement avec des caractéristiques cliniques de GVHD aiguë et chronique présentent au même moment impliquent la combinaison de ces deux paramètres (temporel et clinique) dans le diagnostic de GVHD.

I.2.3. GVHD aiguë

Caractéristiques cliniques

La GVHD aiguë touche principalement :

- la peau
- le foie
- le tube digestif (bouche, estomac, intestins et côlon).

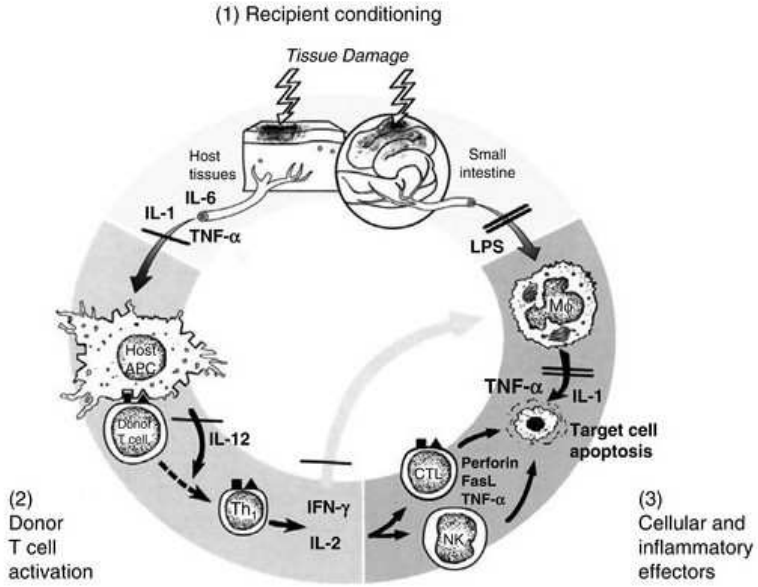
Les manifestations cliniques de la GVHD aiguë représentent les organes impliqués. La manifestation la plus précoce et la plus courante est la GVHD cutanée. Il s'agit essentiellement d'une éruption maculo-papuleuse qui peut commencer n'importe où dans le corps, mais commence souvent par une atteinte de la paume et de la plante du pied. Le patient peut se plaindre de prurit ou de sensibilité dans les zones touchées. L'apparition de l'éruption cutanée est normalement en corrélation avec la greffe de cellules du donneur (18).
Dans la GVHD aiguë, les lésions buccales sont souvent douloureuses, érythémateuses, ulcéreuses et desquamatives.

Physiopathologie

La physiopathologie de la GVHDa est bien connue (8) : les lymphocytes T du donneur reconnaissent les cellules de l'hôte. S'en suit une activation, une multiplication et un

relargage des cytokines pro-inflammatoires avec deux conséquences : des lésions tissulaires causant des dysfonctions d'organes amenant aux symptômes cliniques de la GVHD et une nouvelle activation des cellules immunitaires du donneur avec un nouveau cycle de l'inflammation (14).

Figure 3: Les trois phases de la GVHD aiguë, telles que décrites par Ferrara
(D'après Hill et Ferrara 2000) (8)



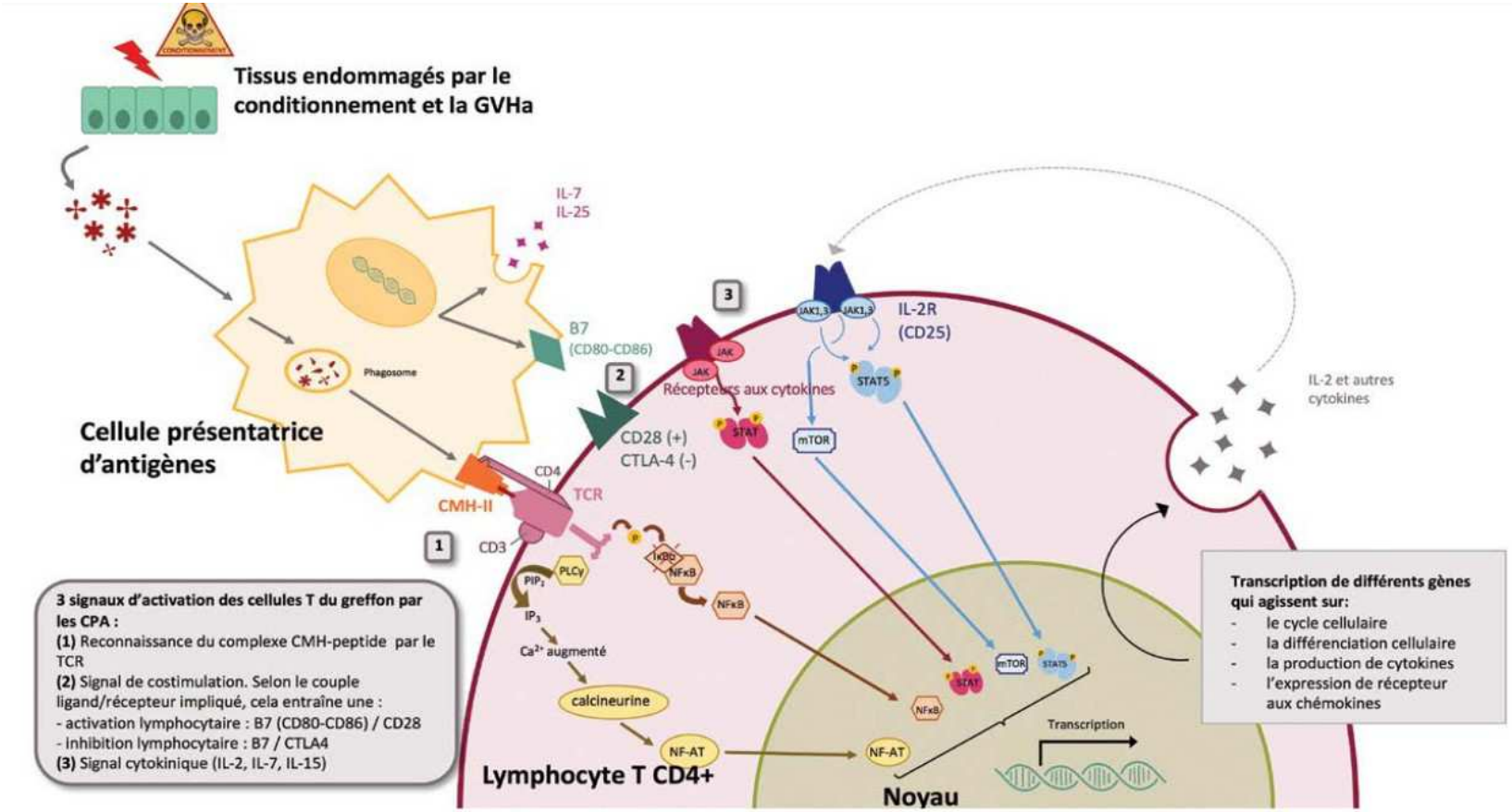
Les différentes phases de la GVHa sont caractérisées par (7) (Figure 3) :

Première phase : activation des cellules présentatrices d'antigènes. Cette phase débute par l'apparition de lésions tissulaires intestinales et hépatiques secondaires au conditionnement. Ces lésions tissulaires entraînent la sécrétion par les tissus de l'hôte de cytokines inflammatoires telles que les interleukines et le Tumor Necrosis Factor (TNF-α). Ces cytokines inflammatoires entraînent une activation des cellules présentatrices d'antigènes, des molécules d'adhésion et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Deuxième phase : activation des lymphocytes T du donneur. Cette phase est déclenchée par l'activation des cellules T du donneur en réponse à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, entraînant l'expansion clonale de ces cellules T. Ces réactions entraînent des modifications biochimiques intracellulaires conduisant à l'activation de tyrosines kinases et de protéines kinases mais également à la transcription de gènes de prolifération tels que celui de l'Interleukine 2 (IL-2).

Troisième phase : activation d'une cascade de cytokines inflammatoires, aggravant les dommages tissulaires (Figure 4).

Figure 4: Principaux signaux activateurs de la réponse allo-immune des LT (97)



CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA-4: *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*; GVHa: maladie du greffon contre l'hôte aiguë; IκBα: *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-ells inhibitor alpha*; IL-2: interleukine 2; IL-7: interleukine 7; IL-15: interleukine 15; IL-25: interleukine 25; IP3: inositol triphosphate; JAK: janus kinases; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; NF-AT: *nuclear factor of activated T-cells*; NF-κB: *nuclear factor-kappa B*; PIP2: phosphatidylinosito-4,5-bisphosphate; PLCγ: phospholipase Cγ; STAT: *signal transducers and activators of transcription*; TCR: *T cell receptor*; CPA: cellule présentatrice d'antigènes

I.2.4. GVHD chronique

Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques sont souvent similaires à celles de certaines maladies auto-immunes telles que la sclérodermie[2], le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la cirrhose biliaire primitive (8). Les atteintes sont fréquemment cutanées, muqueuses, pulmonaires, hépatiques et oculaires, mais peuvent être très diverses.

La GVHD chronique a une myriade de manifestations et, contrairement à la GVHD aiguë, elle peut affecter plusieurs systèmes organiques. En général, il peut présenter des caractéristiques de type lichen, une sécheresse, des rétrécissements ou une sclérose de plusieurs organes, notamment la peau (sclérose), la bouche (xérostomie), les yeux (xérophtalmie), le vagin, l'œsophage, le foie, les poumons (bronchiolite oblitérante), la fasciite (inflammation d'une aponévrose), la sérite (inflammation d'une membrane séreuse y compris les épanchements péricardiques ou pleuraux), et rarement les reins (syndrome néphrotique). Pathologiquement, selon la gravité, une pléthore de caractéristiques est observée. Cependant, contrairement à la GVHD aiguë, elle est le plus souvent caractérisée par une fibrose de l'organe affecté (20).

Physiopathologie de la GVHD chronique:

Contrairement à la GVHD aiguë, les connaissances sur la physiopathologie de la GVHD chronique restent mal comprises. Les études cliniques de la GVHD chronique chez l'homme ont été difficiles, en partie à cause du retard d'apparition par rapport à d'autres complications post-allogreffe.

Chez l'homme, les déséquilibres des lymphocytes T ont longtemps été suspectés de provoquer une GVHD chronique.
La contribution étiologique des lymphocytes T alloréactifs au développement de la GVHD chronique est étayée par l'observation que la déplétion des lymphocytes T est associée à une GVHD aiguë dans la greffe de moelle fraternelle HLA-compatible (21) alors que la greffe de cellules souches du sang périphérique (GCSSP) (22)(23), et les perfusions de lymphocytes de donneurs (DLI) sont associées à des taux plus élevés de GVHD chronique (24).

2 Sclérodermie: Affection correspondant à un groupe d'états pathologiques ayant en commun une atteinte plus ou moins étendue du tissu conjonctif et des vaisseaux qui conduit à une sclérose notamment de la peau et de différents viscères.

En 2006, un groupe italien a démontré que les patients atteints de maladies auto-immunes à type de sclérodermie systémique avaient des auto-anticorps spécifiques dirigés contre le récepteur au PDGF (facteur de croissance des dérivés plaquettaires).
Ces anticorps sont des anticorps stimulants. Ils agissent en particulier au niveau des fibroblastes, permettant la synthèse du collagène, l'induction de protéines inflammatoires et l'induction de gènes anti-apoptotiques.
La même équipe a ensuite retrouvé le même type d'auto-anticorps chez des patients atteints de GVHD chronique. C'est surtout dans l'implication des lymphocytes B que les progrès concernant la physiopathologie de GVHD ont été récemment décrits, en particulier vis-à-vis de l'augmentation d'un facteur spécifique de l'activation du lymphocyte B (BAFF). Ainsi, le groupe de Boston a montré une augmentation du rapport BAFF sur les cellules B chez des patients atteints de GVHD chronique.

L'ensemble des données expérimentales et celles recueillies chez les patients tendent à prouver que la physiopathologie de la GVHD est bien plus complexe que celle de la GVHD aiguë. Elle fait intervenir à la fois des lymphocytes T, le thymus et, surtout, une dysrégulation de la coopération entre les lymphocytes T et les lymphocytes B. Cependant, ces problèmes d'interaction entre le lymphocyte T et le lymphocyte B restent à bien des égards méconnus.

I.3. Facteurs généraux favorisant l'apparition de la GVHD

I.3.1 Age au moment de la greffe

Des études ont montré que les cellules de donneurs plus jeunes apportent de meilleures chances de survie à long terme aux patients greffés. Les médecins demandent des donneurs dans la tranche d'âge de 18 à 44 ans dans 85% des cas. De plus, un âge avancé du patient est associé à un risque accru de GVHD chronique (selon les critères du NIH) et entraine une légère diminution du risque de GVHD aiguë (27, 29).

De plus, le risque de GVHD aiguë sévère (de grade 2–4) parait accru chez les patients plus âgés (27).

I.3.2 Sexe et mésappariement de sexe entre donneur et receveur

L'effet du sexe et de la parité des donneurs a été évalué sur les résultats de la GCSH des frères et sœurs appariés HLA (annexe 1). Il semblerait que le sexe du donneur ait une influence sur le risque de développer une GVHD chronique:

- les donneurs de sexe féminin ayant eu un enfant entraînent un risque accru de maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHDc) chez tous les receveurs,
- l'ampleur de ce risque accru est similaire chez les receveurs de sexe masculin et féminin,
- Les femmes donneuses n’ayant jamais eu ou porté d’enfant, augmentent le risque de GVHD chronique chez les hommes receveurs à un degré comparable à celui des donneuses ayant déjà porté un enfant (30).

I.3.3 Comptabilité HLA

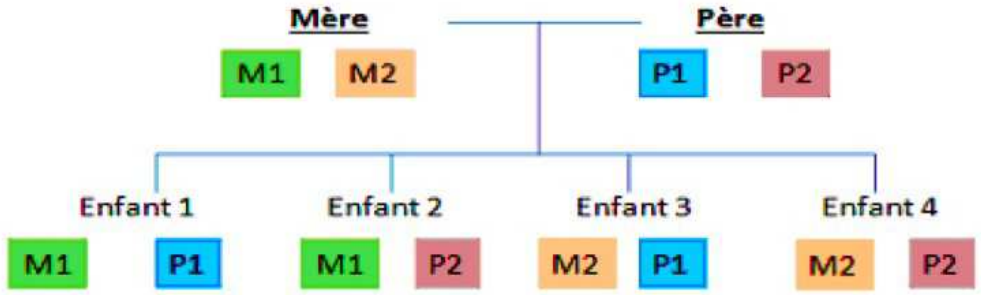
Typage HLA:

La compatibilité HLA entre le donneur et le receveur est un des facteurs principaux de succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La conséquence de l'extrême polymorphisme HLA est la difficulté de réalisation du typage HLA.

Le typage HLA est une analyse sanguine qui permet d'identifier des antigènes présents à la surface de cellules et de tissus. On y a recours pour s'assurer de la compatibilité entre le receveur de la greffe et le donneur.

Le profil HLA est le résultat de la transmission par moitié à la fois maternelle et paternelle de nos antigènes. Ainsi, pour un même motif antigénique, la transmission des antigènes peut être variable entre les individus d'une même fratrie (figure 5).

Figure 5: Illustration de la transmission du profil HLA, adaptée d'après (92)

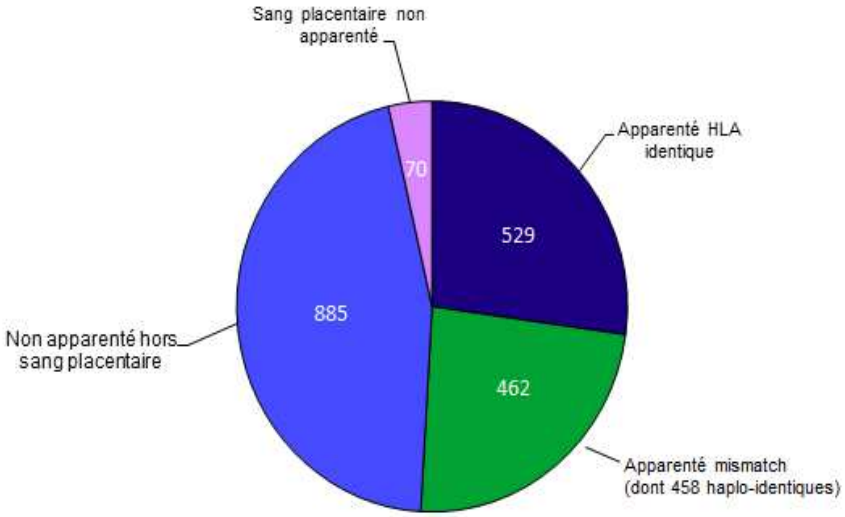


Pour un antigène donné, chacun des parents va donner un haplotype[3] a chaque enfant, avec un total de 4 combinaisons possible. Les frères et sœurs ont une chance sur 4 (25%) d'avoir un HLA identique. Les enfants 1 et 2 ou 1 et 3 par exemple n'ont qu'un seul haplotype en commun. Les enfants 2 et 3 n'ont aucun halotype en commun.

Les cellules souches greffées doivent être les plus compatibles possibles avec celles du receveur. Plus le nombre d'antigènes compatibles est élevé, plus la greffe est susceptible d'être une réussite. La plupart des donneurs compatibles sont de proches membres de la famille (donneur apparenté), de sorte que la recherche d'un donneur commence avec les frères et les sœurs du receveur.

3 Haplotype: Ensemble des gènes d'une région chromosomique portés par l'un des deux chromosomes. Les gènes d'un même haplotype sont transmis en bloc des parents aux enfants.

Figure 6: Répartition des allogreffes de CSH en France selon le type de donneur (95)



Les différents type de greffe peuvent être (Figure 6) :

- **Géno-identique :**

Une greffe intrafamiliale est dite géno-identique**.** Si le donneur est un vrai jumeau, elle est dite syngénique et elle s'apparente alors aux autogreffes.

- **Phéno-identique :**

Une greffe avec donneur vivant volontaire est dite phéno-identique.

- elle est réalisée en absence de donneur familial ;
- les chances de trouver un donneur compatible dépendent de la fréquence des antigènes HLA du patient dans la population générale ;
- le don est encadré par la loi de bioéthique 2004 ;
- en 2005, 42 % des greffes sont phéno-identiques.

- **Haplo-identique** (Compatibilité à 50%) :

Les facteurs de risque de GVHD aiguë sont bien définis. Le facteur le plus important est la disparité HLA. Parmi les frères et sœurs, les patients recevant des greffes appariées ont des taux de GVHD inférieurs à ceux recevant un, deux ou trois greffons de mésappariement d'antigène.

Pour les greffes de donneurs non apparentés, plus le degré d'inadéquation HLA est élevé, plus la probabilité de développer une GVHD aiguë est élevée et plus le résultat global est mauvais (22, 29).

Des données récentes du National Marrow Donor Program suggèrent que l'appariement au niveau de l'allèle (haute résolution) plutôt qu'au niveau de l'antigène (basse résolution) offre un avantage dans la réduction de la probabilité de GVHD. L'incidence de la GVHD aiguë grave (grade III / IV) est d'environ 30% avec un donneur totalement apparié, non apparenté mais est de 40% avec 1 ou 2 mésappariements alléliques en classe I (30, 34).
Cela se compare à environ 20% d'incidence de GVHD aiguë grave pour les receveurs de greffes de frères et sœurs identiques HLA (35).

I.3.4 Source des cellules souches

Dans le cas d'une allogreffe, le greffon peut provenir :

- d'un donneur, issu de sa famille (apparenté) ou non (non apparenté); c'est une greffe allogénique.
- d'une banque de sang de cordon, c'est-à-dire que des CSH ont été prélevées dans le sang de cordons ombilicaux : c'est une greffe allogénique de sang de cordon. Plus rare, elle représente, aujourd'hui, environ 8% du total des greffes de cellules souches hématopoïétiques en France (33).

Tableau 5: Sources de greffon et modalités d'obtention (91)

Source	Modalités d'obtention	Particularités
Moelle osseuse	• Sous anesthésie générale • Ponctions multiples de la moelle (crêtes iliaques, sternum) • Volume minimum requis : $3 \cdot 10^8$ cellules nucléées/kg poids du receveur • Volume maximum prélevé : 20 ml/kg de poids du donneur • Permet auto- ou allogreffe.	• Contre-indications et risques relatifs à l'anesthésie générale • Hospitalisation 48–72 heures du donneur • Douleurs postopératoires • Autotransfusions à prévoir
Cellules souches périphériques	• Mobilisation des cellules souches périphériques par facteurs de croissance (G-CSF) sous-cutané, à domicile : G-CSF seul si allogreffe • En cas d'autogreffe : chimiothérapie de mobilisation suivie de G-CSF • Prélèvement par cytaphérèses : pose de cathéter central si voie veineuse périphérique insuffisante. 1 à 3 séances de 3 à 4 heures. • Minimum requis : $3 \cdot 10^6$ cellules $CD34^+$/kg poids du receveur • Le greffon contient plus de cellules CD34 qu'un prélèvement de moelle osseuse	• Complications du G-CSF : • syndrome pseudogrippal avec douleurs osseuses, rares cas de rupture splénique, infarctus du myocarde et œdème du poumon • Risque théorique de stimulation de l'érythropoïèse chez un sujet sain • Contre-indiqué chez un donneur volontaire mineur
Greffes de sang de cordon	• Prélèvement à l'accouchement • Minimum requis : $2 \cdot 10^7$ cellules nucléées/kg poids du receveur • Il existe 350 000 unités en banque de greffes de cordon à ce jour • La naïveté des cellules permet une moindre exigence de compatibilité HLA	• Faible volume permettant surtout les greffes pédiatriques. • Possibilité de mélange de cellules souches hématopoïétiques de cordon (pool) pour autoriser des greffes chez les receveurs adultes • Reconstitution médullaire plus lente

Moelle osseuse

Historiquement, le prélèvement de moelle osseuse est la première technique à voir le jour. Elle nécessite une anesthésie générale afin de réaliser plusieurs ponctions généralement localisées au niveau des crêtes iliaques.

Sang périphérique

Aujourd'hui la technique la plus communément utilisée. En 2015, elle représente 70% des GCSH pour les donneurs non apparentés et 63% chez les donneurs apparentés.
Il s'agit de prélever les cellules souches hématopoïétiques directement dans le sang périphérique du donneur par aphérèse[4].
Les cellules souches du sang périphérique sont des cellules souches hématopoïétiques libérées de la moelle osseuse vers la circulation sanguine. Normalement, la moelle osseuse ne libère qu'un petit nombre de cellules souches dans le sang. Afin d'obtenir un nombre suffisant de cellules souches à partir du sang périphérique, le donneur reçoit un traitement qui stimule le passage des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse vers le sang. Le corps du donneur renouvelle ses cellules sanguines en deux ou trois semaines.

Il semblerait que les greffes de CSH issues du sang périphérique soient associées à un risque accru de GVHD chronique (34, 36, 39).

Sang placentaire ou sang de cordon ombilical

Le sang de cordon (ou sang placentaire) est le sang contenu dans le placenta et le cordon ombilical et contient un grand nombre de cellules souches hématopoïétiques. Les cellules souches de sang ombilical sont prélevées du cordon ombilical et du placenta à la naissance.
Comparées aux CSH de donneurs de moelle osseuse, les CSH de sang de cordon greffées semblent provoquer moins d'incompatibilités du système immunitaire, telle que la réaction du greffon contre l'hôte.

Pour les patients qui ne trouvent pas un donneur parfaitement compatible, le sang ombilical stocké dans des banques publiques peut être utilisé comme source

4 L'aphérèse est une technique de prélèvement de certains composants sanguins par circulation extracorporelle du sang. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et extraits, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur (de sang) ou au patient (aphérèse thérapeutique).

alternative de cellules souches. Dans les greffes de sang ombilical, les cellules souches sont prélevées à partir du sang du cordon ombilical de nouveau-nés en bonne santé.

- Les unités de sang ombilical possèdent moins de lymphocytes T et sont moins matures, ce qui réduit les risques de GVHD sévère.
- La compatibilité HLA du sang ombilical n'est pas aussi importante que pour les cellules souches provenant de donneurs adultes.
- Le sang ombilical peut être une source alternative viable pour les patients pour lesquels on n'a pas trouvé de donneur compatible apparenté ou non.
- Une faible quantité de cellules et un système immunitaire plus immature ont tendance à être liés à des prises de greffe plus longues et à des risques plus élevés d'infection, ce qui peut rendre ces greffes plus à risque pour certains patients.

Les raisons exactes de l'incidence relativement faible de GVHD après une allogreffe issue de sang de cordon de donneur non apparenté sont inconnues, mais résultent probablement de l'immaturité fonctionnelle des lymphocytes perfusés, y compris une diminution de la cytotoxicité, un profil de cytokine modifié, une diminution de l'expression des HLA et une augmentation des lymphocytes T régulateurs (32).

I.3.5 Type de conditionnement

Avant l'allogreffe de cellules souches, les patients reçoivent un traitement de conditionnement myélo-ablatif consistant en une chimiothérapie et parfois en une radiothérapie. Ce conditionnement permet de détruire les cellules tumorales et a également pour effet de neutraliser le système immunitaire du patient, ce qui permet aux nouvelles cellules souches provenant du donneur de commencer à fabriquer de nouvelles cellules sanguines et, à terme, de générer un nouveau système immunitaire chez le receveur.

Il a été démontré dans une large cohorte que le conditionnement et la source du greffon ont un effet combiné sur le risque de GVHD aiguë (41). Il n'y a pas d'information à ce jour concernant l'impact de ces facteurs sur la GVHD chronique.

Le conditionnement associant chimiothérapie et radiothérapie par irradiation corporelle totale (ICT) est associé à un risque accru de développer une GVHD aiguë cutanée et gastro-intestinale.
Les impacts de l'intensité du conditionnement et de l'ICT sur la GVHD aiguë diffèrent selon les antécédents des patients, et cette différence doit être prise en compte pour établir une stratégie adaptée au risque pour la prévention de la GVHD aiguë (42).
Ainsi, les patients plus âgés sont plus sensibles à l'ICT, et développent plus facilement une GVHD aiguë.

I.3.6 Statut CMV du receveur avant la greffe.

Une grande attention s'est portée sur le rôle des virus, en particulier des virus de l'herpès, dans la GVHD. Le cytomégalovirus (CMV) en particulier a été impliqué en tant qu'agent pathogène. Des études menées sur les animaux ont permis d'observer une association fréquente entre le statut CMV et la survenue de GVHD (38).

Tableau 6: Synthèse des facteurs de risques de développement d'une GVHD aiguë ou chronique

Facteurs de risques associés à un risque accru de GVHD aiguë modérée à grave	**Facteurs de risques GVHD chronique**
• Incompatibilité du système HLA ou absence de lien de parenté entre le donneur et le receveur • Âge avancé du patient • Donneur féminin et receveur masculin • Intensité du traitement de conditionnement ou irradiation corporelle totale durant le traitement de conditionnement • Injection de lymphocytes du donneur : intervention après une greffe de cellules souches qui a pour effet d'injecter davantage de lymphocytes notamment des lymphocytes T provenant du donneur de cellules souches.	• Incompatibilité du système HLA ou absence de lien de parenté entre le donneur et le receveur • Âge avancé du receveur/Âge avancé du donneur • Donneur féminin pour un receveur masculin et nombre d'enfants qu'a eu la donneuse • Source des cellules souches: ✗ Les cellules souches de sang périphérique présentent un risque plus élevé que les cellules souches de moelle osseuse de provoquer une GVHD chronique. ✗ Les cellules souches du sang ombilical sont moins susceptibles de provoquer une GVHD chronique • Antécédents de GVHD aiguë

II GVHD orale

Parmi les formes cliniques de GVHD, la prévalence de l'atteinte buccale est très élevée, de l'ordre de 60 à 70% pour les patients présentant une forme aiguë (GVHDa) et de 80% dans les formes chroniques (GVHDc) (48).

Le plus souvent les lésions buccales sont diagnostiquées dans le cadre d'une GVHD limitée ou extensive intéressant d'autres organes (peau, foie, intestin). Dans un nombre non négligeable de cas, les lésions buccales peuvent être isolées (41) ce qui justifie l'examen systématique de la cavité buccale et la reconnaissance des manifestations orales de GVHD chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH.

Au cours de la phase aiguë de la GVHD, le diagnostic différentiel entre les lésions induites par le conditionnement pré-greffe ou une surinfection et les lésions spécifiques de la réaction allo-immune peut être parfois difficile (37). Au-delà de 100 jours post-greffe, les lésions sont plus facilement attribuables en raison de la résolution des effets toxiques du conditionnement et de la diminution du risque infectieux.

Les formes aiguë et chronique peuvent se manifester au niveau de la sphère orale. Dans la GVHD aiguë, les lésions buccales sont souvent douloureuses, érythémateuses, ulcéreuses et desquamatives. Dans la GVHD chronique, les lésions sont principalement de type lichénoïdes avec une présence d'érythème et associées à des ulcérations. Ces lésions peuvent être accompagnées d'un syndrome sec caractérisé par une xérostomie et une atrophie progressive des glandes salivaires (43).

Dans cette partie, nous allons essayer de décrire l'ensemble des manifestations buccales attribuées à la GVHD. En effet, celles-ci sont souvent responsables d'un inconfort, dans le meilleur des cas, ou d'une réelle altération de la qualité de vie dans les cas les plus sévères. Ces lésions buccales sont souvent synonymes de douleurs limitant certaines fonctions essentielles :

- alimentation
- communication
- hygiène bucco-dentaire (difficulté à se brosser les dents)

Le chirurgien-dentiste à un rôle important dans la prévention, le diagnostic de ces lésions ainsi que dans la prise en charge de leurs symptômes.
Il va de soi qu'un patient qui présente des difficultés à s'alimenter aura tendance à perdre l'appétit. Le chirurgien-dentiste contribue ainsi à améliorer le confort du patient et plus largement sa qualité de vie.

II.1 Manifestations orales de la GVHD aiguë

II.1.1 Différentes formes cliniques de la GVHD aiguë orale

L'incidence exacte de l'GVHDa orale n'est pas connue. Mais on estime qu'entre 35% et 60% des patients atteints d'GVHDa ont des manifestations orales (39). Il semble que dans la plupart des cas, les caractéristiques orales sont accompagnées de manifestations multi-systémiques. Néanmoins, les lésions buccales peuvent survenir précocement ou, dans de rares cas comme manifestation unique. Le chirurgien-dentiste est alors en premier plan dans le diagnostic et la prise en charge de ces manifestations.

Une étude menée de 1995 à 2010 sur des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et ayant développé une GVHD aiguë orale a permis de caractériser ces manifestations orales (53). Les caractéristiques buccales ont été décrites comme des modifications papuleuses, réticulaires ou lichénoïdes fines, ainsi que des modifications ulcéreuses et desquamatives dans toute la muqueuse buccale.
Ceci est en contraste frappant avec la mucite orale associée au régime de conditionnement et la GVHD orale chronique (GVHDc), toutes deux fréquemment rencontrées dans le contexte de la GCSH allogénique et largement caractérisées dans la littérature (1, 46, 47).

II.1.2 Diagnostic de la GVHD buccale aiguë

Les caractéristiques cliniques des manifestations orales attribuées à l'GVHDa ont été décrites comme un érythème muqueux généralisé et des ulcérations pseudo-membraneuses, mais aussi avec des caractéristiques plus suggestives de la GVHDc, telles que les striations hyperkératosiques lichénoïdes (48, 49).

Il est possible que les descriptions de lésions blanchâtres / lichénoïdes représentent un «syndrome de chevauchement» dans lequel des caractéristiques à la fois de l'GVHDa et de la GVHDc peuvent être observées (50).

Le diagnostic de ces lésions buccales se fait principalement par l'observation clinique exhaustive et rigoureuse des muqueuses de la sphère oro-faciale :

- muqueuse jugale
- face dorsale et latérale de la langue
- muqueuse labiale (glandes salivaires accessoires)
- muqueuse gingivale kératinisée

- palais

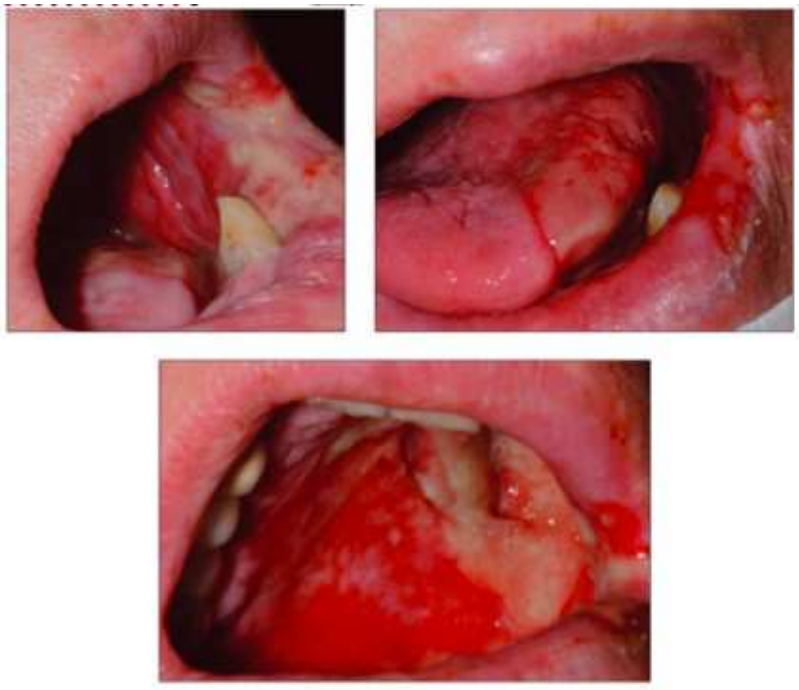
L'étiologie de ces lésions est souvent difficile à préciser. Il sera important pour le chirurgien-dentiste de connaître les différentes étapes du parcours de soin du patient allogreffé et éventuellement de pouvoir associer certaines lésions suspectes à des moments clés du traitement.

II.1.3 Diagnostic différentiel avec les mucites fréquentes induites par le conditionnement

Durant les premiers jours post allo-greffe, des lésions buccales associées au régime de conditionnement peuvent apparaître. Ces lésions qui se résorbent généralement avec la diminution des effets cytotoxiques provoqués par le conditionnement sont à différencier de celles induites par la GVHD.

Il est donc important de savoir distinguer les caractéristiques propres aux mucites et celles associées aux lésions provoquées par la GVHD.

Figure 7: Lésions de mucite (langue, lèvre, joue et palais) chez un patient traité par radiothérapie externe après maxillectomie partielle (96).



Durant les premières semaines d'aplasie médullaire post-GCSH, période où le risque infectieux est majeur, on observe des manifestations liées à la toxicité du traitement de conditionnement, comme les mucites.

Les manifestations buccales de ce traitement sont précoces (débutent entre le deuxième et septième jour après le début du traitement) et secondaires à l'état inflammatoire de la muqueuse buccale, aux infections, aux troubles de l'hémostase et à la xérostomie.

La grande majorité des patients présentent une mucite[5] plus ou moins importante, allant de l'érythème discret et asymptomatique aux ulcérations superficielles très étendues et surinfectées (figure 7). Les manifestations buccales résultent de l'interaction complexe de différents facteurs :

- toxicité directe et indirecte du traitement (chimiothérapie et ICT) (51),
- la flore microbienne commensale et exogène,
- des infections virales,
- des traumatismes fonctionnels
- et de l'éventuelle GVHD.

Au cours des deux premières semaines, la muqueuse peut revêtir un aspect blanchâtre et plusieurs éléments concourent à lui donner cette couleur:

- la kératinisation provoquée par l'ICT,
- la desquamation épithéliale excessive,
- une anémie,
- une candidose éventuelle
- et l'accumulation des débris épithéliaux favorisée par une salive moins abondante et plus visqueuse (52)

Les ulcérations sont favorisées par les agressions mécaniques et 95% d'entre elles siègent sur la muqueuse non kératinisée; elles favorisent la surinfection bactérienne et elles s'accompagnent souvent d'une gêne fonctionnelle (53). Le chirurgien-dentiste a également pour rôle d'évaluer les facteurs de risques associés à ces agressions mécaniques (parafonction, tic de mordillement etc.) et d'apporter des solutions pour les éliminer.

Remarque :

En présence d'une prophylaxie de la GVH incluant le méthotrexate, le risque de mucite et des formes sévères de mucite est augmenté (54). Parmi les traitements visant à prévenir la GVHD, le méthotrexate représente la substance la plus toxique pour la muqueuse et il est incriminé dans la majorité des cas. Les lésions régressent totalement avec la disparition de l'agranulocytose, c'est-à-dire lorsque le nombre de polynucléaires redevient supérieur à 500/mm3, sauf chez les sujets développant une GVHD aiguë (44).

5 Inflammation des muqueuses de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux. (11)

La prescription d'une numération de la formule sanguine, par le chirurgien-dentiste, sera une aide pour le diagnostic différentiel de ces lésions. Ainsi lorsque le nombre de polynucléaires redevient supérieur à 500/mm3, ces lésions seront plus facilement attribuables à une GVHD orale.

II.2 Manifestation orale de la GVHD chronique

Le diagnostic de GVHD chronique nécessite (tableau 7) :

• au moins un critère diagnostique ou

• une manifestation distinctive + confirmation par biopsie, biologie, imagerie du même organe ou d'un autre organe (18)

Tableau 7: Manifestations cliniques de la GVHD chronique orale (55)

Manifestations buccales diagnostiques :	**Manifestations buccales distinctives :**	**Manifestations communes avec GVHD aiguë**
Lésions à type de lichen de la muqueuse buccale Diminution de l'ouverture buccale secondaire à la sclérose	Xérostomie, mucocèles, atrophie de la muqueuse buccale, ulcérations buccales et pseudo-membranes	Gingivite, Mucite, Erythème, Douleur

La GVHDc survient chez 40 à 70% des patients ayant reçu une GCSH allogénique. Les sites les plus fréquemment impliqués lors du diagnostic initial de la GVHDc sont la peau (75%), la bouche (51% -63%), le foie (29% -51%) et les yeux (22% -33%) (53).

Le groupe de travail de consensus du NIH 2005 pour le diagnostic et la classification par stade de la GVHDc a normalisé les critères de diagnostic de la GVHDc orale.

Les signes et symptômes diagnostiques de la GVHDc orale sont définis comme des manifestations qui établissent la présence de la GVHDc sans qu'il soit nécessaire d'effectuer des tests supplémentaires. Ceux-ci incluent des changements de type lichen plan (lignes blanches intra-orales et lésions d'apparence de dentelle) et des leucoplasies hyperkératosiques.

Les caractéristiques distinctives de la GVHDc orale, qui peuvent nécessiter des tests supplémentaires pour confirmer un diagnostic, comprennent la xérostomie, la présence de mucocèles, l'atrophie muqueuse, les atteintes pseudomembraneuses et

les ulcérations. Les manifestations communes à la GVHD aiguë et chronique incluent la gingivite, la mucite, l'érythème et la douleur.

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

Le chirurgien-dentiste a donc un rôle essentiel dans le diagnostic de GVHD chronique. Celui-ci repose sur une observation clinique de l'ensemble des muqueuses buccales à mettre en corrélation avec le questionnaire médical comprenant l'ensemble des traitements médicamenteux ainsi que les antécédents médicaux du patient.

Dans des cas très précis, il pourra être envisagé de réaliser une biopsie. Cette biopsie sera réalisée, en dernier recours, si cela s'avère indispensable au diagnostic d'une lésion suspecte ou récidivante (risque de carcinome épidermoïde). Une concertation préalable avec le médecin traitant du patient peut être proposée.

Le chirurgien-dentiste aura également pour rôle d'inspecter l'environnement buccal du patient afin d'éliminer les éventuelles sources de traumas :

- reconstitutions par amalgame ou composite coupants
- appareils de prothèses amovibles mal adaptés
- couronnes en sur-occlusion
- présence d'éventuel piercing ou TIC de succion ou de mordillement (trouble involontaire compulsif)
- malpositions
- parafonction (bruxisme)

Cette inspection doit normalement être réalisée avant la GCSH, durant les visites médicales pluridisciplinaires pré-opératoires. Les visites chez le chirurgien-dentiste devront être renouvelées tous les 3 à 6 mois afin de contrôler l'évolution des lésions et éventuellement ajuster un traitement.

II.2.1 Différentes formes cliniques de la GVHD chronique orale

L'atteinte de la muqueuse buccale est très fréquente. Elle touche approximativement 80 % des patients atteints de GVHD chronique. Un érythème marqué des lèvres (teinte rouge violacée), du palais dur, des muqueuses jugales et des gencives est fréquemment observé, de même que des lésions blanchâtres papuleuses réticulées ou en plaques. Des érosions, voire des ulcérations, peuvent apparaître; elles sont recouvertes d'une pseudo-membrane fibrineuse et sont responsables de douleurs qui affectent l'alimentation et la qualité de vie. D'autres lésions muqueuses et gingivales sont atrophiques, avec disparition des papilles linguales et gingivales. Bien que rarement citée dans la littérature, la présence de mucocèles superficiels récidivants à la partie postérieure du palais est fréquente (figure 8).

*Figure 8: Mucocèles diffus sur le palais dur chez un patient allogreffé. (P*hotographie *issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.)*

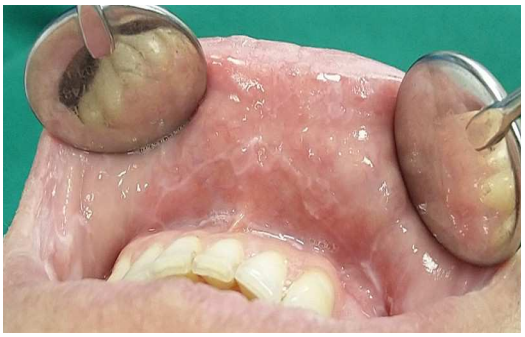
L'atteinte scléreuse du visage et des lèvres peut entraîner une microstomie, avec une gêne à l'ouverture buccale et à l'alimentation. Le type de soins dentaires que l'on pourra réaliser chez ces patients sera donc limité par le passage des instruments. Chez ces patients, le maintien d'une hygiène bucco-dentaire est souvent difficile. Il appartient au chirurgien-dentiste de prodiguer des conseils afin d'optimiser le brossage.

De plus, les lésions muqueuses chroniques prédisposent au carcinome épidermoïde qui, dans la majorité des cas, siègent sur la langue. Une surveillance clinique est indispensable et des biopsies doivent être réalisées devant toute lésion suspecte (57).

Le chirurgien-dentiste a donc un rôle à jouer important dans la prévention de ces cancers.

*Figure 9: Lésion kératosique (bord latéral de la langue). (P*hotographie *issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.)*

*Figure 10: Lésion lichénoïde sur la face interne de la muqueuse labiale inférieure. (P*hotographie *issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.)*



Dans la forme chronique, l'atteinte buccale est la manifestation la plus communément observée chez les sujets allogreffés. La manifestation la plus fréquente est le lichen plan associé à un syndrome sec ; ce dernier étant à l'origine de mucocèles, polycaries et de parodontopathies (63).

-

II.2.1.1 Atteinte salivaire

L'infiltration des glandes salivaires principales et accessoires est fréquente. Histologiquement comparable à celle observée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, elle est responsable d'une xérostomie et d'une majoration du risque de caries dentaires du collet, et peut se compliquer de surinfections candidosiques (à ne pas confondre avec les lésions blanchâtres lichénoïdes de la muqueuse buccale), qui peuvent elles-mêmes entretenir l'inflammation de la muqueuse buccale par la GVHD chronique (58).

Certaines publications suggèrent que l'irradiation totale du corps pendant le conditionnement est un facteur de risque de maladie des glandes salivaires GVHD (60, 61, 66).

<u>Changement de composition salivaire:</u>

Les glandes salivaires font partie du système immunitaire muqueux. Certaines études ont examiné les changements dans la composition salivaire après la GCSH.

Les patients souffrant de GVHDc avec une atteinte des glandes salivaires présentent, par rapport aux patients allogreffés sans signes de GVHD (63, 67) :

- une diminution du taux d'immunoglobuline A salivaire (IgA)
- une diminution du taux de phosphate inorganique
- une augmentation de la concentration de sodium, de chlore, d'albumine et d'immunoglobuline G (IgG)

Dans une autre étude, une élévation du taux de sodium des glandes salivaires mineures était hautement prédictive de la GVHDc chez les patients, en particulier ceux qui n'avaient pas subi d'irradiation corporelle totale (63). Les autres changements salivaires signalés chez les patients atteints de GVHDc comprennent un facteur de croissance épidermique salivaire élevé (64).
Il sera intéressant pour le chirurgien-dentiste d'effectuer des tests permettant d'évaluer les caractéristiques de la salive du patient. Il pourra par exemple évaluer la sécrétion salivaire (test du morceau de sucre) ou la viscosité salivaire. Ces tests permettront d'envisager des solutions pour stimuler la sécrétion salivaire (sialogogue ex : pilocarpine) voire de substitution salivaire.

II.2.1.2 Caries rampantes

À ce jour, il y a eu peu de rapports dans la littérature faisant état de caries dentaires se développant comme une complication de l'allo-GCSH et de la GVHDc (60, 65). La carie rampante, est un processus carieux qui s'insinue sur le pourtour des tissus dentaires cervicaux, provoquant des caries du collet étendues.
Heimdahl a évalué le statut carieux de 27 patients 1 an après l'allo-GCSH et n'a trouvé aucune nouvelle carie chez 51% des patients et des caries rampantes sur presque toutes les dents chez 37% patients.

Les caries rampantes sont plus fréquentes chez les patients ayant (60) :

- des antécédents d'hospitalisation prolongée,
- un état général compromis,
- une fonction salivaire altérée,
- un apport alimentaire restreint,
- et un maintien de l'hygiène bucco-dentaire altéré.

La carie dentaire cervicale (c.-à-d. une carie dentaire le long de la marge gingivale) est rarement observée dans la population générale en l'absence d'hypofonction sévère des glandes salivaires ou de négligence grave.

Dans le contexte clinique de patients subissant une allo-GCSH sans atteinte des glandes salivaires préexistante connue (par exemple, syndrome de Sjögren, radiothérapie antérieure à la tête / au cou) et présentant un taux de caries élevé, il y a une très faible probabilité que la présence de ce type de carie puisse être attribuée à toute autre étiologie autre que les changements provoqués par la GVHDc orale.

Une revue rétrospective a été menée chez des patients ayant subi une allo-GCSH entre 1990 et 2010 et ayant développé des caries dentaires rampantes associées à une GVHDc (66) . Ces patients ne présentaient aucune carie avant l'allogreffe et ont ensuite développé de nombreuses caries cervicales étendues après l'allo-GCSH (figure 11).

Figure 11: Schéma de carie dentaire associé à une GVHDc orale (66). (A-D) Caries cervicales étendues affectant presque toutes les dents, avec certaines dents présentant des caries avancées (illustrée en D). Des changements de déminéralisation précoces, avec une apparence blanche au bord cervical, peuvent être observés en (A).

La carie dentaire liée à la GVHDc peut être une complication buccale précoce et potentiellement grave chez les patients après allo-GCSH. En plus de la douleur, des infections et des coûts associés aux traitements dentaires, de multiples extractions peuvent entraîner une esthétique compromise et nuire à l'alimentation.
Il est donc important d'assurer un suivi bucco-dentaire régulier des patients ayant subi une allo-GCSH afin :

- de recueillir le ressenti du patient (sensation de bouche sèche),
- d'observer un processus de déminéralisation,
- de prévenir le processus carieux (vernis fluorés),
- de prodiguer des conseils d'hygiène bucco-dentaire adaptés (douleurs, ouverture buccale limitée).

II.2.1.3 Lésions lichénoïdes

La présence d'un lichen plan oral, chez un patient allogreffé est une manifestation clinique diagnostique d'une GVHD chronique. Cela signifie que la découverte de ce type de lésion suffit à poser le diagnostic de GVHD chronique, sans biopsie ou examens complémentaires.

Le lichen plan est une maladie inflammatoire touchant la peau, la muqueuse de la bouche, ou parfois les deux. La cause exacte reste inconnue. Il existe cependant de nombreux facteurs favorisants. Il est ainsi souvent lié au stress.
Les lésions lichénoïdes sont les plus fréquentes des manifestations orales rencontrées au cours des GVHD. Elles siègent volontiers au niveau des joues, des lèvres et de la langue. Ces lésions blanches ont un aspect papuleux, réticulaire ou en plaques plus ou moins chevelues. Elles peuvent être associées à des plages érythémateuses, ulcérées ou atrophiques. Bien qu'elles présentent des similitudes cliniques, histologiques et immuno-histochimiques avec les lésions classiques de lichen plan, elles s'en distinguent par leur agressivité, leur caractère souvent plus extensif et l'association aux autres lésions de GVHD.

Figure 12: Lésion lichénoïde réticulée face interne de la joue. ((Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik)

Figure 13: Lichen plan diffus (face interne de la joue gauche)(Photographie *issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.)*

Dans la GVHD, le lichen plan représente une dermatose inflammatoire chronique, fréquente, qui comporte des localisations cutanées et muqueuses; ces dernières étant les plus préoccupantes. Il est retrouvé quasi systématiquement dans les différentes poussées de GVHD et marque, selon certains auteurs, le début de la phase chronique de la GVHD, siégeant sur les zones les plus atteintes pendant la phase aiguë (67).

La pathogénie du lichen plan est immunologique et il est considéré comme faisant partie du spectre de la GVHD (67).

Tableau 8: Similitudes et différences cliniques entre le lichen plan commun et le lichen dans la GVHDc (58)

	Lichen plan idiopathique	Lichen plan dans la GVHDc
Aspect clinique	Lésions blanches réticulées (+++), en plaques, papuleuses, verruqueuses (rares) érythémateux, érosif, atrophique	Lésions blanches en plaques, verruqueuses peu de formes réticulées Atrophie majeure, érosions diffuses, érosions torpides
Sièges	Joues (1/3 post. face int.) Face dorsale langue Gencives	Joues (1/3 post. face int.) Face dorsale langue Gencives
Evolution	Par poussées avec périodes de rémission (LP quiescent) Transformation maligne sur lichen plan érosif et atrophique : 1 à 5 %	Atrophie diffuse Lésions blanches stables, érosions torpides Transformation maligne plus élevée

Dans la GVHDc, des lésions lichénoïdes apparaissent de façon précoce mais les lésions de type atrophique se développent plus tardivement (tableau 8). Le lichen dans la GVHD résulte d'un processus allo-immun. Ce processus doit être très surveillé en raison du risque important chez ces patients de développer un carcinome secondaire.

II.2.1.4 Carcinome épidermoïde de la cavité buccale

Une des complications tardives de l'allogreffe de CSH est le risque majoré de présenter un cancer secondaire, puisque 2 à 6% de ces patients peuvent développer une tumeur solide secondaire dans les dix ans (68).

Les carcinomes de la peau et de la cavité orale représentent environ un tiers de ces tumeurs solides. Le carcinome épidermoïde de la cavité buccale constitue la moitié de ces carcinomes. La GVHD buccale est un facteur de risque significatif pour le développement de carcinomes épidermoïdes buccaux (69). Les mécanismes suggérés pour expliquer cette augmentation sont les mutagenèses secondaires aux irradiations, l'inflammation liée à la GVHD chronique et l'immunosuppression prolongée. Ainsi, le chirurgien-dentiste occupe une place importante dans la prévention de ces carcinomes. La mise en place d'une stratégie thérapeutique pour traiter ces lésions à potentiel cancérigène fait partie du rôle du chirurgien-dentiste.

II.2.2 Facteurs prédictifs du développement d'une GVHD chronique orale

Une GVHD aiguë antérieure et l'utilisation d'une source de cellules souches du sang périphérique ont été signalées comme des facteurs de risque de GVHDc orale (70). D'autres recherches suggèrent que l'implication des glandes salivaires dans la GVHDc orale peut être le résultat d'une ICT pendant le conditionnement (71, 72).
Plus récemment, une analyse multivariée a révélé que la GVHD orale était significativement associée à des douleurs buccales signalées par les patients ainsi qu'à plusieurs marqueurs de laboratoire de l'inflammation, notamment des taux d'albumine inférieurs et des niveaux du complément total[6] plus élevés (73).

II.2.3 Diagnostic de la GVHD buccale chronique

Le diagnostic de la GVHDc orale nécessite l'exclusion d'autres causes de symptômes buccaux, car les infections buccales compliquent souvent le diagnostic différentiel de la GVHDc (50).
Pour la GVHDc orale, et compte tenu du contexte immunodéficient, cela signifie que les infections buccales, y compris l'herpès simplex et la candidose, doivent être prises en compte lors du diagnostic des lésions des muqueuses buccales.
Des échantillons doivent être prélevés pour toute infection buccale suspectée et analysés par culture de levure ou analyse par PCR de l'atteinte virale, selon les cas individuels.
Les réactions médicamenteuses et les lésions malignes récurrentes ou nouvelles doivent être exclues avant un diagnostic définitif de GVHDc orale. D'autres tests à l'appui d'un diagnostic de GVHDc orale comprennent la biopsie des lésions de GVHD orale (tissu non ulcéré) ou des tissus adjacents, y compris les glandes salivaires accessoires labiales chez les patients souffrants de xérostomie.

Figure 14: Outil de diagnostic clinique de la GVHD orale chronique selon le NIH (73)

Mucosal change	No evidence of cGVHD		Mild		Moderate		Severe	
Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
Lichenoid	None	0	Hyperkeratotic changes(<25%)	1	Hyperkeratotic changes(25-50%)	2	Hyperkeratotic changes (>50%)	3
Ulcers	None	0	None	0	Ulcers involving (≤20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6
Mucoceles*	None	0	1-5 mucoceles	1	6-10 scattered mucoceles	2	Over 10 mucoceles	3
			*Mucoceles scored for lower labial and soft palate only				**Total score for all mucosal changes**	

6 Le système du complément fait partie des mécanismes de défense de l'organisme (contre les bactéries, virus, parasites, etc.). Il est composé de plusieurs protéines (ou facteurs), dont 9 principales qui sont numérotées de C1 à C9.

Le chirurgien-dentiste peut s'aider d'outil de diagnostic pour préciser l'étendue et la gravité de la GVHD orale (figure 14). Cet outil de diagnostic du NIH permet de caractériser le type de lésions, leurs localisations ainsi que leur degré de sévérité.
Il est également recommandé de documenter le dossier médical du patient avec des photos cliniques qui permettront d'évaluer l'évolution de ces lésions dans le temps et en fonction du traitement administré.
Une caméra intra-orale est un exemple d'outil compact adapté à la prise de photo clinique de qualité et reproductible.

II.3 Traitements de la GVHD orale

Dans la GVHD extensive, le traitement des lésions orales n'est pas spécifique et relève de traitements immunosuppresseurs administrés per os, associant le plus souvent la ciclosporine aux corticoïdes (74). Le traitement systémique n'est cependant pas toujours suffisant pour contrôler les lésions orales et le recours à un traitement local est souvent nécessaire pour bénéficier de concentrations plus élevées des principes actifs. Les lésions orales peuvent aussi être isolées ce qui justifie l'utilisation de traitements topiques afin de préserver l'effet GVL et de limiter le risque infectieux inhérent aux traitements systémiques.

Le traitement des lésions orales de GVHD isolées ou résistantes aux traitements systémiques repose avant tout sur la corticothérapie locale, les immunosuppresseurs topiques ou la photothérapie localisée (63).

Traitements systémiques des lésions buccales :

Les immunosuppresseurs systémiques sont utilisés en présence d'une GVHDc étendue impliquant plusieurs organes. La principale limitation de l'immunosuppression systémique est le risque accru d'infections opportunistes, l'une des principales causes de mortalité chez les patients ayant subi une allo-GCSH. De plus, il est possible que l'effet du greffon contre la tumeur (GVL) soit réduit (64).

Les deux médicaments immunosuppresseurs systémiques les plus couramment utilisés sont la ciclosporine et les corticostéroïdes systémiques, seuls ou en combinaison. La ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine, supprime la prolifération des cellules T et empêche la transcription des gènes pour l'IL-2, le récepteur de l'IL-2 et l'IFN-γ.

Par conséquent, les patients prenant de la ciclosporine présentent un risque accru d'infections des muqueuses buccales telles que la candidose buccale et les infections herpétiques. Les corticostéroïdes systémiques prédisposent également les patients aux infections fongiques et virales. Par conséquent, le chirurgien-dentiste observant des lésions muqueuses sévères chez les patients atteints de GVHD doit considérer les agents infectieux comme des causes étiologiques ou contributeurs possibles lorsque les patients prennent une immunosuppression systémique à long terme. Cela permet de préciser le diagnostic et d'améliorer la prise en charge du patient.

PUVA-thérapie ou photophorèse extracorporelle:

Un traitement non pharmacologique pour la GVHD systémique est la photophorèse extracorporelle (PEC), un processus qui sépare les cellules mononucléaires du patient par aphérèse et les expose à la lumière ultraviolette A (UVA). L'exposition aux UVA après administration orale de 8-méthoxypsoralène (PUVA) provoque une réticulation de l'ADN, conduisant à l'apoptose cellulaire. Les cellules à prolifération rapide telles que les lymphocytes T activés sont particulièrement sensibles aux effets de la PUVA (76).

Les cellules sont ensuite réinjectées chez le patient. Les données préliminaires suggèrent que le processus est efficace pour la GVHc orale, mais la procédure est limitée par sa longue durée (4h) et la disponibilité des installations (57).

L'efficacité de la PUVA-thérapie locale a été décrite dans plusieurs études (77, 78, 79). Cependant, son utilisation est limitée par l'hépatotoxicité du psoralène, par le nombre de séances nécessaires dans des centres spécialisés et le risque carcinogène dans ce contexte (80). La photothérapie extracorporelle a aussi été utilisée avec des résultats encourageants pour traiter des lésions de GVHD viscérales, cutanées et des muqueuses orales (81).

La PUVA-thérapie reste néanmoins un traitement complémentaire qu'il faut envisager lorsque les alternatives non pharmacologiques, seules, ne sont pas efficaces.

Thérapie topique et locale:

La thérapie topique et locale pour le traitement de la GVHD orale offre plusieurs avantages, notamment moins d'effets secondaires systémiques et d'interactions médicamenteuses, la capacité d'intensifier la thérapie dans une zone spécifique tout en empêchant l'immunosuppression systémique de l'hôte et le maintien des effets du greffon contre la tumeur. Malgré ces avantages possibles, peu d'essais contrôlés ont examiné l'efficacité des traitements topiques pour la GVHD orale ou ont comparé les approches topiques et systémiques pour la gestion de la GVHD orale (57).

Les corticostéroïdes topiques, habituellement utilisés pour de nombreuses affections inflammatoires des muqueuses buccales, sont la thérapie locale la plus populaire pour la GVHc orale.

Les agents testés dans les études comprennent le rinçage topique au budésonide et le rinçage topique à la dexaméthasone (82). D'autres agents topiques qui pourraient être utilisés comprennent le flucinonide, le clobétasol, la béclométhasone et la triamcine seule (57, 83, 84).

La ciclosporine topique a été testée dans de petites études ouvertes sur la GVHD orale (85) et le tacrolimus topique est actuellement utilisé en dermatologie pour la dermatite atopique et la GVHDc cutanée (86). Récemment, il y a eu des rapports indiquant une efficacité possible de la pommade topique au tacrolimus dans la GVHDc orale. Les résultats préliminaires suggèrent qu'il présente un avantage thérapeutique avec des effets secondaires limités (87).

Une étude anglaise a analysé plusieurs publications sur les effets des topiques dans le traitement de la GVHD orale.
Le principal critère d'inclusion était l'utilisation signalée d'un agent topique qui n'a pas été avalé intentionnellement lors de son utilisation pour le traitement de la GVHD orale. Dans l'ensemble, les preuves de l'efficacité des stéroïdes topiques pour la GVHD orale sont limitées.
Cependant, les études ont montré un certain effet du budésonide seul et lorsqu'il est associé à la dexaméthasone. Le tacrolimus topique semble également avoir un certain effet et le bain de bouche au propionate de clobétasol a eu une réponse clinique significativement meilleure que le bain de bouche à la dexaméthasone dans le traitement de la GVHD orale (71).
Les publications récentes sur le traitement de la GVHD orale sont limitées et suggèrent, pour la majorité, l'utilisation de topiques afin de réduire le développement et l'étendue des lésions.

<u>Traitement de l'atteinte des glandes salivaires GVHD :</u>

Les traitements administrés aux patients présentant une diminution du débit salivaire sont conçues pour augmenter le confort du patient et diminuer le risque de carie (89).

Les agents destinés à améliorer le confort du patient comprennent :

- les agonistes cholinergiques du type pilocarpine ou cévimeline (DCI) qui augmentent les débits salivaires au repos,
- les salives «artificielles» (substitut salivaire) ou les agents d'enrobage qui humidifient la bouche,
- les bonbons sans sucre, les menthes sans sucre ou les gommes sans sucre qui stimulent le flux salivaire par le biais de stimuli mécaniques et gustatifs.

Les patients dont le débit salivaire est réduit ont un risque accru de caries et d'infections fongiques buccales. Les fluorures topiques doivent être prescrits au besoin pour les patients présentant des lésions carieuses actives. D'autres options pour réduire les caries comprennent un vernis au fluorure concentré (tel que 5% de fluorure de sodium contenant du fluorure à 25 000 ppm) et une surveillance du patient tous les 3 mois pour contrôler de nouvelles lésions au besoin.

II.4 Conduite à tenir pour le chirurgien-dentiste

Tableau 9: Complications orales chez les patients allogreffés (90):

Etapes de l'allogreffe	Manifestations buccales
Pré-conditionnement (lésions dues à la maladie elle-même)	• Infections dentaires: (caries/ lésions endodontiques/parodontales) • Infections muqueuses (virale, fongique, bactérienne) • Saignement dû à une thrombopénie • ulcérations
Conditionnement **pancytopénie:** est un état morbide dans lequel il y a réduction des trois paramètres de l'hémogramme : l'anémie (globules rouges) la thrombopénie (plaquettes) et la leucopénie (globules blancs)	• Mucites (chimio/radio induites) • infections orales (virale, bactérienne, fongique) • Hémorragie • Xérostomie • Dysgueusie
Allogreffe	• Infections orales (virale, bactérienne, fongique) • GVHD aiguë • Xérostomie • Hémorragie
Reconstitution immunitaire	• Infections orales (virale, bactérienne, fongique) • GVHD chronique • Xérostomie • Hémorragie • problèmes de croissance et de développement dentaire et squelettique (chez les enfants) • lésions buccales liées à la rechute
Maintenance	• GVHD chronique principalement

Le parcours médical du patient allogreffé implique de nombreux acteurs depuis le diagnostic de la leucémie jusqu'à la maintenance post allogreffe. Durant ces étapes, le

système immunitaire du patient subit de nombreuses agressions. En effet, le conditionnement, les traitements immunosuppresseurs ainsi que la greffe de CSH exposent le patient à un risque accru d'infections buccales (virales, fongiques, bactériennes).

A chacune de ces étapes, le chirurgien-dentiste doit s'assurer que l'environnement bucco-dentaire du patient respecte les exigences d'un tel parcours de soin.

Ainsi, son rôle sera de prévenir tout risque infectieux. Ce risque infectieux étant majoré chez un patient immunodéprimé.

Chez un patient allogreffé et présentant des signes de GVHD orales, la conduite à tenir pour le chirurgien-dentiste implique:

- une observation rigoureuse des muqueuses buccales (risque de carcinome épidermoïde majoré),
- le diagnostic et la prise en charge des lésions buccales (bilan biologique sanguin si nécessaire),
- la réalisation de soins mini-invasifs pour maintenir une hygiène bucco-dentaire compatible avec un état immunodéficient (en particulier durant les premiers mois post-greffe) ou pour éliminer des facteurs traumatiques (malposition, crochet d'appareil amovible non adapté etc...),
- le recueil du ressenti du patient est primordial afin de répondre convenablement à son besoin (xérostomie, douleurs, gêne fonctionnelle),
- la réalisation d'une biopsie quand cela s'avère nécessaire.

Il existe peu de publications sur les protocoles de soins à adopter pour traiter les manifestations buccales engendrées par une GVHD. Cependant, comme cités précédemment, des solutions existent pour prendre en charge les symptômes de la GVHD orale qui sont souvent synonymes de douleurs et de troubles fonctionnels :

- difficulté à parler,
- dysgueusie,
- difficulté à s'alimenter (répercussion sur l'état général du patient),
- difficulté à déglutir,
- sécheresse buccale (augmentation de caries rampantes).

Le dentiste doit également donner des conseils d'hygiène bucco-dentaire quand le brossage devient difficile voire douloureux. Par exemple, l'utilisation d'une brosse à dent électrique peut s'avérer utile chez des patients dont l'ouverture buccale est limitée.

L’usage d’un dentifrice fluoré est indispensable. De la même manière les dentifrices mentholés peuvent être source de douleur chez les patients présentant des lésions ulcérées. Il sera alors recommandé d’utiliser des dentifrices fluorés aux arômes de fruit.

CONCLUSION

La maladie du greffon contre l'hôte revête plusieurs aspects cliniques qui rendent sa compréhension et sa prise en charge peu aisés. L'ensemble des manifestations cliniques buccales liées à la GVHD implique pour le chirurgien-dentiste une démarche diagnostique particulière au contexte d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le régime de conditionnement ainsi que les traitements immunosuppresseurs ne facilitent pas le diagnostic étiologique de ces lésions buccales et complique ainsi leurs prise en charge.

En effet, malgré les connaissances qui n'ont cessé d'évoluer depuis la découverte de cette maladie, il existe peu d'études cliniques de grande échelle sur la prise en charge des manifestations buccales liées à la GVHD.
Les différents groupes de travail qui se sont penchés sur le sujet ont permis de mieux caractériser cette maladie ainsi que les manifestations cliniques qui en découlent. Cependant, on peut constater que le processus physiopathologique de la réaction du greffon contre l'hôte reste, à bien des égards, méconnu.
La GVHD orale impacte considérablement la qualité de vie du patient ainsi que ses chances de guérison et la place du chirurgien-dentiste est primordiale dans la prévention, le diagnostic et la prise en charge de la forme orale de la GVHD et ce, aux différentes étapes de l'allogreffe. Le chirurgien-dentiste fait donc partie intégrante de l'équipe médicale pluridisciplinaire qui gravite autour du patient allogreffé.
Afin d'approfondir nos connaissances sur la GVHD orale, une étude prospective menée au service odontologique du CHRU de Lille et impliquant une large cohorte de patients allogreffés, est en cours. Cette étude permettra d'analyser les différents paramètres susceptibles d'être impliqués dans la forme orale de la GVHD.
Il serait, par exemple, intéressant d'étudier l'impact des matériaux de reconstitutions dentaires sur le développement des lésions buccales associées à la GVHD.
Des progrès ont été effectués sur la prise en charge des manifestations orales de la GVHD. Cette prise en charge des symptômes oraux est indispensable pour améliorer la qualité de vie du patient et favoriser sa guérison. Ainsi le chirurgien-dentiste occupe une place prépondérante dans la prise en charge globale du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncology. 1 déc 2009;45(12):1015-20.

2. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. Br Med J. 15 sept 1956;2(4993):626-7.

3. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect (1966) 62:21–78.

4. Aric C. Hall, M.D : Graft versus host disease - bulletin n°32F, leukemia and lymphoma society – novembre 2017 p.1

5. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. Turk J Haematol. mars 2020;37(1):1-4.

6. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Blood. 15 juin 2000;95(12):3702-9.

7. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. Blood. 1 sept 2002;100(5):1525-31.

8. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. Lancet. 2 mai 2009;373(9674):1550-61.

9. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn J-Y, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 15 juill 2002;100(2):406-14.

10. Rocha V, Carmagnat MV, Chevret S, Flinois O, Bittencourt H, Esperou H, et al. Influence of bone marrow graft lymphocyte subsets on outcome after HLA-identical sibling transplants. Exp Hematol. nov 2001;29(11):1347-52.

11. Institut national du cancer – définition des termes, [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ecancer.fr/Dictionnaire/M/mucite#:~:text=Inflammation%20des%20muqueuses%20de%20la,chimioth%C3%A9rapie%20ou%20d'une%20radioth%C3%A9rapie.

12. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, Shulman HM, Deeg HJ, Doney KC, et al. Predictive Factors in Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients with Aplastic Anemia Treated by Marrow Transplantation from HLA-Identical Siblings. Annals of Internal Medicine. 1 avr 1983;98(4):461-6.

13. Tivol E, Komorowski R, Drobyski WR. Emergent autoimmunity in graft-versus-host disease. Blood. 15 juin 2005;105(12):4885-91.

14. Magro et al. - 2017 - 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 décembre 2017 ; 104S : S145-S168

15. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. oct 1974;18(4):295-304.

16. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 5 janv 2017;129(1):30-7.

17. Chronic graft versus host disease: A syndrome of disordered immunity. The American Journal of Medicine. 1 avr 1979;66(4):611-20.

18. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 janv 2006;12(1):31-47.

19. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 4 sept 2007;2(1):35.

20. Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, Haake RJ, McGlave PB, Blazar BR, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. avr 1994;13(4):455-60.

21. Predictive factors for chronic graft-versus-host d.html [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/8019471/

22. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JFC, Azevedo AM, Eid K a. B, Aranha FJP, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. Bone Marrow Transplantation. déc 1998;22(12):1145-51.

23. Snowden JA, Nivison-Smith I, Atkinson K, Fay K, Concannon A, Dodds A, et al. Allogeneic PBPC transplantation: an effect on incidence and distribution of chronic graft-versus-host disease without long-term survival benefit? Bone Marrow Transplantation. janv 2000;25(1):119-20.

24. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. JCO. févr 1997;15(2):433-44.

25. Flowers et al. - 2011 - Comparative analysis of risk factors for acute gvhd according to NIH consensus criteria - Blood.2011;117(11):3214-3219

26. Rainer Storb, M.D. and coll - Graft-versus-Host Disease and Survival in Patients with Aplastic Anemia Treated by Marrow Grafts from HLA-Identical Siblings — Beneficial Effect of a Protective Environment | NEJM - N Engl J Med 1983; 308:302-307

27. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 mars 1998;38(3):369-92.

28. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, Champlin RE, Cnaan A, Horowitz MM, et al. Impact of Donor and Recipient Sex and Parity on Outcomes of HLA-Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. juill 2006;12(7):758-69.

29. Szydlo et al. - 1997 - Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA identical siblings - J Clin Oncol- 1997- 15:1767-1777

30. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood. 1 oct 2004;104(7):1923-30.

31. Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, Dupont B, Nademanee A, Begovich AB, et al. Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience. Blood. 15 nov 2001;98(10):2922-9.

32. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic Marrow Stem-Cell Transplantation From Human Leukocyte Antigen–Identical Siblings Versus Human Leukocyte Antigen–Allelic–Matched Unrelated Donors (10/10) in Patients With Standard-Risk Hematologic Malignancy: A Prospective Study From the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. JCO. 20 déc 2006;24(36):5695-702.

33. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#tCSHG3

34. Hahn T, McCarthy PL, Zhang M-J, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk Factors for Acute Graft-Versus-Host Disease After Human Leukocyte Antigen–Identical Sibling Transplants for Adults With Leukemia. J Clin Oncol. 10 déc 2008;26(35):5728-34.

35. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2001

36. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. Blood. 1 oct 1996;88(7):2794-800.

37. Sauter C, Barker JN. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for the treatment of hematologic malignancies. Curr Opin Hematol. nov 2008;15(6):568-75.

38. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood. 5 janv 2012;119(1):296-307.

39. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, et al. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. avr 2015;50(4):559-65.

40. Appleton AL, Sviland L. Pathogenesis of GVHD: role of herpes viruses. Bone Marrow Transplant. mai 1993;11(5):349-55.

41. Sanli H, Ekmekçi P, Arat M, Gürman G. Clinical manifestations of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation: long-term follow-up results in a single Turkish centre. Acta Derm Venereol. 2004;84(4):296-301.

42. Dahllöf G, Heimdahl A, Modéer T, Twetman S, Bolme P, Ringdén O. Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation. European Journal of Oral Sciences. 1989;97(3):268-77.

43. Woo S-B, Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs.-Host Disease. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1 avr 1997;8(2):201-16.

44. Schubert MM, Correa MEP. Oral Graft-Versus-Host Disease. Dental Clinics of North America. 1 janv 2008;52(1):79-109.

45. Ion D, Stevenson K, Woo S-B, Ho VT, Soiffer R, Antin JH, et al. Characterization of Oral Involvement in Acute Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 nov 2014;20(11):1717-21.

46. Mm S, Km S. Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute. NCI Monogr; 1990 - (9):135-43.

47. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. Blood. 25 oct 2012;120(17):3407-18.

48. Deeg HJ, Antin JH. The Clinical Spectrum of Acute Graft-Versus-Host Disease. Seminars in Hematology. 1 janv 2006;43(1):24-31.

49. Ma da F, M S, M L. Oral aspects and management of severe graft-vs-host disease in a young patient with beta-thalassemia: case report - Vol. 20, Pediatric dentistry. Pediatr Dent; Jan-Feb 1998;20(1):57-61.

50. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 déc 2005;11(12):945-56.

51. Dahllöf G, Barr M, Bolme P, Modéer T, Lönnqvist B, Ringdén O, et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. janv 1988;65(1):41-4.

52. Early oral changes following bone marrow transplantation. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1 juill 1988;66(1):130-8.

53. Woo S-B, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer. 1993;72(5):1612-7.

54. Bourdelin M, Daguindau E, Larosa F, Legrand F, Nerich V, Deconinck E, et al. La mucite post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : facteurs de risque, conséquences cliniques et prévention. Pathologie Biologie. 1 avr 2015;63(2):106-10.

55. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrlich P-S, 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). Bulletin du Cancer. déc 2017;104(12):S145-68.

56. Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 1 janv 2008;2008(1):134-41.

57. Imanguli M, Alevizos I, Brown R, Pavletic S, Atkinson J. Oral graft-versus-host disease. Oral Dis. juill 2008;14(5):396-412.

58. Boisramé-Gastrin S, Pascal F, Gluckmann E, Deboise A, Berthou C, Predine-Hug F. Le lichen plan dans la réaction du greffon contre l'hôte. Med Buccale Chir Buccale. 2006;12(1):47-56.

59. Beylot-Barry M, Milpied N. Symptômes cliniques et biologiques associés à la GVHD chronique – Clinical and biological manifestations of chronic graft versus host disease. 2010;9.

60. Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia: Follow-up 1 year after bone marrow transplantation. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1 nov 1985;60(5):498-504.

61. Dahllöf G, Heimdahl A, Bolme P, Lönnqvist B, Ringdén O. Oral condition in children treated with bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. janv 1988;3(1):43-51.

62. Brattström C, Tollemar J, Ringdén O, Bergström K, Tydén G. Isoamylase levels in bone marrow transplant patients are affected by total body irradiation and not by graft-versus-host disease. Transplant Int. 1 juin 1991;4(2):96-8.

63. Izutsu KT, Sullivan KM, Schubert MM, Truelove EL, Shulman HM, Sale GE, et al. Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft-versus-host disease. Transplantation. mai 1983;35(5):441-6.

64. Nagler RM, Nagler A. Salivary gland involvement in graft-versus-host disease: the underlying mechanism and implicated treatment. Isr Med Assoc J. mars 2004;6(3):167-72.

65. Curtis JW, Caughman GB. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1 août 1994;78(2):267-72.

66. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo S-B, Treister NS. Extensive Dental Caries in Patients with Oral Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 oct 2012;18(10):1573-9.

67. Yashar S, Han KF, Haley JC. Lichen sclerosus–lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection. British Journal of Dermatology. 2004;150(1):168-9.

68. K. Scott Baker, Todd E. DeFor, Linda J. Burns, Norma K.C. Ramsay, Joseph P. Neglia, Leslie L. Robison - New Malignancies After Blood or Marrow Stem-Cell Transplantation in Children and Adults: Incidence and Risk Factors | Journal of Clinical Oncology 21, no. 7 (April 01, 2003) 1352-1358.

69. Mawardi H, Elad S, Correa ME, Stevenson K, Woo S-B, Almazrooa S, et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. Bone Marrow Transplantation. juin 2011;46(6):884-91.

70. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation. févr 2012;47(2):265-70.

71. Garming‐Legert K, Remberger M, Ringdén O, Hassan M, Dahllöf G. Long-term salivary function after conditioning with busulfan, fractionated or single-dose TBI. Oral Diseases. 2011;17(7):670-6.

72. Taylor PA, Ehrhardt MJ, Lees CJ, Tolar J, Weigel BJ, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Insights into the mechanism of FTY720 and compatibility with regulatory T cells for the inhibition of graft-versus-host disease (GVHD). Blood. 1 nov 2007;110(9):3480-8.

73. Mays J, Fassil H, Edwards D, Pavletic S, Bassim C. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease: Current Pathogenesis, Therapy, and Research. Oral Dis. mai 2013;19(4):327-46.

74. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Bone Marrow Transplant. juill 2001;28(2):121-9.

75. Fricain J-C, Sibaud V, Hafian H, Deminière C, Taiëb A, Boiron J-M. Les manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. déc 2005;132(12):1017-25.

76. Apoptosis Induction by Ultraviolet Light A and Photochemotherapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma: Relevance to Mechanism of Therapeutic Action. Journal of Investigative Dermatology. 1 août 1996;107(2):235-42.

77. Spencer Wredding DDS, Med, Natalie S Callander MD, Carl W Haveman DDS, MS, Daniel L Leonard DDS Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy: Case report and literature review -Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology - Volume 86, Issue 2, August 1998, Pages 183-187

78. Atkinson K, Weller P, Ryman W. PUVA therapy for drug-resistant graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 1 déc 1986;1(2):227-36.

79. Menillo SA, Goldberg SL, McKiernan P, Pecora AL. Intraoral psoralen ultraviolet A irradiation (PUVA) treatment of refractory oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. oct 2001;28(8):807-8.

80. Altman JS, Adler SS. Development of multiple cutaneous squamous cell carcinomas during PUVA treatment for chronic graft-versus-host disease. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 sept 1994;31(3):505-7.

81. Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. Blood. 15 août 2003;102(4):1217-23.

82. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY, Elad S. Topical tacrolimus—a novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. Transplant International. 2003;16(9):665-70.

83. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. Blood. 15 avr 2006;107(8):3074-80.

84. Kim H-J, Min W-S, Eom K-S, Cho B-S, Kim S-Y, Bok J-N, et al. Anti-leukaemic role of acute GvHD after unrelated haematopoietic stem cell transplantation in intermediate- to high-risk acute myelogenous leukaemia. Bone Marrow Transplantation. déc 2007;40(11):1069-74.

85. Epstein JB, Reece DE. Topical cyclosporin A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. janv 1994;13(1):81-6.

86. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. Arch Dermatol. sept 2001;137(9):1202-6.

87. Albert MH, Becker B, Schuster FR, Klein B, Binder V, Adam K, et al. Oral graft vs. host disease in children – Treatment with topical tacrolimus ointment. Pediatric Transplantation. 2007;11(3):306-9.

88. Albuquerque R, Khan Z, Poveda A, Higham J, Richards A, Monteiro L, et al. Management of oral Graft versus Host Disease with topical agents: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. janv 2016;21(1):e72-81.

89. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary Hypofunction and Xerostomia: Diagnosis and Treatment. Dental Clinics. 1 avr 2005;49(2):309-26.

90. Wendy S. Hupp, DMD; Katharine Ciarrocca, DMD, MScD; Scott S. Derossi, DMD, DABOM; and F. John Firriolo, DDS, PhD. Oral Health Problems of Patients with Cancer / Inside Dental Hygiene , nov 2012

91. Masson E. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat

92. Labtest - Typage HLA [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: http://www.labtestsonline.fr/tests/typage-hla.html?tab=2

93. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 1 avr 2003;9(4):215-33.

94. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation. oct 1974;18(4):295–304.

95. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#tCSHG3

96. Lescaille G, Lang P, Ernenwein D, Javelot M-J, Descroix V. Intérêt de la photothérapie au laser pour le traitement des mucites de la cavité buccale. Présentation d'un cas et revue de la littérature. Med Buccale Chir Buccale. juill 2010;16(3):171-6.

97. Vrancken L, Delens L, Beguin Y, Baron F, Servais S. Les lymphocytes T dans la GVH après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: implications pour de nouvelles stratégies de prévention. 2017;11:8.

Index des figures

Figure 1: Chronologie des étapes lors d'une GCSH.....21
Figure 2: Diagnostic différentiel entre GVHD aiguë et chronique selon le consensus du NIH de 2005 (50).....27
Figure 3: Les trois phases de la GVHD aiguë, telles que décrites par Ferrara (D'après Hill et Ferrara 2000)(8).....29
Figure 4: Principaux signaux activateurs de la réponse allo-immune des LT (97).....30
Figure 5: Illustration de la transmission du profil HLA (92).....34
Figure 6: Répartition des allogreffes de CSH en France selon le type de donneur (95). 35
Figure 7: Lésions de mucite (langue, lèvre, joue et palais) chez un patient traité par radiothérapie externe après maxillectomie partielle (96).....44
Figure 8: Mucocèles diffus sur le palais dur chez un patient allogreffé.(Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.).....48
Figure 9: Lésion kératosique (bord latéral de la langue). (Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.).....49
Figure 10: Lésion lichénoïde sur la face interne de la muqueuse labiale inférieure. (Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.).....49
Figure 11: Schéma de carie dentaire associé à une GVHDc orale (66). (A-D) Caries cervicales étendues affectant presque toutes les dents, avec certaines dents présentant des caries avancées (illustrée en D). Des changements de déminéralisation précoces, avec une apparence blanche au bord cervical, peuvent être observés en (A).....52
Figure 12: Lésion lichénoïde réticulée face interne de la joue. ((Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik).....53
Figure 13: Lichen plan diffus (face interne de la joue gauche)(Photographie issue du circuit de consultation odontologique des patients allogreffés, CHU de Lille, courtoisie des Dr Coutel et Dr Olejnik.).....53
Figure 14: Outil de diagnostic clinique de la GVHD orale chronique selon le NIH (73) 55

Index des tableaux

Tableau 1: Stade d'avancement de la GVHD aiguë sur chaque organe selon Glucksberg, 1974 (94).....22
Tableau 2: Stade d'avancement global de la GVHD aiguë selon Glucksberg (94).....23
Tableau 3: Classification initiale et révisée de Seattle pour la GVHD chronique limitée et étendue (93).....24
Tableau 4: Caractère aigu ou chronique de la maladie du greffon contre l'hôte selon la conférence de 2005sur consensus du NIH 2.....28
Tableau 5: Sources de greffon et modalités d'obtention (91).....37
Tableau 6: Facteurs de risques de développement d'une GVHD aiguë ou chronique.…41
Tableau 7: Manifestations cliniques de la GVHD chronique orale (55).....46
Tableau 8: Similitudes et différences cliniques entre le lichen plan commun et le lichen dans la GVHDc (58).....54
Tableau 9: Complications orales chez les patients allogreffés (90):.....60

ANNEXE 1

Table 1. *Summary of Previous Studies of Sex and/or Parity in Allogeneic SCT*

Study	Year	n	Sex/Parity Combinations Considered in Study	GVHD Endpoint	Results†
Gale et al [1]	1987	2036	Sex mismatching Alloimmunized* female donor → male vs female recipients	Acute	Increased risk of aGVHD in female → male transplants vs all other combinations Increased risk of aGVHD in alloimmunized female → male vs female recipients Increased risk of aGVHD in non-alloimmunized female → male vs female recipients No increased risk of aGVHD in alloimmunized vs non-alloimmunized female → female recipients
Flowers et al [2]	1990	136	Donor sex/parity → any recipient Parous female donor → male vs female recipients	Acute	Increased risk of aGVHD in recipients of parous vs nulliparous female donor grafts No increased risk of aGVHD in recipients of parous female vs male donor grafts No increased risk of aGVHD in recipients of parous female donor → male vs female recipients
Atkinson et al [3]	1986	2534	Sex mismatching Alloimmunized donor	Chronic	Increased risk of cGVHD in alloimmunized female donors → male vs female recipients
Weisdorf et al [4]	1991	469	Sex mismatching Alloimmunized donor	Acute	Increased risk of aGVHD in all combinations other than female donor/female recipient Increased risk of aGVHD in alloimmunized vs non-alloimmunized donor into all recipients
Nash et al [5]	1992	446	Sex mismatching Donor parity/recipient sex	Acute	Increased risk of aGVHD in female recipients of male grafts and in male recipients of parous female grafts
Carlens et al [6]	1998	451	Female donor → male recipient vs all others Alloimmunized female donor vs all other combinations	Chronic	Increased risk of cGVHD in alloimmunized vs non-alloimmunized donor into all recipients
Remberger et al [7]	2002	679	Alloimmunized female donor → male recipient vs all other combinations	Chronic	Increased risk of cGVHD in male recipients of alloimmunized female donor transplants
Przepiorka et al [8]	1999	160	Donor sex Female donor → male recipient vs all other combinations Alloimmunized donor Alloimmunized donor → male recipient vs all other combinationss	Acute	No effect of donor sex or parity on aGVHD
Bross et al [9]	1984	136	Sex mismatching	Acute	Sex mismatching (either direction) increases risk of aGVHD
Randolph et al [10]	2004	3238	Sex mismatching	Acute and chronic	Increased risk of aGVHD and cGVHD in male recipients of female grafts

**Alloimmunized* refers to previous pregnancy or transfusion.
†aGVHD indicates acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic GVHD.

ANNEXE 2

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: ☐ **KPS ECOG LPS**	Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	Symptomatic, limited self-care, >50% of walking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
SKIN † ☐ **SCORE % BSA** *GVHD features to be scored by BSA:* **Check all that apply:** Maculopapular rash/erythema; Lichen planus-like features; Sclerotic features; Papulosquamous lesions or ichthyosis; Keratosis pilaris-like GVHD	No BSA involved	1-18% BSA	19-50% BSA	>50% BSA
SKIN FEATURES SCORE:	No sclerotic features		Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	**Check all that apply:** Deep sclerotic features "Hidebound" (unable to pinch); Impaired mobility; Ulceration

Other skin GVHD features (NOT scored by BSA)

Check all that apply:

Hyperpigmentation
Hypopigmentation
Poikiloderma
Severe or generalized pruritus
Hair involvement
Nail involvement

*Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):*_____

MOUTH *Lichen planus-like features present:* **Yes** **No**	No symptoms	Mild symptoms **with** disease signs but not limiting oral intake significantly	Moderate symptoms with disease signs **with** partial limitation of oral intake	Severe symptoms with disease signs on examination **with** major limitation of oral intake

*Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):*_____

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2020 – N°:

Manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte chez le patient bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

CHARON Edgar - p.75 – ill.14 - réf. 97

Domaines : Hématologie – Médecine bucco-dentaire – Prévention – Foyers infectieux bucco-dentaires

Mots clés Rameau :

Mots clés FMeSH:

Résumé de la thèse :

La réaction du greffon contre l'hôte touche 30 à 50 % des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Parmi les organes touchés, la bouche est souvent le lieu de lésions caractéristiques.
Au sein de la première partie, nous verrons quelles sont les différentes formes de GVHD ainsi que leurs manifestations cliniques et leurs facteurs de risques. Puis dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte. Celles-ci, ont des conséquences fonctionnelles diverses non négligeables qui engendrent une altération de la qualité de vie du patient. Il est essentiel pour le chirurgien-dentiste de connaître ces lésions afin d'assurer une prise en charge optimale.

Le chirurgien-dentiste occupe une place primordiale dans la prévention, le diagnostic et la prise en charge de ces lésions et participe ainsi au processus de guérison patient.

JURY :

Présidente : Madame le Professeur Caroline DELFOSSE
Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
Madame le Docteur Cécile OLEJNIK
Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

-

Lille	CHARON Edgar	Manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte chez le patient bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	2020