

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2021

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2021

Par Maxime BARANZELLI

Né le 30 Juillet 1996 à Arras-France

Les traitements de la forme chronique endobuccale de la maladie du greffon (cGVHD) à partir d'une étude de cas de GVHD réfractaire aux corticoïdes

JURY

Président : Madame Le Professeur Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Madame Le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur Le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur Le Docteur Laurent NAWROCKI

Membre(s) invité(s) : Monsieur Le Docteur Leonardo MAGRO

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE LILLE

Président de l'Université : Pr. J-C. CAMART

Directeur Général des Services de l'Université : M-D. SAVINA

Doyen : E. BOCQUET

Vice-Doyen : A. de BROUCKER

Responsable des Services : M. DROPSIT

Responsable de la Scolarité : -

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN Prothèses

T. COLARD Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

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
W. PACQUET	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
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 la 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.

Aux membres du jury...

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeur 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)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Education Thérapeutique du Patient

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Professeure Delfosse, je vous remercie particulièrement d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre disponibilité. J'espère honorer par ce travail votre pédagogie dont vous faites preuve.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Chef du 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 m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, je vous en suis très reconnaissant. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma plus haute considération.

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 vous remercie sincèrement d’avoir accepté de siéger dans le jury de cette thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés durant toutes ces années d’études. Merci pour la transmission de vos riches et nombreuses connaissances.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences 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

Responsable du Département de Biologie Orale

Assesseur PACES

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce jury. Merci pour les conseils et les multiples aides apportés au cours de la rédaction.

Je tiens également à vous remercier, tout particulièrement, pour votre gentillesse et votre bienveillance tout au long de l'année dans les différentes disciplines où nous avons pu travailler ensemble, en parallèle de la thèse.

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Praticien Hospitalier Hématologue au CHU de Lille

Je vous remercie, avec ma plus grande reconnaissance, pour votre investissement et votre disponibilité dans le cadre de ce travail. J'espère que cet ouvrage vous apportera satisfaction. En espérant que la collaboration avec vos services se poursuive de la manière la plus pérenne possible.

A mes proches ...

Table des matières

Index des abréviations.....	16
Introduction	19
1. Traitements de la GVHD endobuccale.....	21
1.1. Traitements prophylactiques de la GVHD endobuccale	21
1.2. Traitements systémiques de la GVHD endobuccale.....	21
1.3. Traitements locaux de la GVHD endobuccale	25
1.3.1 Lichen plan	25
1.3.2 Plaque hyperkératosique	27
1.3.3 Limitation d'ouverture buccale et atrophie muqueuse.....	29
1.3.4 Xérostomie et hyposialie.....	31
1.3.5 Mucocèle	33
1.3.6 Erythème.....	34
1.3.7 Erosion et ulcération	34
1.3.8 Pseudomembrane	36
1.3.9 Gingivite	37
1.3.10 Mucite.....	38
2 Objectifs.....	41
3 Matériels et méthodes.....	42
3.1 Etude de conception	42
3.2 Recrutement des patients.....	42
3.3 Consentement	43
3.4 Critères d'inclusion	43
3.5 Critères d'exclusion	43
3.6 Données recueillies	43
4 Résultats	45
4.1 Flow-chart	45
4.2 Caractéristiques générales.....	47
4.3 Localisation de la survenue de la GVHD.....	48
4.4 Caractérisation de la cGVHD endobuccale.....	48
4.5 Localisation de la GVHD endobuccale	52
4.6 Traitements de première intention.....	53
4.7 Traitements contre les GVHD réfractaires endobuccales.....	53
4.8 Amélioration de la GVHD réfractaire.....	55
5 Discussion	56

Conclusion.....	59
Index des tableaux	63
Index des figures	64
Annexe 1: Questionnaire post-allogreffe.....	72
Annexe 2 : Questionnaire post-allogreffe.....	73
Annexe 3: Recueil de consentement écrit	74

Index des abréviations

ACSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

NIH : national institutes of health

GVL : Graft versus Leukemia (contre la leucémie)

MMF : mycophénol mofétil

PUVA : psoralène ultra-violet A

Mg : milligramme

ml : millilitre

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

g : gramme

CO₂ : dioxyde de carbone

OMS : organisation mondiale de la santé

cm² : centimètre carré

mm² : millimètre carré

kg : kilogramme

FB : fludarabine/ busulfan

cGVHD : graft versus host disease chronic

TAC : tacrolimus

SIR : sirolimus

MTX : méthotrexate

BOR : Bortézomib

CILCO : ciclosporine

CPH : ciclophosphamide

MVC : maraviroc

ATL-G : globuline anti-thymocyte

VANCO : vancomycine

ALEM : alemtuzumab

PENT : pentostatin

VIR : vorinostat

RITUX : rituximab

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LMC : leucémie myéloïde chronique

MYF : myélofibrose

LAM : leucémie aigüe myéloïde

LAL : leucémie aigüe lymphoïde

LH : Lymphome hodgkinien

LNH : Lymphome non hodgkinien

SMD : syndrome myélodysplasique

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est une thérapeutique indiquée pour les patients présentant des pathologies hématologiques de type lymphomes ou leucémies. Dans ce type traitement, la maladie du greffon contre l'hôte ("graft versus host disease", GVHD) est une complication fréquente de l'ACSH (1).

On distingue deux types de GVHD, une aigüe (dont l'incidence est de 50% à 70% selon les études) et une chronique (dont l'incidence est variable entre les études mais reste fréquente, entre 35 et 80%) (2–4). Elles ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients allogreffés. De même que la survenue d'une forme aigüe n'est pas toujours suivie d'une forme chronique de GVHD.

Les deux formes, pouvant toucher différents organes, se distinguaient historiquement par un critère chronologique qui n'est plus effectif et qui a été remplacé par une distinction clinique. La GVHD aigüe diffère de la GVHD chronique par les signes et symptômes. La forme aigüe touche principalement le foie, le tube digestif et la peau, alors que la forme chronique concerne de nombreuses localisations notamment la cavité buccale (5).

Les formes endobuccales de GVHD sont plus fréquemment chroniques (Tableau 1). Celles-ci se caractérisent par des lésions lichénoïdes au niveau de l'ensemble des muqueuses mais aussi sous la forme de lésions ulcérées, de plaques de leucoplasies, de lésions kératosiques ou bien avec la présence de mucocèles qui correspondent à une hypertrophie des glandes salivaires accessoires liées à la xérostomie (3,5) (Tableau 1).

Ces lésions peuvent être asymptomatiques ou douloureuses. Une altération de la qualité de vie des patients avec une limitation d'ouverture buccale due à la sclérose des tissus et des diminutions importantes des sécrétions salivaires limitant les fonctions et l'alimentation sont observées dans 95% des cas selon Castellarin (6).

Les lésions buccales chroniques, notamment sur la langue, nécessitent une surveillance particulière puisqu'elles sont fréquemment à l'origine de carcinome épidermoïde, selon Beylot-Barry (7). Le chirurgien-dentiste doit également, au préalable de la greffe, refaire tous les soins pouvant créer une irritation de la muqueuse ou une prothèse amovible mal adaptée pour limiter, au maximum, la survenue d'ulcérations, d'érosions ou de lésions carcinologiques. Il est également impératif d'éliminer toutes suspicions de foyer infectieux pouvant compromettre le bon déroulement de l'ACSH, durant laquelle les défenses immunitaires sont défaillantes.

Organ or Site	Diagnostic (Sufficient to Establish the Diagnosis of Chronic GVHD)	Distinctive (Seen in Chronic GVHD, but Insufficient Alone to Establish a Diagnosis of Chronic GVHD)	Other Features*	Common (Seen with Both Acute and Chronic GVHD)
Mouth	Lichen-type features Hyperkeratotic plaques Restriction of mouth opening from sclerosis	Xerostomia Mucocoele Mucosal atrophy Pseudomembranes† Ulcers†		Gingivitis Mucositis Erythema Pain

Tableau 1 : Caractéristiques et symptomatologies associées de la GVHD endobuccale selon Filipovich (3)

La prise en charge odontologique fait partie intégrante dans le suivi des patients ayant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est important pour les patients de maintenir une hygiène bucco-dentaire la plus rigoureuse possible pour éviter les inflammations. Les GVHD endobuccales peuvent nécessiter une prise en charge médicamenteuse pour pallier toute symptomatologie douloureuse. Lors de la première année post-greffe, le suivi bucco-dentaire est régulier et rigoureux. Au-delà de 1 an, le suivi est continué, le plus souvent, par les praticiens libéraux et la prise en charge des lésions endobuccales liées à la GVHD tardive peut être difficile. La prise en charge odontologique fait partie intégrante dans le suivi des patients ayant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est important pour les patients de maintenir une hygiène bucco-dentaire la plus rigoureuse possible pour éviter les inflammations.

L'objectif de cette première partie est de mettre en évidence des moyens de compréhension, à destination des chirurgiens-dentistes, d'illustrer les différentes formes cliniques de GVHD chronique endobuccale et de recenser les traitements potentiels décrits dans la littérature et issus de l'expérience acquise des praticiens hématologues du CHU de Lille. Nous y détaillerons les différents traitements donnés en prophylaxie, puis les traitements systémiques mais surtout locaux de la GVHD que les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire à leurs patients. Dans une seconde partie, nous allons voir la survenue, les différents types et localisations de GVHD orales chez des patients allogreffés suivis au CHU de Lille de 2018 à 2021 et présentant une GVHD réfractaire, ainsi que les traitements administrés pour améliorer la guérison. Ce suivi, réalisé au sein du CHU de Lille, est issu des consultations de patients allogreffés des praticiens du service d'odontologie en concertation et référés par le service d'hématologie.

1. Traitements de la GVHD endobuccale

1.1. Traitements prophylactiques de la GVHD endobuccale

Différentes associations thérapeutiques sont utilisées dans le cadre de la prophylaxie de la GVHD. Après une recherche bibliographique scientifique basée sur le moteur de recherche « *pubmed* », nous avons identifié de nombreux protocoles prophylactiques qui témoignent de la difficulté de cette prise en charge et d'un manque de consensus sur une ligne thérapeutique efficace quels que soient la pathologie hématologique, le protocole d'ACSH ou les caractéristiques du patient. Ainsi, nous avons identifié une vingtaine de traitements prophylactiques différents (Tableau 5) ainsi que leur efficacité dans la survenue des GVHD chroniques (2,8–22) selon les critères du NIH (23).

Parmi tous les traitements observés (2,8–22), seul le sérum anti-lymphocytaire associé à de la ciclosporine, le cyclophosphamide et le mycophénol mofétil semble avoir un véritable effet comparativement aux autres associations (19% de survenue de GVHD) alors que l'incidence moyenne des autres associations thérapeutiques est de 40% de survenue de GVHD chronique. La prise en charge prophylactique des patients doit également intégrer l'intervention du chirurgien-dentiste par l'élimination de potentielles sources d'inflammation gingivale (détartrage minutieux, éviction des foyers carieux et optimisation des méthodes d'hygiène) afin de diminuer l'incidence et l'aggravation de la GVHD endobuccale (24).

1.2. Traitements systémiques de la GVHD endobuccale

Le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte nécessite dans un premier temps un traitement systémique. Le traitement, le plus souvent utilisé est un traitement immunosuppresseur avec des corticoïdes systémiques qui permet de moduler la réponse immunitaire et la prolifération des lymphocytes afin de freiner l'effet immunologique de la GVHD (25).

Les lymphocytes T effecteurs du donneur sont les principaux éléments qui entrent dans le processus de cette réaction immunologique sur le patient receveur (4).

Un système immunitaire compétent est par ailleurs responsable de l'effet anti-tumoral de l'allogreffe : « Graft versus Leukemia » (GVL) qui permet d'obtenir une élimination des blastes tumoraux résiduels et une rémission complète dans un premier temps puis une guérison définitive si cette GVL se maintient dans le temps. Cette réaction GVL est donc recherchée au niveau de la prise en charge de la maladie, mais la GVHD en est son corollaire délétère.

Sur le plan endobuccal, les plus utilisés en première intention sont les corticoïdes. Selon les critères de gravité de la GVHD endobuccale et l'atteinte d'autres sites ou organes, ils peuvent être administrés de façon locale avec des préparations ou de façon systémique. Les corticoïdes par voie orale utilisés les plus fréquemment sont du méthylprednisolone (1 mg/kg) pris quotidiennement (26) (Tableau 2).

En seconde intention, il n'existe encore pas encore de standard (Tableau 2). Parmi les traitements, certains instaurés dans le cadre des traitements systémiques ont montré une potentielle efficacité orale.

Le mycophénol mofétil (MMF) administré à une dose de 1 gramme semble réduire la survenue de GVHD endobuccale chronique dans 60% des cas en seconde intention (27).

Le traitement par anticorps monoclonaux, en l'occurrence anti-CD20 ici pour le Rituximab, a montré une nette amélioration sur les muqueuses orales suite aux lésions réfractaires aux corticothérapies (28). En effet, avec l'administration quotidienne de 375 mg/mm² de Rituximab, 5 patients sur 6 ont amélioré la symptomatologie orale (28).

La rapamycine (sirolimus) montre également 75% d'amélioration des GVHD endobuccales dans l'étude de Couriel, grâce à la prise, en per-os, de 6 mg de rapamycine le premier jour puis 2 mg par jour (29).

Le Ruxolitinib appelé aussi Jakavi® est un inhibiteur de la Janus kinase. Il est utilisé par voie orale avec 10 mg à prendre deux fois par jour. Le Ruxolitinib permet une diminution des cytokines inflammatoires et se traduit par de très bons résultats montrés dans les études prospectives multicentriques (30).

L'utilisation de la PUVA-thérapie et de la photothérapie extracorporelle ont été mentionnées dans la littérature comme traitement de la GVHD chronique de manière générale et ayant de bons résultats localement sur les muqueuses de la cavité orale (31–33). La PUVA-thérapie a été

utilisée sur le plan systémique avec des rayonnements ultra-violets, à hauteur de 2 séances de 2 heures toutes les 2 semaines. La durée du traitement était variable en fonction de la réponse des patients. Une amélioration des lichens plans oraux a été observée (34).

La photothérapie extracorporelle a également montré des améliorations de la GVHD sur la muqueuse orale dans l'article de Child et al (35). Les doses sont administrées 2 fois par mois, les 4 premiers mois puis 1 fois par mois, les 3 mois suivants.

L'Imatinib donne également de très bons résultats avec 50% des patients présentant une amélioration de la GVHD (36). On note également une diminution de la dose de corticostéroïde possible grâce à cette thérapeutique avec une dose de 400 mg par jour d'Imatinib pour les adultes et 100 mg par jour pour les enfants.

D'autres thérapeutiques ont été testées dans plusieurs articles mais l'incidence de survenue de GVHD chronique reste supérieure à 50%, ce qui n'en fait pas des thérapeutiques de choix. Parmi ces thérapeutiques, on retrouve le méthotrexate, le pomalidomide ou l'hydroxychloroquine (37–39).

Traitement 1 ^{ère} intention	Traitements 2 ^{ème} intention
• Methylprednisolone : • (1mg/kg) pris quotidiennement	• Mycophénol mofétil : - 1 gramme le matin et le soir tous les jours (adulte) - 20 mg/kg et par jour matin et soir (- de 50kg) - pendant une période de 9 à 12 mois • Rituximab : 375mg/mm² quotidienne (en intraveineux) pendant 4 semaines • Rapamycine® : 6 mg le premier jour puis 2 mg par jour • Jakavi® : 10 mg matin et soir quotidien (voie orale) • Imatinib : - 400 mg par jour (adultes) - 100 mg par jour (enfants) • Photothérapie extracorporelle : 2 fois par mois les 4 premiers mois puis 1 fois par mois les 3 mois suivants • La PUVA-thérapie : 2 séances de 2 heures toutes les 2 semaines (durée variable)

Tableau 2: Récapitulatif des traitements systémiques de la cGVHD endobuccale

1.3. Traitements locaux de la GVHD endobuccale

Les traitements locaux des GVHD chroniques endobuccales peuvent aider les patients dans leur quotidien en améliorant leurs qualités de vie, leur alimentation et leurs douleurs. Le chirurgien-dentiste peut être amené à prescrire des bains de bouche, des antalgiques ou des substituts salivaires en adéquation avec les oncologues et hématologues. Nous allons étudier ci-après, les différentes thérapeutiques possibles en fonction des formes cliniques (3).

1.3.1 Lichen plan

Les lichens plans sont les formes cliniques les plus fréquentes chez les patients traités en allogreffe. Ils se situent, le plus souvent, sur les faces internes des joues (Figure 1), les faces dorsales de la langue et sur les gencives (Figure 2) et lèvres. Contrairement à la forme idiopathique, ils sont le plus souvent d'aspect verruqueux (40).



Figure 1 : Lichen plan oral localisé au niveau de la face interne de la joue droite (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro CHU de Lille)



Figure 2 : Lichen plan oral localisé au niveau de la gencive kératinisée antérieure maxillaire (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

Lorsque les lésions sont d'étendue généralisée au niveau de la muqueuse buccale, une utilisation de bain de bouche peut être préconisée. Ces bains de bouche sont des préparations magistrales à base de :

- dexaméthasone (0,5 mg/5 ml)
- prednisolone (15 mg/5 mL)
- triamcinolone (0,1%)
- budésonide 0,5 mg/ml (10 ml)

Les préconisations de ces bains de bouche indiquent une utilisation, quotidienne, de 5 minutes et pendant 4 à 6 semaines (41,42).

Une corticothérapie localisée peut également être envisagée au niveau de la muqueuse buccale par l'utilisation à raison de 3 fois/jour de : (43,44)

- gel de fluocinonide (0,05%)
- gel de clobétasol (0,05%)
- préparation de dipropionate de bétaméthasone (diprosone, 30 mg) associé à l'Orabase®. Cette association a été suggérée comme ayant un meilleur taux de succès du fait la meilleure adhérence sur les muqueuses (45–47).

Le dipropionate de bétaméthasone (diprosone) est associé à l'Orabase® sous forme de préparation permettant une meilleure adhérence et, par conséquent, efficacité des corticoïdes sur la muqueuse. Cette préparation est classée comme ayant un fort pouvoir d'activité (48).

Pour le traitement spécifique des lichens plans, au niveau des lèvres, le Tacrolimus sous forme de pommade à 0,1% est indiqué de 2 à 4 fois par jour (44,49).

Cette pommade est plus efficace sur des lésions cutanées que buccales puisque que la salive dilue le principe actif et diminue son efficacité. Le Tacrolimus est alors préféré sous forme de granulé pour suspension buvable à réaliser 4 fois par jour (Modigraf) ou sous forme de gélule à libération immédiate (Prograf) (50).

Toutes ces solutions thérapeutiques sont à prendre à distance des repas ou de la prise de boisson d'environ 15 minutes.

L'azathioprine (5 prises de 5 mg/ml) peut être utilisée sur des périodes maximum de 12 mois en cas de contre-indications à la prise de corticoïdes. Au-delà, ce médicament provoque un risque accru de cancer oral (51).

1.3.2 Plaque hyperkératosique

La forme chronique de lichen plan est à surveiller puisqu'elle présente un potentiel de dégénérescence maligne avec une évolution en carcinomes épidermoïdes buccaux dans 13% des cas (40).

Les plaques hyperkératosiques sont caractérisées par un épaissement épithélial bien délimité, surélevé et d'aspect lisse ou verruqueux (Figure 3).

Les traitements sont symptomatiques, s'il y a présence de douleurs la prise d'antalgique systémique et topique est indiquée.

Toutes restaurations ou prothèses pouvant générer une irritation muqueuse est à supprimer avant le début de la greffe. Il est conseillé de suspendre les consommations d'alcool et de tabac afin de diminuer au maximum le risque de dégénérescence maligne de ces lésions.

Certaines localisations sont à surveiller avec une vigilance particulière, notamment au niveau de la langue et de ses bords latéraux, puisque 60% des cas les carcinomes épidermoïdes

surviennent dans ces localisations. Le type de lésion présenté sur le bord de langue gauche (Figure 4) est à surveiller. Toutes lésions ne guérissant pas au bout de quelques mois doit être biopsiées (52).

Si la présence d'un carcinome est mise en évidence par la biopsie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie ou une exérèse chirurgicale seront instaurées (53). Le protocole est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec les différentes spécialités.



Figure 3: Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)



Figure 4 : Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

1.3.3 Limitation d'ouverture buccale et atrophie muqueuse

La limitation d'ouverture buccale est consécutive à l'atrophie des muqueuses buccales.

Elle est progressive dans le temps et doit être prise en charge dès les premiers signes pour éviter une amplification. Les traitements visent à assouplir les muqueuses buccales par des exercices et des massages kinésithérapeutiques quotidiens manuels ou à l'aide de dispositif spécifique. Le dispositif Therabite® est un dispositif médical portable qui permet une mobilisation passive de l'articulation temporo-mandibulaire pour les troubles d'origine myogénique ou issus d'une atrophie des muqueuses (54) (Figure 5).

Après 6 semaines d'exercices avec le Therabite®, l'amélioration est plus significative (ouverture amplifiée sans douleur) que la thérapeutique manuelle, d'après Kraaijenga (55).



Figure 5: Dispositif Therabite®

Sur le plan médicamenteux, une thérapie systémique, avec des corticoïdes, est à ajouter aux traitements topiques qui ne sont pas suffisants (43). Dans l'étude de Shabiz, des stéroïdes sont injectés en intra-lésionnelle pour réduire cette atrophie (56).

Une mauvaise hygiène est souvent associée à la limitation d'ouverture buccale avec une augmentation potentielle des ulcérations qui, elles mêmes, accentuent les limitations d'ouverture buccale (44).

1.3.4 Xérostomie et hyposialie

La xérostomie est très fréquente chez les patients ayant subi une allogreffe. Elle se traduit par une diminution importante du débit salivaire. Le manque de salive provoque fréquemment des caries secondaires au niveau des collets. Une fluoruration prophylactique peut se mettre en place pour éviter leurs survenues (57).

Les traitements topiques à envisager pour augmenter la sécrétion sont, dans un premier temps, une stimulation à l'aide de mastications de chewing-gum sans sucre et boire de l'eau régulièrement.

Pour de faibles modifications du débit salivaire, des sialogogues peuvent être indiqués:

- Chlorhydrate de pilocarpine : son efficacité a été scientifiquement démontrée avec une amélioration du débit salivaire observable au bout de 8 semaines à hauteur de 5 mg en 3/4 prises par jour. Cependant, il présente des contre-indications d'utilisation en présence d'asthme non équilibré ou de glaucome à angle fermé (58).
- Céviméline : non commercialisé en France, il démontre de très bons résultats au Japon et aux Etats-Unis avec une administration toutes les 8 heures, pour 30 mg (59).
- Anétholtrithione (Sulfarlem, 25 mg)

Concernant les formes modérées et sévères d'hyposialie, l'administration de substitut salivaire et l'utilisation d'homéopathie, à base de noix de muscade ou de racine de bryone blanche, peuvent être utilisés dans le cas de diminution de salive (60).

D'autres techniques en cours de développement sont évoquées comme l'utilisation de gouttière mandibulaire avec des électrodes pour électro-stimuler le débit salivaire de patients atteint de xérostomie dans le cadre des GVHD aigües (Figure 6). Selon Zadik et al, 80% des patients ont augmenté la sécrétion de salive (61).



Figure 6 : gouttière d'électrostimulation (61)

Plusieurs thérapeutiques sont également en train d'être innovées comme le traitement par immunothérapie avec le Rituximab. Les complications restent pour le moment trop importantes. Le bénéfice par rapport aux risques n'est pas encore adéquat si la GVHD est localisée uniquement à la muqueuse endobuccale (60,62). L'utilisation de cellules souches est très prometteuse sur le modèle animal puisqu'il provoque une néoformation de la vascularisation et répare les tissus. Cette dernière n'a pas encore fait l'objet d'essai thérapeutique chez l'homme (63).

Les tests salivaires post-greffes montrent une diminution des débits salivaires fréquente chez les patients. Cette xérostomie a une conséquence indirecte sur les dents avec l'apparition de carie au niveau du collet des dents due au manque de salive.

1.3.5 Mucocèle

Les mucocèles sont principalement localisés au niveau des glandes salivaires accessoires soit au niveau des muqueuses palatines (Figure 7) ou labiale. Ces lésions sont le plus souvent indolores et apparaissent au moment de la stimulation des glandes salivaires, notamment durant les repas.



Figure 7 : Mucocèles localisés au niveau de la muqueuse palatine (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

Lorsque les mucocèles sont asymptomatiques, aucun traitement n'est indiqué. Si cela gêne le patient sans provoquer de douleurs, une corticothérapie à base de Dexaméthasone (0,5 ml/5 mg) peut être instaurée sous forme de bain de bouche 3 fois par jour.

En revanche, lorsque les mucocèles sont symptomatiques et douloureux, ils nécessitent une prise en charge chirurgicale (exérèse) afin de préserver le tissu conjonctif sous-jacent (43).

1.3.6 *Erythème*

L'érythème est fréquemment observé dans 14% des cas et il est d'autant plus accentué par la diminution de salive (64). Il se caractérise par des plaques rougeâtres ou violacées de quelques centimètres carrés, sans surélévation. L'intégralité des muqueuses orales peut être touchée. Parfois, on les observe en périphérie des lésions ulcéreuses, dans ce cas, on les appelle énanthèmes.

Les traitements pour des patients ayant une forme minime d'érythème se font avec des gels de corticoïdes à haute intensité, des bains de bouche antiseptiques, et des gels anesthésiques similaires aux traitements des lichens plans (65).

Pour les formes plus développées d'érythème, l'action systémique de prednisolone 40 à 60 mg par jour est indiquée pendant 2 à 4 semaines (65).

1.3.7 *Erosion et ulcération*

Les ulcérations sont la conséquence des érosions survenues en bouche et sont un signe d'appel relativement fréquent dans la GVHD chronique endobuccale. Ces lésions provoquent souvent des douleurs importantes chez les patients et sont à diagnostiquer le plus précocement par le chirurgien-dentiste afin d'éviter l'aggravation de la GVHD qui peut se traduire par une difficulté majeure à l'alimentation, avec comme conséquence, une dénutrition et une altération secondaire de l'état général.

Sur le plan morphologique, ces lésions se situent principalement sur les faces internes des joues (Figure 8), sur les lèvres (Figure 11), sur le palais (Figure 9). Elles sont souvent étendues de plusieurs centimètres carrés. Les bords sont nets ou déchiquetés, profonds, leurs aspects sont semblables aux lésions aphteuses avec les contours érythémateux, leurs centres sont des pseudomembranes fibrineuses jaunâtres (Figure 8).

Pour pallier à ces douleurs, les praticiens peuvent prescrire des antalgiques locaux avec des gels de Lidocaïne (2%) ou de Tétracaïne. Des séances de laser CO₂ sont réalisées (42). Sur le plan antalgique et anti-inflammatoire, on peut aussi se référer à l'utilisation de la phytothérapie buccodentaire. En effet, la racine de guimauve présente un important effet anti-inflammatoire contre les ulcérations ou les aphtes. (66). Elle s'utilise sous forme de bain de bouche avec une

décoction de guimauve (1 litre d'eau pour 50 grammes de racines). Ce produit peut également être utilisé chez les patients se présentant aux cabinets dans le traitement des lésions muqueuses comme les glossites, les stomatites ou encore les parodontopathies. Les éruptions dentaires douloureuses chez les nourrissons peuvent également être apaisées par application de cette décoction avec une compresse.

La prévention de ces lésions passe par une hygiène dentaire rigoureuse pour éviter l'apparition des érosions puis des ulcérations. Une brosse à dent chirurgicale peut être prescrite comme les INAVA® 14/100^e (67).



Figure 8: Ulcérations localisées au niveau de la face interne de la joue gauche (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)



Figure 9: Ulcérations localisées au niveau de la muqueuse palatine (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

1.3.8 Pseudomembrane

Les pseudomembranes sont des plaques blanchâtres apparaissant, le plus souvent, au niveau des lésions ulcéreuses (25) (Figure 10).

Les thérapeutiques sont les mêmes que les lésions ulcéreuses puisque la symptomatologie est l'ulcère plutôt que la pseudomembrane.



Figure 10 : Pseudomembranes localisées au niveau de la face interne de la joue gauche (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

1.3.9 Gingivite

La gingivite se manifeste par une inflammation au niveau des gencives avec un aspect érythémateux, algique et parfois érosives (Figure 11). Les papilles peuvent également être œdématisées. Les patients peuvent se plaindre d'un retentissement au niveau des fonctions de déglutition, de mastication et de phonation.

L'incidence de survenue de gingivite liée à proprement parler à la GVHD, est cependant relativement faible (3,5%). Elle survient, le plus souvent, suite à un défaut de contrôle de plaque dentaire (64).

Les patients ayant une limitation d'ouverture buccale par atrophie des muqueuses ont beaucoup de difficulté à réaliser un brossage efficace et par conséquent l'inflammation se met en place au niveau du parodonte. La diminution de salive empêche le nettoyage, l'effet tampon et aggrave la gingivite (68).

Le traitement de la gingivite passe par une hygiène assidue avec un brossage non agressif et un débridement chez le chirurgien-dentiste. En effet, l'association de pommade de Tacrolimus

(0,1%) à appliquer deux fois par jour, de Chlorhexidine (0,12%) 3 fois par jour et de gel de Miconazole (2%) avec une thérapeutique non chirurgicale de débridement/polissage montre une amélioration de la gingivite et une diminution des douleurs (69). Le débridement et le polissage supra et juxta-gingival doivent se faire une fois par semaine entre la deuxième et la cinquième semaine de traitement.



Figure 11 : Ulcérations localisées au niveau de la lèvre inférieure associées à une gingivite (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

1.3.10 Mucite

Les mucites sont une conséquence directe des conditionnements utilisés dans l'allogreffe avant la réinjection du greffon (14). Cliniquement, elles se manifestent par des ulcérations irrégulières et des érythèmes généralisés. Ce sont des lésions hypersensibles et douloureuses. Dans le cas de mucite de grade 3 et 4, des saignements spontanés peuvent avoir lieu (46,47).

Elles altèrent considérablement la qualité de vie comme le montre la classification de l'OMS (Figure 12).

Le méthotrexate, en prophylaxie de la GVHD, donne de très bons résultats de conditionnement mais provoque des mucites importantes. En prévention, pour palier à ce risque de mucite,

l'administration d'acide folinique (bain de bouche), en complément du méthotrexate, permet de réduire la survenue de mucite orale grave dans 25% des cas (22).

Grade de mucite	Définition
Grade 0	Pas de mucite
Grade 1	Douleurs buccales, érythème
Grade 2	Érythème buccal, ulcérations, alimentation solide possible
Grade 3	Ulcérations buccales, alimentation liquide uniquement possible
Grade 4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

Figure 12 : Classification de la mucite selon l'organisme mondiale de la santé

Une hygiène orale irréprochable est la priorité pour limiter le degré de sévérité de la mucite.

Les traitements antalgiques sont :

- Mucite de grade 1 : antalgique de palier 1 à 2 ou de la glace
- Mucite de grade 2/3 : antalgique de palier 2 à 3

Les traitements locaux par utilisation de bain de bouche peuvent être préconisés (70) :

- Mucite de grade 1 : bicarbonate de sodium 1,4% à faire 3 fois par jour
- Mucite de grade 2/3 : bicarbonate de sodium 1,4% + 40 à 120 mg de méthylprednisolone+50% de flacon de lidocaïne 1% à faire 4 fois par jour, le patient peut également faire des bains de bouche antiulcéreux 3 fois par jour à base de sucralfate

Il est à noter que l'association de bain de bouche à la chlorhexidine et la consommation de tabac est fortement déconseillée du fait d'un effet irritant majoré sur les muqueuses (69). Il est alors nécessaire d'inciter le patient à diminuer ou à suspendre tout tabagisme.

Pour les mucites de grade 4, une prise en charge hospitalière avec des RCP est nécessaire. Ce sont des cas, très complexes à prendre en charge.

En conclusion, nous pouvons dire qu'une panoplie de traitement a été recensée ici afin d'aider les chirurgiens-dentistes à une prise en charge optimisée des patients présentant une GVHD. Au CHU de Lille, la prise en charge odontologique se réalise avant la greffe allogénique puis deux contrôles sont réalisés 6 mois et 1 an après la greffe. Sauf cas avéré de GVHD persistant et réfractaire, la suite de la prise en charge est confiée aux chirurgiens-dentistes de ville.

Un suivi bucco-dentaire régulier et une hygiène buccale rigoureuse sont les principales mesures à mettre en œuvre afin d'assurer la bonne évolution de ces lésions endobuccales.

Dans une précédente étude réalisée par Thomas Muny, il a été mis en évidence l'impact des facteurs bucco-dentaires dans la forme endobuccale de la GVHD chronique avec en particulier une influence du statut inflammatoire gingival préexistant (24).

Les thérapeutiques améliorent principalement les symptômes.

Cependant malgré les traitements, la persistance des lésions endobuccales de GVHD est possible.

Dans une seconde partie, nous allons voir une étude de cas concernant des patients suivis au CHU de Lille présentant une forme de GVHD chronique endobuccale réfractaire aux traitements.

2 *Objectifs*

La GVHD a, par conséquent, un impact néfaste sur la qualité de vie des patients ayant subi une greffe de cellules souches allogéniques en provoquant des douleurs, des limitations d'ouverture buccale à cause de la sclérose des tissus et des diminutions importantes des sécrétions salivaires limitant les fonctions et l'alimentation.

Précédemment, dans la partie sur les traitements des GVHD endobuccales, nous avons vu les différents traitements prophylactiques, systémiques et locaux destinés aux chirurgiens-dentistes libéraux pour une meilleure prise en charge des patients présentant une GVHD.

Malgré cette prise en charge et un suivi assidu, certains patients peuvent présenter des GVHD dites réfractaires.

La GVHD dite réfractaire est déterminée à partir du moment où une GVHD chronique ne répond pas aux traitements donnés pour la traiter, c'est-à-dire qu'aucune amélioration n'est observée après l'instauration des corticoïdes en première intention. On l'appelle alors GVHD réfractaire cortico-résistante.

Une GVHD peut également être réfractaire lorsque, lors de la diminution des corticoïdes utilisés en première intention, une réactivation de la symptomatologie est visible sur les organes. Dans ce cas, on parle de GVHD réfractaire cortico-dépendante.

Dans cette seconde partie, nous allons étudier, à l'aide d'une étude de cas, la survenue des GVHD chroniques endobuccales réfractaires sur des patients suivis au CHU de Lille. Nous allons étudier les traitements donnés en seconde intention à ces patients et observer si ces derniers ont permis une amélioration de leur qualité de vie.

3 *Matériels et méthodes*

3.1 *Etude de conception*

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle qui étudie la survenue d'une GVHD chronique dite réfractaire aux corticoïdes.

3.2 *Recrutement des patients*

Les patients inclus ont été adressés par le service d'hématologie du CHU de Lille pour un suivi bucco-dentaire effectué dans le service d'odontologie, dans le cadre d'une consultation suite à une ACSH.

Le recrutement des patients s'est réalisé sur une période de 3 ans et 2 mois, se déroulant entre janvier 2018 et mars 2021. Chaque patient a été suivi sur une période d'un an à compter de la date d'allogreffe.

Les patients sont vus en contrôle à 3 mois, 6 mois post-greffe et à 1 an dans le service d'odontologie pour un bilan des pathologies muqueuses. Un questionnaire est alors rempli puis indexé dans le dossier du patient sous forme de numéro d'anonymat (Annexe 1, annexe 2). Ce questionnaire permet de répertorier les différents facteurs oro-médicaux, les facteurs bucco-dentaires pouvant intervenir dans la survenue de la GVHD endobuccale et les événements survenus après la greffe. Il permet également de classer la GVHD selon le grade, la localisation, l'atteinte orale (ainsi que leurs contacts avec des matériaux dentaires) et les scores d'atteintes orales selon l'échelle de Carpenter (71). Cette échelle de Carpenter permet de déterminer le degré de sévérité de la lésion en fonction de sa superficie. On retrouve cette échelle dans l'Annexe 2. A noter que le stade 1 est considéré comme étant la survenue d'une GVHD chronique endobuccale ayant été soigné, éventuellement par une thérapeutique locale avec une amélioration. Le stade 2 correspond à une GVHD chronique endobuccale avec amélioration suite à un traitement corticoïde systémique.

3.3 *Consentement*

Un consentement libre, écrit et éclairé a été recueilli pour chaque patient (Annexe 3).

3.4 *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion étaient donc d'être majeur, d'avoir un suivi au CHU de Lille au service d'odontologie, d'avoir obtenu un consentement écrit et d'avoir fait l'objet d'une première ACSH.

3.5 *Critères d'exclusion*

En revanche, nous avons exclu tous les patients décédés au cours de la période de 3 mois post-allogreffe ou dont la greffe a dû être reportée. Les patients n'ayant pas eu de GVHD chronique endobuccale ou une GVHD de grades 1 ou 2.

3.6 *Données recueillies*

- l'âge
- le genre
- la caractérisation de la cGVHD endobuccale
- la localisation
- les traitements corticoïdes administrés
- les traitements contre la GVHD réfractaire

- amélioration ou non de la GVHD réfractaire
- présence de GVHD de localisation différente

4 Résultats

4.1 Flow-chart

Dans le flow chart, nous avons le descriptif du recrutement de la population de notre étude. 219 patients ont été allogreffés dans notre période de recrutement, 184 n'ont pas pu être éligibles puisque 38 sont décédés au cours de l'étude, 122 n'ont pas présenté de signes ou de symptômes de GVHD endobuccale et 25 ont eu leurs greffes reportées pour diverses raisons (Figure 13).

Sur les 34 patients ayant présenté une GVHD endobuccale, 30 ont été exclus car ils ont présenté une GVHD résolutive spontanément ou suite à la corticothérapie (stade 1 n=21 ; stade 2 n=9).

Notre population de patients présentant une GVHD réfractaire au cours de la période est de 4 patients.

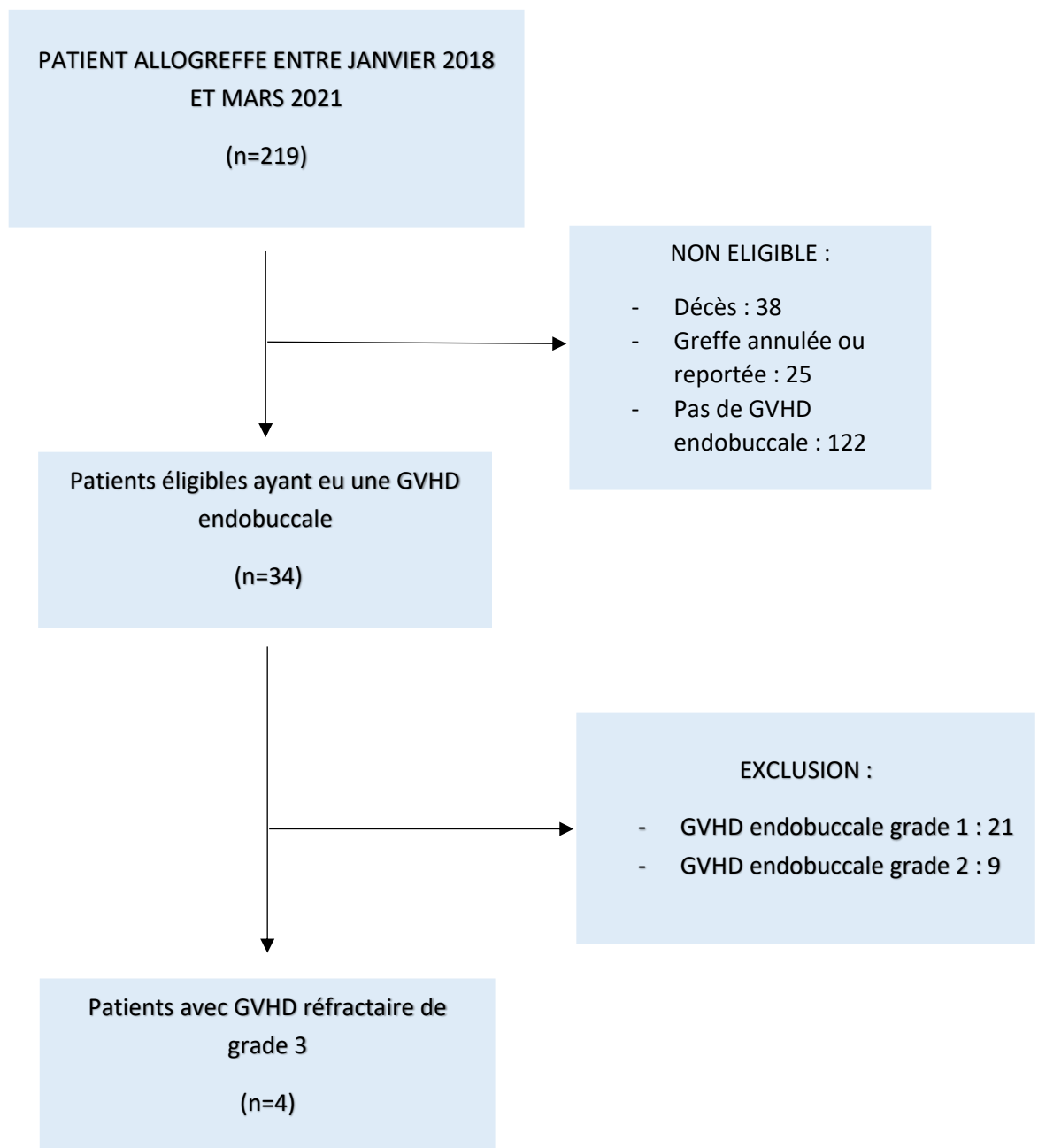


Figure 13 : flow chart de l'étude

4.2 Caractéristiques générales

4 patients parmi les patients porteurs d'une GVHD ont présenté une forme réfractaire. 3 patients étaient des femmes et 1 était un homme, avec une moyenne d'âge de 47,5 ans au moment de la greffe (allant de 27 à 64 ans) (Tableau 4).

Parmi les patients, 3 d'entre eux ont subi une greffe de cellule souche hématopoïétique dans le cadre du traitement d'une leucémie aigüe myéloïde (patient A, B, D) et la suivante pour un syndrome myélodysplasique (patient C).

Tous les patients étudiés ont présenté un chimérisme de 100% à 3 mois post-greffe. L'analyse du chimérisme permet de déterminer la qualité du greffon du donneur et de déterminer si celui-ci est rejeté ou non (72).

Dans le Tableau 3, nous avons comparé les données épidémiologiques entre les patients atteints de cGVHD de grade 3 et de grade 1 et 2.

	Grade 3	Grade 1 et 2
Nombre de patient	4	30
Homme/femme	1/3	18/12
Moyenne âge	47,5 ans (27-64)	53,9 ans (35-73)
Hémopathie	LAM: 3 ; SMD: 1	LAM: 13 ; SMD: 3 ; LAL: 4 ; LH: 1 ; LNH: 4 ; LLC: 1 ; LMC: 1 ; MYF: 1
Chimérisme 100% à 3 mois	4	28

Tableau 3 : Comparatif des données épidémiologiques des patients présentant une GVHD de grade 3 et les patients de grade 1/2

Tous les patients suivis patients ont reçu un protocole de conditionnement. Il a été mis en place avant la greffe avec administration de sérum anti-lymphocytaire. Ces trois types de conditionnements correspondent à des conditionnements d'intensités réduites non myéloablatifs (FB2) et de toxicités réduites myéloablatifs (FB3 et FB4). Dans chacun des conditionnements, on retrouve de la fludarabine, à hauteur de 120 mg/m² ; et du busulfan à hauteur de 6,4 mg/Kg (FB2), de 9,6 mg/Kg (FB3) et 12,8 mg/Kg (FB4) (73). A noter que la fludarabine est un immunosuppresseur comme le sérum anti-lymphocytaire alors que le busulfan est une chimiothérapie. Les patients A, B et C ont reçu le protocole FB4. Le patient D a reçu, lui, le conditionnement non myéloablatif FB2.

4.3 Localisation de la survenue de la GVHD

Les patients ayant eu les formes de GVHD réfractaires les plus importantes, c'est-à-dire le patient A, B, C et D, ont également eu des GVHD sur d'autres parties du corps.

La forme cutanée est fréquemment retrouvée dans les GVHD chronique que l'on observe également chez le patient A, B, C, D.

Chez les deux patients les plus jeunes, c'est-à-dire les patientes B et C ont également été mentionné des épisodes de GVHD au niveau gynécologique.

Le patient C a eu des épisodes de GVHD hépatiques également.

4.4 Caractérisation de la cGVHD endobuccale

Un patient sur 4, la patiente (B) a présenté une forme lichénoïde seule (Figure 16). Un patient (A) a réalisé une forme lichénoïde, érythémateuse et bulleuse avec la présence d'érosion, d'ulcération, d'un lichen plan et de mucocèle (Tableau 4).

Une association de lésions érythémateuses et lichénoïdes est observée chez les patients C et D qui se manifestent par des lichens plans et des lésions ulcéreuses, érythémateuses.

Lors des tests salivaires, les patients B et D ont présenté une xérostomie à 6 mois et 1 an qui n'était pas présente lors du test à 3 mois (Figure 17).

Des plaques hyperkératosiques sur les bords latéraux de la langue ont été observées chez les patients A et C. On peut observer, ci-dessous (Figure 3, Figure 4), l'évolution de cette plaque présente à 3 mois puis à un an chez la patiente C.

Sur le plan de la symptomatologie, 3 des 4 patients ont eu une forte gêne avec d'importantes douleurs lors des brossages et de l'alimentation nécessitant une nutrition parentérale (patient A, C et D). Le dernier patient (B) a subi une gêne modérée, n'empêchant pas la nutrition ni le brossage (Figure 18).



Figure 14: Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)



Figure 15 : Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)

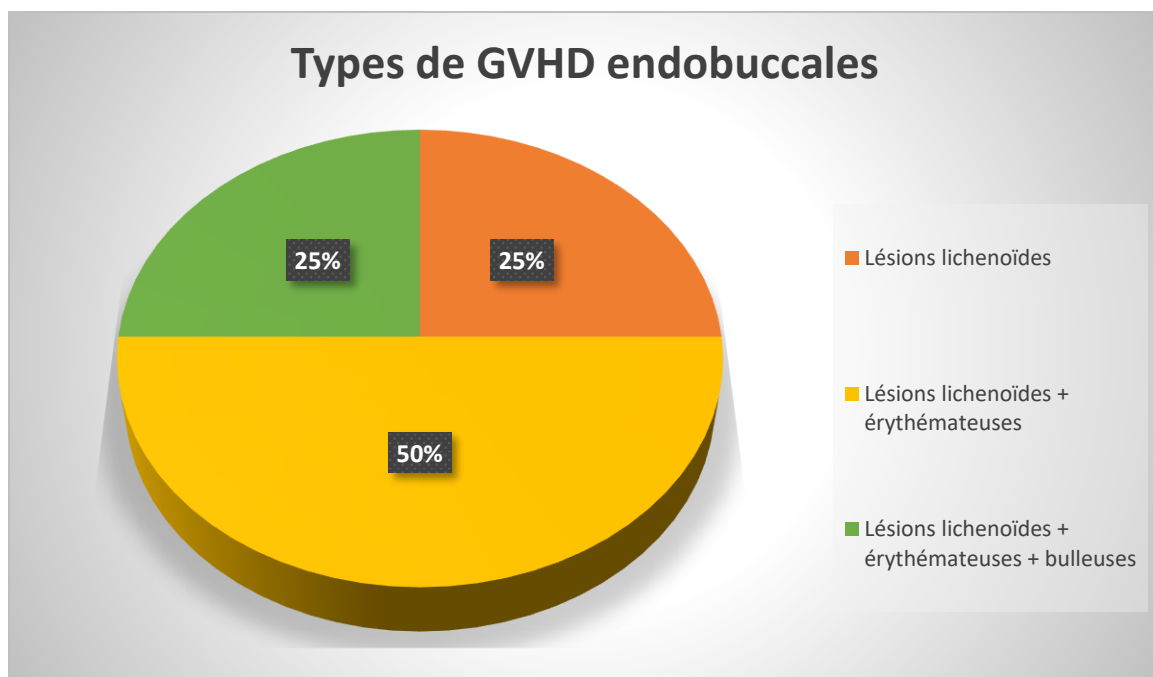


Figure 16: Types de GVHD endobuccales

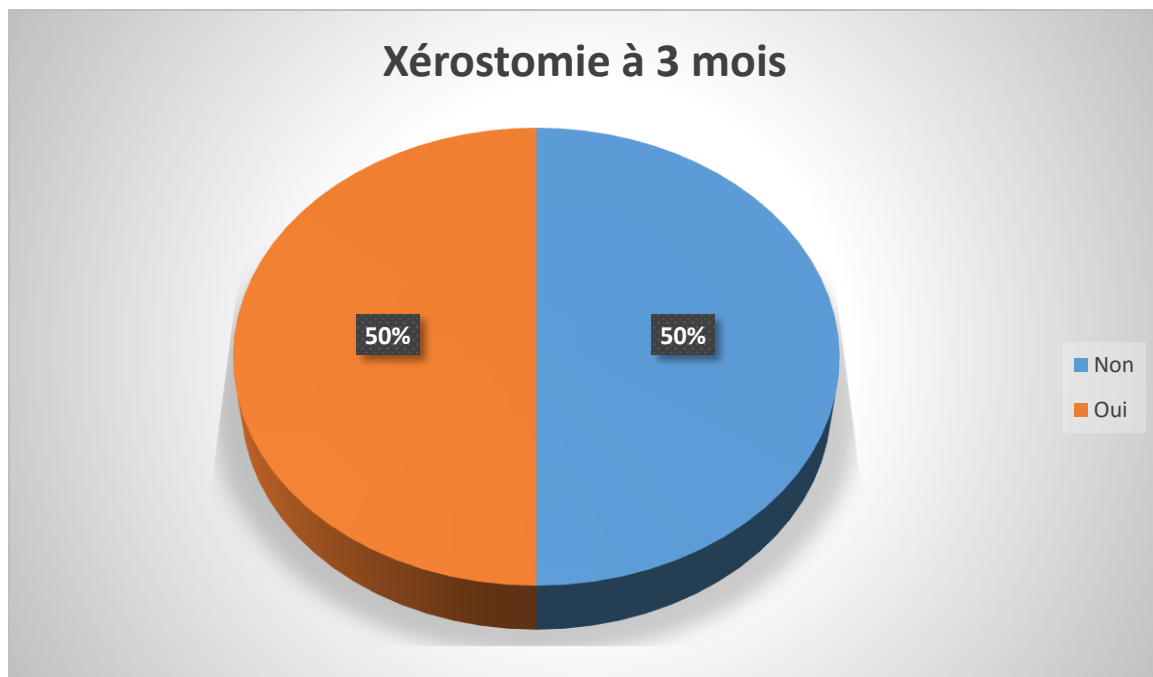


Figure 17: Xérostomie à 3 mois

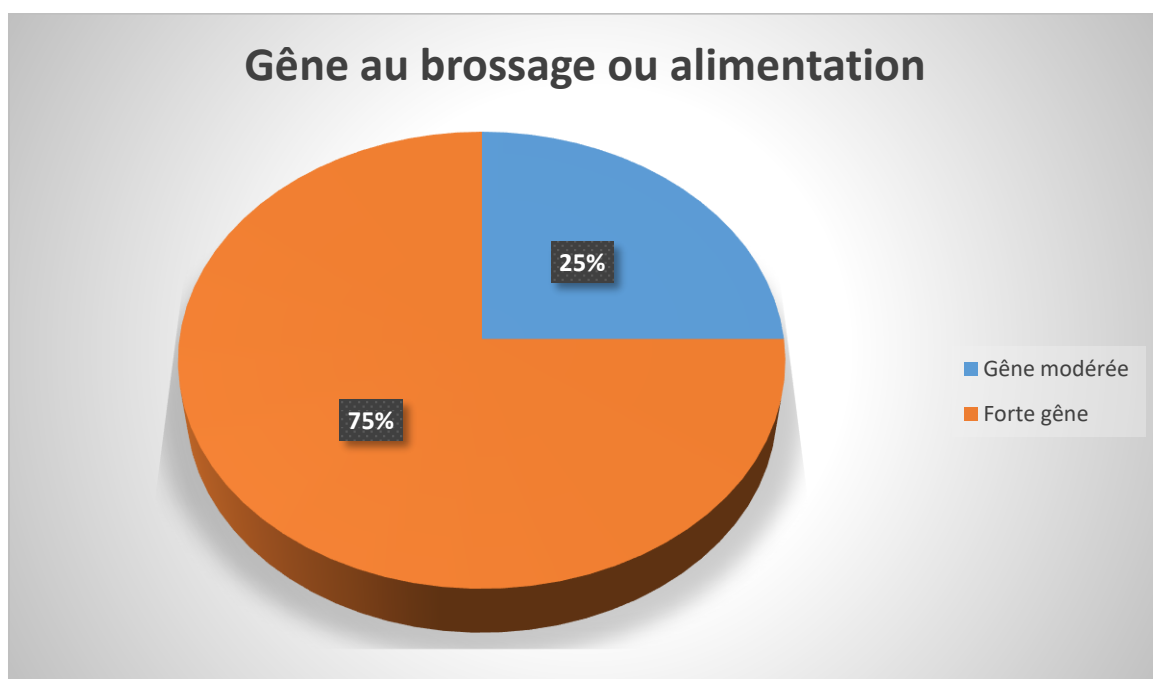


Figure 18: gêne au brossage et à l'alimentation

4.5 Localisation de la GVHD endobuccale

La localisation des GVHD réfractaires se situait sur les faces internes des joues dans 75% des cas et, dans 100% des cas les lésions au moins une lésion était observée sur la langue. Ces lésions ont été retrouvées séparément ou en association. 75% des patients ont eu des GVHD endobuccales, en association, sur les joues, la langue, le palais et les gencives (patients A, C, D) (Figure 19).

Pour le patient C, le palais a présenté également une lésion de type lichen plan d'environ 1 cm² en arrière et à gauche de la papille rétro-incisive. Le bord latéral gauche de la langue était atteint par une lésion hyperkératosique (Figure 3). Les faces internes des joues et les gencives sont-elles atteintes par des lésions érythémateuses et lichénoïdes.

Le patient A a développé un lichen plan de manière diffus sur toutes les muqueuses de la cavité buccale. La langue, les gencives, le palais et les joues ont été atteints. Les mucocèles du patient A se situaient sur la face interne des lèvres et sur le palais. A noter que le patient présentait des douleurs dues à ces mucocèles. Les érosions et ulcérations visibles sur les faces internes des joues qui semblent en correspondance avec la localisation d'amalgames dentaires non polis et pourraient être à l'origine d'une irritation de la muqueuse adjacente. On note une ulcération et une inflammation de la muqueuse gingivale généralisée. Le patient A souligne la survenue d'ulcération liée à la prise alimentaire au niveau du palais avec certains aliments comme le pain. Une inflammation de la gencive kératinisée est également visualisée chez le patient A. Une accumulation de plaque a été observée chez ce patient qui relate des difficultés de brossage liées à des douleurs.

Le patient B n'a présenté ses lésions qu'uniquement sur la langue.

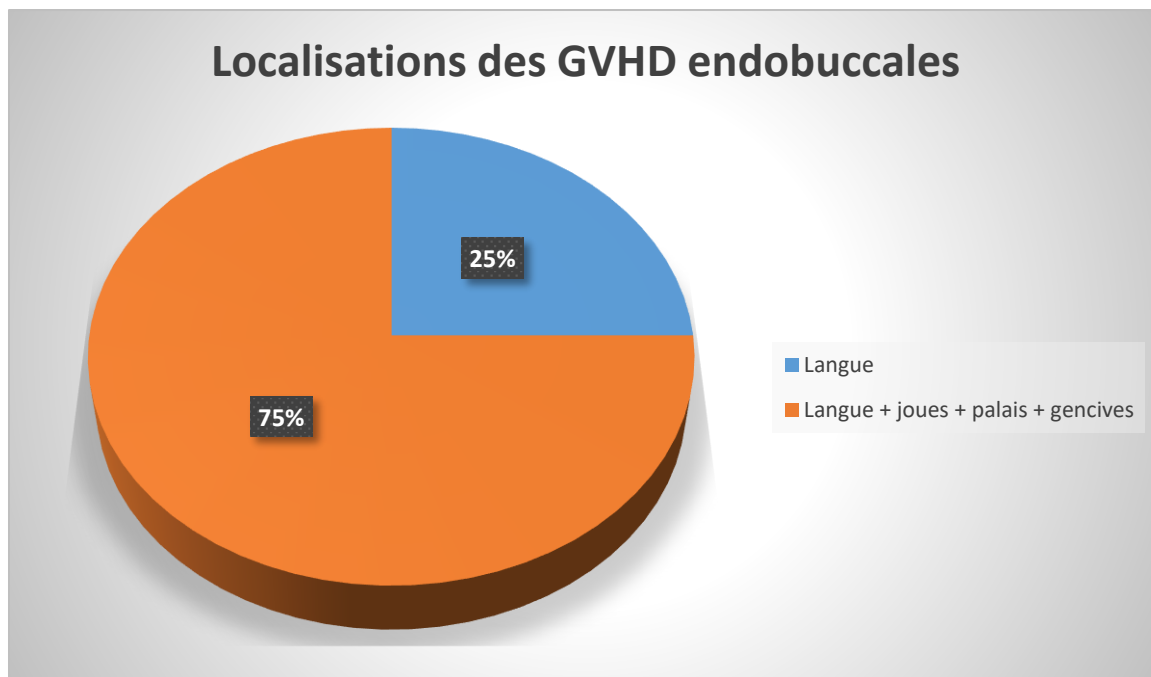


Figure 19: Localisations des GVHD endobuccales

4.6 Traitements de première intention

Tous les patients ont subi une corticothérapie de 1 à 2 milligrammes par kilogramme par jour en première intention. Ce sont des traitements à visée systémique réalisés en première intention.

Seul le patient D a reçu en complément des bains de bouche de Modigraf réalisés 4 fois par jour.

4.7 Traitements contre les GVHD réfractaires endobuccales

Le patient A présentait la symptomatologie la plus importante, il a donc reçu du Jakavi® à hauteur de 5 mg/Kg en 2 prises par jour (le matin et le soir au cours du repas), puis 10 mg/Kg, 2 fois par jour après 1 semaine sous forme de comprimé. La patiente C a utilisé le même traitement, à la même dose (Tableau 4).

Concernant la patiente D, le Jakavi® a été instauré après amélioration partielle de la GVHD endobuccale avec le Rituximab® pour obtenir une cicatrisation totale des lésions. Le Jakavi® a été administré à la dose de 5 mg/Kg matin et soir puis 10 mg/Kg 2 fois par jour après 10 jours. Alors que le Rituximab® avait été instauré auparavant à hauteur de 375 mg/mm² (en intraveineux) quotidiennement pendant 4 semaines.

La patiente B a reçu 10 mg/kg de Jakavi® en 2 prises par jour associé à de la photophorèse 2 fois par mois les 4 premiers mois puis 1 fois par mois les 3 mois suivants. Le Jakavi® a dû être arrêté suite à d'importants effets secondaires et la photophorèse a pris le relais en palliatif. En effet, la patiente a présenté une embolie pulmonaire suite à cette prise.

En complément, Le patient A a bénéficié de bains de bouche au sucralfate à réaliser 3 fois par jour. Le sucralfate se présente sous forme de sachet à diluer dans l'eau puis à réaliser sous forme de gargarisme. Ce bain de bouche a été utilisé uniquement chez le patient A.

Un bain de bouche de Modigraf® a été prescrit en 2^e intention au patient C à hauteur de 4 gargarismes par jour.

Le patient A a aussi bénéficié de bains de bouche à la racine de guimauve qui sont des préparations disponibles en pharmacie ayant des propriétés anti-inflammatoires sur les aphtes et ulcérations (66). La décoction se fait dans 1 litre d'eau à partir de 50 grammes de racines.

Des corticoïdes locaux ont été utilisés chez deux des patients sous forme différente. Le premier, le patient A, avait des comprimés, de 0,1 mg, de Valérate de bétaméthasone (Buccobet®) à sucer avec 5 plaquettes par jour qui permettent d'avoir un effet anti-inflammatoire plus localisé que l'administration d'une corticothérapie systémique.

Seul le patient A a reçu un antibiotique de la famille des macrolides, avec l'azitromycine (Zithromax®) sous forme de comprimé pelliculé de 250 mg. Ce médicament était à prendre deux fois par jour pendant 1 semaine.

4.8 *Amélioration de la GVHD réfractaire*

Une amélioration de la GVHD réfractaire est observée chez 3 des 4 patients.

En effet, la patiente B ne présente pas d'amélioration suite à l'instauration du Jakavi® associée à la photophorèse en seconde intention. La patiente a reçu 10 mg/kg de Jakavi® deux fois par jour avec de la photophorèse. Cette personne n'a malheureusement pas toléré le Jakavi® et a dû être arrêté. Un traitement palliatif par photophorèse seule a dû être mis en place pour cette patiente.

La patiente D a eu une amélioration partielle de sa GVHD endobuccale en seconde intention avec l'utilisation du Rituximab puis avec l'instauration du Jakavi® une amélioration complète a été observée.

La symptomatologie évolue. En revanche, il peut arriver que les patients présentent les lésions sans douleur au-delà de 1 an.

5 *Discussion*

La GVHD réfractaire ne se limite pas uniquement à la forme chronique, on peut retrouver des GVHD aigües réfractaires. Leurs localisations peuvent également diverger de la forme chronique endobuccale que nous avons étudiée puisque nous pouvons la retrouver au niveau hépatique, cutanée, intestinale, pulmonaire, gynécologique et ophtalmique (30,74–76).

En revanche, devant l'absence de consensus sur un traitement pouvant être identifiée comme efficace, aucune recommandation officielle n'est retrouvée à ce sujet.

Notre étude portant sur les patients présentant une cGVHD endobuccale réfractaire aux traitements a mis en évidence une variabilité individuelle aux traitements proposés. En effet, le traitement par Jakavi® a, par exemple, fait preuve d'une très bonne réponse chez les patients A, C et D alors que la patiente B n'a pas vu d'évolution favorable. Aucune étude n'a encore montré spécifiquement l'efficacité du Jakavi® sur la GVHD au niveau de la cavité buccale mais des études ont montré des améliorations significatives des GVHD systémiques suite aux corticoïdes réfractaires (30,74,75). En effet, lors d'une atteinte multiple pouvant intéresser la peau, la cavité buccale, le foie, les poumons, le système gastro-intestinal et le système nerveux, il a été constaté l'amélioration d'au moins un organe dans 83% des cas après traitement par Jakavi® (30). Comparativement à notre étude, uniquement centrée sur les atteintes de GVHD de la cavité buccale, 3 des 4 patients (75%) traités par Jakavi® ont montré de la même façon, une amélioration des symptômes. D'autres études ont confirmé l'efficacité du traitement par Jakavi® chez les patients atteints de GVHD dans la peau, le foie, le tractus gastro-intestinal, les poumons ou les tissus musculo-squelettique (74,75).

D'autres traitements semblent également montrer, dans la littérature, des effets sur la GVHD endobuccale. L'amélioration des lésions buccales peut être constatée suite à l'utilisation répétée d'eau enrichie en hydrogène à hauteur de 4ml/kg dans 82% des cas (77). Comparativement au Jakavi®, cette thérapeutique montre des résultats similaires qui incite à son utilisation. De plus, l'utilisation de cyclophosphamide sous forme injectable semble également être une piste d'amélioration des lésions orales (78). Le cyclophosphamide a démontré également une efficacité dans la prise en charge de la GVHD cutanée et hépatique.

L'absence de réponse aux traitements due à la toxicité du Jakavi® chez notre patiente B aurait pu orienter notre prise en charge en faveur d'autres traitements alternatifs telle l'utilisation de l'hydrogène ou du cyclophosphamide.

Enfin, différents traitements expérimentaux par biothérapie sont actuellement évalués dans le cadre de la prise en charge de GVHD au niveau de différents organes et constituer d'autres pistes pour améliorer la GVHD endobuccale. Le Tocilizumab® a montré une amélioration significative dans le traitement d'une GVHD aigüe chez un patient atteint par la forme pulmonaire (79). D'autres traitements ont été évoqués comme l'association Inolimomab® et Mycophénol Mofétil, qui constituerait une piste intéressante à évaluer dans la prise en charge de la GVHD aigüe réfractaire puisqu'elle semble avoir montré une amélioration des formes gastro-intestinales, hépatiques ou cutanées de GVHD (80).

D'après notre Tableau 3, aucune donnée ne semble différer entre les patients issus des cGVHD de grade 1 et 2 avec les patients de l'étude (grade 3) mais des analyses statistiques sur une cohorte plus étendue sont à envisager.

Dans notre étude, 2 patients sur 4, n'ont pas présenté de troubles de la sécrétion salivaire lors de l'examen des fonctions salivaires. Les deux patients ayant présenté une xérostomie sont les patients B et D, qui sont aussi les patients les plus âgés. Nous ne pouvons déterminer avec certitude si la xérostomie est secondaire à la GVHD ou si l'âge et la ménopause sont des cofacteurs aggravants (58). Une amélioration peut être visible chez certains patients dans le temps, la xérostomie est alors dite transitoire.

On remarque que parmi les patients suivis dans l'étude, aucun patient n'a reçu de traitement de substitution concernant la xérostomie, seules des recommandations orales ont été données comme l'importance d'une hygiène rigoureuse, une hydratation régulière et une eau bicarbonatée ont été conseillées. En cas de persistance de ces xérostomies, il serait judicieux d'insister sur des conseils alimentaires donnés aux patients, pour éviter l'apparition de caries secondaires liées au manque de salive. Le grignotage et une consommation sucrée importante sont donc à éviter. En complément d'un apport hydrique régulier, l'utilisation de chewing-gums sans sucres peut être conseillée pour stimuler la sécrétion salivaire. Des sialogogues (comme le chlorhydrate de pilocarpine et la céviméline), des substituts salivaires topiques ou l'utilisation de remèdes en naturopathie avec l'utilisation de noix de muscade ou de racine de bryone blanche pourraient être prescrits pour améliorer le confort de vie et augmenter la prévention bucco-dentaire des patients présentant des xérostomies dans notre étude (56–58).

Une GVHD ophtalmique est survenue chez ses quatre patients avec une sécheresse oculaire importante. Cette atteinte mixte endobuccale et ophtalmique avec diminution des fluides salivaires et lacrymaux semble s'apparenter à un syndrome sec que l'on peut retrouver dans les

maladies auto-immunes comme la maladie de Gougerot-Sjogren. D'autres auteurs préconisent la prise en charge des GVHD ophtalmiques par des traitements analogues avec ceux donnés pour la cavité buccale puisque le Jakavi® est utilisé et une lubrification oculaire est conseillée (81).

Dans notre étude nous observons que la survenue des lésions hyperkératosiques survient chez les deux patients les plus jeunes, c'est-à-dire le patient A et C et que ses deux patients ont également subi une irradiation corporelle totale associée à la chimiothérapie de conditionnement. De façon similaire, les carcinomes épidermoïdes, qui sont une possible évolution des lésions hyperkératosiques, ont été montrés comme plus fréquemment rencontrés chez les patients allogreffé et ayant subi un conditionnement associant chimiothérapie et radiothérapie (40,82). Les lésions hyperkératosiques sont des lésions nécessitant une surveillance stricte de la part des chirurgiens-dentistes car le risque d'évolution en carcinomes épidermoïdes n'est pas négligeable. L'évolution maligne des lésions hyperkératosiques est fréquente, avec une prévalence de 14% des patients suivis présentant une évolution en carcinome épidermoïde avec une moyenne de survenue de 8 ans (38). Des rendez-vous de contrôle de ces lésions sont à réaliser tous les 3 à 6 mois. Les moyens de prévention comme l'arrêt du tabac avant l'allogreffe ou un sevrage alcoolique sont de mise avant l'instauration de la greffe pour diminuer le risque de développer ce type de lésion.

Conclusion

En conclusion, la GVHD réfractaire aux corticoïdes est difficile à prendre en charge comme en témoigne cette étude. On remarque que des améliorations de la symptomatologie sont visibles avec l'instauration de certains médicaments comme le Jakavi®. Une toxicité est néanmoins apparue chez une de nos patientes suivies. Des études standardisées seraient pertinentes pour déterminer l'impact des différentes thérapeutiques évoquées afin de confirmer leur pertinence dans l'amélioration des symptômes des patients atteints de GVHD endobuccale réfractaire.

L'importance d'un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste permet de limiter le risque de complications post-greffes. Il a également un rôle primordial dans la prise en charge pluridisciplinaire de la symptomatologie de la GVHD chronique endobuccale réfractaire en conseillant et prescrivant des thérapeutiques locales comme des sialogogues ou des antalgiques.

Patients	Age (ans)	Sexe (H/F)	Type de GVHD endobuccale	Localisation	Traitement de corticoïde	Traitement contre corticoïdes réfractaires	Amélioration	Autres localisations
A	27	Homme	Lichen plan Enanthème Mucocèle Erosion Leucoplasie	Diffus Diffus Palais Joues / gencives inférieur gauche Face Latérale langue	Corticothérapie 1 mg/Kg/jour	Jakavi® 5 mg/Kg 2 prises par jour puis 10 mg/Kg 2 fois jour après 1 semaine Sucralfate 3 prises/j Buccobet 5 tablettes/j Zithromax 250 mg, 2 prises /j pendant 1 semaine Bain de bouche à la racine de guimauve	Oui après le Jakavi®	Cutanée ophtalmique
B	61	Femme	Lichen plan Xérostomie	Langue	Corticothérapie 1 mg/Kg/jour	Jakavi® 10 mg/kg 2 prises par jour photophorèse	Non Soins palliatifs par photophorèse seule	Cutanée ophtalmique gynécologique
C	38	Femme	Lichen plan Erosion Leucoplasie	Palais / joues Bord latéral de langue	Corticothérapie 2 mg/Kg/jour	Jakavi® 5 mg/Kg 2 prises par jour puis 10 mg/Kg 2 fois jour après 1 semaine Modigraf (bain de bouche) 4 fois/jour	Oui après le Jakavi®	Cutanée Vaginale Ophtalmique Hépatique
D	64	Femme	Erosion Ulcération Enanthème Xérostomie	Joues / palais Gencives Langue	Corticothérapie 1 mg/Kg/jour Modigraf (bain de bouche) 4 fois/jour	2eme intention : Rituximab Puis 3eme intention : Jakavi® 5 mg/Kg 2 prises par jour puis 10 mg/Kg 2 fois jour après 10 jours	Oui partielle au Rituximab Complete au Jakavi®	Cutanée ophtalmique

Tableau 4: Analyse des lésions, des traitements et de leurs évolutions, des patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique endobuccale réfractaire aux corticoïdes sur une période de 3 ans au service odontologie du centre hospitalier universitaire de Lille

SURVENUE DE GVHD CHRONIQUE

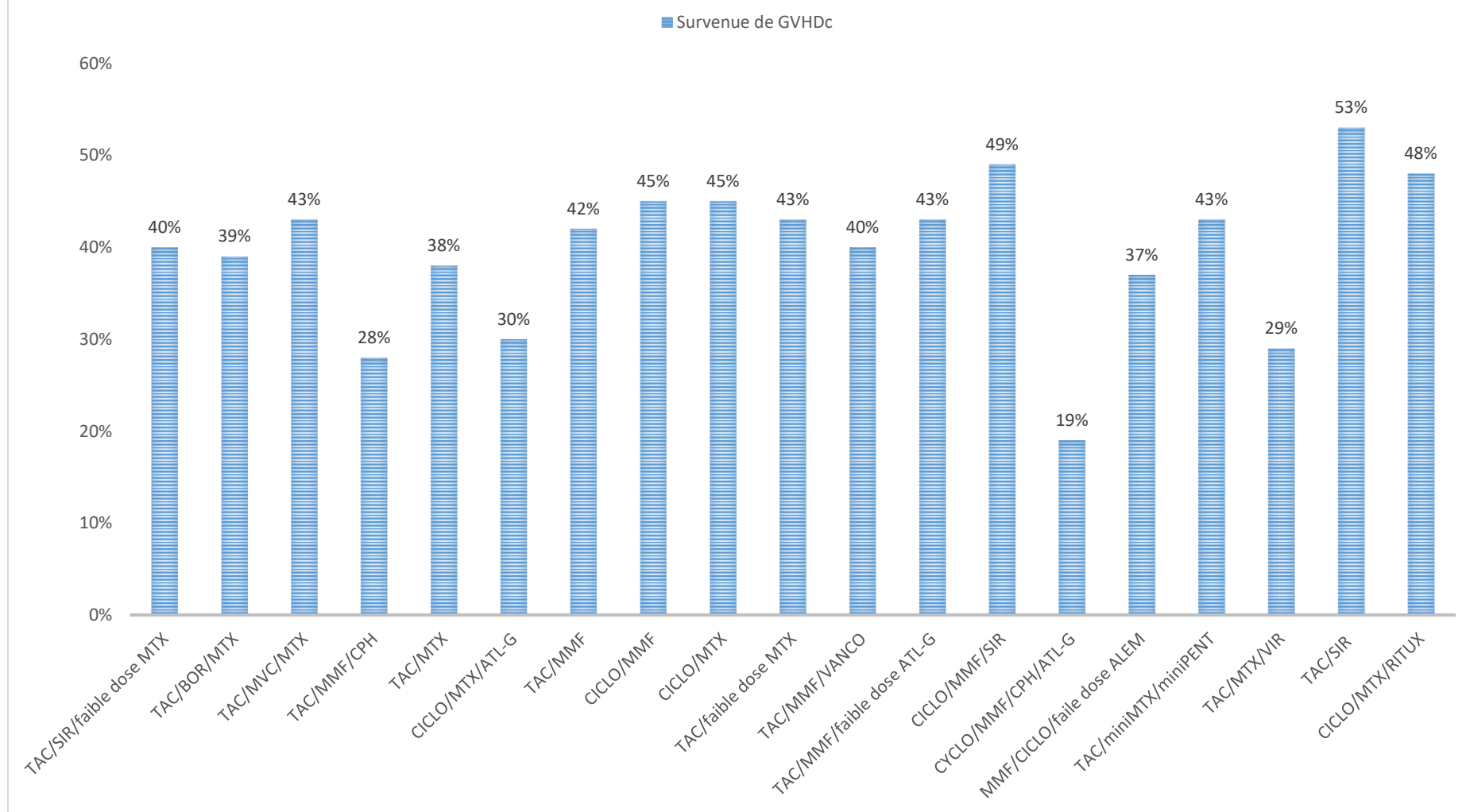


Tableau 5 : Incidence de la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique par rapport aux traitements prophylactiques de la littérature (2,8-22)

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques et symptomatologies associées de la GVHD endobuccale selon Filipovich (3)	20
Tableau 2: Récapitulatif des traitements systémiques de la cGVHD endobuccale	24
Tableau 3 : Comparatif des données épidémiologique des patients présentant une GVHD de grade 3 et les patients de grade1/2	47
Tableau 4: Analyse des lésions, des traitements et de leurs évolutions, des patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique endobuccale réfractaire aux corticoïdes sur une période de 3 ans au service odontologie du centre hospitalier universitaire de Lille.....	60
Tableau 5 : Incidence de la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique par rapport aux traitements prophylactiques de la littérature (2,8–22)	61

Index des figures

Figure 1 : Lichen plan oral localisé au niveau de la face interne de la joue droite (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille).....	25
Figure 2 : Lichen plan oral localisé au niveau de la gencive kératinisée antérieure maxillaire (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	26
Figure 3: Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	28
Figure 4 : Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	29
Figure 5: Dispositif Therabite®	30
Figure 6 : gouttière d'électrostimulation (61)	32
Figure 7 : Mucocèles localisés au niveau de la muqueuse palatine (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	33
Figure 8: Ulcérations localisées au niveau de la face interne de la joue gauche (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille).....	35
Figure 9: Ulcérations localisées au niveau de la muqueuse palatine (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	36
Figure 10 : Pseudomembranes localisées au niveau de la face interne de la joue gauche (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille).....	37
Figure 11 : Ulcérations localisées au niveau de la lèvre inférieure associées à une gingivite (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	38
Figure 12 : Classification de la mucite selon l'organisme mondiale de la santé.....	39
Figure 13 : flow chart de l'étude	46
Figure 14: Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	49
Figure 15 : Plaques hyperkératosiques localisées au niveau du bord latéral droit de la langue (courtoisie des Dr Olejnik, Coutel et Magro, CHU de Lille)	50
Figure 16: Types de GVHD endobuccales	50
Figure 17: Xérostomie à 3 mois	51
Figure 18: gêne au brossage et à l'alimentation.....	51
Figure 19: Localisations des GVHD endobuccales	53

1. Moalic V, Ferec C. La réaction du greffon contre l'hôte. *Pathol Biol.* mai 2006;54(5):304-8.
2. Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis.* mai 2019;25(4):931-48.
3. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2005;11(12):945-56.
4. Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC - Hématologie.* janv 2010;5(2):1-19.
5. 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. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2005;132(12):1017-25.
6. Castellarin P. Extensive Dental Caries in Patients with Oral Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2012;7.
7. 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.
8. Alyea EP, Li S, Kim HT, Cutler C, Ho V, Soiffer RJ, et al. Sirolimus, Tacrolimus, and Low-Dose Methotrexate as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Related and Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* août 2008;14(8):920-6.
9. Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, Sessa M, Patriarca F, Zallio F, et al. GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol.* févr 2019;6(2):e89-99.
10. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, Costa L, Pidala JA, Couriel DR, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor–Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil–Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2019;25(1):73-85.
11. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol.* mars 2019;6(3):e132-43.
12. Bertz H, Spyridonidis A, Wäsch R, Grulich C, Egger M, Finke J. A Novel GVHD-Prophylaxis with Low-Dose Alemtuzumab in Allogeneic Sibling or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: The Feasibility of Deescalation. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1563-70.

13. Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 21 août 2014;124(8):1372-7.
14. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study of Methotrexate- and Non-Methotrexate-Containing Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Regimens. :6.
15. Cutler C, Kim HT, Bindra B, Sarantopoulos S, Ho VT, Chen Y-B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial. *Blood*. 22 août 2013;122(8):1510-7.
16. Parmar S, Andersson BS, Couriel D, Munsell MF, Fernandez-Vina M, Jones RB, et al. Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Donor Transplantation With Pentostatin, Tacrolimus, and Mini-Methotrexate: A Phase I/II Controlled, Adaptively Randomized Study. *J Clin Oncol*. 20 janv 2011;29(3):294-302.
17. Choi SW, Braun T, Henig I, Gatza E, Magenau J, Parkin B, et al. Vorinostat plus tacrolimus/methotrexate to prevent GVHD after myeloablative conditioning, unrelated donor HCT. *Blood*. 12 oct 2017;130(15):1760-7.
18. Ganetsky A, Han JH, Hughes ME, Babushok DV, Frey NV, Gill SI, et al. Oral Vancomycin Prophylaxis Is Highly Effective in Preventing Clostridium difficile Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 30 mai 2019;68(12):2003-9.
19. Yang J, Jiang J, Cai Y, Li S, Wan L, Zhu J, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin plus low-dose posttransplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation combined with unrelated cord blood for patients with hematologic malignancies: a prospective, phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1049-57.
20. Sandmaier BM, Kornblit B, Storer BE, Olesen G, Maris MB, Langston AA, et al. Addition of sirolimus to standard cyclosporine plus mycophenolate mofetil-based graft-versus-host disease prophylaxis for patients after unrelated non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation: a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. août 2019;6(8):e409-18.
21. Ratanatharathorn V, Deol A, Ayash L, Cronin S, Bhutani D, Lum L, et al. Low-dose antithymocyte globulin enhanced the efficacy of tacrolimus and mycophenolate for GVHD prophylaxis in recipients of unrelated SCT. *Bone Marrow Transplant*. janv 2015;50(1):106-12.
22. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. févr 2012;47(2):258-64.
23. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
24. MUNY T. Etude de l'impact des facteurs bucco-dentaires dans la forme endobuccale chronique de la maladie du greffon contre l'hôte (cGVHD) [thèse d'exercice]. [LILLE]: Odontologie lille; 2021.

25. Imanguli M, Alevizos I, Brown R, Pavletic S, Atkinson J. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.* juill 2008;14(5):396-412.
26. Xhaard A, Hermet É, Bay J-O, Peffault de Latour R. Place des anticorps monoclonaux dans la prophylaxie et le traitement de la maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte en 2011. *Bull Cancer (Paris).* août 2011;98(8):889-99.
27. Furlong T, Martin P, Flowers MED, Carnevale-Schianca F, Yatscoff R, Chauncey T, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* déc 2009;44(11):739-48.
28. Canninga-van Dijk MR, van der Straaten HM, Fijnheer R, Sanders CJ, van den Tweel JG, Verdonck LF. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 15 oct 2004;104(8):2603-6.
29. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, Hsu Y, Ghosh S, Ippoliti C, et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* août 2005;130(3):409-17.
30. Abedin S, McKenna E, Chhabra S, Pasquini M, Shah NN, Jerkins J, et al. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* août 2019;25(8):1689-94.
31. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, et al. Progressive Improvement in Cutaneous and Extracutaneous Chronic Graft-versus-Host Disease after a 24-Week Course of Extracorporeal Photopheresis—Results of a Crossover Randomized Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2011;17(12):1775-82.
32. 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.
33. Jossart C, Le Blanc R, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). La photophérèse extracorporelle: principales indications et modalités d'implantation [Internet]. 2016 [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2600920>
34. Birckel E, Lipsker D, Cribier B. Efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement du lichen plan érosif : étude rétrospective. *Ann Dermatol Vénéréologie.* févr 2020;147(2):86-92.
35. Child F, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant.* mai 1999;23(9):881-7.
36. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 16 juill 2009;114(3):719-22.
37. Giaccone L, Martin P, Carpenter P, Moravec C, Hooper H, Funke V, et al. Graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* :5.

38. Pusic I, Rettig MP, DiPersio JF, Bauer S, McFarland K, Gale RP, et al. Phase-1/-2 study of pomalidomide in chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* avr 2016;51(4):612-4.
39. Gilman AL, Chan K-W, Mogul M, Morris C, Goldman FD, Boyer M, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2000;6(3):327-34.
40. Boissramé-Gastrin S, Pascal F, Gluckmann E, Deboise A, Berthou C, Predine-Hug F. Le lichen plan dans la réaction du greffon contre l'hôte. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2006;12(1):47-56.
41. Woo S-B, Lee SJ, Schubert MM. Graft-vs.-Host Disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1 avr 1997;8(2):201-16.
42. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión M-G, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 1 févr 2015;7(1):e138-45.
43. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary Therapy and Supportive Care of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2006;12(4):375-96.
44. 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.
45. Carbone M, Arduino P, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas M, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* avr 2009;15(3):235-43.
46. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial: Ciclosporin vs. clobetasol in OLP therapy. *Br J Dermatol.* janv 2006;154(1):139-45.
47. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* juin 1994;77(6):598-604.
48. Chan ES, Thornhill M, Zakrzewska JJ. Interventions for treating oral lichen planus. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [cité 12 juill 2021]. p. CD001168. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001168>
49. Gossart R, Fauroux M, Torres J. Utilisation du tacrolimus dans le traitement du lichen plan buccal érosif : revue de la littérature. In: *65ème Congrès de la SFCO [Internet].* Rouen, France: EDP Sciences; 2017 [cité 24 janv 2021]. p. 03002. Disponible sur: <http://www.sfco-congres.org/10.1051/sfco/20176503002>
50. Glock S. Prise en charge du patient transplanté d'organe: visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques. :186.

51. Nemunaitis J, Singer J, Buckner C, Durnam D, Epstein C, Hill R, et al. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood*. 1 juill 1990;76(1):245-53.
52. Servais S, Willems E, Beguin Y, Baron F. Maladie du greffon contre l'hôte chronique : une prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Liège*. :7.
53. Liu T, David M, Ellis O, (Hubert) Low T-H, Palme CE, Clark J, et al. Treatment for oral squamous cell carcinoma: Impact of surgeon volume on survival. *Oral Oncol*. 1 sept 2019;96:60-5.
54. Melchers LJ, Weert EV, Beurskens CHG, Reintsema H, Slagter AP, Roodenburg JLN, et al. Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology: a qualitative study into the use of the TheraBite®. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1 sept 2009;38(9):947-54.
55. Kraaijenga S, van der Molen L, van Tinteren H, Hilgers F, Smeele L. Treatment of myogenic temporomandibular disorder: a prospective randomized clinical trial, comparing a mechanical stretching device (TheraBite®) with standard physical therapy exercise. *Cranio J Craniomandib Pract*. juill 2014;32(3):208-16.
56. Shazib MA, Muhlbauer J, Schweiker R, Li S, Cutler C, Treister N. Long-Term Utilization Patterns of Topical Therapy and Clinical Outcomes of Oral Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. févr 2020;26(2):373-9.
57. Braúna APVS, Abreu MHNG de, Resende VLS, Castilho LS de. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities. *Braz Oral Res [Internet]*. 2016 [cité 4 mars 2021];30(1). Disponible sur: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242016000100266&lng=en&tlng=en
58. Yang W, Liao G, Hakim SG, Ouyang D, Ringash J, Su Y. Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol*. mars 2016;94(3):503-11.
59. Ju U-H, Liu F-C, Lin C-S, Huang W-Y, Lin T-Y, Shen C-H, et al. Risk of Parkinson disease in Sjögren syndrome administered ineffective immunosuppressant therapies. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 5 avr 2019 [cité 1 mars 2021];98(14). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455855/>
60. Boisramé S, Remaud M. Conduite à tenir devant une sécheresse buccale. 2020;8.
61. Zadik Y, Zeevi I, Luboshitz-Shon N, Dakwar N, Wolff A, Shapira My, et al. Safety and efficacy of an intra-oral electrostimulator for the relief of dry mouth in patients with chronic graft versus host disease: Case Series. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2014;e212-9.
62. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):960-8.
63. Coppes RP, Stokman MA. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage. *Oral Dis*. 2011;17(2):143-53.
64. Şanlı 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*. 1 juill 2004;84(4):296-300.

65. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist: Erythema multiforme. *Int J Dermatol.* août 2012;51(8):889-902.
66. Steinmann D, Babadağ Savaş B, Felber S, Joy S, Mertens I, Cramer H, et al. Nursing Procedures for the Prevention and Treatment of Mucositis Induced by Cancer Therapies: Clinical Practice Guideline Based on an Interdisciplinary Consensus Process and a Systematic Literature Search. *Integr Cancer Ther.* janv 2021;20:153473542094041.
67. Parent D, Vaillant L. Aphthes, aphtoses, maladie de Behçet. *EMC - Dermatol.* janv 2008;3(1):1-19.
68. Yoshida RA, Gorjão R, Mayer MPA, Corazza PFL, Guare RO, Ferreira ACFM, et al. Inflammatory markers in the saliva of cerebral palsy individuals with gingivitis after periodontal treatment. *Braz Oral Res.* 2019;33:e033.
69. Conrotto D, Broccoletti R, Carcieri P, Giaccone L, Arduino PG. Topical Tacrolimus and Periodontal Therapy in the Management of a Case of Oral Chronic GVHD Characterized by Specific Gingival Localization. *Case Rep Dent.* 2014;2014:1-3.
70. Nadine A, Dominique C, Cyrille C, Romain D. Membres du groupe de travail. :28.
71. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* juill 2015;21(7):1167-87.
72. Dubois V, Alizadeh M, Bourhis JH, Etancelin P, Farchi O, Ferrand C, et al. Étude du chimérisme après allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris).* déc 2017;104(12):S59-64.
73. Rubio M-T. Avancées en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et perspectives. 2019;09:3.
74. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbaw B, Bubnoff N von. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy.* avr 2018;10(5):391-402.
75. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 7 mai 2020;382(19):1800-10.
76. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey. *Leukemia.* oct 2015;29(10):2062-8.
77. Qian L, Liu M, Shen J, Cen J, Zhao D. Hydrogen in Patients With Corticosteroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-Versus-Host-Disease: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Trial. *Front Immunol.* 25 nov 2020;11:598359.
78. Mayer J, Krejčí M, Doubek M, Pospíšil Z, Brychtová Y, Tomáška M, et al. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* avr 2005;35(7):699-705.

79. Melgarejo-Ortuño A, Escudero-Vilaplana V, Revuelta-Herrero JL, Bailen R, Collado-Borrell R, Gomez-Centurión I, et al. Tocilizumab as salvage treatment of refractory pulmonary acute graft-versus-host disease. *J Oncol Pharm Pract.* avr 2021;27(3):751-5.
80. Girerd S, Renaud M, Guilhot J, Giraud C, Larchee R, Jollet I, et al. Long-term follow-up of corticosteroid refractory acute GVHD treated with an Inolimomab-based algorithm: a single center experience. *Bone Marrow Transplant.* sept 2013;48(9):1243-8.
81. Greenan E, Vandenberghe E, Murphy CC. Refractory recurrent ocular graft versus host disease. *BMJ Case Rep.* déc 2019;12(12):e232579.
82. for the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT), Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, et al. Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan. *Bone Marrow Transplant.* janv 2012;47(1):95-100.

FICHE PATIENT - Données post-allogreffe CSH

Données administratives Code RDV (bilans - 1 : pré-greffe ; 2 : à 3 mois ; 3 : à 6 mois ; 4 : à 12 mois post-greffe) :

Code investigateur (Dr C.OLEJNIK : 1 ; Dr X.COUTEL : 2 ; Dr L.NAWROCKI : 3)

Code anonyme patient (cf. fiche registre Allo-dent : année - n° enregistrement chronologique):

Date de naissance du patient/de la patiente : Date retenue (exacte) de l'allogreffe de CSH :

Date examen oral : Hémopathie maligne pour laquelle l'indication d'allogreffe de CSH a été retenue (RCP) :

Date de la greffe :

Donneur apparenté/non apparenté : Compatibilité HLA :

Facteurs oro-médicaux

Diabète déclaré traité	OUI	NON	VHC +	OUI	NON
Tabagisme chronique	OUI	NON	Date sevrage :	Consommation actuelle antérieure :	
Addiction à l'alcool	OUI	NON	Date sevrage :	Consommation actuelle/passée :	

Événements post-greffe

Prophylaxie GVH	-	COR	MTX	mycophénole M	autres :
Survenue d'une GVH aiguë de J0 à J90		OUI	NON		
Survenue d'une mucite		OUI	NON	grade OMS :	

Facteurs bucco-dentaires

Caries (préciser nombre de caries primaires [I] et secondaires [II]) :

Préciser, parmi l'ensemble des restaurations en bouche, le nombre de restaurations défectueuses

Maladies parodontales (préciser les caractéristiques : grade/stade) :

Examen salivaire

pH salive totale à distance des repas (+2h00)

Xérostomie (test du morceau de sucre n°4 sublingual fondu en + de 3 mn) OUI NON

Survenue d'une GVHDc (chronic Graft versus Host Disease) – Prendre photos intra-orales.

Grade	0 = absence	1 = faible thérapeutique locale éventuelle	2 = sévère polythérapie systémique	3 = sévère réfractaire
Localisation	1 = orale	2 = orale + 1 autre localisation	3 = orale + 2 ou + autres localisations	4 = pas de localisation orale
Atteinte orale	0 = absence	1 = symptômes légers sans gêne à l'alimentation	2 = symptômes modérés gêne partielle à l'alimentation	3 = symptômes sévères gêne importante à l'alimentation

Scores atteinte orale (échelle de Carpenter)

(lèvres = 20%, face dorsale linguale = 20%, voile du palais et face ventrale linguale = 20%, autres muqueuses orales = 40%)

TOTAL

Erythème	0	1 = léger / modéré (<25% S²)	2 = modéré (≥25% S²) / sévère (<25% S²)	3 = sévère (≥25% S²)
Lésions lichénoïdes	0	1 = <25% S²	2 = 25-50% S²	3 = >50% S²
Ulcérations	0	0	3 = ≤20% S²	6 = >20% S²
Kystes mucoïdes	0	1 = 1 à 5	2 = 6 à 10	3 = + de 10

Atteintes orales et contact direct avec matériaux

Métaux non précieux	OUI	NON
Métaux précieux	OUI	NON
Résines composites	OUI	NON

**Information pour enregistrement anonyme des données dans le registre d'évaluation de
l'impact des facteurs bucco-dentaires préexistant à l'allogreffe dans la maladie du
greffon contre l'hôte chronique endobuccale**

Madame, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une maladie dont le traitement va nécessiter une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, c'est-à-dire une greffe de moelle issue d'un donneur compatible avec vous.

Ce traitement a été choisi après présentation de votre dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Nous vous proposons d'enregistrer les données cliniques vous concernant afin d'améliorer l'évaluation des conséquences de ces traitements

L'objectif de cette étude, que nous vous proposons, est de permettre l'amélioration de la prise en charge des patients devant bénéficier du même traitement grâce à l'analyse statistique du registre obtenu.

Les données enregistrées sont anonymes. Chaque individu est identifié par un code UPN (*unique patient number / numéro unique du patient*) et personne, en dehors de l'hôpital où vous êtes traité, ne peut vous identifier et/ou avoir accès aux données vous concernant. Ce registre vous garantit toute confidentialité de votre vie privée.

**Consentement pour l'enregistrement anonyme des données dans le registre d'évaluation
de l'impact des facteurs bucco-dentaires préexistant à l'allogreffe dans la maladie du
greffon contre l'hôte chronique endobuccale**

Afin que la procédure soit suivie de façon légale, nous vous demandons votre consentement pour que les données cliniques, biologiques ou radiographiques inhérentes à votre état buccal et à votre maladie soient recueillies et enregistrées dans la base de données de ce registre.

Je soussigné(e) (nom et prénom du patient).....reconnait avoir été informé(e) des principes de ce registre et je consens à ce que ces données anonymes soient enregistrées et analysées ultérieurement avec l'ensemble des données des autres patients.

Signature du (de la) patient(e)

Je confirme (nom du praticien).....avoir clairement expliqué le principe de ce registre au (à la) patient(e).

Signature du praticien

Les traitements de la forme chronique endobuccale de la maladie du greffon (cGVHD) à partir d'une étude de cas de GVHD réfractaire aux corticoïdes /

Maxime BARANZELLI. - f. 77 : ill. 22 ; réf. 82

Domaines : Hématologie- Chirurgie orale

Mots clés RAMEAU : GVHD endobuccale ; traitements ; allogreffe ; réfractaire

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication fréquente de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les formes endobuccales de GVHD chroniques sont fréquemment rencontrées. Les traitements actuels prophylactiques, systémiques et locaux sont décrits dans une première partie pour illustrer l'arsenal thérapeutique à disposition des chirurgiens-dentistes et pour les aider dans la prise en charge des lésions endobuccales de leurs patients atteints de GVHD. Puis dans une seconde partie, une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique détaille la survenue et la description clinique des GVHD chroniques endobuccales réfractaires aux corticoïdes ainsi que les stratégies de prise en charge adoptées. L'étude a été réalisée au service d'odontologie du CHU de Lille entre janvier 2018 et mars 2021. Durant cette période, 219 patients ont été recrutés et adressés par le service des maladies du sang du CHU de Lille, et parmi eux 156 patients ont été suivis pendant un an suivant la réalisation d'une allogreffe et 34 patients ont présenté une GVHD endobuccale. Sur les patients ayant eu une GVHD chronique endobuccale, 4 ont présenté une GVHD réfractaire aux corticoïdes. Le suivi des patients a mis en évidence une variabilité individuelle aux traitements proposés. Parmi les traitements proposés, le Jakavi® semble montrer une bonne efficacité clinique puisque trois patients sur quatre traités par Jakavi® ont montré une amélioration progressive des symptômes. Des traitements alternatifs comme le cyclophosphamide ou l'eau enrichie en hydrogène semblent prometteurs dans la prise en charge des GVHD réfractaires et constituerait une piste thérapeutique à évaluer. Par ailleurs, ce travail illustre l'importance du chirurgien-dentiste dans la prise en charge et le suivi des patients inscrits dans un parcours d'allogreffe par une motivation à une hygiène rigoureuse et un assainissement régulier de la cavité buccale pour limiter les complications liées à la GVHD endobuccale.

JURY :

Président : Pr Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Dr Cécile OLEJNIK

Dr Xavier COUTEL

Dr Laurent NAWROCKI

Membre invité : Dr Leonardo MAGRO