



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude rétrospective des éruptions cutanées chez les enfants allogreffés
de cellules souches hématopoïétiques**

Présentée et soutenue publiquement le 22 mars 2023 à 16h
Au Pôle Formation
Par Anne-Constance LE BAGOUSSE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Antoine DESCHILDRE

Monsieur le Docteur Sébastien BUCHE

Madame le Docteur Bénédicte BRUNO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Benoît CATTEAU

LISTE DES ABREVIATIONS

- AINS – Anti-inflammatoire non stéroïdien
- ASAT – Aspartate aminotransférase
- ALAT – Alanine aminotransférase
- CHU – Centre Hospitalier Universitaire
- CMV – Cytomégalovirus
- CRP – Protéine C réactive
- CSH – Cellule souche hématopoïétique
- CSP – Cellule souche périphérique
- DA – Dermatite atopique
- DI – Déficit immunitaire
- DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- EBV – Epstein-Barr virus
- G-CSF – Granulocyte colony stimulating factor (ou facteur de stimulation des colonies de granulocytes)
- GGT – Gamma-glutamyl transférase
- GVH – Maladie du greffon versus hôte
- HHV6 – Human Herpes virus 6
- HLA - Human major histocompatibility complex
- HPV – Human papilloma virus
- HS – Hypersensibilité
- HSV – Herpes simplex virus
- ICT – Irradiation corporelle totale
- JMML – Leucémie myélomonocytaire juvénile
- LA – Leucémie aigüe
- LAL – Leucémie aigüe lymphoblastique
- LAM – Leucémie aigüe myéloblastique
- LH – Lymphome de Hodgkin
- LNH – Lymphome non hodgkinien
- MA – Myéloablatif
- MNI – Mononucléose infectieuse
- MO – Moelle osseuse
- NFS – Numération formule sanguine
- PCR – Polymérase Chain Reaction
- SA – Semaine d'aménorrhée
- SC – Surface corporelle
- SMD – Syndrome myélodysplasique
- TCR – Récepteurs des lymphocytes T (T cell receptor)
- TNF – Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
- UVB – Ultraviolet B
- VZV – Varicella zoster virus
- VRS – Virus Syncytial Respiratoire

TABLE DES MATIÈRES

1) INTRODUCTION.....	1
2) MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	3
2.1 Design de l'étude.....	3
2.2 Recueil des données.....	3
2.2.1 Données relatives aux patients.....	4
2.2.2 Données relatives au diagnostic et à la greffe.....	4
2.2.3 Données relatives aux éruptions cutanées.....	5
2.2.4 Données relatives à l'évolution des patients.....	6
2.3 Analyse statistique.....	6
3) RÉSULTATS.....	7
4) DISCUSSION.....	27
4.1 La greffe de cellules souches hématopoïétiques pédiatrique.....	27
4.1.1 Population greffée.....	27
4.1.2 Définition et types de greffe.....	29
4.1.3 Choix du donneur.....	30
4.1.4 Recueil des cellules souches hématopoïétiques.....	32
4.1.5 Conditionnement.....	33
4.2 Classification des éruptions cutanées.....	34
4.2.1 Éruptions d'origine infectieuse.....	34
4.2.2 Éruptions d'origine inflammatoire.....	37
4.2.3 Complications immunologiques.....	37
4.2.4 Effets cutanés des chimiothérapies.....	42
4.2.4.1 Toxidermie et réactions allergiques immédiates.....	42
4.2.4.2 Autres effets secondaires des chimiothérapies.....	45
4.3 Objectif principal.....	48
4.4 Objectifs secondaires.....	55
4.5 Particularités pédiatriques en population générale.....	61
4.6 Limites de l'étude.....	62
5) CONCLUSION.....	64
6) REFERENCES.....	65

1) INTRODUCTION

La greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant est un traitement ayant totalement modifié l'évolution de pathologies graves et potentiellement létales. Il est aujourd'hui de plus en plus utilisé. Les indications de greffe sont quasiment équivalentes entre pathologies malignes et bénignes chez l'enfant. La greffe de CSH est plus récente chez l'enfant ce qui implique que nous disposons d'un nombre de données bien moins important que ce qui a pu être recensé chez l'adulte. Plusieurs facteurs impliqués dans la greffe de CSH sont susceptibles de favoriser l'apparition de complications cutanées comme le type de greffe, la source de CSH, le régime de conditionnement entre autres. On dispose de quelques études dermato-pédiatriques traitant de pathologies ciblées dans le cadre des greffes de CSH effectuées dans des pays étrangers, mais il n'existe pas de recueil recensant les pathologies dermatologiques post-greffe chez l'enfant en France.

Les pathologies dermatologiques rencontrées chez l'adulte en période post-greffe de CSH peuvent être, de manière générale, connues uniquement dans cette population. Le contexte de modification du système immunitaire en période post-greffe rend les éruptions cutanées beaucoup plus fréquentes et potentiellement différentes. A ce titre, il paraît intéressant de recueillir les pathologies retrouvées chez l'enfant afin d'établir un état des lieux de ce qui est retrouvé en population pédiatrique. En effet, on connaît un grand nombre de pathologies dermato-pédiatriques retrouvées strictement chez l'enfant. Nous nous intéresserons dans cette étude aux principales pathologies dermatologiques comme la GVH, les pathologies infectieuses, inflammatoires et les toxidermies.

Il n'existe pas à ce jour de critères établis pour aider au diagnostic de ces éruptions cutanées et l'anatomopathologie n'est que peu utilisée en pédiatrie du fait de son caractère

invasif. Il est donc intéressant d'inventorier les données biologiques existantes chez l'enfant afin d'en tirer par la suite d'éventuelles aides diagnostiques.

Nous connaissons un nombre important de maladies dermato-pédiatriques pouvant mettre en jeu le pronostic vital, causer des déficits fonctionnels permanents ou altérer de façon significative la qualité de vie des patients. De plus, on ne dispose pas non plus systématiquement de protocole de traitement pour celles-ci. C'est pourquoi nous souhaitons recueillir ces évènements cutanés ainsi que les traitements ayant été mis en place.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence des éruptions cutanées survenues chez l'enfant en période post-greffe de cellules souches hématopoïétiques, de la greffe jusqu'à la fin de leur suivi pédiatrique.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de décrire la population, les données biologiques, la prise en charge de ces patients et d'étudier leur évolution.

2) MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Design de l'étude

Il sera ici question d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée au Centre hospitalier universitaire de Lille dans le service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

- Les patients suivis dans le service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre ayant été greffés de cellules souches hématopoïétiques entre les mois de novembre 2009 et septembre 2019.

Les critères de non-inclusion dans cette étude étaient :

- Les patients non suivis dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Lille
- Les patients âgés de plus de 20 ans au moment de la greffe de CSH
- Les patients n'ayant pas été suivis dans le service d'hématologie pédiatrique à la suite de leur greffe.
- Les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le mois de septembre 2019 afin de disposer d'un délai suffisant de suivi post-greffe établi à 3 ans minimum.

2.2 Recueil des données

L'ensemble des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques a pu être étudié grâce à un registre de patients ayant reçu une greffe de CSH dans le service d'hématologie pédiatrique entre novembre 2009 et juin 2021.

Les données concernant les caractéristiques cliniques des patients, les résultats biologiques, les investigations réalisées et leur prise en charge ont été recueillies à l'aide du

logiciel SILLAGE® comportant les courriers médicaux, observations médicales et résultats biologiques et anatomo-pathologiques.

2.2.1 Données relatives aux patients

Les données suivantes ont été recueillies :

- L'âge
- Le sexe
- Les antécédents d'allergies
- Les antécédents néonataux (terme et poids de naissance)
- Les autres antécédents médicaux
- Les antécédents dermatologiques et particulièrement d'infection à VZV
- Les antécédents familiaux et particulièrement l'existence d'un terrain atopique
- Le décès ainsi que le délai entre le décès et la greffe

2.2.2 Données relatives au diagnostic et à la greffe

Les données suivantes ont été recueillies :

- Le diagnostic
- Le caryotype médullaire
- Le protocole de traitement reçu
- Le type de greffe
- L'existence d'un mismatch
- Le type de recueil de cellules souches hématopoïétiques
- Le type de conditionnement pré-greffe

2.2.3 Données relatives aux éruptions cutanées

Les données suivantes ont été recueillies :

- L'existence ou non d'une éruption cutanée post-greffe
- L'existence ou non d'une atteinte des muqueuses

Si les patients avaient présenté une éruption cutanée, les données suivantes ont été recueillies :

- Le type, la durée et la localisation de l'éruption cutanée
- L'existence d'une atteinte des muqueuses et plus particulièrement d'une mucite ainsi que son grade
- L'existence de signes cliniques associés au moment de l'éruption cutanée : hyperthermie, adénopathies
- La demande d'un avis dermato-pédiatrique
- Le diagnostic dermatologique
- L'existence d'un syndrome main pied
- Le stade de la GVH cutanée
- L'existence de forme sclérodermiforme ou lichénoïde lors d'un diagnostic de GVH chronique
- L'existence d'un traitement imputable en cas de diagnostic de toxidermie, urticaire et lésions pigmentées non caractéristiques.
- Les différents types de traitements reçus : corticothérapie, soins locaux, photothérapie (UVB et photophérèse extracorporelle), introduction ou modification des doses d'immunosuppresseurs, antiviraux, antibiothérapie, anticorps monoclonaux, autres.
- Les données biologiques au moment de l'éruption cutanée : NFS, CRP, créatinine, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine

- Les résultats bactériologiques et virologiques
- La réalisation ou non d'une biopsie ou exérèse de la lésion

2.2.4 Données relatives à l'évolution des patients

- L'évolution à un an du diagnostic hématologique (rémission ou décès) ainsi que la survie post-greffe
- L'évolution dermatologique à un an : présence ou non d'une anomalie cutanée à un an post-greffe.
- L'évolution de l'éruption dermatologique en nombre de jours.

2.3 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale des patients et la survie sans éruption ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

3) RÉSULTATS

Dans notre étude, nous avons pu inclure 150 patients parmi les 151 patients constituant le registre des patients greffés entre novembre 2009 et septembre 2019. Un patient a été exclu car son suivi médical était réalisé dans un autre centre et son dossier demeurait indisponible.

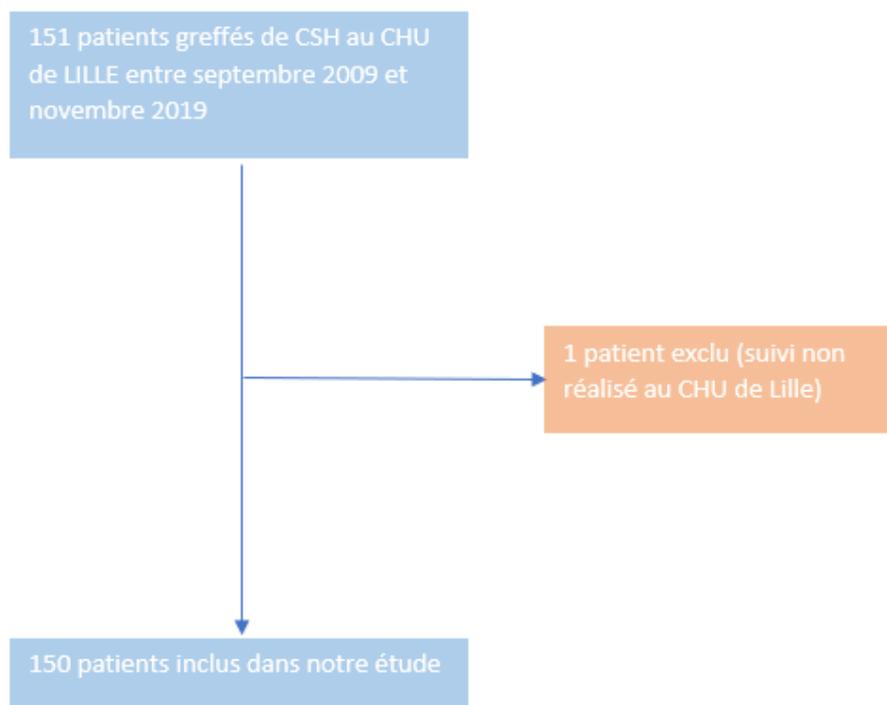


Fig 1. Flowchart des patients greffés de CSH entre septembre 2009 et novembre 2019

Notre population se composait de 56 % de garçons et de 44% de filles. La moyenne d'âge à la greffe de la population étudiée était de 8,3 ans (médiane de 8 ans). Le patient le plus jeune greffé avait 3 mois. Il existait 62,6 % de la population présentant des antécédents médicaux personnels et 71,3 % présentant des antécédents familiaux (1^{er} degré). La population présentait des antécédents allergiques dans 19.3% et un terrain atopique dans 15.3%. On a pu constater que 85,3 % de la population était née à terme et eutrophe. Concernant les 14,7 % des patients présentant des antécédents néonataux, la moyenne du

Le poids à la naissance était de 2,405 kg et le terme moyen était de 36 SA. Sur le plan dermatologique, 65,3 % des patients présentaient des antécédents dermatologiques, et parmi ces antécédents dermatologiques, on comptait 89 patients (90,8 %) ayant un antécédent de varicelle (ce qui représentait 59,3 % de la population étudiée). La surface corporelle moyenne était de 1,05 m² ± 0.46.

Plus de la moitié des patients étudiés possédaient un caryotype médullaire muté (62,1%) avec une légère majorité de garçons (35%). Les principaux diagnostics hématologiques de cette population comprenaient les leucémies aiguës à 49,3 %, les aplasies médullaires à 10 %, les syndromes myélodysplasiques et leucémies myélomonocytaires juvéniles à 10 % et enfin les déficits immunitaires à 8,7 %. Parmi les 49,3 % de patients atteints de leucémies, on comptait 22,6 % de leucémies aiguës myéloblastiques, 20,7 % de leucémies aiguës lymphoblastiques B, 3,3 % de leucémies aiguës lymphoblastiques T et 2,7 % d'autres leucémies.

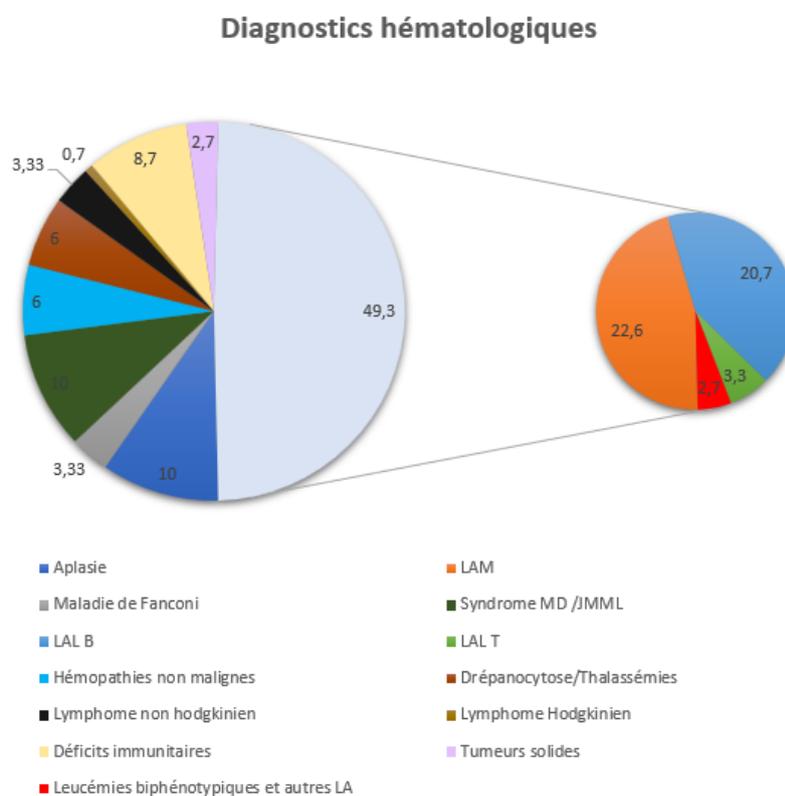
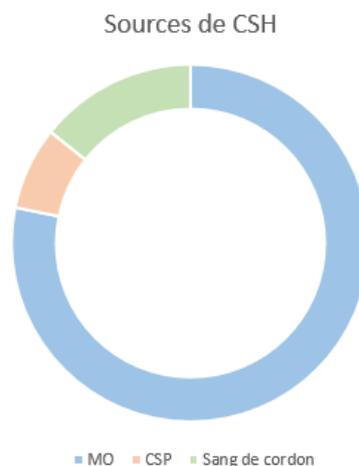


Fig 2. Répartition des différents diagnostics hématologiques

Sur le plan thérapeutique, 94,7 % des patients suivis ont reçu une greffe de CSH et 5,3% ont reçu deux greffes de CSH. Les patients ont reçu une greffe de donneurs non apparentés dans 66 % des cas et de donneurs apparentés dans 44 % des cas. Concernant les patients greffés de donneurs non apparentés, on constate que 73,1 % d'entre eux ont reçu une greffe phénoïdétique 10/10 et, dans 8,7 % des cas, il existait un mismatch de 9/10. Les patients recevant des unités de sang placentaire étaient le plus souvent greffés avec un mismatch de 5/6 (7,4 % des greffes totales, 55 % des greffes de sang de cordon). Avant la greffe, les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif avec chimiothérapie seule dans 60,7 % des cas et une irradiation corporelle totale (12Gy) dans 24 % des cas. Un conditionnement atténué non myéloablatif a été reçu dans 15,3 % des cas (comportant chimiothérapie avec ou sans ICT (2Gy) à doses réduites). On notait trois origines différentes des CSH greffées :



- 115 greffes de CSH issues de moelle osseuse (MO) (78,2%)
- 11 greffes de CSH issues de sang périphérique (CSP) (7,5%)
- 21 greffes de CSH issues de sang de cordon (14,3%)

Fig 3. Sources des cellules souches hématopoïétiques

Sexe	Filles	66 (44%)
	Garçons	84 (66%)
Surface corporelle	Moyenne	1.05 ± 0.46
	Médiane (Q1 - Q3)	1.01 (0.64 -1.42)
	Min - Max	0.20 2.00
Age à la greffe	Moyenne	8.3 +/- 5.4
	Médiane (Q1 - Q3)	8 (3 - 13)
	Min - Max	3 mois – 20 ans
Antécédents médicaux		56 (62.6%)
Antécédents familiaux		107 (71.3%)
Antécédents allergiques		29 (19.3%)
Terrain atopique		23 (15.3%)
Antécédents néonataux		22 (14.7%)
Terme	Moyenne	35.93 SA +/- 2.95
	Médiane (Q1 - Q3)	36 SA (34 - 39)
	Min - Max	30 SA – 40 SA
Poids	Moyenne	2405 g +/- 599 g
	Médiane (Q1 - Q3)	2228 g (2070 – 2520)
	Min - Max	1650 g – 3970 g
Antécédents dermatologiques		98 (65.3%)
Varicelle		89 (59.3%)
Caryotype médullaire	XX	21 (15%)
	XY	32 (22.9%)
	XX muté	38 (27.1%)
	XY muté	49 (35%)
Type de greffe	Donneur apparenté	66 (44%)
	Donneur non apparenté	83 (66%)
Match/Mismatch	10/10	109 (73.1%)
	9/10	13 (8.7%)
	8/10	1 (0.7%)
	6/10	1 (0.7%)
	5/10	5 (3.4%)
	6/6	3 (2%)
	5/6	11 (7.4%)
	4/6	3 (2%)
	7/8	2 (1.3%)
	6/8	1 (0.7%)
Conditionnement	Myéloablatif- Chimio seule	91 (60.7%)
	MA- ICT	36 (24%)
	Non myéloablatif	23 (15.3%)
Source CSH	Moelle osseuse	92 (61.3%)
	Sang périphérique	35 (23.3%)
	Sang de cordon	23 (15.3%)
Nombre de greffes	1	142 (94,7%)
	2	8 (5,3%)

Tableau 1. Descriptif de la population étudiée

On a pu recenser 35 patients n'ayant pas été inclus dans un protocole d'étude clinique (23.3%). Le traitement par le protocole ELAM 02 était le plus représenté (18.7%).

Protocoles	Effectif	Proportion
Hors étude clinique	35	23.3%
ELAM 02	28	18.7%
EORTC	19	12.7%
COOPRALL	2	1.3%
VANDEVOL	4	2.7%
ESPHALL	2	1.3%
CAALLF01	3	2%
INTERFANT	11	7.3%
FLAG IDA	13	8.7%
Autres	11	7.3%
Protocoles multiples	22	14.7%

Tableau 2. Protocoles de chimiothérapies reçus par les patients

Sur le plan dermatologique, 84 % des patients ont présenté au moins un évènement cutané. Le plus souvent, les patients analysés présentaient 1 ou 2 évènements cutanés (1 évènement : 30,5 %, 2 évènements : 31,1%, 3 évènements : 13,9 %, 4 évènements : 5,3 %, 5 évènements : 2,6 %, 6 évènements 0,7 %). Les types d'éruptions cutanées les plus rencontrés étaient :

- Éruption maculeuse : 19,6 %
- Éruption vésiculeuse : 16,6 %
- Éruption maculo-papuleuse : 15,1 %
- Éruption érythémato-squameuse : 11,7 %
- Éruption papuleuse : 5,3 %
- Éruption pustuleuse : 5,3 %

Nous avons remarqué que les éruptions cutanées étaient le plus souvent diffuses (38,1%). Les membres supérieurs, inférieurs, et le visage étaient les localisations les plus souvent touchées (visage 28,3 %, membres supérieurs 12,8%, membres inférieurs 10,6 %). Les zones du périnée et les éruptions des extrémités étaient les plus rares. On compte

2,3 % des éruptions touchant les mains ou pieds et 2,6 % touchant le périnée. Pour ces éruptions cutanées, un avis dermatologique avait été demandé dans 40,8 % des cas.

Parallèlement, nous avons aussi pu remarquer que 78,7 % des patients étudiés avaient présenté une mucite. La sévérité de la mucite était comprise entre les grades I et IV. On comptait 16 patients atteints d'une mucite grade I (10,7 %), 22 patients atteints de mucite grade II (14,7%), 33 patients atteints de mucite grade III (22%) et 47 patients présentaient des mucites de grade IV (31,3%). Les autres atteintes des muqueuses concernaient 15 % des patients. On y retrouvait 74 % de GVH buccale, 13 % de gingivostomatite et respectivement, 4,3 % de muguet, anite et chéilite.

Les diagnostics retenus pour les diverses éruptions cutanées étaient nombreux. La cause la plus fréquente d'éruption cutanée était la GVH (38,9%). On comptait parmi la maladie du greffon contre l'hôte, 68 GVH aiguës (66%), 34 GVH chroniques (33%), et une éruption dont les délais étaient inconnus. La sévérité de la GVH aiguë était gradée du stade 1 à 4. Notre étude a recensé 29 patients atteints de GVH aiguë cutanée de stade 1 (42,6%), 22 de stade 2 (32,3%), 13 de stade 3 (19,1%), 4 de stade 4 (5,8%).

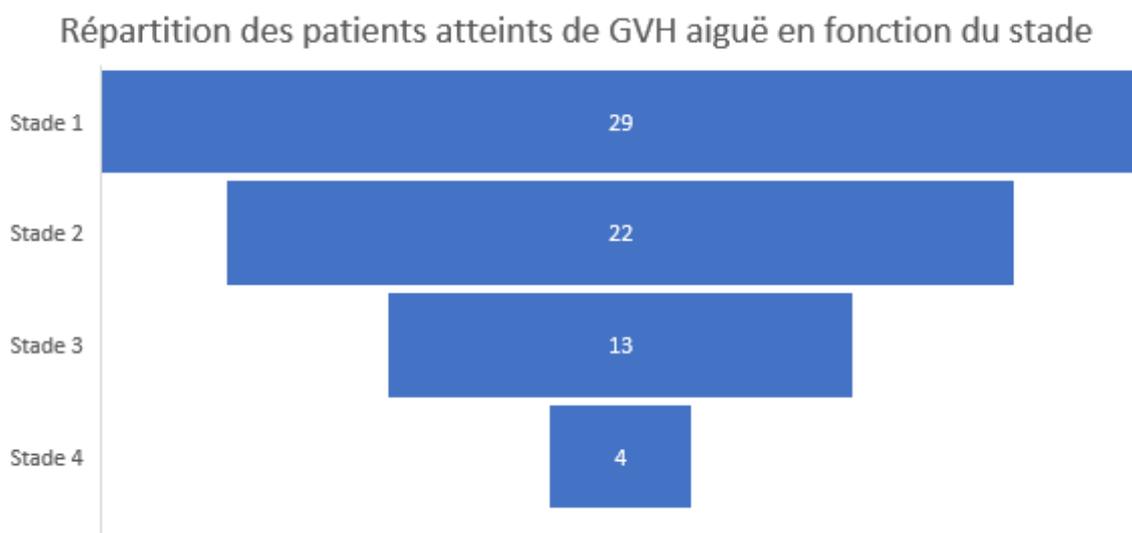


Fig 4. Répartition des patients atteints de GVH selon le stade

Il existait notamment, parmi les éruptions dues à une GVH chronique, 6 GVH cutanées sclérodermiformes (17,6%) et 2 GVH lichénoïdes (5,9%).

La deuxième cause d'éruption cutanée la plus courante était le zona. On en comptait 31 épisodes (11,7%). Les poussées de dermatite atopique (6,4%), les dermatophytoses (4,5%) et les toxidermies (3,8%) constituaient les autres causes d'éruption cutanées les plus courantes.

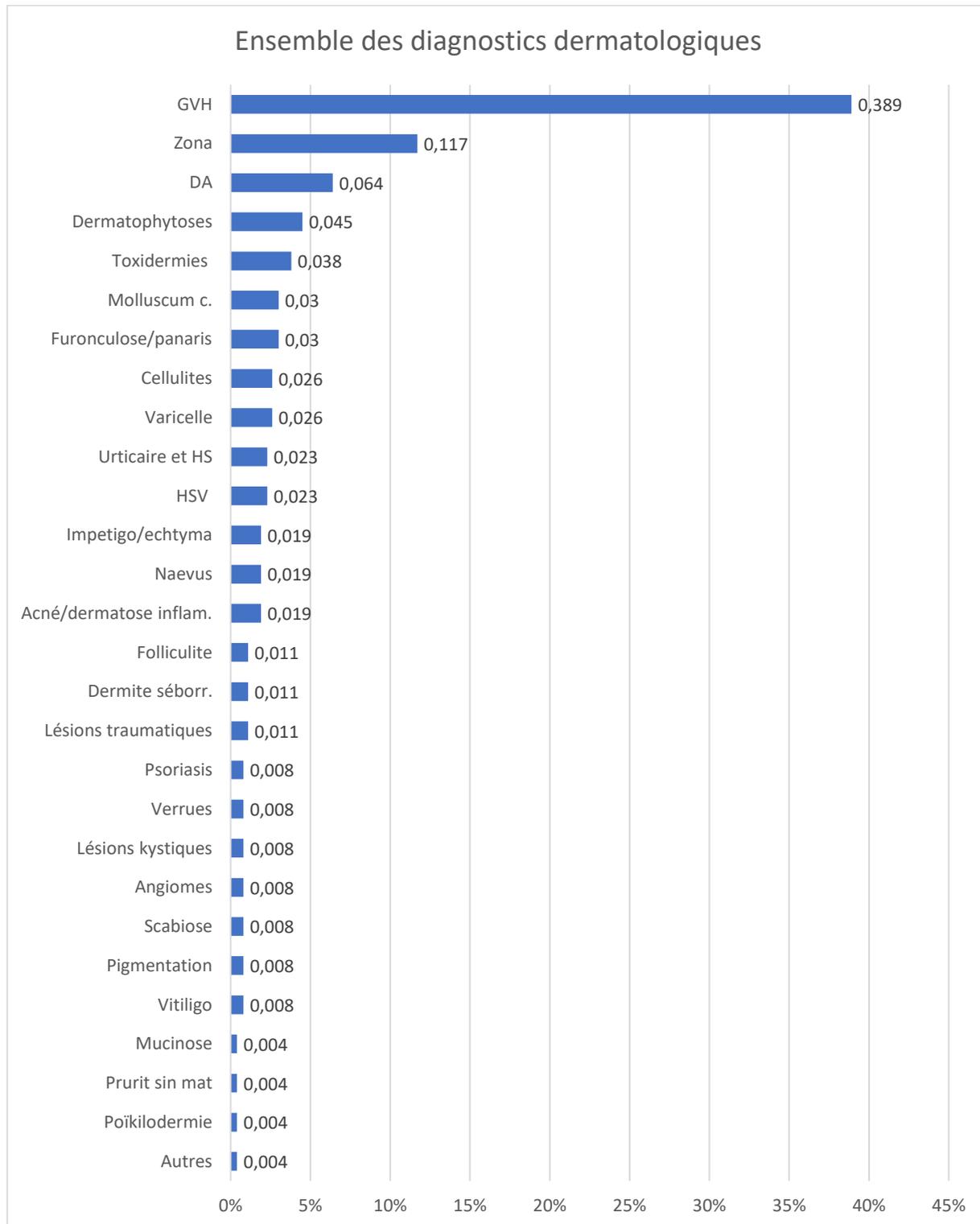


Fig 5. Répartition des différents diagnostics dermatologiques

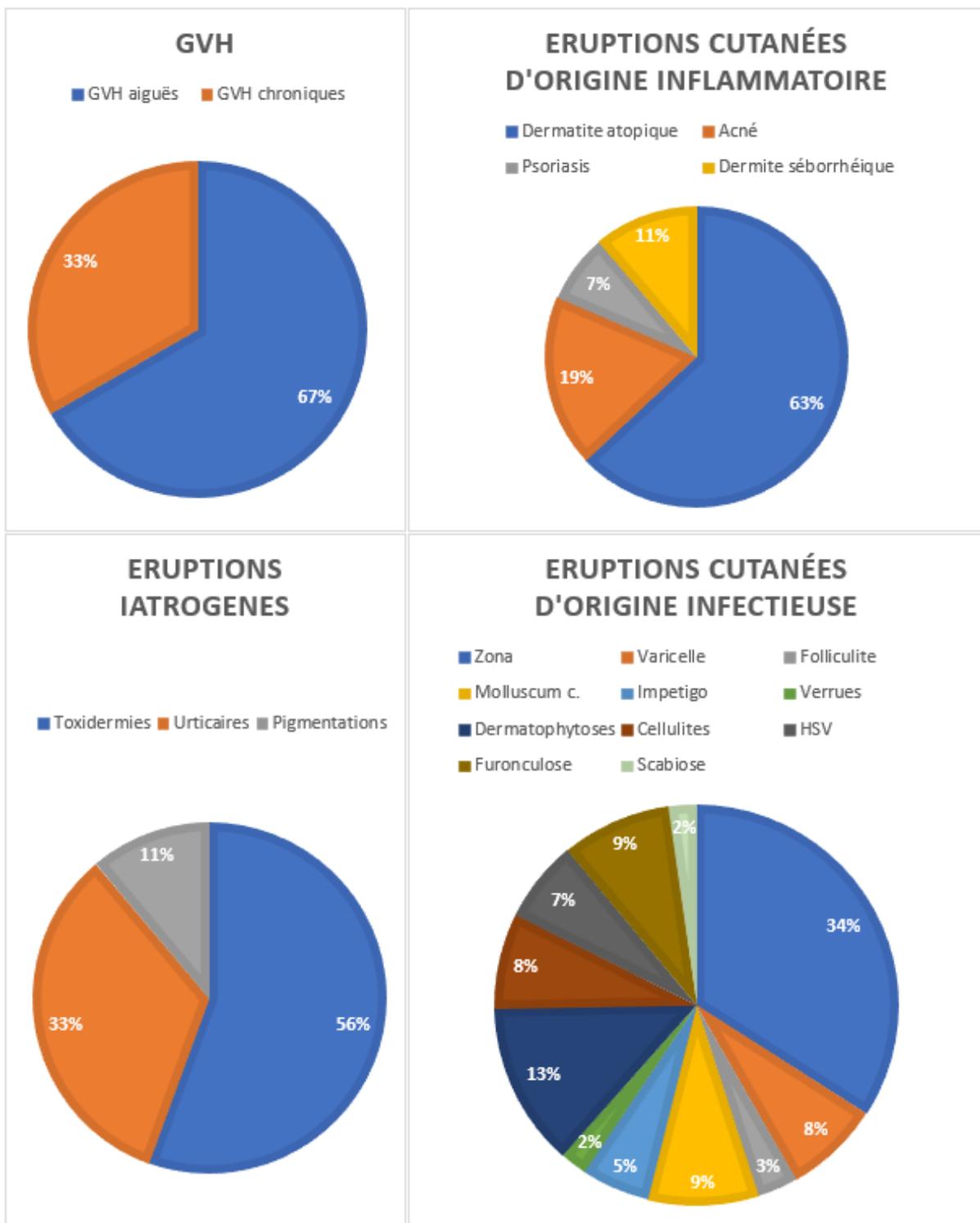


Fig 6. Répartition des différents diagnostics dermatologiques par catégories

La dermatite atopique représentait 63 % des éruptions cutanées d'origine inflammatoire, les toxidermies représentaient 56 % des éruptions cutanées d'origine

médicamenteuses, le zona et les dermatophytoses représentaient respectivement 34 et 13 % des origines infectieuses (Fig 6).

Concernant les éruptions cutanées causées par les chimiothérapies, nous avons pu analyser également une proportion de 19 patients (7,2 %) atteints de syndromes main-pied. Pour toute éruption cutanée d'origine probablement médicamenteuse, une recherche de traitement imputable était réalisée et était revenue positive dans 66,7 % des cas. On retrouvait le plus souvent en cause des antibiothérapies et des chimiothérapies.

Les éruptions cutanées ont ensuite été regroupées et étudiées en fonction du type de donneur, du conditionnement pré-greffe reçu par le patient et de la source des CSH greffées.

	DONNEURS APPARENTES (44%)	DONNEURS NON- APPARENTES (66%)
GVH	45 (43.69%)	58 (56.31%)
DA	8 (47.06%)	9 (52.94%)
TOXIDERMIES	4 (40%)	6 (60%)
URTICAIRES ET HS	1 (16.67%)	5 (83.33%)
INFECTIONS VZV	15 (39.47%)	23 (60.53%)
INFECTIONS HSV	4 (66.67%)	2 (33.33%)
INFECTIONS BACTERIENNES	8 (34.78%)	15 (65.22%)
DERMATOPHYTOSES	5 (41.67%)	7 (58.33%)
AUTRES ERUPTIONS CUTANEEES INFLAMMATOIRES	3 (30%)	7 (70%)
NAEVUS	3 (60%)	2 (40%)

Tableau 3. Description des différents diagnostics dermatologiques en fonction du type de donneur

	MYELOABLATIF- CHIMIOThERAPIE SEULE (60.7%)	MYELOABLATIF- ICT (24%)	NON – MYELOABLATIF (15.3%)
GVH	59 (57.28%)	30 (29.13%)	14 (13.59%)
DA	9 (52.94%)	4 (23.53%)	4 (23.53%)
TOXIDERMIES	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)
URTICAIRES ET HS	4 (66.67%)	2 (33.33%)	0
INFECTIONS VZV	20 (52.64%)	9 (23.68%)	9 (23.68%)
INFECTIONS HSV	6 (100%)	0	0
INFECTIONS BACTERIENNES	16 (69.56%)	2 (8.7%)	5 (21.74%)
DERMATOPHYTOSES	5 (41.67%)	3 (25%)	4 (33.33%)
AUTRES ERUPTIONS CUTANEEES INFLAMMATOIRES	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)
NAEVUS	1 (20%)	4 (80%)	0

Tableau 4. Description des différents diagnostics dermatologiques en fonction du conditionnement

	MOELLE OSSEUSE (80.15%)	SANG PERIPHERIQUE (3.43%)	UNITES DE SANG PLACENTAIRE (16.41%)
GVH	77 (75.49%)	5 (4.9%)	20 (19.61%)
DA	12 (70.59%)	0	5 (29.41%)
TOXIDERMIES	7 (70%)	0	3 (30%)
URTICAIRES ET HS	6 (100%)	0	0
INFECTIONS VZV	35 (92.1%)	0	3 (7.9%)
INFECTIONS HSV	3 (60%)	2 (40%)	0
INFECTIONS BACTERIENNES	19 (82.6%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)
DERMATOPHYTOSES	10 (83.33%)	0	2 (16.67%)
AUTRES ERUPTIONS CUTANEEES INFLAMMATOIRES	7 (70%)	0	3 (30%)
NAEVUS	5 (100%)	0	0

Tableau 5. Description des différents diagnostics dermatologiques en fonction de la source de CSH

Pour différentes catégories d'éruptions cutanées sélectionnées en fonction de leurs fréquence et intérêt, nous avons décrit leur répartition en fonction des diagnostics hématologiques de notre population.

(n,p)	LA	APLASIE	SMD - JMML	Fanc.	Hématop. bénignes	Drep / Thal	LH/LNH	DI	Solides
GVH	47 (45.63)	9 (8.74)	11 (10.68)	4 (3.88)	6 (5.83)	7 (6.80)	4 (3.88)	11 (10.68)	4 (3.88)
DA	8 (47)	3 (17.65)	0	2 (11.76)	1 (5.88)	0	1 (5.88)	2 (11.76)	0
Toxidermies	6 (60)	1 (10)	1 (10)	0	2 (20)	0	0	0	0
Urticaires et HS	5 (83.33)	0	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0
Infections VZV	18 (47.36)	6 (15.79)	4 (10.53)	1 (2.63)	0	3 (7.9)	1 (2.63)	5 (13.16)	0
Infections HSV	1 (16.67)	4 (66.67)	1 (16.67)	0	0	0	0	0	0
Infections bactériennes	8 (34.78)	4 (17.39)	4 (17.39)	0	0	2 (8.69)	0	5 (21.74)	0
Dermatophytoses	6 (50)	0	2 (16.66)	1 (8.33)	2 (16.66)	0	0	1 (8.33)	0
Autres éruptions cutanées inflam.	4 (40)	2 (20)	1 (10)	0	0	1 (10)	0	1 (10)	1 (10)
Naevus	4 (80)	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 6. Description des différents diagnostics dermatologiques en fonction des diagnostics hématologiques

Pour chaque éruption cutanée, nous avons étudié différents paramètres biologiques lorsqu'ils étaient mesurés : NFS, CRP, fonction rénale, bilan hépatique, examens bactériologiques, virologiques et fongiques. Nous avons pu retrouver des altérations de la numération formule sanguine dans 33 % des cas. Le plus souvent, on relevait une bicytopenie (54,2%) ou une thrombopénie (25,4%). Les patients présentant une anomalie

de la NFS présentait une pancytopénie dans 17 % des cas, une leucopénie isolée dans 1,7 % des cas, une anémie isolée dans 1,7 % des cas.

Une analyse de la CRP a été réalisée dans 184 cas. Elle était pathologique dans 26,6 % des cas.

- Comprise entre 3 et 50 mg/l dans 21 cas (11,4%)
- Comprise entre 51 et 100 mg/l dans 10 cas (5,4%)
- Comprise entre 101 et 150 mg/l dans 7 cas (3,8%)
- Supérieure à 150 mg/l dans 11 cas (6%)

La créatinine était considérée comme anormale selon les valeurs du laboratoire dans 13,2 % des analyses réalisées.

La fonction hépatique était perturbée dans 15,8 % des cas. De plus, 20% des analyses de la GGT étaient pathologiques. La valeur était le plus souvent située entre 2 et 5 fois la normale (13,5 % des analyses). Trois analyses se situaient entre 6 et 10 fois la normale, 6 analyses entre 11 et 20 fois la normale et une analyse était supérieure à 40 fois la normale. Des élévations des transaminases ont été observées dans 20 % des cas concernant les ASAT et 7,5 % des cas concernant les ALAT. Les ASAT, lorsqu'elles étaient pathologiques, étaient en moyenne à 3,5 fois la normale et les ALAT à 3,3 fois la normale. La bilirubine totale était augmentée sur 15,6 % des prélèvements réalisés et en moyenne à 3,4 mg/dl.

Les analyses bactériologiques étaient réalisées dès que nécessaire lors d'une éruption cutanée. Sur la totalité des événements, 159 prélèvements bactériologiques étaient réalisés soit dans 60 % des cas. Dix-neuf prélèvements revenaient positifs à *Staphylococcus* spp. (11,9%), 4 prélèvements étaient positifs à *Enterobacter* spp. (2,5%), un prélèvement était positif à *Streptococcus* spp et un autre à *Pseudomonas aeruginosa*.

Au niveau virologique, 20,8% des prélèvements réalisés étaient positifs. Ils étaient le plus souvent positifs à VZV (15,3%). On retrouvait aussi :

- HHV6 : 2 %
- HSV : 2 %
- EBV : 0,5 %
- VRS : 0,5 %
- HPV : 0,5 %

Nous avons pu comptabiliser 14 prélèvements fongiques positifs. Douze d'entre eux étaient positifs pour *Candida* spp, un prélèvement était positif à *Microsporum Canis* et un autre à *Malassezia furfur*.

Parmi les examens réalisés, nous avons également comptabilisé le nombre de biopsies et exérèses de lésions réalisées. Sur 264 évènements cutanés, Il a été réalisé une biopsie ou exérèse dans 11,4 % des cas. Les circonstances les plus souvent associées aux prélèvements étaient : un diagnostic incertain de GVH, une ablation de *Molluscum contagiosum*, une exérèse de naevus.

Nous nous sommes également intéressés aux signes cliniques associés aux éruptions cutanées. Nous avons pu recenser 60 épisodes de fièvre signalés, soit 31,4 %, et 4 épisodes signalés d'adénopathies (2,9%) accompagnant une éruption cutanée.

Les traitements reçus par les patients se divisaient en plusieurs catégories. Nous avons recensé dans notre étude les patients recevant une corticothérapie, une photothérapie, des soins locaux, une modification ou initiation d'immunosuppresseurs, des antiviraux, des antibiotiques et des anticorps monoclonaux.

- Une corticothérapie était initiée dans 40,8 % des cas. Ces patients ont reçu dans 14,7 % des cas une corticothérapie locale, 20 % des cas une

corticothérapie systémique et dans 6 % des cas une corticothérapie locale et systémique.

- Concernant la photothérapie, les patients recevaient un traitement par photophérèse ou par UVB. On retrouvait 13 évènements (4,9%) ayant été traités comme tel.
- Les soins locaux étaient dispensés dans 57,4 % des cas.
- Une introduction ou une modification du traitement immunosuppresseur était initiée dans 12,5 % des cas. Il s'agissait principalement de traitements par : acide mycophénolique (0,4%), tacrolimus (2,3%), ciclosporine (7,2%), association de plusieurs immunosuppresseurs (2,6%)
- Les traitements par anticorps monoclonaux concernaient 9,4 % des patients et comprenaient : rituximab (0,8%), imatinib (1,1%), autres immunosuppresseurs (4,5%), plusieurs anticorps monoclonaux (2,3%) basiliximab (0,8%)
- Des traitements anti-infectieux ont été délivrés dans près d'un tiers des cas (27,6%). On compte 15,5 % d'éruptions cutanées traitées par antiviraux et 12,1 % des éruptions traitées par antibiothérapie.

Les différentes classes de traitements (corticothérapie, soins locaux, photothérapie, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux) ont été décrites en fonction de leur prescription dans la GVH aiguë (Fig 7.), GVH chronique (Fig 8.) et dans la toxidermie (Fig 9). Nous avons choisi d'étudier les traitements de la GVH aiguë et chronique afin de vérifier s'il existait une répartition différente des traitements en fonction du caractère aiguë ou chronique. Nous avons également choisi d'observer les traitements reçus par les patients présentant une toxidermie car il existe de nombreux protocoles de traitements pouvant varier en fonction des centres.

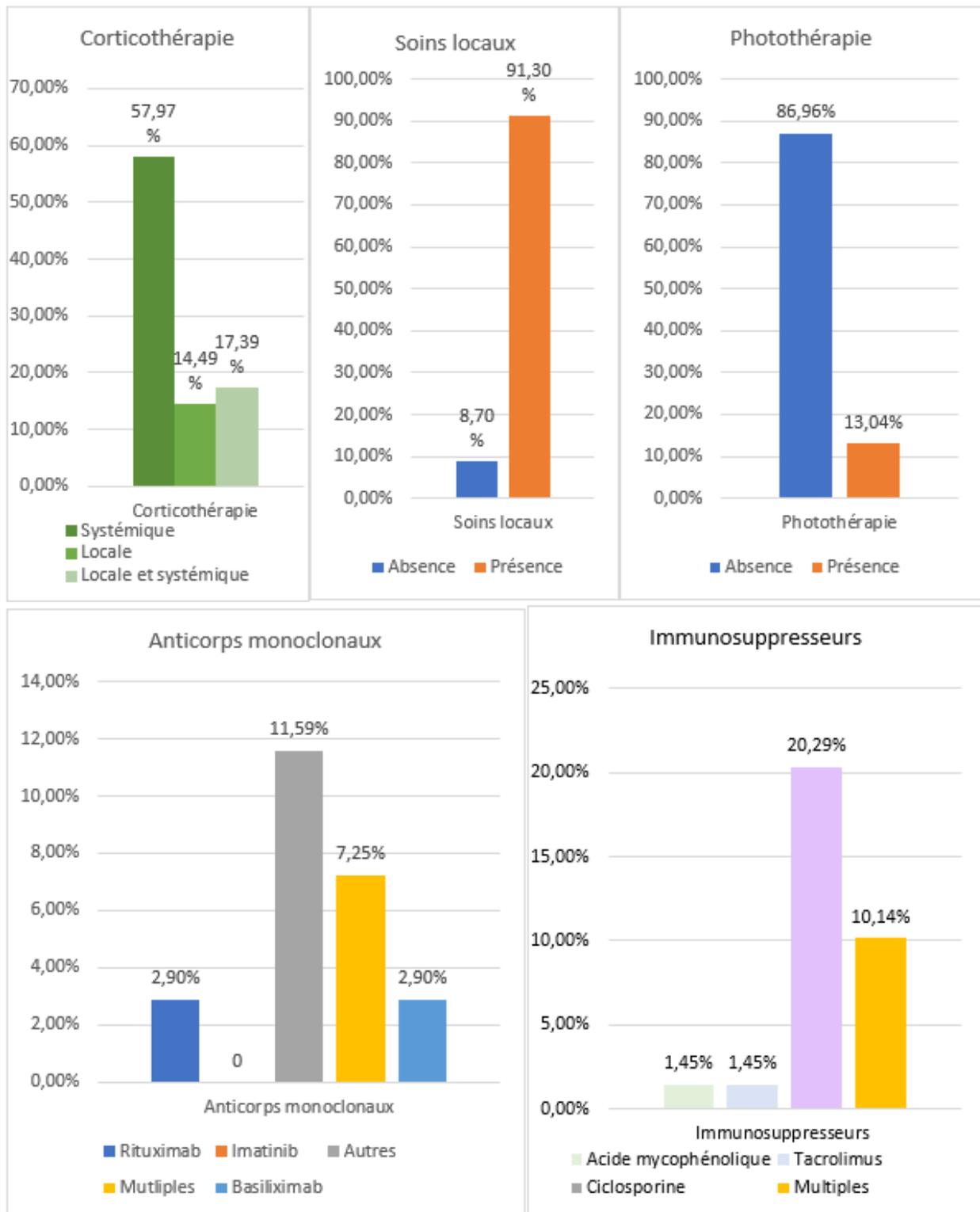


Fig 7. Description des différentes classes de traitements dans la GVH aiguë

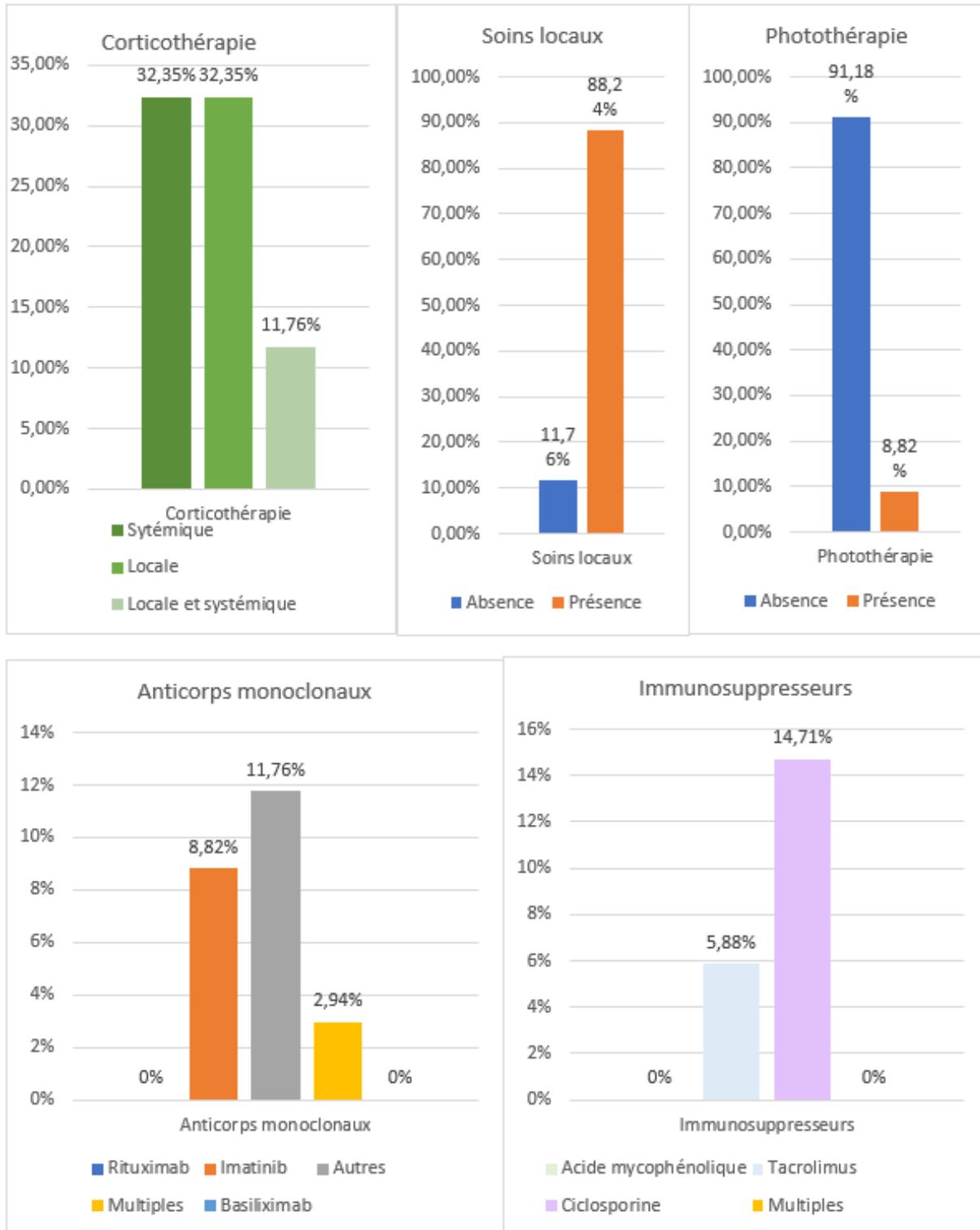


Fig 8. Description des différentes classes de traitements dans la GVH chronique

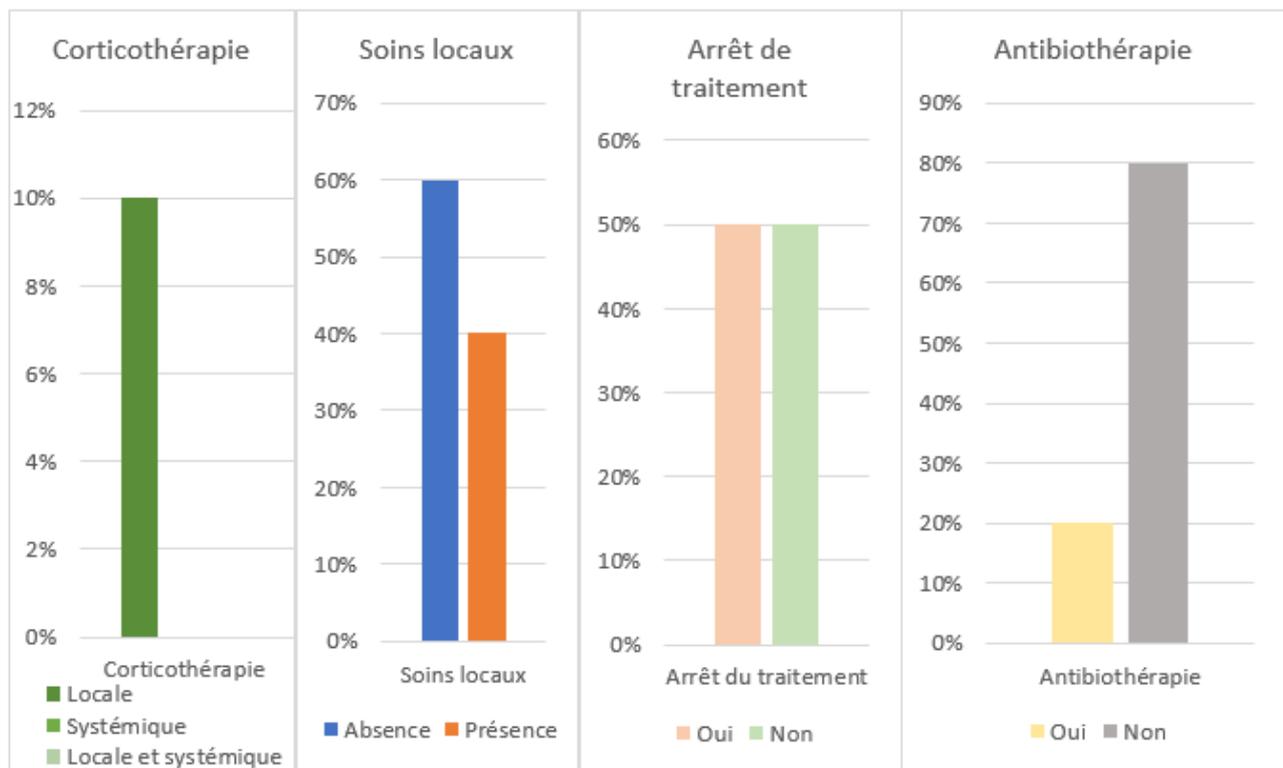


Fig 9. Description des différentes classes de traitements dans la toxidermie

L'évolution des patients a été surveillée sur différents paramètres. Nous avons relevé tout d'abord l'évolution à un an des patients sur le plan dermatologique. A un an, il persistait chez 42,8 % des patients un examen clinique dermatologique anormal. Puis, le suivi de ces patients nous a permis d'établir une surveillance de l'évolution cutanée de ceux-ci. Les éruptions cutanées duraient en moyenne 739 jours (médiane 40 jours, minimum 1 jour, maximum 4567 jours).

Sur le plan hématologique, l'évolution des patients a été surveillée jusqu'à ce qu'ils soient perdus de vue ou jusqu'à leur décès. On a donc pu comptabiliser en novembre 2022, 32 décès sur 148 patients (soit 21,6%) et deux patients perdus de vue.

Nous avons étudié la survie globale de cette population ainsi que le délai d'apparition des événements cutanés post-greffe.

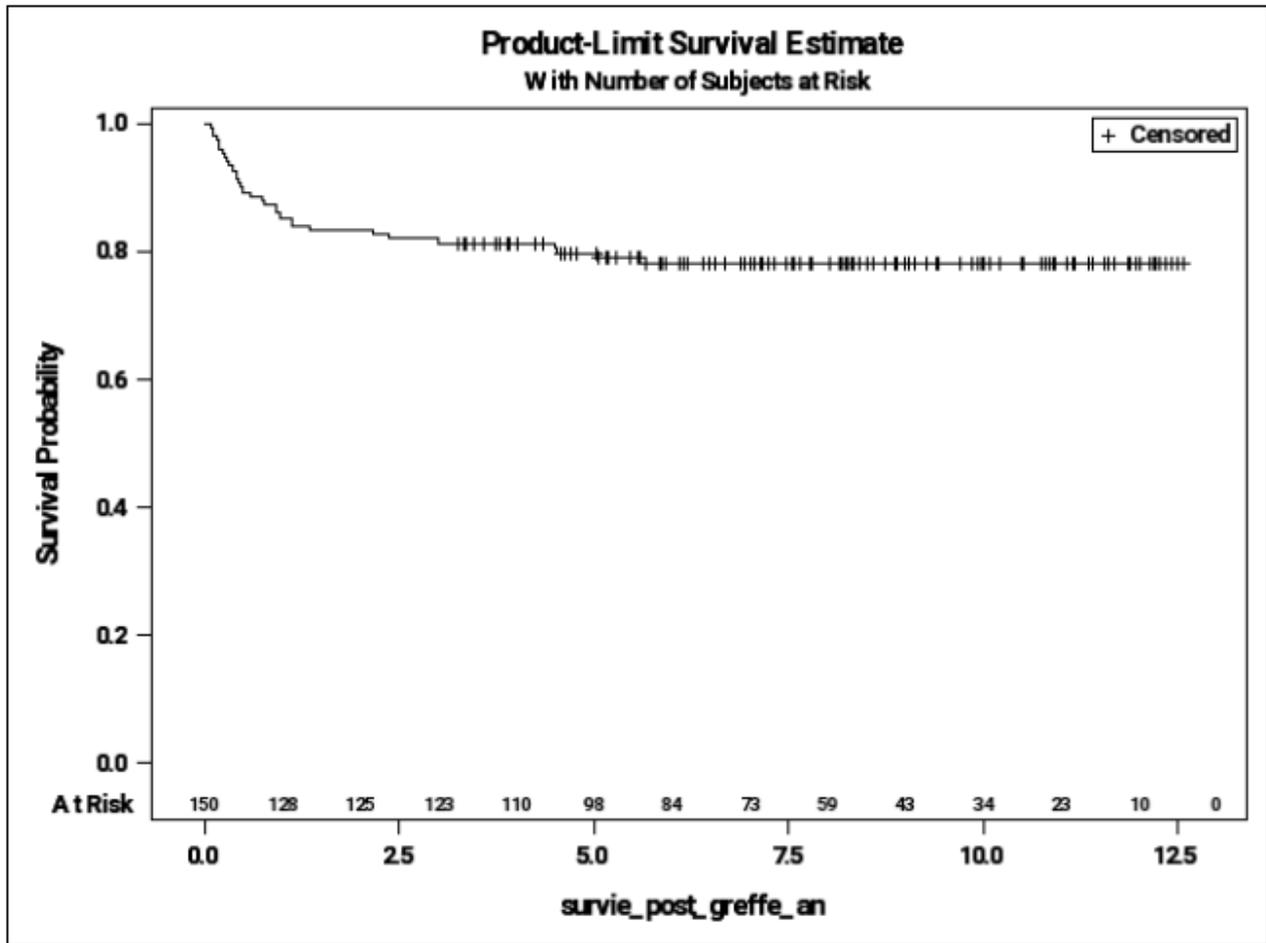


Fig 10. Courbe de survie globale de la population entre la date de greffe et le 30/11/2022

On peut observer sur cette courbe de survie que le taux de survie globale de la population est d'environ 78 % à 12 ans post-greffe. Le taux de mortalité à 1 an d'environ 14,7 % est le plus élevé. Celui-ci ralentit par la suite et se situe à 16,7 % à 2 ans, 18,7 % à 3 ans, 20,2 % à 5 ans et se stabilise à 21,9 % à partir de 6 ans post-greffe.

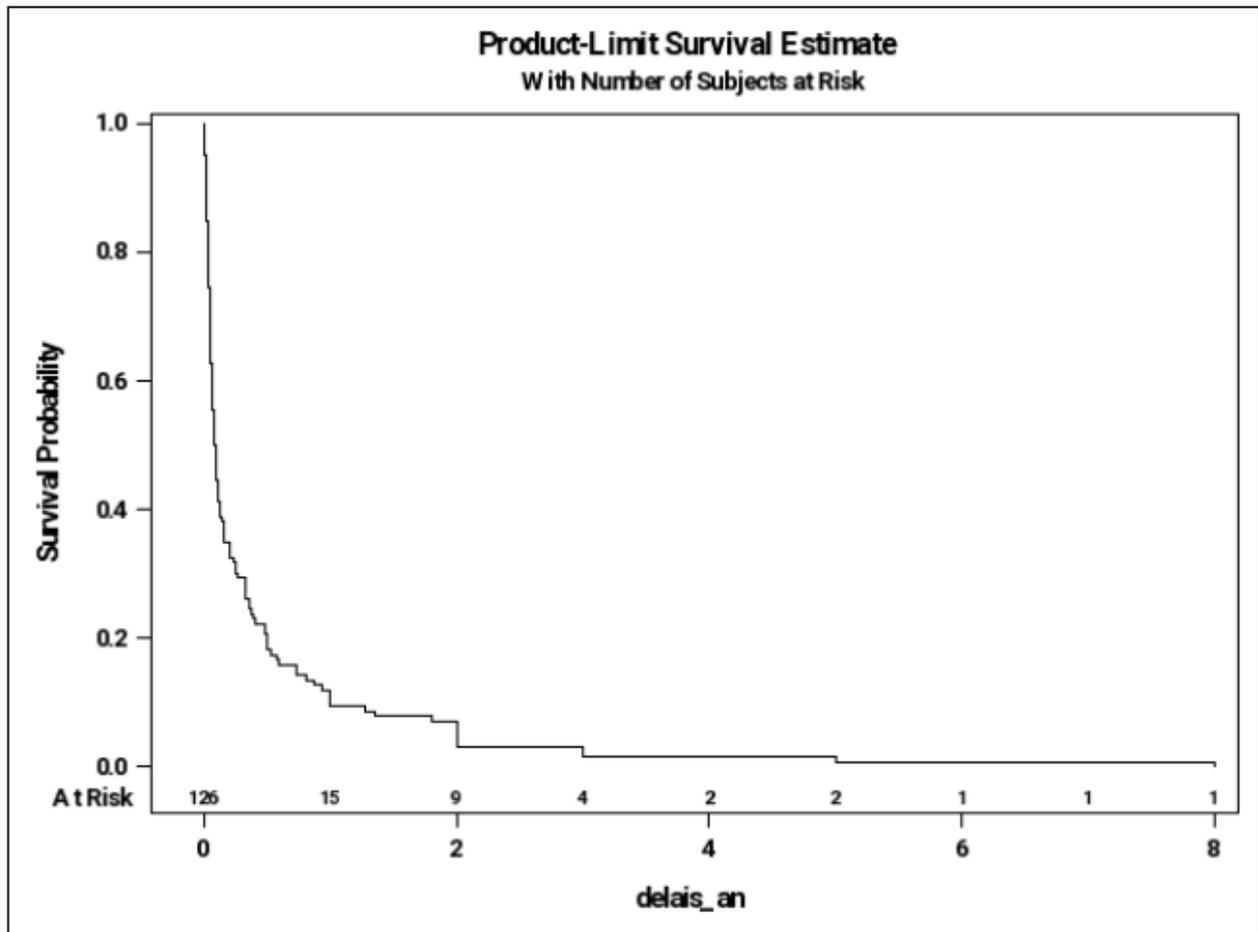


Fig 11. Délais d'apparition des évènements cutanés à partir de la greffe de CSH

Nous avons analysé le délai d'apparition des évènements cutanés dans la population d'étude à partir du J0 de la greffe. On peut remarquer sur cette courbe de survie que les évènements se passent le plus souvent dans les trois premiers mois post-greffe (70,1 % des évènements). On observe par la suite que 81,9 % des patients ayant présenté un évènement cutané auront déclaré celui-ci dans les 6 mois. Puis les évènements seront moins fréquents par la suite. On atteint un plateau à partir de 5 ans post-greffe, où la quasi-totalité des patients (99,2%) auront déclaré cet évènement cutané.

4) DISCUSSION

Notre étude a porté sur 150 patients greffés dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Lille entre 2009 et 2019.

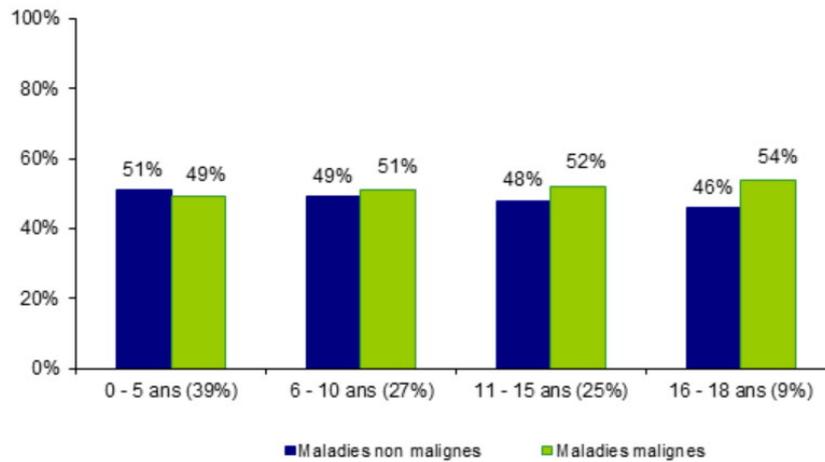
4.1 La greffe de cellules souches hématopoïétiques pédiatriques

4.1.1 La population greffée

La greffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie est un traitement de plus en plus évident dans l'arsenal thérapeutique proposé aux patients. Elle est utilisée surtout en onco-hématologie et immunologie. Selon le rapport de l'EBMT « *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT : monitoring of activities and trends over 30 years* », le nombre d'enfants (<18 ans à la greffe) transplantés en Europe en 2019 était de 5189 (3990 allogéniques et 1199 autologues) (1). Ici, nous nous intéresserons aux patients allogreffés sur le CHU de Lille entre 2009 et 2019.

L'âge moyen d'inscription sur registre à la recherche d'un donneur non apparenté est de 7,6 ans en France selon le rapport annuel de 2021 de l'agence de biomédecine. L'âge moyen lors de la greffe est de 8 ans.

Les principales indications de greffe allogénique en onco-hématologie en France en 2021 sont réparties presque équitablement entre les pathologies malignes et non malignes (2) (Fig12) :



Source : Base ProMISe (extraction du 7 juin 2022)

Fig 12. Répartition des pathologies malignes et non malignes selon l'âge dans les indications d'allogreffes de CSH pédiatriques (figure issue du rapport de l'ABM, 2022)

Concernant les pathologies malignes, les principales indications sont (Fig 13) :

- La leucémie aiguë lymphoblastique
- La leucémie aiguë myéloblastique

En règle générale, la leucémie aiguë lymphoblastique est largement plus représentée chez l'enfant que chez l'adulte. Celle-ci se place au premier rang des leucémies aiguës pédiatriques dans le monde (4-5). Le pronostic est également plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte.

Il existe également une utilisation de plus en plus large de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémoglobinopathies, maladies métaboliques et déficits immunitaires.

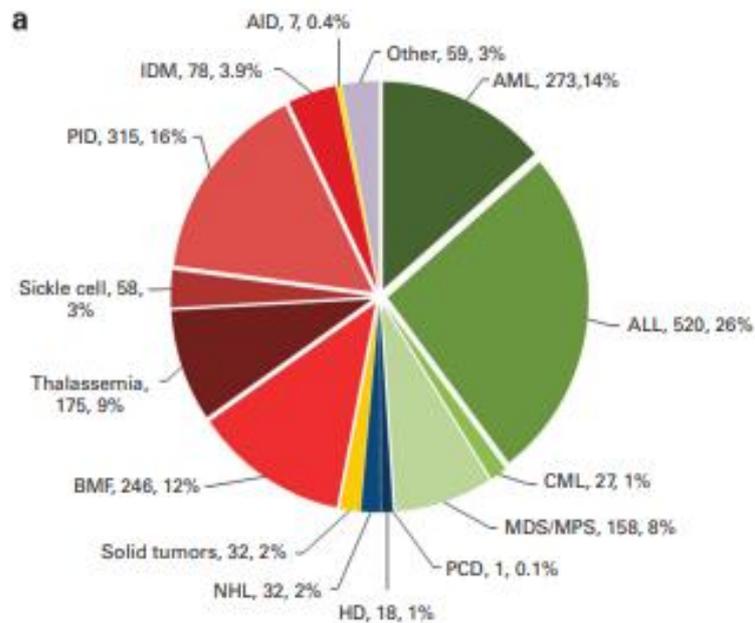


Fig 13. Répartition des indications d'allogreffe en 2012 en Europe (figure issue de Passweg et al., 2014) (3) AID: autoimmune disease, ALL : acute lymphoblastic leukemia, AML : acute myeloid leukemia, BMF : bone marrow failure, CML : chronic myeloid leukemia, HD : Hodgkin's disease, IDM : inherited disorders of metabolism, MDS : myelodysplastic syndrome, MPS : myeloproliferative syndrome, NHL : non-Hodgkin's lymphoma, PCD : plasma cell disorder, PID : primary immunodeficiency.

4.1.2 Définitions et principes de la greffe de CSH

L'hématopoïèse se définit par la genèse et le renouvellement des cellules du sang (6). Ce processus continu est possible grâce aux cellules souches et à leurs particularités. En effet, celles-ci ont le pouvoir de se renouveler très rapidement et peuvent se différencier en n'importe quelle cellule de l'organisme. Les cellules passeront par différents stades ; multipotent, oligopotent, et enfin unipotent. Les cellules unipotentes correspondent aux cellules circulantes du sang. Étant donné leur caractère multipotent, les cellules souches sont donc les seules à être utilisées pour être greffées.

Il existe différents types de greffes de cellules souches hématopoïétiques. On distingue tout d'abord la greffe autologue de la greffe allogénique.

- La greffe autologue consiste en un prélèvement de CSH chez le patient lui-même par cytophérèse, qui lui seront réinjectées après une chimiothérapie intensive. Dans ce cas, le donneur et le receveur étant le même patient, il n'existe pas de risque de rejet de greffe ou de GVH (maladie de greffon versus hôte).
- La greffe allogénique ou allogreffe est une greffe de CSH prélevées chez un donneur compatible apparenté ou non, et injectées chez le patient après un conditionnement (voir paragraphe 4.1.5). Elle permet à la fois une forte toxicité sur les cellules tumorales par le conditionnement puis, une reconstitution hématopoïétique et immunologique. Il existe cependant ici un risque de GVH ou de rejet de greffe en fonction de la compatibilité.

4.1.3 Choix du donneur

Le choix du donneur se fonde surtout sur le système HLA. Le complexe HLA ou *human major histocompatibility complex* correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain. Il est codé par des gènes se trouvant sur le bras court du chromosome 6. Il est nécessaire dans la présentation des molécules de surface appelées peptides antigéniques aux lymphocytes T. Il existe deux principaux groupes présentant ces antigènes : classe I et II. La classe I du complexe HLA est elle-même divisée en plusieurs régions ou loci : HLA -A, HLA-B, HLA-C. Il en est de même pour la classe II (8) comme illustré en figure 14. Pour la sélection d'un donneur lors d'une allogreffe, il sera surtout pris en compte les classes I et II.

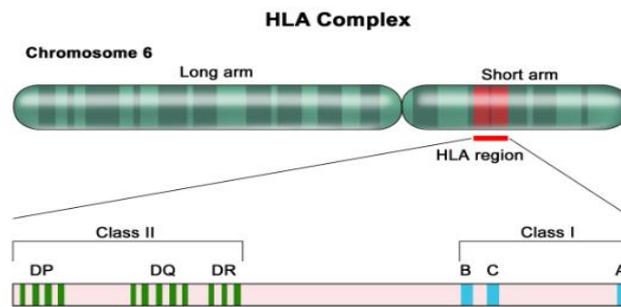


Fig 14. Représentation du complexe HLA sur le bras court du chromosome 6 (figure issue *PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2022*) (7)

La notion de compatibilité réside dans le nombre d'allèles identiques chez le donneur et le receveur. Elle sera évaluée sur 10 allèles. Ainsi une compatibilité maximale sera de 10/10. Il peut être également toléré quelques légères différences ou « mismatch » allant jusqu'à 5/10.

Le donneur sera tout d'abord recherché au niveau intra-familial. Dans ce cas, la greffe peut être :

- géno-identique si le donneur est totalement compatible avec le receveur soit une compatibilité 10/10
- Haplo-identique dans le cas d'une compatibilité 5/10.

S'il n'existe pas de donneur familial compatible, la recherche sera effectuée dans des registres nationaux ou internationaux gérés par l'agence de biomédecine. Dans ce cas, la greffe peut être phéno-identique lors d'une compatibilité 10/10, ou comporter des « mismatches », si celle-ci est inférieure à 10.

Idéalement, si les conditions le permettent, le donneur sera également sélectionné sur d'autres critères : l'âge du donneur, le statut vis à vis du cytomégalo virus, le groupe sanguin, le sexe et la parité. Ces critères restent facultatifs.

4.1.4 Recueil des cellules souches hématopoïétiques

Il existe trois types de recueil des cellules souches hématopoïétiques. On distingue le recueil de moelle osseuse, le recueil de cellules souches périphériques et le recueil de sang de cordon.

- La greffe de CSH issues de recueil de moelle osseuse est la méthode la plus utilisée en pédiatrie car c'est celle qui offre moins de risque de complication. Le recueil se déroule sous anesthésie générale. On prélève grâce à un trocart de la moelle osseuse au niveau des crêtes iliaques, car c'est un os spongieux riche en cellules souches hématopoïétiques. Un volume minimal est requis (environ 3×10^8 cellules nucléées par kg de poids du receveur). Cette technique présente comme avantage un risque modéré de GVH aiguë et chronique et d'infections post-greffe. Le temps de reconstitution immunologique est lui aussi modéré à bas. En revanche, la moelle osseuse est moins riche en cellules T et CD34+, que les cellules souches périphériques.
- La greffe de CSH issues de recueil de cellules souches périphériques reste la plus commune chez l'adulte en raison de la facilité de prélèvement. En effet, il se pratique sans anesthésie générale, à l'aide d'une voie veineuse en lien avec les centres d'aphérèse. Un traitement par facteurs de croissance G-CSF est nécessaire au préalable pour favoriser la mobilisation des cellules souches. Le prélèvement des cellules se fait par cytophérèse. La cytophérèse est une méthode qui permet la récupération des cellules souches par centrifugation tout en restituant plasma et hématies au patient. Ainsi, le greffon contient plus de cellules T et cellules CD34+, mais le risque de GVH est plus élevé.
- Le recueil de sang de cordon est la technique la plus récente. La première greffe de sang placentaire a eu lieu en 1988 en France par le Pr Gluckman. Le recueil est effectué à l'accouchement par ponction du cordon ombilical. Il est nécessaire

d'obtenir 2×10^7 cellules nucléées par kg de poids du receveur. Cette technique a l'avantage de présenter un risque de GVH plus bas que les autres et de nécessiter une moins grande compatibilité entre le donneur et le receveur. En revanche, elle contient peu de cellules T et CD34+ et présente un risque plus élevé d'infections.

4.1.5 Conditionnement

Toute greffe de cellules souches nécessite au préalable une étape nommée le conditionnement. Il existe différents types de conditionnement : myélo-ablatif, non myélo-ablatif ou d'intensité réduite. Le conditionnement est une étape pré-greffe qui permet d'instaurer une aplasie médullaire. Son but est à la fois antitumoral et immunosuppresseur. Il va permettre de détruire les cellules tumorales de la moelle malade du receveur. Il va également avoir une action immunosuppressive chez le receveur pour limiter le risque de rejet du greffon. Le conditionnement se déroule en général quelques jours avant la greffe de cellules souches dans un environnement protégé. Il peut associer chimiothérapie et irradiation corporelle totale. Le choix d'un protocole ou l'autre va dépendre de l'indication, des comorbidités et des caractéristiques du donneur. En effet les bénéfices et risques liés à un conditionnement plus ou moins fort doivent être mesurés. Un conditionnement intense permet une cytotoxicité plus forte et donc une meilleure prise de greffe mais peut présenter des effets secondaires généraux et prolongés chez l'enfant. (9).

Quelques jours après le conditionnement, aura lieu la greffe de CSH. Peuvent s'en suivre, un grand nombre de complications dont les éruptions cutanées que nous étudierons ici.

4.2 Classification des éruptions cutanées

4.2.1 Éruptions cutanées d'origine infectieuse

Parmi les différentes éruptions cutanées post-greffe retrouvées, les éruptions d'origine infectieuse occupent une place majeure chez l'enfant. On les classe en éruptions d'origine virale (10), bactérienne et fongique. L'immunosuppression post-greffe crée une porte d'entrée particulière pour les infections cutanées opportunistes. Un traitement prophylactique par antiviraux et antibiotiques est toutefois administré de façon systématique.

- L'Epstein-Barr virus (EBV) se manifeste par un exanthème morbilliforme. L'exanthème peut être aspécifique dans de nombreux cas. Dans le cadre d'une éruption à EBV post-greffe, il peut s'agir d'une réactivation de celui-ci. En effet, dans les pays industrialisés, 95 % des adultes sont séropositifs pour l'EBV avec un pic d'incidence entre 15 et 25 ans. Le diagnostic se fait sur sérologies ou MNI test. (11)

- Le cytomégalovirus donne des présentations différentes selon le statut immunitaire du patient. Chez l'immunodéprimé, il existe souvent une atteinte multiviscérale avec rash aspécifique et diffus. Le diagnostic se fait sur sérologie, PCR ou test d'avidité, et plus particulièrement, sur les tissus atteints chez l'immunodéprimé. (12-13)

- L'Human herpes virus 6 ou HHV6 peut être transmis lors de transplantations. La primo infection se manifeste en général par une fièvre importante avec un rash maculo-papuleux du visage et du tronc. On peut aussi noter des cas d'éruptions cutanées plutôt morbilliformes. Chez l'enfant greffé de moelle osseuse, on peut observer des réactivations de l'HHV6 dans environ 30 à 45 % des cas. Il a été rapporté des cas de GVH. (14-15).

- L'HSV ou Herpes simplex virus est un virus à ADN double brin qui appartient à la famille des Herpes viridae. Il existe deux principaux types antigéniques : HSV-1 et HSV-2. Dans le cas d'une immunodépression, les infections sont presque toujours dues à HSV1 et peuvent provoquer des lésions nécrotiques, étendues et persistantes avec atteintes viscérales. Les récurrences seront atypiques, prolongées et peuvent se manifester par des ulcérations torpides à fond nécrotique. Elles peuvent s'associer à des atteintes neurologiques, hépatiques et respiratoires (16-17). Chez l'immunodéprimé, le diagnostic se fait par culture virale et recherche d'antigènes (immunofluorescence ou ELISA).

- Le Varicella zoster virus (VZV) se manifeste chez l'immunodéprimé plus facilement par des formes graves, étendues, ulcéro-nécrotiques avec atteintes viscérales (pulmonaires, neurologiques) (18-19). Le zona, chez l'enfant immunodéprimé, peut se manifester par des lésions ulcéro-hémorragiques, nécrotiques, qui peuvent se bilatéraliser, voire se généraliser avec atteintes viscérales graves.

Les éruptions cutanées d'origine bactérienne en période post-greffe sont principalement dues aux staphylocoques et streptocoques. Du fait de ce terrain immunodéprimé, on peut aussi observer des infections cutanées plus profondes (20), étendues et à germes opportunistes, et parfois résistants comme le *Pseudomonas aeruginosa*. Ce germe est particulièrement pourvoyeur d'ecthyma gangrenosum (21). On retrouve notamment des dermo-hypodermes nécrosantes (fasciites nécrosantes), des furonculoses compliquées, ecthyma gangrenosum, abcès profonds, ...

Les lésions cutanées retrouvées sont des placards érythémateux extensifs avec parfois ulcérations profondes et/ou nécrosantes. Le diagnostic se fera sur prélèvements superficiels et/ou profonds des lésions cutanées. Le traitement nécessitera des antibiothérapies systémiques et larges spectres (20).

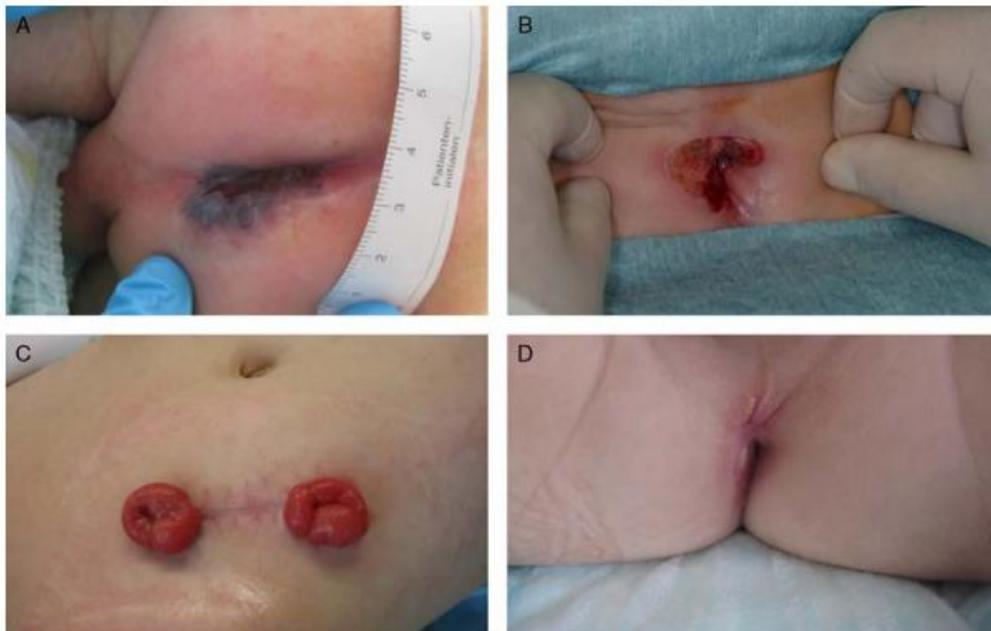


FIGURE 1. A, Typical clinical features of ecthyma gangrenosum. B, After 16 days, a first local debridement had to be performed. C, Because of a massive progression of the perianal lesion, a dismembered colostomy was performed. D, Soon after, the patient showed progressive perianal healing.

Fig 15. Progression d'un ecthyma gangrenosum ayant nécessité une colostomie (figure issue de Vuille-dit-Bille et al. 2016) (22)

Les éruptions cutanées d'origine fongique sont favorisées par le contexte d'immunosuppression et d'alitement prolongé pouvant provoquer un phénomène de macération avec chaleur et humidité. Les infections cutanées fongiques les plus retrouvées sont les dermatophytoses et les candidoses. Les infections fongiques systémiques à point de départ cutané sont quasi exclusivement retrouvées chez l'enfant immunodéprimé. Elles peuvent atteindre presque tous les organes et mettre en jeu le pronostic vital (23). Selon Ducassou et al dans une étude française portant sur les enfants traités selon le protocole ELAM 02 entre 2005 et 2011, la prévalence des infections fongiques invasives était de 6,7 % (24-25). Elles sont toutes favorisées par un terrain immunodéprimé. Les candidoses sont des infections dues à des levures du genre *Candida* sp. Dans ce contexte, elles sont très souvent retrouvées au niveau buccal et peuvent être un problème majeur. En effet elle favorise la dénutrition en provoquant des douleurs buccales intenses et une perte de goût.

Selon Mendonça et al, la présence de candida spp, serait associée de façon significative à des formes plus graves de mucite (26).

4.2.2 Éruptions cutanées d'origine inflammatoires

Les dermatoses d'origine inflammatoire sont souvent retrouvées chez les enfants après greffe de CSH. On retrouve principalement parmi elles, la dermatite atopique (27), le psoriasis (28) et l'acné.

La dermatite atopique est une des dermatoses inflammatoires les plus courantes. Elle est présente chez environ 20 % des enfants (27). Chez l'enfant immunodéprimé, il n'est pas retrouvé de lien significatif entre dermatite atopique et immunodépression, mais il existe beaucoup de facteurs de stress capables de favoriser l'apparition de celle-ci ou de l'entretenir. Dans un contexte post-greffe de CSH, son principal diagnostic différentiel est la GVH.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire et multifactorielle atteignant entre 0 et 1,37 % des enfants (28). Elle comporte notamment une hypothèse immunologique faisant intervenir une stimulation des lymphocytes T CD4. Dans le contexte de greffe, il peut se manifester sous différentes formes et est aussi favorisé par un stress ou une agression cutanée.

4.2.3 Complications immunologiques et maladie du greffon versus hôte (GVH)

La maladie du greffon versus l'hôte ou GVH est une des principales complications des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Il existe plusieurs entités de GVH pouvant en fait s'intriquer entre elles. On distingue surtout la GVH aiguë et la GVH

chronique, mais il existe également des formes telles que la « *late onset GVH* » ou GVH aiguë persistante, et « *L'overlap syndrom* » ou syndrome de chevauchement. Elles se distinguent sur la chronologie des symptômes : la GVH aiguë apparaît avant 100 jours post-greffe et la GVH chronique après 100 jours. En réalité, la distinction entre GVH aiguë et chronique peut se faire sur d'autres caractéristiques. La late onset GVH se définit comme une GVH aiguë apparaissant plus de 100 jours après la greffe et l'overlap syndrome comme une GVH partageant les caractéristiques de la GVH aiguë et chronique. L'incidence de la GVH aiguë et chronique est très variable en fonction de la pathologie, du conditionnement de la greffe, des comorbidités, du donneur et du type de greffe. De manière générale, on estime l'incidence cumulée de la GVH aiguë et chronique entre 20 et 50% (29-32).

On compte parmi les facteurs de risque d'apparition d'une GVH aiguë : l'existence d'un mismatch HLA à la greffe, l'âge du receveur, une différence de sexe entre donneur et receveur, la source de CSH et le conditionnement reçu (33). On retient des facteurs de risque de développement d'une GVH chronique différents puisqu'il s'agit plutôt de l'âge du receveur et d'un antécédent de GVH aiguë. Le type de greffe et la source de CSH influencerait également celle-ci (33,39).

Table 2. Classifications of acute and chronic GVHD (Adapted from Filipovich *et al.* 2005) [6].

Category		Time of Symptoms After HSCT	Acute GVHD Features Present?	Chronic GVHD Features Present?
Acute	Classic acute GVHD	≤100 days	Yes	No
	Persistent, recurrent, or late-onset acute GVHD	>100 days	Yes	No
Chronic	Classic chronic GVHD	No time limit	No	Yes
	Overlap syndrome*	No time limit	Yes	Yes

*Overlap syndrome refers to the condition in which one or more features of acute GVHD are present in a patient who meets diagnostic criteria for chronic GVHD [4].

Tableau 7. Classification des GVH aiguë et chronique en fonction de la chronologie d'apparition des symptômes. (Tableau issue de Connie R Shi et al, 2017) (29)

La physiopathologie de la GVH aiguë comprend plusieurs phases. Tout d'abord, le conditionnement crée un milieu pro-inflammatoire provoquant la sécrétion des interleukine 1 et TNF alpha ou orage cytokinique. Puis, en période post-greffe, les incompatibilités HLA entre donneur et receveur stimulent les lymphocytes T du donneur. Les cellules présentatrices d'antigènes du receveur vont activer les cellules T du donneur. Les lymphocytes activés vont migrer dans les tissus cibles et induire des dommages par apoptose cellulaire. Ceux-ci sont majorés par la sécrétion d'interleukine et TNF alpha.

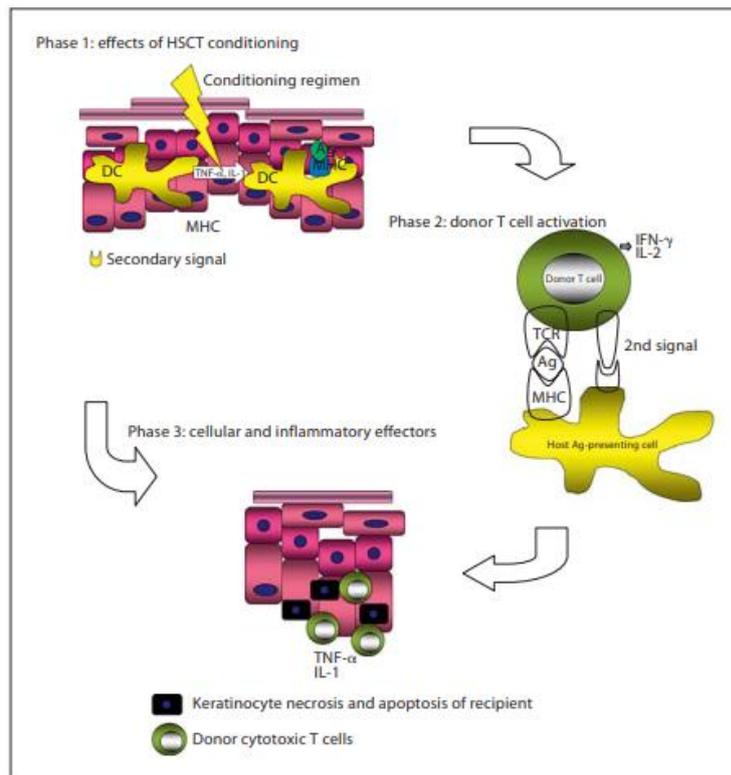


Fig 16. Représentation schématique des trois phases de la physiopathologie de la GVH aiguë (figure issue de Häusermann P, et al, 2008) (33)

La GVH chronique se divise aussi en trois phases. Premièrement une inflammation aiguë médiée par l'immunité innée puis une dysrégulation des cellules T et B par l'immunité adaptative provoque la chronicisation de celle-ci. Enfin, les cellules T activées secrètent des cytokines pro-inflammatoires responsables d'une transformation des fibroblastes en myofibroblastes.

Cliniquement, la GVH aiguë provoque un rash érythémateux morbilliforme dans les premières semaines suivant la greffe. Il débute aux paumes et plantes, à la face et au tronc, puis peut se généraliser. Ses principaux diagnostics différentiels sont la toxidermie et l'éruption virale. On peut aussi retrouver des formes avec érythrodermie et des éruptions bulleuses mimant des chocs toxiques avec atteintes muqueuses. Il existe de plus rares formes pseudo psoriasiques.



Fig 17. Illustration d'un rash morbilliforme sur le membre supérieur dans un contexte de GVH aiguë. (Figure issue de Connie R. Shi et al, 2017)(29)

La GVH est classée en stade et grade en fonction de sa sévérité. La classification en stades s'établit sur le pourcentage atteint de la surface cutanée, le taux de bilirubine et l'atteinte intestinale. Le grade sera attribué en fonction des stades d'atteinte des différents organes touchés.

Stade	Surface cutanée atteinte	Bilirubine (mg/l)	Atteinte digestive
0	Absence de rash	<2	<500ml/j ou nausées
1	Atteinte <25 % SC	2-3	500-999 ml/j
2	Atteinte entre 25 et 50 % SC	3,1-6	1000-1500 ml/j
3	Atteinte >50 % SC	6,1-15	>1500ml/j
4	Érythrodermie et nécrolyse épidermique	>15	Douleur abdominale sévère avec ou sans iléus

Tableau 8. Stades des atteintes de la GVH.

La GVH chronique peut prendre également différents aspects cliniques. Dans un premier temps, on retrouve le plus souvent une xérose cutanée, une ichtyose ou une kératose pileaire (29,34,35).

Puis, les lésions caractéristiques peuvent prendre plusieurs aspects. Elles peuvent être présentes seules ou en association. On peut observer des lésions d'hypo- et hyperpigmentation avec atrophie cutanée et télangiectasies appelées poïkilodermie. Chez l'enfant, il peut être retrouvé des lésions lichénoïdes papuleuses érythémateuses ou violacées et parfois une sclérose cutanée localisée ou étendue (35). Une association de toutes ces formes est possible. La sclérose cutanée peut parfois rester localisée à la partie superficielle des téguments ou les atteindre plus en profondeur se rapprochant plus d'un lichen sclérotique ou d'une morphée. Si elle atteint le derme et les fascias, elle peut provoquer des équivalents de fasciites avec rétractions handicapantes et douleurs. La GVH chronique atteint également les ongles, cheveux et muqueuses.

Il existe plusieurs lignes de traitement actuellement pour la GVH. Le traitement de première intention est la corticothérapie locale et/ou systémique à la dose d'environ 1-2 mg/kg/jour et les soins locaux. Les secondes lignes de thérapie regroupent le tacrolimus, la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou des anticorps monoclonaux comme l'imatinib, le rituximab, l'infliximab ou l'alemtuzumab. On peut également recourir à des traitements annexes comme la photothérapie (36,38,39).

En cas de GVH réfractaire, il est parfois proposé aux patients la photophérèse extracorporelle qui consiste en une immunomodulation des cellules par passage devant un agent photoactif.

On compte également dans les complications immunologiques, le syndrome de prise de greffe. Son incidence est de 7 à 21 % des enfants greffés de CSH. Entité plus amplement connue chez l'adulte, il s'agit d'un rash maculo-papuleux accompagné de fièvre et d'une augmentation de la perméabilité capillaire généralisée pouvant entraîner œdèmes diffus, diarrhées, insuffisance respiratoire aiguë. On retrouve des infiltrats en verre dépoli et un épaississement des septas au scanner thoracique. Il apparaît au moment de la régénération des polynucléaires neutrophiles. Histologiquement, on retrouve un infiltrat de lymphocytes périvasculaire superficiel et une vacuolisation de l'interface dermo-épidermique. Son principal diagnostic différentiel est la GVH aiguë. Son traitement de première intention associe corticothérapie et soins locaux.

4.2.4 Effets cutanés des chimiothérapies

4.2.4.1 Toxidermies et allergies immédiates

Les toxidermies correspondent à des réactions allergiques retardées de type IV selon la classification de Gell et Coombs revisitée par Pichler. Le type I correspond à une allergie immédiate de type urticarienne ou anaphylactique médiée par les IgE (cf Fig 18). Elles sont les plus fréquemment rencontrées (40).

Dans le cadre des fortes doses de chimiothérapies et autres traitements reçus durant le conditionnement, pendant et après la greffe, il est fréquent d'observer des réactions allergiques immédiates et des toxidermies ou allergies de types retardées. Tous les médicaments peuvent être pourvoyeurs de réactions de type I, mais on retrouve le plus souvent chez l'enfant les bêtalactamines, le paracétamol et les AINS. Les agents les plus

fréquemment responsables de toxidermies sont la 6-mercaptopurine (6-MP), la bléomycine, la cytarabine, le docétaxel, la doxorubicine et le méthotrexate.

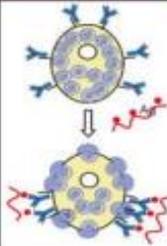
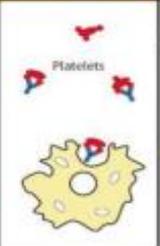
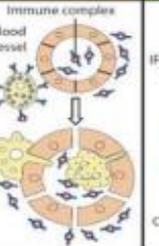
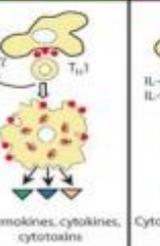
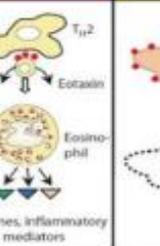
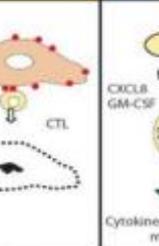
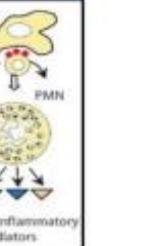
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Stevens-Johnson-Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, Fixed drug eruption, Hepatitis	Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Behçet's disease

Fig 18. Classification de Gell et Coombs revisitée par Pinchler

Les toxidermies ou réactions allergiques retardées de type IV peuvent être dues à de nombreux traitements, dont les antibiotiques, l'allopurinol, les sulfamides anti-bactériens, certains anti-épileptiques, la lamotrigine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans le cadre des chimiothérapies chez l'enfant, on a pu remarquer que certaines étaient responsables de différents tableaux cliniques. On distingue habituellement l'exanthème maculo-papuleux, l'érythème pigmenté fixe, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le DRESS (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) et le syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique.

L'exanthème maculo-papuleux est la toxidermie la plus fréquemment rencontrée en oncohématologie. Elle représente environ 35 % des hypersensibilités médicamenteuses (10). Elle se définit classiquement par une éruption cutanée maculo-papuleuse prédominant au niveau du tronc et de la racine des membres, légèrement prurigineuse et sans

décollement cutané. Elle apparaît en général entre 4 et 14 jours après la prise médicamenteuse. Il a également été rapporté des formes d'érythrodermie avec desquamation après traitement par agents alkylants (thiotepa, busulfan, carboplatine, cisplatine...), 6-MP, méthotrexate, bléomycine et docétaxel. (37,41-42)

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème pigmenté fixe sont plus rarement observés en réponse à une prise de chimiothérapie.

Le DRESS ou *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, est une toxidermie potentiellement grave (43). La physiopathologie chez l'enfant est encore mal connue, mais il semblerait que l'introduction de certains traitements provoque un état d'immunodépression avec hypogammaglobulinémie. Ces circonstances seraient propices à la réactivation de certains virus comme l'HHV6, l'HHV7, l'EBV et le CMV, qui provoqueraient les dommages tissulaires. Il est donc utile lors d'une suspicion de DRESS de réaliser des PCR virales. Les symptômes apparaissent en général entre 2 et 6 semaines après l'introduction des traitements (43). Cliniquement le DRESS se manifeste d'abord par une fièvre pouvant durer de plusieurs jours à plusieurs semaines. Selon une étude française sur 49 patients présentant un DRESS, il existe une éruption morbilliforme dans 67,3 % des cas, une éruption maculeuse dans 6,1 % des cas, et une érythrodermie dans 14,3 % des cas (44). L'érythème peut être associé dans 18,4 % des cas à des lésions purpuriques et dans 10,2 % des cas à des pustules. Le rash est souvent accompagné de prurit (67,3%), d'un œdème de la face (65,3%), d'une hépatosplénomégalie et d'adénopathies. Le diagnostic est clinique et peut être confirmé à l'aide du score REGISCAR.

On retrouve également des cas de syndrome de Lyell principalement en réponse à des traitements par analogues des pyrimidines ou agents alkylants. Les premiers symptômes peuvent apparaître dans le mois suivant l'administration du traitement. Le syndrome de Lyell est une toxidermie grave potentiellement létale (45).

4.2.4.2 Autres effets secondaires des chimiothérapies

Les chimiothérapies utilisées en onco-hématologie sont nombreuses et certaines d'entre elles sont particulièrement responsables d'effets secondaires cutanés plus ou moins graves :

- **L'érythème toxique à la chimiothérapie (syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire) :** Cet effet secondaire semble être dû à une excrétion des chimiothérapies par les glandes eccrines provoquant un effet cytotoxique (46). Les symptômes comprennent des lésions érythémateuses, parfois œdémateuses et douloureuses au niveau des paumes et plantes. On rencontre aussi des formes bulleuses. Ils apparaissent en général dans les semaines suivant l'introduction du traitement et sont résolutifs en 1 à 4 semaines. Parmi les chimiothérapies utilisées, les analogues des purines, le méthotrexate, les agents alkylants, les taxanes et certains anticorps monoclonaux sont plus souvent associés à cet effet secondaire.
- **La photosensibilité due aux chimiothérapies :** Le traitement le plus souvent en cause est le méthotrexate. Quelques jours après une exposition solaire, une réactivation de l'érythème et de l'œdème apparaissent aux endroits exposés au soleil.
- **L'érythème flagellé ou hyperpigmentation flagellée :** Cette éruption se manifeste dans les heures ou les mois suivants la prise de doxorubicine ou bléomycine. Elle se caractérise par un érythème ou une hyperpigmentation linéaire du tronc ou des membres pouvant s'accompagner de prurit (41).
- **Autres troubles pigmentaires :** Une étude réalisée à Istanbul entre 2018 et 2020, 4,2 % des enfants traités pour des cancers hématologiques ont présenté une hyperpigmentation. Cette hyperpigmentation était le plus

souvent retrouvée chez des patients traités par agents alkylants, mais on la retrouvait aussi lors de traitements par cyclophosphamide, hydroxyurée, procarbazine ou busulfan (47). Elle est retrouvée au niveau de la peau, des muqueuses et des ongles. Le principal facteur en cause serait une hyperstimulation des mélanocytes ou une hyperpigmentation post-inflammatoire, notamment retrouvée après les exanthèmes maculo-papuleux. Elle apparaît dans les semaines suivant la prise des traitements. On observe une résolution spontanée des symptômes dans les 6 à 12 mois après arrêt des traitements. À noter, le cas particulier de l'érythème pigmenté fixe, toxidermie sus-citée. Elle apparaît dans les 30 minutes à 8h après la prise de traitement sous forme de papules ou macules hyperpigmentées. Elle peut persister des mois voire des années.

- **Troubles des phanères** : Les troubles des phanères touchent quasiment tous les patients traités. Il peut s'agir d'anomalies du cheveu, de l'ongle ou des poils. Le cycle du cheveu se divise en plusieurs phases successives. Dans le cadre d'une greffe de CSH comportant chimiothérapies et/ou radiothérapie, ces phases vont subir un phénomène de synchronisation. L'action cytotoxique des traitements va entraîner un effluvium anagène massif. Le cuir chevelu humain comprenant environ 90 % de cheveux en phase anagène au même moment, l'arrêt de cette phase va entraîner une alopécie qui peut être transitoire ou devenir permanente. L'alopécie est considérée comme permanente si elle persiste après 6 mois d'arrêt de traitement. Le pourcentage de cils, sourcils, poils pubiens et axillaires à être en phase anagène est moindre expliquant la perte plus lente de ceux-ci. Concernant l'alopécie induite par la greffe de CSH, il existe en plus, un risque d'alopécie inflammatoire due à la GVH chronique. Selon Mira Choi Md et al, l'incidence de l'alopécie

permanente chez l'enfant serait de 12 % (48). On retrouve, parmi les facteurs de risque de développer une alopécie, un traitement par hautes doses de chimiothérapies (conditionnement pré-greffe), l'association de plusieurs chimiothérapies et l'association à une radiothérapie (49-50). C'est plutôt l'utilisation de busulphan et un antécédent de GVH qui favoriseront l'apparition d'une alopécie permanente (48,51,52).

- **Troubles des ongles :** Dans le cadre d'une greffe de CSH, on retrouvera principalement des anomalies infectieuses et des stigmates de toxicité des chimiothérapies. Les virus peuvent causer des altérations de la tablette unguéale comme l'onychomadèse retrouvée surtout au cours des infections à entérovirus (53-54). L'atteinte de l'herpès simplex virus peut se manifester, elle, par un panaris herpétique. L'immunosuppression favorise la croissance des verrues dues au Human papilloma virus. Les candidoses et dermatophytoses peuvent également atteindre l'ongle en provoquant leuconychie, onycholyse, périonyxis (infections candidosiques) et pachyonychie. On retrouve parfois des onychomadèses secondaires aux onychomycoses (55-56). Dans le cadre de l'immunosuppression, l'atteinte peut être sévère et polydactylique. Concernant l'atteinte bactérienne, on retrouve surtout le *Staphylococcus aureus* responsable de panaris et abcès. Sur le plan toxique, on a pu recueillir différents types d'atteinte de l'ongle en fonction des chimiothérapies incriminées. Les principales atteintes retrouvées sont l'apparition de lignes de Beau, chromonychie, onychorrhexie, paronychie, onycholyse, abcès et hématomes. La bléomycine, le cisplatine, la doxorubicine, le melphalan et la vincristine sont le plus souvent responsables d'onychodystrophies (37). La chromonychie se définit comme une modification de la couleur de l'ongle. Elle peut être blanche, noire, bleue, jaune, rouge. Les

agents les plus souvent responsables sont la daunorubicine, le cyclophosphamide et l'hydroxyurée. Ils agissent par toxicité sur le lit de l'ongle, la matrice et la vascularisation de l'ongle. L'onycholyse correspond à un décollement progressif, total ou partiel, de l'ongle. Elle est souvent causée par le docétaxel et la cytarabine. Le délai d'apparition est variable entre 3 jours et 5 mois selon le traitement. Il n'existe pas de traitement particulier de ces affections.

4.3 Objectif principal

Notre objectif principal était d'évaluer la fréquence des éruptions cutanées survenues chez l'enfant en période post-greffe de cellules souches hématopoïétiques, de la greffe jusqu'à la fin de leur suivi pédiatrique. Nous avons pu recenser que 84 % des patients suivis avaient présenté au moins un évènement cutané. On compte 61,4 % de ces patients parmi ceux ayant présenté 1 ou 2 évènements cutanés (le reste de ces patients ayant présenté plus de 2 évènements cutanés). En effet, notre étude ayant recensé de nombreuses sortes d'éruptions cutanées sur 10 ans, nous disposons d'un effectif important de patients ayant présenté des évènements cutanés. Les manifestations cutanées sont également assez courantes dans la période post-greffe y compris plusieurs années après celle-ci. Nous avons également pu souligner que 70 % de ces évènements se produisaient dans les 3 premiers mois après la greffe. Les premières semaines après la greffe constituent une période de modifications du système immunitaire intense ce qui peut expliquer l'apparition précoce de la plupart des éruptions cutanées. On en décompte également jusqu'à 5 ans post-greffe en raison de la lenteur de constitution de certaines lésions et des effets secondaires à long terme probables de certains traitements. Néanmoins, nous ne disposons d'aucune certitude quant à l'association entre ces évènements cutanés tardifs et la greffe de CSH. Il existe un

nombre restreint à ce jour d'études ayant recensé des éruptions cutanées post-greffe chez l'enfant sur 10 ans. À ce titre, nous ne disposons que de très peu de données comparatives.

La littérature dispose de quelques études réalisées chez l'enfant concernant les éruptions cutanées post-greffe, comme celle de Jennifer T Huang et al (31). Dans cette étude réalisée au Dana-Farber Cancer Institute et Boston Children's Hospital, il existait des évènements cutanés chez 89,3 % des patients étudiés. En revanche, seul le psoriasis, le vitiligo, l'alopecie et les anomalies de l'ongle étaient recensés comme critères principaux. L'étude de Cardoza-Torres MA et al réalisée au Mexique (57) recense tous les évènements cutanés survenus dans une population pédiatrique traitée pour des cancers hématologiques, mais la greffe de CSH faisait partie des critères d'exclusion de celle-ci. Cette étude retrouve un taux d'éruption cutanée de 100 % durant le suivi des patients.

Notre étude a permis l'analyse des différentes causes des éruptions cutanées. On a le plus souvent retrouvé des éruptions cutanées maculeuses et diffuses. Dans 31,4 % des cas, elles étaient accompagnées de fièvre. La cause la plus fréquente était la GVH (38,9%) et plus particulièrement la GVH aiguë (66% des GVH). Le stade 1 était le plus fréquemment retrouvé. On retrouvait ensuite les éruptions dues au VZV (14,3%), les poussées de dermatite atopique (6,4%), les dermatophytoses (4,5%) et les toxidermies (3,8%). Le taux de GVH aiguë que nous avons retrouvé est superposable aux données de la littérature. Le taux de GVH aiguë reste globalement stable sur les dernières années. Pour rappel, les principaux facteurs de risque de la GVH aiguë sont notamment : l'existence d'un mismatch, l'âge du receveur, une différence de sexe entre donneur et receveur et la source de CSH. Les greffes de CSH sont réalisées le plus possible dans le respect de ces critères mais les indications de greffe s'élargissent. De ce fait, l'utilisation de CSP peut devenir nécessaire et les greffes géno- ou phéno-identiques, pas toujours réalisables. Il a également été souligné que la réactivation du virus HHV6 semblait être corrélée avec un taux de GVH aiguës plus

important. La GVH chronique est plus rare chez l'enfant car plus présente chez les donneurs âgés ou ayant un antécédent de GVH aiguë. Enfin, le diagnostic de GVH (aiguë ou chronique) est parfois compliqué du fait de l'aspect polymorphe de cette pathologie. Il pourrait donc être intéressant d'établir un score de risque d'apparition de GVH pour pouvoir ajuster encore sa prophylaxie. Une étude suggérait le dosage de biomarqueurs comme l'IL-2Ra, TNFR1, IL-8, et l'HGF qui sembleraient être des facteurs prédictifs de GVH (58).

Nous pouvons compter parmi les diagnostics différentiels de la GVH aiguë, le syndrome de prise de greffe. Or, il apparaît dans notre étude, qu'aucun diagnostic de syndrome de prise de greffe n'ait été porté. Le syndrome de prise de greffe ne connaît pas de critères diagnostics précis et ceux-ci ont été revisités de nombreuses fois. Selon İleri T et al. (59) les critères diagnostics du syndrome de prise de greffe ou engraftment syndrome ont été décrits par Spitzer et al. en 2001, puis revus par Maiolino et al en 2003 et enfin par Schmid et al en 2008 (60). Schmid et al. proposaient ainsi comme critères (60) deux ou plus des symptômes suivants : fièvre d'étiologie inconnue, rash érythémateux, prise de poids de 5 %, baisse du taux d'albumine de 90 % des niveaux pré-greffe et symptômes pulmonaires. Le taux de syndrome de prise de greffe pouvait passer de 10 à 20 % en fonction des critères utilisés (faisant notamment varier le délai d'apparition des symptômes). De plus, il est difficile de poser un diagnostic de certitude sur le rash maculo-papuleux non caractéristique du syndrome de prise de greffe. Kammergaard MB et al (61) proposaient en 2022, un monitoring de la protéine MRP 8/14 qui pourrait être associée plus précisément à ce syndrome. De plus, Jang KT et al (62) retrouvaient en 2012 des taux élevés de cellules CD4+, et bas de cellules CD1a+, dans les biopsies cutanées réalisées pouvant constituer un critère diagnostic immunohistologique.

Concernant les éruptions cutanées d'origine infectieuse, les éruptions dues au VZV sont fréquemment retrouvées, en raison du statut immunodéprimé que présentent les

patients en période post-greffe. Le zona (11,7%) est nettement favorisé par une période de stress ou d'immunodépression, et la prévalence des primo-infections à VZV est très élevée en France. Cela pourrait expliquer le taux élevé d'infections au zona retrouvées chez les enfants en période post-greffe. De plus, l'étude de Vermont et al. a permis de mettre en évidence une prédominance de réactivation du VZV chez les patients greffés atteints de leucémies aiguës et chez les patients présentant une lymphopénie T CD4+ pré greffe (63).

Par ailleurs, notre étude retrouve 4,5 % de dermatophytoses, 3 % de furonculose/panaris, 2,6 % de cellulites, 1,9 % d'impétigo/ecthyma et un taux de folliculite à 1,1 %. Ces infections sont également plus facilement retrouvées dans le cadre de l'aplasie et de la reconstitution immunitaire par la suite. La présence d'abords vasculaires et l'alitement prolongé peuvent tout aussi bien favoriser leur apparition. Elles constituent souvent des portes d'entrée cutanées à rechercher systématiquement et peuvent être responsables de choc septique. On retrouvait 12 % de prélèvements positifs à *Staphylococcus* spp. Les germes les plus souvent responsables d'infections cutanées et des tissus mous sont le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes* mais cela peut varier en fonction des régions géographiques et du terrain des patients entre autres. Chez les patients immunodéprimés, il est plus courant d'observer des infections à germes opportunistes ou multirésistants justifiant d'antibiothérapies à large spectre. Parmi les diagnostics de folliculites, il est à noter qu'il existe également chez l'enfant greffé de CSH, la folliculite pustuleuse à éosinophiles. Selon Theiler et al (64), celle-ci peut facilement mimer des lésions de GVH aiguë et apparaît dans les 2-3 mois après la greffe de CSH. C'est le diagnostic histologique qui permet de la différencier d'une GVH aiguë. La prise en charge consiste en une corticothérapie.

Sur le plan inflammatoire, on retrouvait un taux de dermatite atopique de 6.4% qui pouvait s'expliquer par le fait que 15.3% de nos patients présentaient un terrain atopique,

et que les lésions de dermatite atopique sont parfois similaires aux lésions de GVH aiguë. De plus, la xérose cutanée et le prurit qui constituent des symptômes courant de dermatite atopique peuvent être provoqués également par des toxicités thérapeutiques. On compte aussi 1,9 % d'acné et dermatoses inflammatoires de la face, 0,8 % de psoriasis et 1,1 % de dermite séborrhéique. L'apparition de lésions d'acné chez l'enfant peut s'expliquer par l'utilisation d'immunosuppresseurs dans le contexte de greffe. Les plus pourvoyeurs d'acné sont les corticoïdes, la ciclosporine et le tacrolimus selon Strahan et al (65). Il n'existe pas de lien significatif entre psoriasis et greffe de CSH, mais selon l'étude américaine de Jennifer T Huang et al, il a été retrouvé une tendance entre l'apparition d'un psoriasis et l'existence d'un mismatch HLA lors de la greffe de CSH (31)

Concernant les toxidermies, on retrouvait un traitement imputable dans 66,7 % des cas. Notre étude relate toutefois un nombre assez faible de celles-ci, possiblement dû au fait qu'on ne dispose pas de critères diagnostics précis et que le diagnostic peut être aidé par une biopsie cutanée afin d'écartier d'autres diagnostics différentiels comme la GVH aiguë et les toxicités cutanées dues aux chimiothérapies. Établir des critères diagnostics précis pour faciliter le diagnostic de toxidermies pourrait permettre également de mieux les prendre en charge. On peut noter un nombre faible de biopsies cutanées réalisées (11,4%) dans notre étude car il s'agit d'un geste invasif chez l'enfant. De plus l'étude de Haines H et al. (66) n'a pas démontré de réel impact de la réalisation d'une biopsie cutanée dans la prise en charge des patients pédiatriques lors de GVH aiguë. En revanche, il a été démontré que la prise d'un avis dermatopédiatrique amenait souvent à une modification de la prise en charge des patients suspects de GVH aiguë. Notre étude souligne qu'un avis dermatopédiatrique avait été demandé dans 40,8 % des cas, ce qui peut paraître faible, mais probablement sous-estimé par le fait que cet avis n'était pas mentionné systématiquement.

Nous avons pu également relever un taux d'érythème acral ou syndrome main pied de 7,2 % ainsi que 0,8 % d'hyperpigmentations cutanées. On retrouve ces lésions cutanées principalement au niveau des paumes et plantes en raison d'une forte excrétion de chimiothérapie par les glandes eccrines qui s'y trouvent en grand nombre comme cité ci-dessus. Le diagnostic n'était cependant pas mentionné comme tel et souvent considéré comme une toxidermie. Certains cas rapportés d'hyperpigmentations flagellées après un traitement par doxorubicine pourraient expliquer une partie de nos résultats.

Nous pouvons également souligner une apparition de naevus (1,9%) signalés dans la population étudiée. Dans les données retrouvées dans la littérature, on note qu'il y a souvent une apparition de nombreuses lésions næviques après greffe de CSH. L'étude de JS Song et al parue en 2017 (67) notait que les enfants greffés de CSH présentaient significativement plus de nævi que le groupe contrôle. Les facteurs associés à cette différence étaient : un diagnostic de pathologie maligne pré-greffe, un traitement par chimiothérapie pré-greffe, une irradiation corporelle totale et un conditionnement myéloablatif. Cette « éruption » de lésions næviques pourrait être due, à la fois, à une plus grande susceptibilité de la peau chez l'enfant aux radiations et toxicités de la chimiothérapie et à une dysfonction thymique. En effet, l'apparition d'une dysfonction thymique post-greffe (contribuant à l'apparition de tumeurs secondaires) et l'apparition de lésions næviques suspectes présentaient les mêmes facteurs de risque ce qui pourrait suggérer qu'une altération immunitaire pourrait influencer l'apparition de nævi atypiques.

L'étude de Özkur E et al. (47) a analysé les éruptions cutanées survenant chez des enfants pris en charge pour diverses pathologies oncologiques. Cette étude excluait les patients atteints de psoriasis et dermatite atopique. On retrouvait en revanche des taux similaires à notre étude d'éruptions virales (4,2%), de dermatophytoses (4,2%) et de toxidermies (4,2%). Une étude turque menée par Aksoylar et al (9) recensait 22%

d'hyperpigmentations, 17.1% de GVH, 9.7% d'eczéma astéatosique (ou eczéma craquelé) et 4.8% de rash maculo-papuleux, mais cette étude comportait un nombre restreint de 41 patients et incluait les tumeurs solides ainsi que les greffes autologues.

Les atteintes dermatologiques touchaient également les muqueuses. Nous avons retrouvé 31,3 % de mucites grade IV et 22 % de mucite grade III. Ces grades constituent les atteintes les plus graves. En période post-greffe, il n'est pas rare d'observer des atteintes sévères des muqueuses puisque les cellules constituant les muqueuses du tube digestif présentent un renouvellement rapide et sont fortement touchées par les chimiothérapies. Les mucites sévères pourront causer principalement des états de dénutrition responsables d'un taux de mortalité élevé. Actuellement, on connaît comme possible traitement de ces lésions des séances de laser basse énergie. Toutefois, des données de la littérature comme l'étude de He et al (68) ou la méta-analyse de Redman et al (69) ne permettent pas d'affirmer l'efficacité de ce traitement. D'autres études sont encore nécessaires pour éclaircir cela. Parmi les autres atteintes muqueuses, on retrouve principalement les GVH buccales lichenoïdes (11,1%) et les gingivostomatites (2%). On retrouve dans la littérature des travaux comme ceux de Dahllof et al qui trouvaient 20% de patients atteints de GVH chronique buccale et ceux de Treister et al retrouvant 45 % de GVH chronique buccale (70). On peut expliquer cette différence par le fait que ces travaux comptabilisaient plusieurs types de lésions de GVH buccales avec de nombreux critères (ulcérations, érythème, lésions réticulées, sclérose...). On peut aussi souligner que les patients participant aux travaux de Dahllof et al réalisés en 1989 pouvaient être soumis à des traitements et protocoles différents d'aujourd'hui. (71)

4.4 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de décrire la population, les données biologiques, la prise en charge de ces patients et d'étudier leur évolution.

Notre population se composait de 66 % de garçons et 44 % de filles. La moyenne d'âge à la greffe était de 8,3 ans. Cette tendance se retrouve également dans les données de la littérature.

Chez les enfants greffés de CSH, on retrouvait une majeure partie de patients traités pour des leucémies aiguës. Au total, ils représentent quasiment la moitié de notre population (49,3%) avec une majorité de leucémie aiguë myéloblastique (LAM). La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est plus fréquente que la LAM en population pédiatrique, mais le pronostic de la LAM est plus sombre que celui des LAL. Il peut donc sembler logique qu'elles soient davantage représentées dans la population des greffés de CSH. On retrouve 45,63 % des GVH chez les patients greffés pour des leucémies aiguës (Tableau 6). Cette même tendance est également retrouvée pour les autres pathologies dermatologiques à l'exception des infections à HSV qui sont retrouvées à 66,67 % chez les patients greffés pour aplasie médullaire. Il est possible que la leucémie aiguë soit plus souvent responsable de pathologies cutanées, mais les LA représentent également le diagnostic le plus fréquent. Il pourrait être intéressant de vérifier s'il existe une réelle association entre ces pathologies.

On retrouvait chez 62,7 % des enfants des antécédents personnels divers et chez 65,3 % des enfants des antécédents dermatologiques. Parmi ces antécédents dermatologiques, on comptait 89 patients (90,8 %) ayant un antécédent de varicelle. Parmi ces patients ayant déjà présenté un épisode de varicelle, on a pu remarquer que 2 d'entre eux avaient eu un deuxième épisode de varicelle après leur greffe malgré la prophylaxie reçue. Cela reste un évènement rare (2,25%). Environ 15 % des patients étudiés n'étaient pas nés à terme et eutrophe. Cependant, le terme et le poids moyen se rapprochaient de la

normale. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de rapport entre une prématurité ou un petit poids de naissance et l'apparition de complications cutanées post-greffe.

La plupart du temps en hématopédiatrie, les patients sont inclus ou traités selon des protocoles thérapeutiques bien définis comportant des chimiothérapies et une chronologie précise en fonction d'un risque établi au préalable. Notre étude montrait que 23.3% des patients n'étaient pas inclus dans des protocoles d'étude clinique. En effet, les protocoles d'étude clinique nécessitent de remplir des critères d'inclusion précis, et il peut arriver que les patients nécessitant une greffe ne puissent pas être inclus dans ceux-ci. De plus, nous pouvons possiblement expliquer cette donnée par le fait qu'un grand nombre de patients greffés ont reçu des traitements hors protocole avant d'être greffés, car la greffe de CSH nécessite la meilleure rémission possible et est souvent envisagée en dernière intention. Par ailleurs, les nombreux protocoles peuvent être expliqués par le fait que la prise en charge des hémopathies a beaucoup évolué sur 10 ans.

Concernant les greffes de CSH, les patients recevaient le plus souvent un conditionnement myéloablatif sans irradiation corporelle totale. Nous avons décrit les différents diagnostics dermatologiques en fonction du conditionnement reçu par les patients. On retrouvait 57,28 % des GVH, 70 % des toxidermies, et la majorité des infections bactériennes et virales chez les patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif avec chimiothérapie seule alors qu'il existait 80 % des nævus et 50 % des éruptions cutanées inflammatoires chez les patients ayant reçu en plus une irradiation corporelle totale. L'hypothèse qu'un conditionnement myéloablatif par chimiothérapie seule favoriserait l'apparition d'une GVH se vérifie donc dans notre étude. Il pourrait également exister une association entre une irradiation corporelle totale et l'apparition de nævus et pathologies cutanées inflammatoires. En effet, l'irradiation corporelle totale constitue une agression cutanée directe et pourrait entraîner inflammation locale et apparition de tumeurs cutanées secondaires. Pour rappel, l'étude de JS Song et al parue en 2017 (67) notait que les enfants

greffés de CSH présentait significativement plus de nævi que le groupe contrôle. L'irradiation corporelle totale faisait partie des facteurs associés à l'apparition de nævi. Mais, ici encore, les résultats peuvent être biaisés par la sur-représentation du conditionnement myéloablatif avec chimiothérapie seule.

On retrouvait le plus souvent des greffes de moelle osseuse, phénoïdétique, sans mismatch. Les greffes de moelle osseuse sont préférées chez l'enfant pour le moindre risque de GVH et d'infections. Ici, nous avons analysé la variabilité des diagnostics en fonction des différentes sources de CSH reçues par les patients. Chez les patients greffés de moelle osseuse, on retrouve notamment 75,49 % des GVH, 92,1 % des infections à VZV et 82,6 % des infections bactériennes. En revanche, nous ne retrouvons que 4,9 % des GVH chez les patients greffés de CSP alors qu'il existe une association à risque entre elles (39). Cette sous-estimation peut être due au très faible nombre de greffes de CSP pédiatriques. Néanmoins, la GVH représente une plus grande partie des diagnostics dermatologiques chez les patients greffés de CSP par rapport aux greffés de MO.

Les différents types de greffe ont également été mis en parallèle avec les diagnostics dermatologiques. Concernant les patients greffés de donneurs apparentés, les complications cutanées semblent moins fréquentes (43,69 % des GVH, 39,47 % des infections à VZV, 34,78 % des infections bactériennes) à l'exception des infections à HSV. En revanche, dans notre étude, la GVH semble légèrement sur-représentée chez les donneurs apparentés (39,82 % des diagnostics dermatologiques) par rapport aux donneurs non-apparentés (38,16 % des diagnostics) mais il s'agit d'une différence non significative. Il n'est pas connu à ce jour de facteurs de risque entre la greffe de donneur apparentés et l'infection à HSV mais il pourrait être indiqué de vérifier cette association sur une population plus importante.

On ne dispose, dans notre population, que de patients allogreffés. Il n'existe pas d'indication d'autogreffe en hématopédiatrie. Il pourrait être intéressant de comparer les

différentes pathologies dermatologiques également chez les patients ayant reçu une autogreffe.

Enfin, nous n'avons pas pu analyser les ratios des différents diagnostics dermatologiques en fonction du mismatch à la greffe. Nous avons une faible proportion de greffes avec mismatch et donc une description sur un échantillon limité. Il est possible qu'il apparaisse une tendance entre le mismatch HLA et l'apparition de GVH ou psoriasis comme retrouvé dans la littérature sur un échantillon plus grand.

Les analyses biologiques étudiées ont retrouvé comme principaux résultats une élévation de la CRP dans 26,6 %, des prélèvements bactériologiques positifs dans 8,6 % des éruptions cutanées, virologique dans 14,8% et fongique dans 4,8 %. Notre étude retrouve 31,3 % d'éruptions cutanées d'origine infectieuse. Le taux de prélèvements bactériologiques positifs dans notre étude est possiblement surestimé par des contaminations bactériennes lors des prélèvements. Concernant les PCR virales, elles étaient réalisées sur échantillon sanguin ou cutané et non systématiquement lorsque l'éruption cutanée était typique. Le taux peut également être sous-estimé par des résultats faussement négatifs. On compte également un prélèvement fongique positif à *Malassezia furfur* dans le cas d'une dermatite séborrhéique non classée en pathologie d'origine infectieuse. Par ailleurs, nos analyses retrouvaient 33 % de NFS anormales dont une majorité de bicytopenie (17,9%). De nombreuses éruptions cutanées se produisant dans le mois suivant la greffe, elles sont donc présentes dans un contexte de grandes perturbations de la NFS dues au délai de prise de greffe d'environ un mois. Les thrombopénies présentes peuvent également être en lien avec un contexte inflammatoire. Enfin, on compte 13,2 % de perturbations de la fonction rénale et 15,8 % de perturbations du bilan hépatique. Ces anomalies sont également fréquemment retrouvées dans des périodes post-greffe en raison

de la toxicité rénale et hépatique des chimiothérapies. On retrouve aussi la GVH et quelques infections responsables de perturbations hépatiques.

Il était enfin question d'analyser les traitements reçus par les patients. La corticothérapie et les soins locaux étaient les traitements les plus souvent dispensés. Il peut sembler pertinent de rappeler que le diagnostic de GVH est le plus courant et la corticothérapie son traitement de première intention. Les analyses de survie réalisées nous ont permis de souligner le fait que la majorité des éruptions cutanées se produisaient dans les trois premiers mois. On y retrouvait également le taux de mortalité le plus fort. Parmi les éruptions cutanées survenant dans les trois premiers mois post-greffe on retrouve majoritairement la GVH aiguë cutanée. Une analyse multivariée nous a permis d'étudier les traitements les plus souvent reçus en cas de GVH aiguë. Il s'agissait en effet de corticothérapie (majoritairement systémique), de soins locaux (91,3%), immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux et photothérapie (13,04%). Il est donc intéressant de se poser la question de l'efficacité de ces traitements dans la GVH aiguë. Il existe un pourcentage conséquent de GVH corticorésistantes. Selon MacMillan et al. (72) environ un tiers des enfants traités pour GVH aiguë sont corticorésistants à J28. Cette étude a également suggéré la mise en place d'un score (Minnesota risk score) pouvant définir un risque de corticorésistance en fonction du grade de GVH et du nombre d'organes atteints. Une revue de la littérature réalisée par E.Gatza et al. (73) réalisait un état des lieux des derniers traitements et prophylaxies proposés dans la GVH aiguë pédiatrique notamment. Un essai randomisé (74) retrouvait qu'une dose réduite de prednisolone (0,5mg/kg/j vs 1 mg/kg/j) pouvait être efficace dans le traitement de la GVH aiguë et n'augmentait pas le risque de traitements de seconde ligne pour les GVH IIA. Une étude prospective menée par Kennedy-Nasser et al. proposait un traitement prophylactique de la GVH aiguë par très faible dose d'interleukine 2 (75). Cette étude montrait une absence de GVH aiguë (grade II

à IV) chez les patients traités ainsi qu'une baisse du nombre d'infections virales. L'étude de Windreich et al (76) suggérait une utilisation de mycophenolate mofetil dans la prophylaxie de la GVH aiguë et chronique. Ils retrouvaient une prise de greffe rapide avec un taux de GVH II à IV de 33 %. Cette étude comporte toutefois un nombre restreint de patients. D'autres traitements sont actuellement étudiés comme l'utilisation pré-greffe de la ciclosporine, de cellules souches mésenchymateuses ou la déplétion sélective des greffons en lymphocytes T TCR alpha/beta. Ces méthodes permettraient de limiter l'apparition de GVH et de corticorésistance. À noter que ces études ne portent pas uniquement leur attention sur la GVH cutanée.

Par ailleurs, nous avons également étudié la répartition de ces traitements dans la GVH chronique qui différait légèrement par rapport à la GVH aiguë. On y retrouve une utilisation de la corticothérapie différente, équivalente entre les corticothérapies locales et systémiques. Cette utilisation est justifiée par l'existence des effets secondaires à long terme des corticothérapies systémiques dans la GVH chronique. L'utilisation des soins locaux reste aussi importante. Les anticorps monoclonaux et immunosuppresseurs sont utilisés de manière différente avec une préférence du rituximab et basiliximab dans la GVH aiguë et une utilisation exclusive de l'imatinib (GLIVEC®) seul dans la GVH chronique. Concernant les immunosuppresseurs, la ciclosporine reste utilisée en première intention.

Notre étude comporte également un taux faible de traitements par photothérapie (photophérèse extracorporelle et UVB). Le traitement par UVB est pourtant un traitement efficace dans la GVH cutanée chronique réfractaire de l'enfant. L'étude de Brazzelli et al. (38) prouvait l'efficacité des ultraviolets B chez les enfants atteints de GVH chronique cutanée avec un taux de réponse totale de 80 %. Nous pouvons expliquer les résultats de notre étude par le fait qu'il s'agit d'un traitement peu accessible nécessitant de nombreuses séances d'UVB. De plus, le traitement par ruxolitinib (JAKAVI®) (inhibiteur sélectif des Janus kinases JAK1 et JAK2) a contribué à diminuer les indications de photothérapie.

4.5 Particularités pédiatriques en population générale

Il est intéressant de souligner que la population pédiatrique qui constitue notre étude comporte plusieurs particularités par rapport aux populations adultes. Sur le plan hématologique, on peut déjà remarquer que le nombre de greffes pédiatriques est bien plus faible. Sur l'année 2019, selon l'agence de biomédecine, la base de données ProMISe recensait 275 greffes allogreffes pédiatriques sur 1862 allogreffes. Nous avons donc dû sélectionner une population sur 10 ans afin d'avoir un échantillon représentatif. Il existe de ce fait moins de données comparatives chez l'enfant. La mise en parallèle des populations adulte et pédiatrique permet aussi de mettre en évidence un contraste entre les pathologies hématologiques ayant nécessité une greffe de CSH. Chez l'adulte on compte une majorité d'hémopathies malignes (90,1%) alors que celles-ci ne représentent que 48,5 % des indications de greffes pédiatriques (2). La prise en charge des syndromes drépanocytaires et thalassémiques peut expliquer ces chiffres en prenant une part de plus en plus importante chez l'enfant. La répartition des sexes reste en revanche la même chez l'adulte et l'enfant avec une population en majorité du sexe masculin.

Une étude réalisée au CHU de Lille en 2020 (77) analysant les éruptions cutanées chez les adultes greffés de CSH nous permet de comparer les différents diagnostics chez l'adulte et l'enfant. On comptabilise dans cette étude 79 % d'éruptions dues à une GVH aiguë, 7 % dues à des toxicités de chimiothérapies, 2 % d'origine infectieuse. Nous retrouvons dans notre étude une part moindre de GVH (aiguë et chronique) correspondant à 38,9 % de nos résultats. Nous pouvons émettre différentes hypothèses quant à ces résultats. Nous savons que l'apparition d'une GVH peut être influencée par plusieurs facteurs dont le type de greffe, le conditionnement et la source de CSH entre autres (29). Notre étude compte 44 % de donneurs apparentés versus 33,6 % chez l'adulte. On sait que les greffes de donneurs non-apparentés et l'existence d'un mismatch augmentent le risque

de GVH. De plus, on compte 15,3 % de patients ayant reçu un conditionnement atténué, ce qui constitue un facteur protecteur de GVH. Enfin, la source de CSH la plus courante chez l'adulte est la greffe de CSP (61,2 % à Lille en 2020) et la greffe de sang de cordon ombilical n'était pas pratiquée. Or, la greffe de CSP reste la plus à risque de développement de GVH et la greffe de sang de cordon semble être un facteur protecteur. Néanmoins, les travaux de S.Arai et al. publiés en 2014 (78), retrouvaient une augmentation de l'incidence de la GVH entre 1995 et 2007 sur une population globale, probablement due à l'utilisation de plus en plus fréquente de CSP et de greffons provenant de donneurs non-apparentés, et à la réalisation de greffes dans des conditions plus expérimentales.

4.6 Limites de l'étude

Notre étude présente quelques limites dans sa réalisation. Devant le nombre restreint de greffes pédiatriques, nous avons dû recueillir des données sur 10 ans de manière rétrospective afin d'obtenir une population représentative. Cela a engendré l'apparition de données manquantes, notamment avant l'apparition de la numérisation systématique des bilans biologiques et résultats anatomopathologiques. En revanche, cela nous a permis de recueillir des tendances de survie et d'avoir un suivi prolongé de ces patients pour observer l'apparition d'éruption cutanée sur le long terme. Nos données ont été recueillies de manière monocentrique mais sur un centre de référence drainant une population conséquente. Notre étude s'intéresse aux éruptions cutanées post-greffe, mais nous pouvons nous questionner sur l'apparition d'effets secondaires tardifs de traitements reçus avant la greffe de CSH n'ayant pas de rapport avec celle-ci. Il en est de même pour les éruptions cutanées apparues plusieurs années après la greffe. Nous ne pouvons affirmer avec certitude un lien entre leur apparition et la greffe de CSH. L'étude des dossiers médicaux des patients nous a permis de remarquer qu'il existait peu de données détaillées sur l'atteinte des phanères et leur évolution chez les patients greffés. Il pourrait être intéressant de concilier ces

informations afin de décrire ces pathologies et leur traitement. L'alopecie definitive et les dysplasies ungueales font notamment partie des pathologies les plus fréquemment retrouvées en post-greffe et engendrent une altération conséquente de la qualité de vie des patients.

Pour augmenter la fiabilité de nos résultats, il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective multicentrique. La limitation des biais de sélection et l'exhaustivité des données cliniques, biologiques et anatomopathologiques en établissant des protocoles de prise en charge pourraient permettre de préciser et approfondir nos connaissances.

5) CONCLUSION

Notre étude est la première, à notre connaissance, à étudier la fréquence de toutes les éruptions cutanées chez les enfants greffés de cellules souches hématopoïétiques. La greffe de CSH chez l'enfant est un traitement de plus en plus utilisé dont les conditions évoluent au fur et à mesure des années. L'étude des complications cutanées inhérentes à celle-ci pourrait nous permettre d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

Nous avons pu mettre en évidence que les pathologies cutanées étaient très fréquentes durant cette période post-greffe. Le nombre et la variabilité des étiologies permettent d'obtenir un aperçu de la complexité du diagnostic et de la prise en charge de ces pathologies. De plus, les antécédents de ces patients, l'immunodépression, ainsi que les nombreux traitements reçus sont des facteurs susceptibles de modifier l'aspect habituel de lésions cutanées courantes. Ce contexte peut également favoriser l'apparition de pathologies opportunistes.

Les caractéristiques de la population pédiatrique nous ont permis de mettre en évidence des liens entre les conditions de la greffe de CSH et les éruptions cutanées qui s'en suivaient. Les données biologiques analysées ont pu aider à définir le contexte de leur apparition.

L'analyse des données thérapeutiques et évolutives des patients a permis de mettre en évidence qu'il était possible d'optimiser encore la prise en charge de ces patients. Son évolution ces dernières années et les progrès réalisés ont permis une nette amélioration de leur survie et de leur qualité de vie.

REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT : monitoring of activities and trends over 30 years*. Bone Marrow Transplant 56, 1651–1664 (2021).
2. Rapport annuel 2021 Agence biomédecine
3. Passweg JR, Baldomero H, Peters C ; *European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Hematopoietic SCT in Europe : data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2014 Jun ;49(6) :744-50.
4. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C. et al. *The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018 : CAR-T's come into focus*. Bone Marrow Transplant 55, 1604–1613 (2020).
5. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J. *Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries : a population-based study*. Lancet Haematol. 2018 Jan ;5(1) : e14-e24
6. Antoniani C, Romano O, Miccio A. *Concise Review: Epigenetic Regulation of Hematopoiesis: Biological Insights and Therapeutic Applications*. Stem Cells Transl Med. 2017 Dec ;6(12):2106-2114.
7. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. *Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (PDQ®): Health Professional Version*. 2022 Dec 9.
8. Choo SY. *The HLA system : genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications*. Yonsei Med J. 2007 Feb 28 ;48(1) :11-23.
9. Lawitschka A, Peters C. *Long-term Effects of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia*. Curr Oncol Rep. 2018 Aug 3 ;20(9):74
10. Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. *Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema*. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Jul ;32(5) :824-834.
11. Zanella MC, Cordey S, Kaiser L. *Beyond Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus : a Review of Viruses Composing the Blood Virome of Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*. Clin Microbiol Rev. 2020 Aug 26 ;33(4) : e00027-20.
12. Gandhi MK, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis. 2004 Dec ;4(12):725-38.
13. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M. *Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis*. PLoS One. 2020 Feb 4 ;15(2) : e0228451

14. Ward KN, Hill JA, Hubacek P. *European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation.* Haematologica. 2019 Nov ;104(11) :2155-2163.
15. Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. *Human herpesvirus 6.* Clin Infect Dis. 2001 Sep 15 ;33(6) :829-33.
16. *Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux.* Ann Dermatol Venereol 2008 ;135 : F18-24
17. Arduino PG, Porter SR. *Herpès Simplex Virus Type 1 infection : overview on relevant clinico-pathological features.* J Oral Pathol Med. 2008 Feb ;37(2) :107-21.
18. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL. *Varicella zoster virus infection.* Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 2 ;1 :15016.
19. *Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : La varicelle et le zona.* Ann Dermatol Venereol 2008 ;135 : F25-31
20. Lorrot M, Bourrat E, Doit C. *Infections superficielles de la peau et dermo-hypodermes bactériennes [Superficial skin infections and bacterial dermohypodermatitis].* Arch Pediatr. 2014 Aug ;21(8) :906-12.
21. Gałązka P, Kaczor P, Kałużny K. *Ecthyma gangrenosum as a serious complication of Pseudomonas aeruginosa infection in departments of paediatric oncology.* Postepy Dermatol Alergol. 2021 Aug ;38(4) :537-543.
22. Vuille-dit-Bille RN, Berger C, Meuli M. *Colostomy for Perianal Sepsis With Ecthyma Gangrenosum in Immunocompromised Children.* J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Jan ;38(1):53-7.
23. Jain A, Jain S, Rawat S. *Emerging fungal infections among children: A review on its clinical manifestations, diagnosis, and prevention.* J Pharm Bioallied Sci. 2010 Oct ;2(4) :314-20.
24. Pana ZD, Roilides E, Warris A. *Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children.* J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Sep 1 ;6(suppl_1) : S3-S11.
25. Ducassou S, Rivaud D, Auvrignon A. *Invasive Fungal Infections in Pediatric Acute Myelogenous Leukemia.* Pediatr Infect Dis J. 2015 Nov ;34(11) :1262-4.
26. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE. *Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients : Evaluation of Microbiological and Hematological Factors.* Pediatr Hematol Oncol. 2015 ;32(5) :322-30.
27. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. *Atopic dermatitis.* Lancet. 2020 Aug 1 ;396(10247) :345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
28. Michalek IM, Loring B, John SM. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb ;31(2) :205-212.

29. Shi CR, Huang JT, Nambudiri VE. *Pediatric Cutaneous Graft Versus Host Disease: A Review*. *Curr Pediatr Rev*. 2017 ;13(2) :100-110.
30. DeSimone RA, Schwartz J, Schneiderman J. *Extracorporeal photopheresis in pediatric patients : Practical and technical considerations*. *J Clin Apher*. 2017 Dec ;32(6) :543-552.
31. Huang JT, Song JS, Hawryluk EB. *Nonmalignant late cutaneous changes after allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children*. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug ;79(2) :230-237.
32. Yakouben K, Dalle J.H. *Chronic GVHD : paediatric specificity*. *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. V - n° 1 - janvier-février-mars 2010*
33. Häusermann P, Walter RB, Halter J. *Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist*. *Dermatology*. 2008 ;216(4) :287-304.
34. Hymes SR, Turner ML, Champlin RE. *Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Nov ;12(11) :1101-13
35. Nanda A, Husain MAA, Al-Herz W. *Chronic cutaneous graft-versus-host disease in children: A report of 14 patients from a tertiary care pediatric dermatology clinic*. *Pediatr Dermatol*. 2018 May ;35(3) :343-353.
36. Lawitschka A, Ball L, Peters C. *Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan ;18(1 Suppl) : S74-81.
37. Aksoylar S, Ceylan C, Günaydın A. *Mucocutaneous findings in pediatric patients with bone marrow transplantation*. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2017 ;51 :8-11
38. Brazzelli V, Grasso V, Muzio F. *Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients*. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 1 ;162(2):404-9.
39. Sobkowiak-Sobierajska A, Lindemans C, Sykora T. *Management of Chronic Graft-vs.-Host Disease in Children and Adolescents With ALL: Present Status and Model for a Personalised Management Plan*. *Front Pediatr*. 2022 Feb 18 ;10 :808103.
40. Dilek N, Özkol HU, Akbaş A. *Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study*. *Adv Dermatol Allergol* 2014 ;6 : 368-371.
41. Van Schandevyl G, Bauters T. *Thiotepa-induced cutaneous toxicity in pediatric patients : Case report and implementation of preventive care guidelines*. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Apr ;25(3) :689-693.
42. Sous D, Armstrong AE, Huang JT. *Cutaneous reactions to pediatric cancer treatment: Part I. Conventional chemotherapy*. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jan ;38(1):8-17.
43. Nguyen E, Gabel CK, Yu J. *Pediatric drug eruptions*. *Clin Dermatol*. 2020 Nov-Dec ;38(6) :629-640.

44. Bedouelle E, Ben Said B, Tetart F, Groupe FISARD de la Société Française de Dermatologie and the Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : Series of 49 French Pediatric Cases*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan ;10(1) :267-274.e5.
45. Goyal S, Gupta P, Ryan CM. *Toxic epidermal necrolysis in children: medical, surgical, and ophthalmologic considerations*. J Burn Care Res. 2009 May-Jun ;30(3) :437-49.
46. Tamazian S, Oboite M, Larijani M. *Toxic erythema of chemotherapy affecting the ears of an infant : A case report*. Pediatr Dermatol. 2021 Mar ;38(2) :512-513.
47. Özkur E, Sert C, Kıvanç Altunay İ. *Cutaneous manifestations in pediatric oncology patients*. Pediatr Dermatol. 2021 Jan ;38(1) :58-65.
48. Choi M, Kim MS, Park SY. *Clinical characteristics of chemotherapy-induced alopecia in childhood*. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar ;70(3) :499-505.
49. Castelo-Soccio L. *Diagnosis and management of alopecia in children*. Pediatr Clin North Am. 2014 Apr ;61(2) :427-42.
50. Kessler S, Marzooq A, Sood A. *Alopecia in children undergoing chemotherapy, radiation, and hematopoietic stem cell transplantation : Scoping review and approach to management*. Pediatr Dermatol. 2022 May ;39(3) :354-362.
51. Bresters D, Wanders DCM, Louwerens M. *Permanent diffuse alopecia after haematopoietic stem cell transplantation in childhood*. Bone Marrow Transplant. 2017 Jul ;52(7) :984-988.
52. Trüeb RM. *Chemotherapy-induced anagen effluvium: diffuse or patterned?* Dermatology. 2007 ;215(1) :1-2
53. Piraccini BM, Starace M. *Nail disorders in infants and children*. Curr Opin Pediatr. 2014 Aug ;26(4) :440-5.
54. Chiu HH, Liu MT, Chung WH. *The Mechanism of Onychomadesis (Nail Shedding) and Beau's Lines Following Hand-Foot-Mouth Disease*. Viruses. 2019 Jun 6 ;11(6) :522.
55. Li M, Chen Z, Yin S. *Onychomycosis secondary to onychomadesis: an underdiagnosed manifestation*. Mycoses. 2017 Mar ;60(3) :161-165.
56. Dewan P, Sesama M, Gomber S. *Tell-tale signs in nails of children with cancer*. J Paediatr Child Health. 2021 Mar ;57(3) :440-442.
57. Cardoza-Torres MA, Liy-Wong C, Welsh O. *Skin manifestations associated with chemotherapy in children with hematologic malignancies*. Pediatr Dermatol. 2012 May-Jun ;29(3) :264-9.
58. Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM. *A biomarker panel for acute graft-versus-host disease*. Blood 2009 ; 113(2) : 273-8

59. İleri T, Ünal İnce E, Çakmaklı H. *Evaluation of engraftment syndrome in children following full-matched related donor hematopoietic stem cell transplantations*. *Pediatr Transplant*. 2016 Jun ;20(4):581-9.
60. Schmid I, Stachel D, Pagel P. *Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Apr ;14(4) :438-44.
61. Kammersgaard MB, Kielsen K, Nielsen CH. *Plasma Levels of MRP-8/14 Associate With Neutrophil Recovery, Bacterial Bloodstream Infections, and Engraftment Syndrome Following Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Transplant Cell Ther*. 2022 Dec 30 : S2666-6367(22)01867-X.
62. Jang KT, Song KY, Kim BK. *Histological features and immune cell changes in skin lesions of engraftment syndrome of children undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. *Histol Histopathol*. 2012 Feb ;27(2) :235-40.
63. Vermont CL, Jol-van der Zijde EC, Hissink Muller P. *Varicella zoster reactivation after hematopoietic stem cell transplant in children is strongly correlated with leukemia treatment and suppression of host T-lymphocyte immunity*. *Transpl Infect Dis*. 2014 Apr ;16(2) :188-94.
64. Theiler M, Oza VS, Mathes EF. *Eosinophilic Pustular Folliculitis in Children after Stem Cell Transplantation : An Eruption Distinct from Graft-Versus-Host Disease*. *Pediatr Dermatol*. 2017 May ;34(3) :326-330.
65. Strahan JE, Burch JM. *Cyclosporine-induced infantile nodulocystic acne*. *Arch Dermatol*. 2009 Jul ;145(7) :797-9.
66. Haimes H, Morley KW, Song H. *Impact of skin biopsy on the management of acute graft-versus-host disease in a pediatric population*. *Pediatr Dermatol*. 2019 Jul ;36(4) :455-459.
67. Song JS, London WB, Hawryluk EB. *Risk of melanocytic nevi and nonmelanoma skin cancer in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul ;52(7) :989-997.
68. He M, Zhang B, Shen N. *A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLL) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients*. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan ;177(1) :7-17.
69. Redman MG, Harris K, Phillips BS. *Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer*. *Arch Dis Child*. 2022 Feb ;107(2) :128-133.
70. Treister NS, Woo SB, O'Holleran EW. *Oral chronic graft-versus-host disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Sep ;11(9) :721-31.
71. Dahllöf G, Heimdahl A, Modéer T. *Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation*. *Scand J Dent Res*. 1989 Jun ;97(3):268-77.
72. MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A. *Pediatric acute GVHD : clinical phenotype and response to upfront steroids*. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jan ;55(1):165-171

73. Gatza E, Reddy P, Choi SW. *Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Children, Adolescents, and Young Adults*. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 May ;26(5):e101-e112.
74. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE. *Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial*. Haematologica. 2015 Jun ;100(6):842-8.
75. Kennedy-Nasser AA, Ku S, Castillo-Caro P. *Ultra low-dose IL-2 for GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation mediates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity*. Clin Cancer Res. 2014 ;20(8):2215–2225.
76. Windreich RM, Goyal RK, Joshi R. *A pilot study of continuous infusion of mycophenolate mofetil for prophylaxis of graft-versus-host-disease in pediatric patients*. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 ;22(4):682–689.
77. Dambricourt V. *High frequency of cutaneous eruptions in the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. JEADV. 2023 ; attente de publication.
78. Arai S, Arora M, Wang T. *Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation : a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research*. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant 2015 ; 21(2): 266-74.

AUTEURE: Nom : LE BAGOUSSE

Prénom : Anne-Constance

Date de soutenance : 22/03/2023

Titre de la thèse : Étude rétrospective des éruptions cutanées chez les enfants allogreffés de cellules souches hématopoïétiques

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Dermatologie pédiatrique

DES : Pédiatrie

Mots-clés : Éruptions cutanées, pédiatrie, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Résumé :

Introduction : La greffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement dont le recours est de plus en plus fréquent chez l'enfant. Elle a permis d'améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie de nombreux patients mais peut également impliquer des complications notamment cutanées. Nous avons choisi d'étudier la fréquence ainsi que la variabilité de ces éruptions cutanées et d'analyser les particularités de cette population pédiatrique.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective et monocentrique des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques suivis dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Lille entre 2009 et 2019. Nous avons recueilli des données concernant la fréquence, le type des éruptions cutanées, leur prise en charge, leur contexte biologique et leur évolution grâce aux dossiers médicaux.

Résultats : Nous avons pu recenser que 84 % des patients suivis avaient présenté au moins un évènement cutané. La cause la plus fréquente était la GVH (38,9%) et plus particulièrement la GVH aiguë. La deuxième cause d'éruption cutanée la plus courante était le zona (11,7%). Les poussées de dermatite atopique (6,4%), dermatophytoses (4,5%) et toxidermies (3,8%) constituaient les autres causes d'éruptions cutanées les plus courantes. Le traitement de première intention des éruptions cutanées était la corticothérapie (40,8 %). On constatait 70,1% des éruptions cutanées dans les trois premiers mois après la greffe.

Conclusion : Nous avons pu mettre en évidence que les pathologies cutanées étaient très fréquentes durant cette période post-greffe en pédiatrie. La pluralité des aspects et étiologies en rend le diagnostic encore plus complexe. L'identification et la prise en charge pluridisciplinaires de celles-ci sont importantes pour la survie des patients.

Composition du Jury :

Président : Pr Patrick TRUFFERT

Assesseurs : Pr Antoine DESCHILDRE

Dr Sébastien BUCHE

Dr Bénédicte BRUNO

Directeur de thèse : Dr Benoît CATTEAU

