

Manifestations stomatologiques de la GVHD et leurs traitements

Résumé

Chaque année, plus de 4000 malades bénéficient d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques en Europe. Cette méthode s'est imposée comme le traitement de choix de certaines formes d'hémopathies malignes. Il s'agit d'un traitement lourd avec des complications spécifiques et des effets secondaires parfois importants. La prise en charge des effets secondaires du traitement de conditionnement délivré avant la greffe et la prévention des infections jouent un rôle important dans l'évolution. Mais, c'est la maladie «du greffon contre l'hôte» ou GVHD qui représente la complication majeure. La GVHD buccale aiguë, dont le diagnostic est difficile au stade initial, se traduit par un érythème, des lésions lichénoïdes et une éventuelle hyposialie; la GVHD chronique par des lésions similaires, mais plus caractéristiques, apparaissant lorsque les manifestations liées au traitement de conditionnement ont disparu. La sévérité des lésions buccales est parallèle à celle des autres atteintes. Un traitement basé sur une corticothérapie systémique est instauré dès l'apparition de signes cliniques et/ou histologiques. Une mise en état de la cavité buccale, éliminant tous les facteurs irritatifs et infectieux, doit être réalisée systématiquement avant la greffe.

Acta Med Dent Helv 4: 181–194 (1999)

Mots clé:

transplantation, cellules souches hématopoïétiques, maladie du greffon contre l'hôte, manifestations buccales

Accepté pour publication: 9 juillet 1999

Introduction

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) représente un traitement extrêmement agressif qui, en associant une chimiothérapie à fortes doses à une irradiation corporelle totale (ICT), améliore les succès obtenus dès la fin des années 50 dans le traitement des leucémies. Une meilleure connaissance du complexe majeur d'histocompatibilité des

RABAH NEDIR*, CLAUDINE HELG**,
MARK BISCHOF* et JACKY SAMSON*

* Division de Stomatologie et Chirurgie Orale,
Ecole de Médecine Dentaire de Genève

** Division d'Oncologie, Hôpital Cantonal de Genève

donneurs et des receveurs, la mise au point d'un traitement dit de conditionnement avant la TCSH, l'utilisation de drogues immunosuppressives après la TCSH et le contrôle des infections intercurrentes ont permis de réduire les complications rencontrées à chaque étape du traitement et d'améliorer les résultats. Malgré les progrès importants réalisés, la TCSH reste un traitement complexe: la toxicité du traitement de conditionnement, la prise du greffon, les infections, la récurrence tumorale, ainsi que la réaction du greffon contre l'hôte doivent être parfaitement contrôlées afin de diminuer l'importance de la morbidité et de réduire le taux de mortalité. La réaction du greffon contre l'hôte, couramment appelée GVHD pour «graft-versus-host disease» est due aux lymphocytes T allogéniques, présents dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui restent actifs en raison de l'immuno-incompétence du sujet greffé.

La TCSH est essentiellement indiquée dans les hémopathies malignes touchant la moelle osseuse (leucémies aiguës ou chroniques, syndrome myélodysplasique, myélome multiple) ou encore dans des affections non tumorales rares comme les aplasies médullaires ou les déficits immunitaires congénitaux. Le traitement des leucémies repose principalement sur la chimiothérapie et les progrès réalisés pour certaines leucémies, en particulier la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), constituent un des succès majeurs de l'onco-hématologie moderne. Il y a 40 ans, la LLA était inexorablement fatale et la médiane de survie ne dépassait guère 3 mois. Actuellement, plus de 50% des enfants atteints d'une LLA bénéficient de rémissions prolongées et bon nombre sont guéris. La rémission complète est caractérisée par la normalisation des paramètres hématologiques; elle peut être obtenue malgré la persistance d'un nombre élevé, mais difficilement détectable, de cellules leucémiques (entre 10^8 et 10^9).

La TCSH est, si possible, effectuée chez des patients en rémission complète, car c'est dans cette situation que les résultats sont les meilleurs. En d'autres termes, ce traitement, qui comporte une hospitalisation prolongée (6 semaines en moyenne), un risque élevé de complications sévères et une morbidité potentiellement importante, est proposé à des patients en bonne

Adresse de l'auteur responsable:

Prof. J. Samson, Division de Stomatologie et Chirurgie Orale, 19 rue Barthélemy-Menn, 1211 Genève 4, tél. 022/382 91 69, fax 022/781 12 97

santé apparente sur la base d'arguments statistiques: en effet, on considère qu'ils sont atteints d'une maladie fatale, sans qu'il soit possible de préciser l'évolution spontanée dans le temps (CHAPUIS 1987).

La TCSH représente un traitement lourd et délicat à réaliser, nécessitant des équipes hautement spécialisées. En pratique, en cherchant à éliminer toutes les cellules leucémiques par un traitement associant une chimiothérapie intensive et une ICT, on détruit également les cellules hématopoïétiques saines: la TCSH permet de restaurer une fonction médullaire normale. Les cellules du donneur, ponctionnées au niveau des crêtes iliaques, sont injectées par voie intraveineuse au receveur, après un traitement de conditionnement. Un quart des patients peut bénéficier du don d'un frère ou d'une sœur; pour les autres, on recherche un donneur compatible non apparenté auprès de registres internationaux totalisant plus de 4 millions de donneurs potentiels, volontaires et anonymes; toute personne le souhaitant peut s'inscrire dans ce fichier après détermination de son phénotype HLA. Comme pour toutes les greffes d'organe, l'absence de donneurs compatibles représente le principal facteur limitant le nombre d'allogreffes de moelle osseuse.

Après TCSH, la fonction hématopoïétique est la première à réapparaître, en général après deux à trois semaines. La fonction immunitaire se rétablit plus tardivement et elle reste déprimée pendant de nombreux mois, voire définitivement. Des travaux très récents ont montré que la reconstitution immunologique se produit en deux phases. Dans une première phase, la reconstitution immunologique est prise en charge par la prolifération des lymphocytes T présents dans le greffon. Ceux-ci ne peuvent engendrer qu'une reconstitution immunologique partielle comportant un répertoire relativement restreint, dépendant en partie des antigènes rencontrés par ces lymphocytes dans leur nouvel environnement. Ce n'est que plus tard qu'un nouveau cycle d'ontogénie se met en place. Dans cette deuxième phase, les cellules produites dans la moelle osseuse reconstituent un répertoire plus complet après passage dans les résidus thymiques du patient ou dans d'autres sites encore mal identifiés (GOULMY et coll. 1996). La présence d'une GVHD chronique et son traitement peuvent profondément perturber ces processus de reconstitution immunologique.

Les manifestations secondaires et les complications de la TCSH sont nombreuses et d'origines diverses; elles peuvent être secondaires aux effets toxiques du traitement de conditionnement, aux infections survenant pendant la phase d'agranulocytose ou d'immunosuppression, ou aux lésions tissulaires induites par la GVHD.

Le traitement de conditionnement comporte trois buts: détruire les cellules tumorales résiduelles, obtenir l'immunosuppression nécessaire à la prise de la greffe, et créer un micro-environnement hématopoïétique favorisant l'acceptation des cellules transplantées. Il comprend une chimiothérapie, le plus souvent associée à une ICT. Ce traitement a des effets secondaires immédiats se traduisant par une altération sévère de l'état général du malade. Durant les premières semaines d'aplasie médullaire post-TCSH, période où le risque infectieux est majeur, on observe encore des manifestations non hématologiques liées à la toxicité du traitement de conditionnement.

Les manifestations buccales de ce traitement sont précoces et secondaires à l'état inflammatoire de la muqueuse buccale, aux infections, aux troubles de l'hémostase et à la xérostomie. Presque tous les patients présentent une mucite d'importance très variable, allant de l'érythème discret et asymptomatique aux ulcérations superficielles très étendues et surinfectées. La

douleur dépend de la sévérité des lésions, tantôt légère, tantôt très importante, pouvant nécessiter l'administration d'opiacés. Les manifestations buccales résultent de l'interaction complexe de différents facteurs: elles dépendent de la toxicité directe et indirecte du traitement (chimiothérapie et ICT) (DAHLLOF et coll. 1988/a, WOO et coll. 1993), de la flore microbienne commensale et exogène, des infections virales, des traumatismes fonctionnels et de l'éventuelle GVHD. Il existe d'importantes variations individuelles dans les réactions induites par le traitement de conditionnement.

Elles dépendent également du turnover de l'épithélium: celui de l'épithélium jugal, par exemple, s'effectuant en 4 à 11 jours, les effets toxiques sur la muqueuse jugale commencent à apparaître le 4^{ème} jour après le début du traitement. Les lésions qui sont maximales entre le 7^{ème} et le 11^{ème} jour, se manifestent par un érythème, une atrophie, des ulcérations et des lésions kératocytiques. Pendant les deux premières semaines, la muqueuse a un aspect blanchâtre. Plusieurs éléments concourent à lui donner cette couleur: la kératinisation provoquée par l'ICT, la desquamation épithéliale excessive, l'anémie, la candidose éventuelle et l'accumulation des débris épithéliaux favorisée par une salive moins abondante et plus visqueuse (KOLBINSON et coll. 1988). Les ulcérations sont favorisées par les agressions mécaniques et 95% d'entre elles siègent sur la muqueuse non kératinisée; elles favorisent la surinfection bactérienne et elles s'accompagnent souvent d'une gêne fonctionnelle (WOO et coll. 1993). Le méthotrexate représente la substance la plus toxique pour la muqueuse et il est incriminé dans la majorité des cas (KOLBINSON et coll. 1988). Les lésions régressent totalement avec la disparition de l'agranulocytose, c'est-à-dire lorsque le nombre de polynucléaires redevient supérieur à 500/mm³ (KOLBINSON et coll. 1988), sauf chez les sujets développant une GVHD aiguë (SCHUBERT et coll. 1992).

La chimiothérapie, l'ICT et la GVHD participent au développement d'une hyposialie (CHAUSHU et coll. 1995). Après TCSH, tous les patients présentent donc une hyposialie avec augmentation de l'acidité et de la viscosité salivaires (CARL 1986, JONES et coll. 1992). L'ICT représente sans doute le principal facteur étiologique (BARRETT & BILOUS 1984). L'importance de l'hyposialie post-radique est grossièrement proportionnelle à la dose d'irradiation reçue et elle est nettement moins importante après ICT pour une TCSH (12 à 14 Gy) que lors d'une irradiation cervico-faciale conventionnelle (40 à 60 Gy). En l'absence d'irradiation des glandes salivaires, le flux salivaire redevient normal en 3 à 5 mois; par contre, après ICT et/ou en présence d'une GVHD, l'hyposialie persiste de façon prolongée ou définitive.

Dans les suites immédiates de la TCSH, la gingivite constitue la complication buccale majeure et quasi obligatoire car la douleur et les manifestations secondaires à l'aplasie médullaire (inflammation et saignement) empêchent la réalisation correcte des mesures d'hygiène bucco-dentaire (CARL 1986).

Chez tous les enfants greffés, une ICT supérieure à 10 Gy entraîne des anomalies importantes dans le développement des dents (racines en V, fermeture prématurée des apex, hypoplasie de l'émail, microdonties); l'importance des malformations dépend de l'âge de l'enfant au moment de l'irradiation. La chimiothérapie et la GVHD ne semblent pas interférer directement avec le développement dentaire (DAHLLOF et coll. 1988/b).

Des progrès importants ont été effectués dans la prise en charge des complications infectieuses, ce qui a entraîné une augmentation significative de l'espérance de vie après TCSH. La période d'agranulocytose dure environ trois semaines: elle nécessite un environnement stérile et un traitement anti-infec-

tieux prophylactique, adapté à l'écosystème bactérien du service hospitalier. En effet, les défenses de l'hôte sont très faibles car, en plus de l'altération des barrières naturelles, il existe une neutropénie qui va durer quelques semaines, temps nécessaire aux cellules progénitrices pour arriver à maturité. Les infections virales sont presque toujours dues à des virus de la famille des herpesviridae. Par ordre de fréquence décroissant, ordre qui correspond également à la chronologie de leur apparition, on retrouve le virus herpès simplex (VHS1 et VHS2), le cytomégalo-virus (CMV) et le virus de la varicelle et du zona (VVZ); ils sont responsables d'infections se développant entre quelques semaines et plusieurs années après la TCSH. La fréquence des infections par le VHS est probablement sous-évaluée. Elle se manifeste par l'apparition de vésicules, qui sont rarement observées, et d'ulcérations post-vésiculeuses recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire; elles peuvent toucher toutes les régions de la muqueuse buccale. L'aciclovir permet d'obtenir le plus souvent un contrôle rapide des infections par le VHS, excepté lorsqu'il existe une résistance à l'aciclovir. Les infections fongiques, surtout constituées par des candidoses, sont favorisées par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (WINGARD 1990).

Après la phase d'agranulocytose, il persiste toujours un déficit de l'immunité cellulaire: il est secondaire aux anomalies de la reconstitution immunologique présentes pendant la période post-TCSH et majoré par le traitement immunosuppresseur prescrit pour prévenir la GVHD. Cet état d'immunosuppression se prolonge parfois pendant plus d'une année (ROUX et coll. 1996). Lorsqu'une GVHD se développe, l'augmentation du traitement immunosuppresseur et les effets de la GVHD entraînent une aggravation du déficit immunitaire.

Trois éléments sont indispensables pour le développement d'une GVHD: le donneur et le receveur doivent avoir des antigènes d'histocompatibilité différents, le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes capables de réagir contre les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et, enfin, l'hôte doit être incapable de rejeter le greffon (BILLINGHAM 1966). Lorsque les systèmes HLA ne sont pas strictement identiques, la GVHD est induite par des antigènes appartenant au système HLA. Toutefois lorsqu'ils sont identiques, une GVHD peut survenir néanmoins: elle est induite par des antigènes d'histocompatibilité mineurs (GOULMY et coll. 1996). En dépit de sa morbidité, la GVHD est recherchée car elle possède une action anti-leucémique; en effet, les risques de récurrence tumorale après TCSH sont nettement moins élevés en présence d'une GVHD.

La GVHD est une affection polyviscérale de sévérité très variable. Il est classique de distinguer une forme aiguë qui survient dans les 100 premiers jours suivant la TCSH et une forme chronique qui constitue l'évolution de la GVHD aiguë ou qui se développe plus tardivement de novo. Sa fréquence, qui varie de 6 à 90% des cas, dépend de l'âge des sujets, de la compatibilité dans le système HLA et des protocoles de prévention utilisés.

La GVHD aiguë a une traduction clinique dans 45% des TCSH allogéniques en moyenne. Elle peut apparaître dès la 1^{ère} semaine, mais le plus souvent elle se développe entre le 1^{er} et le 2^{ème} mois post-TCSH. Elle survient très rapidement chez les receveurs non-HLA identiques et, en l'absence de traitement prophylactique, on l'observe dans 100% des cas. Au début, la GVHD aiguë peut être difficile à différencier d'une réaction allergique aux antibiotiques ou d'une réaction toxique aux divers médicaments prescrits. Les cellules épithéliales de la peau, du tube digestif ou des canalicules biliaires, qui sont les cellules cibles de la GVHD, peuvent être atteintes de façon isolée ou dif-



Fig. 1 GVHD aiguë, chez un enfant de 9 ans, se traduisant par un rash maculo-papuleux sur le visage et un oedème intéressant la région péri-orbitaire et la racine du nez; il existe également une discrète chéilite.

fuse; l'importance de l'atteinte constitue un index de gravité. L'atteinte cutanée se caractérise généralement par un rash maculo-papuleux limité au visage (fig. 1), à la paume des mains et à la plante des pieds. Cette éruption prurigineuse, parfois douloureuse, est associée à une atteinte inflammatoire des conjonctives, de la demi-muqueuse labiale, de la muqueuse buccale et des organes génitaux externes. L'évolution est variable: le plus souvent l'éruption disparaît, quelquefois elle s'étend et des bulles cutanées peuvent apparaître. En se rompant, elles mettent le derme à nu: au maximum, on observe une épidermolyse étendue réalisant un tableau comparable à celui du syndrome de Lyell (VILLADA et coll. 1990). La GVHD limitée à une faible morbidité et un taux de mortalité quasiment nul, la GVHD étendue a un taux de mortalité qui peut atteindre 80%.

La prophylaxie de la GVHD est interrompue dans la majorité des centres de transplantation au 100^e jour post-TCSH car, à l'opposé de ce que l'on observe dans les greffes d'organe, il apparaît une tolérance qui permet l'arrêt du traitement immunosuppresseur. La prophylaxie la plus efficace est constituée par une association à base de ciclosporine et de méthotrexate à faibles doses pendant une courte durée (THOMAS 1992).

La GVHD chronique se développe généralement dans la 1^{ère} année post-TCSH. Son apparition peut se faire de trois manières

différentes: dans la continuité d'une GVHD aiguë, après un intervalle libre chez un sujet ayant eu une GVHD aiguë, ou de novo sans qu'il n'y ait jamais eu de GVHD aiguë. Son incidence varie de 30% à 50%. On rencontre des formes localisées ou généralisées. Les formes localisées se caractérisent par une atteinte hépatique ou cutanée. Les formes généralisées intéressent plusieurs organes ou localisations: les plus touchés sont la peau, la muqueuse buccale, le foie, les conjonctives, les glandes lacrymales, le tissu lymphoïde et les voies aériennes supérieures. Cette atteinte polyviscérale se traduit, en fonction de l'association qui la constitue, par des tableaux cliniques ressemblant à certaines affections dysimmunitaires comme le lichen plan, la sclérodémie, le syndrome de Sjögren ou la cirrhose biliaire primitive. L'atteinte cutanée, qui est la plus fréquente – elle est présente dans 80 à 90% des cas –, est constituée par un érythème squameux en plaques de type lichen plan, des papules érythémateuses ou violacées et, à terme, des plages d'atrophie hyper- ou hypopigmentées (fig. 2). Dans les formes généralisées, graves et mal contrôlées, il se développe une fibrose qui entraîne un épaissement de la peau et une perte de souplesse des tissus mous, associés à d'éventuelles rétractions tendineuses. Il existe des formes sévères et incontrôlables, très invalidantes et souvent mortelles; le décès est presque toujours secondaire à une infection. L'atteinte des glandes exocrines, ou pseudo-syndro-



Fig. 2 GVHD chronique mal contrôlée chez un homme de 43 ans: alternance de plages hypopigmentées et hyperpigmentées sur le visage et le cou.

me de Sjögren, se traduit par une xérostomie et une xérophtalmie.

Le traitement de la GVHD chronique est souvent prolongé pendant plusieurs mois; après 4 ans, 80% des patients n'ont plus de signe d'activité et le traitement immunosuppresseur peut être interrompu (SCHUBERT & SULLIVAN 1990). Il persiste parfois de graves séquelles, en particulier des contractures invalidantes et définitives.

Le traitement préventif de la GVHD aiguë, secondaire à une TC-SH allogénique, est appliqué dans tous les centres. La prophylaxie la plus efficace consiste à éliminer les lymphocytes T inclus physiologiquement dans le greffon de cellules souches hématopoïétiques. Cette manipulation augmente le risque de rejet et de rechutes pour certaines hémopathies malignes. À défaut de réaliser une déplétion en lymphocytes T dans le greffon, la prophylaxie repose sur l'association ciclosporine-méthotrexate (STORB et coll. 1989). Malgré cette prophylaxie, une GVHD survient dans la moitié des cas, nécessitant l'introduction d'un traitement complémentaire (HINGES et coll. 1994). Son intensité est adaptée en prenant en compte la gravité de la GVHD et des risques liés à une immunosuppression supplémentaire (infections, rechute de la maladie de base, tumeurs secondaires).

Pour la GVHD chronique, on connaît trois éléments pronostiques défavorables: passage de la forme aiguë à la forme chronique étendue, présence de lésions lichénoïdes cutanéomuqueuses et existence d'une atteinte de la fonction hépatique. En l'absence de ces signes de gravité, le taux de survie à 5 ans est de 70%; lorsque deux de ces facteurs de risque sont présents, le taux de survie tombe à 20% (VOGELSANG et coll. 1992).

Manifestations stomatologiques de la GVHD aiguë

L'absence de critères précis pour établir le diagnostic de GVHD aiguë buccale et la multiplicité des protocoles prophylactiques rendent difficile l'évaluation de son incidence. Dans les TC-SH allogéniques, elle varie de 33% à 75% selon les auteurs (SCHUBERT & SULLIVAN 1990), mais on ne retrouve pas dans la littérature d'études portant sur de grandes séries.

Manifestations muqueuses

Les manifestations buccales rencontrées lors des TC-SH sont fréquentes: elles surviennent chez plus de 70% des patients après TC-SH allogénique. Durant les premières semaines, les lésions de la GVHD sont difficiles à identifier car elles ressemblent et se superposent à celles provoquées par le conditionnement pré-TC-SH et le traitement post-TC-SH; de plus, leur aspect est souvent modifié par des infections opportunistes (SCHUBERT & SULLIVAN 1990). Les manifestations buccales se traduisent par l'apparition d'un érythème punctiforme ou généralisé, des stries ou des papules blanchâtres ressemblant à celles du lichen plan, de lésions érosives ou ulcéreuses, de douleurs, d'une xérostomie parfois associée à des mucocèles. Elles apparaissent en moyenne vers le 19^e jour, mais elles sont quelquefois présentes dès la 1^e semaine (KOLBINSON et coll. 1988). Ce n'est qu'à partir du 21^e jour après la TC-SH que les lésions peuvent être clairement attribuées à une GVHD aiguë, car celles dues au traitement de conditionnement commencent à régresser. Il n'existe pas d'ordre chronologique entre l'atteinte buccale et les autres manifestations: elle peut les précéder ou apparaître secondairement (BARRETT & BILOUS 1984).

L'érythème et les lésions discrètement kératosiques, d'aspect lichénoïde, représentent les lésions muqueuses les plus fré-

quentes. Les lésions érosives sont rencontrées lors de poussées sévères de GVHD et elles constituent un bon marqueur de son degré d'activité (RODU & GOCKERMAN 1983): elles disparaissent en quelques jours si la GVHD est contrôlée ou en l'absence de nouvelles poussées. Leur distribution n'est pas uniforme: les lèvres, la langue (fig. 3) et la muqueuse jugale représentent les régions le plus souvent touchées; le palais dur et la gencive (fig. 4) sont plus rarement affectés (KOLBINSON et coll. 1988). En fonction de leur aspect clinique et de l'évolution de la GVHD aiguë, certains auteurs distinguent trois types de lésions lichénoïdes (BARRETT & BILOUS 1984). Des papules blanches, très nombreuses, mesurant moins d'un millimètre de diamètre, se développent rapidement; leur forte densité donne un aspect blanchâtre, diffus à la muqueuse. Parfois, elles apparaissent quelques jours après le développement de lésions cutanées papuleuses. Ces lésions buccales persistent pendant 2 à 8 jours, puis elles forment des stries blanches, dont le nombre ne cesse d'augmenter pour réaliser un aspect réticulé comparable à celui du lichen plan. Ces lésions, qui sont observées dans toutes les GVHD aiguës, sont le plus souvent dues à la confluence des papules punctiformes mais elles peuvent aussi apparaître d'emblée sous forme de stries (fig. 5). Des plages d'exfoliation se développent quelquefois sur certaines lésions lichénoïdes: la



Fig. 3 Kératose diffuse du dos de la langue avec érythème et dépapillation de la pointe et des bords de la langue; notez également les lésions érosives et hyperkératosiques de la demi-muqueuse labiale et la kératose des commissures labiales (même patient que pour la fig. 1).



Fig. 4 Atteinte de la fibromuqueuse gingivale: érythème marginal avec des papilles interdentaires oedématisées et en partie détruites (même patient que pour la fig. 1).



Fig. 5 Lésions lichénoïdes sur la face interne des joues, les commissures et la demi-muqueuse labiale lors d'une GVHD aiguë (même patient que pour la fig. 1).

desquamation est soit superficielle et asymptomatique, soit plus profonde donnant une lésion érosive et sensible.

Les études histologiques concernant la GVHD aiguë sont rares (SALE et coll. 1981) car, en raison de l'existence d'une neutropénie et d'une thrombopénie, on pratique rarement une biopsie buccale dans les premières semaines après la TCSH. De plus, le diagnostic histologique, comme le diagnostic clinique, est souvent difficile. L'infiltrat lymphocytaire du chorion et les signes de souffrance kératinocytaire constituent les principaux caractères de l'atteinte muqueuse. Les altérations cellulaires apparaissent plus importantes dans les cellules épithéliales de l'assise basale où la souffrance épithéliale se traduit par la présence de vacuoles cytoplasmiques et de kératinocytes nécrotiques. L'étude de la GVHD aiguë expérimentale chez le rat a suggéré que la présence intra-épithéliale de lymphocytes CD4+ et l'expression de l'antigène Ia par les cellules épithéliales pourraient constituer les premiers signes du processus physiopathologique aboutissant à la GVHD aiguë (THOMAS et coll. 1996). En pratique, l'aspect clinique et histologique étant peu spécifique, tous les spécialistes ont adopté la même attitude: toute éruption cutanée de chronologie et de sémiologie compatibles avec une GVHD aiguë fait pratiquer une biopsie et entreprendre, sans attendre le résultat de l'examen histologique, un traitement comme s'il s'agissait d'une GVHD. Cette attitude est pragmatique

mais elle aboutit à surestimer le nombre de GVHD aiguë car l'analyse histologique ne confirme pas toujours la présomption clinique (ARACTINGI et coll. 1995).

Manifestations salivaires

L'hyposialie, qui est très fréquente, résulte de l'effet conjugué de trois facteurs: la chimiothérapie, l'ICT et la GVHD (CHAUSHU et coll. 1995); la GVHD augmente fortement l'importance de l'hyposialie (NAGLER et coll. 1996).

En l'absence d'examen histologiques portant sur de grandes séries, on possède peu de données précises sur les lésions salivaires dans la GVHD aiguë. Néanmoins, une étude de la composition salivaire a permis d'établir une corrélation entre l'atteinte glandulaire et la modification de la composition salivaire. Une analyse systématique de la composition salivaire dans la période post-TCSH pourrait révéler précocement l'atteinte des glandes salivaires secondaires à la GVHD (IZUTSU et coll. 1983). Des études expérimentales chez la souris ont montré que l'aspect histologique de la sialadénite est similaire à celui rencontré dans le syndrome de Sjögren: infiltrat lymphocytaire avec destruction du parenchyme glandulaire, nette prédominance des lymphocytes T avec plus de CD4+ que de CD8+, présence d'un petit nombre de monocytes et de macrophages. Par contre, les cellules myoépithéliales présentes dans le syndrome de Sjögren ne sont pas retrouvées (FUJIWARA et coll. 1991).

Manifestations stomatologiques de la GVHD chronique

Classiquement, les lésions surviennent après le 100^{ème} jour post-TCSH. Néanmoins, des manifestations cliniques ressemblant à celles de la GVHD chronique peuvent apparaître dès le 40^{ème} jour. Les lésions buccales de la GVHD chronique sont grossièrement similaires à celles observées dans la GVHD aiguë (RODU & GOCKERMAN 1983, Schubert et coll. 1984). Elles sont plus faciles à reconnaître car les effets secondaires du traitement de conditionnement et les infections opportunistes initiales ont en général disparu. Les douleurs, associées à une majoration de la sécheresse buccale, constituent souvent les prodromes d'une poussée de GVHD chronique (SCHUBERT et coll. 1984).

Manifestations muqueuses de la GVHD chronique

Dans la GVHD chronique généralisée, 41% des malades se plaignent d'une sensibilité excessive de la muqueuse buccale et 27% d'une hyposialie (LENSEN et coll. 1990). L'incidence de la GVHD chronique au Japon (32%) est comparable à celle retrouvée dans les centres européens ou américains avec une incidence des lésions buccales également similaire (62%) (FUJII et coll. 1992); par contre, l'incidence des lésions cutanées au Japon (28%) apparaît nettement inférieure à celle observée dans les centres européens ou américains (79 à 90%). L'atteinte buccale est plus souvent associée aux formes généralisées où son incidence varie entre 70 et 85%; elle est encore plus élevée dans les formes agressives. Cependant, des cas de GVHD chronique limitée à la cavité buccale ont été rapportés (HEIMDAHL et coll. 1985, SCHUBERT et coll. 1984). Après un an, 45% des sujets présentent encore des manifestations buccales de GVHD chronique et son évolution peut se poursuivre au niveau de la muqueuse buccale, alors qu'elle est éteinte dans les autres organes (SCHUBERT et coll. 1984). Une mucite, évoluant de façon épisodique ou permanente, parfois en l'absence de GVHD cutanée active, peut être encore observée 2 à 5 ans après la TCSH (SHULMAN et coll. 1980).

Cliniquement, la GVHD chronique se manifeste initialement par un érythème: il est présent sur la muqueuse jugale et labiale dans 73% des cas de GVHD mais aussi chez 22% des sujets ayant eu une TCSH sans GVHD; un érythème palatin et lingual peut également être observé (SCHUBERT et coll. 1984). Les lésions lichénoïdes sont facilement reconnaissables: elles touchent le plus souvent la muqueuse jugale et labiale, voire l'ensemble de la muqueuse buccale dans les formes étendues (HEIMDAHL et coll. 1985, EGGLESTON et coll. 1998); elles sont présentes chez 80 % des malades atteints d'une GVHD cutanéomuqueuse chronique. Elles comportent une atrophie importante, intéressant d'abord la muqueuse jugale puis la muqueuse linguale et gingivale. Cette atrophie est retrouvée dans 55% des cas de GVHD mais aussi chez 22% des malades sans GVHD; lorsqu'elle n'est pas associée à une kératose, la muqueuse est érythémateuse même en l'absence de phénomènes inflammatoires (SCHUBERT et coll. 1984). L'atteinte de la gencive se traduit par une inflammation et une perte de l'aspect granité; une atrophie importante donne à la gencive un aspect comparable à celui observé dans la gingivite desquamative ou la pemphigoïde cicatricielle. L'atrophie de la muqueuse linguale entraîne une dépapillation partielle ou complète du dos de la langue. La sévérité des lésions buccales dépend de l'agressivité de la GVHD (SCHUBERT et coll. 1984).

SAURAT et coll. (1975) ont été les premiers à rapporter l'apparition de lésions lichénoïdes cutanéomuqueuses après TCSH; elles sont maintenant considérées comme des manifestations précoces de la GVHD chronique. Les lésions de la muqueuse, qui précèdent souvent les lésions cutanées, ont une valeur prédictive pour le développement ultérieur d'une GVHD car elles sont présentes dans 81% à 100% des cas de GVHD (SCHUBERT & SULLIVAN 1990). Il s'agit de lésions kératosiques formant des stries, des papules ou des plaques, intéressant aussi bien la muqueuse que la demi-muqueuse. Les lésions labiales, jugales ou palatines prennent en général un aspect réticulé ou papuleux tandis que les lésions linguales sont souvent constituées de plaques (fig. 6); la kératose alterne avec des plages atrophiques. L'importance des manifestations est très variable, allant d'une atteinte légère et localisée à une atteinte sévère et diffuse. Dans les formes agressives de GVHD, on observe une atrophie importante, des érosions, voire des ulcérations, y compris sur la muqueuse palatine (fig. 7); les ulcérations qui siègent le plus souvent sur la face interne des joues et sur le dos de la langue, sont recouvertes d'un enduit grisâtre ou jaunâtre (SCHUBERT et coll. 1984, SCHUBERT & SULLIVAN 1990) (fig. 8). La douleur, parfois présente même en l'absence d'ulcération, dépend surtout de l'étendue et du degré d'activité des lésions. Ces lésions lichénoïdes, qui correspondent à la phase initiale de la GVHD chronique, évoluent en quelques mois vers un état scléro-atrophique. La perte d'élasticité des tissus mous entraîne une limitation de l'ouverture buccale chez 25% des malades (SCHUBERT et coll. 1984, SHULMAN et coll. 1980), avec une gêne à la protraction linguale plus ou moins marquée.

Le diagnostic clinique est souvent aisé devant un aspect lichénoïde ou sclérodermique, mais les lésions lichénoïdes généralisées, associées à une érythrodermie, doivent aussi faire rechercher une origine médicamenteuse. Dans le doute, le traitement de la GVHD doit être néanmoins entrepris. Lorsque les lésions lichénoïdes restent limitées à la muqueuse buccale, une hépatite C doit être recherchée, car cette infection favorise également le développement d'un lichen plan buccal (ARACTINGI et coll. 1995). Dès 1981, certains auteurs (SALE et coll. 1981) ont insisté sur l'intérêt de la biopsie de la lèvre inférieure pour évaluer la sévé-



Fig. 6 GVHD chronique chez un sujet de 39 ans: plages de dépapillation et d'atrophie sur le dos de la langue.

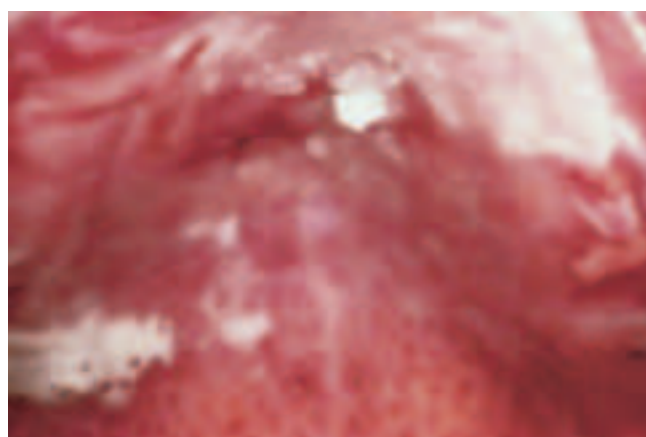


Fig. 7 Alternance d'ulcérations et de plages kératosiques parfois verruqueuses sur le palais dans une GVHD chronique sévère interdisant le port de la prothèse dentaire amovible (même patient que pour la fig. 2).

rité de la GVHD, car elle permet de prélever simultanément des glandes salivaires accessoires. A ce stade, la formule sanguine est normale et les risques existants pendant la GVHD aiguë ont presque totalement disparu: il n'y a plus de contre-indications

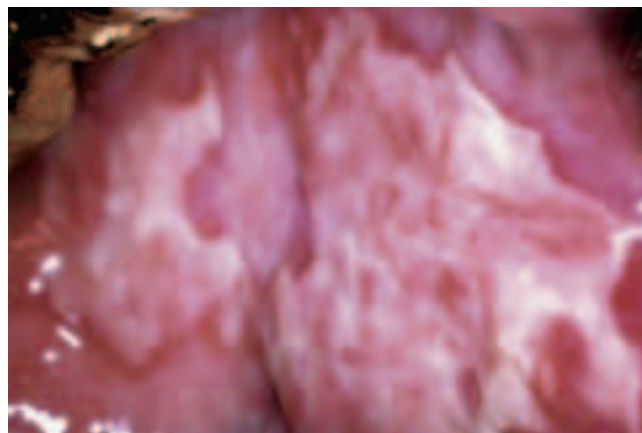


Fig. 8 Lésions lichénoïdes ulcérées et étendues de toute la face interne de la joue, recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire dans une GVHD incontrôlable (même patient que pour la fig. 6).

majeures à la biopsie. La GVHD chronique se traduit par un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononuclées, avec exocytose et dégénérescence des cellules épithéliales de la couche basale (RODU & GOCKERMAN 1983, SALE et coll. 1981). On distingue deux degrés d'inflammation: le degré 1 où l'infiltrat inflammatoire est présent sous la muqueuse et autour des canalicules salivaires, le degré 2 où il existe en plus un infiltrat et/ou une nécrose touchant l'épithélium muqueux ou canaliculaire, souvent associé à une ectasie canaliculaire. L'infiltrat dont la densité est proportionnelle au degré d'atrophie et d'ulcération de la muqueuse (BARRETT & BILOUS 1984, SALE et coll. 1981) prend rarement un aspect en bande et sa densité reste faible par rapport à celle du lichen idiopathique (MATTSON et coll. 1992/b, HIROKI et coll. 1994). Les nécroses cellulaires sont réparties horizontalement, de façon homogène, au niveau de la couche basale. Schématiquement, on peut observer deux aspects en fonction de l'évolution clinique. A la phase précoce, l'aspect histologique est comparable à celui observable dans la GVHD aiguë: épithélium épaissi avec acanthose et parakératose de surface, infiltrat lymphocytaire superficiel, exocytose et nécrose de certains kératinocytes. A la phase tardive, l'atrophie muqueuse, associée à une fibrose superficielle, devient évidente et elle est souvent très marquée (ARACTINGI et coll. 1995).

Les critères histologiques permettant de poser le diagnostic de GVHD chronique ne sont pas encore bien définis. Certains auteurs considèrent que l'existence d'un infiltrat lymphocytaire avec dégénérescence touchant la couche basale et la présence de kératinocytes apoptotiques sont suffisantes pour parler de GVHD chronique; cependant, si l'infiltrat est discret et le nombre de kératinocytes apoptotiques inférieur à quatre par champ, le diagnostic GVHD chronique ne semble pas pouvoir être retenu (NAKLEH et coll. 1989). De même, pour certains auteurs (HEIMDAHL et coll. 1985), les altérations histologiques labiales devraient être accompagnées de manifestations cliniques. Les études immunohistochimiques sont peu nombreuses et donnent des résultats contradictoires, hormis la prédominance dans l'infiltrat de lymphocytes T, qui a été observée par tous les auteurs (FUJII et coll. 1988, HIROKI et coll. 1994, YAMADA et coll. 1997). Pour certains, les lymphocytes T expriment essentiellement le phénotype T8, les lymphocytes T4 étant nettement moins nombreux (FUJII et coll. 1988). D'autres ont observé un rapport T4/T8 proche de 1 (HIROKI et coll. 1994), voire inversé

(MATTSON et coll. 1992/b). Certains lymphocytes porteraient un récepteur pour IL2 (FUJII et coll. 1988), ce qui n'a pas été confirmé par d'autres auteurs (MATTSON et coll. 1992/b). La densité des cellules de Langerhans est également controversée: elle pourrait diminuer avec l'altération de l'immunité à médiation cellulaire ou l'administration prolongée de la prednisonne qui ralentit le turnover des cellules de Langerhans (FUJII et coll. 1988), ou être augmentée comme dans le lichen idiopathique (MATTSON et coll. 1992/b). Enfin, la libération d'IFN γ par les lymphocytes T activés induit l'expression de l'antigène HLA-DR à la surface de certains kératinocytes proches de l'infiltrat. Le rôle de cet antigène n'est pas clair: il pourrait participer à la présentation des antigènes aux lymphocytes T8. Les kératinocytes qui sont en contact avec des lymphocytes T8 montrent des signes de souffrance cellulaire importants, contrairement à ceux qui sont en contact avec les lymphocytes T4: l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T8 et l'expression du HLA-DR par les kératinocytes pourraient jouer un rôle majeur dans la pathogénie des lésions lichénoïdes. Les autres cellules cytotoxiques, comme les lymphocytes NK, ne semblent pas intervenir (FUJII et coll. 1988). L'étude ultrastructurale a montré que la nécrose des cellules épithéliales dépend directement des lymphocytes T8. Deux mécanismes différents ont été proposés pour expliquer la physiopathologie de la GVHD: les altérations tissulaires seraient induites soit par les cellules effectrices elles-mêmes, soit par des médiateurs qu'elles libéreraient (MATTSON et coll. 1992/b).

Pseudo-syndrome de Sjögren

Le pseudo-syndrome de Sjögren s'accompagne d'une hyposialie d'intensité variable (BARRETT & BILOUS 1984, JANIN-MERCIER et coll. 1987). Les effets secondaires de l'hyposialie sont proportionnels à son intensité et à sa durée d'évolution: ils dépendent donc de la gravité de la GVHD et de l'efficacité du traitement de cette dernière (NAGLER et coll. 1996, SCHUBERT & SULLIVAN 1990). Cependant, même en l'absence de GVHD clinique, 10% des sujets se plaignent toujours d'hyposialie une année après TCSH (LENSSEN et coll. 1990).

Il est difficile d'apprécier le rôle de l'ICT et de la GVHD dans cette hyposialie, car l'atteinte histologique des glandes salivaires dans la GVHD n'est pas toujours évidente au stade initial (HEIMDAHL et coll. 1985, LINDAHL et coll. 1988). L'évolution à long terme de l'hyposialie post-ICT est mal connue et les données de la littérature sont contradictoires. Chez les enfants de moins de 12 ans ayant eu une TCSH, le débit salivaire après un an est plus faible si le traitement de conditionnement comprenait une ICT (DAHLLOF et coll. 1988/a); l'évolution semble cependant meilleure que chez les adultes. En général, on observe une sécheresse buccale importante entre le 2^e et le 5^e mois qui commence à diminuer vers le 6^e mois. Vers le 8^e mois, elle évolue quelquefois vers un pseudo-syndrome de Sjögren, et chaque poussée de GVHD est accompagnée d'une aggravation de l'hyposialie. Après 12 à 18 mois en moyenne, le pseudo-syndrome de Sjögren régresse si la GVHD est bien contrôlée; dans le cas contraire, l'hyposialie persiste (JANIN-MERCIER et coll. 1987).

Une conférence européenne de consensus a établi, en 1993, la liste des manifestations que l'on peut observer dans un syndrome de Sjögren; quatre d'entre elles doivent être présentes pour retenir ce diagnostic (VITALI et coll. 1993):

- sécheresse buccale,
- sécheresse oculaire,
- atteinte histologique des glandes salivaires accessoires avec un indice de Chisholm égal ou supérieur à 3,

- test de Schirmer ou au rose bengale positif,
- présence d'altérations sur la sialographie, sur la scintigraphie ou modification du débit salivaire,
- présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB, de facteur anti-nucléaire ou de facteur rhumatoïde.

Le nombre de critères proposés et le caractère subjectif de certains d'entre eux traduisent les difficultés parfois rencontrées pour identifier cette affection. De plus, ces critères ne sont pas universellement reconnus, et certains auteurs contestent leur application au pseudo-syndrome de Sjögren qu'ils considèrent comme une entité différente (HIROKI et coll. 1994). Habituellement, le diagnostic de pseudo-syndrome de Sjögren se fait sur les critères énoncés précédemment, l'existence d'une GVHD touchant d'autres organes constitue un critère complémentaire. La sécheresse buccale et/ou oculaire étant des critères trop subjectifs, il est conseillé d'avoir recours au test de Schirmer et à la scintigraphie qui sont des examens simples, non invasifs et reproductibles. La scintigraphie présente une excellente sensibilité, mais une faible spécificité. Les malades ayant des résultats anormaux à ces deux tests au 100^e jour développent un pseudo-syndrome de Sjögren dans l'année qui suit la TCSH (JANIN-MERCIER et coll. 1987). La sialographie est rarement réalisée car sa sensibilité est insuffisante: l'infiltrat lymphocytaire ne s'accompagne pas initialement, et même ultérieurement, de lésions canaliculaires et acineuses réalisant l'aspect classique «d'arbre en fruit» (HIROKI et coll. 1994).

Histopathologiquement, on distingue deux degrés d'inflammation des glandes salivaires accessoires: le degré 1 comporte un infiltrat inflammatoire autour des canalicules salivaires, le degré 2 présente en plus une infiltration et/ou une nécrose de l'épithélium des canalicules ectasiés (SALE et coll. 1981). A une phase plus avancée du pseudo-syndrome de Sjögren, on peut observer une diminution de l'ectasie canaliculaire, une fibrose et une atrophie secondaire des acini dépendant des canalicules lésés (RODU & GOCKERMAN 1983). L'atteinte des acini est généralement moins marquée que celle des canalicules et elle apparaît plus tardivement. Cette atteinte précoce des canalicules, identique à ce que l'on observe dans le syndrome de Sjögren, revêt une importance particulière car elle permet de suggérer que le syndrome de Sjögren et le pseudo-syndrome de Sjögren ont une étiopathogénie similaire (NAKLEH et coll. 1989). La présence d'un infiltrat lymphocytaire, associé à une nécrose de l'épithélium canaliculaire ou à une perte importante de tissu acineux, fait d'emblée évoquer un pseudo-syndrome de Sjögren; la présence d'un infiltrat lymphocytaire clairsemé, sans nécrose de l'épithélium canaliculaire ou avec moins de 10% du tissu acineux détruit, est insuffisante pour évoquer une GVHD chronique (NAKLEH et coll. 1989). Toutefois, une faible concentration péricanaliculaire de lymphocytes portant à leur surface des IgA permet de suspecter le développement ultérieur d'une GVHD (LOUGHRAN et coll. 1990). L'infiltrat inflammatoire est diffus ou organisé en foyers péricanaliculaires ou intra-épithéliaux. Comme dans les lésions lichénoïdes, on retrouve une prédominance de lymphocytes T, mais l'importance de l'infiltrat et la répartition des lymphocytes varient de façon importante selon les auteurs (HIROKI et coll. 1994, LINDAHL et coll. 1988). L'expression du HLA DR sur la surface des cellules canaliculaires semble apparaître après l'infiltrat lymphocytaire car l'expression de cet antigène n'a jamais été observée en l'absence de lymphocytes (LINDAHL et coll. 1988).

La biopsie des glandes salivaires accessoires labiales, facile à réaliser, apporte plus de renseignements que tout autre biopsie en raison de la spécificité de l'atteinte salivaire. Leur examen

possède une meilleure sensibilité que celui de la muqueuse pour le diagnostic de GVHD chronique; leur atteinte n'étant pas synchrone, l'examen histologique simultané des deux tissus devrait être systématique (HIROKI et coll. 1994).

Souvent, le malade se plaint d'hyposialie bien que son flux salivaire soit apparemment normal. Lors d'une GVHD chronique systémique, il y a d'importantes modifications qualitatives et quantitatives de la salive: la concentration de l'albumine, du sodium, des IgG et du lysozyme est fortement augmentée, celle des phosphates inorganiques et des IgA fortement diminuée. Ces modifications sont plus marquées lorsqu'il existe une atteinte microscopique du parenchyme glandulaire (IZUTSU et coll. 1983). Après la TCSH, la fonction glandulaire peut rester normale de façon prolongée, malgré la persistance d'un infiltrat lymphocytaire dense (LINDAHL et coll. 1988) et une modification significative du débit salivaire n'est pas toujours retrouvée, qu'il existe ou non une GVHD (HINGS et coll. 1994). N'ayant pas observé de relation entre l'atteinte microscopique et la modification du flux salivaire, ces auteurs concluent que l'hyposialie est surtout secondaire à la radiothérapie.

L'hyposialie sévère, quelle que soit son étiologie, s'accompagne d'effets secondaires que l'on peut regrouper en 3 catégories: gêne fonctionnelle, colonisation de la muqueuse par des germes pathogènes et atteinte des dents et de leurs tissus de soutien. L'hyposialie entraîne une gêne lors de l'alimentation (mastication et déglutition deviennent difficiles) et de la phonation, une instabilité des prothèses dentaires amovibles, une sensibilité de la muqueuse buccale et une altération du goût. La sensibilité de la muqueuse représente une gêne importante pour 41% des malades ayant une GVHD chronique généralisée (LENSEN et coll. 1990); la présence de lésions lichénoïdes ne fait que majorer la sensibilité de la muqueuse buccale. L'inconfort et les douleurs aggravent encore les difficultés rencontrées lors de l'alimentation, et l'hyposialie peut constituer un facteur majeur favorisant la perte de poids (LENSEN et coll. 1990). Malgré la prise de corticoïdes, 24% des patients ayant une GVHD chronique généralisée ont une perte pondérale. Chez l'enfant, la perte pondérale est souvent associée à une fonte musculaire, ainsi qu'à des troubles de la croissance secondaires à l'ICT et à la GVHD (LENSEN et coll. 1990). La salive constituant le milieu de transport des molécules aromatiques vers les papilles gustatives, l'hyposialie s'accompagne d'une altération du goût prédominant pendant la phase d'aplasie qui suit la TCSH: les 4 modalités du goût ont un seuil de sensibilité diminué, le goût salé étant le plus perturbé (MATTSON et coll. 1992/a). La dysgueusie régresse progressivement (MATTSON et coll. 1992/a) et, une année après la TCSH, elle est uniquement retrouvée dans les formes généralisées de GVHD, ce qui correspond à 6% des sujets (LENSEN et coll. 1990). L'hyposialie, qui s'accompagne d'une baisse du pH salivaire, entraîne une modification de la flore microbienne commensale de la cavité buccale. Elle facilite l'adhérence des bactéries, des champignons et des virus à la surface des dents et de la muqueuse (MAXYMIW & WOOD 1989). L'hyposialie et la baisse du pH favorisent le développement de candidoses (CARL 1986) et il existe presque toujours une perlèche dans les formes sévères de GVHD (SHULMAN et coll. 1980).

L'hyposialie favorise l'apparition de lésions dentaires et parodontales pouvant aboutir à la perte des dents. Pendant quelques mois, la TCSH et la GVHD augmentent le risque de carie (HEIMDAHL et coll. 1985) et ce risque est majoré par l'alimentation molle et riche en hydrates de carbone, que les patients ont tendance à consommer au cours de cette période. Ils doivent être informés des mesures préventives à prendre et de la prévention

fluorée conseillée à tous les sujets présentant une hyposialie (SCHUBERT et coll. 1984). Cependant, les soins d'hygiène bucco-dentaire ne permettent pas toujours d'empêcher l'apparition ou la progression de lésions parodontales dans les formes sévères de GVHD.

Complications stomatologiques tardives de la TCSH et de la GVHD

Après TCSH, certaines anomalies du système immunitaire vont persister de façon prolongée et favoriser l'action complexe de certains virus et le développement d'affections habituellement peu fréquentes.

Complications d'origine infectieuse

Il s'agit avant tout d'infections virales, essentiellement dues aux herpesviridae, qui semblent interférer de façon importante dans le rétablissement du système immunitaire en favorisant l'apparition ou l'entretien d'un dysfonctionnement. Il s'agit d'infections surtout dues à HSV1 et HSV2. Le zona se développe en général sur des dermatomes différents de ceux qui sont touchés par les lésions lichénoïdes. Cependant, ces lésions pourraient apparaître après un zona infraclinique, comme cela a été observé pour les lésions sclérodermiformes (CHOSIDOW et coll. 1992). La leucoplasie villeuse buccale est caractérisée par des lésions blanches, asymptomatiques, siégeant presque exclusivement sur les bords de la langue et ne s'éliminant pas au grattage; le plus souvent, elles forment des crêtes verticales. L'EBV jouerait un rôle majeur dans son développement car il est presque toujours présent, mais certains virus des papillomes humains et le *Candida albicans* ont également été incriminés (EPSTEIN et coll. 1993). La leucoplasie villeuse buccale, favorisée par l'immuno-dépression chronique, ne nécessite pas de traitement spécifique; elle disparaît vers le 6^e mois lorsque le système immunitaire retrouve son efficacité (EPSTEIN et coll. 1993).

L'infection bactérienne pourrait aussi avoir un effet défavorable sur l'évolution de la GVHD. Dans deux cas rapportés dans la littérature, une nette amélioration de l'état général et des lésions de la GVHD a été observée après avulsion des dents délabrées sans que les auteurs apportent une explication satisfaisante sur cette évolution (CURTIS & CAUGHAM 1994, SHULMAN et coll. 1980).

Lésions tumorales

L'ICT, les drogues cytotoxiques, l'immunosuppression et les diverses stimulations antigéniques constituent autant de facteurs favorisant le développement de tumeurs malignes. De plus, il semble exister des facteurs génétiques qui prédisposeraient les patients atteints d'une tumeur maligne à en développer une autre. Les tumeurs malignes observées après TCSH peuvent être des leucémies développées en principe à partir des cellules du donneur, des syndromes lymphoprolifératifs ou encore des tumeurs solides. Le risque de développer une autre tumeur maligne est presque 7 fois plus important après TCSH. Le risque est plus élevé pendant la première année et l'on observe surtout des lymphomes non-hodgkiniens et des leucémies. Un syndrome lymphoprolifératif survient dans 0,6% des cas; il semble constituer une complication de la TCSH, et il pourrait être favorisé par l'EBV qui est retrouvé dans la majorité des cas. La T-déplétion du greffon, l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans le traitement de la GVHD aiguë ou chronique constituent sans doute des facteurs favorisants. Par la suite, le risque diminue mais reste significativement important, et l'on rencontre plutôt des tu-

meurs solides favorisées par l'ICT (WITHERSPOON et coll. 1994). Les facteurs irritatifs locaux associés à l'inflammation chronique, l'ICT et l'immunosuppression semblent favoriser le développement de tumeurs solides. La muqueuse buccale est un des tissus les plus touchés par ces facteurs irritatifs, ce qui explique probablement son potentiel élevé de transformation maligne. Les lésions tumorales rencontrées sont des carcinomes épidermoïdes de la muqueuse ou des glandes salivaires. Le rôle de la GVHD est fortement suspecté, elle pourrait intervenir par l'intermédiaire des lésions lichénoïdes qu'elle induit (fig.9). Le lichen plan buccal constitue en effet une affection favorisant la transformation maligne et quelques carcinomes se sont développés plusieurs années après TCSH sur des zones qui avaient été le siège de lésions de GVHD (LISHNER et coll. 1990, MILLEN et coll. 1997); quelques-uns se sont toutefois développés en l'absence de GVHD (SOCIE et coll. 1991).

L'incidence des tumeurs malignes solides après TCSH, et en particulier celle des tumeurs buccales, est actuellement difficile à évaluer car les cas rapportés sont peu nombreux. Ceci s'explique par deux phénomènes. Le délai d'apparition des tumeurs solides est plus long que celui des hémopathies malignes (WITHERSPOON et coll. 1994): il est de l'ordre de quinze à vingt ans après radiothérapie pour les tumeurs solides et les patients toujours vivants après une période aussi longue sont encore peu nombreux. L'augmentation de la prévalence des carcinomes épidermoïdes sur la muqueuse buccale et sur la peau doit faire envisager une surveillance prolongée de ces patients (SOCIE et coll. 1991).

Le traitement de ces tumeurs est difficile, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes, car la muqueuse buccale a été modifiée par les agressions multiples qu'elle a subies; sa tolérance à la radiothérapie est faible, interdisant l'utilisation des doses habituelles. Le pronostic est en général défavorable: le taux de mortalité est de 70% pour les tumeurs solides et de 90% pour les lymphomes non hodgkiniens (WITHERSPOON et coll. 1994).

Le granulome pyogénique est une tumeur bénigne bien connue de la cavité buccale. Quelques cas survenus après TCSH ont été rapportés (LEE et coll. 1994, WANDERA & WALKER 1994): en général multiples, ils sont apparus sur des lésions buccales de GVHD chronique. Le traitement immunosuppresseur prescrit pour la GVHD représente un facteur favorisant incontestable

(LEE et coll. 1994) et la ciclosporine, qui a un effet stimulant sur les fibroblastes, pourrait jouer un rôle prépondérant dans le développement de cette prolifération conjonctive.

Lésions non tumorales

Avec l'augmentation de l'espérance de vie après TCSH et le nombre croissant de TCSH réalisées, d'autres affections stomatologiques ont été décrites mais leur corrélation avec la GVHD n'est pas clairement établie. Bien que rares, elles doivent être signalées.

Trois cas de pemphigoïde bulleuse cutanéomuqueuse ont été rapportés (DELBALDO et coll. 1992, UEDA et coll. 1986): cette maladie bulleuse d'origine auto-immune, caractérisée par un dépôt d'IgG et de C3 sur la lame basale, est apparue 3 à 8 mois après TCSH, précédée ou non d'une GVHD. Dans la GVHD, on peut observer la présence de dépôts d'IgM et de C3 associés à la nécrose des cellules épithéliales mais il n'y a pas d'IgG. Dans les trois cas, la pemphigoïde bulleuse a pu être contrôlée par une corticothérapie.

Un cas de xanthome verruciforme, apparu après une TCSH compliquée par une GVHD chronique, a été décrit (ALLEN & KAPOOR 1993). C'est une lésion bénigne, rare, se développant le plus souvent sur la muqueuse buccale et quelquefois sur la peau. Il s'agit d'une lésion unique dont l'aspect clinique n'est guère caractéristique: elle peut faire évoquer une lésion secondaire aux virus des papillomes humains, un carcinome épidermoïde ou un carcinome verruqueux. C'est l'examen histopathologique qui a permis d'évoquer le diagnostic, et seul un pathologiste averti peut le différencier d'un carcinome verruqueux. La lésion se caractérise par une papillomatose, une acanthose et une hyperparakératose, associées à des inclusions lipidiques dans les cellules du tissu conjonctif papillaire. Le mécanisme physiopathologique de cette affection n'est pas totalement élucidé: la lésion serait due à des altérations de la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales riches en phospholipides et l'accumulation sous-épithéliale de dépôts lipidiques déclencherait un processus de phagocytose où les macrophages libéreraient des cytokines induisant une hyperplasie épithéliale réactionnelle.

Prophylaxie et traitement des lésions stomatologiques

Prise en charge bucco-dentaire

La TCSH place le médecin dentiste devant une situation complexe. Les effets secondaires de la chimiothérapie, de l'ICT, de l'immunosuppression et les manifestations d'une GVHD éventuelle doivent être connus, recherchés et prévenus. L'examen bucco-dentaire avant TCSH et le suivi à long terme reste du domaine d'activité de l'omnipraticien, seules les principales complications sont traitées en milieu hospitalier. Une prise en charge adéquate de l'état buccal permet de réduire les effets secondaires de l'hyposialie, de suivre l'évolution des lésions lichénoïdes et de dépister l'apparition de lésions tardives.

Avant la TCSH, un examen bucco-dentaire approfondi doit être réalisé, tout en gardant à l'esprit que ces patients ont été informés de cette proposition thérapeutique de façon récente et souvent abrupte. Le traumatisme psychique est rarement effacé et la prise en charge de ces patients peut s'avérer délicate. La suppression des facteurs irritatifs locaux contribue à diminuer les effets secondaires du traitement de conditionnement et favorise la cicatrisation des lésions quelle que soit leur origine (traumatismes, infections, réactions médicamenteuses, radiations ionisantes, GVHD). Les soins bucco-dentaires et les mesures d'hy-

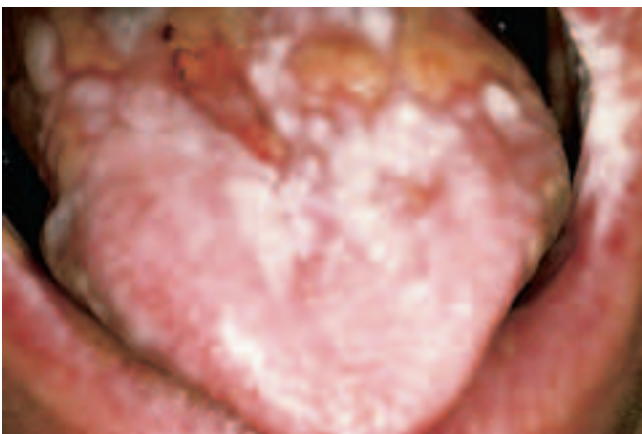


Fig. 9 Alternance d'ulcérations recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire et de plages kératosiques sur le dos de la langue lors d'une GVHD chronique sévère; on observe également une atteinte commissurale et rétro-commissurale ainsi qu'une diminution de la protraction linguale (même patient que pour la fig. 2).

giène doivent être dispensés afin d'éviter tout épisode infectieux pendant la période d'agranulocytose car l'antibiothérapie peut s'avérer inefficace. Il faut aussi prévoir une éventuelle hospitalisation prolongée et une GVHD buccale qui rendra les soins difficiles: les caries devront donc être obturées définitivement et les lésions parodontales traitées (CARL 1986). Les dents dont la conservation à long terme est douteuse (atteinte parodontale importante, dents de sagesse en désinclusion, foyers infectieux péri-apicaux) seront si possible extraites avant la TCSH. En règle générale, tous les foyers infectieux buccaux actifs doivent être éliminés. Les prothèses dentaires sont contrôlées et adaptées si nécessaire. Les appareils orthodontiques fixes sont déposés car ils compliquent les soins d'hygiène et ils sont à l'origine d'irritations muqueuses fréquentes et importantes (MAXYMIW & WOOD 1989). Après la réalisation des soins, le médecin dentiste doit suivre l'évolution et s'assurer que les sites d'extraction sont totalement réépithélialisés avant le début du traitement de conditionnement. La TCSH étant une intervention programmée, il est presque toujours possible de réaliser l'examen et les traitements bucco-dentaires plusieurs semaines avant la TCSH. Des instructions d'hygiène approfondies sont dispensées au malade, en précisant bien qu'en dépit des douleurs secondaires à la chimiothérapie et à l'ICT, l'hygiène buccale doit absolument être poursuivie, une diminution des soins favorisant la prolifération bactérienne donc la surinfection de la mucite.

Pendant la période d'agranulocytose, il n'existe actuellement pas de consensus sur l'utilisation ou non de la brosse à dent. Certains auteurs considèrent que le risque de saignement lié à la thrombopénie contre-indique formellement l'utilisation de la brosse à dent et du fil dentaire jusqu'à ce que les leucocytes et les plaquettes retrouvent un taux respectif de 0.5×10^9 et $20 \times 10^9/l$ (CARL 1986, MAXYMIW & WOOD 1989). Il ne paraît pas judicieux de conseiller au malade l'arrêt du brossage car il a tendance à le faire spontanément dès l'apparition de la moindre douleur. En conséquence, l'utilisation des moyens mécaniques devrait être poursuivie: en effet, les conseils et les soins d'hygiène et la mise en état de la denture avant la TCSH ont éliminé les principales causes d'inflammation gingivale, diminuant ainsi le risque de saignement. Toutefois, il faut reconnaître que la mucite ne permet pas toujours la réalisation des soins d'hygiène habituels pendant les quelques jours où l'inflammation est à son acmé. Il est bien évident que l'abandon, même momentanément, des soins d'hygiène par les moyens mécaniques va favoriser la surinfection des lésions muqueuses et prolonger l'évolution de la mucite (NEDIR 1996). Pour les cas où l'on ne peut réaliser l'hygiène avec les moyens conventionnels, le nettoyage mécanique est effectué avec une gaze trempée dans une solution de sérum physiologique ou mieux dans de l'eau oxygénée, et il est complété par des bains de bouche antiseptiques, plusieurs fois par jour. L'eau oxygénée à 3% est très efficace contre les bactéries surtout anaérobies, la chlorhexidine possède un effet bactéricide et le bicarbonate de sodium, grâce à son effet tampon, réduit la prolifération fongique. Après guérison de la mucite, des rinçages avec une eau fluorée ou l'application au doigt sur les dents d'un gel fluoré permettent de diminuer l'incidence de la carie.

Après la période d'agranulocytose, un examen bucco-dentaire de contrôle est effectué dès que possible mais aucun traitement bucco-dentaire ne doit être réalisé sans avoir une formule sanguine récente (MAXYMIW & WOOD 1989). Les soins d'hygiène conventionnels sont repris, complétés par l'utilisation topique et régulière d'une solution ou d'un gel fluoré. Après la période d'hospitalisation, on doit rechercher l'apparition de caries ou de lésions parodontales qui auraient été favorisées par l'arrêt mo-

mentané des soins d'hygiène conventionnels et par l'hyposialie. L'évolution de l'hyposialie doit être contrôlée car sa persistance nécessite la mise en place d'une prophylaxie fluorée classique (MAXYMIW & WOOD 1989); on peut également prescrire des sialogogues, des substituts salivaires ou des bains de bouche dont l'efficacité n'a pas été clairement démontrée. Les soins bucco-dentaires seront réalisés sous antibioprofylaxie tant que les patients reçoivent de la prednisone; un an après TCSH, 45% des patients sont encore traités avec de la prednisone (LENSEN et coll. 1990). Une surveillance au long cours est indispensable chez ces patients en raison de leur éventuelle hyposialie et du risque de développement de tumeurs malignes.

Un examen endo-buccal attentif permet de poser le diagnostic d'une poussée de GVHD chronique et, avec l'évolution des lésions buccales, d'apprécier l'efficacité du traitement; l'éventuelle progression ou l'absence d'évolution favorable de la GVHD buccale impose une modification du traitement (RODU & GOCKERMAN 1983). Les lésions dues à la GVHD gênent ou empêchent souvent la réalisation des soins d'hygiène corrects: elles favorisent ainsi le développement d'une inflammation de la muqueuse associée à une gingivite chronique (CARL 1986). Dans la GVHD chronique sévère, les soins dentaires sont rendus difficiles par l'hypersensibilité de la muqueuse buccale et la perte de souplesse des tissus mous. La fibrose est parfois si importante qu'il est difficile d'introduire un miroir dentaire entre la face interne des joues et les arcades dentaires. Dans les formes sévères, une consultation dentaire mensuelle est conseillée car une courte période de négligence peut favoriser l'évolution rapide des lésions muqueuses, dentaires ou parodontales.

Traitement de la GVHD systémique et buccale

Pour la GVHD aiguë, les corticoïdes administrés à doses élevées (1 à 3 mg/kg/jour) constituent le traitement initial de choix, en association avec la ciclosporine. Les pulses de corticoïdes à haute dose et le sérum anti-lymphocytaire sont réservés aux formes sévères. Des anticorps monoclonaux, ciblant des molécules essentielles au fonctionnement du système immunitaire, peuvent être utilisés en cas de résistance (ANASETTI et coll. 1994, ANTIN et coll. 1994). L'efficacité du traitement reste faible: une évolution favorable est obtenue dans 33% à 44% des cas (HINGES et coll. 1994). Environ un tiers des malades va développer une forme modérée ou sévère de GVHD et décèdera de la GVHD ou de ses complications infectieuses (THOMAS 1992).

Pour la GVHD chronique, un traitement est prescrit lorsqu'il existe une atteinte clinique, ou simplement histologique, de deux des organes cibles et/ou une atteinte de l'état général (BLAISE et coll. 1992). La prednisone est le médicament le plus largement utilisé, éventuellement en association avec d'autres immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, l'azathioprine, le FK 506 ou tacrolimus (NASH et coll. 1996), le mycophénolate mofétil (LIPSKY 1996). La durée moyenne du traitement est de 24 mois: après un an, 45% des patients sont encore sous prednisone (LENSEN et coll. 1990) et 20% ont des séquelles définitives, parfois importantes; 4 ans après TCSH, 80% des patients n'ont plus de GVHD active. Le pronostic est meilleur et le traitement plus bref dans les formes limitées (SCHUBERT & SULLIVAN 1990). Le traitement symptomatique ou adjuvant conserve son importance: prévention des infections, physiothérapie, alimentation hyperprotidique, larmes artificielles, protection solaire, hydratation cutanée...

La GVHD chronique lichénoïde est en général assez bien contrôlée par le traitement combinant corticoïdes et immunosuppresseurs. Pour les formes résistantes, on a également pro-

posé les immunotoxines anti-thymocytes, la thalidomide ou les irradiations par UVA. Ces deux derniers traitements, d'utilisation récente, présentent un intérêt particulier dans le domaine de la dermatologie et de la stomatologie. La thalidomide a été proposée pour la première fois pour le traitement de la GVHD chronique en 1988 (SAURAT et coll. 1988): elle est prescrite dans les formes où la sclérose cutanéomuqueuse risque d'être sévère mais la posologie optimale n'est pas clairement établie. L'irradiation par les UVA, associée à la prise de drogues photosensibilisantes, comme le méthoxsalène (PUVAthérapie), constitue un traitement efficace pour certaines manifestations cutanées comportant un infiltrat lymphocytaire (VOGELSANG et coll. 1996).

Le traitement de la GVHD aiguë et chronique buccale, même isolée, doit être systémique et basé sur l'utilisation de drogues immunosuppressives: les traitements locaux ne constituent que des mesures palliatives ou d'appoint. L'application topique de corticoïdes semble néanmoins diminuer la durée et la sévérité des douleurs liées aux mucites occasionnées par la GVHD, ainsi que l'intensité des lésions ulcéreuses ou lichénoides (SCHUBERT & SULLIVAN 1990). La ciclosporine a été proposée en traitement topique pour le lichen plan: par analogie, elle est conseillée en bain de bouche bi-journalier avec 5 ml d'une solution contenant 100 mg/ml de ciclosporine pour traiter les lésions lichénoides de la GVHD et elle semble apporter une nette amélioration dans la majorité des cas (EPSTEIN & REECE 1994).

Conclusion

L'importance des manifestations buccales de la GVHD aiguë et chronique est comparable à celle des autres tissus cibles, mais la spécificité de la cavité buccale nécessite une attention particulière. Les lésions lichénoides, d'évolution parfois fulminante, et l'atrophie des glandes salivaires constituent les atteintes les plus fréquentes. Avant la TCSH, un examen bucco-dentaire approfondi et des soins d'hygiène bucco-dentaires devraient être réalisés systématiquement pour éliminer les facteurs irritatifs et éviter un épisode infectieux pendant la période d'agranulocytose. De plus, par principe, on doit prévoir une éventuelle hospitalisation prolongée et une GVHD buccale qui rendra la poursuite des soins très difficile. Les patients ayant eu une TCSH doivent être considérés comme des patients à risque dont la surveillance permet de suivre l'évolution de l'hyposialie et de l'atteinte de la muqueuse buccale et le dépistage des éventuelles tumeurs secondaires.

Summary

NEDIR R, HELG C, BISCHOF M, SAMSON J: **Oral manifestations in GVHD and their treatment** (in French). *Acta Med Dent Helv* 4: 181-194 (1999)

In Europe, more than 4000 people receive every year allogeneic bone marrow transplants (BMT). This therapy is the treatment of choice in certain blood malignancies. It is associated with specific complications and side effects. The management of the side effects of the immunosuppressive treatment preceding marrow transplantation is essential for the prognosis. Graft-versus-host disease (GVHD) is the most important complication; moreover its diagnosis may be difficult in the early phase. In acute GVHD, the clinical manifestations are erythema and lichen planus-like lesions sometimes accompanied by xerostomia. Similar lesions are observed in chronic GVHD, their identification is easier because there are no more side effects of the

immunosuppressive treatment. The severity of the oral lesions is correlated with the other systemic side effects. Systemic corticosteroids are the most usual treatment, which must be initiated as soon as clinical or histological changes are observed. Before BMT, the patient must undergo complete oral rehabilitation. All irritating or infectious factors should be eliminated from the oral cavity.

Zusammenfassung

In Europa werden jährlich über 4000 allogene Knochenmarkstransplantationen zur Behandlung bestimmter Formen maligner Blutkrankheiten vorgenommen. Es handelt sich dabei um eine invasive Behandlungsmethode mit spezifischen Komplikationen und manchmal schweren Nebenwirkungen. Eine wichtige Rolle bei deren Entwicklung spielen der Umgang mit den Nebenwirkungen der präoperativen immunsuppressiven Therapie sowie die Verhütung von Infekten. Die am häufigsten auftretende Komplikation ist die GVHD (graft versus host disease). Die akute orale GVHD führt zu Erythemen, Lichen-planus-ähnlichen Läsionen und manchmal Xerostomie und lässt sich im Anfangsstadium nur schwer diagnostizieren. Bei einer chronischen GVHD zeigen sich ähnliche, jedoch charakteristischere Veränderungen, die auftreten, sobald die Wirkung der immunsuppressiven Therapie nachlässt. Die oralen und allgemein systemischen Reaktionen haben gewöhnlich denselben Schweregrad. Sofort nach Auftreten der ersten klinischen und/oder histologischen Anzeichen wird eine systemische Corticoidtherapie eingeleitet. Vor der Transplantation sollte die Mundhöhle gründlich saniert und alle potentiellen Infektionsherde entfernt werden.

Bibliographie

- ALLEN C M, KAPOOR N: Verruciform xanthoma in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 591-594 (1993)
- ANASETTI C, HANSEN J A, WALDMANN T A, APPELBAUM F R, DAVIS J, DEEG H J, DONEY K, MARTIN P J, NASH R, STORB R, SULLIVAN K M, WITHERSPOON R P, BINGER M H, CHIZZONITE R, HAKIMI J, MOULD D, SATOH H, LIGHT S E: Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: An antibody that binds to the interleukin-2 receptor. *Blood* 84: 1320-1327 (1994)
- ANTIN J H, WEINSTEIN H J, GUINAN E C, MCCARTHY P, BIERER B E, GILLILAND D G, PARSONS S K, BALLEEN K K, RIMM I J, FALZARANO G, BLOEDOW D C, ABATE L, LEBSACK M, BURAKOFF S J, FERRARA J L M: Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of steroid-resistant graft-versus-host disease. *Blood* 84: 1342-1348 (1994)
- ARACTINGI S, CHOSIDOW O, GLUCKMAN E, SOCIE G: La maladie cutanée du greffon contre l'hôte. *Presse Med* 24: 679-685 (1995)
- BARRETT A P, BILOUS M: Oral patterns of acute and chronic graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 120: 1461-1465 (1984)
- BILLINGHAM R E: The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 62: 21-78 (1966-67)
- BLAISE D, FISCHER A, GLUCKMAN E, MARANINCHI D, STOPPA A M, VERNANT J P: Greffe de moelle osseuse allogénique. In: Breton-Glorius J. (ed.) *L'hématologie de Bernard Dreyfus*, Flammarion, Paris, pp 1361-1399 (1992)
- CARL W: Complications buccales des transplantations médullaires (1). *Med Hyg* 44: 269-270 (1986)

- CHAPUIS B: Transplantation de moelle osseuse: problèmes et particularités. *Med Hyg* 45: 2881–2882 (1987)
- CHAUSHU G, ITZKOVITZ-CHAUSHU S, YEFENOF E, SLAVIN S, OR R, GARFUNKEL AA: A longitudinal follow-up of salivary secretion in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 79: 164–169 (1995)
- CHOSIDOW O, BAGOT M, VERNANT J P, ROUJEAU J C, CORDONNIER C, KUENTZ M, WECHSLER J, ANDRÉ C, TOURAINE R, REVUZ J: Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 26: 49–55 (1992)
- CURTIS J W, CAUGHAM G B: An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 267–272 (1994)
- DAHLLOF G, HEIMDAHL A, LÖNNQVIST B, RINGDEN O: Oral condition in children treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 3: 43–51 (1988/a)
- DAHLLOF G, BARR M, BOLME P, MODEER T, LÖNNQVIST B, RINGDEN O, HEIMDAHL A: Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65: 41–44 (1988/b)
- DELBALDO C, RIECKHOFF-CANTONI L, HELG C, SAURAT J H: Bullous pemphigoid associated with acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Case report. *Bone Marrow Transplant* 10: 377–379 (1992)
- EGGLESTON T I, ZICCARDI V B, LUMERMAN H: Graft-versus-host disease. Case report and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 86: 692–696 (1998)
- EPSTEIN J B, SHERLOCK C H, WOLBER R A: Hairy leukoplakia after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 690–695 (1993)
- EPSTEIN J B, REECE D E: Topical cyclosporin A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 13: 81–86 (1994)
- FUJII H, OHASHI M, NAGURA H: Immunohistochemical analysis of oral lichen-planus-like eruption in graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol* 89: 177–186 (1988)
- FUJII H, HIKETA T, MATSUMOTO Y, OHASHI M, MIYAMURA Y, TANIMOTO M, MORISHIMA Y, SAITO H, HORIBE K, SHIBATA Y, SHIMOZATO K, NAKASHIMA M, MATSUYAMA K, AKATSUKA Y, KODERA Y: Clinical characteristics of chronic cutaneous graft-versus-host disease in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation: Low incidence and mild manifestations of skin lesions. *Bone Marrow Transplant* 10: 331–335 (1992)
- FUJIWARA K, SAKAGUCHI N, WATANABE T: Sialoadenitis in experimental graft-versus-host disease: An animal model of Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 65: 710–718 (1991)
- GOULMY E, SCHIPPER R, POOL J, BLOKLAND E, FALKENBURG J H, VOSSEN J, GRATWOHL A, VOGELSANG G B, VAN HOUWELINGEN H C, VAN ROOD J J: Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 334: 281–285 (1996)
- HEIMDAHL A, JOHNSON G, DANIELSSON K H, LÖNNQVIST B, SUNDELIN P, RINGDEN O: Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia. Follow-up 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60: 498–504 (1985)
- HINGS I M, SEVERSON R, FILIPOVICH A H, BLAZAR B R, KERSEY J H, RAMSAY N K C, MCGLAIVE P B, WEISDORF D J: Treatment of moderate and severe acute GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 58: 437–442 (1994)
- HIROKI A, NAKAMURA S, SHINOHARA M, OKA M: Significance of oral examination in graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med* 23: 209–215 (1994)
- IZUTSU K T, SULLIVAN K M, SCHUBERT M M, TRUELOVE E L, SHULMAN H M, SALE G E, MORTON T H, RICE J C, WITHERSPOON R P, STORB R, THOMAS E D: Disordered salivary immunoglobulin secretion and sodium transport in human chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 35: 441–446 (1983)
- JANIN-MERCIER A, DEVERGIE A, ARRAGO J P, BROCHERIOU C, LEMARCHAND-VENANCIE F, RAIN J D, GLUCKMAN E: Systemic evaluation of Sjögren-like syndrome after bone marrow transplantation in man. *Transplantation* 43: 677–679 (1987)
- JONES L R, TOTH B B, KEENE H J: Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 670–676 (1992)
- KOLBINSON D A, SCHUBERT M M, FLOURNOY N, TRUELOVE E L: Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66: 130–138 (1988)
- LEE L, MILLER P A, MAXYMIW W G, MESSNER H A, ROSTEIN L E: Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow transplant. Report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 607–610 (1994)
- LENSEN P, SHERRY M E, CHENEY C L, NIMS J W, SULLIVAN K M, STERN J M, MOE G, AKER S N: Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 90: 835–842 (1990)
- LINDAHL G, LÖNNQVIST B, HEDFORS E: Lymphocytic infiltration and HLA-DR expression of salivary glands in bone marrow transplant recipients: A prospective study. *Clin Exp Immunol* 72: 267–273 (1988)
- LIPSKY J J: Mycophenolate mofetil. *Lancet* 348: 1357–1359 (1996)
- LISHNER M, PATTERSON B, KANDEL R, FYLES G, CURTIS J E, MEHARCHAND J, MINDEN M D, MESSNER H A: Cutaneous and mucosal neoplasms in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 65: 473–476 (1990)
- LLOID M E, SCHUBERT M M, MYERSON D, BOWDEN R, MEYERS J D, HACKMAN R C: Cytomegalovirus infection of the tongue following marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 14: 99–104 (1994)
- LOUGHRAN T P, SULLIVAN K, MORTON T, BECKHAM C, SCHUBERT M, WITHERSPOON R, SALE G, SANDERS J, FISHER L, SHULMAN H, THOMAS E D, STORB R: Value of day 100 screening studies for predicting development of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 76: 228–234 (1990)
- MATTSON T, ARVIDSON K, HEIMDAHL A, LJUNGMAN P, DAHLLOF G, RINGDEN O: Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Oral Pathol Med* 21: 33–37 (1992/a)
- MATTSON T, SUNDQVIST K G, HEIMDAHL A, DAHLLOF G, LJUNGMAN P, RINGDEN O: A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 37: 539–547 (1992/b)
- MAXYMIW W G, WOOD R E: The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br Dent J* 167: 229–234 (1989)
- MILLEN F J, RAINEY M G, HOWS J M, BURTON P A, IRVINE G H, SWIRSKY D: Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 99: 410–414 (1997)
- NAGLER R, MARMARY Y, KRAUSZ Y, CHISIN R, MARKITZIU A, NAGLER A: Major salivary gland dysfunction in human acute and

- chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 17: 219–224 (1996)
- NAKLEH R E, MILLER W, SNOVER D C: Significance of mucosal vs salivary gland changes in lip biopsies in the diagnosis of chronic graft-versus-host disease. *Arch Pathol Lab Med* 113: 932–934 (1989)
- NASH R A, PINEIRO L A, STORB R, DEEG H J, FITZSIMMONS W E, FURLONG T, HANSEN J A, GOOLEY T, MAHER R M, MARTIN P, MCSWEENEY P A, SULLIVAN K M, ANASETTI C, FAY J W: FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood* 88: 3634–3641 (1996)
- NEDIR R: Greffe de moelle osseuse et réaction du greffon contre l'hôte en médecine dentaire. Thèse de doctorat en médecine dentaire (n° 559), Faculté de médecine, Genève (1996)
- RODU B, GOCKERMAN J P: Oral manifestations of chronic graft-versus-host-reaction. *J Am Med Assoc* 249: 504–507 (1983)
- ROUX E, HELG C, DUMONT-GIRARD F, CHAPUIS B, JEANNET M, ROOSNEK E: Analysis of T-cell repopulation after allogeneic bone marrow transplantation: Significant differences between recipients of T-cell depleted and unmanipulated grafts. *Blood* 87: 3984–3992 (1996)
- SALE G E, SHULMAN H M, SCHUBERT M M, SULLIVAN K M, KOPECKY K J, HACKMAN R C, MORTON T H, STORB R, THOMAS E D: Oral and ophthalmic pathology of graft-versus-host disease in man: Predictive value of the lip biopsy. *Hum Pathol* 12: 1022–1030 (1981)
- SAURAT J H, GLUCKMAN E, BUSSEL A, DIDIERJEAN L, PUISSANT A: The lichen planus like eruption after bone marrow transplantation. *Br J Dermatol* 92: 675–681 (1975)
- SAURAT J H, CAMENZIND M, HELG C, CHAPUIS B: Thalidomide for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Lancet* 1: 359 (1988)
- SCHUBERT M M, SULLIVAN K M, MORTON T H, IZUTSU K T, PETERSON DE, FLOURNY N, TRUELOVE E L, SALE G E, BUCKNER C D, STORB R, THOMAS E D: Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med* 144: 1591–1595 (1984)
- SCHUBERT M M, SULLIVAN K M: Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr* 9: 135–143 (1990)
- SCHUBERT M M, WILLIAMS B E, LLOYD M E, DONALDSON G, CHAPKO M K: Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of oral mucositis index. *Cancer* 69: 2469–2477 (1992)
- SHULMAN H M, SULLIVAN K M, WEIDEN P L, McDONALD G B, STRIKER G E, SALE G E, HACKMAN R, TSOI M S, STORB R, THOMAS E D: Chronic graft-versus-host disease in man: A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 69: 204–217 (1980)
- SOCIE G, HENRY-AMAR M, COSSET J M, DEVERGIE A, GIRINSKY T, GLUCKMAN E: Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 78: 277–279 (1991)
- STORB R, DEEG H J, PEPE M, APPELBAUM F, ANASETTI C, BEATTY P, BENSINGER W, BERENSON R, BUCKNER C D, CLIFT R, DONEY K, LONGTON G, HANSEN J, HILL R, LOUGHRAN T, MARTIN P, SINGER J, SANDERS J, STEWART P, SULLIVAN K, WITHERSPOON R, THOMAS E D: Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long term follow-up of a controlled trial. *Blood* 73: 1729–1734 (1989)
- THOMAS E D: Greffe de moelle. In: *Principes de médecine interne*. WILSON J D, BRAUNWALD E, ISSELBACHER K J, PETERSDORF R G, MARTIN J B, FAUCI A S, ROOT R K, eds. Flammarion, Paris, pp. 1571–1575 (1992)
- THOMAS D W, MATTHEWS J B, PRIME S S: Mucosal cell-mediated immunological changes associated with experimental graft-versus-host disease. *J Oral Pathol Med* 25: 145–150 (1996)
- UEDA M, MORI T, SHIOBARA S, HARADA M, YOSHIDA T, MATSUDA T, HATTORI K I, MIZOGUCHI H, SULLIVAN K M, WITHERSPOON R P: Development of bullous pemphigoid after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 42: 320–322 (1986)
- VILLADA G, ROUJEAU J C, CORDONNIER C, BAGOT M, KUENTZ M, WECHSLER J, VERNANT J P: Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: Study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 23: 870–875 (1990)
- VITALI C, BOMBARDIERI S, MOUTSOPOULOS H M et coll.: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 36: 340–347 (1993)
- VOGELSANG G B, FARMER E R, HESS A D, ALTAMONTE V, BESCHORNER W E, JABS D A, CORIO R L, LEVIN L S, COLVIN O M, WINGARD J R, SANTOS G W: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326: 1055–1058 (1992)
- VOGELSANG G B, WOLFF D, ALTAMONTE V, FARMER E, MORISON W L, CORIO R, HORN T: Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiations and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant* 17: 1061–1067 (1996)
- WANDERA A, WALKER P O: Bilateral pyogenic granuloma of the tongue in graft-versus-host disease. Report of case. *ASDC J Dent Child* 61: 401–403 (1994)
- WINGARD J R: Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 6: 371–381 (1990)
- WITHERSPOON R P, DEEG H J, STORB R: Secondary malignancies after marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *Transplant Sci* 4: 33–41 (1994)
- WOO S B, SONIS S T, MONOPOLI M M, SONIS A L: A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipient. *Cancer* 72: 1612–1617 (1993)
- YAMADA H, CHIHARA J, HAMADA K, MATSUKURA M, YUDATE T, MAEDA K, TUBAKI K, TEZUKA T: Immunohistology of skin and oral biopsies in graft-versus-host disease after bone marrow transplantation and cytokine therapy. *J Allergy Clin Immunol* 100: S73–S76 (1997)