AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N°48

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

La maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GVHa) de type Lyell : description d'une cohorte de patients et comparaison historique, clinique, biologique et pharmacologique.

Présentée et soutenue publiquement

le 2 juin 2015

Par

Jean-Benoît MONFORT

Né le 30 septembre 1985 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Stéphane Barete

Jury :

Mme Le Professeur Camille Francès ..... Président

Mme Le Professeur Martine Bagot ..... Membre

Mme Le Docteur Bénédicte Lebrun-Vignes ..... Membre

Mme Le Docteur Stéphanie Nguyen Quoc ..... Membre

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

A Madame le Professeur Camille Francès,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,

Pour tout ce que vous m'avez transmis,

Pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe.

A Monsieur le Docteur Stéphane Barete,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour sa disponibilité et sa patience.

A Madame le Professeur Martine Bagot,

Pour votre enseignement,

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Bénédicte Lebrun-Vignes,

Pour votre précieuse aide à la réalisation de cette thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Stéphanie Nguyen,

Pour m'avoir aidé à comprendre l'hématologie,

Pour votre présence parmi les membres de ce jury.

A toutes les personnes ayant permis la réalisation de cette thèse,

Au Docteur François Le Pelletier, pour sa relecture des lames anatomo-pathologiques.

Aux personnes des archives d'hématologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, que j'ai sollicité de nombreuses fois.

Au Docteur Patricia Senet,

Pour tout ce qu'elle m'a transmis,

Pour notre collaboration future.

A mes parents,

Pour leur soutien inconditionnel depuis toutes ces années.

A ma sœur,

Pour sa présence et son soutien.

A mes grands-parents,

A mes amis, en particulier Anne-Charlotte et Juliana,

A mes anciens co-internes: Antoine, Elodie, Marie, Feriel, Céline, Estelle, Morgan, Matthieu.

Sommaire

1. INTRODUCTION 7
1.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 7
1.2 La maladie aiguë du greffon contre l'hôte 8
1.2.1 Définition de la GVH 8
1.2.2 Classification de la GVH 9
1.2.3 Epidémiologie de la GVH 12
1.2.4 Physiopathologie de la GVH aiguë 12
1.2.5 Manifestations cliniques de la GVH aiguë 15
1.2.6 Anatomo-pathologie cutanée 16
1.2.7 Prévention de la GVH aiguë 18
1.2.8 Prise en charge thérapeutique de la GVH aiguë 19
1.2.9 Problème des diagnostics différentiels 21
1.3 Nécrolyse épidermique toxique 22
1.3.1 Manifestations cutanées 22
1.3.2 Manifestations extra-cutanées 23
1.3.3 Critères cliniques de diagnostic 23
1.3.4 Etiologie 24
1.3.5 Histologie de la NET 26
1.3.6 Physiopathologie 26
1.3.7 Pronostic 29
1.3.8 Prise en charge thérapeutique 29
1.3.9 Diagnostic différentiel 30
1.4 GVH aiguë « de type Lyell » 31
2 ETUDE 33
2.1 Objectifs 33
2.2 Matériels et méthodes 33
2.3 Résultats 35
2.3.1 Caractéristiques des patients allogreffés 35
2.3.2 Clinique 36
2.3.4 Anatomo-pathologie 40

2.3.5 Analyse de pharmacovigilance : imputabilité médicamenteuse 42
2.3.6 Traitement systémique, évolution et pronostic 43
2.3.7 Comparaison historique à la cohorte de GVH-Lyell de 1990 44
2.4 Discussion 47
2.4.1 Caractéristiques des patients avant l'allogreffe 48
2.4.2 Clinique et biologie de la GVH-Lyell 48
2.4.3 Anatomo-pathologie 50
2.4.5 Imputabilité médicamenteuse 52
2.4.6 Evolution et pronostic 52
2.4.7 Limites de l'étude 53
3 CONCLUSION 53

ABREVIATIONS

ALDEN: Algorithm for drug causality in epidermal necrolysis.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

CMV : cytomégalovirus.

CPA : cellules présentatrices de l'antigène.

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

G-CSF : granocyte-colony stimulating factor.

GVH(a) : maladie (aiguë) du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease*).

GVL : graft-versus-leukemia.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HLA: human leukocyte antigen.

IBMTR : registre international de greffe de moelle osseuse (*International Bone Marrow Transplant Registry*).

ICT : irradiation corporelle totale.

IgIV : immunoglobulines intraveineuses.

IL-1 : interleukine 1.

LT : lymphocyte T.

MMF : mycophénolate mofétil.

NET : nécrolyse épidermique toxique.

TNFα : tumor necrosis factor α.

1. INTRODUCTION

1.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement curatif des hémopathies, malignes ou non. On distingue l'allogreffe de l'autogreffe de CSH.

L'autogreffe consiste à injecter au patient ses propres CSH après avoir administré une chimiothérapie dans le but d'éradiquer les cellules malignes d'une hémopathie. Ce type de greffe ne sera pas abordé dans ce travail.

L'allogreffe de CSH consiste à injecter au patient des CSH provenant d'un hétérodonneur, familial ou non. Elle est indiquée dans le traitement des hémopathies malignes et certaines pathologies non malignes (aplasie médullaire, hémoglobinopathies…)(1). Dans le cas des hémopathies malignes, l'objectif est d'éradiquer les cellules tumorales. Dans les autres maladies, le but est de remplacer une moelle pathologique par une moelle fonctionnelle.

Le nombre de greffes de CSH ne cesse de croître, avec actuellement environ 25 000 allogreffes par an dans le monde (2) dont 6800 par an aux Etats-Unis (3). Le nombre d'allogreffe augmente depuis plusieurs années en France. Ceci est essentiellement du à l'augmentation des allogreffes non apparentées. D'après les données de l'agence de la biomédecine en 2012, 1721 allogreffes ont été réalisées en France, contre 1472 en 2008 et 973 en 2003 (4). Parmi celles-ci, 710 ont été réalisées avec un donneur apparenté et 1011 avec un donneur non apparenté. L'âge moyen des patients allogreffés était de 41 ans. La principale source de CSH était CSP (56.8% des cas en 2012). L'indication principale des allogreffes était la leucémie aiguë myéloïde (30,3% des allogreffes avec donneur apparenté et 35,4% des allogreffes avec donneur non apparenté en 2012).

Deux phases sont réalisées pour une allogreffe :

La première phase est le conditionnement. Il permet d'obtenir la destruction des cellules malignes et une immunosuppression nécessaire à la prise du greffon (5). Il repose sur la chimiothérapie et parfois une irradiation corporelle totale. Deux types de conditionnements peuvent être proposés : myélo-ablatif ou non. Le conditionnement myélo-ablatif permet la destruction totale des CSH du receveur. Il permet une meilleure prise du greffon mais est plus agressif, responsable de complications infectieuses non négligeables et donc d'une morbi-mortalité plus élevée. Chez les sujets âgés ou avec de nombreuses comorbidités, un

conditionnement atténué peut être proposé, notamment avec l'utilisation de fludarabine, molécule au potentiel fortement immunosuppresseur mais à toxicité extra-hématologique réduite.

La seconde phase est l'injection des CSH allogéniques, qui peuvent provenir de 3 sources différentes (5):

- moelle osseuse : historiquement, c'est la première source de CSH utilisée. Les CSH sont obtenues après ponction dans la crête iliaque du donneur puis injectées au receveur ayant reçu un conditionnement préalable.

- cellules souches périphériques : le donneur reçoit au préalable du G-CSF, facteur de croissance stimulant les CSH qui sont ensuite recueillies par cytaphérèse dans le sang périphérique.

- sang de cordon ombilical : ces CSH ayant une moindre immunoréactivité, elles sont utilisées chez les patients n'ayant pas de donneur HLA-compatible familial ou dans les fichiers de donneurs.

Le choix du donneur est guidé par l'incompatibilité HLA, principal facteur de risque de la maladie du greffon contre l'hôte. Ainsi, on sélectionne en premier les personnes dans la famille du receveur qui sont susceptibles d'être donneurs avec une compatibilité HLA, notamment des frères et sœurs ayant 25% de chances d'être HLA-identiques. Si aucune personne dans la famille n'est HLA-identique, une allogreffe peut être envisagée à partir d'un donneur non apparenté, inscrit sur le fichier des donneurs volontaires.

Il existe diverses complications possibles après une allogreffe de CSH : non-prise de la greffe, complications infectieuses, maladie veino-occlusive du foie…La maladie du greffon contre l'hôte est une complication possible, faisant l'objet de ce travail.

1.2 La maladie aiguë du greffon contre l'hôte

1.2.1 Définition de la GVH

La GVH est la conséquence d'une reconnaissance des antigènes du receveur par les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon (6). Ce mécanisme immunologique entraine des dommages tissulaires parfois considérables. La GVH est responsable d'une

mortalité élevée après allogreffe de CSH. Parallèlement, son effet est recherché dans les hémopathies malignes. En effet, les lymphocytes T du donneur vont également être responsables de la destruction des cellules tumorales : c'est l'effet « graft-versus-leukemia » (GVL). L'objectif est alors d'obtenir un effet GVL important, avec une GVH la plus faible possible.

1.2.2 Classification de la GVH

La GVH est caractérisée par une atteinte des épithéliums, notamment de la peau, du tube digestif et du foie. On distingue la GVH aiguë de la GVH chronique. Initialement, cette distinction, utilisée dans un but pratique, se faisait selon le délai entre la greffe et le début des manifestations cliniques : < 100 jours pour la GVH et > 100 jours pour la GVH chronique (6). Cependant, depuis l'utilisation de conditionnement non myélo-ablatif (6), amenant à un retard de la reconstitution immunitaire et à une survenue plus tardive de GVH, ces critères ont été modifiés, prenant désormais en compte des critères cliniques (7).

	Délai d'apparition après allogreffe	**Présence de signes de GVH aiguë**	**Présence de signes de GVH chronique**
GVHa classique	< 100 jours	Oui	Non
GVHa récurrente, persistante	> 100 jours	Oui	Non
GVH chronique classique	Pas de limite de temps	Non	Oui
Syndrome de chevauchement	Pas de limite	Oui	Oui

Tableau 1 : Catégories de GVH aiguë et GVH chronique (7).

La GVH chronique ne sera pas traitée ici.

En 1974, Glucksberg *et al* ont publié des critères permettant une classification de la GVH aiguë classique. Un stade était attribué pour chacun des trois organes principaux (peau, tube digestif et foie) selon les critères suivants :

- pour la peau : la présence d'un exanthème maculo-papuleux, d'une desquamation ou de bulles.

- pour le tube digestif : diarrhées, douleurs abdominales.

- pour le foie : bilirubinémie.

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

Tableau 2 : Stade d'avancement de la GVH aiguë sur chaque organe selon Glucksberg.

Ces critères étaient ensuite combinés entre eux afin d'estimer le stade d'avancement global de la maladie. L'état général du patient était également pris en compte.

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

Tableau 3 : Stade d'avancement global de la GVH aiguë selon Glucksberg.

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

En 1994, un consensus a utilisé la classification de Glucksberg en la modifiant (8). Le stade de la maladie pour chaque organe est identique, mais le stade d'avancement global, appelé grade, ne prend plus en compte l'état général du patient.

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
0	0	0	0
I	1-2	0	0
II	3	Ou 1	Ou 1
III	-	2-3	Ou 2-4
IV	4	Ou 4	-

Tableau 4 : Classification de 1994 : Grade de la GVH aiguë selon l'atteinte de chaque organe (8).

En 1997, une nouvelle classification de la GVHa a été proposée par le registre international de greffe de moelle osseuse (IBMTR : *International Bone Marrow Transplant Registry*). Le grade final dépend de l'atteinte de chaque organe (9).

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
A	1	0	0
B	2 ou	1-2 ou	1-2
C	3 ou	3 ou	3
D	4 ou	4 ou	4

Tableau 5 : Grades de la GVH aiguë selon l'atteinte de chaque organe, d'après l'IBMTR (1997) (9).

Cette classification n'a pas démontré d'avantage par rapport à celle de Glucksberg (10). Cependant, la classification de Glucksberg permet une meilleure prédiction de la survie précoce par rapport à celle proposée par l'IBMTR (10).

1.2.3 Epidémiologie de la GVH

L'incidence de la GVHa est directement corrélée au degré de disparité des groupes HLA des donneurs et des receveurs : de 35 à 45% en cas de donneur familial HLA-identique jusqu'à 60-80% en cas de donneur non familial avec un mismatch HLA. Au total, environ 35%-50% des patients développent une GVHa après une allogreffe (11). D'autres facteurs influencent également l'incidence de la GVHa (voir plus bas).

Le pronostic de la GVHa dépend de sa gravité, elle-même liée au stade : la survie à 5 ans est de 25% pour une GVH grade III et de 5% pour une GVH grade IV (10).

1.2.4 Physiopathologie de la GVH aiguë

En 1966, Billingham décrit 3 conditions nécessaires pour le développement d'une GVH : le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes, le receveur doit exprimer des antigènes différents de ceux du donneur et le patient doit être incapable de développer une réponse effectrice contre les cellules greffées (12).

La GVH se développe lorsque les lymphocytes T du donneur, nouvellement injectés dans l'organisme du receveur dépourvu de cellules immunocompétentes, sont activés contre les antigènes du receveur. Ceci est la résultante de mésappariements (ou « mismatch ») entre les antigènes majeurs (HLA) ou mineurs d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. Les protéines les plus importantes sont celles du système HLA, qui ont un polymorphisme important. L'incidence de la GVH est directement corrélée au degré de mistmatch des

protéines HLA. Cependant, même en cas de greffe HLA-identique, donc sans aucun mismatch, l'incidence de la GVH aiguë varie de 26% à 32% (donneur familial) et de 42% à 52% (donneur non familial), ceci est lié aux mésappariements entre les antigènes mineurs du complexe d'histocompatibilité (2). Ils correspondent aux peptides immunogéniques dérivés de protéines polymorphes présentées à la surface des cellules par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

D'autres facteurs peuvent aggraver le risque de développement d'une GVH aiguë (1) :

- l'âge avancé du donneur et/ou du receveur : la fréquence de la GVH augmente avec l'âge du donneur et/ou du receveur. L'incidence est d'environ 30% entre 40 et 50 ans et de 80% après 50 ans (2).

- le sexe du donneur et du receveur : le risque est plus élevé en cas de donneur femme et de receveur homme ;

- hémopathie à un stade avancé lors de la greffe ;

- les réactivations du CMV augmentent l'incidence de la GVHa.

- l'intensité du conditionnement avant la greffe : le risque est plus élevé avec un conditionnement myélo-ablatif ;

- la source de CSH : l'incidence de la GVH est différente selon la source de CSH utilisées. Elle est la plus élevée, puis par ordre décroissant, avec : les cellules souches périphériques, les CSH provenant de la moelle et enfin les CSH provenant de sang de cordon ombilical.

- prophylaxie de la GVH utilisée : le risque est plus faible en utilisant l'association ciclosporine et méthotrexate (13)

Le développement d'une GVHa peut être décrit en 3 étapes (2) :

- Phase I : activation des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Les tissus du receveur, altérés par la pathologie sous-jacente et la toxicité de la chimiothérapie du conditionnement, sécrètent une quantité très importante de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNFα et l'IL-1. On parle « d'orage cytokinique ». Cette sécrétion de cytokines augmente l'expression des molécules de co-stimulation et des antigènes du système HLA. L'atteinte de l'épithélium digestif est particulièrement importante car elle permet la translocation systémique de stimuli pro-inflammatoires, comme le lipopolysaccharide, peptide d'origine bactérienne, qui vont

augmenter l'activation des CPA du receveur. Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu d'interaction entre les CPA du receveur et les LT du donneur, où ces derniers vont être activés. Certaines infections augmentent également l'activation des CPA comme par exemple l'infection à CMV, où l'ADN viral est reconnu par les Toll-like receptors (TLR) de l'immunité innée qui sont pro-inflammatoires une fois activés. Ces observations ont permis de développer différentes stratégies pour essayer de réduire la GVHa en diminuant la toxicité du conditionnement, en bloquant les CPA afin d'inhiber la présentation antigénique ou en administrant au patient des cellules souches mésenchymateuses, réduisant la réponse T, bien que le mécanisme ne soit pas encore parfaitement compris.

- Phase II : dans cette étape, les LT du donneur prolifèrent et se différencient, en réponse à l'activation par les CPA du donneur. Le premier signal nécessaire à l'activation des LT est la reconnaissance du complexe peptide-HLA par le TCR. Le CMH de classe I active les CD8+ et le CMH de classe II active les CD4+. Les LT sont donc activés en cas d'incompatibilité HLA. Cependant, en cas de d'allogreffe HLA-identique, les CD4+ et CD8+ peuvent induire une GVHa, en étant activés par des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Le deuxième signal nécessaire est représenté par les molécules de co-stimulation. Les signaux « danger » générés lors de la phase I augmentent cette activation en augmentant l'expression des molécules de co-stimulation. Le blocage des molécules de co-stimulation est une des approches pour diminuer la GVHa, avec certains essais encourageants (modèles animaux). Par ailleurs, le transfert adoptif de lymphocytes T régulateurs (Tregs) a permis dans certains modèles animaux de réduire la GVHa, en bloquant la prolifération des LT du donneur et en inhibant la présentation antigénique par les cellules dendritiques. Le troisième signal est représenté par les cytokines. Elles sont de type Th1 (IL-2, IFNγ) et permettent une polarisation des CD4+ naïfs en Th1, c'est-à-dire une réaction cytotoxique via les CD8+. L'activation des LT du donneur entraine une augmentation de l'expression des récepteurs aux chimiokines à leur surface, permettant ainsi leur migration dans les tissus cibles (peau, foie, tube digestif).

-Phase III : les CD8+ cytotoxiques, mais aussi les cellules NK, induisent une apoptose des cellules cibles et donc des dommages tissulaires. La sécrétion de cytokines telles que le TNFα, l'IFNγ et l'IL-1 aggrave la destruction tissulaire et entretiennent l'inflammation locale.

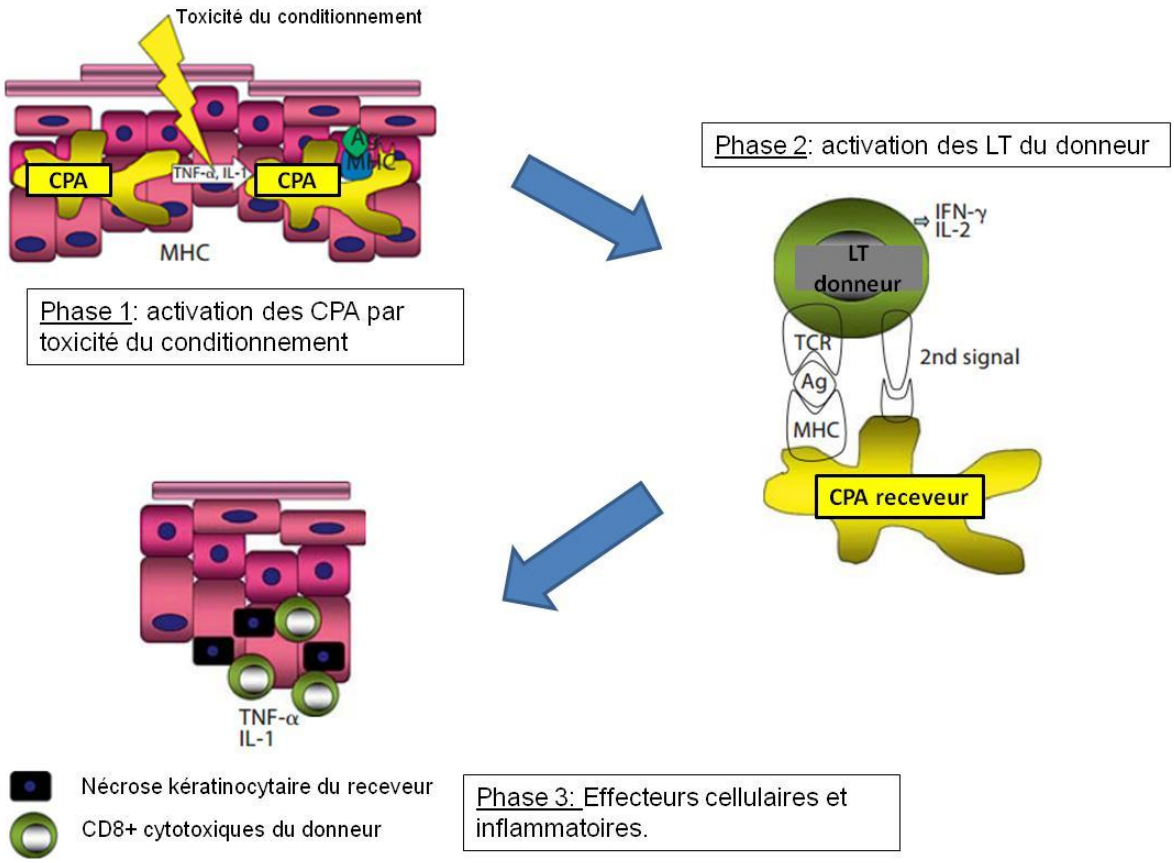


Figure 1 : Physiopathologie de la GVH aiguë (d'après Häusermann et al) (14).

1.2.5 Manifestations cliniques de la GVH aiguë

La GVH aiguë se manifeste entre 14 et 42 jours après la greffe, 30 jours en moyenne après un conditionnement myélo-ablatif et avec un délai plus tardif lors d'un conditionnement atténué. Les 3 organes cibles de la GVHa sont la peau, le tube digestif et le foie. Lorsqu'une GVHa débute, l'atteinte cutanée est présente dans 81% des cas, digestive dans 54% et hépatique dans 50% des cas (15).

Manifestations cutanées

La peau est parfois le seul organe atteint lors d'une GVHa. Elle est fréquemment atteinte avant le foie et/ou le tube digestif (14). L'atteinte cutanée apparait environ 10 à 14 jours après l'allogreffe. Elle peut se manifester par un exanthème morbilliforme, d'apparition brutale, généralement symétrique, atteignant le plus souvent le haut du dos, la face antérieure du tronc et les faces latérales du cou, parfois accentué sur les paumes, les plantes, les joues et les

oreilles (14). Les lésions cutanées ont tendance à confluer au cours de l'évolution de la pathologie. L'atteinte acrale peut précéder l'atteinte du tronc. L'association d'un érythème prédominant acral, d'un érythème violacé des oreilles, d'un érythème avec blanchiment folliculaire avec petites papules et macules pourrait être suggestif d'une GVHa (14).Des papules d'aspect lichénoïde peuvent également être les premières manifestations de la GVHa (16).

Dans les formes débutantes, le patient peut ressentir un prurit ou de dysesthésies à type de sensations de brûlures cutanées, sans éruption cutanée. L'érythème peut également être extrêmement discret et accompagné d'un œdème. Dans les formes sévères, l'exanthème peut être plus diffus (jusqu'à l'érythrodermie) avec la présence de bulles, d'un signe de Nikolsky et d'une atteinte muqueuse érosive et douloureuse. Ce tableau clinique, pouvant mimer une nécrolyse épidermique toxique (NET) sera secondairement décrit de façon exhaustive.

Manifestations extra-cutanées

L'atteinte hépatique se manifeste par une bilirubinémie élevée, accompagnée ou non d'une cytolyse hépatique et/ou d'une cholestase.

L'atteinte digestive se manifeste par des diarrhées, pouvant être sévères et accompagnées de douleurs abdominales intenses, jusqu'aux rectorragies. Des signes d'accompagnement peuvent être présents : anorexie, nausées, vomissements.

1.2.6 Anatomo-pathologie cutanée

L'examen histologique est souvent réalisé devant une suspicion de GVH aiguë cutanée. Une classification histologique de la GVHa cutanée a été proposée en 1974 par Lerner et al (17):

- grade I : dégénérescence vacuolaire des kératinocytes de la couche basale, focale ou diffuse.

- grade II : aspect similaire au grade I, avec en plus des kératinocytes apoptotiques et une dyskératose.

- grade III : aspect similaire au grade II, avec en plus la formation de vésiculo-bulles sous-épidermiques.

- grade IV : décollement cutané sous-épidermique total.

La dermite d'interface lymphocytaire avec dégénération vacuolaire de la basale, désorganisation de la maturation kératinocytaire et la présence de kératinocytes apoptotiques sont les critères majeurs pour retenir ce diagnostic (17). Une spongiose focale ou diffuse peut également être observée, avec des lymphocytes à proximité de kératinocytes nécrotiques, ce phénomène étant appelé « satellite cell necrosis ». Dans les formes sévères (GVH cutanée aiguë grade IV), un clivage de la couche basale peut être observé, entrainant un décollement dermo-épidermique et la formation d'une bulle.

Cependant, l'analyse histologique reste délicate d'interprétation pour infirmer les diagnostics différentiels, quasi-constamment évoqués en clinique tels toxidermie ou virose. Dans une étude rétrospective, 2 pathologistes ont relus des lames à l'aveugle chez des patients où il existait ou non une suspicion de GVH aiguë, selon 16 critères histologiques : aucun paramètre ne permettait de distinguer ces 2 groupes (18). Les auteurs ont conclu que la biopsie cutanée était d'un intérêt limité pour permettre le diagnostic différentiel de la GVH aiguë. Certains auteurs ont mis en évidence que l'examen par immunofluorescence directe pouvait révéler un dépôt granuleux d'IgM et/ou de C3, similaire à une bande lupique, dans 39% des cas (19). Ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études. L'étude des sous-populations lymphocytaires met en évidence des lymphocytes T prédominant, de type CD4+ et CD8+ (20).

Ultérieurement, la valeur diagnostique de la biopsie cutanée a été discutée. Firoz et al ont étudié l'attitude des médecins face à un exanthème maculo-papuleux chez les patients allogreffés (21): 25% d'entre eux ne réalisaient pas de biopsie cutanée et traitaient immédiatement la suspicion de GVHa, 31% réalisaient une biopsie cutanée et attendaient les résultats avant de traiter et 44% réalisaient une biopsie cutanée en traitant de façon concomitante la suspicion de GVHa sans attendre les résultats de la biopsie. Selon l'attitude du médecin, ils ont montré que la décision de traiter la GVHa immédiatement entrainait un traitement approprié de la GVHa chez 58% des patients versus un traitement chez 42% des patients n'avant pas de GVHa. Lorsque la biopsie était réalisée avec un traitement concomitant, moins de patients avec une GVHa recevaient un traitement adéquat (43% versus 58%), 16% avec une GVHa ne recevaient pas de traitement et 27% sans GVHa ne recevaient pas de traitement. Les patients allogreffés présentant un exanthème maculo-papuleux dans les 14 jours après l'allogreffe et où la prévalence de la GVHa était d'au moins 30%, la réalisation d'une biopsie cutanée ne permettait donc pas d'obtenir la meilleure prise en charge.

Par ailleurs, la classification histologique de la GVHa a un intérêt assez limité pour prédire le pronostic. En effet, une étude rétrospective a montré qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre la gravité clinique et l'examen histologique (22).

1.2.7 Prévention de la GVH aiguë

La prévention de la GVH repose sur une chimioprophylaxie immunosuppressive.

Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) ont été les premiers traitements utilisés à partir des années 1980. Ils bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la calcineurine. Ils sont également utilisés pour la prévention du rejet de greffon après allogreffe d'organe solide. Ces traitements sont très souvent associés aux anti-métabolites comme le méthotrexate. Ainsi, une étude a démontré que la survie était allongée lorsque la ciclosporine était utilisée en association avec le méthotrexate (23). Deux études de phase III ont mis en évidence une diminution de l'incidence de la GVHa en utilisant l'association du tacrolimus et du méthotrexate comparée à celle associant la ciclosporine et méthotrexate, mais la survie globale n'était pas modifiée de façon significative (24). Actuellement, la ciclosporine est d'avantage utilisée que le tacrolimus en association avec le méthotrexate (25). Le méthotrexate est une molécule qui exerce un effet anti-inflammatoire en atténuant l'activation des LT à petites doses mais qui est cytotoxique à doses plus élevées. L'existence d'une meilleure survie lorsqu'il est utilisé en association avec un inhibiteur de la calcineurine limite son utilisation en monothérapie (25).

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un anti-métabolite et une pro-drogue de l'acide mycophénolique, qui inhibe les LT. L'association du MMF avec un inhibiteur de la calcineurine a montré une activité synergique dans la prophylaxie de la GVH (26). Cette association est très fréquemment utilisée pour la prévention de la GVH lors d'un conditionnement non-myéloablatif ou lorsque les CSH proviennent de sang de cordon (27). Le MMF n'est pas utilisé en routine après conditionnement myélo-ablatif car son efficacité n'est pas bien établie. Des études ont montré que l'association du MMF avec la ciclosporine, comparée au MMF seul, engendrait moins de mucites et une période de neutropénie plus courte après allogreffe de CSH (28). Le MMF engendre moins de mucites par rapport au méthotrexate (29).

D’autres techniques plus récentes de prévention ont été développées mais sont moins utilisées en pratique courante :

- la déplétion en lymphocytes T du greffon est un bon moyen pour prévenir la GVHa. Cependant la prise de greffe est moins bonne, avec plus d’infections sévères et des rechutes de l’hémopathie plus fréquentes (27).

- les immunoglobulines anti-thymocytes (ATG) : elles permettent une déplétion en LT par lyse cellulaire. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution de l’incidence de la GVHa et une survie allongée (30). Cependant ces résultats sont infirmés par d’autres études (31).

- d’autres molécules ont des résultats encourageants : alemtuzumab, abatacept, injection de lymphocytes T régulateurs (27)…

1.2.8 Prise en charge thérapeutique de la GVH aiguë

Le traitement curatif de la GVHa dépend de la gravité clinique, évaluée sur les grades de celle-ci.

Grade I : les patients atteints d’une GVHa de grade I ne nécessitent pas de traitement pas voie générale. Une GVHa cutanée répond dans la majorité des cas à une corticothérapie locale. Sur le visage, les dermocorticoïdes d’activité modérée sont les plus utilisés. Ils s’appliquent 2 fois par jour pendant 4 à 12 semaines (32). Sur le corps, les dermocorticoïdes d’activité forte ou parfois modérée sont utilisés 2 fois par jour pendant 4 à 12 semaines. Les antihistaminiques peuvent être utiles en cas de prurit. En cas de résistance aux dermocorticoïdes, le tacrolimus est souvent utilisé, bien qu’il n’ait pas d’AMM pour cette pathologie. Chez les patients recevant un traitement par inhibiteur de la calcineurine à doses plus faibles que la normale, il est nécessaire d’optimiser le taux résiduel (32).

Grade II à IV : les patients doivent recevoir un traitement par inhibiteur de calcineurine à doses efficaces. Chez les patients préalablement traités par ciclosporine, l’intérêt de relayer ce traitement par du tacrolimus n’a été suggéré qu’en cas de toxicité neurologique liée aux CSP (33). La corticothérapie générale reste le traitement de référence de la GVHa, de par son activité anti-inflammatoire et inhibitrice des lymphocytes T. En 1990, Martin et al ont montré que ce traitement permettait une réponse partielle ou complète dans 44% des cas (15) avec un

taux d'amélioration de 43% pour l'atteinte cutanée, 35% pour l'atteinte hépatique et de 50% pour l'atteinte digestive. Le taux de mortalité est plus faible chez les patients répondeurs aux corticoïdes (34). Il n'y a pas de consensus quant à la durée de la corticothérapie générale. Van Lint et al ont suggéré que 5 jours de traitement étaient suffisants pour identifier les patients répondeurs à la corticothérapie générale, qui pourraient ainsi débuter la décroissance progressive (35). Une étude rétrospective n'a pas mis en évidence de différence significative chez les patients atteints d'une GVH de grade I ou II recevant une corticothérapie générale à 1 mg/kg vs. 2 mg/kg (36). Une corticothérapie générale à 10 mg/kg ne montre pas d'avantage par rapport à une dose de 2 mg/kg (37). Ainsi, le traitement de première ligne d'une GVHa de grade II repose sur la corticothérapie générale à 1 mg/kg (methylprednisolone) et 2 mg/kg pour un stade III ou IV. Des corticoïdes per os « non-absorbables type budésonide» peuvent être utilisés en cas de GVHa digestive afin de réduire les doses de la corticothérapie par voie systémique.

En cas d'absence d'amélioration après 5 jours de traitement et/ou de progression clinique après 72h, des traitements de deuxième intention peuvent être proposés. Cependant, les études concernent des petits groupes de patients et il est difficile d'avoir un haut niveau de preuve pour chacun des traitements suivants:

- la photophérèse extra-corporelle (PEC): une étude prospective de phase II sur 59 patients atteints d'une GVHa cortico-résistante ou cortico-dépendante, traités par 2 séances de PEC mettait en évidence une réponse complète dans 82% des cas pour l'atteinte cutanée, 61% pour l'atteinte digestive et 61% pour l'atteinte hépatique (38).

- les anti-TNFα : différentes études de la littérature ont montré des résultats variables. Quelques séries avec un faible nombre de patients suggèrent un bénéfice de l'infliximab (39). Une étude de phase III sur 63 patients ne montrait aucun bénéfice de l'infliximab en association à la corticothérapie générale par rapport à ce dernier traitement en monothérapie (40).

- le sirolimus : Benito *et al* ont traité 21 patients avec une GVH grade III/IV cortico-résistante. Le taux de réponse était de 57% (41). Cependant, ce traitement a été arrêté chez 10 patients à cause d'une inefficacité, d'une myélosuppression ou de convulsions. Cinq patients ont développé un syndrome hémolytique et urémique, surtout lorsque le sirolimus était combiné à un inhibiteur de la calcineurine. Le sirolimus peut donc être un traitement de seconde ligne mais sa toxicité limite sa prescription en phase aiguë de GVH.

- le mycophénolate mofétil (Cellcept®) : il existe peu d'études sur ce traitement. Onoshi *et al* ont montré une efficacité de ce traitement, mais un risque élevé de complications infectieuses létales (42).

- les anticorps anti-récepteur à l'IL-2 : ils agissent en bloquant le CD25, récepteur de l'IL-2 présent à la surface des LT activés. L'inolimomab (Leukotac®) est un anticorps anti-IL2 d'origine murine. Son efficacité a été étudiée rétrospectivement chez 85 patients atteints d'une GVHa cortico-résistante (43). Le taux de réponse était de 63% et la survie globale à 20 mois de 26%. Une autre étude rétrospective de 40 patients mettait en évidence un taux de réponse de 58%, avec de meilleures réponses chez les patients ne présentant pas d'atteinte digestive de la GVHa (44). Le basiliximab est un antagoniste chimérique du récepteur à l'IL-2. Une étude prospective de phase II sur 23 patients a reporté une un taux de réponse de 85.5% (45).

D'autres traitements sont parfois utilisés en 3ème ligne thérapeutique : alemtuzumab, pentostatine, les cellules souches mésenchymateuses et le méthotrexate (32). Cependant, leur utilisation doit être discutée au cas par cas, les études reposant sur de faibles effectifs et avec un niveau de preuve plus faible.

1.2.9 Problème des diagnostics différentiels

Le diagnostic de GVH cutanée aiguë reste difficile. Il existe plusieurs diagnostics différentiels régulièrement évoqués. Devant un exanthème morbilliforme, l'origine peut être une prise médicamenteuse dans le cadre d'une toxidermie bénigne ou bien une virose à expression cutanée, surtout chez ces patients immunodéprimés par le conditionnement pré-greffe (essentiellement Epstein-Barr virus, virus à tropisme respiratoire, adénovirus, HHV6, CMV, parvovirus B19) (46). Par ailleurs, cet exanthème peut également être provoqué par la toxicité de la chimiothérapie utilisée pour le conditionnement avant la greffe de CSH (aracytine, busulfan…). Dans ce dernier cas, l'atteinte cutanée prédomine largement dans les plis axillaires et inguinaux, et il existe une atteinte palmo-plantaire. L'histologie partage beaucoup de caractéristiques communes avec celle de la GVH aiguë (kératinocytes apoptotiques, dégénération vacuolaire, syringométaplasie eccrine), rendant le diagnostic différentiel difficile pour le clinicien et le pathologiste.

Ainsi, une étude rétrospective d'allogreffés comparative sur 22 patients atteints de GVH aiguë et 17 patients avec une hypersensibilité médicamenteuse se présentant sous la forme d'un

exanthème morbilliforme a montré que les caractéristiques cliniques suivantes étaient plus fréquentes lors d'une GVHa : l'atteinte faciale, l'atteinte palmo-plantaire, la présence d'une diarrhée et d'une hyperbilirubinémie, surtout dans les 2 premiers jours suivant l'éruption (47). Le principal problème de cette étude réside dans le fait que le diagnostic initial de GVHa ou d'hypersensibilité médicamenteuse était clinique, sans autres critères diagnostiques précis, considérant que l'histologie n'était pas pertinente pour discriminer.

Lors d'une atteinte cutanée grave au cours d'une allogreffe, avec évolution bulleuse, décollements cutanés et atteinte muqueuse, le principal diagnostic différentiel d'une GVHa de grade IV est le syndrome de Lyell (NET), qui se présente cliniquement de façon proche. Il est alors important de pouvoir distinguer ces 2 entités car elles n'ont pas la même prise en charge, notamment sur l'introduction d'une corticothérapie générale à forte doses pour la GVHa, nocive pour le syndrome de Lyell qui nécessite l'arrêt du médicament responsable.

1.3 Nécrolyse épidermique toxique

La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une toxidermie très rare mais grave. L'incidence est de 0,4 à 1,9 cas par million d'habitants. Chez l'adulte, elle touche préférentiellement la femme. Le sexe-ratio est équilibré dans l'enfance. Son incidence augmente avec l'âge, notamment après 40 ans. L'infection VIH est un facteur favorisant de la NET (48).

1.3.1 Manifestations cutanées

La NET débute brutalement, avec l'apparition d'une fièvre élevée et d'un syndrome pseudo-grippal, puis d'une atteinte muqueuse avec la présence d'érosions douloureuses (49). L'atteinte muqueuse est variable : la bouche est atteinte dans 71% à 100% des cas, la muqueuse oculaire dans 50% à 78% des cas, la muqueuse génitale dans 40% à 63%. L'atteinte concomitante de ces 3 muqueuses est visible chez 34% à 50% des patients (49).

L'atteinte cutanée succède à l'atteinte muqueuse : il s'agit d'un exanthème rouge sombre, douloureux, fréquemment accompagné de macules purpuriques prédominant sur le tronc. La présence de pseudo-cocardes est possible. L'évolution est ensuite caractéristique : elle se fait vers l'apparition de bulles confluentes, réalisant de larges décollements cutanés donnant un aspect en « linge mouillé ». Cette évolution peut se faire sur une période de 2 jours à 2 semaines (50). Même dans les formes profuses, le cuir chevelu est le plus souvent épargné

(51). Les lésions bulleuses peuvent atteindre les paumes et les plantes (52). La présence du signe de Nikolsky est caractéristique de cette maladie : la friction de la peau saine, non bulleuse, entraine un décollement cutané. Ce signe peut également s'observer lors d'un pemphigus ou d'une nécrolyse épidermique staphylococcique. La surface cutanée atteinte lors d'une NET est très variable. Par définition, le syndrome de Stevens-Johnson est une NET dont la surface cutanée atteinte est inférieure à 10% tandis que le syndrome de Lyell est une NET dont la surface cutanée atteinte est supérieure à 30%.

1.3.2 Manifestations extra-cutanées

Lors d'une NET, une atteinte viscérale est fréquente. Elle peut être de plusieurs types :

- une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une micro-albuminurie est évocatrice d'atteinte glomérulaire et d'altération du tubule proximal. Les cytokines impliquées dans la physiopathologie de la NET sont responsables de la destruction des cellules tubulaires et mésangiales (53). En l'absence de données histologiques, d'autres causes peuvent également être responsables d'une insuffisance rénale aiguë lors d'une NET : hypovolémie, faible débit cardiaque.

-l'atteinte respiratoire peut se manifester par un syndrome de détresse respiratoire, une bronchiolite oblitérante et un emphysème sous-cutané. Une étude prospective sur les complications pulmonaires de la NET mettait en évidence une dysfonction pulmonaire précoce dans 25% des cas (54). L'atteinte pulmonaire peut être sévère malgré une radiographie thoracique normale (50).

D'autres atteintes viscérales peuvent être présentes, bien que plus rares : douleurs abdominales sévères, diarrhées, encéphalopathie, myocardite.

-biologiquement, une anémie, une leucopénie, une cholestase et une hépatite cytolytique sont fréquemment retrouvées (49).

1.3.3 Critères cliniques de diagnostic

En 2010, la Haute Autorité de Santé a édité un protocole national de diagnostic et de soins sur la nécrolyse épidermique toxique (55). Les critères cliniques de diagnostic sont les suivants :

- atteinte muqueuse érosive multifocale ;

- signe de Nikolsky ;

-décollements épidermiques ;

- lésions cutanées violacées disséminées ne prédominant pas aux extrémités ;

- vésicules, bulles ou cocardes atypiques.

La présence d'au moins 3 critères cliniques rend le diagnostic de NET probable.

1.3.4 Etiologie

La grande majorité des NET est provoquée par une prise médicamenteuse. L'étude EuroSCAR (European Severe Cutaneous Adverse Reaction) a classé certains médicaments comme à haut risque de NET (56) : nevirapine, lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, cotrimoxazole et autres sulfamides anti-infectieux, sulfasalazine, allopurinol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam. Dans la population asiatique, la carbamazépine, la phénytoïne et l'allopurinol sont des causes particulièrement fréquentes. La NET débute généralement 7 jours à 8 semaines après l'ingestion du médicament, avec un pic de fréquence de 6 jours à 2 semaines (57).

Il n'est pas toujours facile de trouver le médicament responsable de la NET, surtout chez les patients polymédicamentés. Sassolas et al ont développé un algorithme afin d'évaluer l'imputabilité des médicaments suspectés devant un cas de NET : c'est le score ALDEN (58). Ce score est basé sur 6 paramètres :

- le délai entre la première prise médicamenteuse et le début de la toxidermie (appelé jour index).

- la probabilité de la présence du médicament dans l'organisme le jour index.

- un antécédent de réaction indésirable provoquée par le médicament suspecté.

- l'évolution clinique favorable selon si le médicament a été arrêté ou continué.

- la notoriété du médicament suspecté selon les études antérieures de l'étude SCAR.

- la possibilité d'une autre cause à la NET.

Critères		Score
Période entre la prise médicamenteuse et le début de la réaction (jour index)	5-28 jours 29-56 jours 1-4 jours > 56 jours. Traitement débuté le jour index	+3 +2 +1 -1 -3
Présence du médicament dans le corps le jour index	Médicament administré jusqu'au jour index ou stoppé avant le jour index sur une période inférieure à 5 fois sa demi-vie. Médicament arrêté avant le jour index sur une période supérieure à 5 fois sa demi-vie ou insuffisance rénale ou hépatique ou interactions médicamenteuses. Médicament arrêté avant le jour index sur une période supérieure à 5 fois sa demi-vie, sans insuffisance rénale ou hépatique ni interactions médicamenteuses.	0 -1 -3
Préchallenge/rechallenge.	SJS/NET après prise du même médicament. SJS/NET après prise d'un médicament similaire ou autre réaction avec ce traitement. Autre réaction après prise d'un médicament similaire. Pas de prise antérieure du médicament. Prise antérieure du médicament sans aucune réaction.	4 2 1 0 -2
Arrêt du médicament.	Médicament arrêté. Médicament poursuivi, sans réaction.	0 -2
Notoriété du médicament.	Médicament « à haut risque » d'après de précédentes études cas-contrôle. Médicament à risque, mais plus faible d'après de précédentes études cas-contrôle. Plusieurs cas rapportés, épidémiologie ambiguë. Tous les autres médicaments, y compris nouvellement utilisés. Pas d'association évidente d'après des études épidémiologiques antérieures, avec un nombre suffisant de contrôles exposés.	+3 2 1 0 -1
Autres causes.	Si un des médicaments suspectés a un score intermédiaire > 3, soustraire 1 point à tous les autres médicaments pris par le patient.	-1
Total		-12 à 10

Tableau 6 : Score d'imputabilité médicamenteuse ALDEN.

Ce score est calculé pour chaque médicament suspect. Le score final permet d'estimer l'imputabilité d'un médicament suspecté : très probable (score ≥ 6), probable (4-5), possible (2-3), peu probable (0-1), très peu probable (<0).

Des causes non médicamenteuses de NET on été rapportées : vaccination contre la rougeole/rubéole/oreillons (59), infection à *Mycoplasma pneumoniae* (57), dengue (60), réaction du cytomégalovirus (61), produits de contraste (62).

1.3.5 Histologie de la NET

Afin de confirmer le diagnostic, l'examen histologique est nécessaire. Deux biopsies sont nécessaires : une pour une immunofluorescence directe et une pour un examen anatomopathologique. Les principaux diagnostics différentiels de la NET sont : la nécrolyse épidermique staphylococcique, la dermatose à IgA linéaires, le pemphigus profond. A un stade précoce, l'examen histologique d'une biopsie cutanée met en évidence une nécrose kératinocytaire sous forme d'apoptose et une nécrose des follicules pileux (25%) (63). A un stade plus avancé, il existe une nécrose épidermique, présente sur toute son épaisseur, un décollement sous-épidermique responsable d'une bulle, ainsi qu'un discret infiltrat inflammatoire dans le derme papillaire, plutôt de type CD4+ tandis que les lymphocytes T retrouvés dans l'épiderme sont essentiellement de type CD8+ (64). Quinn et al ont montré qu'il existait une corrélation entre la densité de l'infiltrat de cellules mononuclées dans le derme et la sévérité de la maladie (65). Cependant, cette corrélation n'a pas été mise en évidence dans d'autres études (63).

1.3.6 Physiopathologie

La NET est une maladie médiée par les lymphocytes T surtout CD8+ cytotoxiques qui peuvent être mis en évidence dans la sérosité des bulles (66) et le derme superficiel périvasculaire. Les CD8+ sont supposés être impliqués, avec les lymphocytes NK (natural killer) de l'apoptose kératinocytaire. Caproni et al ont étudié l'infiltrat cellulaire à partir de biopsies cutanées de patients atteints d'une NET (67). Il en ressort que le CD40-ligand (CD40L) est fortement exprimé par l'infiltrat cellulaire dans le derme et, à moindre degré, par des cellules présentes dans l'épiderme. Le CD40L est une molécule exprimée à la surface des lymphocytes CD4+ activés, co-stimulatrice des macrophages, de cellules dendritiques, des lymphocytes B (LB) et des cellules épithéliales. Ceci a comme conséquence la libération de TNFα, de monoxyde d'azote (NO) et d'IL-8, molécules pro-inflammatoires. Les CD4+ mis en évidence dans l'épiderme n'ont ni orientation Th1(T helper) ni Th2, les cytokines sécrétées via la voie Th1 et Th2 étant en concentrations égales dans les biopsies cutanées. L'IFNγ et l'IL12 favorisent la polarisation des CD4+ helper naïfs en Th1. Ces derniers, en sécrétant de l'IL-2 et de l'IFNγ, activent les CD8+ cytotoxiques. Les CD4+ Th2 sécrètent de l'IL-4, IL-5, IL-10 et de l'IL-13, entrainant une activation des polynucléaires éosinophiles et une production d'IgE par les LB activés. Le taux du récepteur soluble à l'IL-2, marqueur des

cellules T activées, est également élevé dans les bulles des patients atteints d'une NET (68) et serait un reflet de la sévérité de la maladie.

L'immunité innée aurait aussi une importance d'après certaines études. Tohyama et al ont montré que des monocytes CD14+CD16+ étaient fréquemment présents dans l'épiderme et à la jonction dermo-épidermique (69). Ils pourraient alors favoriser la prolifération des CD8+ et augmenter la cytotoxicité de ceux-ci. Les macrophages favoriseraient l'apoptose des kératinocytes via la libération de TNFα. Des neutrophiles et des cellules dendritiques sont également mis en évidence dans la peau, sans que leur rôle soit encore parfaitement défini.

Le mécanisme d'activation des lymphocytes T n'est pas encore parfaitement compris. Dans la littérature, il existe 2 théories principales :

- l'interaction pharmacologique entre les médicaments et le système immunitaire (« p-i concept » en anglais). D'après ce modèle, un médicament peut activer le système immunitaire en se liant de façon non covalente, directement au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et au récepteur des lymphocytes T (TCR). Ainsi, il y aurait une activation sélective des LT au détriment d'une réponse B, cette dernière ne s'observant pas dans une NET (70).

- le concept de pro-haptène. Un haptène est une molécule de faible poids moléculaire pouvant être reconnue par le système immunitaire uniquement si elle est couplée à une molécule porteuse. Dans cette théorie, les métabolites provenant de la dégradation du médicament se lient de façon covalente à des peptides d'origine cellulaire, créant ainsi une molécule immunogène (49).

Castrejon et al, en prenant des lymphocytes de patients ayant des réactions d'hypersensibilité au sulfamethoxazole (dont un patient atteint d'un syndrome de Stevens-Johnson), ont montré que l'expansion clonale des LT est indépendante des cellules présentatrices d'antigène (CPA) (71). Le sulfaméthoxazole pouvait se lier directement au CMH de classe I et au TCR pour activer les LT. Dans cette étude, les métabolites du sulfaméthoxazole étaient incapables d'induire une prolifération des LT lorsque les CPA étaient incubées avec un inhibiteur de la présentation antigénique, confirmant l'hypothèse que le sulfaméthoxazole peut stimuler les LT en agissant comme un pro-haptène.

Plusieurs études ont été menées sur le lien entre CMH et hypersensibilité médicamenteuse. Dans la population chinoise Han, chez les patients atteints d'une NET, il existe une forte

association entre les antiépileptiques aromatiques (carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine) et l'antigène HLA-B*1502 du CMH I, de même que l'allopurinol et HLA-B*5801. D'autres études ont mis en évidence une association entre la NET déclenchée par la carbamazépine et HLA-B*1502 dans la population, Malaisienne et du sud de l'Inde (49).

La cause de l'apoptose kératinocytaire n'est pas encore parfaitement élucidée. Plusieurs études ont mis en évidence une implication de la granulysine dans l'apoptose des kératinocytes. La granulysine est une molécule présente dans les granules des CD8+, des lymphocytes NK et NK/T, avec granzyme B et la perforine. Elle a un rôle antibactérien et anti-tumoral. Elle agit en causant une instabilité ionique, entrainant une altération des mitochondries de la cellule cible puis l'apoptose de cette dernière. Lors de la NET, l'expression de la granulysine dans les bulles cutanées est 10 à 20 fois plus importante par rapport aux cellules mononuclées du sang périphérique ; l'expression de granzyme B est 8 fois plus importante et celle de la perforine 3 fois plus élevée (72). Les études immunohistochimiques des biopsies cutanées des patients atteints d'une NET mettent en évidence une expression intense de la granulysine au sommet des kératinocytes apoptotiques alors que l'expression de la granulysine chez des patients atteints d'une toxidermie de type exanthème morbilliforme est faible. Chung et al ont injecté des formes recombinantes de la granulysine et de granzyme B et ont mis en évidence que seule la granulysine induisait une nécrose cutanée et des lésions bulleuses chez le rat (72). Abe et al ont mis en évidence que les taux sériques de granulysine étaient multipliés par 4 ou 5 chez les patients atteints d'une NET avant la présence d'un décollement cutanée ou d'une atteinte muqueuse, alors que ces taux n'étaient augmentés que chez 1 patient sur 24 atteint d'une toxidermie de type maculo-papuleuse (73).

FasL est une protéine transmembranaire de la famille du TNF (*tumor necrosis factor*), exprimée à la surface des CD8+, des cellules NK et des kératinocytes. Lorsque les CD8+ sont activés, FasL est exprimé à la leur surface et se lie à son récepteur sur les cellules cibles, activant ainsi les caspases qui entrainent l'apoptose de la cellule cible. Plusieurs études ont mis en évidence une implication du système Fas-FasL dans la physiopathologie de la NET. Murata et al ont mis en évidence une augmentation de FasL soluble dans les jours précédents le début de la NET alors que ce taux était normal chez les sujets contrôles (toxidermie de type morbilliforme) (74). Viard et al ont étudié in vitro à partir de biopsies cutanées l'apoptose kératinocytaire chez des patients atteints de NET. L'incubation des kératinocytes in vitro avec des immunoglobulines intraveineuses permettait de diminuer l'apoptose (75).

1.3.7 Pronostic

Le taux de mortalité de la NET est d'environ 30% (76). Le pronostic de la NET peut être estimé grâce au SCORTEN, qui doit être évalué à l'arrivée du patient (77). Ce score permet d'évaluer le risque de décès du patient. Il contient 7 items selon l'âge, la présence d'un cancer ou d'une hémopathie, la surface du décollement cutané, le pouls, le taux de bicarbonates, d'urée, et la glycémie. Chaque item vaut 1 point, sur un total de 7 points maximum. Un SCORTEN ≥ 5 équivaut à un risque de décès de 90%.

Critères SCORTEN (1 point pour chaque item)
Age > 40 ans
Pouls > 120/min
Cancer, hémopathie.
Décollement cutané > 10%
Urée > 10 mmol/l
Bicarbonates < 20 mmol/l
Glycémie > 14 mmol/l

SCORTEN	Mortalité estimée
0-1	3,2%
2	12,2%
3	35,5%
4	58,3%
≥5	90%

Tableau 7 : SCORTEN : critères pronostiques et mortalité estimée (d'après Bastuji-Garrin et al.) (77)

1.3.8 Prise en charge thérapeutique

La NET est une urgence thérapeutique. Le patient doit être hospitalisé en urgence, si possible dans un centre spécialisé. Les médicaments suspectés doivent être arrêtés dès le diagnostic de NET évoqué. L'arrêt précoce du (des) médicaments(s) suspects diminue en effet la mortalité (78). La prise en charge symptomatique comprend (50) (79):

- la prévention des infections : asepsie rigoureuse, utilisation d'antiseptiques sur les lésions cutanées, prélèvements bactériologiques répétés. Une antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée.

- mesures de réanimation initiale : réhydratation par voie intraveineuse, nutrition entérale continue systématique, contrôle de la glycémie, limitation des pertes caloriques, prescription d'antalgiques.

- soins locaux cutanés : lit fluidisé, pansements sur les zones érosives. Le parage de la nécrose n'est pas recommandé.

- surveillance des muqueuses.

Actuellement, il n'existe pas de traitement étiologique de la NET. Différentes molécules ont été étudiées, avec des résultats décevants pour la plupart. Dans une étude sur 8 patients atteints de NET, la plasmaphérèse n'a pas montré d'amélioration de la survie en comparaison avec un traitement symptomatique seul (80). Les corticoïdes administrés dans les 48 premières heures sont associés à une incidence plus élevée des infections et de la mortalité (81). Cependant, une étude où 12 patients avec une NET étaient traités par des bolus de dexaméthasone à 1,5 mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs, a montré que la progression de la maladie était stoppée en 3 jours en moyenne et que la guérison avait lieu en 3 semaines (82). Le thalidomide est associé à une mortalité plus élevée en cas de NET (83). Les études sur les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont des conclusions très contrastées. Les premières études montraient un bénéfice des IgIV dans la NET. Cependant, d'autres rapports sur un plus grand nombre de patients montraient qu'il n'y avait pas d'intérêt à prescrire des IgIV (ou un faible bénéfice) lors d'une NET (84). La ciclosporine est un traitement parfois utilisé en phase aiguë de la NET. Dans une étude rétrospective de 130 patients atteints d'une NET, 57,7% d'entre eux étaient traités par ciclosporine à 3 mg/kg/j (85). Neuf décès (7%) étaient observés sans influence de la ciclosporine. Le décollement tendait à augmenter dans le bras sans ciclosporine sans être significatif. L'initiation de la réépithélialisation était plus rapide sous ciclosporine (p=0,049).

1.3.9 Diagnostic différentiel

Devant une éruption bulleuse extensive sévère, plusieurs diagnostics autres que la NET doivent être évoqués (86). Les principaux diagnostics différentiels sont les suivants :

- l'érythème polymorphe majeur : l'éruption est généralement constituée de cocardes, typiques ou atypiques, prédominant sur les extrémités contrairement à la NET. Les causes les plus fréquentes sont infectieuses, notamment l'herpès et *Mycoplasma pneumoniae*.

- l'épidermolyse staphylococcique aiguë (*staphylococcal scalded skin syndrome)* : cette dermatose infectieuse est habituellement observée chez les jeunes enfants. Elle est beaucoup plus rare chez l'adulte et touche essentiellement les immunodéprimés ou les insuffisants rénaux. Elle est caractérisée par un décollement cutané plus superficiel que la NET, au niveau de la couche cornée, provoqué par les exotoxines du *Staphylococcus aureus* et bien caractéristique sur un examen anatomo-pathologique. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

- la dermatose à IgA linéaire : cette dermatose bulleuse auto-immune est constituée de bulles tendues, disposées de façon annulaire ou herpétiforme, avec ou sans atteinte muqueuse. L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt linéaire d'IgA au niveau de la membrane basale, permettant de confirmer le diagnostic.

- le pemphigus profond et paranéoplasique : c'est une dermatose bulleuse auto-immune, avec présence de bulles flasques, superficielles reposant sur une peau saine. Une atteinte muqueuse érosive est visible. Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée, mettant en évidence une bulle intra-épidermique, un dépôt de d'IgG et/ou de fraction C3 du complément entre les kératinocytes. L'immunofluorescence indirecte met en évidence des anticorps circulants anti-épiderme. Ces examens permettent d'éliminer une NET facilement.

- la GVHa est un diagnostic différentiel constamment évoqué chez les patients allogreffés, la NET et la GVHa cutanée sévère ayant beaucoup de caractéristiques communes.

1.4 GVH aiguë « de type Lyell »

Chez les patients allogreffés, il existe une entité clinique, mal définie, présentant des caractéristiques communes à la GVHa cutanée sévère et la NET. En effet, les cas décrits dans la littérature sont ceux de patients allogreffés présentant une éruption cutanée bulleuse extensive, avec érosions muqueuses ou non (87) (88) (89) (90) (91). L'examen anatomo-pathologique est difficilement contributif, ne pouvant pas faire la différence entre une GVHa cutanée et une NET.

Il s'agit dans la majorité de cas cliniques isolés. La plus grande série à ce jour est une étude rétrospective de 9 patients allogreffés rapportée en 1990 par Villada *et al* (92). La nosologie utilisée pour cette maladie est parfois floue : il est parfois question de NET d'origine non médicamenteuse, provoquée par la GVHa (92), parfois de GVHa grade IV ou bien de NET seule en l'absence de GVHa (88). Aucune de ces études ou cas rapportés n'a mis en évidence de critères afin de pouvoir bien distinguer la contribution ou le poids respectif de chacune des 2 pathologies dans ce tableau clinique grave. Cette distinction est pourtant nécessaire afin de pouvoir guider la prise en charge thérapeutique, différente selon le diagnostic retenu.

D'après la littérature, certaines caractéristiques cliniques et histologiques pourraient aider à différentier ces 2 pathologies, sans qu'aucune ne soit spécifique :

- les prodromes (syndrome pseudo-grippal) : ils sont beaucoup plus marqués dans la NET que dans la GVHa (91).

- l'atteinte cutanée : dans la GVHa, l'exanthème morbilliforme a une disposition folliculaire précoce évocatrice (50). L'éruption de la GVHa débute de façon acrale et s'étend en proximale alors que dans la NET, l'éruption débute sur le tronc et s'étend vers les extrémités (50).

- l'atteinte extra-cutanée : la présence d'une diarrhée et une bilirubine élevée seraient plus en faveur d'une GVHa (50). Ce critère ne permet pas cependant d'éliminer une participation médicamenteuse à l'éruption cutanée et donc d'éliminer une NET.

- l'examen anatomo-pathologique : une atteinte folliculaire est visible à l'examen anatomo-pathologique (50). Cependant, l'atteinte folliculaire (nécrose) est aussi possible dans la NET (25%) (63). Goiriz et al soulignent le fait que l'image de « satellite cell necrosis », où un lymphocyte T est en contact avec un kératinocyte apoptotique, est beaucoup plus fréquente lors de la GVHa (91).

Ces critères n'étant pas spécifiques, aucun ne permet d'exclure formellement une participation médicamenteuse au tableau clinique de GVHa.

2 ETUDE

2.1 Objectifs

Le but de cette étude était de dégager des paramètres cliniques, biologique et de pharmacovigilance permettant de retenir le diagnostic de GVH-Lyell par rapport à celui de nécrolyse épidermique toxique chez des patients allogreffés présentant une éruption bulleuse sévère.

2.2 Matériels et méthodes

Ce travail était une étude rétrospective et monocentrique réalisée à la Pitié-Salpétrière (Paris). Des patients suivis et pris en charge dans le service d'hématologie clinique et greffes de moelle ainsi que l'unité fonctionnelle de dermatologie étaient sélectionnés selon les critères suivants :

-patient avec une allogreffe de CSH entre 2004 et 2014 dans le service

-une éruption bulleuse apparue dans les 100 premiers jours suivant l'allogreffe, évocatrice de GVH-Lyell.

Les caractéristiques cliniques des patients, de l'allogreffe et de l'évolution étaient colligées à partir des dossiers cliniques. Une relecture des photographies des patients était pratiquée afin de mieux caractériser l'atteinte cutanée et son évolution.

Les critères suivants étaient renseignés :

- Caractéristiques du patient : âge lors de l'allogreffe, sexe, pathologie hématologique sous-jacente, typage HLA.
- Caractéristiques de l'allogreffe : date de réalisation, origine des CSH, traitement préventif de la GVH, type de conditionnement, sexe du donneur.
- Caractéristiques de la GVH-Lyell :
    - Date de l'éruption : définie par le jour d'apparition d'un exanthème maculo-papuleux.
    - Date de l'apparition des bulles.
    - Date d'apparition d'érosions muqueuses.

- Surface cutanée atteinte : érosions, bulles et décollement cutané.
- Présence d'un signe de Nikolsky ou non.
- Atteinte muqueuse (topographie).
- Atteinte palmo-plantaire ou non.
- Présence d'une diarrhée ou non. Si présente, grade de la GVHa digestive et délai d'apparition par rapport à l'atteinte cutanée.
- Atteinte bronchique ou non.
- Atteinte hépatique : bilirubinémie (si élevée : grade de la GVHa hépatique) et autres atteintes hépatiques (cytolyse, cholestase).

- Evolution :
  - Traitement curatif reçu : corticothérapie générale, inolimomab.
  - Amélioration ou non de la GVHa cutanée/hépatique/digestive.
  - Evolution ou non vers une GVH cutanée chronique.
  - Troubles pigmentaires séquellaires.
  - Décès. Si oui, délai par rapport à l'allogreffe.

Les biopsies cutanées étaient relues par un anatomo-pathologiste. Les critères suivants étaient colligés :

- Date de la biopsie cutanée et délai entre l'apparition de l'éruption, des bulles et de la biopsie cutanée.
- Couche cornée : normale ou hyperkératosique.
- Couche granuleuse : normale, présence de nécrose ou hypergranuleuse.
- Nécrose épidermique : confluente ou étagée.
- Présence d'une bulle ou non.
- Infiltrat cellulaire du derme superficiel : de 0 à +++.
- Infiltrat cellulaire du derme moyen : de 0 à +++.
- Topographie de l'infiltrat cellulaire dermique : interstitiel, péri-vasculaire.
- Cellules majoritaires de l'infiltrat cellulaires.

- Vaisseaux dermiques : normaux, dilatés ou hyperplasiques.
- Atteinte annexielle : follicule pileux, glandes sudorales.
- Aspect à distance : présence d'une dermite de l'interface ou non.

L'enquête de pharmacovigilance réalisée pour ces patients était revue et complétée des scores d'imputabilité médicamenteuse et pronostic respectivement celui d'ALDEN et du SCORTEN qui ont été calculés secondairement.

Les paramètres cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs de cette cohorte ont ensuite été comparés à ceux de la seule cohorte rétrospective de la littérature rapportant 9 patients allogreffés atteints de GVH-Lyell par Villada *et al* en 1990 (92).
Les comparaisons statistiques ont été effectuées avec un test Chi 2. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec un log rank test.

2.3 Résultats

Sur 557 patients allogreffés sur une période de 10 ans, 14 répondaient aux critères d'inclusion, soit une prévalence de 2,5%.

2.3.1 Caractéristiques des patients allogreffés

L'âge moyen des patients était de 50 ans (extrêmes : 23-63), avec une prédominance masculine (64% d'hommes, 36% de femmes). Les patients étaient atteints d'une pathologie hématologique myéloïde pour 57% d'entre eux et de type lymphoïde pour 43%. L'origine des cellules souches hématopoïétiques était périphérique (71%), médullaire (21%) ou de sang de cordon (8%). Les allogreffes étaient non familiales phénoidentiques pour la plupart (71%). Le conditionnement était myélo-ablatif dans 22% des cas et d'intensité réduite chez 78% des patients. La GVH était prévenue par l'association de méthotrexate/ciclosporine (42%) ou bien ciclosporine/sérum anti-lymphocytaire (42%).
Deux patients (14,3%) avaient un groupe HLA-B44. Il n'y avait pas de groupe HLA davantage représenté par rapport aux autres.

Age à la greffe (ans)	50
Hommes/femmes	64%-36%
Pathologie hématologique	Leucémie lymphoïde chronique : 21% Leucémie aiguë myéloïde : 21% Maladie de Hodgkin : 14% Leucémie myéloïde chronique : 14%
Origine des CSH	CSP : 71% Moelle osseuse : 21% Sang de cordon : 8%
Type de greffe	Non familiale phéno-identique : 71% Familiale HLA-identique : 15% Non familiale avec mismatch : 14%
Conditionnement	Fludarabine-Busulfan-Thymoglobuline : 42% Busulfan-Endoxan : 15% ICT-Endoxan : 15% Fludarabine-Busulfan : 15% Fludarabine-Endoxan : 7% Aracytine-SAL-VP16-Thiotépa :6%
Prévention de la GVHa	Methotrexate-ciclosporine : 42% Ciclosporine-sérum anti-lymphocytaire : 42% Ciclosporine-mycophénolate mofétil : 8% Sérum anti-lymphocytaire-mycophénolate mofétil-méthylprednisolone : 8%

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et de l'allogreffe.

2.3.2 Clinique

Le délai moyen entre l'allogreffe et l'apparition d'un exanthème maculo-papuleux était de 17 jours (extrêmes : 1-56). Le délai entre l'allogreffe et l'apparition de bulles était de 29 jours en moyenne (extrêmes : 8-56). Le délai entre l'allogreffe et l'apparition d'une atteinte muqueuse était de 21 jours (extrêmes : 1-56). Les patients présentaient une surface cutanée atteinte (décollée) de 45% en moyenne (extrêmes : 15-100%). Un signe de Nikolsky était présent dans 92% des cas. Les muqueuses étaient atteintes dans 85% des cas, essentiellement buccales et conjonctivales. Une atteinte palmo-plantaire était notée dans 64% des cas, sous la forme d'un

érythème, parfois violacé mais jamais bulleux. Dans les manifestations extra-cutanées, une GVH digestive était associée dans 64% des cas et une GVH hépatique dans 50% des cas. En dehors de l'élévation de bilirubinémie, d'autres anomalies du bilan hépatique étaient parfois notées : cytolyse (35%), cholestase (57%). Une atteinte bronchique spécifique (membranes observées) était mise en évidence dans 14% des cas.

Délai greffe/éruption	17 jours
Délai greffe/atteinte muqueuse	21 jours
Délai greffe/bulles	29 jours
Surface cutanée décollée (%)	45%
Muqueuse(s) atteinte(s)	85%
Atteinte palmo-plantaire	64%
GVH digestive associée	64%
GVH hépatique associée	50%
Autres atteintes hépatiques	Cytolyse 35%, cholestase 57%
Atteinte bronchique	14%

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques de la GVH-Lyell.



Figure 2 : Erythrodermie et décollement cutané avec aspect en « linge mouillé ».



Figure 3 : Exanthème maculo-papuleux avec début d'un décollement cutané sur le bras gauche.





Figure 4 : Erythème palmaire.



Figure 5 : Erythème plantaire.



Figure 6 : Erosions de la muqueuse buccale et des lèvres chez 2 patients.



Figure 7 : Erythème et érosions génitales.

2.3.4 Anatomo-pathologie

Sur les 14 patients, 13 avaient eu une biopsie cutanée pour analyse anatomo-pathologique. Le délai moyen entre l'apparition d'un exanthème maculo-papuleux et la réalisation d'une biopsie cutanée était de 15 jours. Le délai entre l'apparition de bulles et la réalisation de la biopsie cutanée était de 3 jours en moyenne.

Sur les paramètres histologiques : la couche cornée était hyperkératosique dans 53% des cas. La couche granuleuse était normale (42%), hypergranuleuse (38%) ou nécrotique (20%). Une

bulle était visible dans 76% des cas car certaines biopsies étaient réalisées en peau érythémateuse mais non bulleuse. A distance du décollement bulleux sur la biopsie, une dermite lichénoïde était visible dans 38% des cas. Dans le derme supérieur, un infiltrat lymphocytaire important était noté dans 15% des cas. Cet infiltrat était discret dans 61% des cas et parfois même absent (23%). Dans le derme moyen, il n'y avait pas d'infiltrat dans 47% des cas. Lorsque cet infiltrat était présent, il était discret (46%) ou important (7%). Dans tous les cas, il était à nette prédominance lymphocytaire. La topographie de l'infiltrat était péri-vasculaire dans la grande majorité des cas (91%). Il existait une hyperplasie vasculaire dans 54% des cas. Une atteinte annexielle était présente dans 53% des cas (dont 28% d'atteinte sudorale et 72% d'atteinte du follicule pileux).

Dans tous les cas, l'examen anatomo-pathologique ne permettait pas de discriminer une GVH cutanée aiguë avec décollement d'un syndrome de Lyell médicamenteux.

Couche cornée	Hyperkératosique 53%, normale 47%
Granuleuse	Normale 42%, hypergranuleuse 38%
Bulle	Présente 76%, absente 24%
Aspect à distance	Dermite de l'interface 38%
Infiltrat derme supérieur	Absent 23%, discret 61%, important 15%
Infiltrat derme moyen	Absent 47%, discret 46%, important 7%
Topographie infiltrat dermique	Périvasculaire 91%, périsudoral 9%
Cellules majoritaires	Lymphocytes 100%
Vaisseaux	Hyperplasie 54%, normaux 46%
Atteinte annexielle	53% (28% sudoral, 72% pileux)

Tableau 10 : Examen anatomo-pathologique cutané.

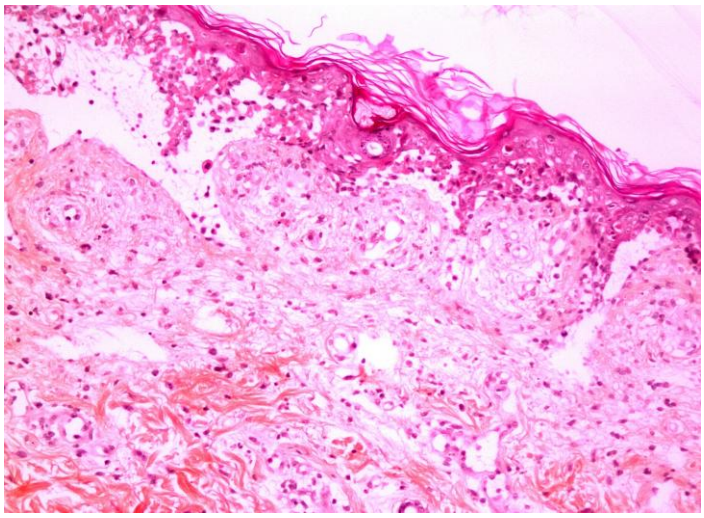


Figure 8 : Décollement bulleux.

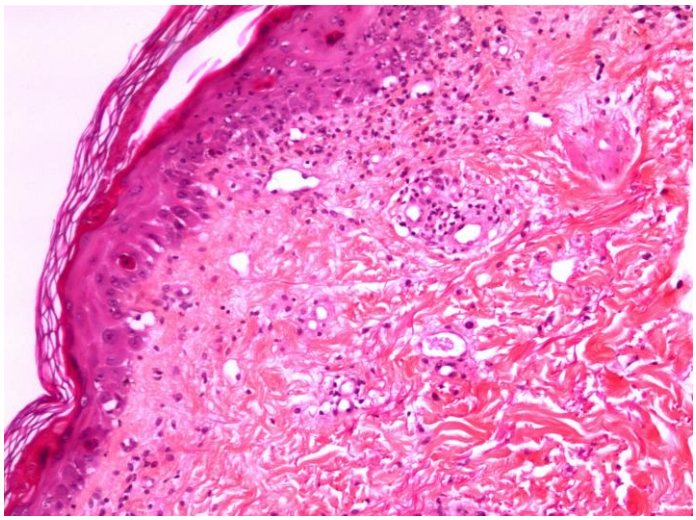


Figure 9 : Dermite d'interface vacuolaire.

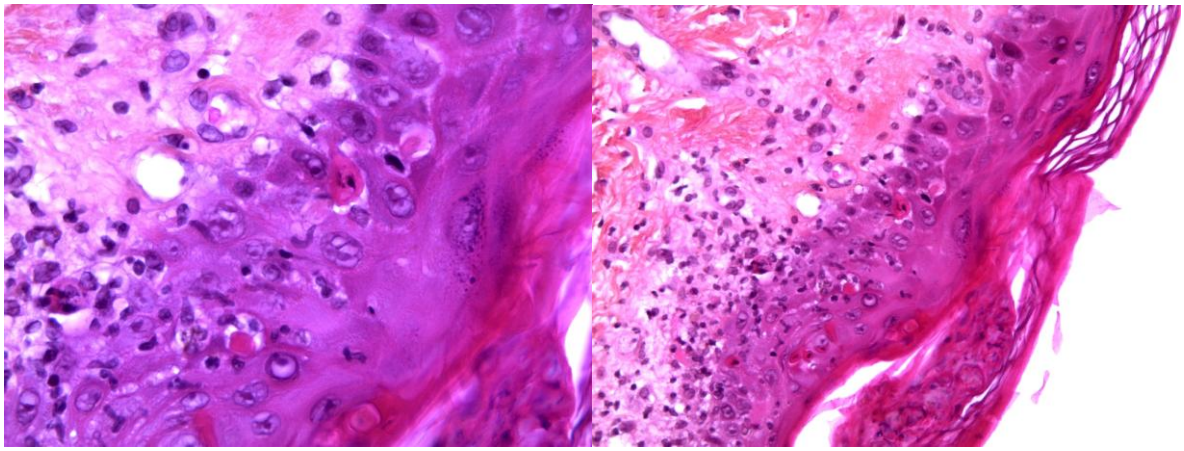


Figure 10 : Image de « satellite cell necrosis ».

2.3.5 Analyse de pharmacovigilance : imputabilité médicamenteuse

En utilisant le score d'imputabilité médicamenteuse ALDEN, 8 cas avaient une imputabilité du médicament possible (score compris entre 2 et 3) soit 57%, 5 cas probables (score compris entre 4 et 5) soit 36% et 1 cas très probable (score ≥6), soit 7%. Dans tous les cas, le médicament avec le score ALDEN le plus élevé était un antibiotique (trimethoprime-sulfamethoxazole, amoxicilline, céfotaxime et vancomycine). Le seul cas très probable concernait le trimethoprime-sulfamethoxazole.

2.3.6 Traitement systémique, évolution et pronostic

Suite au diagnostic de GVHa de type Lyell, les patients ont bénéficié des traitements suivants:
- 100% ont reçu une corticothérapie générale à forte dose (2 mg/kg/jour)
- 64% d'entre eux ont reçu de l'inolimomab (Leukotac®).

La prescription de ce dernier traitement était motivée par une cortico-résistance ou bien une rechute cutanée à la décroissance de la corticothérapie générale. L'inolimomab était prescrit en moyenne 34 jours après l'allogreffe, 15 jours après l'apparition d'un exanthème et 2 jours après l'apparition d'un décollement cutané.

L'atteinte cutanée a évolué selon 3 modes :
- 21% des patients ont eu une aggravation cutanée, avec une extension du décollement et des bulles.
- 29% des patients ont gardé la même surface cutanée atteinte jusqu'à leur décès.
- 50% des patients ont évolué vers une épidermisation complète.

Des troubles pigmentaires séquellaires ont été constatés dans 14% des cas. Une évolution vers une GVH cutanée chronique a été observée dans 21% des cas.

La mortalité globale était de 85%. La mortalité à 6 semaines était de 50%. La mortalité précoce (< 100 jours) était de 57%. Le délai entre la l'allogreffe et le décès était de 170 jours en moyenne. Le délai entre l'allogreffe et le décès était de 85 jours en l'absence de traitement par inolimomab et de 213 jours avec ce traitement (p = NS). Dans tous les cas, la cause du décès était due à un sepsis sévère. Le SCORTEN moyen des 14 patients était de 3,6, pour une mortalité attendue à 6 semaines de 40% environ (mortalité de 35% pour un SCORTEN à 3 et de 58% pour un SCORTEN à 4).

Pour l'unique cas considéré comme probable selon ALDEN, le médicament suspect était arrêté à 1 jour après le jour index et le décès survenait à 283 jours. Pour les 5 cas probables, le

médicament suspect était arrêté à 1,2 jour en moyenne, le décès survenait à 456 jours et 2 patients sont restés en vie. Pour les 8 cas possibles, le décès survenait en moyenne à 49 jours. Il existait dans la majorité des cas plusieurs médicaments suspects mais considérés comme essentiels avec un score ALDEN possible identique, rendant le calcul du délai d'arrêt du médicament non cohérent.

Pour les cas probables, la survie était prolongée significativement lorsque le médicament suspect était arrêté de façon précoce (figure 8).

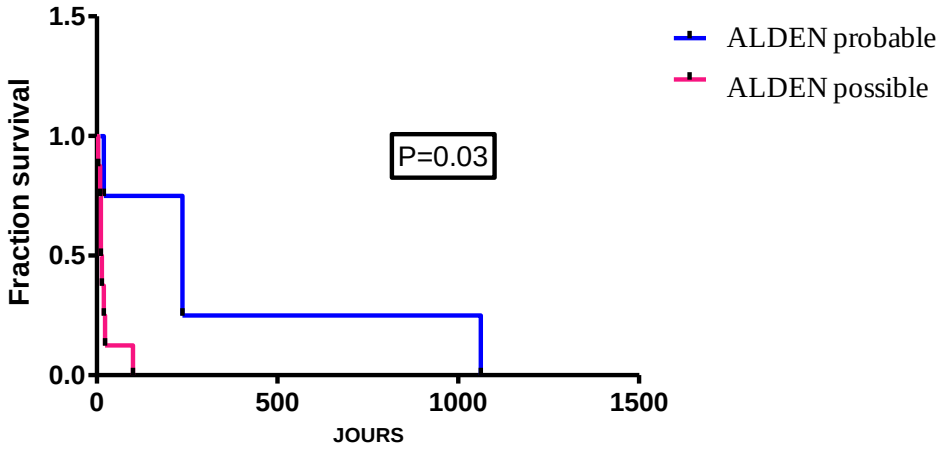


Figure 11 : Survie globale selon le score ALDEN.

2.3.7 Comparaison historique à la cohorte de GVH-Lyell de 1990

2.3.6.1 Caractéristiques comparatives des patients allogreffés

Dans cette étude rétrospective, Villada *et al* (92) ont rapporté une série de 9 patients présentant une GVHa de type Lyell post-allogreffe de CSH. Ces patients ont eu cette allogreffe entre 1978 et 1985.

Les comparaisons avec notre cohorte mettent en évidence que l'âge moyen des patients était plus jeune (30 ans, p= 0,003) par rapport à notre étude. Les CSH provenaient dans tous les cas de la moelle osseuse (p= 0,001). L'allogreffe était dans tous les cas de type familiale phéno-

identique (p= NS). Tous les patients recevaient un conditionnement par irradiation corporelle totale et cyclophosphamide (p= 0,001). La prévention de la GVH était réalisée par méthotrexate seul dans tous les cas (p= 0,02).

		Cohorte Pitié-Salpétrière	**Cohorte Villada *et al***	**p**
Age à la greffe		50	30	0,003
Origine des CSH	CSP	71%	0%	0,001
	Moelle osseuse	21%	100%	
	Sang de cordon	8%	0%	
Type de greffe		Non familiale phéno-identique 71%	Familiale HLA-identique : 100%	NS
Conditionnement		Fludarabine-Busulfan-Thymoglobuline : 42% Busulfan-Endoxan : 15% ICT-Endoxan : 15% Fludarabine-Busulfan : 15%	ICT-Endoxan	0,001
Prévention GVHa		Methotrexate-ciclosporine : 42% Ciclosporine-sérum anti-lymphocytaire : 42%	Méthotrexate : 100%	0,02

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques des patients et de l'allogreffe.

2.3.6.2 Clinique

Le délai moyen d'apparition des bulles par rapport à l'allogreffe était de 38 jours (p= NS). La surface cutanée moyenne atteinte (décollée et décollable) était de 49% (p= NS). Les muqueuses étaient atteintes dans 88% des cas (p= NS). Une GVH digestive était associée dans 55% des cas (p= NS). Une GVH hépatique était associée dans 55% des cas (p= NS). Les critères suivants n'étaient pas renseignés : délai greffe/exanthème maculo-papuleux, atteinte palmo-plantaire, autres anomalies biologiques hépatiques, atteinte bronchique.

Parmi les caractéristiques cliniques disponibles, il n'y avait donc pas de différences significatives entre nos patients et ceux décrits pas Villada *et al*.

	Cohorte Pitié-Salpétrière	Cohorte Villada *et al*	p
Délai greffe/éruption	17 jours	NR	NA
Délai greffe/bulles	29 jours	38	NS
Surface cutanée décollée	45%	49	NS
Muqueuses atteintes	85%	88	NS
Atteinte palmo-plantaire	64%	NR	NA
GVH digestive	64%	55	NS
GVH hépatique	50%	55	NS
Autres atteintes hépatiques	Cytolyse 35%, cholestase 57%	NR	NA
Atteinte bronchique	14%	NR	NA

Tableau 12 : Comparaison clinique entre notre cohorte et celle décrite par Villada *et al.*

2.3.6.3 Anatomo-pathologie

Huit biopsies étaient disponibles sur les 9 patients. Elles ont été relues par 2 anatomo-pathologistes. Trois patients avaient des modifications épidermiques minimes voire absentes. Quatre avaient des modifications discrètes (nécroses isolées de kératinocytes, vacuolisation des cellules basales). Un patient avait une atteinte épidermique sévère avec présence d'une bulle sous-épidermique. Il existait pour toutes les biopsies une image de « satellite cell necrosis », représentant un contact étroit entre une cellule mononuclée et un kératinocyte apoptotique. Il existait un œdème dermique variable selon les patients (nombre non précisé) avec un infiltrat mononuclée modéré périvasculaire (nombre non précisé). Dans tous les cas, l'anatomo-pathologiste ne pouvait pas, devant ces images, distinguer une GVH aiguë d'une NET.

2.3.6.4 Imputabilité médicamenteuse

Le score ALDEN n'était pas renseigné, celui-ci n'ayant pas encore été décrit en 1990. Cependant, l'imputabilité médicamenteuse était renseignée : celle-ci était exclue dans 4 cas (44%), douteuse dans 1 cas (12%) et possible dans 4 cas (44%).

2.3.6.5 Evolution et pronostic

Huit patients sur 9 (88%) ont bénéficié d'une corticothérapie générale. Les patients sont tous décédés d'une cause infectieuse. Il n'y avait pas de différence significative avec le taux de mortalité globale de notre cohorte. La mortalité à 6 semaines était de 44%. La mortalité précoce (< 100 jours) était de 88%, sans différence significative avec celle de notre étude. Le SCORTEN n'était pas renseigné, celui-ci n'ayant pas encore été décrit en 1990.

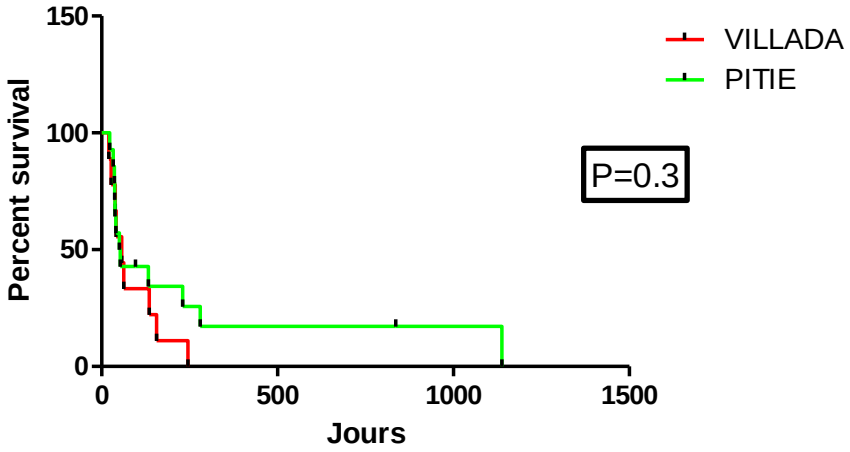


Figure 12 : Survie globale de notre étude et de Villada et al.

2.4 Discussion

La GVHa de type Lyell est une pathologie rare mais grave. Le diagnostic différentiel avec une nécrolyse épidermique toxique d'origine médicamenteuse est souvent très difficile. La distinction entre ces 2 entités est pourtant importante car la prise en charge est différente.

Une seule étude rétrospective a rapporté une série de 9 patients allogreffés avec une éruption cutanée bulleuse évocatrice de GVH de type Lyell.

2.4.1 Caractéristiques des patients avant l'allogreffe

Les caractéristiques de nos patients étaient différentes de celles des patients rapportés par Villada *et al*. Avec près de 30 ans d'écart, ceci est essentiellement du à l'époque à laquelle la greffe a été effectué. En effet, les patients décrits par Villada *et al* ont été greffés entre 1978 et 1985 tandis que nos patients étaient allogreffés entre 2004 et 2014. Les indications de l'allogreffe se sont élargies depuis l'étude de Villada *et al*, notamment pour les patients plus âgés et plus fragiles qui peuvent recevoir une allogreffe avec des conditionnements atténués. Ainsi, les patients de Villada *et al* étaient plus jeunes, recevaient uniquement un conditionnement myélo-ablatif par cyclophosphamide et irradiation corporelle totale. Les techniques d'obtention des CSH ayant également progressé, la technique la plus utilisée aujourd'hui reste le prélèvement de cellules souches périphériques, augmentant l'effet GVL mais également l'effet GVH.

2.4.2 Clinique et biologie de la GVH-Lyell

Nos patients présentaient des caractéristiques cliniques de la GVH-Lyell semblables à celles décrites par Villada *et al*.

Ces chiffres sont semblables à ceux décrits dans la littérature. Goiriz *et al* ont décrit 15 cas de GVH-Lyell après allogreffe (91): les bulles apparaissaient 19 jours après l'allogreffe en moyenne, les muqueuses étaient atteintes dans 60% des cas. Des bulles acrales étaient présentes dans 40% des cas. Dans notre étude, aucun de nos patients ne présentait cette manifestation clinique, seul un érythème était présent. Dans la littérature, l'atteinte bulleuse est parfois décrite comme étant concomitante à l'exanthème morbilliforme (93) (90). Dans notre étude, l'atteinte n'était concomitante que chez 2 patients.

Par ailleurs, l'atteinte muqueuse étant également très fréquente dans les 2 études, celle-ci n'est pas obligatoirement un argument en faveur d'une NET, où l'atteinte muqueuse multifocale est obligatoire pour retenir le diagnostic. Dans les diagnostics différentiels de la GVHa peut s'ajouter la toxicité de la chimiothérapie administrée pour le conditionnement de l'allogreffe. Les mucites se développent rapidement après administration du cytotoxique, débutent par une plage érythémateuse généralement discrète pendant les premiers jours de traitement, s'aggravant en moyenne en 7 à 10 jours et formant des érosions douloureuses (94). Deux semaines après la fin du traitement, il y a une guérison clinique. Chez nos patients, l'atteinte muqueuse débutait en moyenne 21 jours après l'allogreffe. Ce délai est tardif pour retenir le

diagnostic de mucite. Cependant, certains patients présentaient une atteinte muqueuse rapidement après l'allogreffe (délai minimum : 1 jour). Dans ces cas, le diagnostic différentiel avec une mucite pourrait se poser. La chimiothérapie étant administrée dans le cadre du conditionnement et non poursuivie par la suite, une non-cicatrisation des lésions muqueuses serait plutôt en défaveur de ce diagnostic. Un examen anatomo-pathologique aurait pu aider à différencier ces 2 pathologies, la mucite présentant une atrophie épidermique et une réaction inflammatoire au niveau de la membrane basale (94). Aucun de nos patients n'a eu de biopsie muqueuse cependant.

L'atteinte digestive et hépatique associée est classiquement un argument décrit dans la littérature afin de pouvoir aider au diagnostic de GVH cutanée aiguë. Or, il apparait dans notre étude que l'atteinte digestive n'est présente que dans 64% des cas et l'atteinte hépatique dans 50% des cas, Villada *et al* retrouvant des résultats similaires. Goiriz *et al* avaient des incidences un peu plus élevées dans leur étude (87% de GVH hépatique et 80% des GVH digestive). On peut donc conclure que l'absence d'atteinte hépatique et/ou digestive ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic de GVHa cutanée et ne confirme pas le diagnostic de GVH-Lyell.

A ce titre, l'atteinte viscérale est également un critère peu sensible pour aider à différencier la GVHa de la NET. Chez les patients allogreffés, recevant de multiples traitements immunosuppresseurs et ayant pour la grande majorité des complications infectieuses satellites de l'atteinte cutanée bulleuse, il est extrêmement fréquent d'observer des cytopénies, une insuffisance rénale aiguë. L'atteinte pulmonaire étant rare dans les 2 pathologies et ne concernant que 2 de nos patients (n'ayant pas eu d'examen anatomo-pathologique de la muqueuse pulmonaire atteinte), il est très probable que cette atteinte ne soit pas discriminante. La cholestase hépatique, observée chez la moitié de nos patients environ, pouvait être liée à de multiples facteurs : GVHa ou NET mais aussi toxicité médicamenteuse chez ces patients polymédicamentés, origine virale (réactivation du CMV par exemple, très fréquente chez ces patients), sepsis…L'origine de cette cholestase est donc difficile à rapporter à une de ces causes.

2.4.3 Anatomo-pathologie

Dans tous les cas de notre série, l'examen anatomo-pathologique n'a pas permis de différencier une GVHa d'une NET. La GVHa et la NET partagent un certain nombre de caractéristiques communes :

- nécrose/apoptose kératinocytaire : Allanore et al ont rapporté dans une étude rétrospective de 108 patients atteints d'une NET classique que la nécrose épidermique était mineure dans 25% des cas, modérée dans 49% des cas et sévère dans 56% des cas (63).
- infiltrat dermique lymphocytaire : cet infiltrat, essentiellement constitué de lymphocytes CD8+ cytotoxiques, peut avoir une densité très différente selon les cas. Dans l'étude de Valleyrie-Allanore et al concernant la NET (63), cet infiltrat était épars dans 32% des cas, modéré dans 49,5% des cas ou extensif dans 18,5% des cas.
- atteinte annexielle : dans la GVHa, l'atteinte de la partie haute des glandes sudoripares eccrines ou du follicule pileux est souvent précoce dans l'évolution de la maladie et peut aider au diagnostic (14). L'étude de Valleyrie-Allanore et al a montré qu'il existait une atteinte du follicule pileux dans 25,5% des cas et une atteinte des glandes sudoripares eccrines dans 2,8% des cas dans les NET. Les follicules pileux n'étaient pas visibles dans 40,6% des cas et les glandes sudoripares dans 7,6% des cas. Dans notre série, 38% des patients avaient une atteinte du follicule pileux et 15% avaient une atteinte des glandes sudoripares. Cette observation mériterait d'être approfondie afin de vérifier si l'atteinte annexielle ne serait pas plus fréquente chez les patients atteints de GVH de type Lyell par rapport à une NET.

Goiriz et al ont effectué une étude rétrospective de 15 cas de GVH stade IV (91). Ils ont pu décrire 3 types de motifs histologiques (9 lames disponibles):

- Le premier tiers présentait un motif « de type nécrose », avec présence d'une bulle sous-épidermique, nécrose intéressant toute la hauteur de l'épiderme, troubles de la maturation kératinocytaire et dense infiltrat lymphocytaire dans le derme réticulaire et papillaire.
- Le deuxième tiers présentait un motif « de type GVH » : la nécrose épidermique n'intéressait que la couche basale et il existait une dermite d'interface prononcée, avec un aspect pouvant parfois ressembler à la GVH chronique de type lichénoïde.
- Le dernier tiers présentait un motif « de type mixte », c'est-à-dire ayant des caractéristiques mêlant les 2 motifs précédents : bulle sous-épidermique avec nécrose kératinocytaire sur toute la hauteur de l'épiderme, décollement épidermique autour de la bulle avec un aspect similaire à la GVH de grade III, infiltrat lymphocytaire présent et parfois similaire à l'aspect d'une GVH lichénoïde.

Comparer l'intensité de la nécrose et de l'infiltrat lymphocytaire entre une GVH cutanée aiguë grade IV et une NET est donc difficile devant la grande variabilité de ces critères lors d'une GVH cutanée aiguë grade IV. On peut remarquer que la dermite d'interface (lichénoïde) n'est pas classique dans la NET, la nécrose contrastant souvent avec un infiltrat lymphocytaire parfois très modéré. Dans notre série, une dermite d'interface était visible dans 38% des cas. Il serait intéressant de comparer ce critère chez des patients atteints de GVH-Lyell versus des patients avec une NET en dehors d'une allogreffe. Par ailleurs, d'autres facteurs seraient à prendre en compte pour cette comparaison :

- l'aspect clinique et histologique évoluant rapidement chez ces patients, il faudrait prendre en compte le délai de réalisation de la biopsie cutanée.
- l'aspect histologique n'est pas le même selon l'endroit où est réalisée la biopsie : peau érythémateuse péri-bulleuse, lésion ulcérée ou à la limite entre la bulle et la peau érythémateuse.
- chez les patients allogreffés, il existe de façon quasi-constante une lymphopénie, parfois très profonde. L'importance de cette lymphopénie peut modifier la densité de l'infiltrat lymphocytaire dermique sur l'examen anatomo-pathologique.

Il n'existe pas de biomarqueur spécifique de la GVHa. Paczesny et al ont montré que l'elafin, protéine inhibitrice de l'élastase, était surexprimée dans les biopsies cutanées et dans le plasma des patients présentant une GVHa cutanée et non pas lors d'une éruption non liée à la GVHa (95). L'elafin pourrait donc avoir un intérêt pour discriminer une NET d'une GVHa cutanée. Cependant, d'autres auteurs ont montré que l'elafin ne semblait pas impliquée dans la physiopathologie de la GVHa et n'était qu'un marqueur de dommages tissulaires non spécifique (96). Il est donc possible que l'elafin soit aussi élevée chez les patients atteints d'une NET.

D'autres biomarqueurs ont également été évalués dans la littérature, comme l'IL-2Rα, le TNF-R1, l'hepatocyte growth factor (HGF) et l'IL-8 (97). Ces marqueurs sont également non spécifiques de la GVHa et il est aussi probable qu'ils ne permettent pas la distinction entre une NET et une GVHa cutanée. Il n'existe pas à notre connaissance d'études ayant comparé des biomarqueurs entre ces 2 pathologies dans la littérature.

2.4.5 Imputabilité médicamenteuse

Devant une NET, l'objectif principal est d'arrêter le plus précocement possible le médicament suspect, afin d'améliorer la survie et d'éviter la récidive en contre-indiquant au patient ce médicament. En 2010, le groupe RegiSCAR a développé et validé un algorithme afin d'aider le clinicien à trouver le ou les traitement(s) le(s) plus impliqué(s) devant un tableau clinique de NET : il s'agit du score ALDEN (Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis) (58), qui est calculé pour chaque médicament pris par le patient. Il prend en compte différents critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques. Le médicament ayant le score ALDEN le plus élevé est considéré comme le plus imputable et doit donc être définitivement contre-indiqué. Dans notre travail, les médicaments ayant le score ALDEN le plus élevé étaient dans tous les cas des antibiotiques classiquement responsables de NET (trimethoprime-sulfamethoxazole, amoxicilline, ceftriaxone).

Les manifestations cutanées de la GVHa sont classiquement décrites comme un exanthème maculo-papuleux d'apparition brutale, prédominant sur le cou et le haut du dos, avec une atteinte palmo-plantaire très évocatrice du diagnostic (14). Dans la NET, un exanthème maculo-papuleux est possible avant l'apparition de macules purpuriques et de bulles et les lésions ne prédominent pas aux extrémités (49). Dans notre travail, l'hypothèse était qu'un patient avec un score ALDEN probable, donc avec une probabilité importante qu'un médicament soit responsable du tableau clinique, présente moins d'atteinte palmo-plantaire. Il n'y avait pas de corrélation entre l'atteinte palmo-plantaire et les cas avec score ALDEN probable. D'après cette étude, il n'est donc pas possible de conclure qu'une atteinte palmo-plantaire est plus évocatrice d'une GVHa qu'une origine médicamenteuse.

2.4.6 Evolution et pronostic

Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie générale à forte dose, traitement de première ligne de la GVHa. Dans tous les cas, le traitement reposait à la fois sur la prise en charge d'une GVHa et d'une NET : le patient recevait un traitement immunosuppresseur pour le traitement de la GVHa et les médicaments les plus suspects étaient arrêtés dans la mesure du possible. Certains de nos patients (64%) ont bénéficié d'inolimomab, anticorps anti-récepteur à l'IL-2. Le fait de recevoir ce traitement modifiait le délai greffe/décès mais de façon non significative. Ce résultat est biaisé puisque ce traitement, prescrit en 2ème intention pour les patients non répondeurs à la corticothérapie ou cortico-dépendants, n'était administré

qu'aux patients avec un état général acceptable, présentant un tableau clinique moins sévère. Les patients les plus graves n'ont pas reçu un tel traitement en raison d'un mauvais ratio bénéfice attendu/coût.

Le SCORTEN est utilisé à l'arrivée d'un patient atteint d'une NET pour estimer le risque de décès lors de la phase aiguë, correspondant environ à 6 semaines (77). Le SCORTEN moyen était de 3,6, ce qui correspond à une mortalité attendue pendant la prise en charge aiguë aux alentours de 40% (mortalité de 35,5% si SCORTEN égal à 3) à 6 semaines. Dans notre série, la mortalité précoce (< 100 jours) était de 57% et la mortalité à 6 semaines était de 50%. Ces chiffres n'étaient pas significativement différents de ceux retrouvés par l'étude de Villada et al. Le SCORTEN sous-estime donc la mortalité attendue et ne peut pas être utilisé chez les patients atteints de GVHa de type Lyell.

2.4.7 Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de cette étude en limite sa puissance. Par ailleurs, elle porte sur un faible nombre de patients, rendant difficilement extrapolables ses résultats. La GVHa cutanée est une pathologie fréquente après allogreffe de CSH. Cependant, l'atteinte cutanée sévère bulleuse de type Lyell (grade 4) est beaucoup plus rare, rendant difficile une étude sur un grand nombre de patients en dehors d'une étude multicentrique européenne.

3 CONCLUSION

La GVHa de type Lyell est une pathologie rare mais dont le pronostic reste très sombre. Il est nécessaire de pouvoir évaluer la participation médicamenteuse et de la GVHa dans ce tableau clinique, ces 2 pathologies n'ayant pas la même prise en charge.

D'après notre étude, il n'existe aucun critère clinique, histologique ou pharmacologique permettant de distinguer formellement ces 2 maladies. Cependant, l'allongement de la survie observé après arrêt du médicament imputable chez ces patients encourage à l'arrêt précoce des médicaments avec un score ALDEN probable.

Il serait intéressant de pouvoir comparer nos patients à des sujets atteints de nécrolyse épidermique toxique en dehors d'un contexte d'allogreffe afin de trouver des caractéristiques cliniques, histologiques ou pharmacologiques permettant une meilleure prise en charge de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dhedin N, Vernant JP. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC d'hématologie. Elsevier Masson SAS.; 2010.

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

3. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. Blood. 17 juill 2014;124(3):363‑73.

4. Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. 2012.

5. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 27 avr 2006;354(17):1813‑26.

6. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. J Am Acad Dermatol. avr 2012;66(4):515.e1‑18; quiz 533‑4.

7. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. déc 2005;11(12):945‑56.

8. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. juin 1995;15(6):825‑8.

9. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. Br J Haematol. juin 1997;97(4):855‑64.

10. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. Blood. 15 août 2005;106(4):1495‑500.

11. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:35.

12. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect. 1967 1966;62:21‑78.

13. Vargas-Díez E, Fernández-Herrera J, Marin A, Cámara R, García-Díez A. Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Br J Dermatol. juin 2003;148(6):1129‑34.

14. Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, Tichelli A, Itin P, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. Dermatol Basel Switz. 2008;216(4):287‑304.

15. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. Blood. 15 oct 1990;76(8):1464‑72.

16. Chavan R, el-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. Dermatol Ther. avr 2011;24(2):219‑28.

17. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplant Proc. déc 1974;6(4):367‑71.

18. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. Am J Surg Pathol. sept 1997;21(9):988‑96.

19. Tsoi MS, Storb R, Jones E, Weiden PL, Shulman H, Witherspoon R, et al. Deposition of IgM and complement at the dermoepidermal junction in acute and chronic cutaneous graft-vs-host disease in man. J Immunol Baltim Md 1950. mai 1978;120(5):1485‑92.

20. Girolomoni G, Pincelli C, Zambruno G, Andreani M, Giardini C, Lucarelli G, et al. Immunohistochemistry of cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. J Dermatol. juin 1991;18(6):314‑23.

21. Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. Arch Dermatol. févr 2006;142(2):175‑82.

22. Zhou Y, Barnett MJ, Rivers JK. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. Arch Dermatol. juin 2000;136(6):717‑21.

23. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 20 mars 1986;314(12):729‑35.

24. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 1 oct 1998;92(7):2303‑14.

25. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. févr 2014;49(2):168‑73.

26. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Miller JS, Blazar BR, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. Blood. 15 oct 2007;110(8):3064‑70.

27. Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. Nat Rev Clin Oncol. sept 2014;11(9):536‑47.

28. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. Blood. 15 sept 2000;96(6):2062‑8.

29. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. oct 2004;34(7):621‑5.

30. Finke J, Schmoor C, Lang H, Potthoff K, Bertz H. Matched and mismatched allogeneic stem-cell transplantation from unrelated donors using combined graft-versus-host disease prophylaxis including rabbit anti-T lymphocyte globulin. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2003;21(3):506‑13.

31. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood. 15 nov 2001;98(10):2942‑7.

32. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. juill 2012;158(1):30‑45.

33. Furlong T, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Doney K, et al. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. Bone Marrow Transplant. nov 2000;26(9):985‑91.

34. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. Blood. 15 févr 1990;75(4):1024‑30.

35. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scimè R, Dallorso S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. Blood. 15 mai 2006;107(10):4177‑81.

36. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. Blood. 26 mars 2009;113(13):2888‑94.

37. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Blood. 1 oct 1998;92(7):2288‑93.

38. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. Haematologica. mars 2006;91(3):405‑8.

39. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Haematologica. nov 2004;89(11):1352‑9.

40. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri I, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. déc 2009;15(12):1555‑62.

41. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, et al. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Transplantation. 27 déc 2001;72(12):1924‑9.

42. Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, et al. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease. Int J Hematol. avr 2010;91(3):464‑70.

43. Bay J-O, Dhédin N, Goerner M, Vannier J-P, Marie-Cardine A, Stamatoullas A, et al. Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. Transplantation. 27 sept 2005;80(6):782‑8.

44. Piñana JL, Valcárcel D, Martino R, Moreno ME, Sureda A, Briones J, et al. Encouraging results with inolimomab (anti-IL-2 receptor) as treatment for refractory acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. nov 2006;12(11):1135‑41.

45. Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, Uharek L, Hopfenmüller W, Thiel E, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. août 2005;130(4):568‑74.

46. Tong LX, Worswick SD. Viral infections in acute graft-versus-host disease: A review of diagnostic and therapeutic approaches. J Am Acad Dermatol. avr 2015;72(4):696‑702.

47. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. J Am Acad Dermatol. oct 2011;65(4):726‑32.

48. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. Am J Clin Dermatol. 1 févr 2012;13(1):49‑54.

49. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. J Am Acad Dermatol. août 2013;69(2):173.e1‑13; quiz 185‑6.

50. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. févr 2007;56(2):181‑200.

51. Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin Dermatol. déc 1993;11(4):493‑500.

52. Saurat J., Lachapelle J., Lipsker D, Thomas L. Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 5ème édition. Masson.;

53. Blum L, Chosidow O, Rostoker G, Philippon C, Revuz J, Roujeau JC. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. juin 1996;34(6):1088‑90.

54. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med. déc 1997;23(12):1237‑44.

55. Haute Autorité de Santé. Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) : protocole national de diagnostic et de soin. 2010.

56. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. janv 2008;128(1):35‑44.

57. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. Arch Dermatol. janv 1990;126(1):37‑42.

58. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. juill 2010;88(1):60‑8.

59. Dobrosavljevic D, Milinkovic MV, Nikolic MM. Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. juill 1999;13(1):59‑61.

60. Grieb G, Alazemi M, Das R, Dunda SE, Fuchs PC, Pallua N. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected Fever resulting from dengue virus. Case Rep Dermatol. 2010;2(3):189‑94.

61. Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011004.

62. Garza A, Waldman AJ, Mamel J. A case of toxic epidermal necrolysis with involvement of the GI tract after systemic contrast agent application at cardiac catheterization. Gastrointest Endosc. oct 2005;62(4):638‑42.

63. Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau J-C, et al. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. févr 2013;68(2):e29‑35.

64. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. Arch Dermatol. mai 1994;130(5):598‑604.

65. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol. juin 2005;141(6):683‑7.

66. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. J Allergy Clin Immunol. nov 2004;114(5):1209‑15.

67. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. Br J Dermatol. févr 2006;154(2):319‑24.

68. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. Arch Dermatol. avr 1993;129(4):466‑8.

69. Tohyama M, Watanabe H, Murakami S, Shirakata Y, Sayama K, Iijima M, et al. Possible involvement of CD14+ CD16+ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol. févr 2012;166(2):322‑30.

70. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. mars 2011;127(3 Suppl):S74‑81.

71. Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, Gerber B, Pichler WJ, Park BK, et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. J Allergy Clin Immunol. févr 2010;125(2):411‑8.e4.

72. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med. déc 2008;14(12):1343‑50.

73. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. Ann Intern Med. 6 oct 2009;151(7):514‑5.

74. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. J Allergy Clin Immunol. nov 2008;122(5):992‑1000.

75. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science. 16 oct 1998;282(5388):490‑3.

76. Ghislain P-D, Roujeau J-C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J. juin 2002;8(1):5.

77. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. août 2000;115(2):149‑53.

78. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol. mars 2000;136(3):323‑7.

79. Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Thuillot D, Sigal M-L, Binhas M. [Pain management in Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and other blistering diseases]. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2011;138(10):694‑7; quiz 692‑3, 698.

80. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? Intensive Care Med. nov 1999;25(11):1307‑10.

81. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgerson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. J Burn Care Rehabil. déc 1997;18(6):520‑4.

82. Van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuizen G, de Jong MC, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. Clin Exp Dermatol. nov 2001;26(8):654‑6.

83. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet. 14 nov 1998;352(9140):1586‑9.

84. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? J Burn Care Rehabil. févr 2004;25(1):81‑8.

85. Valeyrie-Allanore L, Katsahyan S, Tu-Anh D, De Prost N, Sbidian E, Zehou O, et al. Communication orale 90: Mortalité du SJS-NET et impact de la ciclosporine: étude rétrospective de 130 patients. Journées Dermatologiques de Paris. 2014;

86. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. J Am Acad Dermatol. août 2013;69(2):187.e1‑16; quiz 203‑4.

87. McDonald BJ, Singer JW, Bianco JA. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to aztreonam in bone marrow transplant patients. Ann Pharmacother. janv 1992;26(1):34‑5.

88. Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, Duerr A, Tran V, Guenzelmann S, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. Bone Marrow Transplant. sept 2002;30(5):331‑3.

89. Schaich M, Schäkel K, Illmer T, Ehninger G, Bornhäuser M. Severe epidermal necrolysis after treatment with imatinib and consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. mai 2003;82(5):303‑4.

90. Hilgendorf I, Casper J, Sviland L, Prall F, Junghanss C, Freund M, et al. Toxic epidermal necrolysis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. févr 2007;39(4):245‑6.

91. Goiriz R, Peñas P, Pérez-Gala S, Delgado-Jiménez Y, Aragüés M, García-Diez A, et al. Stage IV cutaneous acute graft-versus-host disease. Clinical and histological study of 15 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. déc 2009;23(12):1398‑404.

92. Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. J Am Acad Dermatol. nov 1990;23(5 Pt 1):870‑5.

93. Macedo FIB, Faris J, Lum LG, Gabali A, Uberti JP, Ratanatharathorn V, et al. Extensive toxic epidermal necrolysis versus acute graft versus host disease after allogenic hematopoietic stem-cell transplantation: challenges in diagnosis and management. J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc. déc 2014;35(6):e431‑5.

94. Campos MIDC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. Mol Clin Oncol. mai 2014;2(3):337‑40.

95. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, Hogan J, Crawford J, Coffing B, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. Sci Transl Med. 6 janv 2010;2(13):13ra2.

96. Chen Y-B, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: can we predict the unpredictable? Bone Marrow Transplant. juin 2013;48(6):755‑60.

97. Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, Choi SW, Clouthier SG, Kuick R, et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. Blood. 8 janv 2009;113(2):273‑8.

La maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GVH) de type Lyell: description d'une cohorte de patients et comparaison historique clinique, biologique et pharmacologique.

La maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) de type Lyell est difficile à distinguer du Lyell médicamenteux. A partir de l'analyse de données d'une cohorte, le but de cette étude était de dégager des paramètres permettant d'orienter vers GVH-Lyell versus Lyell. Nous avons mené de 2004 à 2014 une étude rétrospective monocentrique de 14 cas de GVH-Lyell et comparé cette cohorte à l'unique série publiée de 9 patients par Villada *et al*. Un exanthème maculo-papuleux précédait l'apparition des bulles et 64% avaient une atteinte palmo-plantaire. Le délai moyen d'apparition des décollements était de 29 jours post-greffe. Il existait une GHV digestive dans 64% des cas et hépatique dans 50% des cas. L'histologie n'était pas discriminante. Le score ALDEN retrouvait un rôle possible des médicaments dans 8 cas et probable dans 5 cas. Le SCORTEN moyen était de 3,6. La mortalité ≤100 jours et globale étaient de 57% et 85%. Les patients chez lesquels les médicaments suspects étaient arrêtés précocement avaient une survie prolongée (p=0,02). La cohorte décrite par Villada *et al* avait un délai d'apparition du décollement de 38 jours (p=NS). La mortalité ≤100 jours et globale étaient de 88% et 100% (p=NS). La GVH aiguë de type Lyell reste difficile à distinguer du Lyell médicamenteux malgré l'utilisation du score ALDEN. Le SCORTEN n'est pas adapté à cette population car il sous-estime la mortalité. Un exanthème maculo-papuleux préalable au décollement et l'atteinte palmo-plantaire ne confortaient pas le diagnostic de GVH-Lyell plutôt que de Lyell médicamenteux. Les paramètres extra-cutanés de GVH sont à prendre en considération tout en arrêtant les médicaments imputables.

Mots-clés : GVH cutanée aiguë, nécrolyse épidermique toxique, GVH-Lyell, ALDEN.

« Lyell's like » graft-versus-host disease cohort description: a historical, clinical, biological and pharmacological comparison.

"Lyell's-like" acute graft-versus-host disease (GVHa) is difficult to distinguish from Lyell's syndrome. From the data analysis extracted from a cohort, the purpose of this study was to identify parameters to distinguish these two entities. From 2004 to 2014, we conducted a monocentric retrospective study of 14 cases of GVHa-Lyell which was compared to the one of 9 patients, published by Villada *et al*. A maculopapular rash preceded the appearance of bullae and 64% involved palmoplantar area. The average cutaneous detachment occurred 29 days after allograft. In 64% of cases there was a digestive GVHa and in 50% cases hepatic GVHa. Histology was unable to distinguish these two entities. According to the ALDEN score, a possibility of drug involvement was present in 8 cases and probable in 5 cases. Average SCORTEN was 3.6. Mortality ≤100 days and overall mortality were 57% and 85% respectively. Patients with probable involvement of drugs had better overall survival when the drug was stopped early. Patients described by Villada *et al* showed a cutaneous detachment 38 days after allograft (p = NS). Mortality in ≤100 days and overall mortality were 88% and 100% accordingly (p = NS). To distinguish "Lyell's-like" GVHa from Lyell's syndrome remains difficult. SCORTEN average is not adapted to this population because it underestimates mortality. A morbilliform eruption prior to cutaneous detachement and the palmoplantar area involvement did not help to consolidate the diagnosis of GVHa rather than the Lyell's syndrome. Extra-cutaneous GVHa are parameters to be considered while stopping attributable drugs.

Keywords : Acute cutaneous graft-versus host disease, toxic epidermal necrolysis, GVH-Lyell, ALDEN.