



HAL
open science

Étude rétrospective d'une série de 13 patients atteints de lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte chronique

Fiona Morel

► To cite this version:

Fiona Morel. Étude rétrospective d'une série de 13 patients atteints de lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte chronique. Chirurgie. 2017. dumas-01452665

HAL Id: dumas-01452665

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452665>

Submitted on 2 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques**

Année 2017

Thèse N° 5

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 06 janvier 2017

Par Fiona MOREL.

Née le 28 décembre 1988 à Bruges

**Etude rétrospective d'une série de 13 patients atteints de
lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec
des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte
chronique**

Directeur de thèse
Professeur Jean-Christophe Fricain

Membres du Jury

Président	M. J-C. Fricain	Professeur des Universités
Directeur	M. J-C. Fricain	Professeur des Universités
Rapporteur	M. S. Catros	Maitre de Conférences des Universités
Assesseur	M. J-M. Marteau	Maitre de Conférences des Universités
Assesseur	M. C. Bou	Maitre de Conférences des Universités

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ 01/10/2016

Président M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice Mme BERTRAND Caroline 58-02
Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale Mme ORIEZ-PONS Dominique 58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche M. FRICAIN Jean-Christophe 57-02
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales M. LASSERRE Jean-François 58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Caroline BERTRAND Prothèse dentaire 58-02
Mme Marie-José BOILEAU Orthopédie dento-faciale 56-02
Mme Véronique DUPUIS Prothèse dentaire 58-02
M. Bruno ELLA NGUEMA Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux 58-03
M. Jean-Christophe FRICAIN Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Elise ARRIVÉ Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale 56-03
Mme Cécile BADET Sciences biologiques 57-03
M. Etienne BARDINET Orthopédie dento-faciale 56-02
M. Michel BARTALA Prothèse dentaire 58-02
M. Cédric BAZERT Orthopédie dento-faciale 56-02
M. Christophe BOU Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale 56-03
Mme Sylvie BRUNET Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02
M. Sylvain CATROS Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02
M. Stéphane CHAPENOIRE Sciences anatomiques et physiologiques 58-03
M. Jacques COLAT PARROS Sciences anatomiques et physiologiques 58-03
M, Jean-Christophe COUTANT Sciences anatomiques et physiologiques 58-03
M. François DARQUE Orthopédie dento-faciale 56-02
M. François DE BRONDEAU Orthopédie dento-faciale 56-02
M. Yves DELBOS Odontologie pédiatrique 56-01
M. Raphael DEVILLARD Odontologie conservatrice- Endodontie 58-01
M. Emmanuel D'INCAU Prothèse dentaire 58-02
M. Dominique GILLET Odontologie conservatrice – Endodontie 58-01
M. Jean-François LASSERRE Prothèse dentaire 58-02
M. Yves LAUVERJAT Parodontologie 57-01
Mme Odile LAVIOLE Prothèse dentaire 58-02
M. Jean-Marie MARTEAU Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02
Mme Javotte NANCY Odontologie pédiatrique 56-01
M. Adrien NAVEAU Prothèse dentaire 58-02
Mme Dominique ORIEZ Odontologie conservatrice – Endodontie 58-01
M. Jean-François PELI Odontologie conservatrice – Endodontie 58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M	Jean-Baptiste	CULOT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-02
M.	François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

Remerciements

A notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directeur Adjoint de l'UFR de Sciences Odontologique – Chargé de Recherche

Directeur Unité INSERM 1026 « Bioingénierie Tissulaire – BioTis »

Sous Section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

*C'est un réel honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger notre travail.
Je tiens à vous remercier d'avoir su susciter mon intérêt à traiter ce sujet et pour la confiance
que vous m'avez accordée concernant la réalisation de cette thèse.
Je souhaite également vous remercier de la grande qualité de votre pédagogie tant lors de
vos cours magistraux et conférences que lorsque j'assistais à vos consultations à l'hôpital.
J'admire l'investissement personnel et intellectuel que vous portez à votre métier.
Travailler à vos côtés a été un grand plaisir.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond
respect.*

A notre Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Sylvain CATROS

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous Section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

*Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous
remercie pour l'efficacité de la correction de celle-ci et la rapidité d'élaboration du rapport.
Merci aussi pour votre grande gentillesse ainsi que votre aide et conseils précieux que vous
m'avez apportés lors de mes vacances hospitalières à Saint-André.
Acceptez mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance.*

A notre Assesseur de thèse

Monsieur le Docteur Christophe BOU

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous Section Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale 56-03

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury de thèse. Un grand merci pour votre accueil chaleureux dans le service de Saint-André, où votre disponibilité, votre gentillesse, votre dévouement mais aussi votre humour, ont enrichi mes vacances hospitalières. C'était un réel plaisir que d'avoir pu vous côtoyer durant celles-ci.

Je vous exprime aujourd'hui ma sincère reconnaissance.

A notre Assesseur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Marie MARTEAU

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous Section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer au jury de cette thèse. Vous êtes de ceux qui ont marqué mon rapide passage à l'hôpital Pellegrin, de part votre pédagogie, votre patience et votre grande gentillesse et je vous en remercie. Acceptez mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance.

A mes parents, merci pour votre amour inconditionnel, vos encouragements, votre soutien, ainsi que pour tous les sacrifices que vous avez dû faire pour nous le long de notre scolarité même si je vous entends déjà me répondre humblement que vous n'avez fait que votre simple job de parents...

Vous m'avez transmis le goût du travail en tâchant de toujours se rapprocher de la perfection : que ce fut pour la préparation d'un exposé au Primaire, la réalisation d'une maquette d'art plastique au Collège ou pour la rédaction d'une dissertation de philosophie au Lycée, j'y accordais toute mon énergie, jusque parfois tard dans la nuit, sollicitant votre aide et votre soutien. Ce travail est autant le vôtre que le miens, je vous dédie cette thèse.

A Flo, je suis ta vieille casse-couille, tu es mon petit con, mais qu'est-ce qu'on s'aime putain ! Oui, les mots fusent entre nous, dépassant la plupart du temps nos pensées, mais c'est notre façon de veiller l'un sur l'autre.

Dans tes yeux, je suis une fille forte, tu me donnais confiance quand avant un examen ou un concours tu croyais dur comme fer que j'allai tous les défoncer ! Tu t'es plus d'une fois dévalorisé face à moi, alors que mon petit artiste, tu as de l'or entre les mains tu sais, je suis très fière de ton talent et je te souhaite un bel avenir créatif mon Flo !

A mes grands parents, que j'ai la chance de vous avoir tous les quatre à mes côtés ce soir, et j'en suis très heureuse ! Un grand merci pour votre éducation, vos encouragements et félicitations tout le long de mes études, et bien sûr pour tout l'amour que vous me portez. Je suis fière de vous présenter mon travail, reflétant de manière officielle l'aboutissement de ma scolarité.

A Marie-Laure et Patrick, marraine et parrain adorés, vous avez en commun d'avoir un cœur énorme, merci pour vos mots d'encouragement, même loin, vous avez toujours été présents pour moi. Patrick, je te souhaite de profiter des bons moments de la vie aux côtés de Virginie. Marie-Laure, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites tellement. Merci d'être là ce soir.

Antho, plus qu'un petit cousin, un grand frère. Merci pour ta sérénité, calmant mes élans de « bourrine » comme tu dis, merci pour ta diplomatie, mais aussi pour tes nombreux conseils... en effet, depuis notre colloc, je n'ai pas pris de grosse décision sans te consulter et plus d'une fois tu as été la voix de la raison et je t'en remercie. Tu es pour moi un exemple d'optimisme, d'ambition et de détermination, des qualités qui te permettront, j'en suis sûre, de mener à bien tous tes projets !

Cécé, contrairement à moi, tu as toujours eu une très bonne mémoire pour te souvenir des dates des évènements importants de ma vie, et à ces moments là, tu places des mots

d'encouragement qui font chaud au cœur. Merci ma Cécé ! Tu arrives toi aussi à la fin de tes études, une belle réussite bien méritée ☺

Sauvane et Isaline, mes petites chéries, que de bons souvenirs des vacances ensemble à faire des bêtises avec Mamie pendant que Papi dormait !... Dans ma tête, vous êtes encore à cet âge là, mais quand je vous revois, je suis face à des belles jeunes filles pleines d'avenir, je suis fier de vous.

Loélia et Bibi, merci d'être là ce soir, j'apprécie le temps passé avec vous. Lolo, tu es une fille brillante, je suis fier d'être ta marraine, j'espère pouvoir te guider dans le choix de ta future orientation.

Grosse pensée au reste de la famille, vous êtes trop nombreux pour tous vous citer mais sachez que je vous remercie pour toute votre affection.

A Bernard et Coco, Sophie et Lili, ma Famille par procuration, merci d'être présents ce soir, que de bons moments partagés avec vous, des vacances inoubliables et des phrases si cultes ! Vivement qu'on remette ça comme prévu !

Spéciale dédicace à Soso et Margaux, une P1 que je n'oublierai jamais, vous êtes des filles en or !

A mes amies de toujours, Elo, Juju, Eva et Mathilde, malgré nos handicaps de communications virtuelles (enfin surtout de mon côté !...), je suis heureuse de chaque retrouvaille, comme si on s'était laissé la veille.

Merci pour votre soutien les filles et surtout pour vos conseils matures, qui m'ont été très utiles quand, disons, je tardais à devenir un peu plus adulte...

A notre belle amitié, qui évolue avec nous, accueillant bientôt une petite nouvelle !...

A Timothée, qui l'eût cru, hein ?... D'habitude, nous n'avons pas besoin de vraiment parler, enfin surtout toi ☺, pour nous faire comprendre les choses, mais je tiens quand même à poser quelques mots pour remercier du fond du cœur ta présence, ton soutien et tes conseils, qui m'ont été précieux lors de ce travail, mais aussi dans la vie de tous les jours.

Tu me rassures, me canalises, tu me fais rire, et par-dessus tout, tu me supportes ! Que demander de plus ? J'avais pour objectif d'éviter d'être cucul, et bien je crois que c'est raté, bref, je vous souhaite encore pleins de belles aventures tous les deux.

Aux gossips, de Mayotte à la Réunion en passant par la Thaïlande et le Canada, on en a fait du chemin ensemble ! Et puis, il y a eu nos BU, nos soirées, nos repas, nos discussions interminables, nos potins, nos confidences et nos fous-rire, j'ai adoré passer mes études à vos côtés ! Aux bons souvenirs des moments passés avec vous et à tous ceux qui suivront.

Maga, parce que tu es quelqu'un sur qui on peut compter, prête à rendre service à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit ! Merci pour ta générosité et ta diplomatie parce qu'avec toi « ça glisse ». Merci d'être toujours partante pour les soirées, ça n'a jamais été vraiment bien dur de te motiver !

Laulau, parce que tu es droite et juste, merci d'avoir été de nombreuses fois ma voix de la raison. Tu es une fille entière, et très souvent ça fait du bien, merci pour tes conseils et ton humour toujours très fin. Docteur depuis tout juste 24 heures, tu dois être un petit peu ensouqué à l'heure qu'il est ☺

Barbouze, merci d'avoir toujours fait en sorte de ne pas laisser cette promo d'écart entre nous entacher notre amitié ! La fille que je trouvais froide en début de P2 s'est avérée être l'une des plus agréables, j'admire ta classe naturelle et ton organisation irréprochable !

Marie, merci pour ces deux années de colloc et ses discussions interminables dans ton lit, ces deux années de binôme de Saint-André à Robert-Piqué, notre « jamais-de-chance » et nos envies viscérales de tous les envoyer balader !

Aux filles, que je suis contente de vous avoir (re)-découvert, **Clara**, toujours de bonne humeur et une fashion-police hors pair, **Roro**, toujours partante quoi qu'il arrive, **Nadège**, parce qu'on a eu des hauts et des bas, mais les hauts rattrapent les bas, **Axelle**, la petite qui vie de grandes aventures, **Camille B**, oui je crois que je t'appelle jamais Boulé, merci d'être toujours bon public et **Camille C**, parce que tu es beaucoup trop drôle.

A Anne et Alice, de très bons moments cours Pasteur, sans oublier **Julia** et **Lucie**

Aux gars, **Bubu**, **Kéké**, **Julien**, **Talib**, **Lulu**, **Jordan**, **Jean**, **Vianney**, **Pierre**, **Zacho**, **Momo**, **Clem**, **Uto**, et ceux que j'oublie

A JB, un binôme en or ! Ta bonne humeur et ton humour m'ont fait passer une super année à tes côtés (et à ceux des Messieurs M. et G., on s'en souviendra de ces deux là !)

Table des matières

1	INTRODUCTION	14
2	DONNEES DE LA LITTERATURE	15
2.1	L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	15
2.1.1	Définition	15
2.1.2	Indications	15
2.1.3	Choix du donneur et sources de greffon :	16
2.1.4	Les étapes de l'allogreffe de CSH	18
2.1.5	Le conditionnement	19
2.2	La maladie du greffon contre l'hôte ; les données actuelles	20
2.2.1	Définition et classification	20
2.2.2	Incidence et facteurs favorisants	21
2.2.3	La maladie du greffon contre l'hôte aiguë	22
2.2.4	La maladie du greffon contre l'hôte chronique	25
2.2.5	Complications à long terme – transformations carcinomateuses :	38
2.3	Carcinomes épidermoïdes et leurs états précurseurs (Dysplasies)	39
2.3.1	Facteurs carcinogènes	39
2.3.2	Histopathologie	39
2.3.3	Description anatomo-clinique	40
2.3.4	Traitement et pronostic	40
3	MATERIEL ET METHODES	42
3.1	Objectifs	42
3.2	Sélection de la population étudiée	42
3.2.1	Critères d'inclusion	42
3.2.2	Critères d'exclusion	42
3.3	Recueil des données	43
4	RESULTATS	45
4.1	Description générale de la population	45
4.1.1	Sexe :	45
4.1.2	Pathologie hématologique initiale :	46
4.1.3	Co-morbidités et antécédents :	46
4.1.4	Consommation d'alcool et de tabac :	46
4.2	L'allogreffe de CSH	47
4.2.1	Age lors de la greffe :	48
4.2.2	Caractéristiques de l'allogreffe :	48

4.2.3	Conditionnement :	48
4.2.4	Traitements mis en place avant l'allogreffe :	48
4.3	L'histoire de la GVHD chronique.....	50
4.3.1	La GVHD aiguë et ses traitements préventifs	51
4.3.2	La GVHD chronique, ses localisations et son score de sévérité globale	51
4.3.3	La GVHD chronique orale, ses localisations, ses expressions cliniques et ses scores de sévérité locaux	51
4.3.4	Les traitements locaux et systémiques.....	52
4.4	Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses.....	54
4.4.1	Age des patients lors du diagnostic de dysplasie ou de CEB :	55
4.4.2	Lésions dysplasiques :	55
4.4.3	Lésions carcinomateuses :	57
4.5	Leurs évolutions, les récurrences et la survie à 5 ans.....	59
4.5.1	Lésions dysplasiques	60
4.5.2	Lésions carcinomateuses	60
4.5.3	Suivi et survie	62
5	DISCUSSION.....	63
5.1	Limites méthodologiques de l'étude.....	63
5.2	Description générale de la population.....	63
5.3	L'allogreffe de CSH.....	66
5.4	L'histoire de la GVHD chronique, sa prévention, son traitement.....	67
5.5	Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses, leurs évolutions, les récurrences et la survie.....	69
6	CONCLUSION.....	73

Table des illustrations

Figure 1 – Les indications d’allogreffe de CSH en France en 2013-----	16
Figure 2 - Algorithme de choix du donneur-----	17
Figure 3 - Répartition des sources de greffon des CSH allogéniques-----	18
Figure 4 - Les étapes de l’allo-CSH -----	19
Figure 5 - Spectre des manifestations cliniques de la GVHD chronique -----	28
Figure 6 - Limitation de l’ouverture buccale et fibrose muqueuse dans la GVHD chronique.	29
Figure 7 - Observation en microscopie optique d’une biopsie de la muqueuse buccale au niveau d’une lésion lichénoïde de GVHD chronique-----	31
Figure 8 - Observation en microscopie optique d’une biopsie des glandes salivaires accessoires labiales -----	31
Figure 9 - Echelle objective d’évaluation par le clinicien des manifestations buccales de la GVHD chronique -----	33
Figure 10 - Echelle d’évaluation du ressenti du patient vis à vis de sa pathologie-----	33
Figure 11 - Lésions dysplasiques au niveau de la langue-----	56
Figure 12 - Lésion dysplasique de la muqueuse vestibulaire-----	56
Figure 13 - Lésions dysplasiques au niveau des lèvres -----	56
Figure 14 - CEB de la langue -----	58
Figure 15 - CEB de la lèvre inférieure -----	58
Figure 16 - CEB des gencives-----	58
Figure 17 - Evolution d’une dysplasie modérée de la lèvre inférieur en CEB invasif-----	60
Figure 18 - CEB récurrent de la langue -----	61
Figure 19 - CEB récurrent de la gencive-----	61

Tableau 1 - Classification de la GVHD aiguë et chronique d'après Filipovich et coll. -----	21
Tableau 2 : score de sévérité GVHD aiguë -----	22
Tableau 3 - traitements systémiques de seconde intention de la GVHD chronique -----	35
Tableau 4 - Caractéristiques générales des patients de l'étude -----	45
Tableau 5 - caractéristiques des patients concernant l'allo-CSH -----	47
Tableau 6 - L'histoire de la GVHD chronique -----	50
Tableau 7 - Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses -----	54
Tableau 8 – Récurrences et évolutions des lésions dysplasiques et carcinomateuses, temps de survie-----	59
Tableau 9 - Caractéristiques générales des patients retrouvés dans les différentes études	64
Graphique 1 - Répartition des pathologies hématologiques initiales -----	46
Graphique 2 - Proportions des fumeurs, anciens fumeurs et non fumeurs -----	47
Graphique 3 - Liens et histocompatibilités entre donneurs et receveurs lors de l'allogreffe	48
Graphique 4 - Traitements reçus avant l'allo-CSH-----	49
Graphique 5 - Scores de sévérité globale de la GVHD chronique (échelle d'évaluation du NIH)-----	51
Graphique 6 - Scores de sévérité buccaux en fonction des scores de sévérité globaux.----	52
Graphique 7 - Proportion de patient par type de traitement systémique et durée moyenne de prescription -----	53
Graphique 8 - Prescription des traitements topiques-----	53
Graphique 9 - Fréquence du stade des dysplasies au moment du diagnostic-----	55
Graphique 10 - Localisation des dysplasies -----	55
Graphique 11 - Localisation de la première occurrence des carcinomes épidermoïdes buccaux-----	57
Graphique 12 - Courbe de probabilité de survie sans récurrence des patients diagnostiqués au stade de CEB, méthode de Kaplan-Meier -----	61
Graphique 13 - Courbe de probabilité de survie des patients diagnostiqués au stade de CEB. Méthode de Kaplan-Meier -----	62

Table des Abréviations

Allo-CSH : Allogreffe de cellule souche hématopoïétique
AZA : Azathioprine
CEB : Carcinome Epidermoïde Buccal
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIR : Conditionnement à Intensité Réduite
CIS : Carcinome In Situ
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CNI : Inhibiteur de la Calcineurine
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène
CPP : Comité de Protection des Personnes
CsA : Cyclosporine A
GSA : Glande Salivaire Accessoire
GVHD : Graft Versus Host Disease : Maladie du Greffon Contre l'Hôte
GVHDa : Acute Graft Versus Host Disease : Maladie du Greffon Contre l'Hôte Aiguë
GVHDc : Chronic Graft Versus Host Disease : Maladie du Greffon Contre l'Hôte Chronique
GVL : Graft Versus Leukemia : Greffon Contre la Tumeur
HAS : Haute Autorité de Santé
HPV : Human papillomavirus
ICT : Irradiation Corporelle Totale
MMF : Mycophenolate mofetil
MTX : Méthotrexate
NIH : National Institute of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCE : Photochimiothérapie Extracorporelle
RR : Risque Relatif
TAC : Tacrolimus
TNM : Tumeur Node Metastasis : Tumeur Ganglion Métastases
UVA : Ultra-Violet A
UVB : Ultra-Violet B

1 INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est une thérapeutique efficace pour le traitement de nombreuses pathologies hématologiques malignes, les déficits immunitaires et les hémoglobinopathies sévères. De nombreux progrès réalisés ces dernières décennies ont permis d'élargir ses indications et l'utilisation de cette thérapeutique a été multipliée par deux en dix ans. En France, d'après le dernier rapport de l'agence de biomédecine, 1846 patients ont été allogreffés en 2013 dont 105 au CHU de Bordeaux (1).

L'allo-CSH s'accompagne de réactions immunologiques dues à la disparité entre donneur et receveur. Il s'agit du rejet de greffe et de la réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* : GVHD). Dans sa forme chronique, la GVHD peut toucher jusqu'à 80% des patients allogreffés et se manifeste principalement sur 3 organes cibles : le revêtement cutanéomuqueux, le foie et le système digestif (2), 72% à 83% des patients atteints de GVHD chronique présentent des manifestations orales (3).

Des complications tardives, notamment des transformations malignes, peuvent survenir des années après le diagnostic de GVHD chronique : 2 à 6 % des patients ont développé une tumeur solide 10 ans après l'allo-CSH dont un tiers sous forme de carcinome épidermoïde se localisant dans la moitié des cas au niveau de la cavité buccale (4). L'augmentation du risque de développement de ces carcinomes épidermoïdes buccaux (CEB) a clairement été associée à la GVHD chronique et son traitement (5–7). Pourtant, les lésions buccales présentes dans la GVHD chronique ne font pas partie de la classification de lésions à potentiel malin établie par l'OMS (8).

Le but de notre étude sera de décrire les lésions carcinomateuses et leurs précurseurs, leurs évolutions et éventuelles récurrences sur une cohorte de patients atteints de GVHD chronique. Nous essayerons de plus de préciser les éléments prédictifs de la transformation maligne grâce à une étude rétrospective de 13 patients atteints de lésions buccales cancéreuses et pré-cancéreuses avec des antécédents de GVHD chronique suivis dans le service d'Odontologie du CHU de Bordeaux de 2004 à 2016.

Ce travail comprend une revue de la littérature concernant la GVHD orale puis détaille l'étude rétrospective réalisée au sein des services d'Hématologie et d'Odontologie du CHU de Bordeaux.

2 DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

2.1.1 Définition

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) a été introduite à partir des années 70 dans l'arsenal thérapeutique hématologique. Elle est une thérapie efficace et curative de nombreuses hémopathies.

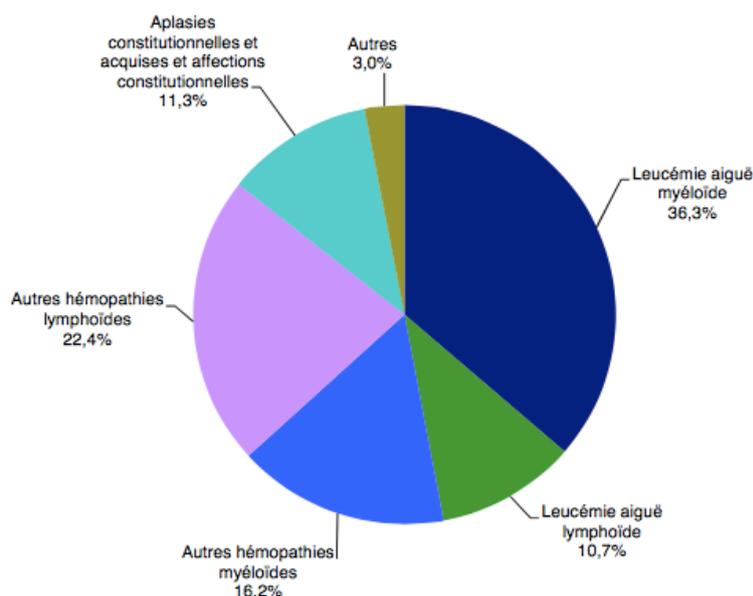
Initialement, le but était de détruire la moëlle pathologique du receveur (grâce à un conditionnement par irradiation corporelle totale et/ou chimiothérapie) et de la reconstituer avec un greffon de CSH prélevé sur un donneur compatible.

Ce concept a désormais évolué, la reconstitution hématopoïétique et immunitaire post-allogreffe s'accompagne d'interactions entre le système immunitaire du donneur et du receveur. Ces interactions sont alors sources de conflit entre donneur et receveur qui peut être à la fois bénéfique (destruction des cellules tumorales : effet GVL *Graft-Versus-Leukemia*) et source de complication (maladie du greffon contre l'hôte GVHD *Graft-Versus-Host-Disease*) (9).

Le nombre d'allo-CSH pratiquées augmente de façon continue en France et dans le monde ; on estime qu'environ 50000 patients subissent une allo-CSH chaque année dans le monde (10), 1872 patients ont reçu une allo-CSH en France en 2013 dont 106 à Bordeaux (22 à l'hôpital Pellegrin et 84 à Haut-Lévêque) (1)

2.1.2 Indications

L'allo-CSH est devenue le traitement de référence de nombreuses hémopathies malignes. Elle est indiquée notamment lorsque l'hémopathie est résistante aux chimiothérapies proposées. L'allo-CSH est aussi l'indication des hémopathies non-malignes telles que les aplasies médullaires, les déficits immunitaires primitifs et les maladies auto-immunes. Les indications d'allo-CSH en France sont illustrées dans la **Figure 1** (1).



Source : Base ProMISe (extraction du 5 mai 2014)

Figure 1 – Les indications d'allogreffe de CSH en France en 2013. Rapport d'activité nationale de greffe de CSH, 2013

L'indication d'une allogreffe repose sur le principe du rapport bénéfice-risque ; les caractéristiques du patient telles que son âge, son état général et ses comorbidités et celles de la maladie primaire (stade, délai depuis le diagnostic) doivent être prises en compte. (11)

2.1.3 Choix du donneur et sources de greffon :

Le prérequis indispensable à la réalisation de l'allo-CSH est l'identification d'un donneur compatible.

La compatibilité donneur-receveur est déterminée par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou système HLA. Il s'agit d'un ensemble de gènes ayant un rôle crucial dans l'allo-CSH : les lymphocytes T du receveur peuvent reconnaître le système HLA du donneur comme étranger et entraîner le rejet de la greffe ou à l'inverse les lymphocytes T du donneur peuvent reconnaître le système HLA du receveur comme étranger et entraîner la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Michallet propose un algorithme concernant le choix du donneur (**Figure 2**) (12)

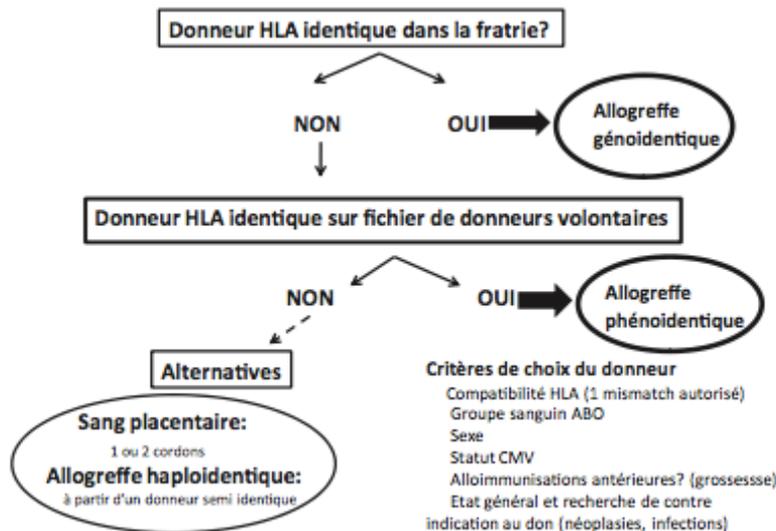


Figure 2 - Algorithme de choix du donneur. Michallet, Transfusion clinique et Biologique 2011.

Les donneurs familiaux HLA géno-identiques ou les donneurs HLA phéno-identiques issus des fichiers nationaux/internationaux fournissent des cellules souches hématopoïétiques médullaires (issues de la moëlle osseuse) ou périphériques (CSHP). Les premières sont prélevées au niveau des crêtes iliaques sous anesthésie générale, mais sont à l'heure actuelle, beaucoup moins utilisées que les secondes. Les CSHP sont prélevées dans le sang par cytophérèses après mobilisation par des facteurs de croissance afin de stimuler et faire migrer les CSH dans le sang. Lorsque plusieurs donneurs sont disponibles, les paramètres tels que le sexe, l'âge, le statut pour le cytomégalovirus du donneur et du receveur doivent être pris en compte car influenceraient le risque de GVHD.

Dans les cas où aucun donneur n'est identifié, le choix se tourne vers le sang placentaire car compte tenu de l'immaturité cellulaire, on admet une certaine disparité HLA. Le prélèvement de CSH dans le sang de cordon ombilical est réalisé par ponction de la veine ombilicale dès le clampage du cordon. On peut se tourner aussi dans ce cas vers les allogreffes dites « haplo-identiques », dans ce cas le donneur est familial mais nonHLA-identique. Dans ce dernier type de greffe, il existe un conflit immunologique majeur entre donneur et receveur. (11)(12)

L'évolution en France de la répartition des sources de greffon des CSH allogéniques est représentée dans la **Figure 3**. (1)

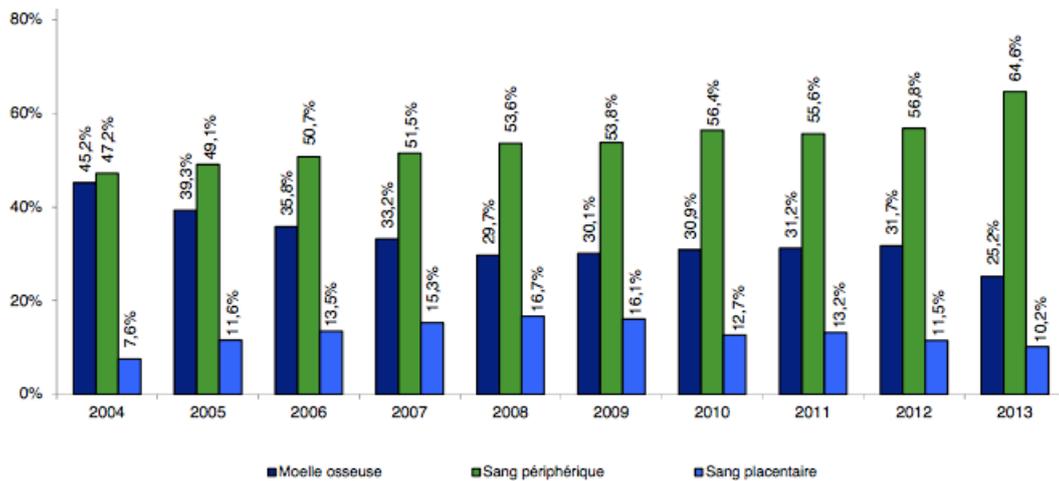


Figure 3 - Répartition des sources de greffon des CSH allogéniques. (Rapport d'activité nationale de greffe de CSH, 2013)

2.1.4 Les étapes de l'allogreffe de CSH

Les étapes de l'allo-CSH sont résumées dans la **Figure 4**. Le patient reçoit le conditionnement par irradiation corporelle totale (ICT) ou chimiothérapie <1> qui permet la destruction de l'hématopoïèse résiduelle et ainsi d'obtenir un état d'immunodépression de l'hôte pour éviter le rejet du greffon. Puis, il reçoit les CSH du greffon <2>, s'en suit alors une période d'aplasie <3> plus ou moins longue selon l'intensité du conditionnement suivie de la reconstitution immunologique <4> siège du conflit immunologique GVL/GVH décrit plus loin. En parallèle, un traitement immunosuppresseur est mis en place afin de prévenir le rejet du greffon et la survenue de la GVHD.

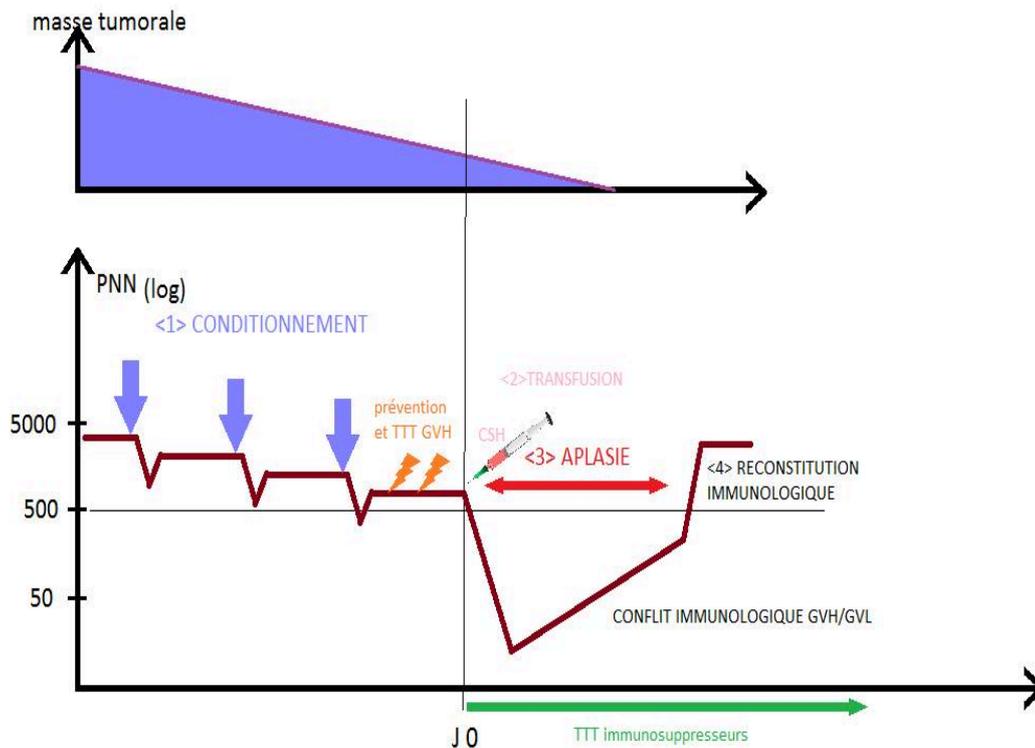


Figure 4 - Les étapes de l'allo-CSH

2.1.5 Le conditionnement

Le conditionnement joue un rôle essentiel dans l'allo-CSH : Il doit à la fois assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour prévenir le rejet de greffe, mais il a aussi une fonction cytotoxique visant à réduire la masse tumorale.

Le conditionnement myéloablatif conventionnel a été le premier utilisé, il consiste à détruire définitivement par irradiation corporelle totale et/ ou par chimiothérapie les CSH du receveur afin d'assurer la réduction de la maladie pour laquelle la greffe est réalisée mais aussi l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon. La toxicité liée à l'intensité de ce conditionnement est importante, il est indiqué pour les patients jeunes en bon état général. (13)

Sont apparues depuis une dizaine d'années des conditionnements à intensité réduite représentant 59,1% des allo-CSH en France en 2013 (1) ou à l'extrême des conditionnements non myéloablatifs. Leur potentiel curatif est lié à la réaction du greffon contre la tumeur (Graft Versus leukemia GVL) médiée par les lymphocytes du donneur contre les cellules malignes du receveur et non pas due au conditionnement cytotoxique par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Ces conditionnements étant moins toxiques, les indications de la greffe s'élargissent à des patients plus âgés ou présentant des

comorbidités. La prise de greffe est alors assurée par les lymphocytes du donneur qui détruisent progressivement les cellules du système immunitaire du receveur et permettent l'installation progressive de l'hématopoïèse du donneur. Pendant les premières semaines post-greffe, il existe un état de chimérisme mixte (coexistence des cellules hématopoïétiques du donneur et du receveur) jusqu'au remplacement complet.

Les conséquences de cette coexistence vont être doubles : à la fois bénéfique lorsqu'il s'agit de l'effet GVL mais aussi néfaste lorsqu'il s'agit de l'effet du système immunitaire du donneur contre les tissus sains de l'hôte, c'est-à-dire l'effet du greffon contre l'hôte (*graft versus host* GVH).

L'effet GVL est stimulé par l'administration au patient des lymphocytes du donneur (DLI *Donor Lymphocytes Infusion*) en cas de rechute post-greffe ; cette méthode permet l'obtention de rémission prolongée mais augmente aussi malheureusement le risque de maladie du greffon contre l'hôte. Les recherches actuelles tentent de séparer l'effet GVL de l'effet GVH afin de ne conserver que le versant positif de la réactivité allogénique de la transplantation. (14)

2.2 La maladie du greffon contre l'hôte ; les données actuelles

2.2.1 Définition et classification

Comme nous venons de le voir, la maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* GVHD) est la conséquence des interactions entre les allo-antigènes du receveur et les lymphocytes T matures du greffon. Les lymphocytes T du donneur induisent des dommages au niveau des organes cibles soit directement par une attaque cytotolytique soit indirectement par la libération des médiateurs de l'inflammation.

En 1966, Billingham identifia les trois conditions nécessaires d'apparition d'une GVHD (15):

- ✓ Le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes
- ✓ L'hôte doit comporter avec le donneur des différences d'antigènes d'histocompatibilité capables d'être reconnus comme étrangers par le système immunitaire du donneur

- ✓ L'hôte doit être suffisamment immunodéprimé afin d'être incapable d'organiser une efficace réponse d'inactivation ou de destruction contre les cellules transplantées.

Un quatrième postulat a été ajouté 40 ans plus tard par Sackstein (16) stipulant que les lymphocytes du donneur doivent atteindre les organes cibles de l'hôte.

Historiquement, la GVHD se déclinait en forme **aiguë** et **chronique** en fonction du moment de sa survenue : la GVHD aiguë apparaissant dans les 100 jours post-greffe et la GVHD chronique apparaissant au-delà de ces 100 jours. Cependant, cette classification paraissant insatisfaisante, l'Institut National de la Santé aux Etats-Unis (NIH *National Institutes of Health*) a été emmené à la reconcevoir au sein d'une conférence de consensus portant sur la GVHD dirigée par Filipovich en 2005 (17). Deux nouvelles entités ont alors été ajoutées à cette classification : la **GVHD aiguë tardive ou persistante** (« *late onset aGVHD* »), correspondant à des signes de GVHD aiguë persistant au delà des 100 jours post-greffe et un **syndrome de chevauchement** (« *overlap syndrome* ») lorsque l'on retrouve la présence d'une ou plusieurs manifestations de GVHD aiguë chez un patient présentant une GVHD chronique. (**Tableau 1** (17))

	Temps d'apparition des symptômes après l'allo-CSH	Présence d'une ou plusieurs manifestations de GVHD aiguë	Présence d'une ou plusieurs manifestations de GVHD chronique
GVHD AIGUË			
GVHD aiguë classique	≤ 100 jours	OUI	NON
GVHD aiguë tardive ou persistante	> 100 jours	OUI	NON
GVHD CHRONIQUE			
GVHD chronique classique	Pas de limite de temps	NON	OUI
Syndrome de chevauchement	Pas de limite de temps	OUI	OUI

Tableau 1 - Classification de la GVHD aiguë et chronique d'après Filipovich et coll. (Filipovich et coll. Biol Blood Marrow Transplant, 2005)

2.2.2 Incidence et facteurs favorisants

L'incidence de la GVHD aiguë est directement liée au degré de compatibilité du greffon. Elle varie de 20 à 50 % en cas de greffe apparentée allant jusqu'à 90 % en cas de greffe non apparentée avec un seul antigène non compatible. L'incidence de la GVHD chronique s'étend de même de 25% à 80% (2).

La survenue de la GVHD aiguë est donc plus importante lorsque le degré d'incompatibilité entre donneur et receveur augmente, dans le cas de donneur non apparenté mais aussi lorsqu'un conditionnement par irradiation corporelle totale a été utilisé ou lorsque le donneur est de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin.

Les mêmes facteurs de risques ont été retrouvés pour la GVHD chronique, auxquels on peut rajouter l'âge élevé du donneur, l'utilisation de cellules souches périphériques ou encore la préexistence d'une GVHD aiguë (18).

2.2.3 La maladie du greffon contre l'hôte aiguë

La GVHD aiguë reflète une exagération d'une réponse inflammatoire normale médiée par les cellules du donneur vis-à-vis des allo-antigènes du receveur. Le déclencheur initial serait un environnement riche en cytokines pro-inflammatoires dans les suites de l'agression du conditionnement. La GVHD aiguë s'exprime principalement par des atteintes dermatologiques, gastro-intestinales ou hépatiques. On observe aussi des lésions buccales mais malheureusement très peu décrite dans la littérature.(19)

Un score de sévérité a été établi par Glucksberg en 1974 allant de I à IV, en fonction du nombre et de la sévérité des organes atteints (**Tableau 2** (20)). Avec de légères modifications apportées au fil du temps, il reste le plus utilisé à l'heure actuelle pour standardiser le diagnostic de la GVHD aiguë, ainsi que son pronostic et sa prise en charge.(20)

Grade	Manifestations cliniques
I	Peau uniquement
II	Peau + foie ou intestin (atteinte légère) Altération modérée de l'état général
III	Peau + foie ou intestin (atteinte moyenne) Altération marquée de l'état général
IV	Peau + foie ou intestin (atteinte sévère) Altération majeure de l'état général

Tableau 2 : score de sévérité GVHD aiguë (d'après Glucksberg, 1974 et Goyal, 2015)

A noter que lorsque la cavité buccale est uniquement atteinte dans le cadre d'une GVHD aiguë, le score est de 0.

2.2.3.1 Physiopathologie

On peut décomposer la physiopathologie de la GVHD aiguë en 3 phases (19):

- ⇒ Première phase : débute dès le conditionnement pré-greffe : la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou les traitements immunosuppresseurs induisent des lésions tissulaires aboutissant à l'activation des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) de l'hôte.
- ⇒ Deuxième phase : mise en place de la réponse immune : Les CPA présentent les allo-antigènes de l'hôte aux lymphocytes T du donneur, qui sont à leur tour activés. L'activation lymphocytaire est caractérisée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires induisant la prolifération des cellules NK et des macrophages.
- ⇒ Troisième phase : phase effectrice : Cette phase est constituée de plusieurs cascades aboutissant à des lésions des tissus et des organes par l'apoptose des cellules cibles induite par les effecteurs de l'inflammation précédemment activés. Cette « tempête cytokinique » contribue directement aux dommages tissulaires de la GVHD.

2.2.3.2 Présentation clinique des manifestations buccales de la GVHD aiguë et son diagnostic

L'atteinte buccale ne fait pas partie des descriptions classiques de la GVHD aiguë. Schubert *et coll.* estiment que 35 à 60% des patients atteints de GVHD aiguë présentent des manifestations orales (3).

En 2014, Ion *et coll.* décrivent en détail 21 cas d'atteinte buccale dans le cadre d'une GVHD aiguë. Dans cette étude, pour seulement 24% des patients, l'atteinte de la GVHD aiguë s'est restreinte à la sphère buccale. Tous les autres ont développé des lésions buccales une fois que le diagnostic de GVHD aiguë ait été posé (en moyenne deux semaines plus tard) suite à l'atteinte d'autres organes tels que la peau, le foie, le tractus gastro-intestinal. Les auteurs notent que pour cette dernière grande majorité de patients, les atteintes de ces organes étaient sévères (III ou IV), ce qui laisserait supposer que l'atteinte buccale est associée aux cas les plus sévères. (21)

L'apparition précoce de la GVHD aiguë orale est souvent confondue avec des mucites induites par le conditionnement pré-greffe ou avec des infections virales de type herpes simplex (HSV). (2)

Cliniquement, les manifestations buccales de la GVHD aiguë sont caractérisées principalement par un érythème non spécifique car il peut se retrouver au niveau des lèvres,

du palais, des joues et même de la gencive. Il peut être accompagné d'une atrophie. On retrouve aussi des ulcérations pseudo-membraneuses étendues et douloureuses, retrouvées dans la plupart des cas dans des formes extensives et sévères de GVHD aiguë.

Schubert décrit aussi l'apparition de stries lichénoides hyperkératosiques, qui n'ont pas été retrouvées dans l'étude de Ion ; ce type de lésions sera plutôt imputé à la GVHD chronique. (3,21,22)

Le diagnostic de la GVHD aiguë repose sur le contexte, l'histoire de la maladie et l'étude des manifestations cliniques (2). Puis, pour confirmer ou infirmer le diagnostic clinique, un examen histologique des lésions devrait être entrepris. Cependant, cela est rarement réalisé car, en raison de l'existence d'une neutropénie et d'une thrombopénie, on pratique rarement une biopsie buccale dans les premières semaines post-greffe (23)

2.2.3.3 Prévention et Traitement

La prévention de la GVHD aiguë commence en minimisant les facteurs de risques, en particulier dans la réalisation d'une sélection du donneur la plus optimale possible avec le minimum de disparité-HLA, de même sexe, et en diminuant la dose du conditionnement par radiothérapie et chimiothérapie. (2,24)

Les patients reçoivent ensuite un traitement immunosuppresseur, une association d'un inhibiteur de la calcineurine (CNI : cyclosporine A (CsA) ou Tacrolimus (TAC)) et de méthotrexate (MTX). Aujourd'hui, l'utilisation de TAC est plus fréquente que celle de CsA. Une certaine toxicité du MTX ayant été relevée, notamment pulmonaire et hépatique, ainsi qu'étant source de sévères mucites, d'autres traitements ont été mis au point tels que l'utilisation de mycophenolate mofetil (MMF) ou de sirolimus, un inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin). Ces molécules, en association avec un CNI, semblent offrir la même prévention que le MTX. Quant au remplacement des CNI, la cyclophosphamide (Cy) à haute dose à J3 et J4 de l'allogreffe semble aussi donner des résultats intéressants. (24,25)

Une autre approche prophylactique implique les manipulations du greffon pré-greffe : une T-déplétion in vivo est réalisée grâce à l'utilisation d'un sérum anti lymphocytaire (SAL) composé d'anticorps polyclonaux. Le SAL permet de dépléter à la fois les lymphocytes T du donneur et du receveur et ainsi de diminuer l'incidence de la GVHD aiguë et chronique. L'utilisation du SAL est controversée, il lui est en effet reproché d'augmenter le risque de complications infectieuses et de rechute (25)

On observe un déclin de la forme sévère de la GVHD aiguë depuis les dix dernières années mais il est difficile de savoir si la survie post-greffe est augmentée (24), d'autres études sur la prévention doivent avoir lieu.

Dans les cas où la GVHD aiguë s'est déclarée, le traitement curatif mis en place dépend de l'étendue et de la sévérité de la maladie :

- Les GVHD aiguës de grade 0 et I, c'est-à-dire si elles ne touchent que la peau ou la muqueuse buccale, sont traitées par l'application de topiques locaux seuls (se référer aux traitements locaux de la GVHD chronique).

- Pour les GVHD aiguës de grade II à IV, un traitement systémique est mis en place :
En première intention, des corticostéroïdes (1 à 2mg/kg/j d'équivalent prednisone) sont prescrits. En parallèle, les patients poursuivent leur traitement immunosuppresseur antiGVHa. Puis, lorsque la GVHD aiguë présente des signes d'amélioration franche, une décroissance progressive de l'ordre de 10% tous les 3-5 jours est initiée. Des études ont testé des molécules en combinaison avec la prednisone, mais aucun bénéfice ne semble être apporté. (25)

Si la GVHD aiguë a progressé dans les 3 jours ou ne s'est pas améliorée dans les 5 à 7 jours après le début du traitement initial, la GVHD est considérée comme cortico-réfractaire et un *traitement de deuxième intention* est mis en place. De nombreux agents ont été testés avec succès, tels que les CNI, le MMF, le sirolimus, le rituximab. (26) Cependant, il n'existe pour celui-ci pas de consensus établi, le choix du traitement dépendra des préférences du praticien, la praticité du traitement, ses interactions et effets secondaires possibles.

Les recommandations de l'American Society of Blood and Marrow Transplantation publiées en 2012 se sont basées sur des études s'étendant sur 20 ans mesurant les effets de différentes molécules. Elles concluent qu'il n'existe pas de différences entre les traitements de la GVHD aiguë cortico-réfractaire. (27)

2.2.4 La maladie du greffon contre l'hôte chronique

2.2.4.1 Physiopathologie

Du fait de la difficulté à trouver un modèle animal reproduisant à lui seul toutes les manifestations de la GVHD chronique humaine, peu d'études se sont consacrées spécifiquement à l'étude de la physiopathologie de la GVHD chronique et elle reste mal connue. En 2013, Blazar *et coll.* présentent les nouvelles avancées de la recherche sur la GVHD, ils font notamment le point sur les différents facteurs intervenant dans la physiopathologie de GVHD chronique. Comme dans la GVHD aiguë, les lymphocytes T du donneur semblent jouer un rôle central dans le développement de la GVHD chronique. Mais

la physiopathologie de la GVHD chronique est complexe, on s'est aperçu qu'elle dépendait aussi de mécanismes auto-immuns suggérés par la ressemblance clinique avec des pathologies auto-immunes (sclérodermie, lichen plan, syndrome de Sjögren...). (28)

Des études, comme celle de Wu *et coll.* en 2013, semblent indiquer une défaillance de la fonction thymique due aux dommages provoqués par les chimiothérapies ou une GVHD aiguë antérieures sur le thymus. Il s'installe alors une thymopoïèse aberrante générant une diminution de la sélection négative des lymphocytes T alloréactifs du donneur et une production aberrante de lymphocytes auto-immuns. Ces derniers produisent une réponse cytokinique stimulant la différenciation des fibroblastes.(29)

Le rôle des lymphocytes B est également décrit ; D'après Socié et Ritz en 2014, les dommages de la moelle-osseuse peuvent expliquer une perturbation de l'homéostasie des lymphocytes B. Cette dérégulation des lymphocytes B emmène à l'émergence des cellules B auto-réactives et à la production d'anticorps auto-réactifs contre les cellules du receveur (anticorps anti-plaquettes, anti-érythrocytes, anti-kératinocytes, anti-muscle lisse, anti-cytosquelette ou antinucléaires...). (30)

2.2.4.2 Manifestations cliniques

Tout comme la GVHD aiguë, la chronique affecte de nombreux organes, mais contrairement à la première, la sphère orale est très fréquemment impliquée. Elle est le deuxième organe cible derrière la peau. Schubert suggère que 45 à 83% des patients atteints de GVHD chronique présentent des manifestations orales. (3)

Le spectre des manifestations orales cliniques de la GVHD chronique est très vaste. Nous pouvons les classer en 3 catégories : les atteintes de la muqueuse buccale, les atteintes des glandes salivaires et les atteintes sclérotiques (31). Elles reflètent des pathologies auto-immunes orales : Les lésions muqueuses sont souvent très semblables à celles trouvées dans le lichen plan, les infiltrats des glandes salivaires imitent ceux trouvés dans le syndrome de Sjögren, et la fibrose et la limitation de l'ouverture buccale suggèrent la sclérodermie (22).

- Les atteintes de la muqueuse buccale :

Elles touchent différentes zones et à des degrés de sévérité différents. On identifie les manifestations suivantes : (3,22,23,31) (**Figure 5**)

- **Erythème :**

Il est défini comme une rougeur de la muqueuse buccale, localisé au niveau des lèvres, du palais, des joues et de la gencive. Cet érythème est souvent signe d'infection ou d'inflammation et peut être associé à une atrophie et/ou un œdème des muqueuses. L'érythème est souvent accompagné de douleur.

- **Lésions lichénoïdes :**

Il s'agit du type de lésions le plus fréquemment rencontré au cours des GVHD. On les retrouve au niveau des joues, des lèvres et de la langue. Il s'agit de stries réticulaires blanchâtres, ressemblant aux stries de Wickham observées dans le lichen plan. Elles peuvent être associées avec des lésions leucoplasiformes en nappe. Ces lésions sont généralement non douloureuses.

- **Ulcérations :**

Elles ont une taille variable, de 0,5 à 4 cm², plutôt profondes, bordées d'un érythème et de plaques lichénoïdes kératinisées. Elles sont recouvertes d'une pseudomembrane fibrineuse jaunâtre. Elles peuvent être très douloureuses, au point de limiter l'alimentation et de diminuer le maintien d'une hygiène buccale correcte.

De plus, la barrière muqueuse étant totalement rompue, les ulcérations sont alors une porte d'entrée pour les bactéries se trouvant dans la muqueuse buccale.

- **Atrophie :**

Se retrouve sur le dos de la langue. Il s'agit d'une dépapillation marginale et symétrique, définitive et irréversible.

- **Mucocèles :** (22)

Ce sont des vésicules de 0,2 à 0,5 cm remplies de salive, localisées au niveau des lèvres ou plus fréquemment au niveau du palais mou. Elles résultent du blocage des canaux excréteurs des glandes salivaires accessoires (GSA) dû à l'inflammation de ces derniers ainsi qu'à l'augmentation de la viscosité de la salive. Ils sont en général asymptomatiques.



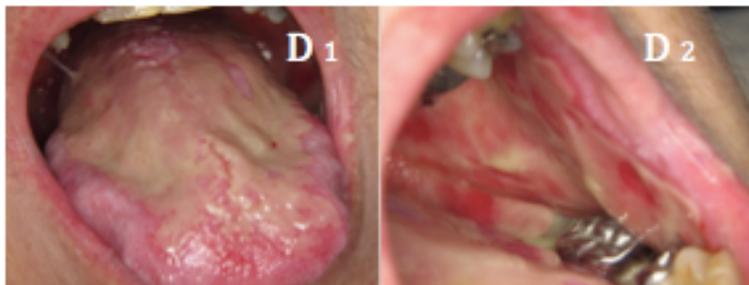
A1 et A2 : Erythème



B1 et B2 : Lésions lichénoïdes



C1 et C2 : lésions leucoplasiformes



D1 et D2 : Ulcérations



E : Atrophie

F : Mucocèles

Figure 5 - Spectre des manifestations cliniques de la GVHD chronique.

Photographies J-C Fricain

- Les dysfonctions salivaires : (31,32)

L'inflammation des tissus des glandes salivaires conduit à des altérations à la fois quantitatives et qualitatives de la salive, ainsi qu'une modification des concentrations des électrolytes et des protéines salivaires. Ces modifications entraînent une xérostomie, des difficultés lors de l'élocution, la mastication, la déglutition et participent à l'augmentation du risque de caries rampantes ou encore de candidose.

Une étude dirigée par Imanguli *et coll.* sur l'implication des glandes salivaires dans la GVHD parue en 2010 montre qu'une xérostomie était ressentie chez 77% des patients. Ils ont montré que cette dernière altérait la qualité de vie, allant jusqu'à entraîner une diminution de leur indice de masse corporelle.

- L'atteinte sclérotique et limitation de l'ouverture buccale : (2)

La fibrose (sclérose) des tissus péri-oraux est peu courante mais engendre de sérieuses complications. Elle peut être l'évolution d'une sclérose cutanée ou bien d'une atteinte de la muqueuse à long-terme, comme le montre la **Figure 6** (2) où se forment des bandes fibreuses sur des anciennes lésions lichénoïdes.

Elle engendre une limitation de l'ouverture buccale, accompagnée de douleur ; Les répercussions sur la qualité de vie sont aussi très lourdes : on retrouve des difficultés d'élocution, de mastication et du maintien d'une hygiène buccale correcte contribuant à la malnutrition et au développement d'infections secondaires.



Figure 6 - Limitation de l'ouverture buccale et fibrose muqueuse dans la GVHD chronique.

Photographies J-C Fricain.

2.2.4.3 Diagnostic et histopathologie

En 2014, la conférence de consensus du NIH a proposé une réactualisation des critères de diagnostic standardisés de la GVHD chronique (33). Celui-ci peut être posé si :

- le diagnostic de GVHD aiguë est écarté
- il y a présence d'au moins une manifestation clinique dite « *diagnostique* »^Δ d'une GVHD chronique OU s'il y a présence d'au moins une manifestation clinique dite « *distinctive* »^Φ associée à une confirmation du diagnostic par biopsie buccale ou par biopsie ou autre examen d'un autre organe.

^Δ Les manifestations buccales « *diagnostiques* » sont suffisantes à elles seules pour établir le diagnostic sans examens complémentaires. Ce sont les lésions lichénoïdes (« lichen-plan like »).

^Φ Les manifestations buccales « *distinctives* » ne sont pas suffisantes pour établir un diagnostic : On y retrouve les mucocèles, les atrophies de la muqueuse, les ulcérations et pseudo-membranes, les scléroses ainsi que la xérostomie.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les infections virales et fongiques (Virus Herpes Simplex et candidoses), les manifestations des effets secondaires des traitements préventifs et curatifs post-greffe ou de la GVHD aiguë, ainsi qu'avec les lésions malignes. Dans ces cas, des examens complémentaires tels que des cultures cellulaires, des analyses PCR, des tests salivaires ou encore des biopsies doivent être réalisés.

Les examens de biopsies sont donc indiqués pour confirmer le diagnostic de GVHD chronique dans le cas où nous sommes en présence de manifestations cliniques « *distinctives* » ou pour établir le diagnostic différentiel.

Cependant, l'évaluation des signes histologiques n'est pas toujours facile. En effet, la pose du diagnostic de GVHD chronique et la décision de sa prise en charge ne sont pas basées sur un *gold standard* histologique positif. La GVHD est un processus biologique complexe dynamique et l'examen anatomopathologique cible une zone bien spécifique d'un tissu à un moment particulier. C'est pour ces raisons que l'interprétation du diagnostic par le pathologiste requiert absolument une intégration du contexte clinique (34). *Naklech et al.* ont montré qu'une analyse histologique réalisée uniquement à partir d'une biopsie de la muqueuse buccale ou des glandes salivaires accessoires (GSA) comptaient trop de résultats faux-négatifs. Afin d'y remédier, les biopsies doivent alors, pour chaque examen, être réalisées sur les deux tissus (35).

En 2015, Shulman *et coll.* ont suggéré une liste des critères histologiques requis au minimum pour diagnostiquer une GVHD chronique : (34)

- Au niveau de la muqueuse buccale, on doit assister à des changements localisés ou généralisés de l'épithélium de type : (**Figure 7 et 8 (31)**)
 - inflammation lichenoïde (il s'agit d'une infiltration lymphocytaire en bande sous épithéliale pénétrant dans la membrane basale)
 - exocytose (migration de cellules inflammatoires de la profondeur vers la surface de l'épithélium)
 - apoptose

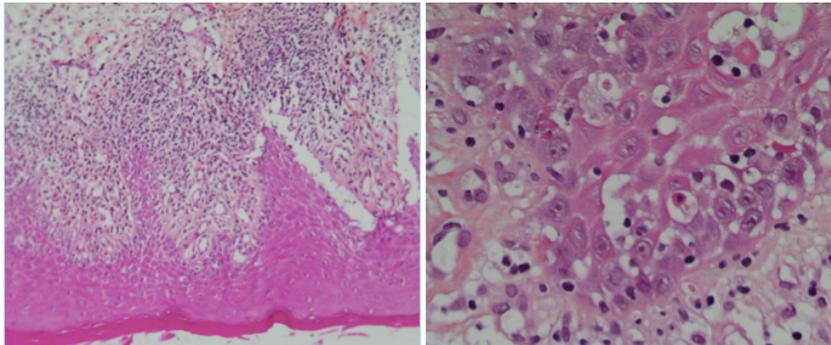


Figure 7 -

Observation en microscopie optique d'une biopsie de la muqueuse buccale au niveau d'une lésion lichenoïde de GVHD chronique. Observation d'un infiltrat lymphoïde pénétrant l'épithélium associé à une destruction des cellules épithéliales de la membrane basale et présence de corps apoptotiques. Photographies JC. Fricain

- Au niveau des glandes salivaires accessoires, on doit retrouver au moins :
 - une infiltration lymphocytaire péricanalaire ou intralobulaire
 - une exocytose des lymphocytes intralobulaires
 - une fibrose péricanalaire

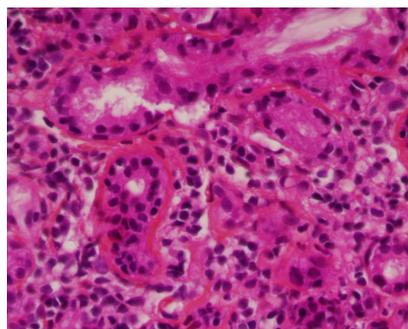


Figure 8 - Observation en microscopie optique d'une biopsie des glandes salivaires accessoires labiales Infiltration lymphoïde et la présences de corps apoptotiques. Photographies JC.Fricain

Dans le futur, une analyse protéomique quantitative de la salive sera sûrement réalisée afin de permettre un diagnostic plus précoce en utilisant des biomarqueurs spécifiques (36).

La GVHD chronique touchant plusieurs organes, son diagnostic doit être effectué dans un contexte multidisciplinaire, chaque organe affecté doit être examiné ainsi que l'étendue et la sévérité de leur atteinte. Des méthodes pour conduire une évaluation précise de chaque organe ont été recommandées (37), une vidéo du même auteur peut même être visualisée en ligne (38).

Dans le cas de manifestations buccales, des contrôles par le chirurgien dentiste doivent être réalisés tous les 3 à 6 mois (39).

2.2.4.4 Echelles d'évaluation et scores de sévérité

La première conférence de consensus du NIH en 2005 proposa un système d'évaluation de la sévérité de chaque organe atteint par la GVHD ainsi que de façon globale. (17)

(Annexe 1)

Concernant les atteintes buccales, l'échelle d'évaluation est la suivante : (17)

SCORE 0 : pas de symptôme ou présence de lésions lichénoïdes asymptomatiques possibles

SCORE 1 : légers symptômes avec présence de signes objectifs de la maladie, mais sans impact fonctionnel, c'est-à-dire pas de limitation de l'alimentation par voie orale

SCORE 2 : symptômes modérés avec présence de signes objectifs de la maladie, et légère diminution de l'alimentation par voie orale

SCORE 3 : symptômes sévères avec présence de signes objectifs de la maladie, et sévère diminution de l'alimentation par voie orale

Echelle d'évaluation globale de la sévérité de la GVHD chronique : (17)

LEGERE : 1 à 2 organes atteints avec un score maximum de 1. Pas d'atteinte pulmonaire.

MODEREE : ≥ 3 organes atteints avec un score maximal de 1, ou ≥1 organe avec un score 2 ou 3, ou atteinte pulmonaire de score 1

SEVERE : ≥1 organe atteint avec un score de 3 ou atteinte pulmonaire de score 2 ou 3.

Elad en 2010 a validé et renforcé l'utilisation de ces échelles d'évaluation dans le cadre d'une GVHD orale (40), la conférence de consensus du NIH de 2014 les a donc conservées telles quelles (33).

Dans le cadre de la recherche et des essais cliniques, évaluer les réponses aux traitements nécessite un système de notation plus spécifique par organe. Des mesures quantitatives des manifestations orales de GVHD chroniques ont été proposées par Lee dans le cadre de la conférence du consensus du NIH (41). Deux outils ont été mis au point : Une première échelle objective d'évaluation par le clinicien (**Figure 9** (41)) et une échelle d'évaluation du ressenti du patient vis à vis de sa pathologie, reflétant l'impact global de la GVHD sur la qualité de vie (**Figure 10** ((41))).

Mouth	Erythema		None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (>25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
	Lichenoid		None	0	Lichen-like changes (<25%)	1	Lichen-like changes (25-50%)	2	Lichen-like changes (>50%)	3
Ulcers		None	0			Ulcers involving (<20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6	
Total score for all mucosal changes										

Figure 9 - Echelle objective d'évaluation par le clinicien des manifestations buccales de la GVHD chronique (Lee, Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015)

CHRONIC GVHD ACTIVITY ASSESSMENT-PATIENT SELF REPORT

Symptoms	Not Present											As Bad As You Can Imagine
Please rate how severe the following symptoms have been in the last seven days. Please fill in the circle below from 0 (symptom has not been present) to 10 (the symptom was as bad as you can imagine it could be) for each item.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Your skin itching at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Your skin and/or joint tightening at their WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Your mouth sensitivity at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Your genital discomfort at its WORST? (Women – vagina, vulva, or labia) (Men – penis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eyes	What is your main complaint with regard to your eyes?											
	Please rate how severe this symptom is, from 0 (not at all severe) to 10 (most severe):											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Patient Global Ratings:

1. Overall, do you think that your chronic graft versus host disease is mild, moderate or severe?
 1= mild
 2=moderate
 3=severe

2. Please circle the number indicating how severe your chronic graft versus host disease symptoms are, where 0 is cGVHD symptoms that are not at all severe and 10 is the most severe chronic GvHD symptoms possible.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

cGVHD symptoms not at all severe Most severe cGVHD symptoms possible

3. Compared to a month ago, overall would you say that your cGVHD symptoms are:

+3= Very much better
 +2= Moderately better
 +1=A little better
 0= About the same
 -1=A little worse
 -2=Moderately worse
 -3=Very much worse

Figure 10 - Echelle d'évaluation du ressenti du patient vis à vis de sa pathologie ((Lee, Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015)

L'impact de la GVHD chronique orale, tout comme celui de la GVHD chronique en général dépend de la sévérité et de l'étendue des tissus atteints. Les GVHD orales sévères sont source de douleur et de gênes lors de alimentation ayant pour conséquence une difficulté à maintenir une hygiène bucco-dentaire ainsi qu'une diminution de l'indice de masse corporelle. Elles génèrent aussi des gênes à l'élocution entraînant de façon générale une diminution du bien-être social (2).

2.2.4.5 Prévention et traitements

La compréhension de la physiopathologie de la GVHD chronique étant limitée, le développement d'une stratégie préventive de la GVHD chronique est difficile. La meilleure prévention de la GVHD chronique est celle de la GVHD aiguë. Cependant, la GVHD chronique peut aussi apparaître *de-novo* et dans ce cas, aucun inhibiteur de la calcineurine utilisé contre l'apparition de la GVHD aiguë, qu'il s'agisse de la Cyclosporine A ou du Tacrolimus, n'est efficace contre la GVHD chronique.

Il semblerait toutefois que l'utilisation de Cyclophosphamide à haute dose et la déplétion des lymphocytes T diminueraient l'apparition de la GVHD chronique (25). En outre, la compréhension du rôle du lymphocyte B dans l'allo-réactivité a ouvert la voie à de la recherche sur la thérapie cellulaire anti-B avec le Rituximab (42). Les résultats semblent prometteurs dans les cas de GVHD cutanées et musculosquelettiques, mais semblent peu efficaces dans la prévention des GVHD oculaires et buccales.

Une fois que la GVHD chronique est installée, les objectifs du traitement sont multiples: il s'agit tout d'abord de stopper le processus inflammatoire destructeur, de diminuer les symptômes de la maladie, mais aussi de prévenir la progression de la maladie et éviter les lésions irréversibles, en étant le moins toxique possible. A long terme, le but est de développer une tolérance immunitaire en arrêtant les traitements immunosuppresseurs sans récurrence de la maladie (39).

Les stratégies de traitement dépendent de la sévérité de la GVHD chronique. En utilisant l'échelle de sévérité établie par le NIH :

- Pour les GVHD faibles ou dans les cas où uniquement la cavité buccale est atteinte, un traitement local seul sera suffisant
- Pour les GVHD modérées à sévères, le recours à un traitement par voie systémique sera indispensable, associé à des traitements locaux (39).

Les dernières recommandations du traitement systémique pour les GVHD chroniques modérées à sévères sont : (39)

De 1^{ère} intention : Corticostéroïde (0,5 à 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone) puis, lorsque les manifestations de la GVHD sont stables ou ont régressée, diminution en jour de prise alterné pendant 1 mois, puis 20 à 30% de réduction de dose tous les 15 jours. Souvent un inhibiteur de la calcineurine (CsA ou TAC) est ajouté, mais le bénéfice n'est pas réellement démontré (43) .

De 2^{ème} intention : Si malgré le traitement précédent, les manifestations cliniques de l'organe atteint se dégradent (ou ne s'améliorent pas après 1 mois de traitement) ou encore si un autre organe est nouvellement atteint, un traitement de seconde intention est alors nécessaire (39). 50 à 60% des patients y ont recours. De même que pour celui de la GVHD aiguë, il n'existe pas de consensus préétabli, le choix du traitement utilisé est basé sur l'expérience du clinicien, la facilité d'utilisation, les effets secondaires, etc.

Une revue de la littérature a répertorié les différents traitements ainsi que leurs taux de réponse et de survie associée, résumés dans le tableau 3: (39)

Treatment	% Overall response*	Survival
ECP	65-70	70%-78% at 1 y
Rituximab	66-86	72% at 1 y
Imatinib	22-79	75%-84% at 1.5 y
Pentostatin	53-56	34%-60% at 1-3 y
Mesenchymal stem cells	50-74	78% at 2 y
Mycophenolate mofetil	26-64	67%-96% at 1 y
mTOR inhibitor	76	72% at 3 y
Interleukin-2	52	Not reported

Tableau 3 - traitements systémiques de seconde intention de la GVHD chronique (Flowers, 2015)

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE), encore appelée PUVA-thérapie a prouvé son efficacité dans le traitement cortico-réfractaire de la GVHD chronique. Il s'agit d'une technique de thérapie cellulaire autologue (44). À chaque séance de PCE, les patients reçoivent un produit cellulaire composé de cellules mononucléées autologues, contenant les cellules pathogènes, traitées par un agent photosensibilisant et un rayonnement UV-A. L'objectif du traitement est d'entraîner une réaction spécifique du système immunitaire modulant l'activité des lymphocytes pathogènes non traités responsables de la pathologie et par conséquent une amélioration des signes cliniques. (45)

Concernant les traitements topiques dans le cadre de la GVHD orale, les recommandations du NIH en fonction des différentes indications sont les suivantes :

▪ **traitement des lésions muqueuses (de type lésions lichénoïdes, érosion, ulcération)** : (46)

Si les lésions sont étendues, des bains de bouche seront préférés. Ils peuvent être à base de corticostéroïdes (SOLUPRED comprimé effervescent à utiliser en bain de bouche ou comprimés à sucer BUCCOBET) ou de Tacrolimus (0,01mg/mL). Garder en bouche 4 à 6 minutes avant de recracher. Attendre 15 minutes avant manger/boire ou de se laver les dents. Répéter 4 à 6 fois par jour.

Si les lésions sont localisées, des gels ou pommades sont utilisés : à base de corticostéroïde (Clobétasol à 0,05% : DERMOVAL, Bétaméthasone DIPROSONE ou fluticasone FLIXOVATE) ou de Tacrolimus à 0,1%. Appliquer sur les lésions au doigt ou avec une gaze 2 à 4 fois par jour. L'utilisation à long terme de Corticostéroïde au niveau des lèvres provoque une atrophie du bord vermillon de celles-ci. Le tacrolimus est donc à privilégier dans cette zone.

Notons que ces traitements topiques ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché pour une application sur les muqueuses buccales (hors BUCCOBET), et les patients doivent être avertis des risques associés à la corticothérapie par voie systémique au long cours dans les cas d'ingestion ou de pénétration transmuqueuse.

Pour les lésions ulcéraires réfractaires aux traitements précédents, des injections intra-lésionnelles de triamcinolone (KENACORT RETARD) ont montré des résultats satisfaisants.

Redding *et coll.* et Treister *et coll.* incluent la photothérapie à UVA (Puvathérapie) ou à UVB endobuccales dans les traitements de seconde intention de la GVHD chronique buccales (47,48).

▪ **traitement de la douleur** :

Elle peut se gérer grâce à la lidocaïne à 2% (en bain de bouche ou en gel) ou par un mélange de lidocaïne+anti-histaminique+hydroxide de magnésium/aluminium en préparation magistrale (31).

D'après Elad *et coll.*, de nombreuses séances de laser CO2 intra-buccal à très faible puissance (1Watt-2à3s/mm²) semblent aussi être un moyen de soulager la douleur des lésions intra-buccales (49).

▪ **traitement de la xérostomie/hyposalivation :**

Les recommandations pour aider à réduire les symptômes de la xérostomie sont de s'hydrater le plus fréquemment possible, d'utiliser des stimulants mécaniques de la sécrétion salivaire (chewing-gums) ou encore des substituts salivaires en sprays (ARTISIAL, SYALINE) ou des comprimés d'anétholtrithione (SULFAREM) mais il faut garder à l'esprit qu'il s'agit de traitement d'appoint dont le service médical rendu reste faible d'après l'HAS (50,51).

Dans les cas plus sévères, en l'absence de contre-indications, la pilocarpine est prescrite, elle semble être plus efficace d'après l'HAS (52).

Encore au stade de recherche, l'électrostimulation intra-orale semble avoir des effets intéressants quant à la stimulation des glandes salivaires (53) ; des études avec un échantillon plus important doivent être entreprises afin de mieux évaluer l'impact de l'électrostimulation intra-orale.

▪ **Atteinte sclérotique et limitation de l'ouverture buccale :**

Dans ce cas, un traitement par voie systémique est nécessaire, il peut être complété par des injections sous muqueuses de corticostéroïdes ou encore des exercices d'étirement par kinésithérapie (46).

i. Traitements auxiliaires :

Des traitements auxiliaires, médicamenteux ou non, se retrouvent dans l'arsenal thérapeutique de la GVHD chronique :

Par exemple, un traitement par corticothérapie au long cours comporte de nombreux effets secondaires tels qu'un gain de poids, une hyperglycémie, une perte de densité osseuse, des myopathies, une augmentation de la tension artérielle etc. Des traitements hypoglycémisants, contre l'HTA ou l'ostéoporose pourront être entrepris en complément d'un régime alimentaire pauvre en sel et en sucre et riche en calcium. Des compléments alimentaires en Calcium et VitD peuvent aussi être prescrits. (39)

Afin d'éviter les complications dues aux infections secondaires, une antibioprofylaxie, des traitements antiviraux et parfois des antifongiques sont prescrits. Des tests sanguins pour diagnostiquer le CMV seront conseillés.

La sécheresse buccale augmentant le risque de caries, des apports en fluor sont recommandés.

Afin d'éliminer les facteurs locaux pouvant aggraver les symptômes de GVH, une hygiène rigoureuse doit être réalisée par le patient. Elle comprend un brossage des dents journalier (pas toujours évident en présence de douleur), en utilisant un dentifrice doux et

fluoré comme par exemple ceux destinés aux enfants (car les dentifrices mentholés pour adultes provoquent des brûlures), des contrôles réguliers chez le dentiste doivent être entrepris tous les 6 à 12 mois et pour finir, afin de protéger les lèvres, utiliser des baumes à lèvres avec protection anti-UV (2).

ii. Pronostics et résultats :

Il semblerait que 50% des patients atteints de GVHD chronique ont guéri dans les 7 ans après le début du traitement systémique, que 10 % d'entre eux ont dû poursuivre le traitement systémique plus de 7 ans et que les 40% restants ont, soit développé des récurrences malignes, soit sont décédés dans cette période de 7 ans (39).

2.2.5 Complications à long terme – transformations carcinomateuses :

Des complications tardives, notamment des transformations malignes peuvent survenir des années après le diagnostic de GVHD et son traitement.

En l'occurrence, 2 à 6% des patients ont développé une seconde tumeur solide 10 ans après la transplantation et 6 à 13% 15 ans après. Un tiers de ces tumeurs solides étaient des carcinomes épidermoïdes (50% au niveau cutané et 50% au niveau buccal) (4).

Les facteurs de risques associés au développement de ces carcinomes épidermoïdes secondaires ont été clairement établis (5) : on retrouve les antécédents de GVHD chronique, les patients masculins, les irradiations corps entier hautes doses au moment du conditionnement et l'âge élevé du patient au moment de la greffe.

Les mécanismes proposés pour expliquer cette augmentation du risque de développer un carcinome épidermoïde secondaire sont à la fois l'inflammation liée à la GVHD chronique, la mutagénèse impliquée par les radiothérapies et chimiothérapies, l'immunosuppression prolongée pour traiter la GVHD chronique, les infections virales et oncogéniques dues au HPV (54), les dysfonctions immunologiques primaires (le risque est plus élevé pour un patient ayant eu une leucémie ou une anémie aplasique ou de Fanconi (55)).

2.3 Carcinomes épidermoïdes et leurs états précurseurs (Dysplasies)

Nous venons de voir que le carcinome épidermoïde est une complication tardive de la GVHD chronique. Pour une meilleure compréhension de notre étude, il nous paraît important de lui dédier une partie. (56)

2.3.1 Facteurs carcinogènes

Parmi les facteurs carcinogènes connus, nous pouvons distinguer les facteurs exogènes de type chimique (tabac et alcool), physique (rayons UV, radiations ionisantes, brûlures), ou infectieux (HPV) et les facteurs endogènes de nature génétique, immunologique ou inflammatoire chronique (comme la GVHD chronique).

Ces facteurs agissent sur la muqueuse buccale pendant de nombreuses années, entraînant de façon progressive des altérations du génome cellulaire qui n'ont pendant longtemps aucune expression clinique ou histologique. Après cette période de latence, des modifications de la muqueuse apparaissent, elles sont en premier lieu uniquement décelables à l'examen histologique pour devenir ensuite cliniquement perceptibles. Elles acquièrent progressivement des caractères de malignité de plus en plus élevées, se traduisant histologiquement par les termes de dysplasies épithéliales plus ou moins sévères. Enfin, certaines finissent par passer au stade de carcinome épidermoïde invasif.

2.3.2 Histopathologie

La dysplasie épithéliale est constituée par une prolifération de kératinocytes tumoraux provenant d'une dégenescence des kératinocytes normaux marqués par l'apparition d'anomalies architecturales, d'altérations cytologiques et de mitoses anormales. Ces anomalies sont en général accompagnées d'un infiltrat inflammatoire réactionnel du chorion. On distingue les *dysplasies légères* où les altérations sont limitées au tiers de l'épaisseur de l'épithélium, les *dysplasies moyennes* lorsqu'elles sont limitées au tiers moyen et les *dysplasies sévères* pour le tiers profond. On parle de *carcinome in-situ* lorsqu'elles occupent la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

Au stade suivant de *carcinome épidermoïde invasif*, les kératinocytes tumoraux envahissent et détruisent progressivement les tissus sous-jacents (chorion, sous-muqueuse, plan musculaire) qui sont remplacées par du tissu épithélial tumoral accompagné par un stroma conjonctif réactionnel qui en assure la nutrition.

Les carcinomes épidermoïdes sont d'autant plus *différenciés* que leur architecture et l'aspect de leurs cellules se rapprochent de ceux d'un épithélium normal. Ils sont dits *matures* lorsque leurs cellules produisent de la kératine.

La cohésion entre les kératinocytes tumoraux étant réduite, certaines cellules peuvent se détacher de la tumeur primitive et migrer par voie lymphatique pour donner les fréquentes métastases ganglionnaires cervicales ou plus rarement par voie hématogène pour former des métastases à distance.

2.3.3 Description anatomo-clinique

L'examen histologique est indispensable pour affirmer le diagnostic de dysplasie, encore faut-il que la zone de biopsie ait été judicieusement choisie, ce qui peut être difficile car dans certains cas, la muqueuse est d'aspect normal. La plupart du temps, les zones à biopser seront une leucoplasie, une érythroleucoplasie ou bien un érythème persistant.

Les carcinomes épidermoïdes invasifs peuvent être découverts fortuitement aux cours des soins dentaires. En effet, les malades ne consultent que très tardivement pour la tumeur elle-même car elle peut rester très longtemps indolore, ils ne décrivent qu'une simple gêne, un saignement ou l'apparition d'une adénopathie cervicale. L'aspect clinique des carcinomes épidermoïdes invasifs est évocateur : on retrouve fréquemment une forme dite ulcéro-végétante, il s'agit d'une ulcération limitée par des bords surélevés au fond granuleux ou végétant, indurée à la palpation, avec parfois des granulations blanchâtres de kératine, des zones d'hémorragie ou de nécrose.

Ils se localisent principalement au niveau de la langue, mais aussi des lèvres, du plancher buccal, de la joue, des muqueuses vestibulaires, du palais ou encore des gencives.

2.3.4 Traitement et pronostic

Les dysplasies épithéliales sont des lésions d'évolution lente et le passage au carcinome invasif s'étend sur 5 à 10 ans en moyenne. Leur stabilisation ou régression spontanée sont rares et concernent uniquement les dysplasies légères.

- Une biopsie montrant une dysplasie modérée ou sévère est l'indication d'une excision complète avec contrôle histologique de toute la pièce et de ses bords à la recherche d'une micro-invasion.

- Si la biopsie montre qu'il s'agit d'une dysplasie légère ou si le patient présente des contre-indications à la chirurgie, il est préférable d'adopter une attitude moins agressive à savoir un traitement local par rétinoïdes ou corticoïde ou une simple surveillance.

Au stade de carcinome épidermoïde invasif, le traitement chirurgical est essentiel, il consiste en une exérèse large avec des marges de sécurité suffisantes, contrôlées par examen histologique extemporané au besoin. Les traitements par radiothérapie et chimiothérapie sont complémentaires à la chirurgie ou sont des thérapeutiques palliatives des tumeurs inopérables.

Le pronostic du carcinome épidermoïde invasif dépend de certaines particularités histologiques (degré de différenciation, importance des atypies cellulaires...) mais il est surtout lié au siège de la tumeur, à sa taille, à l'existence ou non d'un envahissement osseux, au nombre et aux sièges d'éventuelles métastases ganglionnaires mais aussi à l'âge et à l'état de santé du malade.

Le système TNM (T pour la tumeur, N (*Node*) pour les ganglions métastatiques, M pour les métastases par voie hématogène) est utilisé par les chirurgiens pour classer les carcinomes épidermoïdes buccaux selon des critères purement cliniques. (**Annexe 2**)

3 MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective concernant 13 patients atteints de lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec des antécédents de GVHD chronique. Ces patients ont tous été suivis en consultation de pathologies de la muqueuse buccale dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de 2004 à 2016.

3.1 Objectifs

L'objectif était de décrire et d'étudier :

- ✓ les caractéristiques générales des patients
- ✓ l'histoire de la GVHD chronique et son traitement
- ✓ l'apparition des lésions dysplasiques et carcinomateuses et leurs signes cliniques
- ✓ leurs évolutions et les éventuelles récurrences
- ✓ leurs traitements
- ✓ la survie des patients

3.2 Sélection de la population étudiée

3.2.1 Critères d'inclusion

Les patients étaient tous atteints de GVHD Chronique vus et suivis en consultation de pathologie de la muqueuse buccale du service d'odontologie du CHU de Bordeaux entre 2004 et 2016 par le Professeur Fricain.

La présence de dysplasie ou le diagnostic de carcinome épidermoïde buccal (CEB) a été posé par un examen anatomopathologique d'une biopsie buccale.

3.2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude les patients n'ayant pas été suivis en intégralité par le Professeur Fricain dès le diagnostic de leur dysplasie ou carcinome épidermoïde.

3.3 Recueil des données

Les patients ont été retrouvés à partir des compte rendus de biopsies réalisées entre janvier 2004 et juin 2016.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers d'hématologie au sein du service d'hématologie de l'hôpital Haut-Lévêque, des dossiers d'odontologie au sein du PQR de Pellegrin ainsi que des photographies buccales réalisées en consultation par le Pr. Fricain.

Les informations recueillies pour chaque patient ont été les suivantes :

- Caractéristiques des patients :
 - sexe
 - âge au moment du diagnostic de CEB/dysplasie
 - pathologie hématologique initiale
 - co-morbidités, antécédents
 - consommation de tabac et d'alcool

- Données sur l'allo-CSH :
 - âge lors de la greffe
 - traitement avant l'allo-CSH
 - greffe apparentée ou non ?
 - histocompatibilité ?
 - type de conditionnement (myéloablatif ou non myéloablatif)

- Histoire de la GVHD chronique :
 - traitement prophylactique GVHDA
 - antécédent de GVHD aiguë
 - temps d'apparition de la GVHDc après la greffe
 - localisation des lésions de GVHDc
 - type de lésion
 - sites autres que la muqueuse buccale de GVHDc (peau, yeux, foie, poumon...)
 - score de sévérité global et buccal de la GVHDc
 - score de Lee
 - traitements par voie systémique et traitements locaux.

- L'apparition des lésions dysplasiques et carcinomateuses (CEB):
 - temps d'apparition de dysplasie ou de CEB après le diagnostic de GVHDc et la greffe

- descriptions détaillées des lésions de CEB et Dysplasie au moment du diagnostic :
 - localisation
 - stade (pour les CEB) au moment du dg / système TNM
 - uni ou multifocal
 - taille
 - aspect clinique (kératosique ou non, plaque, ulcération, hypertrophie, bulle, vésicule, macule, papule, pseudo-membraneuse, érosion, érythémateux, nodulaire, croûte...)
 - couleur
 - douleur
- traitement mis en œuvre
- réponse aux traitements
- récurrence des carcinomes invasifs : sur le même site ? ou site différent ? temps de récurrence par rapport au diagnostic ? histologie ? traitement ?
- taux de survie à 5 ans (courbe de Kaplan-Meier)
- survie sans récurrence
- temps de suivi total depuis l'allo-CSH

Une autorisation préalable auprès du Comité de Protection de Personnes du Sud-Ouest a été demandée sous la référence CPP : DC 2016/17. Elle a été acceptée le 27 janvier 2016 dans la mesure où les données personnelles sont rendues anonymes. (**Annexe 3**)

4 RESULTATS

4.1 Description générale de la population

Treize patients allogreffés au sein du CHU de Bordeaux présentant un carcinome épidermoïde ou une dysplasie orale avec des antécédents de GVHD chronique buccale ont été inclus.

Ils ont été suivis sur une durée moyenne de 11 ans à compter de l'allogreffe (le suivi s'étendant de 3 à 19 ans).

Le suivi des lésions buccales (de la GVHD chronique aux transformations carcinomateuses) a été effectué par le même praticien, le Professeur Fricain, au sein du service de dermatologie et de pathologie buccale du CHU de Bordeaux. Parmi eux, 7 patients ont été diagnostiqués à un stade de dysplasie épithéliale et 6 l'ont été à un stade avancé de carcinome épidermoïde.

Le **tableau 4** résume les caractéristiques générales des 13 patients de l'étude.

Patient n°	Sexe	Pathologie hématologique	co-morbidités/ATCD	Tabac (Paquets-année)	Alcool (g/semaine)
1	F	Leucémie Lymphoïde Chronique	hépatite auto-immune, diabète ID, HTA, BPCO	30 PA (sevrée)	0
2	M	Leucémie Aiguë Myéloïde	∅	0	40
3	M	Leucémie Aiguë Myéloïde	∅	0	0
4	F	Myélomes Multiples	pneumocystose, insuffisance cardiaque et rénale, HTA	0	0
5	M	Leucémie Aiguë Lymphoïde	BPCO, emphysème pulmonaire, fracture de la mâchoire	35 PA (actif)	100
6	M	Leucémie Aiguë Myéloïde	∅	23 PA (sevré)	0
7	M	Leucémie Lymphoïde Chronique	∅	45 PA (sevré)	<20
8	M	Leucémie Myéloïde Chronique	∅	0	0
9	M	Leucémie Myéloïde Chronique	∅	0	0
10	M	Leucémie Aiguë Myéloïde	∅	0	<20
11	M	Lymphome non Hodgkinien	HTA	0	0
12	M	Lymphome non Hodgkinien	∅	0	0
13	M	Myélomes Multiples	∅	20 PA (sevré)	0

Tableau 4 - Caractéristiques générales des patients de l'étude (F : Féminin, M : Masculin, ID :

Insulino-dépendant, HTA : Hypertension Artérielle, BPCO : BronchoPneumopathie Chronique

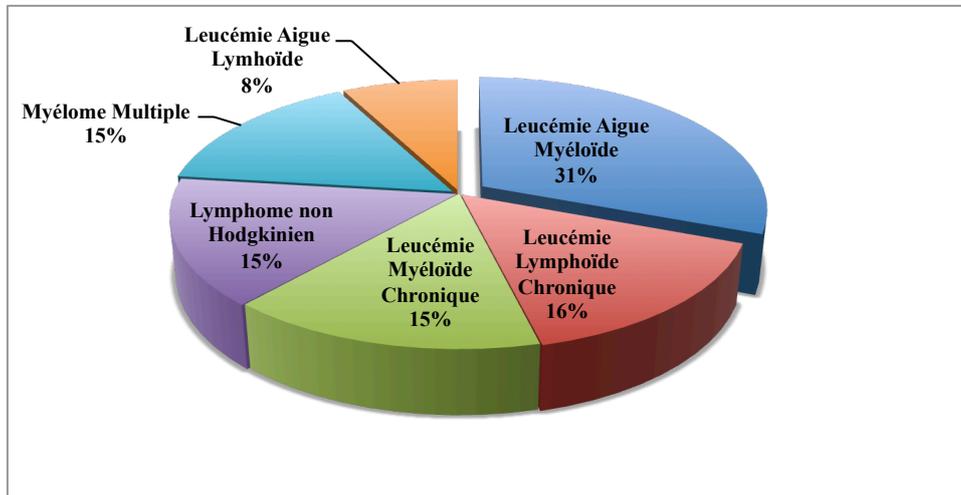
Obstructive, PA : Paquet-Année, NR : Non Renseigné)

4.1.1 Sexe :

Le sex-ratio de 5,5 :1 montre une nette prédominance masculine, avec 11 hommes et 2 femmes.

4.1.2 Pathologie hématologique initiale :

La pathologie la plus fréquente était la leucémie aiguë myéloïde avec 4 cas soit 31% devant la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie myéloïde chronique, les myélomes multiples et les lymphomes non Hodgkinien (respectivement 2 cas soit 15%) et la leucémie aiguë lymphoïde diagnostiquée chez un seul patient, représente 8% des pathologies hématologiques (**Graphique 1**).



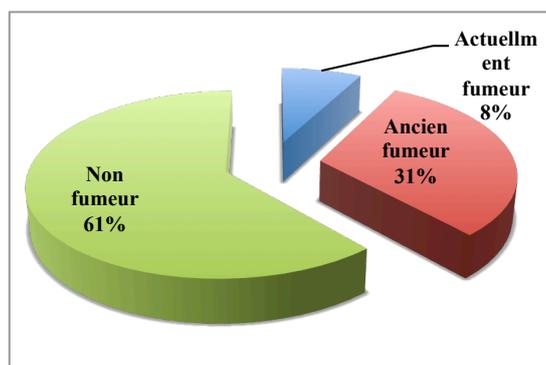
Graphique 1 - Répartition des pathologies hématologiques initiales

4.1.3 Co-morbidités et antécédents :

Neufs patients soit 69% ne présentaient aucun antécédent médical ni chirurgical (hormis leur pathologie hématologique) alors que 31% des patients présentaient des antécédents cardiaques, hépatiques, pulmonaires ou rénaux.

4.1.4 Consommation d'alcool et de tabac :

Plus de la moitié des patients n'avaient jamais consommé de tabac (61%) et 31% d'entre eux étaient des anciens consommateurs sevrés au moment du diagnostic. Seul un patient était encore fumeur au moment du diagnostic (**Graphique 3**).



Graphique 2 - Proportions des fumeurs, anciens fumeurs et non fumeurs

Concernant la consommation d'alcool, la majorité de ces patients (85%) n'étaient pas des consommateurs réguliers d'alcool (c'est-à-dire que leur consommation ne dépassait pas 20g, soit 2 verres par semaine).

4.2 L'allogreffe de CSH

Les données des patients concernant leur allogreffe ont été résumées dans le **tableau 5**.

Patient n°	Age lors de la greffe	Apparentée	Histocompatibilité	Conditionnement	Traitements avant l'allo-CSH
1	52 ans	non	10/10 (phéno-identique)	CIR (endoxan/fluda/ICT 2Gy)	Chimiothérapie
2	36 ans	non	9/10 (1Bmismatch)	CIR (busulfan/fluda/ICT 2Gy)	Chimiothérapie et Autogreffe
3	43 ans	non	<10/10	CIR (fluda/ICT 2Gy)	Chimiothérapie et Autogreffe
4	51 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	myéloablatif (endoxan/ICT10Gy)	Chimiothérapie
5	37 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	myéloablatif (endoxan/vp15/8Gy)	Chimiothérapie classique puis Imatinib (Thérapie ciblée)
6	40 ans	non	10/10 (phéno-identique)	CIR (busulfan/endoxan)	Chimiothérapie
7	46 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	myéloablatif (endoxan/ICT10Gy)	Chimiothérapie et Autogreffe
8	50 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	CIR (fluda/ida et aracytine)	Traitement par interférons et Autogreffe
9	37 ans	non	9/10 (1C mismatch)	CIR (fluda/melphalan/ICT 2Gy)	Chimiothérapie et Autogreffe
10	38 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	Myéloablatif (endoxan/ICT 14Gy)	Chimiothérapie
11	45 ans	oui	10/10 (génénoidentique)	CIR (Busulfan/fluda/ICT 2Gy)	Chimiothérapie et Autogreffe
12	62 ans	non	10/10 (phéno-identique)	CIR (Fluda/Busulfan)	Chimiothérapie et Autogreffe
13	57 ans	oui	10/10 (généno-identique)	CIR (Fluda/Busulfan)	Chimiothérapie et Autogreffe

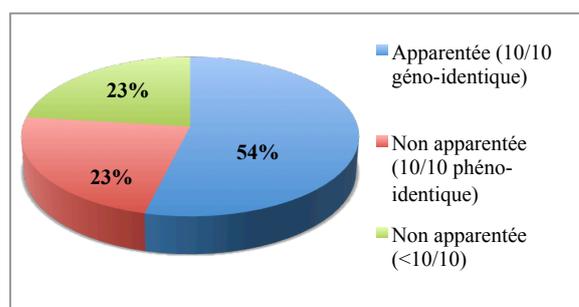
Tableau 5 - caractéristiques des patients concernant l'allo-CSH (CSP : cellules souches périphériques - CIR : Conditionnement à Intensité Réduit – fluda : fludarabine – ida : idarubicine - ICT : Irradiation Corporelle Totale – Gy : Grays)

4.2.1 Age lors de la greffe :

La moyenne d'âge des 13 patients lors de la greffe était de 45,7 ans, avec des extrêmes allant de 36 à 62 ans (écart type : 8,3).

4.2.2 Caractéristiques de l'allogreffe :

Pour 54% des patients, le donneur était un frère ou une sœur géno-identique. Les autres ont bénéficié de donneurs issus de fichiers dont la moitié d'entre eux étaient phéno-identiques au receveur (**Graphique 3**)



Graphique 3 - Liens et histocompatibilités entre donneurs et receveurs lors de l'allogreffe

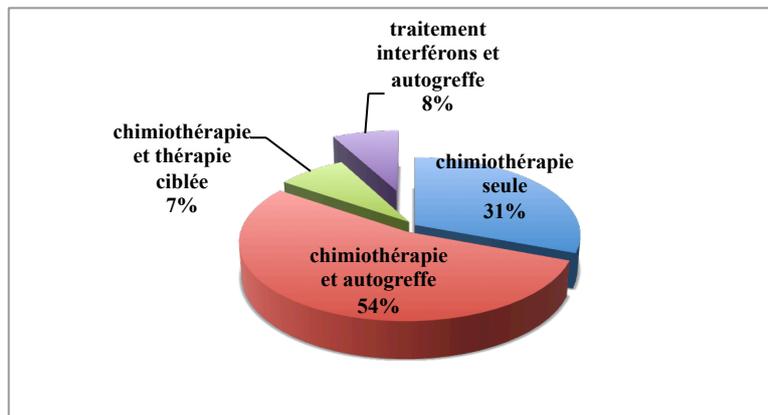
4.2.3 Conditionnement :

Le conditionnement variait selon la pathologie et le terrain. 33% des patients avaient reçu un conditionnement myéloablatif avec une irradiation corporelle totale de 8 à 10Gy.

La majorité des patients, soit 69%, avaient reçu un conditionnement à intensité réduite incluant pour plus de la moitié d'entre eux une irradiation corporelle totale de 2Gy.

4.2.4 Traitements mis en place avant l'allogreffe :

Dans le cadre du traitement de leur pathologie hématologique initiale, la grande majorité des patients (soit 12 patients sur 13) a bénéficié d'une chimiothérapie préalable à l'allo-CSH. Plus de la moitié des patients allogreffés avaient déjà bénéficié d'une ou plusieurs autogreffes en amont. Plus rarement, un traitement par thérapie ciblée ou interférons leur avait été associé (**Graphique 4**).



Graphique 4 - Traitements reçus avant l'allo-CSH

4.3 L'histoire de la GVHD chronique

Le **tableau 6** rassemble les données sur l'histoire de la GVHD chronique.

Patient n°	Prévention GVHa	GVHa	Score sévérité globale/localisations	Temps d'apparition GVHc buccale	Localisations	Type de lésions	Score sévérité buccale (NIH)	Score de Lee	Traitements locaux	Traitements systémiques (durée)
1	Co et MMF	oui	SEVERE peau, yeux, poumons, bouche	7 mois	langue + joues	ulcérations	3	6	BB Co, puis Tac spray Co	Co(4ans) MMF(4ans) Tac (2ans)
2	CsA et Mtx	oui	MODEREE peau, yeux, foie, bouche	9 mois	Ensemble muqueuse + lèvres	lésions lichénoides + hyposialie	2	3	BB Co crème Dco Sulfarlem	CsA (1an) MMF (5ans)
3	CsA et MMF	oui	SEVERE peau, yeux, foie, bouche, génitale	3 mois	Ensemble muqueuse + lèvres	lésions lichénoides + hyposialie + ulcérations	2	9	BB Co BB Tac crème Dco Artisial	CsA (3ans) Co (3ans)
4	CsA	oui	SEVERE peau, yeux, foie, bouche, poumons	24 mois	joues + langue	ulcérations + érythème	2	4	crème Dco BB Tac Pilocarpine	Co (5ans)
5	CsA et Mtx	non	SEVERE peau, yeux, bouche, foie, neuro	5 mois	ensemble muqueuse	lésions lichénoides érosives + ulcération	3	9	puvathérapie endo-buccale, BB Tac glossettes Co Lidocaine	Co (8,8ans) CsA (2,8ans) Aza (5,3ans)
6	CsA et Mtx	oui	MODEREE peau, bouche, génitale	8 mois	Ensemble muqueuse + lèvres	lésions lichénoides	2	3	BB Tac crème Dco	Co(2,5ans) CsA(4ans)
7	CsA	non	MODEREE peau, yeux, foie, pulmonaire	24 mois	Ensemble muqueuse + lèvres	lésions lichénoides + hyposialie	2	3	BB Co crème Dco Sulfarlem	Co(0,5an) CsA (1an)
8	CsA et Mtx	oui	LEGERE peau, yeux, bouche	12 mois	langue	kerratose verruqueuse + hyposialie	1	1	BB Co Sulfarlem	CsA (1an) et Aza (10ans)
9	CsA et Mtx	non	SEVERE Peau, yeux, bouche, foie	5 mois	Ensemble muqueuse + lèvres	Lésions lichénoïde+ ulcération+ atrophie+ hyposialie	3	9	BB Co Crème Dco Crème Tac Sulfarlem	CsA (0,3an), Co (2ans), MMF (2ans), PEC
10	CsA	NR	SEVERE Peau, yeux, foie, poumons	NR	Lèvre et gencive	Lésions lichénoïde + hyposialie	2	3	BB Co Crème Dco Sulfarlem	CsA (3ans) Aza (9ans) Co (3ans)
11	CsA et Mtx	non	MODEREE Peau, bouche, yeux	10 mois	Joues, gencives, langue	Lésion lichénoïde+ ulcération+ érosion+ Trismus+ hyposialie	2	9	BB Co BB Tac Sulfarlem	CsA (9ans), Co (16ans), MMF (16ans)
12	CsA	non	LEGERE Peau, bouche, yeux	5 mois	Ensemble muqueuse	Lésions lichénoides + hyposialie	1	3	BB Co	CsA(1,2ans) Si (0,5an)
13	CsA	non	MODEREE Peau, yeux, bouche, génitale, poumons, foie	8 mois	Joue et lèvre	Lésions lichénoides	1	2	/	CsA (0,25an) Co (1an)

Tableau 6 - L'histoire de la GVHD chronique (NIH : National Health of Institute – BB : Bains de bouche - Co : Corticostéroïde - CsA : Ciclosporine A - MMF : Mycophenolate Mofetil - Aza : Azathioprine - Tac : Tacrolimus - DCo : Dermocorticoïde - Mtx : Méthotrexate - PEC : PhotoChimiothérapie Extracorporelle – Si : Sirolimus – NR : Non Renseigné)

4.3.1 La GVHD aiguë et ses traitements préventifs

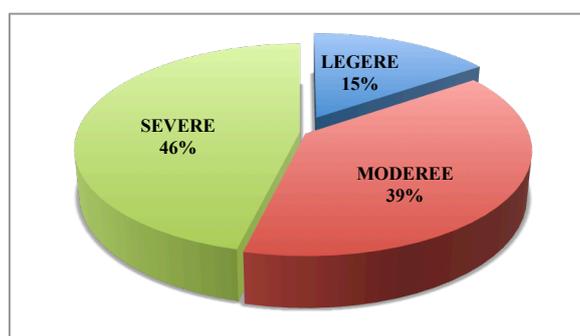
Tous les patients ont reçu une prophylaxie de la GVHD aiguë, le traitement préventif majoritairement utilisé était la Ciclosporine A (dans 92% des cas) associé dans plus de la moitié des cas au méthotrexate. Elle était plus rarement utilisée seule ou avec du mycophénolate-mofétil.

Ces traitements préventifs n'ont pas permis d'éviter l'apparition de la GVHD aiguë dans la majorité des cas. En effet, pour la moitié des patients, la GVHD chronique a fait suite à une GVHD aiguë. Pour les autres, la GVHD chronique est apparue *de-novo*.

4.3.2 La GVHD chronique, ses localisations et son score de sévérité globale

Les patients qui étaient atteints de GVHD chronique buccale présentaient tous des signes cutanés. La majorité d'entre eux, soit 92% souffraient aussi des signes de GVHD oculaire, mais aussi hépatique et pulmonaire dans 62% et 38% des cas respectivement. Plus rarement, la muqueuse génitale ou le système neurologique pouvaient aussi être touchés.

En utilisant l'échelle d'évaluation globale de la sévérité de la GVHD chronique établie lors de la conférence du consensus du NIH, on s'aperçoit que seuls 2 patients sur 13 présentaient une GVHD globale dite légère. 5 patients étaient atteints de GVHD globale modérée et 6 d'une GVHD sévère (**Graphique 5**)



Graphique 5 - Scores de sévérité globale de la GVHD chronique (échelle d'évaluation du NIH)

4.3.3 La GVHD chronique orale, ses localisations, ses expressions cliniques et ses scores de sévérité locaux

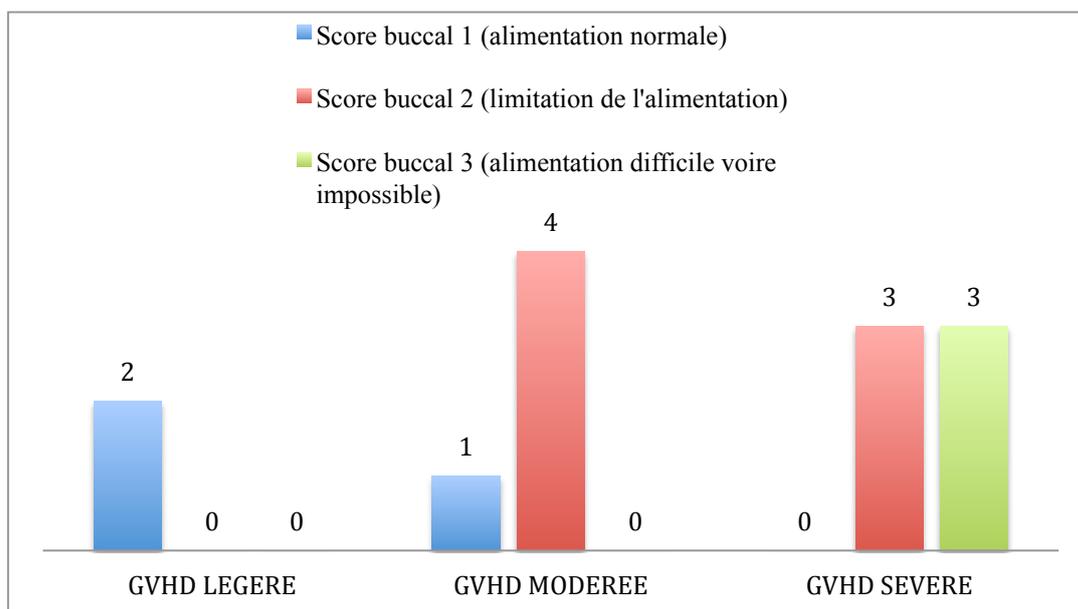
La GVHD chronique orale s'est manifestée en moyenne 10 mois après l'allogreffe (entre 3 mois et 2 ans). Concernant sa localisation, la langue et les joues étaient atteintes dans

presque tous les cas (11 sur 13). Le palais et les lèvres étaient aussi fréquemment touchés (respectivement dans 54% et 46% des cas). On retrouvait des lésions de GVHD sur les gencives chez 4 patients ou spécifiquement sur les muqueuses vestibulaires chez 1 patient sur 13.

On y observait majoritairement des lésions lichénoïdes et des ulcérations (dans respectivement 77% et 46% des cas). Plus rarement, un érythème était retrouvé.

Plus de la moitié des patients souffraient d'hyposialie (62%).

Le **Graphique 6** nous montre que le score de sévérité buccal est étroitement lié au score de sévérité globale de la GVHD.

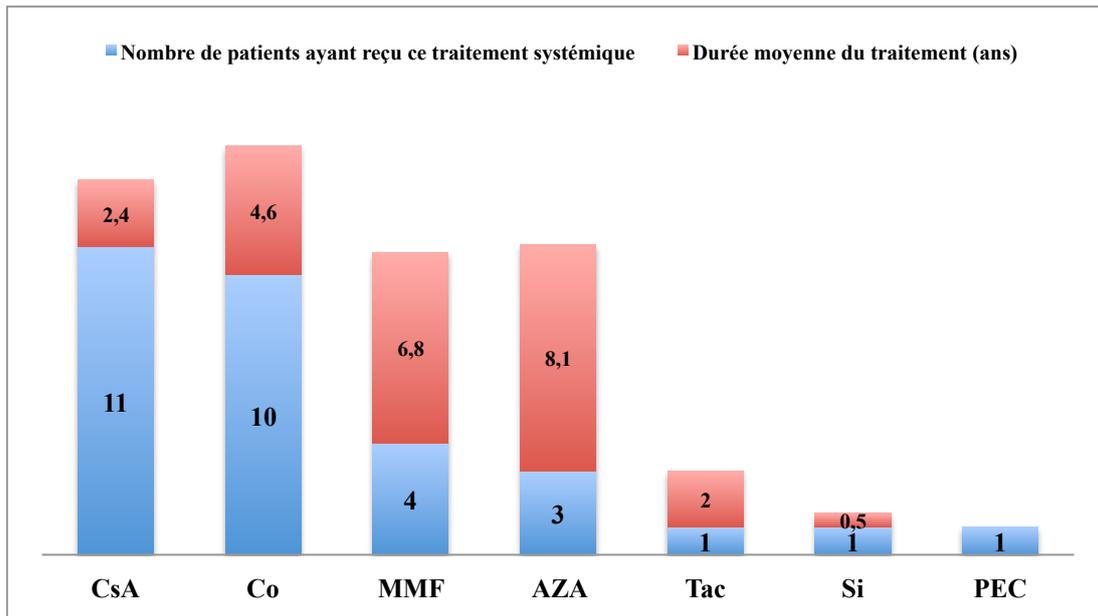


Graphique 6 - Scores de sévérité buccaux en fonction des scores de sévérité globaux.

4.3.4 Les traitements locaux et systémiques

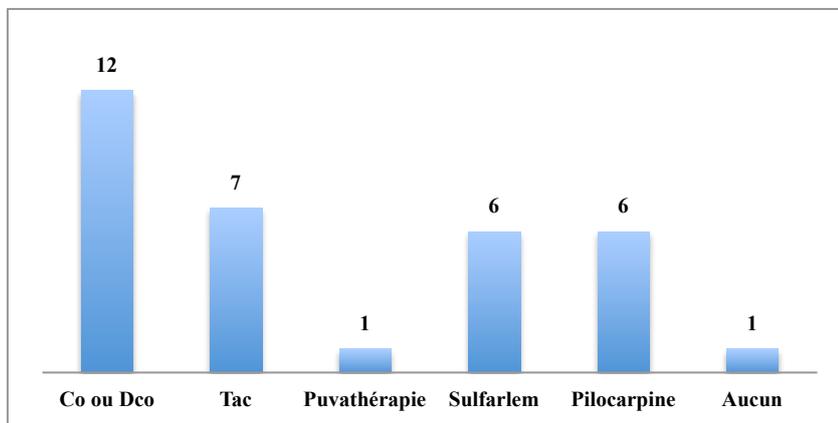
Tous les patients ont reçu un traitement par voie systémique comprenant en grande majorité de la cyclosporine A (pour 85% d'entre eux) associé ou non à des corticostéroïdes (77%). Les durées moyennes de prescription sont longues, en moyenne 2,4 ans pour la cyclosporine A et 4,6 ans pour les corticostéroïdes. 31% des patients ont reçu un traitement comprenant du micofénolate-mofétil (MMF) pendant plus de 6 ans et 23% d'entre eux un traitement à base d'azathioprine pendant 8 ans en moyenne. La photo-chimiothérapie extracorporelle, le tacrolimus, et le sirolimus ont été prescrits de manière anecdotique.

(Graphique 7)



Graphique 7 - Proportion de patient par type de traitement systémique et durée moyenne de prescription. (Co : Corticostéroïde - CsA : Ciclosporine A - MMF : Mycophenolate Mofetil - Aza : Azathioprine - Tac : Tacrolimus – Si : Sirolimus – PEC : PhotoChimiothérapie Extracorporelle)

Tous les patients, excepté un, ont reçu un traitement local. Celui-ci était à base de corticostéroïde, sous la forme de bain de bouche, de glossette, de spray ou de crème dermocorticoïde. A celui-ci s'ajoute pour 54% des patients un traitement à base de tacrolimus, lui aussi en bain de bouche, spray ou crème. Un patient a bénéficié de puvathérapie endo-buccale et les patients souffrant d'hyposialie ont reçu un traitement à base de pilocarpine ou de Sulfarlem. **(Graphique 8)**



Graphique 8 - Prescription des traitements topiques (Co : Corticostéroïde (bain de bouche ou spray)– Dco : Dermocorticoïde (crème) – Tac : Tacrolimus (bain de bouche ou crème)).

4.4 Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses

Les données sur les lésions dysplasiques et carcinomateuses sont répertoriées dans le **tableau 7**.

Patient n°	Age lors du dg	Diagnostic histologique	Temps : allo-CSH → dg CEB/dysplasie	Stade/ TNM (CEB)	Uni/ Multi-focal	Localisation	Taille	Aspect clinique	Doulour	Traitement
1	54ans	Dysplasie modérée	2ans	/	unifocal	Langue (face dorsale) <i>Idem GVHc</i>	Environ 10 x 30 mm	Lésion érythroleucoplasiques zones d'atrophie	non	Laser CO2
2	39ans	Dysplasie sévère	3,1ans	/	unifocal	Muqueuse vestibulaire (a/n 37) <i>idem GVHc</i>	10 x 5 mm	Lésion érythroleucoplasique	non	Exérèse
3	46ans	Carcinome épidermoïde différencié kératinisant, micro-infiltrant	3ans	Stade 1 T1N0 M0	unifocal	Langue (bord latéral) <i>Idem GVHc</i>	17x12mm	lésion érythroplasique petite ulcération zone d'atrophie	oui	Exérèse + marges
4	56ans	Dysplasie légère	4,5ans	/	unifocal	Langue (bord latéral) <i>Idem GVHc</i>	Env. 10 x 10mm	lésion « en mosaïque » : plage érythémateuse semée de points de kératose blancs	non	Contrôle
5	48ans	Carcinome épidermoïde différencié, non-invasif	10,8ans	stade 1 T1N0 M0	unifocal	Lèvre inférieure	14mm grand axe	lésion kératosique crouteuses	NR	Exérèse +marges (vermillonectomie)
6	43ans	Dysplasie sévère	3ans	/	bifocal	Lèvre supérieure et inférieure <i>Idem GVHc</i>	2x3mm et 6x6mm	lésions kératosiques crouteuses	non	Exérèse +marges de 2mm
7	50ans	Dysplasie modérée	4,5ans	/	unifocal	Lèvre inférieure droite <i>Idem GVHc</i>	10x20mm	Lésion kératosique inhomogène	NR	Contrôle
8	56ans	Carcinome épidermoïde différencié, kératinisant, infiltrant	6,5ans	Stade 1 (T1N0 M0)	unifocal	Langue (apex, face dorsale) <i>Idem GVHc</i>	5mm grand axe	Plaque kératosique légèrement végétante	oui	Radiothérapie puis Exérèse + marges
9	45ans	Carcinome épidermoïde différencié kératinisant et infiltrant	5,5ans	Stade 1 (T1N0 M0)	unifocal	Lèvre inférieure <i>Idem GVHc</i>	6 mm grand axe	Lésion kératosique crouteuse avec ulcération Et zone érosive	oui	Exérèse +marges (vermillectomie)
10	54ans	Carcinome épidermoïde modérément différencié, invasif	13ans	Stade 1 (T1N0 M0)	unifocal	Gencive (papille 43-44) <i>Idem GVHc</i>	4x5mm	Micro lésions érosives	oui	Exérèse +marges
11	60ans	CIS	15,8ans	/	unifocal	Langue (face dorsale) <i>Idem GVHc</i>	15x10mm	Lésion érythroleucoplasique petites ulcérations et zone d'atrophie	NR	Exérèse +contrôle
12	63ans	Carcinome épidermoïde moyennement différencié, invasif, mature, kératinisant	1,3ans	Stade 1 (T1N0 M0)	unifocal	Gencive (de la tubérosité maxillaire) <i>Idem GVHc</i>	15mm grand axe	Ulcérations légèrement végétantes Plage érythémateuse voisine	oui	Exérèse +marges
13	70ans	CIS	13,5ans	/	unifocal	Lèvre inférieure <i>Idem GVHc</i>	30 mm de grand axe	Lésion crouteuse sur fond de leucoplasie	non	Laser CO2

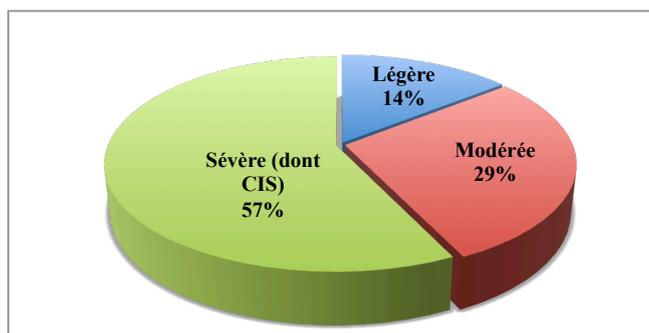
Tableau 7 - Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses. (Dg : diagnostic – CEB : Carcinome Epidermoïde Buccal – TNM : Tumeur, Ganglion, Métastase, voir Annexe 2 – NR : Non Renseigné)

4.4.1 Age des patients lors du diagnostic de dysplasie ou de CEB :

L'âge moyen des patients au moment de ce diagnostic était de 52,6 ans, avec des extrêmes allant de 39 à 70 ans (écart type : 8,7).

4.4.2 Lésions dysplasiques :

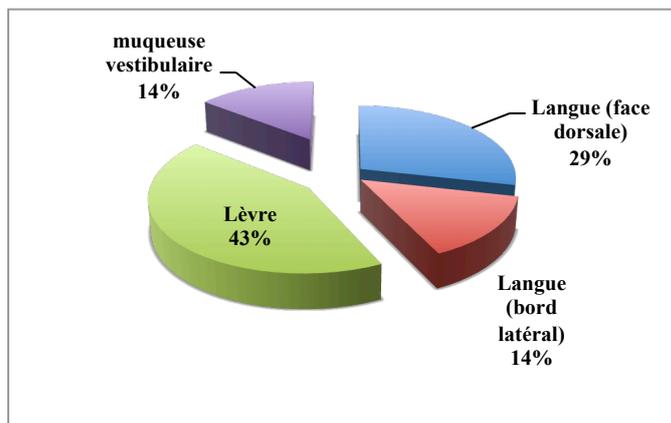
Pour les 7 patients atteints de dysplasies, l'histologie montre que pour la moitié d'entre eux le diagnostic a eu lieu au stade de dysplasie sévère (dont un au stade de carcinome in-situ). Deux patients ont été diagnostiqués au stade dysplasie modérée et un au stade de dysplasie légère (**Graphique 9**).



Graphique 9 - Fréquence du stade des dysplasies au moment du diagnostic

Les transformations dysplasiques sont apparues en moyenne 6 ans et demi après l'allogreffe de CSH.

Il s'agit principalement à 83% de lésions unifocales touchant principalement la langue (pour 3 patients), mais aussi la lèvre inférieure, supérieure et la muqueuse vestibulaire. Dans tous les cas, il s'agit des sites précédemment atteints par les lésions de GVHc. (Graphique 10)



Graphique 10 - Localisation des dysplasies

Au niveau de la langue, les lésions sont d'aspect érythroleucoplasique, c'est-à-dire qu'on y retrouve des plaques kératosiques de tailles, formes et d'épaisseurs irrégulières associées à un érythème plus ou moins marqué. On note des zones d'atrophie plus ou moins importantes et dans le cas le plus sévère on peut apercevoir de petites ulcérations (**Figures 11-A,B,C**). Au niveau de la muqueuse vestibulaire, ce type de lésion érythroleucoplasique est retrouvé (**Figure 12**). Lorsqu'elles se situent sur les lèvres, les dysplasies prennent des formes de plaques de leucokératoses plus ou moins épaisses et étendues, d'aspect crouteuses (**Figure 13-A,B,C**).



Figure 11 - Lésions dysplasiques au niveau de la langue. A : patient n°1, Dysplasie modérée - B : patient n°4, Dysplasie légère - C : patient n°11, Carcinome In Situ. Photographies JC Fricain.



Figure 12 - Lésion dysplasique de la muqueuse vestibulaire. Patient n°2, Dysplasie sévère. Photographie JC Fricain.



Figure 13 - Lésions dysplasiques au niveau des lèvres. A : Patient n°6, Dysplasie sévère, B : Patient n°7, Dysplasie modérée, C : Patient n°13, carcinome In Situ. Photographies JC Fricain.

Pour 5 patients, les lésions étaient non douloureuses. Pour les deux autres, l'évaluation de la douleur n'a pu être recueillie.

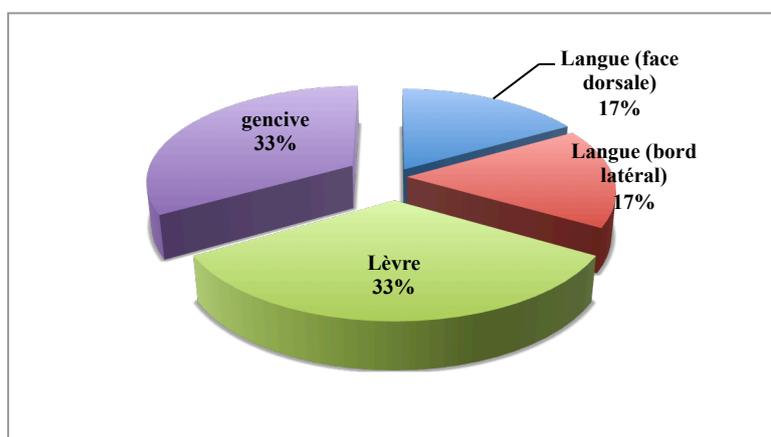
Les traitements mis en place ont été pour 3 patients présentant des dysplasies sévères une exérèse des lésions. Deux lésions sur sept ont été vaporisées par laser CO2 en plusieurs séances. Enfin, une dysplasie légère et une modérée n'ont bénéficié d'aucun traitement en première intention, uniquement un contrôle lors de séances de suivis régulières.

4.4.3 Lésions carcinomateuses :

Les 6 autres patients ont été diagnostiqués à un stade de carcinome épidermoïde différencié, en majorité invasif (5 sur 6). Le temps moyen d'apparition a été de 6,7 ans après l'allo-CSH.

Au moment du diagnostic, les lésions mesuraient toutes moins de 2cm de diamètre (en moyenne 15mm), sans adénopathie palpable ni métastase, il s'agit donc de tumeurs au stade 1 (T1N0M0).

Ces carcinomes se sont tous développés de manière unifocale, touchant de manière équivalente la lèvre, la gencive et la langue. Toutes les lésions sauf une se trouvaient sur des sites précédemment touchés par la GVHD chronique. **(Graphique 11)**



Graphique 11 - Localisation de la première occurrence des carcinomes épidermoïdes buccaux

L'évaluation de la douleur a pu être recueillie chez 5 patients. Ces derniers présentaient tous une douleur au niveau de leur carcinome, gênant plus ou moins leur alimentation.

Au niveau de la langue, les CEB ont pris deux aspects cliniques totalement différents : Sur le bord latéral, une lésion érythroplasique accompagnée d'une micro-ulcération a été retrouvée **(Figure 14-A)** tandis que sur la face dorsale, une plaque kératosique de 5mm de diamètre légèrement végétante s'est développée **(Figure 14-B)**.

Les CEB se sont développés chez deux patients au niveau de la lèvre inférieure, prenant l'aspect d'une plaque kératosique crouteuse associée à une zone érosive légèrement ulcérée (**Figure 15**).

Enfin, au niveau de la gencive, le CEB a pris chez un patient l'aspect de micro-lésions érosives (**Figure 16-A**), et chez le second un aspect plus typique de carcinome invasif, prenant une forme ulcéro-végétante associée à une plage érythémateuse voisine (**Figure 16-B**).



Figure 14 - CEB de la langue. A : patient n°3, CEB micro-infiltrant T1N0M0 – B : patient n°8, CEB infiltrant T1N0M0. Photographies JC Fricain.



Figure 15 - CEB de la lèvre inférieure. Patient n°9, CEB infiltrant T1N0M0. Photographie JC Fricain.



Figure 16 - CEB des gencives. A : Patient n°10, CEB invasif T1N0M0. B : Patient n°12, CEB invasif T1N0M0. Photographies JC Fricain.

Les traitements mis en place ont, dans ce cas, été essentiellement chirurgicaux, où les exérèses ont été réalisées au service de Chirurgie maxillo-faciale avec des marges suffisantes et des explorations loco-régionales. Un des patients a bénéficié d'une radiothérapie pré-chirurgicale.

4.5 Leurs évolutions, les récurrences et la survie à 5 ans

Les données sur l'évolution et les récurrences des lésions dysplasiques et carcinomateuses sont répertoriées dans le **tableau 8**

Patients n°	Lieu de récurrence	Temps de récurrence	Histologie/ Stade (TNM) de la récurrence	Traitement de la récurrence	Statut actuel	Cause décès	Temps de survie depuis le diagnostic
1	/	/	/	/	Décédée	Des suites de sa GVHD pulmonaire	1,4 ans
2	Muqueuse vestibulaire (<i>Idem dysplasie initiale</i>)	44 mois	CEB moyennement différencié, non infiltrant, mature Stade 1 (T1N0M0)	Exérèse et laser CO2	Vivant	/	8,4 ans
3	Joue droite	4 mois	CEB différencié, kératinisant, infiltrant Stade 1 (T1N0M0)	Exérèse	Décédé	Lors de l'intervention du CEB	0,5 ans
4	/	/	/	/	Décédé	Choc septique	0,4 ans
5	Langue	26 mois	CEB différencié, kératinisant, infiltrant Stade 3 (T2N1M0)	Radiothérapie et chimiothérapie	Vivant	/	5 ans
6	/	/	/	/	Vivant	/	2 ans
7	Lèvre inférieure (<i>Idem dysplasie initiale</i>)	6 mois	CEB différencié, kératinisant, infiltrant Stade 1 (T1N0M0)	Radiothérapie et chirurgie	Décédé	Cancer anal	4,4ans
8	Gencive	42 mois	CEB différencié, kératinisant, infiltrant Stade 4 (T4,N1,M0)	Chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie	Décédé	CEB	4,9 ans
9	/	/	/	/	Vivant	/	4,5 ans
10	/	/	/	/	Décédé	suicide	6 ans
11	/	/	/	/	Vivant	/	0,3 ans
12	/	/	/	/	/	/	4 ans
13	/	/	/	/	/	/	0,8 ans

Tableau 8 – Récurrences et évolutions des lésions dysplasiques et carcinomateuses, temps de survie

4.5.1 Lésions dysplasiques

Pour deux patients, les dysplasies ont évolué en tumeur maligne : Tout d'abord, il s'agissait d'un cas de dysplasie sévère retirée chirurgicalement, où 3 ans et 8 mois plus tard, à la même localisation, un CEB mature de Stade 1 a été diagnostiqué. Un traitement par exérèse puis vaporisation des restes de la lésion au laser CO2 a été réalisé avec succès. 5 ans plus tard, le patient ne présentait aucun signe de récurrence. Ensuite, un second patient a été diagnostiqué au stade de dysplasie modérée, aucun traitement n'a été mis en place en première intention, mais un contrôle régulier a été effectué pendant 6 mois, temps au bout duquel est apparu un CEB de Stade 1 (**Figure 17**). Ce dernier a été traité par radiothérapie et chimiothérapie, le patient est décédé 4 ans et 5 mois après l'annonce du premier diagnostic de dysplasie.



Figure 17 - Evolution d'une dysplasie modérée de la lèvre inférieure en CEB invasif (patient n°7). Photographies JC Fricain.

4.5.2 Lésions carcinomateuses

La moitié des CEB a récidivé en moyenne au bout de 2 ans (entre 4 mois et 3 ans et 6 mois). Tous les CEB récurrents se sont présentés sur une localisation différente de leur homologue primitif et à un stade histologique plus avancé. En effet, l'histologie montre que les CEB récurrents étaient tous différenciés, matures et infiltrants et seulement un CEB a été diagnostiqué à un stade 1 (T1N0M0), un l'a été au stade 3 (T2N1M0) (**Figure 18**) et un au stade maximal de 4 (T4N1M0), où la tumeur a atteint l'os adjacent (**Figure 19**). Les traitements ont donc été plus lourds que précédemment, où des séances de chimiothérapie et de radiothérapie ont du être rajoutées à la chirurgie. Un des CEB récurrent était inopérable, celui-ci a été traité par chimiothérapie et radiothérapie.



Figure 18 - CEB récurrent de la langue. Patient n°5, CEB stade 3 (T2NM0). Photographie JC Fricain

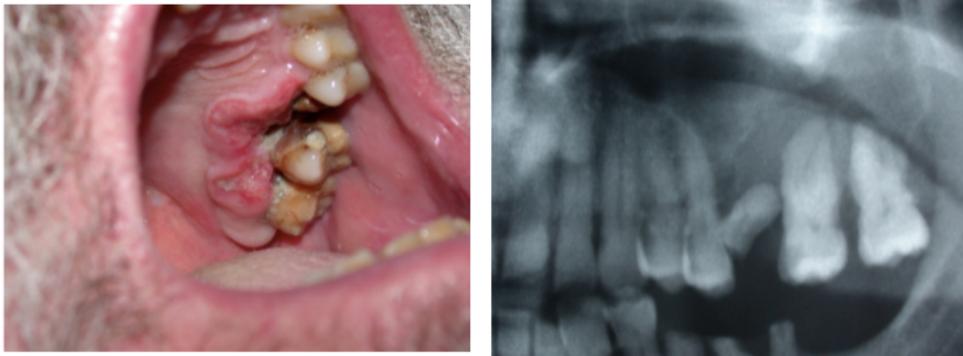
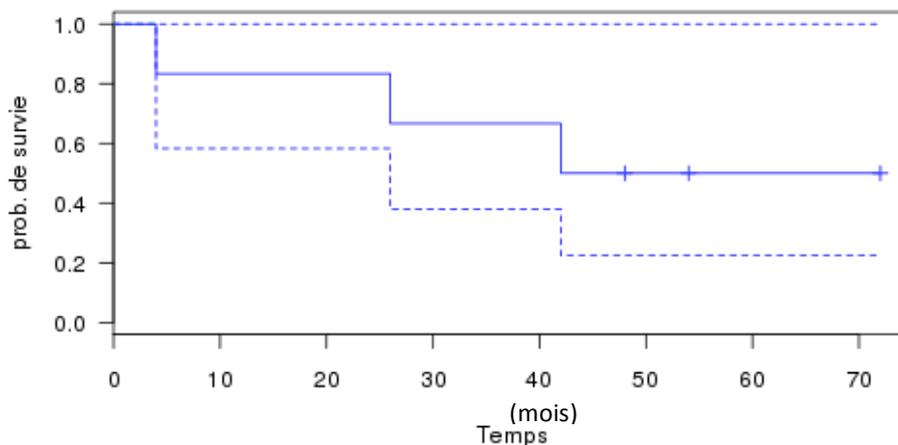


Figure 19- CEB récurrent de la gencive. Patient n°8, Stade 4 (T4N1M0). Photographies JC Fricain.

Une courbe de la probabilité de survie sans récurrence des CEB a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (**Graphique 12**).



Graphique 12 - Courbe de probabilité de survie sans récurrence des patients diagnostiqués au stade de CEB, méthode de Kaplan-Meier _ Réalisée à partir du site internet BiostaTGV de la faculté de Jussieu : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/surv>

D'après cette analyse, l'estimation de la survie à 5 ans des patients atteints de CEB sans récurrence est de 47%.

4.5.3 Suivi et survie

A l'heure actuelle, 6 patients sur 13 sont décédés, mais parmi eux, seulement 2 des suites directes de leur carcinome épidermoïde buccal.

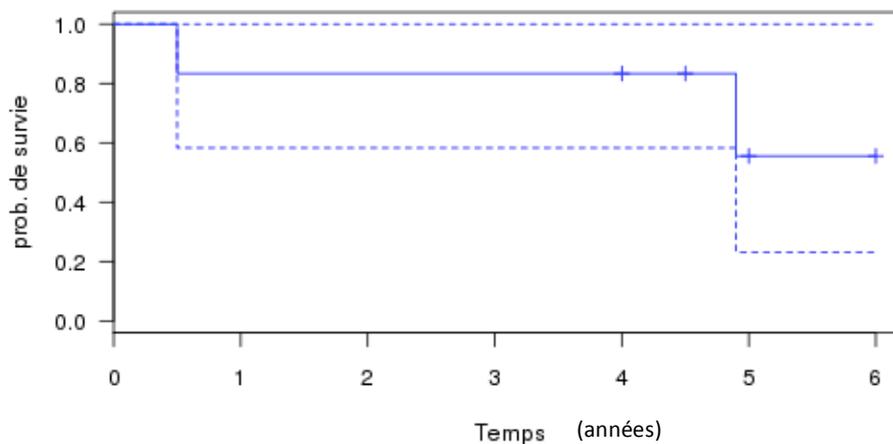
Ces deux patients ont été diagnostiqués au stade 1 de CEB et ont présenté une récurrence de celui-ci.

Il est important de noter qu'aucun patient diagnostiqué au stade de dysplasie n'est décédé des suites de sa dysplasie ou de l'évolution carcinomateuse de celle-ci.

Nous étudierons la *survie nette* à 5 ans, définie comme la survie que l'on observerait si la seule cause de décès possible était la dysplasie ou le CEB étudié.

La survie nette à 5 ans est donc de 100% pour les patients diagnostiqués au stade de dysplasie.

L'estimation de la survie nette à 5 ans pour les patients diagnostiqués au stade de CEB est de 56%. Celle-ci a été obtenue à partir de la courbe de probabilité de survie des patients atteints de CEB en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (**Graphique 13**).



Graphique 13 - Courbe de probabilité de survie des patients diagnostiqués au stade de CEB.

Méthode de Kaplan-Meier _ Réalisée à partir du site internet BiostaTGV de la faculté de Jussieu :

<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/surv>

D'après cette analyse, la probabilité de survie nette à 5ans est de 56% pour les patients diagnostiqués au stade de CEB.

5 DISCUSSION

5.1 Limites méthodologiques de l'étude

L'étude que nous avons réalisée présente un certain nombre de biais dont il convient de discuter l'impact sur les résultats.

Il est important de noter que la série de notre étude monocentrique manque de puissance du fait de la faiblesse de son effectif. En effet, la collection de données étant limitée à la qualité des informations fournies dans les dossiers médicaux, seuls les patients dont les dossiers contenaient toutes les données cliniques nécessaires à l'étude ont été retenus.

Notre étude présentait un biais de sélection dans la mesure où la cohorte de patient était suivie au sein du service d'Odontologie dans le cadre de leur GVHD chronique buccale, les transformations carcinomateuses de celles-ci étaient donc diagnostiquées à un stade précoce. Neufs patients sont encore actuellement en suivi et pour six d'entre eux, le diagnostic de leurs dysplasies ou carcinomes épidermoïdes datant de moins de cinq ans, le recul n'est donc pas suffisant pour évaluer correctement leurs évolutions.

5.2 Description générale de la population

Les cas de carcinomes épidermoïdes buccaux (CEB) et de ses précurseurs (lésions dysplasiques) se développant chez les patients ayant subi une allogreffe ou une transplantation ont été principalement décrits dans la littérature sous forme de cas cliniques isolés (55,54,57–60). Une seule étude canadienne de 2005 a étudié sur 8,5 ans le suivi de 557 patients allogreffés, parmi eux, 7 CEB ont été diagnostiqués (7). Plus récemment, 3 études rétrospectives ont été menées entre 2011 et 2013, pour deux d'entre elles, l'étude portait sur 5 patients atteints de CEB (61,62), tandis que la troisième a recensé à partir de 3 centres de transplantations (Etats-Unis, Israël, Brésil) 26 patients atteints de CEB ou de lésions dysplasiques (6).

Les caractéristiques générales des patients retrouvés dans ces études ont été regroupées dans le **tableau 9**.

	N	Sexe	Age (ans)	Consommateurs de tabac/ d'alcool	Diagnostic primaire
Cas-cliniques					
Abdelsayed <i>et coll.</i> (2002, Etats-Unis)	2	2 ♂	24/14	0/0	2 LLA
Szeto <i>et coll.</i> (2004, Chine)	2	2 ♂	45/48	0/0	2 LMA
Demarosi <i>et coll.</i> (2005, Italie)	1	1 ♀	53	0/0	LNH
Montebugnoli <i>et coll.</i> (2011, Italie)	1	1 ♀	26	0/0	Béta-thalassémie majeure
Katz <i>et coll.</i> (2014, Etats-Unis)	2	2 ♂	68/18	0/0	1 LMA, 1 LNH
Tsushima <i>et coll.</i> (2015, Japon)	1	1 ♂	51	0/0	LMA
Etude prospective					
Hasegawa <i>et coll.</i> (2005, Canada)	7	6 ♂ 1 ♀	42,4 (moyenne)	NR	2 LMA, 3AA, 1LNH, 1MM
Etudes rétrospectives					
Chen <i>et coll.</i> (2011, Japon)	5	3 ♂ 2 ♀	46,3 (moyenne)	2/1	3 LMA, 2 AA
Mawardi <i>et coll.</i> (2011, Etats-Unis, Israel, Brésil)	26	19 ♂ 7 ♀	49 (moyenne)	11/9	9LMC, 5LNH, 4 LMA, 2 AA +minorités
Shah <i>et coll.</i> (2013, Etats-Unis)	5	3 ♂ 2 ♀	56 (moyenne)	3/NR	NR
Moyenne des études	52	38 ♂ (73%) 14 ♀ (27%)	41,6	35% de fumeurs 25% de consommateurs réguliers d'alcool	28% LMA 19% LMC 17% LNH

Tableau 9 - Caractéristiques générales des patients retrouvés dans les différentes études (6,55,54,57–60,7,61,62) (LLA = Leucémie Lymphoblastique Aiguë, LMA = Leucémie Myéloïde Aiguë, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, AA = Anémie Aplasique, MM = Myélome Multiple)

Il est intéressant de remarquer que dans la population générale, les patients atteints de CEB sont principalement de sexe masculin, d'un âge élevé et des consommateurs de tabac et d'alcool (56,63), tandis que parmi les patients allogreffés développant des lésions dysplasiques ou carcinomateuses secondaires à des lésions de GVHD, les facteurs prédisposants ne sont pas identiques : les patients ont tendance à être diagnostiqué plus jeune et parmi eux peu consomment du tabac ou de l'alcool (**tableau 9**) (6,55,54,57–60,7,61,62) .

En ce qui concerne notre étude, une très nette prédominance masculine caractérise notre échantillon, on trouve un sex-ratio de 5,5 :1, soit 85% de patients masculins, ce qui est aussi le cas pour toutes les autres études précédemment citées (6,55,54,57–60,7,61,62).

Cependant, cette proportion n'est pas propre aux patients allogreffés car dans la population générale, le sex-ratio des patients atteints de carcinomes épidermoïdes oraux est de 2,5 :1 (71% d'homme), probablement due aux habitudes de consommation d'alcool et de tabac qui sont plus fréquentes chez les hommes (63).

De plus, dans la population générale, l'âge moyen d'apparition des CEB est de 62 ans (63,64), tandis qu'il est de 52,6 ans dans notre étude. L'âge du diagnostic des CEB chez les patients allogreffés est aussi plus bas dans toutes les études, étant en moyenne de 41,6 ans. Cette moyenne se situe en dessous de la notre car certains auteurs ont présenté de rares cas de diagnostic de CEB chez des jeunes allogreffés (entre 14 et 26 ans) (55,58,59), alors qu'au CHU de Bordeaux nous n'avons recensé que des patients de plus de 39 ans.

Enfin, la consommation de tabac est considérée comme le facteur carcinogène principal des CEB dans la population générale (avec un risque relatif d'apparition de CEB 3,43 chez les fumeurs). La consommation seule d'alcool est aussi considérée comme carcinogène, car le risque relatif est de 1,3 pour les patients consommant plus de 10 grammes d'alcool (soit un verre) par jour, et le risque atteint son maximum lorsque il y a association de la consommation de tabac et d'alcool (RR : 15) (63). Or, une étude rétrospective internationale montre que la consommation de tabac et d'alcool ne paraît pas être un facteur de risque d'apparition des CEB chez les patients allogreffés (avec des risques relatifs respectivement de 1,38 pour le tabac et 0,44 pour l'alcool) (5). De même, dans notre étude, 8 patients sur 13 n'ont jamais consommé de tabac et 4 sont des anciens fumeurs sevrés, seulement un patient était encore un fumeur actif avec l'équivalent de 35 paquets-années au moment du diagnostic, ce même patient était le seul consommateur régulier d'alcool, avec plus de 10g par jour. Il en est de même pour les autres études, la majorité des patients n'ont jamais fumé (pour 61% d'entre eux) ni consommé régulièrement de l'alcool (pour 85% d'entre eux) (6,55,54,57–62) (**tableau 9**).

Ces différences de facteurs prédisposants des CEB entre ceux présents chez les patients allogreffés et ceux de la population générale, sous-entendraient le fait qu'ils ne soient pas régis par les mêmes mécanismes pathogéniques.

Le risque d'apparition d'un cancer secondaire varierait en fonction du diagnostic de la pathologie hématologique initiale et a tendance à être plus élevé chez les patients initialement atteints de leucémie myéloïde aiguë ou chronique (4,65,66). Dans notre étude, la pathologie initiale la plus fréquente était bien la leucémie myéloïde aiguë (pour 31% des patients). Cependant, d'après le rapport d'activité nationale de greffe de CSH de 2013, la leucémie aiguë myéloïde représente aussi l'indication principale d'une allogreffe de CSH (1). Il paraît difficile de conclure sur le fait qu'un diagnostic primaire soit un facteur de risque de développement d'un cancer secondaire.

5.3 L'allogreffe de CSH

Il a été montré que les patients allogreffés ont entre 2 et 6 fois plus de risques de développer une tumeur secondaire que dans la population générale (7,4). Le nombre de cas de tumeurs secondaires augmente avec la survie post-allogreffe, en particulier, l'incidence cumulée est de 2,2% à 10 ans et 6,7% à 15 ans après l'allogreffe (4). Les tumeurs de la peau et des muqueuses représentent un tiers de ces tumeurs secondaires et parmi elles 50% sont des CEB.

Ce risque plus élevé parmi les patients allogreffés pourrait s'expliquer en partie par les thérapeutiques mises en place avant l'allo-CSH : dans notre étude, la grande majorité des patients (12 patients sur 13) a bénéficié d'une chimiothérapie préalable, ce qui pourrait laisser croire qu'elle jouerait un rôle dans le développement de malignité secondaire. Or, d'après Curtis *et coll.*, le risque de développer un CE n'est pas plus élevé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable ($RR < 1$) et la carcinogénèse des néoplasmes solides après une chimiothérapie n'étant pas bien comprise, nous ne pouvons conclure sur ce point. De plus, dans notre étude, plus de la moitié des patients a bénéficié d'une ou plusieurs autogreffes en amont de l'allogreffe. Des cas de cancers secondaires ont été retrouvés après autogreffes (66), mais avec des taux bien moindres que dans les cas d'allogreffe, ce qui s'expliquerait par la différence de conditionnement qui entre en jeu dans l'autogreffe et dans l'allogreffe. En effet, le conditionnement utilisé dans l'allogreffe induit une immunosuppression plus sévère comparé à celui de l'autogreffe.

Parmi les patients de notre étude, 70% ont reçu une irradiation corporelle totale (dont presque la moitié d'entre eux avec une dose de plus de 8Gy) dans le cadre de leur conditionnement pré-greffe, ce qui laisserait supposer que l'exposition aux radiations jouerait un rôle dans l'apparition des CEB. En réalisant la plus grande enquête d'apparition des cancers solides secondaires au sein d'une cohorte de 28 874 patients allogreffés, Rizzo *et coll.* ont montré que le risque de développement d'un cancer secondaire est plus important chez les patients ayant été irradiés (55 fois plus pour les moins de 10 ans et 10 fois plus pour les 10-30 ans) que chez ceux n'ayant pas été irradiés aux mêmes tranches d'âge. Cependant, l'irradiation corporelle totale (ICT) n'aurait pas d'incidence après 30 ans (67). Sachant que dans notre étude, tous les patients ont été greffés après 36 ans, il semblerait que l'ICT reçue par les patients dans le cadre de leur conditionnement n'est pas un facteur de risque de développement d'un CEB secondaire. De même, différentes études analysant les facteurs de risque d'apparition d'un cancer secondaire ont montré qu'une ICT lors du conditionnement n'était pas un facteur de risque significatif de développement d'un carcinome épidermoïde (5,7,61,68).

Depuis quelques années, le conditionnement principalement utilisé est dit d'intensité réduite (CIR). En France, 60% des patients allogreffés reçoivent ce type de conditionnement

(1), tandis que dans notre étude, la proportion est légèrement plus élevée : 69% des patients ayant développé un CEB ou une dysplasie ont reçu un CIR. Le CIR serait-il alors un facteur de risque potentiel d'apparition des CEB ? D'après Ringden et coll., le risque d'apparition d'un cancer solide chez les patients allogreffés recevant un CIR est comparable avec celui observé dans la population générale pour les patients de même âge et de même sexe (69). Dans une seconde étude qui ne comprenait que des patients ayant subi un CIR, le risque de développement d'un cancer secondaire augmente avec l'âge des patients lors de l'allogreffe (70), cependant, l'incidence plus élevée de cancer dans la population âgée en général a largement contribué à l'incidence plus élevée de ce type de cancer chez les patients allogreffés plus âgés. En effet, les patients que nous avons étudiés ayant développé un CEB, ont été allogreffés en moyenne à 45,7 ans, ce qui est supérieur à l'âge moyen des allogreffés en France (1).

Enfin, les différences d'incompatibilité entre donneur et receveur pourraient être un facteur de risque de développement d'un CEB secondaire à l'allogreffe (71), cependant 77% des patients de notre étude ayant développé un CEB ou une lésion dysplasique possédaient une histocompatibilité de 10/10 avec leur donneur (qu'elle soit géno-identique pour la grande majorité d'entre eux lorsqu'il y avait un membre de la fratrie compatible, ou phéno-identique lorsque le donneur était retrouvé sur un fichier).

Au final, bien que les patients allogreffés aient plus de chance de développer un CEB que dans la population générale, l'augmentation de ce risque ne semble pas due à l'allogreffe elle-même ni au conditionnement qui lui est associé, mais plutôt à une de ses conséquences directes : la maladie du greffon contre l'hôte.

5.4 L'histoire de la GVHD chronique, sa prévention, son traitement

Il a été prouvé depuis les années 90 que les patients allo-greffés ayant été atteints de GVHD chronique ont un risque plus élevé de développer des carcinomes épidermoïdes buccaux et cutanés (10,6,5,54,4,67).

Lors de notre étude, nous avons découvert que pour tous les patients excepté un, les lésions dysplasiques et les CEB se sont développés sur les sites initialement affectés par la GVHD chronique. Bien que ce mécanisme de passage à la malignité reste partiellement incompris, plusieurs théories ont été suggérées : en premier lieu, une prédisposition génétique au développement d'un CEB a été soulignée (10,58). Cette transformation

maligne peut aussi s'expliquer par l'inflammation chronique causée par la GVHD sur le long terme qui stimulerait la régénération de l'épithélium et une croissance des cellules malignes (60,68). De plus, les dommages médiés par les cellules T sur la muqueuse orale prédisposeraient à une instabilité génomique. Or d'après Khan *et coll.*, qui retrouve cette instabilité génomique chez 60% des patients allogreffés à long terme présentant des antécédents de GVHD chronique, celle-ci est caractéristique d'un état précancéreux ou cancéreux (72).

En outre, après l'allo-CSH, les patients reçoivent des traitements immunosuppresseurs pour prévenir ou traiter la GVHD. Il a été rapporté que ces thérapeutiques pouvaient être associées au risque de CEB secondaire (10,5,54,61,67,68).

85% des patients de notre étude ont été traités par Ciclosporine A et 23% des patients ont reçu un traitement par Azathioprine. La ciclosporine promouvrait la progression d'un cancer par un effet cellulaire direct en induisant des changements phénotypiques (73) et l'azathioprine est un mutagène connu augmentant le risque de développer un carcinome épidermoïde (5,74). Des rapports ont documenté un effet de seuil de 24 mois lors de l'utilisation de la ciclosporine ou de l'azathioprine, qui peuvent augmenter le risque de malignité secondaire de près de six fois (5,62). Nous avons relevé des durées moyennes de traitement par ciclosporine de 2,4 ans et par azathioprine de 8,1 ans, le dépassement du seuil précédemment cité peut alors expliquer en partie l'apparition des CEB et des dysplasies chez ces patients.

Les interactions entre l'inflammation chronique de la GVHD et l'immunodépression ne sont pas complètement connues, mais il est possible de spéculer sur le fait qu'une immunodépression issue d'un traitement administré sur un terrain inflammatoire peut interférer sur la réparation des tissus à l'origine de l'évolution d'une tumeur. Cependant, l'exposition à la GVHDc et son traitement étant interconnectées, il est difficile d'attribuer à ce dernier un risque spécifique (6).

D'après Demarosi *et coll.*, la suppression de l'immunosurveillance peut augmenter le risque de carcinogénèse de plusieurs façons : elle peut autoriser la croissance de cellules anormales (qui sont normalement contrôlées par le système immunitaire) (54) mais elle peut aussi faciliter l'infection due à des virus oncogènes, tels que le papillomavirus (54,75,76). Nous n'avons pas pu relever dans les dossiers médicaux si les patients avaient bénéficié de tests de dépistage du papillomavirus. Finalement, Chen *et coll.* ont montré que parmi leurs patients ayant développé des CEB, le papillomavirus n'a pas été associé à la cancérogénèse (61).

Les traitements locaux sembleraient aussi rentrer en jeu. Tous les patients excepté un ont reçu un traitement par dermocorticoïde et pour 58% d'entre eux, du tacrolimus (en crème, bain de bouche ou spray) était rajouté. Or des rapports de cas de CEB développés suite à des traitements topiques avec du tacrolimus ont été décrits : l'application topique de

tacrolimus pourrait promouvoir la carcinogénèse grâce à ses propriétés immunosuppressives ou en activant la voie des protéines kinase qui promeut la division cellulaire ou inhibe la réparation de l'ADN (77,78).

Il semblerait que l'extension et la sévérité de la GVHD chronique jouerait un rôle dans l'apparition des lésions dysplasiques et carcinomateuses. En effet, pour aucun patient la GVHD chronique n'était restreinte à la sphère orale : la peau était aussi touchée chez tous les patients ainsi que les yeux, foie et poumons dans respectivement 92%, 62% et 38% des cas. Quarante-six pour cent des patients présentaient une GVHD dite sévère d'après la classification du NIH, et 39% une GVHD modérée. Concernant la sévérité de la GVHD buccale, 10 patients sur 13 possédaient une limitation de l'alimentation de modérée à complète, avec des lésions s'étendant à l'ensemble de la muqueuse orale pour 54% des patients. Ces observations laisseraient sous entendre que les transformations malignes se produiraient en majorité dans les cas de GVHD chronique sévères et extensives, point qui avait déjà été relevé dans différentes études (10,58,68).

Pour finir, nous nous sommes demandés si les antécédents de GVHD aiguë pouvaient jouer un rôle sur les transformations dysplasiques et carcinomateuses car dans notre étude, la moitié des patients a présenté des antécédents de GVHD aiguë. Or il a bien été prouvé que le risque de développer un CE secondaire est plus élevé si les antécédents de GVHD chronique ont été précédés de GVHD aiguë. Pour Hasegawa *et coll.* la GVHD aiguë de grade II semble être un facteur de risque significatif de développement des CEB secondaires (7). Curtis *et coll.* ont montré que le risque de développer un CEB est plus important chez les patients ayant développé une GVHD chronique à la suite d'une GVHD aiguë (RR = 3,33) que chez les patients chez qui la GVHD chronique est apparue *de-novo* (RR = 2,30) (5).

5.5 Caractéristiques des lésions dysplasiques et carcinomateuses, leurs évolutions, les récurrences et la survie

Dans notre étude, les treize patients ont tous été diagnostiqués à des stades précoces : sept l'ont été au stade de dysplasie épithéliale et six au stade 1 de carcinome épidermoïde. Or, en France, 70% des cancers de la cavité buccale sont diagnostiqués à un stade avancé c'est-à-dire aux stades 3 et 4. Tous les patients de notre étude étaient, dès le diagnostic de leur GVHD buccale, suivis au sein du service de la pathologie de la muqueuse buccale du

CHU de Bordeaux par le même praticien. Les visites étaient régulières, et chaque lésion suspecte était biopsiée, ce qui peut expliquer ce diagnostic très précoce comparé à celui opéré au sein de la population générale et à celui de certaines études où des carcinomes ont été diagnostiqués à des stades plus avancés (6,62). En effet, dans notre étude, les carcinomes épidermoïdes buccaux et les dysplasies ont été respectivement diagnostiqués 6,7 et 6,5 ans en moyenne après l'allo-CSH tandis que dans les autres études traitant des CEB post allo-CSH, le diagnostic s'est opéré en moyenne 8 ans après l'allo-CSH (6,55,54,57–60,7,61,62).

Ces lésions peuvent dans certains cas survenir rapidement après l'allogreffe, entre 1 et 2 ans (6,58,60,62) mais peuvent aussi se développer de nombreuses années après celle-ci, comme à 16 ou 17 ans (55,57,61,62). Il est donc important d'encourager les patients ayant développé une GVHD buccale de réaliser un suivi régulier tout au long de la vie auprès d'un spécialiste de pathologie buccale.

Les aspects cliniques des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses retrouvées dans notre étude étaient similaires à celles retrouvées dans la population générale. Les lésions dysplasiques se présentaient cliniquement sous forme d'érythroleucoplasie ou de kératose inhomogène et les lésions carcinomateuses initiales de stade 1 présentaient des caractères plus érosifs, ulcéreux et parfois légèrement végétants, en corrélation avec le caractère invasif du CEB.

Cependant, si les aspects cliniques sont similaires à ceux retrouvés dans la population générale, les localisations diffèrent. En effet, on s'est aperçu que les lésions carcinomateuses et dysplasiques des patients de l'étude se localisaient en majorité au niveau de la langue et de la lèvre, de manières équivalentes. Il en est de même pour l'étude de Shah *et coll.* (4 cas de CEB lingual sur 5) ou de Mawardi *et coll.* (55% des cas de CEB se localisaient au niveau de la langue et 80% des dysplasies se sont développées au niveau de la lèvre.) (6,62).

Dans la population générale, les localisations des cancers de la cavité buccale les plus fréquentes sont la langue mobile (18,5% chez les hommes et 22,4% chez les femmes) et le plancher buccal (18,2% chez les hommes et 12,3% des cas chez les femmes), cependant les lèvres sont très peu touchées (5,5% chez les hommes et 5,8% chez les femmes) (79). De plus, nous remarquons que les CEB linguaux survenant chez les patients précédemment atteints de GVHD se sont en majorité présentés sur la face dorsale de la langue, ce qui est rare dans la population générale, où le bord latéral et la face ventrale sont principalement touchés (63).

Concernant les dysplasies, deux d'entre elles ont évolué en carcinome épidermoïde : une se situant au niveau de la muqueuse vestibulaire a évolué au bout de 44 mois et la

seconde au niveau de la lèvre au bout de 6 mois. Nous avons estimé le taux de transformation maligne à 2 ans des lésions dysplasiques présentes chez les patients de notre étude à partir d'une analyse de Kaplan-Meier. Ce taux est de 20%. Ho *et coll.* ont étudié les transformations malignes de 91 patients présentant un diagnostic histologique de dysplasie de la cavité buccale, ils estiment le taux de transformation maligne de ces dysplasies à 2 ans à 10%. D'après eux, le risque de transformation maligne serait plus important chez les patients non fumeurs et lorsque la lésion est d'apparence non homogène (80). Nos patients étaient effectivement en grande majorité non fumeurs et les lésions dysplasiques se présentaient sous la forme d'érythroleucoplasie ou de kératose inhomogène. Ce qui pourrait expliquer cette tendance plus importante à la transformation maligne des lésions dysplasiques chez les patients allogreffés de notre étude.

Dans notre étude, 50% des CEB initiaux ont récidivé en des CEB aux stades histologiques globalement plus avancés. Cependant, dans la population générale, Jerjes *et coll.* observent pour 115 patients atteints de CEB de stades 1 et 2, un taux de récurrence de 37,4% (81). De plus, nous avons estimé un taux de survie à 5 ans sans récurrence à 47%. Mawardi *et coll.* ont trouvé un résultat similaire parmi leurs patients allogreffés (46%) (6), tandis que dans la population générale, ce taux de survie avoisine plutôt les 74% (82). Ces résultats suggèrent que les CEB présents chez les patients précédemment atteints de GVHD seraient de nature plus agressive avec une tendance accrue à la récurrence comparés aux CEB retrouvés dans la population générale. De même, d'après Shimada *et coll.*, le pronostic des tumeurs malignes post allogreffe en général est de mauvais pronostic (68). Mawardi *et coll.* supposent que cette tendance pourrait être due aux changements, comme par exemple l'instabilité génomique, survenant sur une muqueuse ayant déjà subi une longue période d'inflammation due à la GVHD, des blessures mutagènes préalables liées au conditionnement de l'allogreffe, ou encore à l'immunodépression (6).

Dans notre étude, deux patients sont décédés des suites directes de leur CEB. Il s'agissait des seuls CEB se localisant sur la langue. Ils avaient tous deux récidivé, le premier en CEB de la joue et le second au niveau de la gencive.

Parmi les patients atteints de CEB (deux au niveau lingual, deux au niveau des lèvres et deux au niveau de la gencive), nous avons estimé dans notre étude une survie nette à 5 ans à 56%.

Une étude collaborative française de 2016 sur la survie des personnes atteintes de cancer a été menée entre les services de biostatistiques des Hospices civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut National du cancer (INCa) en utilisant les données du réseau Francim (83). Elle révèle des survies nettes à 5 ans pour les cancers des lèvres, de la langue et de la cavité orale de 88%, 42% et 43% respectivement. La survie à 5

ans des patients de notre étude atteints de manière équivalente par des CEB au niveau des lèvres, langue et gencive semble correspondre aux taux de survie obtenu dans l'étude précédente. Cependant, nous avons déjà souligné que dans la population générale, les CEB sont diagnostiqués à des stades relativement tardifs tandis que nos patients l'ont été à un stade précoce et si l'on compare la survie nette à 5 ans des patients de l'étude à celle des patients atteints de CEB de Stade 1 et 2 dans la population générale, elle est nettement inférieure : 56% contre 72,2% (81). Ce qui sous-entend que dans les cas de CEB diagnostiqués à des stades précoces, ceux survenant à la suite de lésions de GVHD semblent plus agressifs que dans la population générale.

Ces observations soulignent le fait que chez les patients atteints de GVHD chronique, un suivi régulier doit être entrepris par un spécialiste de pathologie buccale. Tous les patients allogreffés devraient être informés sur les risques de tumeurs malignes secondaires.

6 CONCLUSION

La GVHD est la complication la plus courante de l'allo-CSH. Sa forme chronique est soupçonnée d'être le facteur de risque principal du développement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale chez les patients allogreffés. Ce développement de telles tumeurs malignes sur un terrain de GVHD peut être dû à l'inflammation chronique, mais aussi à ses traitements immunosuppresseurs préventifs et curatifs (tels que la cyclosporine A, l'azathioprine, ou encore le tacrolimus par voie topique) ou encore à l'infection par des virus oncogènes de type HPV.

Les facteurs prédisposants au développement de ce type de CEB ont été mis en évidence : Il s'agit de patients de sexe masculin, ayant été irradiés dans le cadre du conditionnement pré-greffe à un jeune âge, avec des prédispositions génétiques au développement de CEB, et ayant présenté des antécédents de GVHD chronique sévère et extensive faisant suite à une GVHD aiguë.

Les CEB se développant chez des patients précédemment atteints de GVHD semblent plus agressifs avec une tendance accrue à la récurrence comparé aux CEB retrouvés dans la population générale.

Les manifestations buccales de GVHD sont cliniquement et histologiquement très semblables à ceux du lichen-plan. Les lésions lichénoïdes représentent la majorité des aspects cliniques de la GVHD buccale. Dans les deux pathologies, le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la pathogénèse. Or le lichen est considéré comme ayant un potentiel malin significatif (8). En raison de leurs similitudes, ne pourrait-on pas supposer un potentiel malin basé sur les mêmes mécanismes et inclure les lésions de GVHD dans les lésions à potentiel malin.

BIBLIOGRAPHIE

1. rapport d'activité nationale de greffe de CSH [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>
2. Kuten-Shorrer M, Woo S-B, Treister NS. Oral Graft-Versus-Host Disease. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):351-68.
3. Schubert MM, Correa MEP. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):79-109.
4. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1997;336(13):897-904.
5. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood.* 2005;105(10):3802-11.
6. Mawardi H, Elad S, Correa ME, Stevenson K, Woo S-B, Almazrooa S, et al. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(6):884-91.
7. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(1):51-5.
8. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2007;36(10):575-80.
9. Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC - Hématologie.* 2010;5(2):1-19.
10. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(3):348-71.
11. Forcade E, Meunier M, Carre M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Partie 1. *Hématologie.* 2013;19(4):288-96.
12. Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(2):235-45.
13. Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. 2010;
14. Warren EH, Deeg HJ. Dissecting Graft-versus-Leukemia from Graft-versus-Host-Disease using Novel Strategies. *Tissue Antigens.* 2013;81(4):183-93.

15. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966;62:21-78.
16. Sackstein R. A revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1 Suppl 1):2-8.
17. 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.* 2005;11(12):945-56.
18. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011;117(11):3214-9.
19. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9674):1550-61.
20. Goyal RK, Goyal M, Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015;19(3):252-4.
21. Ion D, Stevenson K, Woo S-B, Ho VT, Soiffer R, Antin JH, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1717-21.
22. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.* 2008;14(5):396-412.
23. Fricain J-C, Sibaud V, Hafian H, Deminière C, Taiëb A, Boiron J-M. Les manifestations buccales de la réaction du greffon contre l'hôte. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2005;132(12):1017-25.
24. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2007;137(2):87-98.
25. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:251-64.
26. 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.* 2012;158(1):30-45.
27. Martin PJ, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA. Secondary treatment of acute graft-versus-host disease: a critical review. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):982-8.
28. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(6):443-58.
29. Wu T, Young JS, Johnston H, Ni X, Deng R, Racine J, et al. Thymic damage,

impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2013;191(1):488-99.

30. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;124(3):374-84.

31. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013;19(4):327-46.

32. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, Avila DN, Bishop RJ, Cowen EW, et al. Salivary gland involvement in chronic graft-versus-host disease: prevalence, clinical significance, and recommendations for evaluation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(10):1362-9.

33. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.

34. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):589-603.

35. Nakhleh RE, Miller W, Snover DC. Significance of mucosal vs salivary gland changes in lip biopsies in the diagnosis of chronic graft-vs-host disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113(8):932-4.

36. Devic I, Shi M, Schubert MM, Lloid M, Izutsu KT, Pan C, et al. Proteomic analysis of saliva from patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):1048-55.

37. Carpenter PA. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood*. 2011;118(10):2679-87.

38. Carpenter PA. GVHD Assessment Video [Internet]. 2011 [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.fredhutch.org/en/labs/clinical/projects/gvhd.html>

39. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-15.

40. Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of the National Institutes of Health (NIH) scale for oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1):62-9.

41. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984-99.

42. Kharfan-Dabaja MA, Bazarbachi A. Emerging role of CD20 blockade in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(10):1347-54.
43. Koc S, Leisenring W, Flowers MED, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100(1):48-51.
44. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112(7):2667-74.
45. Hannani D, Merlin E, Gabert F, Laurin D, Deméocq F, Chaperot L, et al. Photochemotherapy induces a faster apoptosis of alloreactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in graft versus host disease. *Transplantation*. 2010;90(11):1232-8.
46. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1167-87.
47. Redding SW, Callander NS, Haveman CW, Leonard DL. Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1998;86(2):183-7.
48. Treister N, Li S, Lerman MA, Lee S, Soiffer R. Narrow-band UVB phototherapy for management of oral chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(2):75-82.
49. Elad S, Or R, Shapira MY, Haviv A, Galili D, Garfunkel AA, et al. CO2 laser in oral graft-versus-host disease: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(10):1031-4.
50. Commission de la transparence, Avis ARTISIAL, solution pour pulvérisation endo-buccale. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2013 sept. Report No.: 2.
51. Commission de la transparence, Avis SULFARLEM S25 mg, comprimé enrobé. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2011 mars.
52. Commission de la transparence, Avis SALAGEN 5 mg, comprimé. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2004 fev. Report No.: 2.
53. Zadik Y, Zeevi I, Luboshitz-Shon N, Dakwar N, Wolff A, Shapira MY, et al. Safety and efficacy of an intra-oral electrostimulator for the relief of dry mouth in patients with chronic graft versus host disease: Case series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(3):e212-9.
54. Demarosi F, Soligo D, Lodi G, Moneghini L, Sardella A, Carrassi A. Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: report of a case and

review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(1):63-9.

55. Montebugnoli L, Gissi DB, Marchetti C, Foschini MP. Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(5):556-8.

56. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. Tumeurs malignes de l'épithélium de revêtement, et leurs précurseurs. In: *La muqueuse buccale de la clinique au traitement.* MED'COM. 2009. p. 179-98.

57. Tsushima F, Sakurai J, Harada H. A case of upper gingiva carcinoma with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Aust Dent J.* 2015;60(3):404-7.

58. Abdelsayed RA, Sumner T, Allen CM, Treadway A, Ness GM, Penza SL. Oral precancerous and malignant lesions associated with graft-versus-host disease: report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(1):75-80.

59. Katz J, Islam MN, Bhattacharyya I, Sandow P, Moreb JS. Oral squamous cell carcinoma positive for p16/human papilloma virus in post allogeneic stem cell transplantation: 2 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(3):e74-8.

60. Szeto CH, Shek TWH, Lie AKW, Au WY, Yuen APW, Kwong YL. Squamous cell carcinoma of the tongue complicating chronic oral mucosal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2004;77(2):200-2.

61. Chen MH, Chang PM, Li WY, Hsiao LT, Hong YC, Liu CY, et al. High incidence of oral squamous cell carcinoma independent of HPV infection after allogeneic hematopoietic SCT in Taiwan. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):567-72.

62. Shah AT, Wu E, Wein RO. Oral squamous cell carcinoma in post-transplant patients. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(2):176-9.

63. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401-21.

64. INCa. Les cancers en France, Les Données. 2014 janv.

65. Kolb HJ, Socié G, Duell T, Van Lint MT, Tichelli A, Apperley JF, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group. *Ann Intern Med.* 1999;131(10):738-44.

66. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(2):464-71.

67. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113(5):1175-83.

68. Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, Kohno A, Maruyama F, Yano K, et al. Solid

tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(2):115-21.

69. Ringdén O, Brazauskas R, Wang Z, Ahmed I, Atsuta Y, Buchbinder D, et al. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1777-84.

70. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood.* 2011;117(1):316-22.

71. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol.* 2005;41(9):865-77.

72. Khan FM, Sy S, Louie P, Ugarte-Torres A, Berka N, Sinclair GD, et al. Genomic instability after allogeneic hematopoietic cell transplantation is frequent in oral mucosa, particularly in patients with a history of chronic graft-versus-host disease, and rare in nasal mucosa. *Blood.* 2010;116(10):1803-6.

73. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;397(6719):530-4.

74. van den Reek JMPA, van Lümig PPM, Janssen M, Schers HJ, Hendriks JCM, van de Kerkhof PCM, et al. Increased incidence of squamous cell carcinoma of the skin after long-term treatment with azathioprine in patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014;28(1):27-33.

75. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation--implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1072-5.

76. Zhang L, Epstein JB, Poh CF, Berean K, Lam WL, Zhang X, et al. Comparison of HPV infection, p53 mutation and allelic losses in post-transplant and non-posttransplant oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2002;31(3):134-41.

77. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröcker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer.* 2006;6:7.

78. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(1):e19-25.

79. Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Delafosse P, Guizard AV. Épidémiologie des cancers de la cavité buccale en France. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2011;112(3):164-71.

80. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012;48(10):969-76.
81. Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis M, et al. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol.* 2010;2:9.
82. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1064-71.
83. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet Laurent, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A. *Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Fancim. partie 1 : tumeur solide.* 2016.

Annexes

Annexe 1 - système d'évaluation de la sévérité et de l'atteinte de la GVHD chronique de chaque organe (Filipovich, Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: <input type="text"/> KPS ECOG LPS	<input type="checkbox"/> Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
SKIN <i>Clinical features:</i> <input type="checkbox"/> Maculopapular rash <input type="checkbox"/> Lichen planus-like features <input type="checkbox"/> Papulosquamous lesions or ichthyosis <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation <input type="checkbox"/> Hypopigmentation <input type="checkbox"/> Keratosis pilaris <input type="checkbox"/> Erythema <input type="checkbox"/> Erythroderma <input type="checkbox"/> Poikiloderma <input type="checkbox"/> Sclerotic features <input type="checkbox"/> Pruritus <input type="checkbox"/> Hair involvement <input type="checkbox"/> Nail involvement % BSA involved <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> No Symptoms	<input type="checkbox"/> <18% BSA with disease signs but NO sclerotic features	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA OR involvement with superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	<input type="checkbox"/> >50% BSA OR deep sclerotic features "hidebound" (unable to pinch) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus
MOUTH	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	<input type="checkbox"/> Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake
EYES Mean tear test (mm): <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> ≤5 <input type="checkbox"/> Not done	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requiring eyedrops ≤ 3 x per day) OR asymptomatic signs of keratoconjunctivitis sicca	<input type="checkbox"/> Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring drops > 3 x per day or punctal plugs), WITHOUT vision impairment	<input type="checkbox"/> Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision caused by keratoconjunctivitis sicca
GI TRACT	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptoms such as dysphagia, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain or diarrhea without significant weight loss (<5%)	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with mild to moderate weight loss (5-15%)	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with significant weight loss >15%, requires nutritional supplement for most calorie needs OR esophageal dilation
LIVER	<input type="checkbox"/> Normal LFT	<input type="checkbox"/> Elevated Bilirubin, AP ⁺ , AST or ALT <2 x ULN	<input type="checkbox"/> Bilirubin >3 mg/dl or Bilirubin, enzymes 2-5 x ULN	<input type="checkbox"/> Bilirubin or enzymes > 5 x ULN
LUNGS[†] FEV1 <input type="text"/> DLCO <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	<input type="checkbox"/> Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring O ₂)
	<input type="checkbox"/> FEV1 > 80% OR LFS=2	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79% OR LFS 3-5	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59% OR LFS 6-9	<input type="checkbox"/> FEV1 ≤39% OR LFS 10-12
JOINTS AND FASCIA	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	<input type="checkbox"/> Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	<input type="checkbox"/> Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
GENITAL TRACT	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptomatic with mild signs on exam AND no effect on coitus and minimal discomfort with gynecologic exam	<input type="checkbox"/> Symptomatic with moderate signs on exam AND with mild dyspareunia or discomfort with gynecologic exam	<input type="checkbox"/> Symptomatic WITH advanced signs (stricture, labial agglutination or severe ulceration) AND severe pain with coitus or inability to insert vaginal speculum

Annexe 2 - Système TNM et stades tumoraux

(KUFFER R., Tumeurs malignes de l'épithélium de revêtement, et leurs précurseurs, 2009)

Tumeur T		
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension	
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est >2 cm et ≤ 4 cm	
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est >4 cm ou extension à la surface linguale de l'épiglotte	
T4	T4a	tumeur envahissant une des structures suivantes : larynx, musculature profonde/extrinsèque de la langue (génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), muscle ptérygoïdien médian, palais osseux et la mandibule*
	T4b	tumeur envahissant une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne ; ou englobant l'artère carotide
Ganglions N		
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ à 3 cm dans sa plus grande dimension	
N2	Métastases telles que :	
	N2a	métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral >3 cm mais ≤ 6 cm
	N2b	métastases homolatérales multiples toutes ≤ 6 cm
	N2c	métastases bilatérales ou controlatérales ≤ 6 cm
N3	Métastase dans un ganglion lymphatique >6 cm dans sa plus grande dimension	
Métastase M		
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

STADE 1	T1 N0 M0
STADE 2	T2 N0 M0
STADE 3	T3 N0 M0, tout T N1 M0
STADE 4	Tout T N2 M0, tout T N3 M0, tout T ou N M1

Annexe 3 – Réponse du Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Docteur Driss BERDAÏ

Mademoiselle Fiona MOREL
INSERM
Unité 1026

Bordeaux, le 8 février 2016.

Réf. CPP : DC 2016/17
Vos réf. : demande d'avis cadre réglementaire.

En date du 27 JANVIER 2016, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a examiné **la demande de cadre réglementaire** d'un projet de thèse intitulé :

"ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 11 PATIENTS ATTEINTS DE LESIONS BUCCALES CARCINOMATEUSES ET DYSPLASIQUES AVEC DES ANTECEDENTS DE GVH CHRONIQUE."

Cette étude observationnelle, rétrospective, basée sur un recueil de données, est hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

Remarque :

Dans le cadre de la protection des personnes, les données personnelles doivent être rendues anonymes.

Pour le Comité et le Président
Le Secrétaire général



Dr Roland-Igor GALPERINE

1/2

Demandes d'autorisation de publication

Une demande d'autorisation de publication a été effectuée pour les figures 1, 2, 9 et 10 auprès des éditeurs français comme internationaux selon le modèle suivant :

En Français :

Madame, Monsieur,

Je suis actuellement étudiante en odontologie à l'université de Bordeaux en attente de soutenance de thèse, dont l'intitulé est : « Etude rétrospective d'une série de 13 patients atteints de lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte chronique ».

Une illustration présente dans l'une de vos publications a suscité mon intérêt. Je souhaiterais pouvoir inclure cette dernière au sein de mon travail universitaire afin de l'enrichir. Cette illustration sera référencée avec le nom des auteurs et un renvoi vers la bibliographie où l'ensemble de la référence sera donné.

Je me permets donc de vous envoyer ce courrier électronique afin de vous demander votre autorisation, en vous assurant qu'aucune utilisation de vos illustrations ne sera envisagée sans votre accord préalable.

Dans l'attente d'une réponse favorable de votre part, veuillez recevoir Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Fiona MOREL

En Anglais :

Dear Madam, dear Sir

I am currently studying at University of Bordeaux (France) pending for thesis defence, which the title is « Retrospective review for 13 patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia with a GVHDc history ».

An illustration, in one of your publication matched perfectly with my work. In order to enrich it, I would like to include it in my academic work. The illustration will be referenced with the author's name and a link with the full bibliography will be given.

I therefore send you this email to ask for your permission, ensuring that none of work/illustration will be considered without your given prior consent.

Waiting for a favorable response from you, please accept dear Madam, dear Sir, my sincere salutations.

Fiona MOREL

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

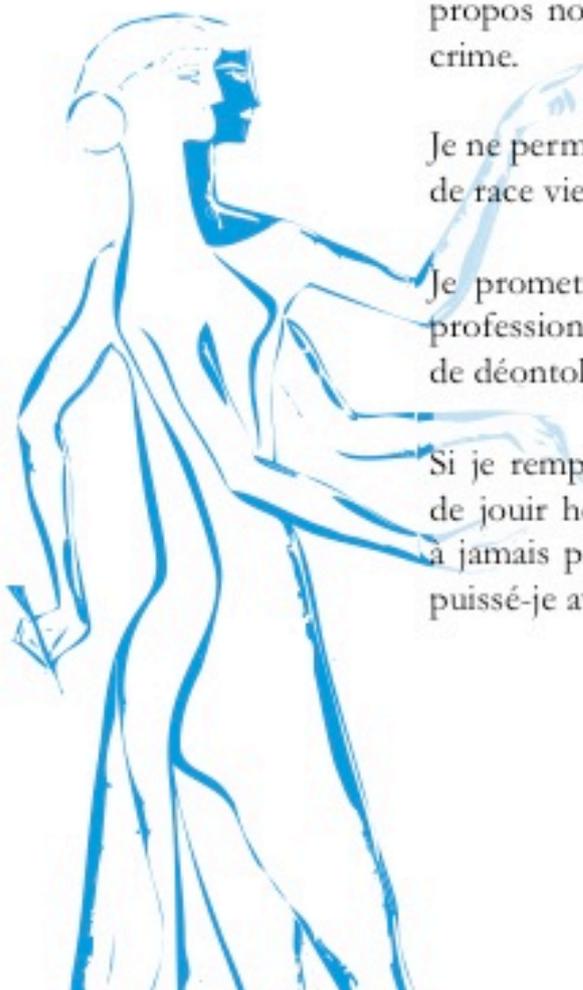
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Fiona MOREL

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2016 - n° 5

Discipline : Pathologie buccale

Etude rétrospective d'une série de 13 patients atteints de lésions buccales carcinomateuses et dysplasiques avec des antécédents de maladie du greffon contre l'hôte chronique

Résumé

Introduction : Les carcinomes épidermoïdes buccaux (CEB) représentent une des conséquences de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier chez les patients atteints d'une maladie du greffon contre hôte chronique (GVHDc). **Matériels et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective de 13 patients atteints de lésions buccales cancéreuses et pré-cancéreuses avec des antécédents de GVHD chronique suivis dans le service d'Odontologie du CHU de Bordeaux de 2004 à 2016. **Résultats :** Les CEB/dysplasies post-GVHDc sont apparus en moyenne à 52,6 ans, majoritairement chez les hommes (sex-ratio 5,5 :1), irradiés dans le cadre du conditionnement pré-greffe (70%), avec des antécédents de GVHD aiguë (50%) et chronique sévère ou modérée (85%) et traités par immunosuppresseurs (100%). Le taux de transformation maligne à 2 ans des lésions dysplasiques est de 20% et 50% des cas de CEB ont récidivés. La survie nette à 5 ans des patients atteints de CEB est de 56%. **Conclusion :** Les CEB/dysplasies post-GVHD se développant chez des patients précédemment atteints de GVHDc ont des caractéristiques propres et semblent plus agressifs que les CEB retrouvés dans la population générale.

Mots-clés

Maladie du greffon contre l'hôte, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, carcinome épidermoïde buccal, dysplasie épithéliale orale

Retrospective review for 13 patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia with a GVHDc history

Summary

Introduction : Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most common solid tumours occurring after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), especially in patients with chronic graft-versus-host-disease (cGVHD). **Materials and methods :** A retrospective review was conducted for 13 patients diagnosed with oral malignant or premalignant lesions (oral epithelial dysplasia OED) with GVHDc history in the dentistry department of Bordeaux University Hospital from 2004 to 2016. **Results :** This OSCC/OED post-GVHDc occurred on average at 52.6 years, predominantly in men (sex ratio 5.5: 1), irradiated in the pre-transplant conditioning (70%) with a history of acute GVHD (50%) and severe or moderate chronic GVHD (85%) and treated with immunosuppressors (100%). The two-years malignant transformation rate of OED was 20% and recurrences was observed in 50% of OSCC cases. Overall five-year survival was 56% for patients with OSCC. **Conclusion:** OSCC/OED post-GVHD have specific characteristics and seem more aggressive than OSCC found in the general population.

Key-words

Graft-versus-host-disease, hematopoietic stem cell transplantation, oral squamous cell carcinoma, oral epithelial dysplasia

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques
16-20 Cours de la Marne 33082
BORDEAUX CEDEX