



HAL
open science

Biopsies œsophagiennes au cours de la maladie du greffon contre l'hôte : 24 patients

Mickael Bendahman

► **To cite this version:**

Mickael Bendahman. Biopsies œsophagiennes au cours de la maladie du greffon contre l'hôte : 24 patients. Anatomie, Histologie, Anatomopathologie [q-bio.TO]. 2020. dumas-02875232

HAL Id: dumas-02875232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02875232>

Submitted on 19 Jun 2020

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.



UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNES

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

n° de thèse : 2020 - 15.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE SPECIALITE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

**BIOPSIES OESOPHAGIENNES AU COURS DE LA MALADIE DU GREFFON
CONTRE L'HÔTE : 24 PATIENTS.**

Présenté et soutenue publiquement le 20 mars 2020 par :

BENDAHMAN MICKAEL

Né le 01 février 1988

Président du jury : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU
Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC
Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

A mon Maître et président du jury :

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et la confiance que vous avez bien voulu me témoigner au cours de mon internat.

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre soutien, votre écoute et vos encouragements dans mes moments de doute.

Votre bienveillance et votre ouverture d'esprit sont pour moi une source d'inspiration.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mon Maître :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et directeur de thèse:

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et pour la confiance que tu m'as accordée en dirigeant cette thèse.

Merci pour ton investissement, pour tes conseils avisés et pour le temps que tu as bien voulu me consacrer.

La pertinence et la richesse de ton enseignement m'ont aidé à façonner au mieux ce travail. Ton perfectionnisme et ta gentillesse sont pour moi un modèle à suivre.

Tu trouveras ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude.

A mon Maître :

Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépto-Gastroentérologue)

Chef du Service d'Hépto-Gastroentérologie

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître :

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gastro-entérologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements:

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenu, épaulé et supporté toutes ces années. Je n'en serais pas là sans vous. Cette réussite est la vôtre. Merci pour tout.

A ma sœur adorée, aussi aimante que despotique. Merci d'avoir toujours été la sœur (presque) parfaite. Je te dois beaucoup (et pas que des victoires au Time's up).

Au docteur Carole Cordonnier et docteur Jean-Fortuné Ikoli, merci pour votre disponibilité et votre implication dans ma formation.

Au docteur Sif Bendjaballah et au docteur Hayat Dali ainsi qu'à tout le service d'anatomie pathologique de Beauvais, je vous remercie pour votre accueil chaleureux et pour votre investissement dans ma formation qui m'a permis de progresser.

Au docteur Christian Lelarge, au docteur François Lamarche et au docteur Caroline Ghighi ainsi qu'à tout le service de pathologie du cabinet d'Abbeville, je vous remercie pour votre accueil et pour votre bonne humeur. Ce semestre passé en votre compagnie a été très enrichissant.

A Christophe, pour m'avoir tant appris et pour avoir fait preuve de tant de patience face à mes innombrables questions. Tu as grandement contribué à me faire progresser et à me faire reprendre confiance en moi. Pour tout ça je te remercie infiniment.

A Lewis, qui est passé de co-interne à chef en restant toujours aussi sympa et disponible.

A Alexandra, ma nouvelle chef. Avec ta bonne humeur et ton rire communicatif tu arrives à rendre les conisations passionnantes. C'était un plaisir de discuter avec toi de films et de séries et un réel plaisir de découvrir qu'on a les mêmes références (je pense qu'on restera à jamais les deux seules personnes à avoir vu ce chef d'œuvre du 7^{ème} art qu'est Capitaine Orgazmo).

A mes co-internes et amis, Guillaume, Soufiane, Nelly, Estelle, Jean Rheu, Amel, Ahmed, Clémence T, Amine, Robin, Pierre, Benjamin, Arnaud et aux nouveaux arrivants Clémence B et Quentin. Avoir eu la chance de faire mon internat avec vous a fait de chaque journée au travail un réel plaisir.

A toute l'équipe du CHU d'Amiens, les techniciens (Loulou, Riri, Marie, Valentine, Chloé, Elodie, Mathieu, Florine, Christine, Catherine, Sylvie, Nathalie, Cathy et Elise), les secrétaires, (Isabelle, Babeth, Dorothee, Marie, Sophie et Catherine), Dominique et Valérie, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre sens de l'accueil.

A Benjamin, je ne te connais que depuis 5 ans et pourtant tu es déjà devenu une des personnes qui compte le plus pour moi et que je connais le mieux (malgré, par moments, une certaine *réten*tion d'information de ta part ...).

A Manon, qui est très rapidement passée du statut déjà très respectable de *femme de mon ami* au statut encore plus enviable de *mon amie*. Merci d'avoir toujours eu une tasse de thé à me proposer à minuit pour lutter contre le froid polaire imposé par *notre Benjamin*.

A Laura mon ancienne co-interne de radiothérapie et amie. Pas une seule journée en stage ne s'est passée sans joyeux délires ou fous rires. Tu as très clairement contribué à mon bien être lors de mon périple picard et pour ça je t'en remercie.

A Sanja (alias : « Mamacita »), une de mes plus belles rencontres, une amie comme on en rencontre peu et sans qui ma vie amiénoise ne serait que l'ombre d'elle même. Merci à toi.

A Amaury, Hélène et Quentin, merci de m'avoir si souvent accueilli chez vous et d'avoir toujours fait en sorte que je me sente comme un pacha. C'est un plaisir de vous avoir rencontrés et de vous compter parmi mes amis.

A Noémie, merci pour ton aide précieuse et pour ton amitié. Je n'oublie pas que je te dois cette fameuse quiche qui peuple tes rêves les plus fous (le mot clé étant « fou »). Reste dans les parages en attendant que j'accède à ta requête.

A Naomie ma chère amie, merci d'avoir embelli mon internat. Si je suis tes conseils et fait mon One Man Show c'est à toi que je le dédierai. Nos nombreuses soirées me manqueront, mais où que je sois, j'aurai toujours un canapé et des Haribo mint pour toi ! ;)

A mes amis compiégnois Maxime, Elodie, Sandrine merci pour toutes ces supères soirées (couleur café power !)

A Sarah, ma drama queen préférée. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

A mes amis nancéens Coralie, Nico, Sylvain, Marie B, Dorianne, Marine et Camille, la distance n'est jamais parvenue à altérer notre amitié. Merci d'être toujours là pour moi.

A Marie-Laure, merci d'avoir toujours été une amie exceptionnelle et ce petit rayon de soleil. Tu resteras à jamais celle qui a réussi l'exploit de dissiper le désespoir de *la salle bleue*...

A Ingrid avec qui j'ai vécu tant de choses, merci d'être mon amie.

A Marie J (alias : « bichette »), avec qui je partage ma plus longue amitié. On a partagé tellement de choses au cours de ces 18 dernières années (des anecdotes, des opinions, des passions, un appartement...). Notre amitié a profondément changé ma vie et pour ça je t'en remercie.

A Marie D, merci de m'avoir accueilli si chaleureusement chez toi, de m'avoir aidé et soutenu. Merci aussi de m'avoir plusieurs fois rendu visite chez moi à Amiens, même si ta mémoire te joue parfois des tours (une triste histoire de canapé...).

A Annabelle, mon amie « étoile » avec qui j'ai tant partagé. Je n'oublierais jamais toutes nos soirées très... discutables ;)

Tu as toujours été présente et à l'écoute pour moi et je ne t'en remercierai jamais assez.

A Tina, mon amie *sugoi* ! Nos fameux week-ends resteront toujours parmi les meilleurs. J'ai hâte qu'on reprenne nos bonnes vieilles habitudes. Je suis heureux et fier de te compter parmi mes amis.

A Valentine, mon amie *so scandalous* et mon double féminin. Merci pour tous ces bons moments, ces fous rires et cette si longue amitié.

A Lore et Fred, les « *beaux-parents* » *idéaux*. Depuis des années déjà vous m'avez accueilli et soutenu. Vous m'avez fait l'honneur, et l'immense plaisir, de me faire toujours sentir comme un membre de la famille. Pour tout ça je vous remercie.

A Lucas, le « *beau-frère* » *idéal*, je te souhaite de t'accomplir dans tous tes projets. Je ne doute pas que tu y parviennes.

A Simon, mon ami et partenaire de *Gérardmer* et d'aperol. Merci pour tous ces bons moments (avec notamment nos fameuses conversations *philosophico-théologico-ésotériques*)

A mon ami Julien, qui a encore plus de charisme qu'Andie Macdowell (oui j'ai osé). Nos soirées et nos très longues conversations me manquent. Merci pour ton soutien infailible, ton écoute exceptionnelle et pour ton amitié qui compte tellement pour moi.

A Maxime (alias : « *master of darkness* »), merci d'avoir été mon pilier dans les moments difficiles (ces moments où tu as peut être eu « envie de t'arracher un bras pour le jeter sur moi »). Ton amitié m'a aidé à avancer. Merci pour tout.

A Geoffrey (alias : « celui qu'on aurait dû appeler Black Mamba »), je te connais depuis peu mais pourtant je te connais déjà par cœur (un peu comme si j'avais trouvé mon jumeau « *maléfique* »). Merci d'être là.

A Thibaut, je n'oublierai jamais tout ce que tu m'as apporté ni tout ce qu'on a vécu. Merci pour tout.

SOMMAIRE

I) Introduction	12
II) Matériel et méthodes	14
1) Recherche des cas.....	14
2) Relecture anatomo-pathologique.....	14
3) Recueil des données cliniques des patients	15
4) Immunohistochimie et colorations spéciales	15
5) Analyse statistique.....	16
III) Résultats	17
1) Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	17
2) Autres localisation viscérales de GVH aiguë	18
3) Signes cliniques d'atteinte digestive.....	21
4) Lésions endoscopiques œsophagiennes observées.....	23
5) Caractéristiques évolutives des patients.....	25
6) Résultats anatomopathologiques.....	27
a) Description histologique.....	27
b) Classification histologique de Lerner réalisée sur les biopsies œsophagiennes des patients.....	31
c) Classification histologique corrélée au diagnostic initial.....	32
7) Les autres localisations viscérales de GVH, les manifestations digestives, les aspects endoscopiques de l'œsophage et l'évolution clinique chez les patients, corrélés à l'atteinte œsophagienne selon le grade de Lerner.....	33
a) Grade 4 de Lerner (n=6 patients).....	33
b) Grade 3 de Lerner (n=3 patients).....	34
c) Grade 2 de Lerner (n=6 patients).....	35
d) Grade 1 de Lerner (n=4 patients).....	35
e) Grade 0 de Lerner (n=5 patients).....	36
f) L'endoscopie œsophagienne corrélée au grade histologique de Lerner.....	37
8) Mortalité selon les lésions histologiques œsophagiennes	38
IV) Discussion	40
V) Conclusion	46
VI) Références bibliographiques	47
VII) Annexes	51

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

GVH : Graft-Versus-Host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

CSH: cellules souches hématopoïétiques

HLA: Human Leucocyte Antigen

PNE : polynucléaires éosinophiles

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

I) Introduction

La maladie du Greffon contre l'Hôte (*Graft Versus Host Disease* des anglosaxons ou GVH) est une des complications les plus fréquentes de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (1,2), un traitement utilisé dans la prise en charge des hémopathies malignes et des déficits immunitaires sévères (3,4).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique consiste à remplacer le système hématopoïétique du sujet receveur, détruit par un conditionnement myélo-ablatif (chimiothérapie et irradiation corporelle totale) par une infusion de cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur sain, HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible. Le système immunitaire utilise en effet les protéines HLA disposées en surface des cellules de l'organisme pour reconnaître les cellules du soi et du non soi. La probabilité de trouver deux individus, donneur et receveur, ayant un groupe HLA identique étant rare, la greffe médullaire conduit fréquemment à une alloréaction, et à une agression de certaines cellules et organes du sujet receveur par les lymphocytes T cytotoxiques du donneur (5,6), reconnaissant ces cellules comme « étrangères ». Ces cellules immunitaires vont altérer les tissus du receveur, et vont provoquer les symptômes entrant dans le cadre de la maladie du greffon contre l'hôte.

La GVH peut prendre deux formes, aiguë ou chronique. Dans la forme aiguë, survenant généralement dans les 100 premiers jours suivant la greffe (6,7), les organes principalement touchés sont la peau, le foie et le tractus digestif (7-9).

Au début de la GVH, l'atteinte cutanée, présente dans 81% des cas (10), se traduit par un rash cutané (1,5,9,11-13). L'atteinte hépatique, présente en début de GVH dans 50% des cas (10), se traduit par une hépatite aiguë avec cholestase et perturbations du bilan hépatique (augmentation des phosphatases alcalines, des gamma-GT et de la bilirubine) (1,5,9,11-13). L'incidence de l'atteinte du tractus gastro-intestinal (GI) varie, en fonction des séries, entre 24% et 60% des sujets greffés (14-16). Les patients souffrent habituellement de diarrhées sécrétoires, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, avec souvent une anorexie (1,5,9,11-13). L'examen endoscopique peut être normal ou révéler des lésions des muqueuses gastrique, grêle ou colique, à type d'œdème, d'érythème, d'érosions ou encore d'ulcères plus ou moins étendus (3,17,18).

Le diagnostic de GVH est souvent difficile et repose sur la confrontation des manifestations cliniques présentées par le patient, des examens biologiques (cytolyse hépatique et cholestase biologique (9) et microbiologiques (élimination d'une pathologie infectieuse intercurrente), et des lésions anatomo-pathologiques observées sur des biopsies cutanées (à type d'infiltrat

inflammatoire lichénoïde et de nécroses kératinocytaires (17–19)), hépatiques (à type de ductopénie, de lésions lympho-épithéliales biliaires et vasculaires (20) ou d'atteinte des muqueuses du tractus gastro-intestinal. Les lésions anatomo-pathologiques typiques de l'atteinte du tractus gastro-intestinal consistent en une augmentation du nombre des corps apoptotiques bordant les glandes gastriques, grêles ou coliques, associées parfois à des lésions lympho-épithéliales glandulaires, et à une diminution du volume glandulaire, des érosions, ulcérations pouvant également être observées (2,8,17,21–25).

L'atteinte œsophagienne ne fait pas partie du tableau clinique et histologique classique pour le diagnostic de GVH aiguë (13), bien que des lésions à type de sténoses œsophagiennes soient parfois décrites lors de tableaux de GVH chronique (26–30).

L'objectif de notre étude était d'évaluer, dans une série de patients greffés médullaires et ayant eu des biopsies œsophagiennes dans le cadre d'un bilan endoscopique de GVH aiguë, s'il existait ou non des lésions histologiques œsophagiennes particulières, et qui pourraient dès lors aider au diagnostic anatomo-pathologique de cette affection.

II) Matériel et méthode

1) Recherche des cas

La recherche des cas de patients ayant eu des biopsies œsophagiennes dans le cadre du bilan endoscopique d'une GVH aiguë a été effectuée dans les archives du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie. Cette dernière a été effectuée par consultation du système informatique du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie (logiciel DIAMIC) à l'aide du code lésionnel ADICAP 9660 (pour maladie du greffon contre l'hôte) sur une période allant de janvier 2004 à août 2019 inclus.

Dans un deuxième temps ont été sélectionnés, par consultation du système informatique du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie (logiciel DIAMIC) à l'aide du code d'organe DO (pour œsophage) sur chacun des patients trouvés, tous les patients ayant eu une biopsie œsophagienne adressée au service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie.

Enfin les lames des biopsies œsophagiennes de ces patients ont été ressorties des archives du service d'anatomie pathologique.

2) Relecture anatomo-pathologique

Les lames des biopsies œsophagiennes ressorties ont été relues au microscope double tête, par deux pathologistes (Professeur Chatelain et moi-même).

Les critères histologiques recherchés étaient :

- Des ulcérations épithéliales : classées comme absentes ou présentes.
- Un clivage ou séparation de la jonction épithélium-chorion : classées comme absentes ou présentes.
- La présence d'un infiltrat inflammatoire lichénoïde : classé comme absent ou présent.
- Les images de vacuolisation cytoplasmiques classées comme absentes ou présentes.
- Les nécroses épithéliales (corps apoptotiques) : classées comme absentes ou présentes. Quand ils étaient présents, le nombre de corps apoptotiques par biopsie a été compté sur les lames de chaque patient.
- Les lésions de spongiose : classées comme absentes ou présentes.
- Un infiltrat inflammatoire à polynucléaires éosinophiles (PNE) : classé comme absent ou présent. Quand ils étaient présents, le nombre de PNE par biopsie a été compté sur les lames de biopsies de chaque patient.
- Les cellules malpighiennes dystrophiques (définies comme présentant un cytoplasme éosinophile avec un noyau élargi) : classées comme absentes ou présentes.

- Le nombre de fragments tissulaires par coupe a été renseigné pour chaque patient.
- Le nombre de fragments tissulaires présentant des lésions histologiques par coupe a été renseigné pour chaque patient.

Le grading de Lerner, correspondant au mode d'évaluation des lésions de GVH cutanée, a été extrapolé aux biopsies œsophagiennes et évalué pour chaque patient à l'aide de ces différents critères :

- Grade 0 : épithélium normal
- Grade I : vacuolisation cytoplasmique des cellules malpighiennes
- Grade II : apoptose de cellule malpighienne
- Grade III : séparation de la jonction entre épithélium et chorion
- Grade IV : ulcération/dénudation

3) Recueil des données cliniques des patients

Les informations cliniques suivantes ont été recherchées par consultation du système informatique de gestion des données patients du CHU d'Amiens-Picardie à l'aide du logiciel hospitalier DXCare :

- L'âge et le sexe des patients
- La pathologie ayant conduit à l'allogreffe
- La date de l'allogreffe
- La date du premier diagnostic de GVH
- L'existence d'antécédents histologiques de GVH aiguë cutanées ou digestives et l'existence d'antécédents cliniques de GVH aiguë oculaire, buccale ou hépatique.
- Les éventuels symptômes digestifs œsophagiens
- Les descriptions endoscopiques de l'œsophage
- L'évolution clinique de la maladie au moment de notre étude
- Le diagnostic histologique initial pour chaque patient

Chaque patient était anonymisé, référencé par le numéro d'examen anatomopathologique de la biopsie œsophagienne.

4) Immunohistochimie et colorations spéciales

Pour chaque biopsie le bloc d'inclusion a fait l'objet d'une étude immunohistochimique afin de mieux évaluer les corps apoptotiques grâce à l'anticorps anti Caspase 3 (Polyclonal ; Diagnostics ; 1/50) à l'aide de l'automate *BenchMark Ultra* (Ventana)

Le nombre de corps apoptotiques marqués par cet anticorps, par biopsie, a été évalué pour chaque patient.

Chaque biopsie a fait l'objet d'une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti Herpès (Polyclonal ; Diagnostics ; prédilué), et anti CMV (clone CCH2-DD69 ; DAKO ; prédilué).

Chaque biopsie a fait l'objet de colorations histochimiques par le PAS et le Grocott

5) Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. Elles ont été évaluées par un test exact de Fisher. Le risque alpha est de 5%. Une différence était considérée comme statistiquement significative si le p était inférieur à 0,05. Le programme SPSS a été utilisé pour l'analyse statistique (SPSS version 23, Chicago, IL).

III) Résultats

1) Caractéristiques épidémiologiques des patients

Dans les archives du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens, 290 prélèvements avaient eu un diagnostic de GVH (code ADICAP 9660) sur des prélèvements biopsiques entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 août 2019.

Seuls 24 patients avaient eu une biopsie œsophagienne dans le cadre du bilan endoscopique digestif d'une GVH aiguë, et ont été inclus dans notre étude : 17 hommes (70,8%) et 7 femmes (29,2%) ayant chacun bénéficié d'une allogreffe. Les patients étaient âgés de 22 à 72 ans au moment de la biopsie avec un âge moyen de 56,1 ans.

Les pathologies ayant nécessité une allogreffe de moelle étaient pour 7 patients une leucémie aiguë myéloïde (29,1%), pour 4 patients une leucémie aiguë lymphoïde (16,7%), pour 6 patients un lymphome (25,0%), pour 3 patients un syndrome myélodysplasique (12,5%), pour 2 patients une myélofibrose (8,3%), pour un patient un myélome (4,2%) et pour un patient une aplasie médullaire (4,2%) [Tableau 1].

Ces patients ont bénéficié d'une biopsie œsophagienne entre 23 et 393 jours après leur allogreffe (le délai moyen entre l'allogreffe et la biopsie œsophagienne était de 188,1 jours). Neuf patients (37,5%) ont bénéficié d'une biopsie œsophagienne dans les 100 premiers jours de l'allogreffe, 12 (50,0%) entre 100 jours et un an après l'allogreffe, 3 (12,5%) plus de 1 an après l'allogreffe. Tous étaient considérés comme ayant une cliniquement une GVH aiguë au moment de la biopsie.

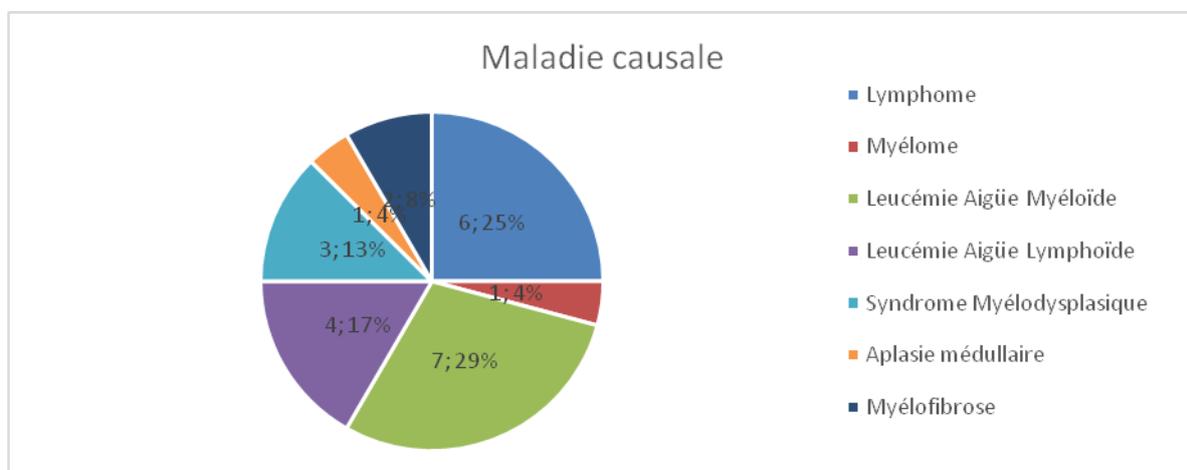


Fig. 1: Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

<u>Caractéristiques des patients</u>	Nombres
Patients	24
Hommes	17
Femmes	7
Age moyen lors de la biopsie œsophagienne	56,1 ans
Amplitude d'âge	22 – 72 ans
Délai moyen entre allogreffe et biopsie œsophagienne	188,1 jours
Amplitude de temps entre allogreffe et biopsie œsophagienne	23 à 393 jours
Entre 20 et 100 jours entre allogreffe-biopsie	9
Entre 100 jours et 1 an entre allogreffe-biopsie	12
Plus de 1 an entre allogreffe et biopsie œsophagienne	3
<u>Maladie causale</u>	
Lymphome	6
Myélome	1
Leucémie Aigue Myéloïde	7
Leucémie Aigue Lymphoïde	4
Syndrome Myélodysplasique	3
Aplasia médullaire	1
Myélofibrose	2

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

2) Autres localisations viscérales de GVH aiguë

Parmi les 24 patients, 22 (91,2%) avaient une localisation cutanée de GVH aiguë histologique, 4 (16,7%) avaient une localisation oculaire de GVH cliniquement, 9 (37,5%) une localisation buccale clinique, 11 (45,8%) une localisation hépatique biologique, 4 (16,7%) une localisation digestive haute histologique, et 10 (41,7%) une localisation digestive basse histologique.

		Les autres localisations viscérales de GVH chez les patients					
		GVH histologique Cutanée	GVH clinique Oculaire	GVH clinique Buccale	GVH clinique Hépatique	GVH histologique Digestive haute	GVH histologique Digestive basse
Grade 0 de Lerner	Patient 1						
	Patient 2						
	Patient 3						
	Patient 4						
	Patient 5						
	Total	3	0	1	2	1	3
Grade 1 de Lerner	Patient 6						
	Patient 7						
	Patient 8						
	Patient 9						
	Total	4	0	0	2	1	1
Grade 2 de Lerner	Patient 10						
	Patient 11						
	Patient 12						
	Patient 13						
	Patient 14						
	Patient 15						
	Total	6	0	3	2	0	3
Grade 3 de Lerner	Patient 16						
	Patient 17						
	Patient 18						
	Total	3	2	1	2	0	0
Grade 4 de Lerner	Patient 19						
	Patient 20						
	Patient 21						
	Patient 22						
	Patient 23						
	Patient 24						
	Total	6	2	4	3	2	3
Total global		22	4	9	11	4	10

Tableau 2 : Autres localisations viscérales de GVH

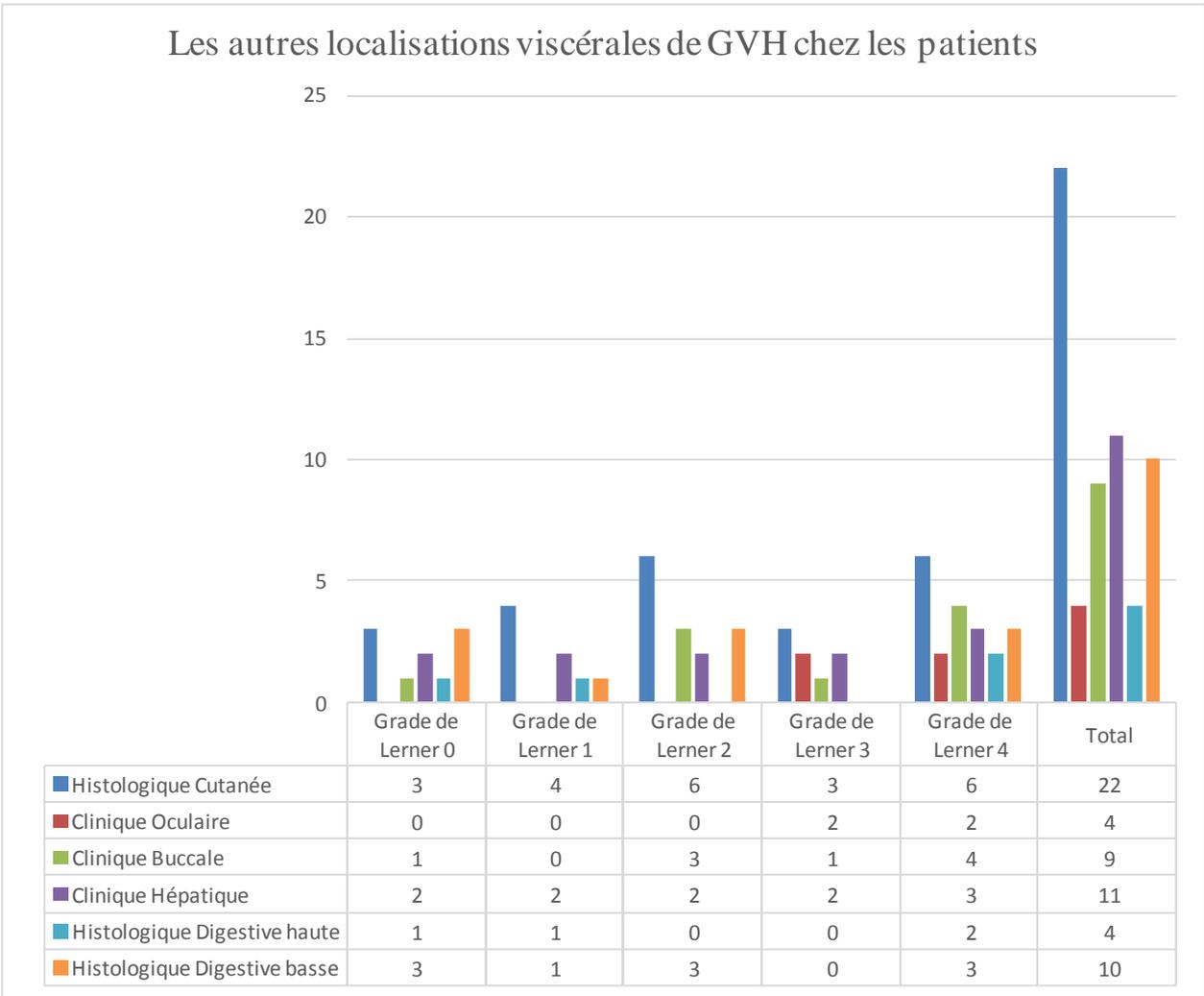


Fig. 2 : Autres localisations viscérales de GVH

3) Signes cliniques d'atteinte digestive

Parmi les 24 patients, 6 (25,0%) ne présentaient aucun signe clinique d'atteinte œsophagienne, 7 (29,2%) souffraient de vomissements, 4 (16,7%) de pyrosis, 10 (41,7%) de dysphagie, 5 (20,8%) d'anorexie, 4 (16,7%) de diarrhées et un (4,2%) d'hématémèse.

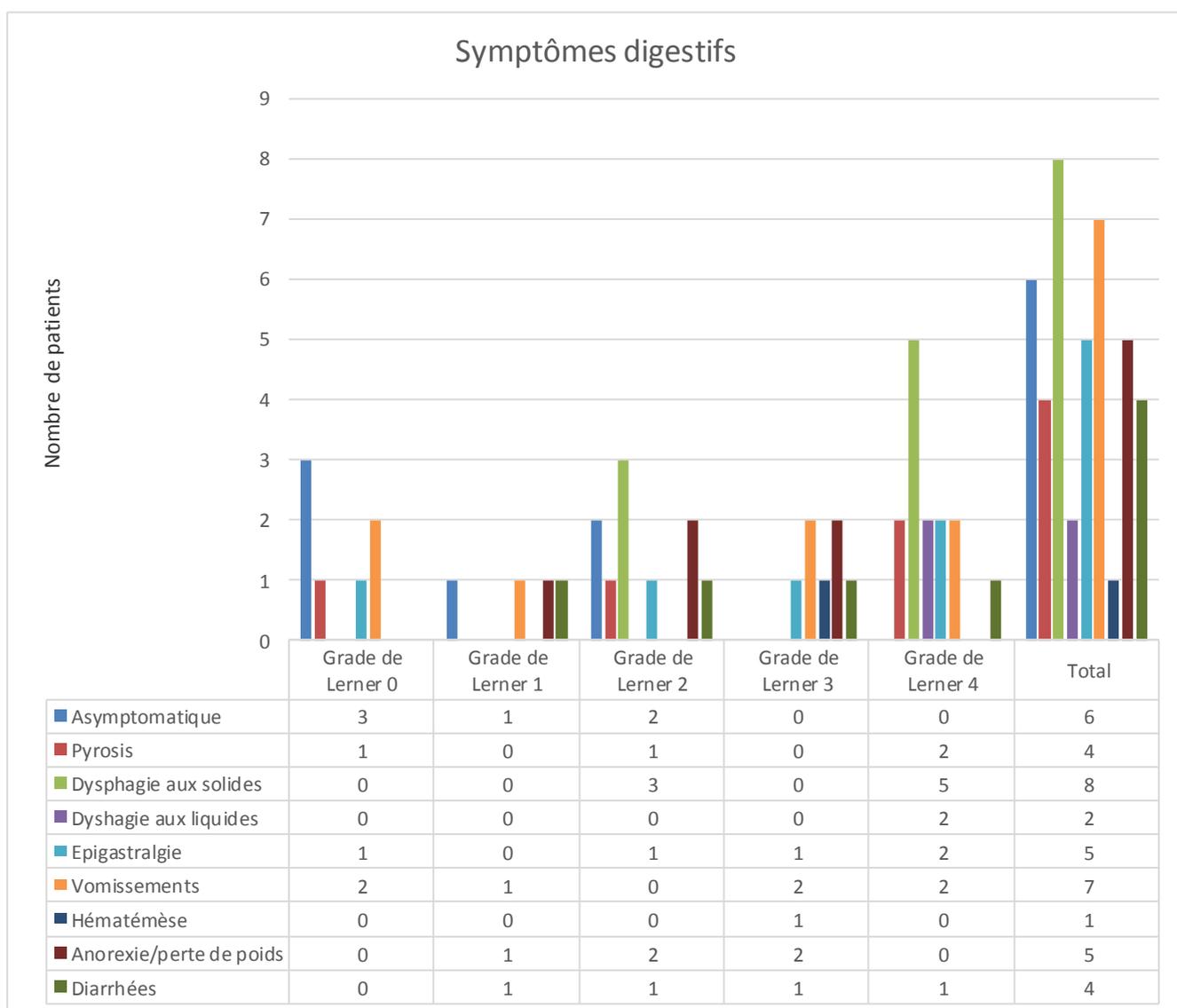


Fig. 3 : Signes cliniques d'atteinte digestive

		Symptômes digestifs								
		Asymptomatique	Pyrosis	Dysphagie aux solides	Dysphagie aux liquides	Epigastralgie	Vomissements	Hématémèse	Anorexie perte de poids	Diarrhées
Grade 0 de Lerner	Patient 1									
	Patient 2									
	Patient 3									
	Patient 4									
	Patient 5									
	Total	3	1	0	0	1	2	0	0	0
Grade 1 de Lerner	Patient 6									
	Patient 7									
	Patient 8									
	Patient 9									
	Total	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Grade 2 de Lerner	Patient 10									
	Patient 11									
	Patient 12									
	Patient 13									
	Patient 14									
	Patient 15									
	Total	2	1	3	0	1	0	0	2	1
Grade 3 de Lerner	Patient 16									
	Patient 17									
	Patient 18									
	Total	0	0	0	0	1	2	1	2	1
Grade 4 de Lerner	Patient 19									
	Patient 20									
	Patient 21									
	Patient 22									
	Patient 23									
	Patient 24									
	Total	0	2	5	2	2	2	0	0	1
Total global		6	4	8	2	5	7	1	5	4

Tableau 3 : Signes cliniques d'atteinte digestive

4) Lésions endoscopiques œsophagiennes observées (Tableau 4)

Treize patients (54,2%) avaient une endoscopie normale. Pour 2 patients (8,3%) les endoscopies retrouvaient un érythème œsophagien, 4 patients (16,6%) avaient un aspect d'œsophagite de grade I de la classification de Savary Miller (érosions superficielles isolées non confluentes), 2 patients (8,3%) une œsophagite de grade II (érosions confluentes non circonférentielles) (Fig. 4) et un patient (4,2%) une œsophagite de type III (érosions ou ulcérations confluentes occupant la circonférence, mais sans sténoses), à l'endoscopie. Un patient (4,2%) avait un œsophage qui présentait à l'endoscopie des dépôts blanchâtres évocateurs d'une candidose œsophagienne. Un patient (4,2%) présentait une muqueuse œsophagienne décrite comme « atypique » à l'endoscopie.

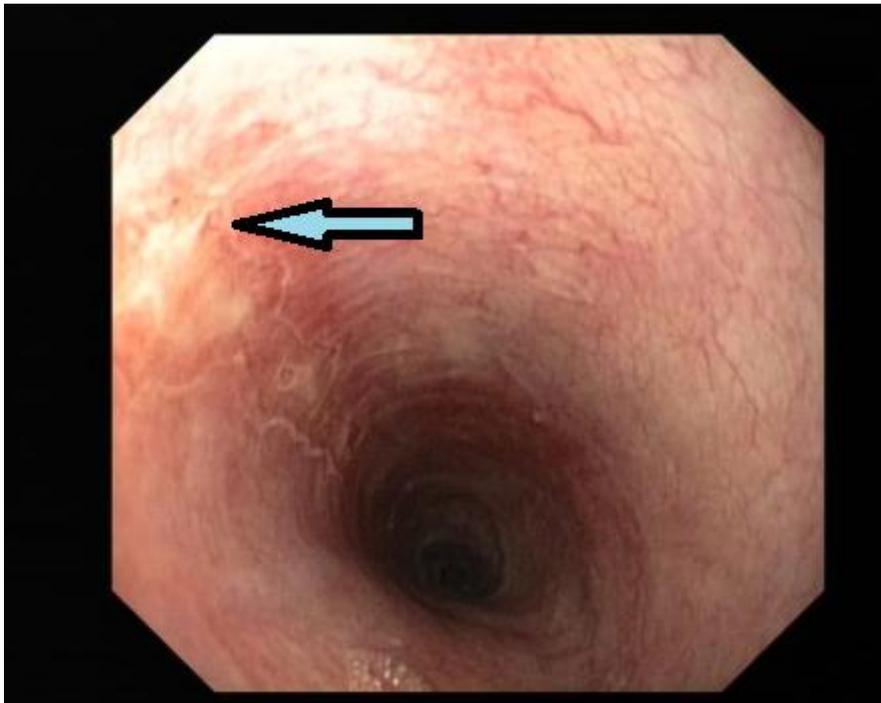


Fig. 4 : Une ulcération linéaire œsophagienne s'étendant sur 7cm chez le patient n°24 (flèche).

		Aspect endoscopique de l'œsophage						
		Normale	Erythème	Lésions blanchâtre	Muqueuse atypique	Œsophagite grade I Savary Miller	Œsophagite grade II Savary Miller	Œsophagite grade III Savary Miller
Grade 0 de Lerner	Patient 1							
	Patient 2							
	Patient 3							
	Patient 4							
	Patient 5							
	Total	4	0	1	0	0	0	0
Grade 1 de Lerner	Patient 6							
	Patient 7							
	Patient 8							
	Patient 9							
	Total	3	0	0	0	1	0	0
Grade 2 de Lerner	Patient 10							
	Patient 11							
	Patient 12							
	Patient 13							
	Patient 14							
	Patient 15							
	Total	4	2	0	0	0	0	0
Grade 3 de Lerner	Patient 16							
	Patient 17							
	Patient 18							
	Total	2	0	0	1	0	0	0
Grade 4 de Lerner	Patient 19							
	Patient 20							
	Patient 21							
	Patient 22							
	Patient 23							
	Patient 24							
	Total	0	0	0	0	3	2	1
Total global		13	2	1	1	4	2	1

Tableau 4 : Aspect endoscopique de l'œsophage

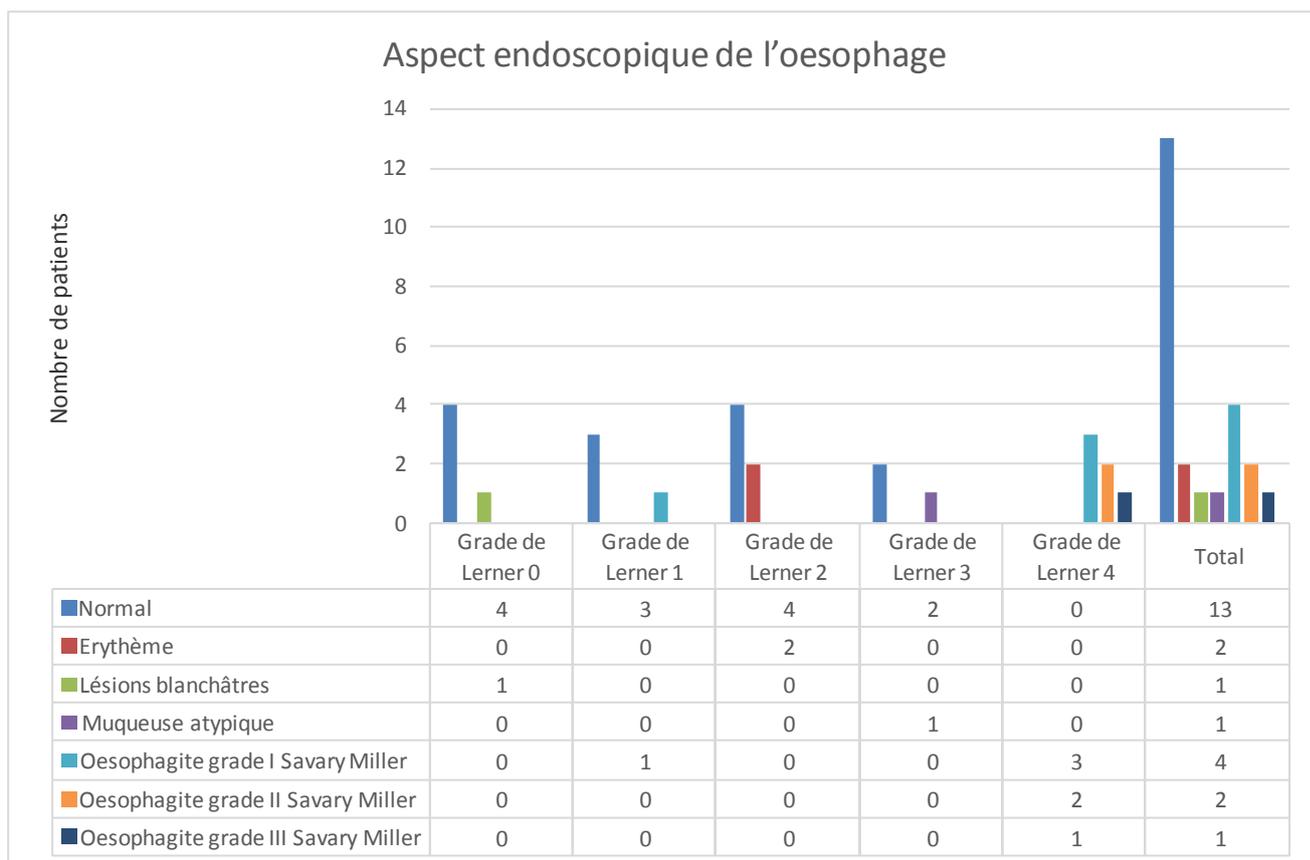


Fig. 5 : Aspect endoscopique de l'oesophage

5) Caractéristiques évolutives des patients

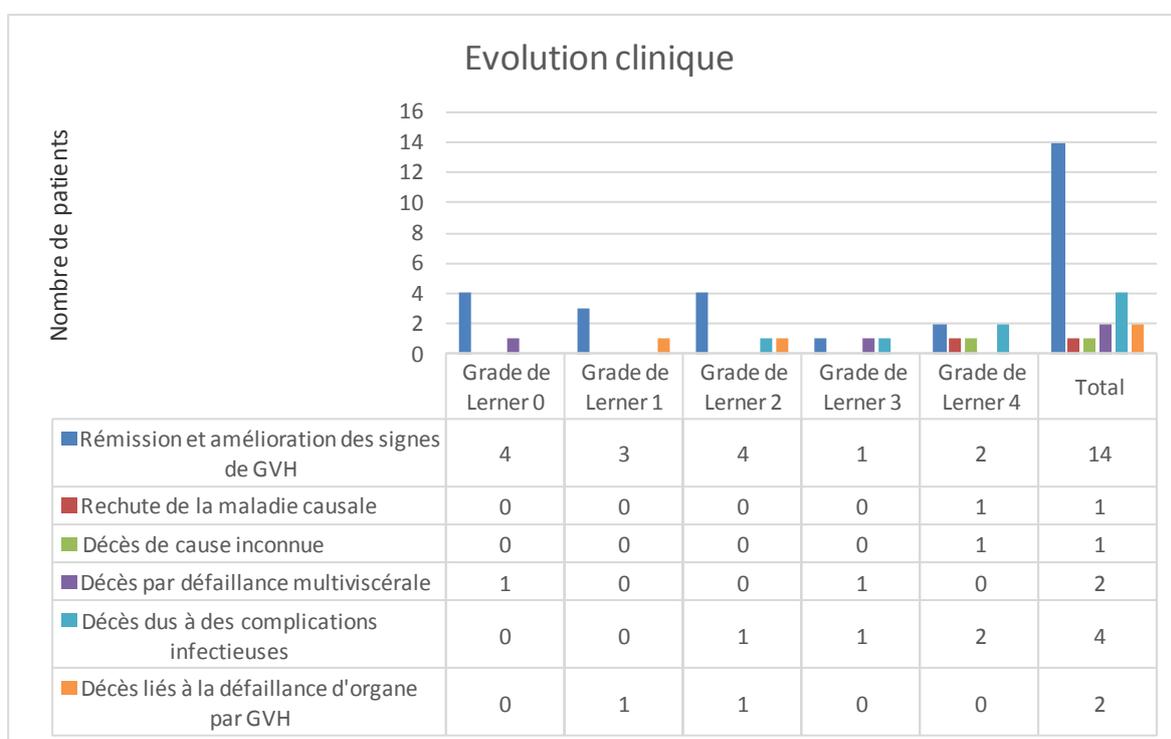


Fig. 6 : Evolution clinique

		Evolution clinique					
		Rémission et amélioration des signes de GVH	Rechute de la maladie causale	Décès de cause inconnue	Décès par défaillance multiviscérale	Décès du à complications infectieuses	Décès lié à défaillance d'organe par GVH
Grade 0 de Lerner	Patient 1						
	Patient 2						
	Patient 3						
	Patient 4						
	Patient 5						
	Total	4	0	0	1	0	0
Grade 1 de Lerner	Patient 6						
	Patient 7						
	Patient 8						
	Patient 9						
	Total	3	0	0	0	0	1
Grade 2 de Lerner	Patient 10						
	Patient 11						
	Patient 12						
	Patient 13						
	Patient 14						
	Patient 15						
	Total	4	0	0	0	1	1
Grade 3 de Lerner	Patient 16						
	Patient 17						
	Patient 18						
	Total	1	0	0	1	1	0
Grade 4 de Lerner	Patient 19						
	Patient 20						
	Patient 21						
	Patient 22						
	Patient 23						
	Patient 24						
	Total	2	1	1	0	2	0
Total global		14	1	1	2	4	2

Tableau 5 : Evolution clinique

Sur les 24 patients 14 (58,3%) étaient en rémission avec une amélioration des signes de GVH, 1 patient (4,2%) était en rechute de la maladie causale et 9 patients (37,5%) étaient décédés.

Parmi les 9 patients décédés, un (11,1%) était décédé de cause inconnue, 2 (22,2%) étaient décédés de défaillance multiviscérales, 4 (44,5%) étaient décédés de complications infectieuses, et 2 (22,2%) étaient décédés de défaillance d'organe dû à leur GVH.

6) Résultats anatomopathologiques (Annexe 1)

a) Description histologique

Chaque patient avait 1 à 6 fragments tissulaires œsophagiens par coupe (pour une moyenne de 2,4 fragments tissulaires par coupe).

Sur les biopsies des 24 patients analysés :

- Dix neuf patients (79,1%) présentaient des lésions inflammatoires ou évocatrices d'une GVH.

- Des images d'ulcération épithéliale étaient visibles chez 6 patients (25,0%) (Fig. 7) tandis que des images de clivage entre le chorion et l'épithélium malpighien (Fig. 8) était visibles chez 9 (37,5%) patients.

- Dix patients (41,7%) avaient un infiltrat inflammatoire lichénoïde (Fig. 9), composé majoritairement d'éléments mononucléés au sein du chorion, grignotant focalement les assises basales de l'épithélium malpighien.

- Treize patients (54,1%) présentaient des nécroses cellulaires épithéliales isolées (corps apoptotiques) (Fig. 10). Il existait au niveau de leurs biopsies de 1 à 8 corps apoptotiques par fragment avec une moyenne de 3 corps apoptotiques par biopsie.

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti Caspase-3 (Fig. 11) retrouvait des corps apoptotiques chez ces 13 patients (54,1%). L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti Caspase-3 n'a pas permis de mettre en évidence de corps apoptotiques chez les autres patients. Elle permettait toutefois de retrouver plus de corps apoptotiques que sur la coloration standard, avec de 1 à 13 corps apoptotiques par biopsie (moyenne de 5,4 corps apoptotique par biopsie).

Neuf patients (37,5%) présentaient une exocytose de polynucléaires éosinophiles au sein de l'épithélium avec une moyenne de 14,6 polynucléaires éosinophiles par biopsie.

Sept patients (29,2%) avaient des lésions de spongiose, et 11 patients (45,8%) avaient des cellules malpighiennes dystrophiques au niveau des assises basales. Des ballonisations des cellules de la basale (Fig. 12) étaient visualisées chez 13 patients (54,1%).

Des colorations histochimiques et une étude immunohistochimique avec les anticorps anti CMV et anti Herpès ont été effectuées sur les prélèvements des 24 patients, à la recherche d'agents pathogènes. Aucune des biopsies étudiées n'étaient marquées par les anticorps anti Herpès et anti CMV. Les colorations par le PAS et le Grocott ne révélaient qu'un seul cas (4,2%) de candidose œsophagienne, et ce patient avait été considéré comme ayant une œsophagite mycotique et non une localisation œsophagienne d'une GVH.

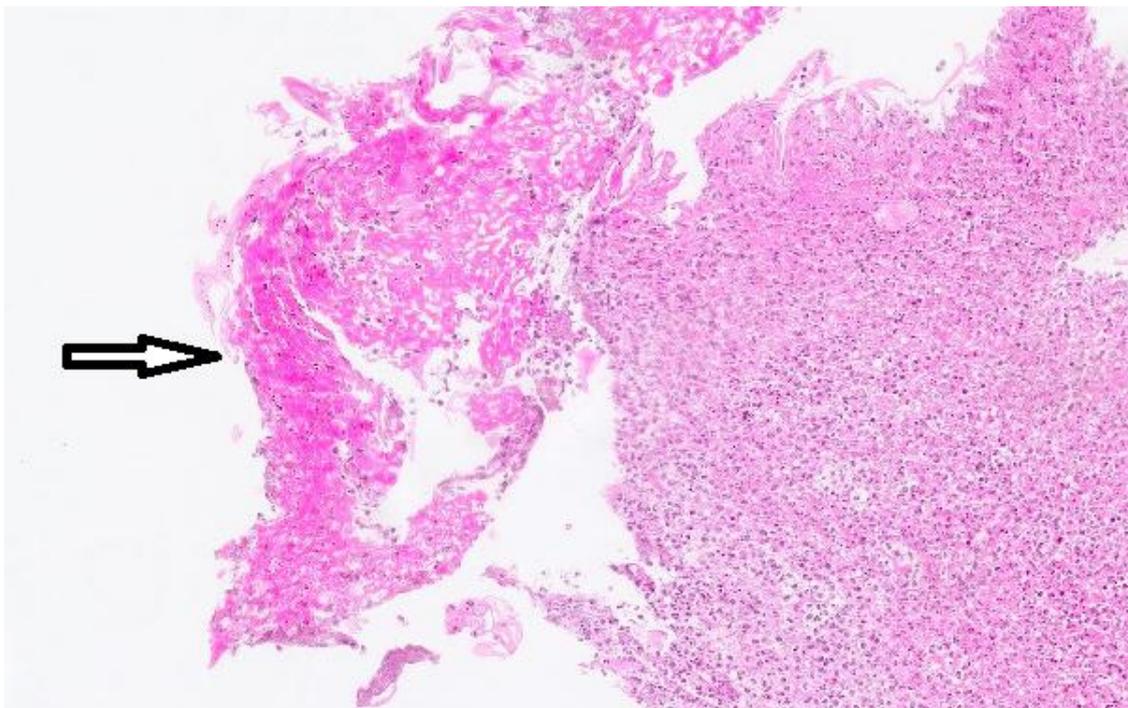
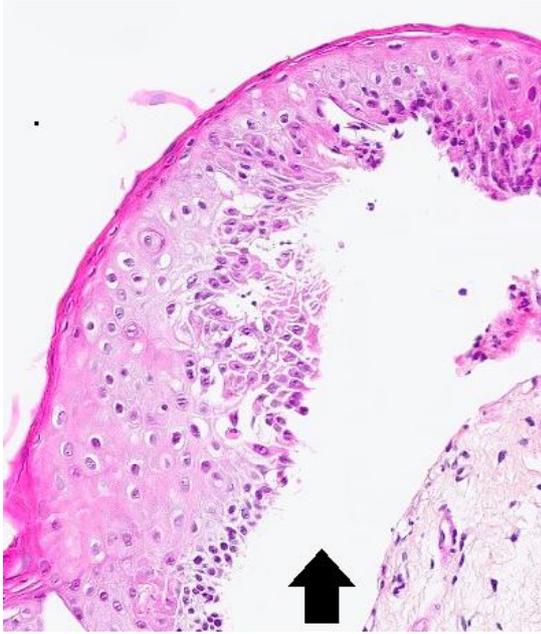
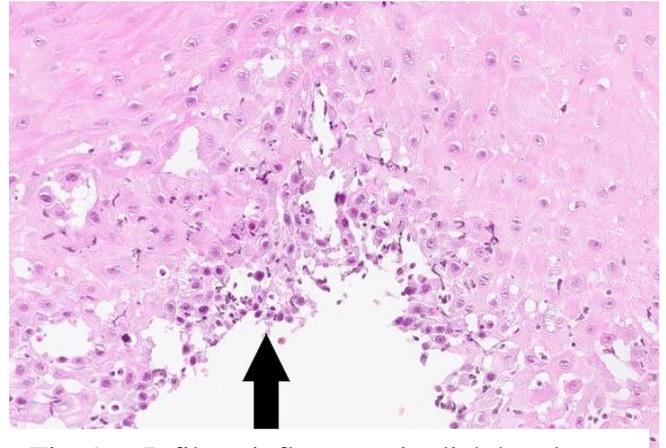


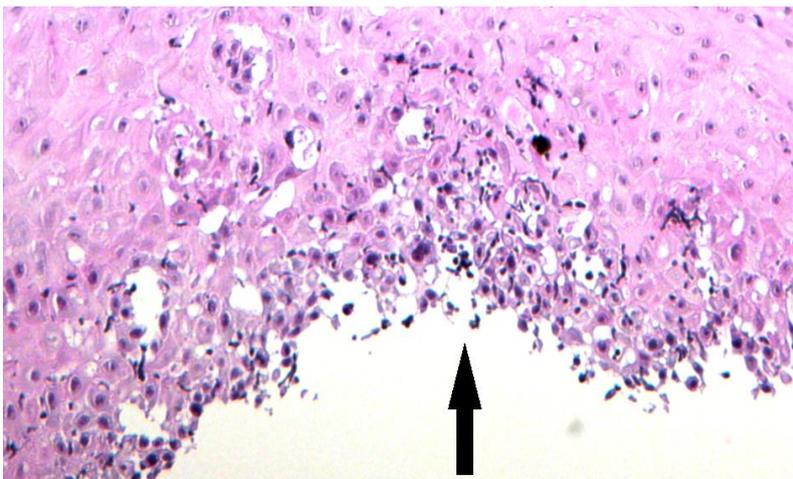
Fig. 7: Ulcération épithéliale avec exsudat fibrino-leucocytaire (flèche) détaché d'un chorion très inflammatoire (Hématoxyline-Eosine, x10)



*Fig. 8 : Clivage chorion-épithélium
(flèche) (Hématoxyline-Eosine, x10)*



*Fig. 9a : Infiltrat inflammatoire lichénoïde
(flèche) (Hématoxyline-Eosine, x10)*



*Fig. 9b : Infiltrat inflammatoire lichénoïde
(flèche) (Hématoxyline-Eosine, x10)*

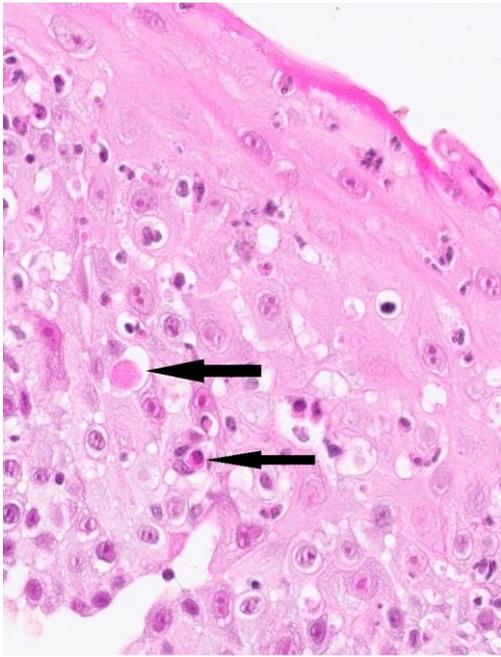


Fig. 10 : Nécroses épithéliales (flèches noires) (Hématoxyline-Eosine, x10)

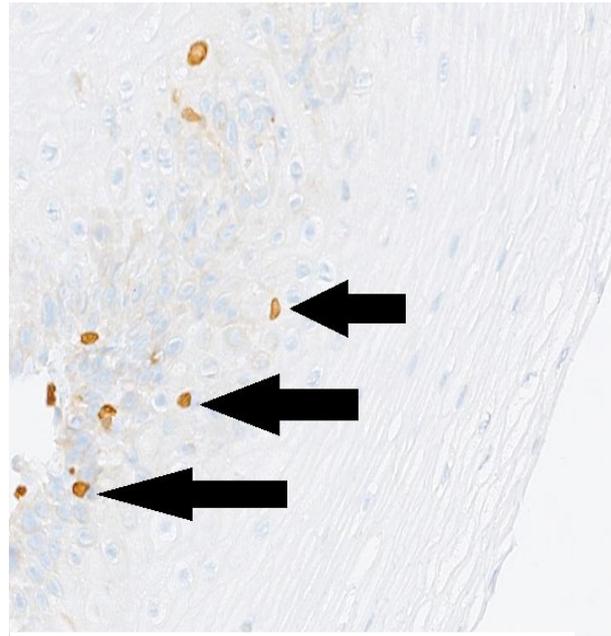


Fig. 11 : Etude immunohistochimique avec anticorps anti-caspase 3 marquant les cellules apoptotiques (flèches) (hématoxyline-Eosine, x10)

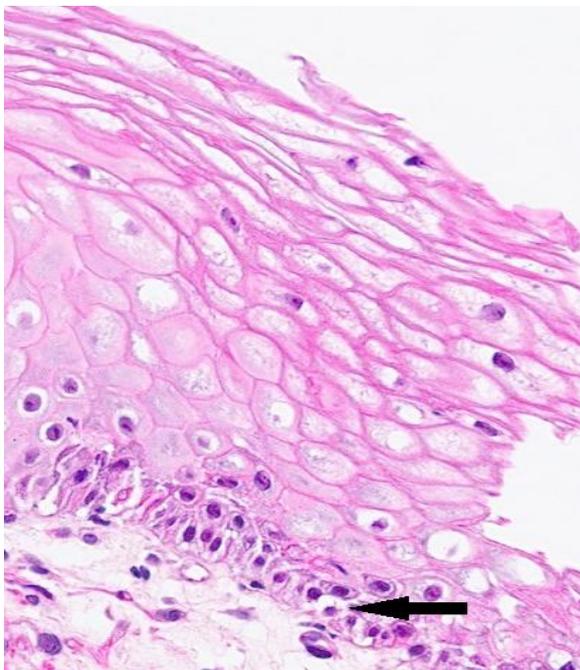


Fig. 12 : Vacuolisation cytoplasmique (flèche) (Hématoxyline-Eosine, x10)

b) Classification histologique de Lerner réalisée sur les biopsies œsophagiennes des patients (Annexe 1)

La classification de Lerner, décrite en 1974, est utilisée pour le grading histologique des lésions cutanées dans la GVH (17). En raison de la similarité histologique avec les lésions œsophagiennes observées dans la GVH, elle était utilisée par *Kreft et al.* dans leur publication de 2019 pour caractériser les lésions observées au niveau de l'œsophage des patients ayant une GVH (31).

- Une ulcération de la muqueuse œsophagienne a été visualisée chez 6 patients (25,0%) correspondant à un grade 4 de Lerner (patients 19 à 24 de l'annexe 1). Y étaient associés des corps apoptotiques et une exocytose de PNE chez 5 patients. Quatre patients présentaient un infiltrat inflammatoire lichénoïde, 3 des images de dystrophie cellulaire malpighienne et 2 des lésions de spongiose.
- Trois patients (12,5%) présentaient des images biopsiques de séparation de la jonction entre le chorion et l'épithélium correspondant à un grade 3 de Lerner (patients 16 à 18 de l'annexe 1). Chez ces 3 patients une dystrophie des cellules malpighiennes et des cellules apoptotiques étaient visibles. Un infiltrat inflammatoire lichénoïde était présent chez 2 patients, 2 patients présentaient une exocytose de PNE dans l'épithélium œsophagien. Des images de vacuolisation des cellules malpighiennes n'étaient présentes que chez un patient.
- Six patients (25,0%) présentaient sur leurs biopsies œsophagiennes des corps apoptotiques correspondant à un grade 2 de Lerner (patients 10 à 15 de l'annexe 1). Parmi eux, 3 (12,5%) présentaient des images d'infiltrat inflammatoire lichénoïde, 2 (8,3%) des images de spongiose, 3 (12,5%) des lésions de vacuolisation cytoplasmique et 4 patients (16,7%) présentaient une exocytose de PNE dans l'épithélium malpighien.
- Quatre patients (16,7%) avaient des vacuolisations des cellules malpighiennes de la couche basale correspondant à un grade 1 de la classification de Lerner (patients 6 à 9 de l'annexe 1). Ces images étaient associées à des images d'infiltrat inflammatoire lichénoïde (défini par un infiltrat inflammatoire lymphocytaire en bande au niveau de la jonction chorion-épithélium) et à des images de cellules malpighiennes dystrophiques chez un patient, à des images de spongiose chez un autre patient et à une exocytose de PNE chez un autre patient.

- Les 5 patients (20,8%) (patients 1 à 5 de l'annexe 1) restant ne présentaient aucune anomalie histologique sur leurs biopsies œsophagiennes hormis une exocytose de quelques PNE associée à une spongieuse chez un patient mais pour lequel une coloration par le PAS a mis en évidence des filaments mycéliens témoin d'une candidose œsophagienne. Les biopsies de ces 5 patients ont été classées comme correspondant à un grade 0 de Lerner. [Tableau 5]

c) Classification histologique corrélée au diagnostic initial

Les diagnostics histologiques initiaux des biopsies œsophagiennes des 24 patients ont été établis par 2 médecins, dont 22 (91,7%) par le même médecin.

Parmi les 19 patients de notre étude présentant des lésions histologiques de GVH, seul 6 d'entre eux (31,6%) avaient bénéficié d'un diagnostic initial de GVH œsophagienne, 7 patients (36,8%) avaient eu un diagnostic d'œsophagite peu spécifique, un patient (5,3%) avait eu un diagnostic de candidose œsophagienne et les 6 autres patients (31,6%) avaient eu un diagnostic initial de muqueuse œsophagienne normale sur leur biopsie œsophagienne.

Parmi les 6 patients de grade 4 de Lerner, 2 (33,3%) avaient eu un diagnostic initial de GVH et 4 patients (66,6%) avaient eu un diagnostic initial d'œsophagite peu spécifique.

Parmi les 3 patients de grade 3 de Lerner, un patient (33,3%) avait eu un diagnostic initial de GVH, un patient (33,3%) avait eu un diagnostic initial d'œsophagite et le dernier patient (33,3%) avait eu un diagnostic initial de muqueuse œsophagienne normale.

Parmi les 6 patients de grade 2 de Lerner, 3 patients (50%) avaient eu un diagnostic initial de GVH, un patient (16,7%) avait eu un diagnostic initial d'œsophagite et 2 patients (33,3%) avaient eu un diagnostic initial de muqueuse œsophagienne normale.

Parmi les 4 patients de grade 1 de Lerner, un patient (25%) avait eu un diagnostic initial d'œsophagite et les 3 autres patients (75%) avaient eu un diagnostic initial de muqueuse œsophagienne normale.

Parmi les 5 patients sans signe histologique de GVH (grade 0 de Lerner), un patient (20%) avait eu un diagnostic initial de candidose œsophagienne et les 4 autres patients (80%) avaient eu un diagnostic initial de muqueuse œsophagienne normale.

7) Les autres localisations viscérales de GVH, les manifestations digestives, les aspects endoscopiques de l'œsophage, et l'évolution chez les patients, corrélés à l'atteinte œsophagienne selon le grade de Lerner

a) Grade 4 de Lerner (n = 6 patients)

-Autres localisations viscérales de GVH (tableau 2)

Les 6 patients (100%) classés en grade 4 de Lerner sur les biopsies œsophagiennes présentaient tous une localisation cutanée de GVH associée, diagnostiquée histologiquement. Parmi eux, une GVH biologique hépatique y était associée chez 3 patients (50%), une localisation oculaire clinique de GVH était présente chez 2 patients (33,3%) et une localisation de GVH clinique buccale était présente chez 4 patients.

Parmi les 6 patients de grade 4, 4 patients (66,7%) avaient une autre localisation digestive histologique de la GVH. Il s'agissait d'une localisation de GVH histologique digestive basse pour 3 patients (50%) et d'une localisation de GVH histologique digestive haute pour 2 patients (33,3%).

-Symptomatologie digestive (tableau 3)

Les 6 patients de grade 4 étaient symptomatiques. Un patient ne souffrait que de vomissements isolés tandis que les 5 autres souffraient d'une dysphagie aux solides. Chez 2 patients cette dysphagie aux solides était associée à une dysphagie aux liquides (dysphagie mixte), 2 autres patients souffraient de pyrosis et d'épigastalgies associés. Le dernier patient souffrait de diarrhées et vomissements en association à cette dysphagie aux solides.

-Aspect endoscopique de l'œsophage (tableau 4)

Parmi les 6 patients de grade 4, aucun (0%) n'avait d'endoscopie normale, 3 (50%) présentaient des lésions d'œsophagite de grade 1 de la classification de Savary Miller, 2 (33,3%) présentaient une œsophagite de grade 2 et un patient (16,7%) présentait une œsophagite de grade 3 de la classification de Savary Miller.

-Evolution clinique (tableau 5)

Parmi les 6 patients de grade 4, 2 (33,3%) étaient en rémission avec une amélioration des signes de GVH, un patient (16,7%) était en rechute post allogreffe et 2 (33,3%) étaient

décédés de complications infectieuses. La cause de la mort n'a pas été retrouvée chez le dernier patient (16,7%).

b) Grade 3 de Lerner (n = 3 patients)

-Autres localisations viscérales de GVH (tableau 2)

Les 3 patients (100%) classés en grade 3 de Lerner sur les biopsies œsophagiennes présentaient tous une localisation cutanée de GVH associée, diagnostiquée histologiquement. Parmi eux, une GVH clinique hépatique y était associée chez 2 patients (66,7%), une localisation oculaire clinique de GVH était présente chez 2 patients (66,7%) et une localisation de GVH clinique buccale était présente chez un patient (33,3%).

Parmi les 3 patients de grade 3 de Lerner, un seul patient (33,3%) présentait une autre localisation digestive histologique de la GVH. Il s'agissait d'une localisation de GVH histologique digestive basse (33,3%).

-Symptomatologie digestive (tableau 3)

Tous les patients de grade 3 étaient symptomatiques au moment de la biopsie de l'œsophage. Une anorexie était retrouvée chez 2 patients. Elle était associée à des vomissements et des diarrhées chez un patient et à une hématomèse chez l'autre patient. Le troisième patient présentait des vomissements associés à des épigastalgies.

-Aspect endoscopique de l'œsophage (tableau 4)

Parmi les 3 patients de grade 3 de Lerner : 2 (66,7%) avaient une endoscopie normale et un patient (33,3%) avait une muqueuse atypique à l'endoscopie.

-Evolution clinique (tableau 5)

Chez les 3 patients de grade 3, un patient (33,3%) est décédé de complications infectieuses et un autre (33,3%) de défaillance multiviscérale. Le dernier (33,3%) est en rémission avec amélioration des symptômes.

c) Grade 2 de Lerner (n = 6 patients)

-Autres localisations viscérales de GVH (tableau 2)

Des 6 patients avec des biopsies œsophagiennes de grade 2 de Lerner, 6 (100%) avaient une localisation cutanée de GVH associée, diagnostiquée histologiquement. Parmi eux, une GVH clinique hépatique y était associée chez 2 patients (33,3%) et une localisation de GVH clinique buccale était présente chez 3 patients (50%). Il n'y avait pas de localisation oculaire clinique de GVH associée chez ces patients de grade 2 de Lerner

Parmi les 6 patients de grade 2, 3 patients (50%) avaient une autre localisation digestive histologique de la GVH. Il s'agissait d'une localisation de GVH histologique digestive basse pour ces 3 patients (50%). Il n'y avait pas de localisation digestive haute de GVH associée.

-Symptomatologie digestive (tableau 3)

Parmi les 6 patients de grade 2, 3 patients avaient une dysphagie aux solides et parmi eux : un avait des épigastralgies et un pyrosis associés, un autre avait une anorexie associée et le troisième des diarrhées. Un quatrième patient avait pour seul symptôme une anorexie isolée. Les 2 autres patients étaient asymptomatiques.

-Aspect endoscopique de l'œsophage (tableau 4)

Chez les 6 patients de grade 2 de Lerner, 4 (66,7%) avaient une endoscopie normale, 2 (33,3%) avaient des lésions érythémateuses de l'œsophage.

-Evolution clinique (tableau 5)

Des 6 patients de grade 2, 4 (66,7%) étaient en rémission de leur maladie hématologique première avec une amélioration des symptômes de GVH, un (16,7%) était décédé d'un sepsis sévère et un autre patient (16,7%) était décédé d'une défaillance d'organe compliquant sa GVH.

d) Grade 1 de Lerner (n = 4 patients)

-Autres localisations viscérales de GVH (tableau 2)

Les 4 patients (100%) avec des images histologiques de GVH œsophagienne de grade 1, avaient une localisation cutanée histologique de GVH. Parmi eux, une GVH clinique

hépatique y était associée chez 2 patients (50%). Aucun patient ne présentait de localisation oculaire ou buccale clinique de GVH.

Parmi les 4 patients de grade 1 de Lerner, un patient (25%) avait une autre localisation digestive histologique de la GVH. Il s'agissait d'une localisation de GVH histologique digestive haute et basse pour ce même patient.

-Symptomatologie digestive (tableau 3)

Chez les 4 patients avec une GVH de grade 1, un patient présentait des vomissements, un autre patient des diarrhées et un autre une anorexie. Le dernier patient était asymptomatique.

-Aspect endoscopique de l'œsophage (tableau 4)

Des 4 patients de grade 1 de Lerner, 3 (75%) avaient une endoscopie normale et un patient (25%) présentait une œsophagite de grade 1 de la classification de Savary Miller.

-Evolution clinique (tableau 5)

Un patient (25%) de grade 1 de Lerner est décédé d'une défaillance d'organe compliquant sa GVH, les 3 autres (75%) étaient en rémission avec une amélioration de la symptomatologie de GVH.

e) Grade 0 de Lerner (n = 5 patients)

-Autres localisations viscérales de GVH (tableau 2)

Parmi les 5 patients sans signes histologiques de GVH, une localisation cutanée de GVH, diagnostiquée histologiquement, était présente chez 3 patients (60%). Une GVH clinique hépatique était présente chez 2 patients (40%), une localisation buccale clinique de GVH était présente chez 1 patient (20%) et aucun patient (0%) ne présentait de localisation oculaire de GVH clinique.

Parmi les 5 patients sans signes histologiques de GVH, 3 patients (60%) avaient une autre localisation digestive histologique de la GVH. Il s'agissait d'une localisation de GVH histologique digestive basse pour 3 patients (60%) et d'une localisation de GVH histologique digestive haute pour un patient (20%).

-Symptomatologie digestive (tableau 3)

Parmi les 5 patients ne présentant pas de signe histologique de GVH (grade Lerner 0) : 3 étaient asymptomatiques au moment de la biopsie œsophagienne, un présentait un des symptômes de type pyrosis, épigastralgies et vomissements tandis qu'un autre avait pour seul symptôme des vomissements. [Tableau 3]

-Aspect endoscopique de l'œsophage (tableau 4)

Parmi les 5 patients de grade 0 de Lerner, 4 (80%) avait une endoscopie normale et un (20%) présentait des lésions blanchâtres évocatrices de candidose de l'œsophage (diagnostic confirmé histologiquement par la mise en évidence de filaments mycéliens grâce à la coloration par le PAS). [Tableau 4]

-Evolution clinique (tableau 5)

Parmi les 5 patients ne présentant pas de lésions histologiques œsophagiennes de GVH, un (20%) est décédé d'une défaillance multiviscérale. Les 4 autres (80%) étaient en rémission de leur maladie avec une amélioration de leurs symptômes de GVH. [Tableau 6]

Il n'existait pas d'association statistiquement significative de l'atteinte œsophagienne de la GVH avec les autres atteintes digestives gastriques, duodénales ou coliques ($p > 0.05$)

f) L'endoscopie œsophagienne corrélée au grade histologique de Lerner

Dans notre étude 13 patients ayant une endoscopie œsophagienne considérée comme normale présentaient des lésions histologiques de GVH découvertes à l'examen microscopique des biopsies œsophagiennes. Parmi les 13 patients avec une endoscopie normale, aucun (0%) n'avait de GVH de grade 4 de Lerner, 2 (15,4%) avaient une GVH œsophagienne de grade 3 de Lerner, 2 patients (15,4%) avaient une GVH œsophagienne de grade 2, 3 (23,1%) avaient une GVH œsophagienne de grade 1 de Lerner.

8) Mortalité selon les lésions histologiques œsophagiennes

Critères histologiques	Décès toutes causes	Absence de décès	p
Infiltrat inflammatoire lichénoïde	3 (30%)	7 (70%)	P=0,418 ;
Corps apoptotiques	6 (46,1%)	7 (53,9%)	P=0,300
Infiltrat à polynucléaires éosinophiles	3 (33,3%)	6 (66,7%)	P=0,545
Cellules malpighiennes dystrophiques	3 (27,2%)	8 (72,8%)	P=0,300
Ulcérations/Destruction épithéliales	3 (50%)	3 (50%)	P=0,397
Clivage chorion épithélium	5 (55,5%)	4 (44,5%)	P=0,164
Ballonisation cytoplasmique	4 (30,8%)	9 (69,2%)	P=0,375
Grade 0 de Lerner	1 (20%)	4(80%)	P= 0,360
Grade 1 de Lerner	1 (25%)	3 (75%)	P=0,514
Grade 2 de Lerner	2 (33,4%)	4 (66,7%)	P=0,603
Grade 3 de Lerner	2 (66,6%)	1 (33,4%)	P= 0,308
Grade 4 de Lerner	3 (50%)	3 (50%)	P= 0,397

Tableau 6 : Mortalité selon les lésions histologiques œsophagiennes

Parmi les 6 patients avec une ulcération épithéliale, 3 (50%) étaient décédés au moment de l'étude.

Chez les 9 patients avec un clivage chorion-épithélium, 5 (55,5%) étaient décédés au moment de l'étude.

Sur les 13 patients avec des corps apoptotiques, 6 (46,1%) étaient décédés au moment de l'étude.

Parmi les 10 patients avec un infiltrat inflammatoire lichénoïde, 3 (30%) étaient décédés au moment de l'étude.

Chez les 9 patients avec une exocytose de PNE, 3 (27,2%) étaient décédés au moment de l'étude.

Des 11 patients avec des cellules malpighiennes dystrophiques, 3 (27,2%) étaient décédés au moment de l'étude.

Des 13 patients présentant une ballonnisation cytoplasmiques des cellules épithéliales basales, 4 (30,8%) étaient décédés au moment de l'étude.

Il n'existait pas d'association statistiquement significative des différents critères histologiques étudiés ni du grading de Lerner avec le pronostic des patients ($p > 0.05$).

L'existence d'ulcérations épithéliales et d'un plan de clivage sous épithélial (grades 4 et 3 de Lerner) étaient toutefois plus souvent associées à un plus mauvais pronostic.

Parmi les patients décédés 77,7% étaient des patients de grade 2 à 4 de Lerner, 50% des patients de grade 4 de Lerner et 66,6% des patients de grade 3 de Lerner étaient décédés. Les décès semblaient liés à la sévérité du grade histologique de Lerner mais sans que cette association soit statistiquement significative dans notre étude.

IV) Discussion

L'allogreffe de CSH est de plus en plus utilisée dans le traitement des leucémies aiguës ou chroniques, d'autres hémopathies malignes et dans les insuffisances médullaires (4). Environ 25 000 allogreffes de CSH sont réalisées chaque année en France (32).

La GVH représente une des complications les plus fréquentes et la première cause de morbi-mortalité de l'allogreffe de CSH (21,33) ainsi que la première cause de décès tardif sans progression de l'hémopathie initiale (34). L'incidence de la GVH aiguë varie entre 20% et 70% due à certains facteurs de risques comme les différences d'histocompatibilité entre donneur et receveur, le conditionnement de la greffe, ou l'âge du receveur (35–39). Cependant le seuil de diagnostic de la GVH et la quantification des symptômes restent variables d'un centre à l'autre, comme en témoignent les incidences cumulées très disparates de GVH de grade 2 à 4, allant de 40 % à 80 % (15,40). Les degrés de sévérité sont variables et le taux de mortalité peut atteindre 20% des patients transplantés (5).

Le terme de GVH a été introduit pour la première fois en 1955 par Barnes et Loutit (41) pour décrire les pathologies à type de symptômes digestifs et cutanés que présentaient des souris irradiées ayant subi une allogreffe de CSH.

Ces observations ont amené, en 1966, Billingham à formuler 3 conditions indispensables au développement de la GVH : le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes, le patient receveur doit exprimer des antigènes tissulaires différents de ceux présents chez le donneur, et le patient receveur doit être incapable de produire une réponse immunitaire capable de détruire les cellules immunitaires du donneur (42).

Plus récemment, la migration des cellules T allo-réactives vers les tissus lymphoïdes pour activer les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), suivie par leur retour vers les sites d'organes spécifiques, a été reconnu comme un autre préalable essentiel à l'induction et à la pathogénèse de la GVH aiguë suggérant le rôle essentiel des lymphocytes T dans cette pathologie (43).

Ferrara *et al.*(5) ont suggéré que le développement de la GVH aiguë pouvait se diviser en 3 phases. Premièrement les tissus du receveur sont endommagés en raison de la pathologie sous jacente, de la toxicité de la chimiothérapie de conditionnement ou de la radiothérapie, conduisant à la libération de cytokines inflammatoires. Deuxièmement, les lymphocytes du greffon entrent en contact avec les molécules inflammatoires libérées lors de la première phase, conduisant à la prolifération et l'activation des lymphocytes du donneur en réponse à

l'activation des CPA du donneur lorsque le contact est établi entre les CPA du donneur et les cellules du receveur exprimant des antigènes différents du donneur (comme les antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité). Enfin, les cellules T allo-réactives se différencient en cellules T effectrices cytotoxiques responsables d'une apoptose des cellules cibles provoquant des lésions tissulaires et libérant des cytokines inflammatoires supplémentaires responsables de l'entretien du processus inflammatoire local.

Initialement la GVH aiguë était différenciée de la GVH chronique selon le délai de survenue entre la date de l'allogreffe, dans les 100 premiers jours suivant la greffe, et l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Le tableau clinique de la GVH aiguë était essentiellement caractérisé par des atteintes cutanées (rash cutané maculopapulaire, prurit, éruption vésiculo-bulleuse, ulcération cutanée), hépatiques (ictère, hyperbilirubinémie) et digestives (diarrhées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, saignements digestifs) (1,5,11–13).

La GVH chronique était elle plutôt caractérisée par des pathologies fibro-inflammatoires d'allure immune avec des manifestations cutanées (poikilodermie, éruption lichénoïde, éruption sclérodermiforme), buccales (éruption lichénoïdes, plaques hyperkératosiques, sclérose), génitales (lichen plan, sténoses), digestives (sténoses œsophagiennes, insuffisance pancréatique exocrine) (7).

La GVH aiguë était définie comme survenant dans les 100 premiers jours de l'allogreffe, tandis que la GVH chronique survenait après ce délai de 100 jours (10,44,45). Cependant les critères différenciant la GVH chronique de la GVH aiguë ont depuis été modifiés par la National Institute of Health (7) et prennent désormais en compte les critères cliniques. Ainsi la GVH a été subdivisée en GVH aiguë classique, GVH aiguë récurrente (ou persistante), GVH chronique et syndrome de chevauchement. La GVH aiguë classique correspond à l'apparition de signes cliniques de GVH aiguë dans les 100 premiers jours de l'allogreffe sans signe clinique de GVH chronique, tandis que la GVH aiguë persistante ou récurrente correspond à l'apparition de signes cliniques de GVH aiguë après les 100 premiers jours de l'allogreffe et toujours sans signe de GVH chronique. La GVH chronique est définie par la présence de signe de GVH chronique sans signe de GVH aiguë et ce, sans limite de temps entre l'allogreffe et le début des signes cliniques. Enfin le syndrome de chevauchement est défini par l'association entre des signes de GVH aiguë et des signes de GVH chronique sans limite de temps dans le délai d'apparition après l'allogreffe.

Le diagnostic de GVH est difficile : il repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, microbiologiques et anatomopathologiques. Bien que les descriptions des critères endoscopiques et histologiques de la GVH aiguë digestive avec atteinte de l'estomac, de l'intestin et du côlon ont été clairement établies (lésions endoscopiques à type d'ulcération, d'inflammation ou d'œdème de la muqueuse, associées histologiquement à une augmentation du nombre des corps apoptotiques au niveau des glandes et à une diminution du volume glandulaire) (13), les descriptions de localisation œsophagienne de la GVH sont rares. La majorité des atteintes œsophagiennes décrites dans la littérature correspondent à des tableaux de GVH chronique avec une fibrose de la sous muqueuse ou une sténose œsophagienne (26–29). Il existe très peu de publications traitant de localisations œsophagiennes de GVH aiguë (26–30,46,47). La plupart des auteurs décrivent au cours de cette atteinte la présence de cellules apoptotiques au niveau des assises basales (48), des lésions d'acantholyse (27) ou des desquamations épithéliales (28,29,46). Les critères diagnostiques de GVH aiguë œsophagienne n'ont pour le moment jamais fait l'objet d'un consensus (13). Et de ce fait les lésions œsophagiennes observées au cours de la GVH aiguë ne font pas encore partie du tableau histologique typique pour le diagnostic de la maladie.

Notre étude confirme l'existence fréquente de lésions histologiques au niveau de la muqueuse œsophagienne chez les patients présentant des tableaux cliniques de GVH aigus digestives. Elles étaient présentes chez 79,1% des patients : à type d'ulcérations (25,0%), de clivage entre l'épithélium et le chorion (37,5%), d'infiltrats inflammatoires lichénoïdes (41,7%), d'augmentation du nombre des cellules apoptotiques (54,1%) et de vacuolisations cytoplasmiques des cellules malpighiennes basales (54,2%).

Ces lésions se rapprochent histologiquement de celles observées lors des atteintes cutanées de la GVH aiguë, et corroborent les résultats de la seule étude publiée jusqu'alors dans la littérature par Kreft *et al.* en 2019 (31). Ces auteurs avaient utilisé le grading de Lerner employé dans la GVH cutanée pour quantifier les lésions œsophagiennes des patients de leur série. Dans cette étude allemande portant sur 51 malades ayant une GVH, (24 patients dans notre étude) il existait des lésions histologiques œsophagiennes chez 32 patients (63% des patients vs 79% dans notre étude) : 12 patients (23,5%) avaient un grade 1 de Lerner (16.7% des patients dans notre étude), 13 patients (25,5%) avaient un grade 2 de Lerner (25% des patients dans notre étude), 5 patients (9,8%) étaient de grade 3 de Lerner (12.5% des patients dans notre étude), et 2 patients (3,9%) avaient des lésions histologiques compatibles avec un grade 4 de Lerner (25% des patients dans notre étude) (31). Les 19 autres patients (37,2% des

patients de Kreft *et al*) ne présentaient pas de signe histologique de GVH (21% des patients dans notre étude) (31).

Dans ce travail, pratiquement tous les cas de GVH œsophagienne étaient associés à une atteinte gastrique et duodénale (16,7% des cas dans notre étude avec une atteinte digestive haute gastrique ou duodénale, et 41,7% avec une atteinte digestive basse colique) (31). L'œsophage était le second site atteint après le duodénum au cours des endoscopies digestives hautes chez les patients ayant une GVH (il ne nous était pas possible de préciser ceci dans notre étude car il n'y avait pas eu de protocole biopsique systématique de tous les étages digestifs, œsophage, estomac, duodénum, iléon et côlon, lors du bilan endoscopique et diagnostique de GVH de nos patients) (31). Dans l'étude d'Aslanian *et al.* portant sur 27 malades, la sensibilité des biopsies œsophagiennes pour le diagnostic de GVH (mais définie par la seule présence de corps apoptotiques) n'était que de 60%, contre 88.8% à 94.4% pour les biopsies gastriques (sensibilité de 88.8% pour les biopsies antrales à 94.4% pour les biopsies fundiques), 94.4% pour les biopsies duodénales et 88.8% à 92.8% pour les biopsies coliques (sensibilité de 88.8% pour les biopsies recto-sigmoïdiennes à 92.8% pour les biopsies du côlon transverse) (48). Dans l'étude de Kreft *et al.* 56% des patients ayant une atteinte œsophagienne avaient également une GVH cutanée (100% des cas dans notre étude) (31).

Dans notre étude nous retrouvons les mêmes lésions histologiques que celles décrites par l'équipe de Kreft *et al.* (31). Les variations quant à la fréquence de certaines lésions histologiques entre les deux séries (dans notre étude : plus forte représentation des érosions et plus faible représentation des lésions à type de ballonisation ou vacuolisation des cellules basales épithéliales) pourraient être dues à des différences épidémiologiques entre les patients, des stades de gravités différentes de la GVH (tous les patients dans notre étude ayant une GVH cutanée contre 56% dans la série de Kreft *et al.*), ou des variations dans l'interprétation des lésions histologiques notamment celles à type de ballonisation ou dégénérescence vacuolaire des cellules épithéliales basales. Kreft *et al.* insistaient sur l'importance de ces ballonnisations des cellules de la basale de l'épithélium œsophagien, qui pourraient être un signe précoce de GVH œsophagienne (31). Mais il s'agit de lésions d'identification difficile, probablement peu reproductibles entre pathologistes, et qui pourraient également être dues à d'autres étiologies que la GVH.

Dans notre étude, les patients ayant une GVH aiguë présentaient fréquemment des érosions œsophagiennes, des décollements épithéliaux, des infiltrats inflammatoires lichénoïdes ainsi

qu'une augmentation des corps apoptotiques au sein de l'épithélium malpighien. Ces lésions prises isolément ne sont pas spécifiques de la GVH et témoignent simplement de lésions inflammatoires œsophagiennes. Dans notre étude d'ailleurs, parmi les 19 patients présentant des lésions histologiques interprétées rétrospectivement comme évocatrices de GVH, seul 6 patients (31,6%) avaient bénéficié d'un diagnostic de localisation œsophagienne d'une GVH par le pathologiste ayant interprété initialement les biopsies (l'atteinte œsophagienne ne faisant pas partie du tableau clinique de GVH aiguë et les lésions histologiques pas encore consensuelles). Mais dans un contexte clinique de GVH, nous estimons que ces lésions, associées les unes avec les autres, pourraient tout à fait entrer dans le cadre diagnostique d'une atteinte œsophagienne de la GVH, comme l'ont déjà décrit d'autres auteurs par le passé (26–31,46,47). La mise en évidence de ces lésions est toutefois toujours à corrélérer à l'ensemble du tableau clinique, et nécessite d'exclure la possibilité d'autres atteintes inflammatoires de la muqueuse œsophagienne, en éliminant notamment d'autres causes d'œsophagites, infectieuses, médicamenteuses, ou par reflux.

Les colorations spéciales par PAS et Grocott sont utiles en cas de lésions inflammatoires pour exclure la possibilité d'une surinfection mycotique (elle a d'ailleurs permis dans notre étude d'identifier un cas de candidose œsophagienne) ; l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti Herpès et CMV est intéressante pour exclure la possibilité d'une œsophagite herpétique ou liée au cytomégalovirus (aucun cas d'infection par le CMV ou l'herpes retrouvé dans notre étude). L'immunohistochimie avec la caspase 3 permet de révéler plus facilement les corps apoptotiques au niveau de l'épithélium malpighien mais son utilisation ne paraît pas indispensable au diagnostic de localisation œsophagienne d'une GVH.

L'utilisation de la classification de Lerner, préconisée par Kreft *et al.* pour le grading des lésions histologiques œsophagiennes est peut être discutable mais elle a au moins le mérite d'exister. Elle pourrait permettre d'uniformiser les comptes-rendus et diagnostics des pathologistes pour la GVH œsophagienne, mais, établie pour les lésions cutanées, elle ne prend pas en compte au niveau œsophagien les infiltrats inflammatoires lichénoïdes, retrouvés fréquemment dans notre étude (41,7% des cas). Elle n'était pas corrélée à l'évolution des patients dans notre travail mais les grades 3 (clivage sous épithélial) et 4 de Lerner (érosion ou ulcération) paraissaient toutefois associés à un pronostic plus péjoratif.

Dans notre étude, parmi les 19 patients avec une GVH aiguë œsophagienne, 16 (84,2%) présentaient des symptômes digestifs : seul un patient (5,2%) de grade 1 de Lerner et 2 patients (10,5%) de grade 2 de Lerner ne souffraient d'aucun symptôme digestif haut. Le

symptôme le plus fréquemment rencontré était la dysphagie aux solides présente chez 9 patients (47,4%), ces 9 patients ayant tous une GVH œsophagienne de grade 2 à 4 de Lerner. Dans notre étude, dans 69% des cas, les patients ayant une endoscopie œsophagienne considérée comme normale présentaient en fait des lésions histologiques de GVH œsophagienne. Ceci souligne l'importance de la réalisation de biopsies œsophagiennes systématiques pour rechercher les lésions histologiques évocatrices d'une GVH, comme l'avaient déjà signalé Kreft *et al.* (31).

Notre étude comporte certaines limites. Elle n'a intéressé qu'un effectif très restreint de malades (24 patients). Il s'agissait d'une étude rétrospective, et les symptômes œsophagiens présentés par les patients, l'aspect endoscopique de l'œsophage, et le siège des biopsies œsophagiennes n'étaient pas toujours précisés dans les comptes-rendus d'hospitalisation et endoscopiques. Certaines causes d'œsophagites, notamment infectieuses virales et fongiques ont pu être écartées grâce à l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti-CMV et anti-herpes ainsi que par les colorations histochemiques par le PAS et le Grocott pour la recherche de filaments mycéliens, mais il n'était pas possible d'exclure la possibilité d'œsophagites médicamenteuses, et surtout par reflux, aucun patient n'ayant bénéficié d'une manométrie œsophagienne.

La pertinence des lésions histologiques œsophagiennes observées au cours de notre étude devrait être évaluée de manière prospective, avec un protocole de collecte des données cliniques et endoscopiques rigoureux, et avec un protocole de biopsies œsophagiennes étagées, et différenciées, pour évaluer les localisations biopsiques les plus intéressantes pour le diagnostic. Il conviendrait également d'éliminer plus particulièrement la possibilité d'une œsophagite par reflux, au moins cliniquement par l'interrogatoire, et peut-être idéalement par manométrie œsophagienne, mais la réalisation de cet examen invasif pourrait être discutable d'un point de vue éthique chez ces malades souvent fragiles. Enfin un effectif plus conséquent de malades permettrait peut-être de mettre en évidence des critères histopronostiques que notre étude n'a malheureusement pu révéler.

V) Conclusion

En conclusion, notre étude confirme qu'il existe des lésions histologiques probablement spécifiques de la GVH aiguë au niveau de l'œsophage, même en cas d'endoscopie considérée comme normale. Ces lésions sont caractérisées par des érosions, un plan de clivage entre l'épithélium œsophagien et le chorion, et fréquemment un infiltrat inflammatoire lichénoïde au niveau de la basale œsophagienne, associé à la présence d'une augmentation du nombre des corps apoptotiques. L'immunohistochimie avec l'anti corps anti caspase 3 est intéressante car elle permet de révéler plus facilement les corps apoptotiques au niveau de l'épithélium malpighien, mais sa réalisation n'est pas indispensable au diagnostic

Le diagnostic anatomo-pathologique de GVH aiguë œsophagienne pourrait aider au diagnostic et au grading de la GVH cliniquement. Dans le cadre d'une étude prospective, pour confirmer ceci, il pourrait être pertinent d'établir un protocole de prélèvements des biopsies œsophagiennes dans le bilan endoscopique digestif de toute GVH aiguë, pour ne pas sous évaluer l'atteinte œsophagienne au cours de cette maladie, et par l'interrogatoire et des examens complémentaires d'exclure la possibilité d'une œsophagite médicamenteuse, par reflux, ou infectieuse.

Il pourrait également être intéressant d'évaluer à long terme l'évolution des lésions de GVH aiguë au niveau de l'œsophage et d'évaluer leur valeur pronostique.

VI) Références Bibliographiques

1. Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC, Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Assoc Médica Bras.* oct 2016;62:44-50.
2. Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 1 juill 2009;40(7):909-17.
3. Xu C-F, Zhu L-X, Xu X-M, Chen W-C, Wu D-P. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *World J Gastroenterol WJG.* 14 avr 2008;14(14):2262-7.
4. Oomori S, Takagi S, Kikuchi T, Utsunomiya K, Yokoyama H, Negoro K, et al. Significance of colonoscopy in patients with intestinal graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Endoscopy.* avr 2005;37(4):346-50.
5. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet.* 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
6. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 1 janv 2012;66(4):515.e1-515.e18.
7. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 déc 2005;11(12):945-56.
8. Snover DC, Weisdorf SA, Vercellotti GM, Rank B, Hutton S, McGlave P. A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol.* avr 1985;16(4):387-92.
9. Malard F, Mohty M. New Insight for the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1-9.
10. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 15 oct 1990;76(8):1464-72.
11. Pidala J. Graft-vs-Host Disease following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancer Control.* oct 2011;18(4):268-76.
12. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and Management of Graft versus Host Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* févr 2010;30(1):75-101.
13. 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.* 1 avr 2015;21(4):589-603.

14. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):4-10.
15. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2002;8(7):387-94.
16. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mai 2004;10(5):320-7.
17. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc*. déc 1974;6(4):367-71.
18. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. mars 1998;38(3):369-92; quiz 393-6.
19. Wagner J, Murphy G. Pathology and Pathogenesis of Cutaneous Graft-vs.-Host Disease. In 2004.
20. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, McGlave P, Kersey JH. Hepatic graft versus host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology Baltim Md*. févr 1984;4(1):123-30.
21. Bombí JA, Nadal A, Carreras E, Ramírez J, Muñoz J, Rozman C, et al. Assessment of histopathologic changes in the colonic biopsy in acute graft-versus-host disease. *Am J Clin Pathol*. juin 1995;103(6):690-5.
22. Epstein RJ, McDonald GB, Sale GE, Shulman HM, Thomas ED. The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-versus-host disease: a prospective study of thirteen patients. *Gastroenterology*. avr 1980;78(4):764-71.
23. Washington K, Bentley RC, Green A, Olson J, Treem WR, Krigman HR. Gastric graft-versus-host disease: a blinded histologic study. *Am J Surg Pathol*. sept 1997;21(9):1037-46.
24. Sale GE, Shulman HM, McDonald GB, Thomas ED. Gastrointestinal graft-versus-host disease in man. A clinicopathologic study of the rectal biopsy. *Am J Surg Pathol*. août 1979;3(4):291-9.
25. Gallucci BB, Sale GE, McDonald GB, Epstein R, Shulman HM, Thomas ED. The fine structure of human rectal epithelium in acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol*. juin 1982;6(4):293-305.
26. McDonald GB, Sullivan KM, Schuffler MD, Shulman HM, Thomas ED. Esophageal abnormalities in chronic graft-versus-host disease in humans. *Gastroenterology*. 1 mai 1981;80(5, Part 1):914-21.

27. Minocha A, Mandanas RA, Kida M, Jazzar A. Bullous esophagitis due to chronic graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol.* mars 1997;92(3):529-30.
28. Nakshabendi IM, Maldonado ME, Coppola D, Mamel JJ. Esophageal cast: a manifestation of graft-versus-host disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2000;18(2):103-5.
29. Trabulo D, Ferreira S, Lage P, Rego RL, Teixeira G, Pereira AD. Esophageal stenosis with sloughing esophagitis: A curious manifestation of graft-vs-host disease. *World J Gastroenterol WJG.* 14 août 2015;21(30):9217-22.
30. Snover DC. Graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* 1990;14 Suppl 1:101-8.
31. Kreft A, Neumann H, von Bach DS, Wagner-Drouet EM. Histologic diagnosis and grading of esophageal acute graft-versus-host disease. *Virchows Arch.* mars 2019;474(3):325-32.
32. Mc P, Z W, Mm H, Rp G. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl.* 1 janv 2010;87-105.
33. Welch DC, Wirth PS, Goldenring JR, Ness E, Jagasia M, Washington K. Gastric graft-versus-host disease revisited: does proton pump inhibitor therapy affect endoscopic gastric biopsy interpretation? *Am J Surg Pathol.* avr 2006;30(4):444-9.
34. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: Association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 15 juill 2002;100(2):406-14.
35. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 20 mars 1986;314(12):729-35.
36. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, Appelbaum F, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood.* févr 1988;71(2):293-8.
37. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood.* 1 mai 1989;73(6):1729-34.
38. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorcka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood.* 1 oct 1998;92(7):2303-14.
39. Nash R, Antin J, Karanes C, Fay J, Avalos B, Yeager A, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute

graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 1 oct 2000;96:2062-8.

40. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med*. 25 nov 2010;363(22):2091-101.

41. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 15 sept 1956;2(4993):626-7.

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

43. Sackstein R. A Revision of Billingham's Tenets: The Central Role of Lymphocyte Migration in Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 janv 2006;12(1, Supplement 1):2-8.

44. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*. juill 1991;28(3):250-9.

45. Sullivan KM, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, Anasetti C, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10 Suppl 1:127-34.

46. Sodhi SS, Srinivasan R, Thomas RM. Esophageal graft versus host disease. *Gastrointest Endosc*. 1 août 2000;52(2):235.

47. Memoli D, Spitzer TR, Cottler-Fox M, Cahill R, Benjamin S, Deeg HJ. Acute esophageal stricture after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. sept 1988;3(5):513-6.

48. Aslanian H, Chander B, Robert M, Cooper D, Proctor D, Seropian S, et al. Prospective Evaluation of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Dig Dis Sci*. mars 2012;57(3):720-5.

Annexe 1: Description histologique

	Infiltrat lichénoïde	Corps apoptotiques	Spongiose	PNE	Cellules dystrophiques	Ulcération	Clivage	Vacuolisation	IHC CASPASE 3	Nombre de corps apoptotique par biopsie	Nombre de PNE par biopsie	Nombre de biopsie par coupe	Nombre de biopsie pathologique par coupe	Grade de Lerner	Diagnostic initial
Patient 1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	Candidose
Patient 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	Normal
Patient 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	Normal
Patient 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	Normal
Patient 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	Normal
Patient 6	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	7	1	1	1	Normal
Patient 7	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4	1	1	Oesophagite
Patient 8	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	Normal
Patient 9	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	1	Normal
Patient 10	1	1	1	1	1	0	0	0	6	3	5	2	2	2	GVH
Patient 11	1	1	0	1	1	0	0	1	2	2	10	2	1	2	Oesophagite
Patient 12	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	2	1	2	Normal
Patient 13	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1	1	2	Normal
Patient 14	1	1	1	0	1	0	0	0	3	2	0	1	1	2	GVH
Patient 15	0	1	0	1	0	0	0	0	5	2	5	5	3	2	GVH
Patient 16	0	1	1	0	1	0	1	1	4	1	0	1	1	3	Normal
Patient 17	1	1	0	0	1	0	1	0	11	4	0	3	3	3	GVH
Patient 18	1	1	0	0	1	0	1	0	9	4	0	1	1	3	Oesophagite
Patient 19	1	1	1	1	1	1	1	1	8	3	15	4	3	4	Oesophagite
Patient 20	1	1	0	1	1	1	1	1	8	8	20	4	4	4	GVH
Patient 21	1	1	1	1	1	1	1	1	13	7	20	1	1	4	GVH
Patient 22	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	30	2	2	4	Oesophagite
Patient 23	0	1	0	1	0	1	1	1	2	2	20	2	2	4	Oesophagite
Patient 24	1	0	0	0	0	1	1	1	2	2	0	1	1	4	Oesophagite

BIOPSIES OESOPHAGIENNES AU COURS DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE : 24 PATIENTS.

Résumé :

Introduction : La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est une des complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle atteint fréquemment le tractus digestif.

L'atteinte œsophagienne ne fait pas partie de son tableau clinique typique. L'objectif de cette étude était de déterminer s'il existait des lésions œsophagiennes au cours de cette affection.

Matériel et méthode : Les cas codés comme GVH au CHU d'Amiens en anatomopathologie ont été recensés de 2004 à 2019. Chaque patient ayant eu une biopsie œsophagienne a été inclus. Les lames ont été relues par 2 pathologistes pour évaluer les lésions.

Résultats : 24 patients ont été inclus. 79,1% des biopsies présentaient des lésions inflammatoires: 25% des érosions, 37,5% un clivage entre le chorion et l'épithélium malpighien, 41,7% un infiltrat inflammatoire lichénoïde, 54,1% des cellules apoptotiques et 54,1% des vacuolisations épithéliales. 25% des biopsies ont été classées en grade 4 de Lerner (utilisé au niveau cutané pour évaluer les lésions de GVH), 12,5% en grade 3, 25% en grade 2, 16,7% en grade 1 et 20,8% des biopsies ne présentaient pas de lésions de GVH œsophagienne.

Aucune des lésions histologiques observées n'était corrélée au pronostic, mais érosions et clivages épithéliaux étaient plus souvent associés à une évolution péjorative.

Conclusion : Des lésions évocatrices et probablement spécifiques de la GVH aiguë existent au niveau œsophagien. Elles pourraient aider au diagnostic. Un protocole de prélèvements biopsiques œsophagiens et l'exclusion d'autres causes d'œsophagites devant une suspicion de GVH aiguë pourraient être envisagés à l'avenir.

Mots clés : Maladie du greffon contre l'hôte + Œsophage + Histologie + Diagnostic + Endoscopie

Abstract

Introduction: Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the complications of hematopoietic stem cell transplantation. It frequently affects the digestive tract. Oesophageal damage is not part of its typical clinical picture. The objective of this study was to determine whether oesophageal lesions could be found in this condition.

Material and method: Cases coded as GVH at the CHU of Amiens in anatomopathology were identified from 2004 to 2019. Each patient who had an oesophageal biopsy was included. The slides were re-read by 2 pathologists to assess the lesions.

Results: 24 patients were included. 79.1% of the biopsies showed inflammatory lesions: 25% erosions, 37.5% a cleavage between the chorion and squamous epithelium, 41.7% a lichenoid inflammatory infiltrate, 54.1% apoptotic cells and 54.1% epithelial vacuolations. 25% of the biopsies were classified as Lerner's grade 4 (used at the cutaneous level to evaluate GVH lesions), 12.5% as grade 3, 25% as grade 2, 16.7% as grade 1, and 20.8% of the biopsies did not show oesophageal GVH lesions. None of the histological lesions observed were prognostically correlated, however erosions and epithelial cleavage were more frequently associated with a negative outcomes.

Conclusion: Lesions evocative and probably specific for acute GVH exist at the oesophageal level. They could help in the diagnosis. A protocol for oesophageal biopsy sampling and the exclusion of other causes of esophagitis upon suspicion of acute GVH could be considered in the future.

Keywords: Graft-versus-host disease + Oesophagus + Histology + Diagnosis + Endoscopy