Relevance of oesophageal biopsies during graft-versus-host disease

Mickael Bendahman, Benjamin Ducloux-Lebon, Delphine Lebon, Mathurin Fumery, Adele Dujardin-Boisseau, Denis Chatelain

▶ **To cite this version:**

Mickael Bendahman, Benjamin Ducloux-Lebon, Delphine Lebon, Mathurin Fumery, Adele Dujardin-Boisseau, et al.. Relevance of oesophageal biopsies during graft-versus-host disease. Annales de Pathologie, 2021, 41 (3), pp.300-309. 10.1016/j.annpat.2020.12.011 . hal-03551240

HAL Id: hal-03551240
https://u-picardie.hal.science/hal-03551240

Submitted on 13 Jun 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649821000304
Manuscript_bed14c69f9fe08dbe483857fabcc31df

Intérêt des biopsies œsophagiennes au cours de la maladie du greffon contre l'hôte.

Relevance of oesophageal biopsies during graft-versus-host disease

Mickael Bendahman (1), Benjamin Ducloux-Lebon (1), Delphine Lebon (2), Mathurin Fumery (3), Adèle Dujardin-Boisseau (2), Denis Chatelain (1)

(1) Service d'anatomie pathologique-tumorothèque de Picardie, CHU Amiens Site Nord, Place Victor Pauchet 80000 Amiens cedex 1, et Université de Picardie Jules Verne

(2) Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU Amiens Site Sud 30 avenue de la Croix Jourdain 80054 Amiens cedex 1, et Université de Picardie Jules Verne

(3) Service d'Hépato-Gastro-entérologie CHU Amiens, CHU Amiens Site Sud 30 avenue de la Croix Jourdain 80054 Amiens cedex 1, et Université de Picardie Jules Verne

Correspondance

Mickael BENDAHMAN

Mickael.bendahman@gmail.com

+33626894133

Route des Tilles 2b

1847 Rennaz, SUISSE

© 2021 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

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 d'évaluer s'il existait des lésions œsophagiennes au cours de cette affection.

Matériel et méthode : Les cas de GVH diagnostiqués dans le service d'anatomie pathologique du CHU d'Amiens ont été recensés entre 2004 à 2019. Chaque patient ayant eu un diagnostic de GVH et 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. Aucune des lésions histologiques observées n'était corrélée au pronostic, cependant les érosions et les 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 et peut être au pronostic de la GVH. 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 a complication 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 methods: 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 lamina propria 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 in dermatopathology to assess cutaneous 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 correlated with the prognosis, however erosions and epithelial cleavage were more frequently associated with death.

Conclusion: Lesions evocative and probably specific for acute GVH can be found in the esophagus. They could help and be part of the diagnosis. A protocol for oesophageal biopsy sampling, and the exclusion of other causes of esophagitis, should be performed in the future during suspicion of acute GVH.

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

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 de certaines hémopathies malignes (3,4). La greffe médullaire conduit fréquemment à une alloréaction, et à une agression de certaines cellules et organes du sujet receveur (notamment la peau, le tube digestif et le foie) par les lymphocytes T cytotoxiques du donneur (5,6), reconnaissant ces cellules épithéliales normales comme « étrangères ». Les 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. Le diagnostic de GVH aiguë, survenant classiquement dans les 100 premiers jours suivant la greffe, mais parfois plus tardivement, est souvent difficile et repose sur la confrontation des manifestations cliniques présentées par le patient, des examens biologiques (7) et microbiologiques, ainsi que des lésions anatomo-pathologiques observées sur des biopsies cutanées (à type d'infiltrat inflammatoire lichénoïde et de nécroses kératinocytaires) (8–10), hépatiques (à type de ductopénie, de lésions lympho-épithéliales biliaires et vasculaires) (11) ou d'atteinte des muqueuses du tractus gastro-intestinal (avec une augmentation du nombre des corps apoptotiques bordant les glandes gastriques, grêles ou coliques, associées à une diminution du volume glandulaire, des érosions et ulcérations pouvant également être observées) (2,8,12–17). L'atteinte œsophagienne ne fait pas partie du tableau clinique et histologique classique pour le diagnostic de GVH, bien que des lésions à type de sténoses œsophagiennes soient parfois décrites lors de tableaux de GVH chronique (18–22). Une récente étude publiée en 2019 par Kreft et al. (23) a étudié les biopsies œsophagiennes de patients ayant subi une allogreffe de moelle, à la recherche de signes histologiques de GVH aiguë et les a comparés aux biopsies gastriques et duodénales de ces mêmes patients en prenant en compte les descriptions endoscopiques et les manifestions cliniques. L'œsophage faisant partie des épithéliums malpighiens, les lésions de GVH œsophagiennes ont été gradées selon le score de Lerner appliqué à la peau. Cette étude a permis de mettre en évidence un continuum lésionnel entre les images histologiques œsophagiennes, gastriques et duodénales ainsi qu'une corrélation entre ces lésions histologiques et les manifestations cliniques de GVH.

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 des lésions histologiques particulières, qui pourraient aider au diagnostic anatomo-

pathologique de cette affection, et de les comparer à la description 2019 par Kreft et al. (23) de 51 cas.

Matériels et méthodes

Tous les patients ayant eu des biopsies œsophagiennes dans le cadre du bilan endoscopique d'une GVH aiguë ont été recherchés dans les archives du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie. Les lames et blocs d'inclusion en paraffine des biopsies œsophagiennes de ces patients ont été sorties des archives.

Les lames des biopsies œsophagiennes ressorties ont été relues au microscope double tête, par deux pathologistes 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 cellules malpighiennes
- Grade III : séparation de la jonction entre épithélium et chorion

- Grade IV : ulcération/dénudation

Les informations cliniques suivantes ont été recherchées :

- 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

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 ; Diagomics ; 1/50) à l'aide de l'automate *BenchMark Ultra* (Ventana), par une technique d'immunoperoxydase indirecte. Le nombre de corps apoptotiques marqués par cet anticorps, par biopsie, à été évalué pour chaque patient. Chaque biopsie a fait l'objet d'une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti Herpès (Polyclonal ; Diagomics ; prédilué), et anti CMV (clone CCH2-DD69 ; DAKO ; prédilué).

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

Pour l'étude 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, Chigaco, IL).

Résultats

1) Caractéristiques épidémiologiques des patients (tableau 1)

Dans les archives du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens, 290 patients avaient eu un diagnostic de GVH sur des prélèvements biopsiques entre le 1er 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%) 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 cliniquement une GVH aiguë au moment de la biopsie, compliquant une GVH chronique chez 10 patients.

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.

3) Signes cliniques d'atteinte digestive (Tableau 2)

Parmi les 24 patients, 6 (25,0%) ne présentaient aucun signe clinique d'atteinte digestive, 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.

4) Lésions endoscopiques œsophagiennes observées

Quatorze patients (58,3%) avaient une endoscopie considérée comme 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) 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%) présentait une muqueuse œsophagienne décrite comme « atypique » à l'endoscopie.

5) Caractéristiques évolutives des patients

Au moment où l'étude était réalisée, on sait que sur les 24 patients de notre étude : 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 multiviscérale, 4 (44,5%) étaient décédés de complications infectieuses, et 2 (22,2%) étaient décédés de défaillances d'organes dues à leur GVH.

6) Résultats anatomopathologiques (Tableaux 3 et 4)

Pour chaque cas il existait de 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.
- Treize patients (54,1%) présentaient des apoptoses cellulaires épithéliales isolées (corps apoptotiques) (figure 1). 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 retrouvait des corps apoptotiques chez ces 13 patients (54,1%) (figure 2). 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).
- Treize patients (54,1%) présentaient des ballonisations des cellules de la basale.
- Onze patients (45,8%) avaient des cellules malpighiennes dystrophiques au niveau des assises basales.
- Dix patients (41,7%) avaient un infiltrat inflammatoire lichénoïde, composé majoritairement d'éléments mononucléés au sein du chorion, ascensionnant dans l'épithélium et grignotant focalement les assises basales de l'épithélium malpighien (figures 1 et 3).
- Neuf patients (37,5%) présentaient des images de clivage entre le chorion et l'épithélium malpighien.
- Neuf patients (37,5%) présentaient une exocytose de polynucléaires éosinophiles au sein de l'épithélium avec une moyenne de 5 polynucléaires éosinophiles par biopsie.
- Sept patients (29,2%) avaient des lésions de spongiose.
- Six patients (25,0%) présentaient des images d'ulcération épithéliale.

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 étaient négatives.

La classification de Lerner, décrite en 1974, est utilisée pour le grading histologique des lésions cutanées dans la GVH (8). 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 (23).

- Une ulcération de la muqueuse œsophagienne a été visualisée chez 6 patients (25,0%) correspondant à un grade 4 de Lerner. 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. 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. Parmi eux, 3 (12,5%) présentaient des images d'infiltrat inflammatoire lichenoïde, 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. 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%) restants ne présentaient aucune anomalie histologique sur leurs biopsies œsophagiennes hormis une exocytose de quelques PNE associée à une spongiose chez un patient. Les biopsies de ces 5 patients ont été classées comme correspondant à un grade 0 de Lerner.

7) Mortalité et lésions histologiques œsophagiennes (Tableaux 5 et 6)

Parmi les 6 patients avec une ulcération épithéliale, on sait que 3 (50%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Chez les 9 patients avec un clivage chorion-épithélium, 5 (55,5%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Sur les 13 patients avec des corps apoptotiques, 6 (46,1%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Parmi les 10 patients avec un infiltrat inflammatoire lichénoïde, 3 (30%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Chez les 9 patients avec une exocytose de PNE, 3 (27,2%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Des 11 patients avec des cellules malpighiennes dystrophiques, 3 (27,2%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée.

Des 13 patients présentant une ballonisation cytoplasmiques des cellules épithéliales basales, 4 (30,8%) étaient décédés au moment où l'étude était réalisée. Parmi ces décès un seul était de cause inconnue. Tous les autres décès étaient liés à une défaillance multiviscérale, à une cause infectieuse ou à une défaillance d'organe due à la GVH.

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 associés 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.

Discussion

Le diagnostic de GVH est difficile : il repose sur des critères cliniques, biologiques, microbiologiques et anatomopathologiques. L'atteinte digestive au cours de la GVH aiguë est classiquement caractérisée par une atteinte des muqueuses gastrique, grêle et colique avec des lésions endoscopiques à type d'ulcérations, 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 (24). Les descriptions de localisations œsophagiennes de la GVH sont rares. Elles correspondent souvent à des tableaux de GVH chronique avec une fibrose de la sous muqueuse ou une sténose œsophagienne (18–21). Il n'existe que très peu de publications faisant état de localisations œsophagiennes de la GVH aiguë (18–22,25,26). La plupart des auteurs décrivent au cours de cette atteinte la présence de cellules apoptotiques au niveau des assises basales (27), des lésions d'acantholyse (19) ou des

desquamations épithéliales (20,21,25). Les critères diagnostiques de GVH aiguë œsophagienne n'ont pour le moment jamais fait l'objet d'un consensus (24). 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 aiguës digestives. Elles étaient présentes chez 79,1% des patients dans notre série, 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 (23). Ces auteurs avaient utilisé le grading de Lerner employé dans la GVH cutanée pour quantifier les lésions œsophagiennes de leurs patients. 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) (23). 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) (23). 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 lors du bilan endoscopique des patients de notre série) (23). 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) (27). Dans l'étude de Kreft *et al.* 56% des patients ayant une atteinte œsophagienne avaient également une GVH cutanée (91% des cas dans notre étude) (23).

Dans notre travail nous retrouvons les mêmes lésions histologiques que celles décrites par l'équipe de Kreft *et al.* (23). 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 (pratiquement 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 de dégénérescence vacuolaire des cellules épithéliales basales. Kreft *et al.* insistaient sur l'importance de ces ballonisations des cellules de la basale de l'épithélium œsophagien, qui pourraient être un signe précoce de GVH œsophagienne (23). 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. Mais dans un contexte clinique évocateur 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 (18–23,25,26). La mise en évidence de ces lésions est toutefois toujours à corréler 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 ; l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti Herpès et CMV est parfois intéressante pour exclure la possibilité d'une œsophagite herpétique ou liée au cytomégalovirus (aucun cas retrouvé dans notre étude). L'immunohistochimie avec la caspase3 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 probablement discutable. Mais elle a le mérite d'exister et 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 8 patients (42,1%), ces 8 patients ayant tous une GVH œsophagienne de grade 2 à 4 de Lerner.

Dans notre étude, dans 64,3% 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.* (23).

Notre étude comporte certaines limites. Elle n'a intéressé qu'un effectif 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-herpès ainsi que par les colorations histochimiques 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, ou par reflux. Les lésions histologiques prises isolément sont peu spécifiques de la GVH et peuvent se retrouver dans de nombreux diagnostics différentiels notamment dans le reflux gastro œsophagien mais c'est l'association des lésions histologiques et notamment la présence de nombreux corps apoptotiques, associés à des ulcérations épithéliales, à un clivage entre le chorion et l'épithélium, et à des ballonisations des cellules de la basale qui va plutôt faire privilégier un diagnostic de GVH aiguë 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. 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.

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'anticorps 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 de la GVH, ce site n'étant que rarement biopsié par les gastro-entérologues, privilégiant les biopsies gastriques et duodénales. Dans le cadre d'une étude prospective, 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.

Références

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. Malard F, Mohty M. New Insight for the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease. Mediators Inflamm. 2014;2014:1‑9.

8. 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.

9. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. J Am Acad Dermatol. mars 1998;38(3):369‑92; quiz 393‑6.

10. Wagner J, Murphy G. Pathology and Pathogenesis of Cutaneous Graft-vs.-Host Disease. In 2004.

11. 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. Hepatol Baltim Md. févr 1984;4(1):123‑30.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Snover DC. Graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. Am J Surg Pathol. 1990;14 Suppl 1:101‑8.

23. 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.

24. 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.

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

26. 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.

27. 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.

Figures et tableaux

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

Tableau 2 : Synthèse résultats cliniques

Tableaux 3 et 4 : Synthèse des principaux résultats histologiques

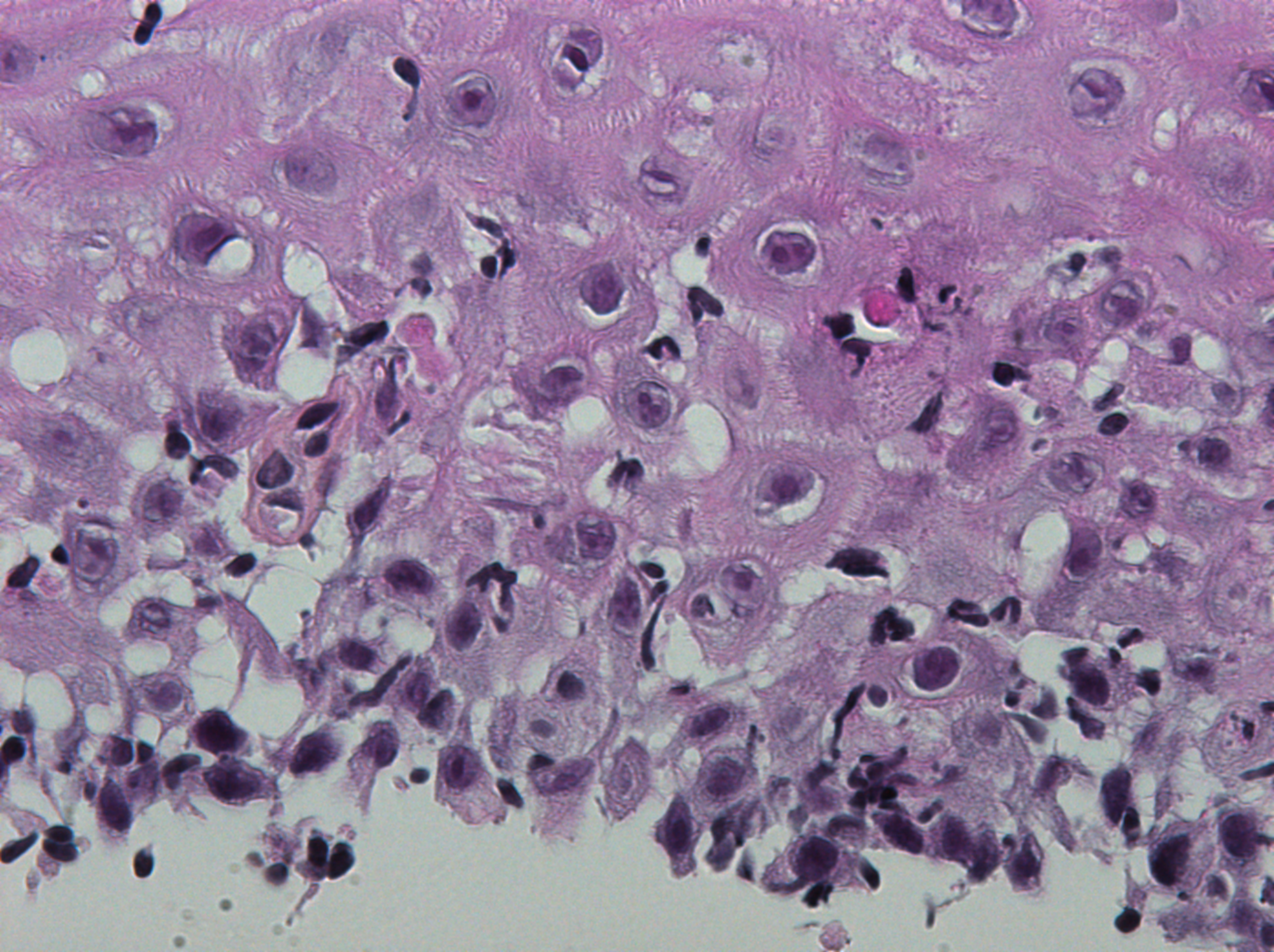
Figure 1 : Présence de corps apoptotiques (cellule malpighienne au cytoplasme éosinophile, rétracté) au sein de l'épithélium malpighien (HES x 40), spongiose, cellules dystrophiques à la partie basale et exocytose de lymphocytes et macrophages entre les cellules épithéliales.
Apototic bodies in the squamous epithelium (round squamous cell with eosinophilic cytoplasm), spongiosis, dystrophic cells in the basal part of the epithelium, exocytosis of lymphocytes and macrophages between epithelial cells (HES x 40)

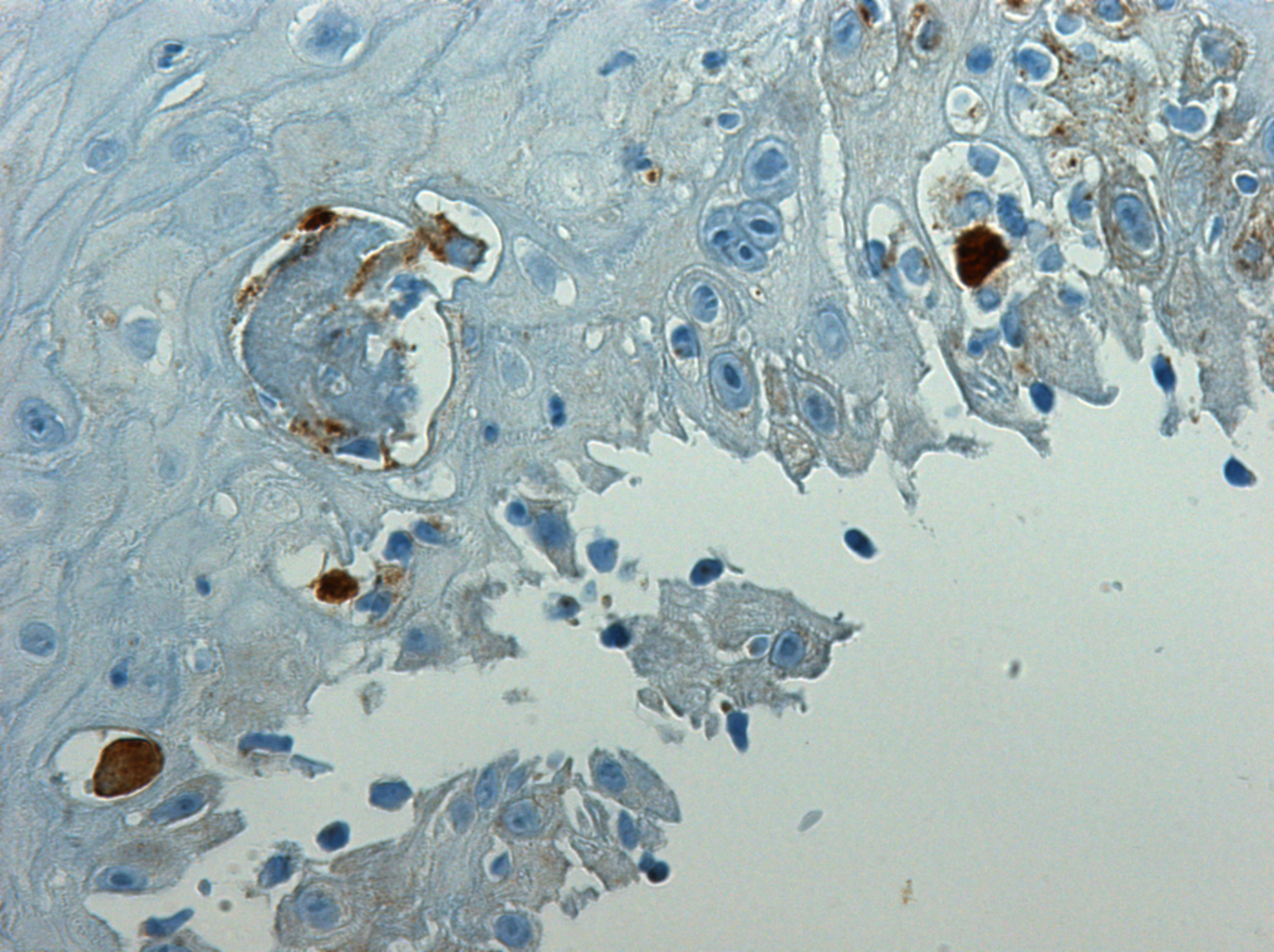
Figure 2 : Corps apoptotiques marqués par l'anticorps anti-caspase 3 (Caspase 3 x 40).
Apopotic cells stained with anti-capase 3 antibody (Caspase 3 x40)

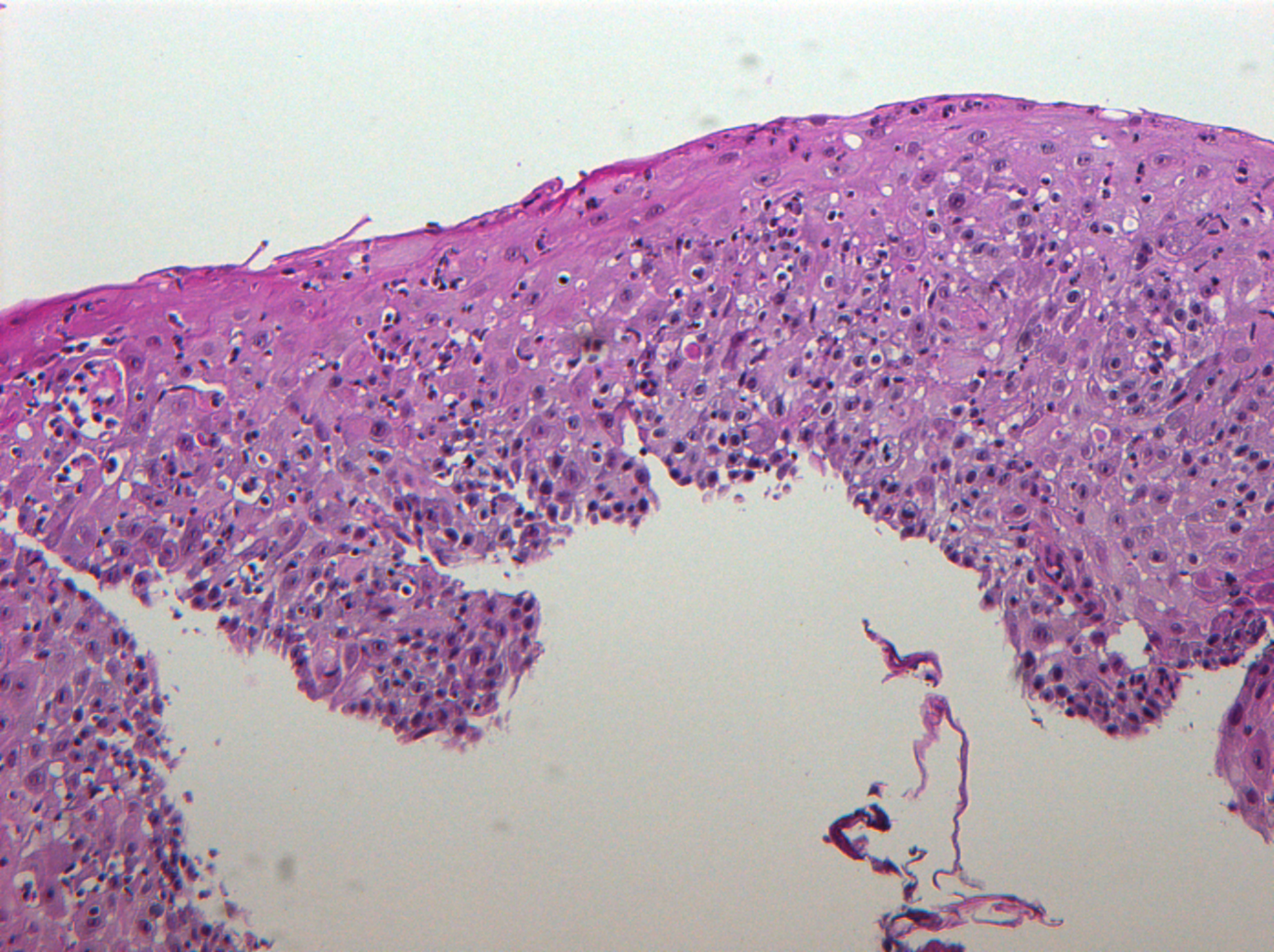
Figure 3 : Infiltrat inflammatoire lichénoïde au niveau de l'épithélium malpighien détaché du chorion. Présence de cellules dystrophiques, au noyau élargi à la partie basale, discrète spongiose, rares corps apoptotiques, et exocytose notable de lymphocytes et de macrophages sur toute la hauteur de l'épithélium, prédominant en regard de la partie basale (HES x 20)
Lichenoid inflammatory infiltrate in the squamous epithelium of the esophagus detached from the lamina propria. Dystrophic cells with enlarged nuclei in the basal part of the epithelium, mild spongiosis, a few apoptotic cells. Exocytosis of lymphocytes and macrophages in the epithelium (HES x20)

Tableau 5 : Mortalité selon les lésions histologiques œsophagiennes

Tableau 6 : Date de décès en fonction de la date de l'allogreffe, de la biopsie oesophagienne et du grade de Lerner.

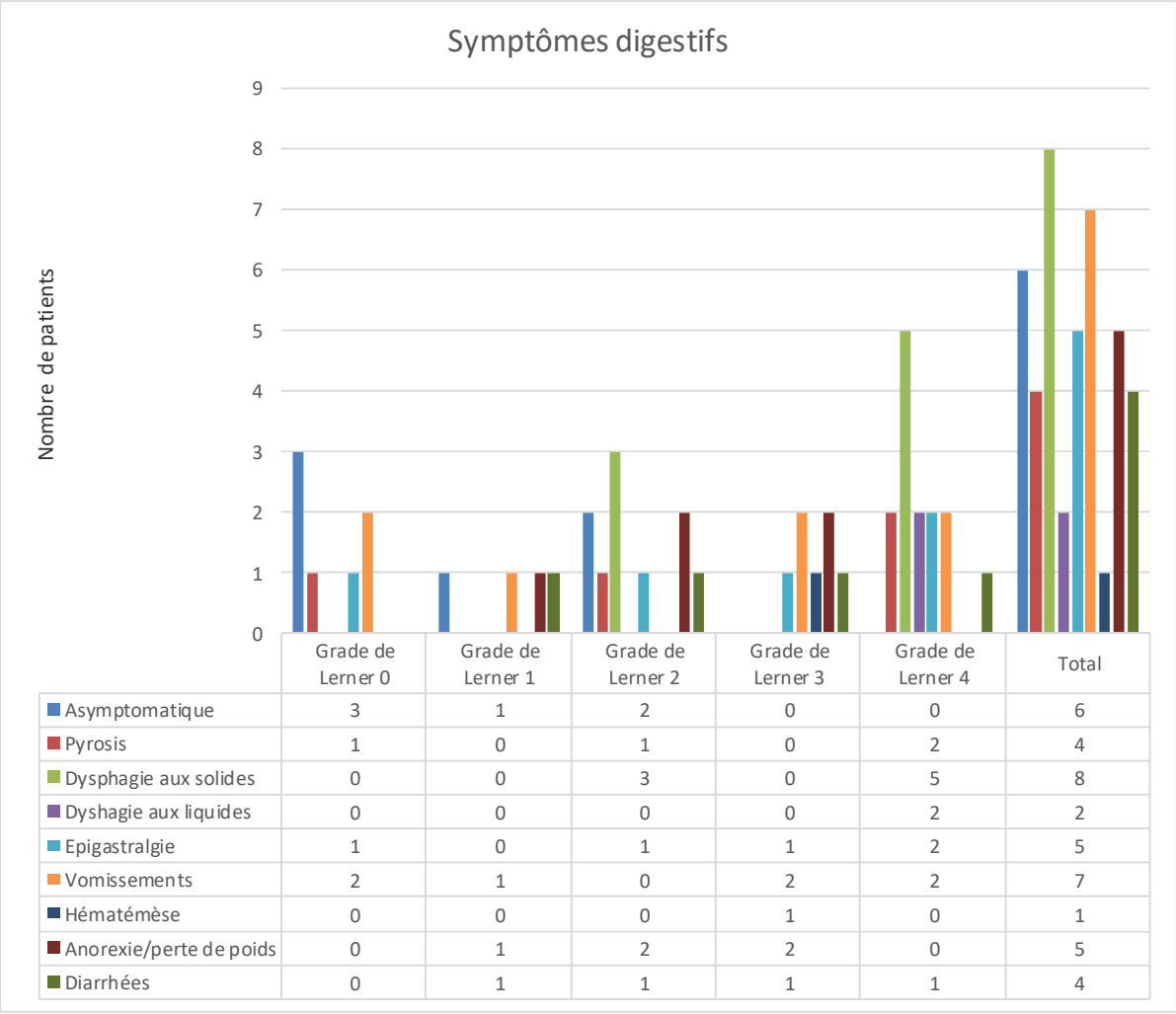






Caractéristiques des patients	**Effectifs**
Patients	24
Hommes	17
Femmes	7
Age moyen lors de la biopsie œsophagienne (en années)	56,1
Amplitude d'âge (en années)	22 - 72
Délai moyen entre allogreffe et biopsie œsophagienne (en jours)	188,1
Amplitude de temps entre allogreffe et biopsie œsophagienne (en jours)	23 - 393
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
Maladie causale	
Lymphome	6
Myélome	1
Leucémie Aiguë Myéloïde	7
Leucémie Aiguë Lymphoïde	4
Syndrome Myélodysplasique	3
Aplasie médullaire	1
Myélofibrose	2

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



	Grade de Lerner 0	Grade de Lerner 1	Grade de Lerner 2	Grade de Lerner 3	Grade de Lerner 4	Total
Asymptomatique	3	1	2	0	0	6
Pyrosis	1	0	1	0	2	4
Dysphagie aux solides	0	0	3	0	5	8
Dyshagie aux liquides	0	0	0	0	2	2
Epigastralgie	1	0	1	1	2	5
Vomissements	2	1	0	2	2	7
Hématémèse	0	0	0	1	0	1
Anorexie/perte de poids	0	1	2	2	0	5
Diarrhées	0	1	1	1	1	4

Tableaux 2 : Synthèse résultats cliniques

Descriptions histologiques	**Effectifs**
Infiltrat inflammatoire lichénoide	10 (41,7%)
Infiltrat à polynucléaires éosinophiles	9 (37,5%)
Cellules malpighiennes dystrophiques	11 (45,8%)
Spongiose	7 (29,2%)
Ballonisation cytoplasmique	13 (54,1%)
IHC Caspase 3 positive	13 (54,1%)
Corps apoptotiques	13 (54,1%)
Clivage chorion épithélium	3 (12,5%)
Ulcérations/Destruction épithéliales	6 (25%)
Grade 0 de Lerner	5 (20,8%)
Grade 1 de Lerner	4 (16,7%)
Grade 2 de Lerner	6 (25,0%)
Grade 3 de Lerner	3 (12,5%)
Grade 4 de Lerner	6 (25%)

Tableaux 3 : Synthèse des principaux résultats histologiques

	Nombre de corps apoptotique par biopsie (IHC CASPASE 3)	Nombre de corps apoptotique par biopsie (coloration standard)	Nombre de PNE par biopsie	Nombre de biopsie par coupe	Nombre de biopsie pathologique par coupe
Patient 1	0	0	0	3	2
Patient 2	0	0	0	3	0
Patient 3	0	0	0	3	0
Patient 4	0	0	0	6	0
Patient 5	0	0	0	2	0
Patient 6	0	0	7	1	1
Patient 7	0	0	0	4	1
Patient 8	0	0	0	2	1
Patient 9	0	0	0	3	1
Patient 10	6	3	5	2	2
Patient 11	2	2	10	2	1
Patient 12	1	1	0	2	1
Patient 13	2	1	0	1	1
Patient 14	3	2	0	1	1
Patient 15	5	2	5	5	3
Patient 16	4	1	0	1	1
Patient 17	11	4	0	3	3
Patient 18	9	4	0	1	1
Patient 19	8	3	15	4	3
Patient 20	8	8	20	4	4
Patient 21	13	7	20	1	1
Patient 22	0	0	30	2	2
Patient 23	2	2	20	2	2
Patient 24	2	2	0	1	1

Tableaux 4 : Synthèse des principaux résultats histologiques

Lésions histologiques	Décès toutes causes	Absence de décès	p
Infiltrat inflammatoire lichénoide	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 5 : Mortalité selon les lésions histologiques œsophagiennes

	Date de greffe	Date de biopsie de l'œsophage	Date du décès	Grade de Lerner
Patient 1	11/02/2012	03/10/2012		0
Patient 2	18/02/2013	26/06/2014		0
Patient 3	25/04/2017	23/05/2017	25/11/2017	0
Patient 4	13/10/2017	24/11/2017		0
Patient 5	12/02/2016	10/05/2016		0
Patient 6	19/12/2012	14/01/2013		0
Patient 7	22/04/2014	26/11/2014		1
Patient 8	14/01/2015	21/08/2015		1
Patient 9	11/05/2017	30/06/2017	17/09/2017	1
Patient 10	31/07/2014	24/09/2014		2
Patient 11	29/04/2014	13/02/2015		2
Patient 12	27/05/2015	28/08/2015		2
Patient 13	03/06/2016	13/09/2016	17/10/2016	2
Patient 14	28/08/2017	15/11/2018		2
Patient 15	23/05/2017	13/11/2017	07/05/2018	2
Patient 16	07/12/2009	20/05/2010		3
Patient 17	14/11/2013	26/06/2014	11/05/2017	3
Patient 18	08/07/2014	24/04/2015	25/07/2017	3
Patient 19	11/10/2011	07/11/2012		4
Patient 20	11/07/2012	09/04/2013	22/04/2016	4
Patient 21	09/09/2014	12/06/2015		4
Patient 22	29/06/2017	17/08/2017	02/10/2018	4
Patient 23	02/10/2017	15/11/2017	07/12/2017	4
Patient 24	10/05/2017	10/01/2018		4

Tableau 6: Date de décès en fonction de la date de l'allogreffe, de la biopsie oesophagienne et du grade de Lerner.