

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 37

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE GASTRO-ENTEROLOGIE ET D'HEPATOLOGIE

par

Valérie LAURENT

née le 05 mai 1981 à Chambray-les-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2010

**Apport de l'endomicroscopie confocale et de la vidéo-capsule
endoscopique pour la détection précoce des lésions digestives de
la maladie aiguë du greffon contre l'hôte**

Président: **Monsieur le Professeur Jean-Paul Galmiche**

Directeur de thèse: **Monsieur le Docteur Emmanuel Coron**

SOMMAIRE

REVUE GENERALE.....	4
1. GREFFE ALLOGENIQUE.....	4
2. GVH DANS L'ALLOGREFFE	6
3. VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE.....	10
4. ENDOMICROSCOPIE CONFOCALE	14
5. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS ou PET-scan	16
ETUDE PERSONNELLE	18
1. PATIENTS ET METHODES	18
2. RESULTATS	21
3. DISCUSSION	23
FIGURES ET TABLEAUX.....	27
REFERENCES	41

ABREVIATIONS

CSP :	Cellules Souches Périphériques
CMV :	Cytomégalovirus
EMC :	Endomicroscopie Confocale
GVH :	<i>Graft-Versus-Host</i>
GVL :	<i>Graft-Versus-Leukemia</i>
HLA :	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
HSV :	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IBMTR:	<i>Institute Bone Marrow Transplantation Registry</i>
IC :	Intervalle de Confiance
IL :	Interleukine
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique
PS :	<i>Performance Status</i>
RR :	Risque Relatif
TNF :	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VCE :	Vidéo-Capsule Endoscopique
VPP :	Valeur Prédicative Positive
VPN :	Valeur Prédicative Négative

REVUE GENERALE

1. GREFFE ALLOGENIQUE

La greffe allogénique est un traitement curatif de nombreuses pathologies hématologiques malignes. Elle consiste en la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse allogénique HLA (*Human Leucocyte Antigen*)-identique. Il s'agit actuellement du traitement anti-leucémique curatif le plus efficace, avec un taux de rechutes inférieur à 20%, sous réserve que la greffe soit réalisée tôt dans l'histoire de la maladie hématologique¹.

Le mécanisme thérapeutique agit d'une part par le contrôle du volume tumoral par le biais du conditionnement pré-greffe, d'autre part, par les propriétés anti-tumorales des effecteurs immuns allogéniques du donneur. Ce dernier mode d'action est appelé « *graft versus leukemia* » (ou GVL).

1.1. Conditionnements préalables à la greffe

Il existe plusieurs conditionnements par chimiothérapie et/ou radiothérapie, différents par leur myélotoxicité et leurs propriétés immuno-modulatrices. Les conditionnements myéloablatifs standard, associant le plus souvent cyclophosphamide et busulfan ou irradiation corporelle totale, sont réservés aux patients les plus jeunes en bon état général, sans co-morbidité et ce en raison de leurs importants effets secondaires.

Les conditionnements dits à intensité réduite (RIC) sont nés de l'idée qu'il devait être possible d'instaurer une tolérance du greffon contre l'hôte, tout en diminuant l'intensité de la chimiothérapie qui permettrait une moindre toxicité de la procédure². Le plus souvent, en France, un conditionnement RIC consiste en l'administration de la fludarabine, le busulfan et le sérum anti-lymphocytaire. Le choix dépend de l'hémopathie, de la source du greffon et surtout des caractéristiques du patient.

1.2. Sources du greffon

Le greffon doit provenir d'un donneur HLA-identique pour les *loci* HLA A, B, C, DRB1 et DQB1; la recherche du donneur débute donc dans la fratrie du receveur et répond à un tiers des demandes. La petite taille des fratries en France, et dans de nombreux pays développés, ont conduit les chercheurs à étudier d'autres alternatives à la greffe HLA identique intrafamiliale. En seconde intention, on a recouru au fichier international des

donneurs volontaires de moelle; la greffe est alors dite phénoïdétique et satisfait 30 à 40% des demandes. En cas de recherche infructueuse, on réalise une allogreffe avec un donneur incomplètement compatible (c'est le « *mismatch* »), à partir de sang placentaire, ou à partir d'un donneur semi-compatible. Les critères de choix du donneur dépendent de la compatibilité HLA, du sexe, de l'âge, du groupe sanguin, des risques infectieux, de l'état général et des antécédents.

En outre, la nature du greffon est variable: il peut s'agir de moelle osseuse ou de cellules souches collectées chez le donneur après stimulation par facteurs de croissance et recueil par cytophérèse. Cette dernière technique permet un apport accru de progéniteurs hématopoïétiques et une récupération accélérée des taux de plaquettes et de neutrophiles³.

1.3. Effet GVL et potentiel curateur de l'allogreffe

L'effet GVL est fondamental dans la prévention des rechutes leucémiques après une allogreffe. Horowitz *et al.* ont démontré que les risques relatifs (RR) de rechutes chez des receveurs de greffe syngénique (entre jumeaux) et chez des receveurs de greffon déplété en cellules T étaient respectivement de 2,09 ($p=0,005$) et 1,76 ($p=0,002$) comparés aux patients témoins, allogreffés indemnes de GVH¹. Au contraire, pour les receveurs de greffon avec cellules T, le risque relatif de récurrence diminuait en cas de GVH aiguë (RR=0,68, $p=0,03$), chronique (RR=0,43, $p=0,01$) et GVH aiguë puis chronique (RR=0,33, $p=0,0001$) suggérant une réactivité immunologique du greffon et plus précisément, des cellules T contre les cellules tumorales. De même, le blocage fonctionnel des cellules T par un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL-2 (site décisif dans l'activation des cellules T) raccourcit significativement la survie sans récurrence ($p<0,05$), principalement en augmentant le taux de rechutes ($p=0,08$) sans réduire la fréquence ou la sévérité de GVH chronique⁴.

1.4. Complications

Malgré l'avènement des conditionnements à intensité réduite et les traitements prophylactiques systématiques qui ont réduit le nombre global des complications après allogreffe, de nombreux effets secondaires persistent, notamment la survenue de réaction sévère de greffon contre l'hôte (GVH pour *graft-versus-host disease*) où les antigènes du receveur deviennent les cibles des cellules du donneur. Cette complication est la plus fréquente.

La figure 1 reprend les principales étapes de la prise en charge d'un patient allogreffé.

2. GVH DANS L'ALLOGREFFE

La GVH aiguë survient classiquement dans les 100 premiers jours suivant la greffe, le délai moyen étant de 3-4 semaines. Sa fréquence peut aller de 20 à 50% en cas d'appariement HLA et de 60 à 80% en cas de mismatch HLA. Fréquente, elle s'accompagne d'une lourde morbi-mortalité. La GVH chronique apparaît au-delà de 100 jours post-greffe, son incidence cumulée pourrait atteindre 40 à 60% des patients⁵.

2.1. Physiopathologie et facteurs de risques

En 1966, Billingham a identifié trois conditions d'apparition de la GVH: 1) l'apport de cellules immunocompétentes par le greffon, 2) une différence immunologique entre donneur et receveur, 3) une impossibilité du système immunitaire du receveur à rejeter la greffe⁵.

On sait depuis que les cellules immunocompétentes sont les lymphocytes T et que les protéines les plus importantes impliquées dans la pathogénèse sont les protéines HLA codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité. Les protéines HLA de classe I (A, B et C) se trouvent à la surface de la plupart des cellules nucléées, celles de classe II (DR, DQ et DP) sont principalement exprimées sur les cellules sanguines et induites par une agression ou une inflammation.

La GVH apparaît donc comme une réaction immunologique exagérée consécutive à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients dont les tissus ont été préalablement altérés par la maladie sous-jacente, les infections antérieures et les régimes de conditionnement.

Ainsi, le tube digestif est considéré comme un élément fondamental du processus d'élaboration de la GVH aiguë⁶. Les tissus altérés sont responsables de la translocation et de la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha et autres interleukines) qui déclenchent une réaction en cascade que Ferrara *et al.* divisent en trois temps: 1) stimulation de l'expression de récepteurs clés des cellules présentatrices de l'antigène permettant leur activation, 2) présentation des antigènes aux cellules T du donneur responsable de leur activation, prolifération, différenciation et migration, 3) destruction des tissus cibles au moyen d'agents inflammatoires tels que le TNF α , l'interféron γ , l'interleukine 1 ou le monoxyde d'azote⁷.

Les facteurs de risque identifiés de GVH aiguë, outre le *mismatch* HLA⁸, sont le type de greffon, une irradiation corporelle totale, le *mismatch* sexuel (en particulier si le donneur est une femme pour un receveur masculin), un antécédent gestationnel en cas de donneur féminin, une diminution de dose de méthotrexate ou de cyclosporine de plus de 20% en

prévention primaire, l'âge élevé du donneur ou du receveur, le statut avancé de la maladie lors de la greffe. Le statut HSV ne semble pas lié à la survenue de la maladie, alors que celui du CMV pourrait y être lié⁹.

La forme chronique est favorisée par l'âge élevé du receveur, par un donneur féminin allo-immunisé, un antécédent de leucémie myéloïde chronique ou de GVH aiguë grade I à IV. Plus le nombre de facteurs de risque augmente, plus la probabilité de survenue de GVH chronique s'accroît¹⁰.

2.2. Présentation clinique

En l'absence de *gold-standard*, le diagnostic de GVH est avant tout clinico-biologique. La GVH aiguë affecte la peau de 80% des patients, le tube digestif (50%) et le foie (50%)⁵.

La peau est souvent le premier organe atteint. Les lésions cutanées se présentent sous forme de lésions érythémateuses ou érythémato-œdémateuses débutant au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds, l'arrière des oreilles et le visage¹¹. Dans un second temps et selon l'intensité de la GVH, les lésions peuvent confluer en nappes. L'apparition d'une couleur rouge sombre, et *a fortiori* d'un décollement superficiel en « linge mouillé » signe une GVH sévère, équivalente à un syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique.

Les symptômes digestifs sont souvent retardés et prennent l'aspect de diarrhées parfois très abondantes (45-79%)¹². Dans les formes sévères, les patients peuvent également présenter des douleurs abdominales, un iléus paralytique, des rectorragies (31-35%). Une localisation digestive haute isolée peut ne se manifester que par des vomissements. L'atteinte digestive peut concerner aussi bien l'ensemble du tractus qu'une zone isolée comme le côlon⁵. Une GVH peut ne se manifester que par son atteinte digestive. L'absence de signes cutanés ou hépatiques ne permet pas d'en exclure le diagnostic. L'atteinte hépatique se manifeste par une cholestase ictérique. La cytolyse est habituellement retardée et modérée¹³. L'ensemble de ces symptômes s'inscrit dans un tableau aspécifique d'altération de l'état général avec parfois une fièvre entre 38 et 38.5°C et une pancytopenie.

La présentation clinique de la GVH chronique évoque une maladie auto-immune atteignant de multiples organes: peau, muqueuses, glandes lacrymales et salivaires, foie, poumons, tube digestif, muscles, système immunitaire (déficit)¹⁰. L'œsophage est également fréquemment atteint contrairement à la forme aiguë. La diarrhée est la manifestation la plus fréquente (75% des cas), suivie douleurs abdominales (45%), des nausées et/ou vomissements (33%). Leur existence est associée à un risque accru de mortalité.

La distinction GVH aiguë-GVH chronique en fonction du temps est théorique. En pratique, on peut observer des formes aiguës au-delà des 100 premiers jours post-greffe,

surtout depuis l'utilisation des conditionnements à intensité réduite, et des formes chroniques tôt dans les suites de la greffe. La distinction repose davantage sur la présentation clinique que sur un délai d'apparition. Grâce au travail élaboré par le *Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease*¹⁴, on peut classer les GVH en deux catégories, aiguë ou chronique, elles-mêmes divisées en deux sous-catégories. On définit donc la GVH aiguë soit classique (< 100^{ème} jour) soit persistante, retardée ou récurrente d'une part, et la GVH chronique soit classique (> 100^{ème} jour) soit sous forme de syndrome de chevauchement (« *overlap syndrom* ») associant signes de GVH aiguë et chronique d'autre part.

Plusieurs scores de dysfonction d'organes sont utilisés pour poser le diagnostic clinique de GVH aiguë. Le premier élaboré par Glucksberg en 1974 prend en compte les atteintes cutanées, digestives et hépatiques mais également le *performance status* (PS). Il cote de 0 à IV l'atteinte de chaque organe (Tableaux 1 et 2). Ses principaux défauts sont sa variabilité interindividuelle dans l'évaluation du PS et sa complexité. Néanmoins, son ancienneté en fait un des scores les plus utilisés. Le score IBMTR (*Institute Bone Marrow Transplantation Registry*) est une forme simplifiée du premier avec notamment la suppression de l'évaluation du PS. Il grade les atteintes digestives, cutanées et hépatiques de A à D. De nombreuses études ont comparé ces différentes classifications dont celle de Cahn *et al.*¹⁵. Aucune n'a établi la supériorité d'une des échelles par rapport à l'autre. Si le score de Glucksberg semble plus fiable pour l'évaluation précoce de la survie au 100^{ème} jour, elle apparaît identique à un an quel que soit le score. Par ailleurs, la survie est inversement proportionnelle au grade. Ainsi, la survie à 5 ans d'un grade III ou C n'est que de 25% alors qu'un grade IV ou D est presque toujours mortel.

La GVH chronique répond à sa propre classification clinique (minime, modérée, sévère)¹⁴.

2.3. Apport de l'histologie

Le diagnostic de GVH est difficile. Sa présentation clinique aspécifique ne permet pas toujours de la distinguer d'une infection digestive ou d'une toxicité digestive secondaire aux techniques de conditionnement. C'est pourquoi l'étude anatomopathologique d'une biopsie cutanée ou digestive complète souvent le bilan diagnostique afin d'écartier une colite à CMV ou une toxicité intestinale liée aux corticoïdes ou à la chimiothérapie.

Les signes d'apoptose sont un critère indispensable mais insuffisant pour établir le diagnostic¹⁶. Les caractéristiques microscopiques des prélèvements cutanés sont l'exocytose des lymphocytes, leur présence à proximité des kératinocytes dyskératosiques et l'infiltration périvasculaire. Sur une pièce digestive, on peut visualiser des plaques ulcérées, des corps

apoptotiques à la base des cryptes, des abcès cryptiques et une disparition ou un affinement de l'épithélium de surface. Enfin, les biopsies hépatiques mettent en évidence un infiltrat lymphocytaire des espaces portes, des signes de péricholangite et une destruction des canaux biliaires.

En général, on privilégie les prélèvements cutanés et digestifs aux biopsies et aux cyto-ponctions hépatiques compte tenu la fréquence des thrombopénies post allogreffe.

Le choix du meilleur site de prélèvement digestif est controversé. En effet, près de 42% des biopsies systématiques présentent des signes microscopiques de GVH mais la discordance entre la présentation clinique, l'aspect endoscopique et l'étude anatomopathologique peut atteindre 18%, et celle entre les biopsies hautes et basses peut atteindre 28%¹². Au contraire, la concordance des trois critères n'est observée que dans 16,7% des cas. Ainsi, certaines équipes ne prélèvent que le rectum ou que l'estomac, d'autres le rectum et le côlon.

Dans une étude prospective, Thompson *et al.*¹⁷ ont tenté de déterminer le meilleur site de prélèvement chez 24 patients suspects de GVH aiguë dans les 20 à 100 jours suivant leur greffe de cellules souches hématopoïétiques, les causes infectieuses ayant été écartées. Chez 21 des 24 patients, l'histologie a conforté le diagnostic de GVH. L'étude a prouvé que le meilleur site de prélèvement était le côlon distal avec 82% de biopsies positives. Les résultats étaient superposables, que le patients présentent ou non des signes digestifs hauts (nausées et/ou vomissements). Par ailleurs, les stratégies combinées iléo-coloscopie avec biopsies et fibroscopie-rectoscopie avec biopsies permettent l'obtention respective de 95% [77%-99,7%] et 94% [74%-99,7%] de prélèvements positifs. La conduite proposée par ces auteurs est donc de réaliser en première intention une rectoscopie avec biopsies multiples en zones « saines » et pathologiques puis une endoscopie haute avec biopsies en cas d'informations insuffisantes. Cette approche présente des avantages de tolérance, d'accessibilité et un faible taux de complications, mais n'est pas approuvée par l'ensemble des praticiens, notamment en cas de vomissements associés. Par exemple, dans une étude prospective, l'analyse a porté sur des patients présentant des vomissements associés à la diarrhée¹⁸. Vingt-six patients inclus ont été diagnostiqués atteints de GVH par la clinique et confirmés par l'histologie. Les résultats étaient en faveur de prélèvements gastriques avec 85% de biopsies positives versus 58% pour les prélèvements du rectosigmoïde.

Il n'existe pas de classification histologique consensuelle. L'étude de la littérature en révèle un grand nombre, d'utilisation locale, leur but étant principalement de satisfaire aux exigences méthodologiques des études dans lesquelles elles sont citées. Cependant, elles ont toutes pour point commun de classer en quatre grades chacun des principaux sites pouvant être atteints. On peut ainsi nommer, à titre d'exemple, la classification de Snover *et al.*¹⁹, celle de Sale et Shulman²⁰ et celle de Lerner *et al.*²¹ (Tableau 3).

2.4. Prévention et traitement

La prévention repose sur l'association cyclosporine/mycophénolate-mofétil ou méthotrexate le plus souvent. La déplétion du greffon en cellules T ou le tacrolimus constituent des alternatives.

Le traitement curatif de première intention de la GVH aiguë est la corticothérapie après avoir exclu les diagnostics différentiels. En effet, la GVH hépatique doit être distinguée de la maladie veino-occlusive, des infections virales hépatiques ou d'une toxicité médicamenteuse également pourvoyeuses de cholestase ictérique¹³. De même, les étiologies des diarrhées varient en selon le délai post-greffe. Jusqu'au 21^{ème} jour, la principale étiologie est liée aux traitements de conditionnement. Du 21^{ème} au 100^{ème} jour, la GVH est responsable de plus de la moitié des tableaux de diarrhée alors que les infections sont incriminées dans moins de 10% des cas. Au-delà du 100^{ème} jour au contraire, ces dernières prédominent¹². En pratique, on traite une GVH aiguë à partir d'un grade II.

La réponse durable à la corticothérapie à hautes doses (à 1 mois) est de l'ordre de 55% (35% de réponse complète, 20% de réponse partielle) permettant une survie globale de 53% à un an (IC 95% [48%-58%])²². Les patients ayant reçu une greffe d'un donneur apparenté et un traitement prophylactique par cyclosporine et méthotrexate ont les meilleures chances de réponse. Les infections bactériennes constituent la principale complication dans les 100 jours suivant la corticothérapie (41%, IC 95% [37%-45%]), suivie de la réactivation des antigénémies à *Cytomégalovirus* (22%, IC 95% [18%-26%]). En cas d'échec de la corticothérapie, il convient de réinjecter des lymphocytes du donneur.

En situation de GVH chronique, le traitement repose sur l'association de la cyclosporine aux corticoïdes afin d'optimiser la survie sans progression et de réduire le risque de nécrose avasculaire²³.

3. VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE

3.1. Principes de la VCE

Le concept d'exploration de l'intestin grêle par une capsule est ancien, mais son développement s'est longtemps heurté à des contraintes techniques de taille, d'autonomie et de qualité des images. La première vidéo-capsule endoscopique (VCE) est apparue sur le marché en 1999. Sa mise au point a été rendue possible par le développement extrêmement rapide de trois technologies utilisées dans d'autres domaines: (a) une puce électronique appelée CMOS (*Complementary Metal Oxide Silicone*, 65000 pixels), capable de donner une

image comparable à celle obtenue par un dispositif à transfert de charge de caméra de télévision portable, (b) un système ASIC (*Application Specific Integrated Circuit*) qui autorise l'intégration d'un transmetteur vidéo de petite taille consommateur d'une faible quantité d'énergie et (c) un éclairage puissant, miniaturisé de type LED (*white light emitting - diode*). L'ensemble de ces trois éléments est placé dans une capsule de 11 * 26 mm. La préparation digestive consiste en 1 litre de polyéthylène glycol le matin de l'examen. Technique à usage unique, elle est ingérée par le patient puis progresse dans le tractus digestif, propulsée par le péristaltisme intestinal. La puce et la source lumineuse permettent la transmission d'images en couleur de la muqueuse intestinale. Le système actuel est capable de capter et transmettre deux images par seconde à un système d'antennes appliqué sur la peau du patient, connecté à un enregistreur télémétrique à bande de haute fréquence fixé à la ceinture. Les images télétransmises sont stockées dans cet enregistreur et examinées plus tard après transfert sur une station de travail reliée à un moniteur vidéo. La lecture des images enregistrées peut se faire à différentes vitesses avec des arrêts et des retours si on le juge nécessaire. Des images non enregistrées peuvent être obtenues en temps réel. Pendant que les images sont captées, il est possible de calculer approximativement la position de la capsule dans l'intestin. Les images sont transmises pendant une durée d'autonomie de huit heures. Le patient est libre de ses mouvements après avoir ingéré la capsule. L'élimination de la capsule se fait dans les selles, dans les 24 à 48 heures, en fonction du transit du patient.

Cette procédure non invasive et indolore fournit des images de haute qualité de l'ensemble de l'intestin grêle moyennant une excellente tolérance. Elle ne requiert ni hospitalisation ni anesthésie.

3.2. Indications et contre-indications

La VCE est utilisée dans le bilan étiologique des hémorragies digestives et des anémies ferriprives inexplicables malgré des explorations endoscopiques hautes et basses, le bilan d'extension d'une suspicion de maladie de Crohn, la recherche d'une tumeur du grêle, le suivi des syndromes polyposiques, un bilan de malabsorption²⁴. La VCE a supplanté l'entéroscopie poussée dans la plupart de ces indications²⁵ et notamment pour l'exploration des saignements occultes²⁶ et le bilan de maladie de Crohn²⁷. Elle apparaît également plus performante que le lavement baryté pour le suivi des syndromes polyposiques²⁸.

Les contre-indications à son utilisation sont une obstruction digestive suspectée ou connue, l'existence de fistules, le port de pacemaker ou de défibrillateur, des troubles de déglutition, une grossesse en cours²⁴. Rarement, ont été décrits des cas d'obstruction (1,5 à

5% des cas) ou des défauts d'expulsion (0,75% des patients), toujours liée à une pathologie sous-jacente.

3.3. Limites

Premièrement, cette technique permet l'observation du tube digestif mais pas la réalisation de biopsies ou de gestes thérapeutiques qu'il peut être nécessaire de pratiquer dans un second temps par entéroscopie double-ballon ou spiralée. Deuxièmement, il est indispensable que le praticien acquière une bonne expérience pour la détection des lésions. En effet, comme toute nouvelle technique, elle implique l'apprentissage d'une nouvelle sémiologie endoscopique pour une détermination correcte des lésions imputables à la pathologie décrite. De plus, près de 13,8% des patients sans aucun point d'appel clinique présentent des lésions visibles en VCE dont on ne sait déterminer la pathogénie²⁴. Troisièmement, le temps de lecture par VCE est long, nécessitant environ 30 à 45 minutes. Quatrièmement, cette technique nécessite un équipement spécialisé et coûteux, de l'ordre de 50000 € pour l'équipement et de 600 € pour chaque VCE.

3.4. Apports de la VCE dans la GVH

L'usage de VCE est particulièrement séduisant pour explorer de façon mini-invasive des patients fragilisés, fréquemment neutropéniques et thrombopéniques. En effet, on décrit un risque non négligeable d'hématomes de paroi duodénale au décours des biopsies²⁹.

La première étude évaluant l'intérêt de la VCE dans le diagnostic de GVH aiguë digestive fut publiée par Yakoub-Agha *et al.* en 2004³⁰. Elle avait pour objectif principal l'évaluation prospective d'une approche médicale globale, incluant la VCE, dans la prise en charge des patients allogreffés suspects de développer une GVH intestinale.

Sur une période de 15 mois, 10 patients sur 51 allogreffés ayant une suspicion clinique de GVH intestinale furent inclus dans l'étude et explorés par VCE, endoscopie haute avec biopsies et étude anatomo-pathologique. La VCE s'est révélée normale chez cinq patients, motivant l'adjonction d'un traitement symptomatique anti-diarrhéique sans modification des traitements immunosuppresseurs permettant une amélioration des symptômes dans tous les cas, avec une guérison pour 3 patients sur 5. Les manifestations digestives furent alors rapportées à une probable toxicité médicamenteuse. Un des patients était atteint d'une toxoplasmose dont il décéda; le dernier présentait une réactivation du virus HHV-6 dont il fut traité efficacement. Parmi les cinq autres patients, l'endoscopie haute affirmait le diagnostic de GVH intestinale, selon la classification de Brand *et al.* (Tableau 4) pour trois d'entre eux, l'étude anatomopathologique pour quatre et la VCE pour tous. Après relecture des lames du

dernier patient à la lumière des résultats de la VCE, le diagnostic histologique de GVH fut posé *a posteriori* chez l'ensemble de ces cinq patients. Les traitements immunosuppresseurs ont pu être ajustés permettant la guérison de trois patients sur cinq. L'un décéda d'une rechute, l'autre d'une surinfection. Cette étude conclut à une meilleure sensibilité de la capsule pour le diagnostic de GVH digestive que l'endoscopie haute et à une sensibilité équivalente à l'étude histologique.

En 2005, Shapira *et al.*³¹ étudièrent quatorze patients suspects de GVH digestives, onze de forme aiguë, trois de présentation chronique afin de déterminer les lésions les plus évocatrices de GVH par VCE. Seuls les cas évoquant des formes sévères chez qui l'exploration digestive a mis en évidence des atteintes diffuses étaient inclus. Les anomalies identifiées chez les patients atteints de GVH aiguë étaient les suivantes: a) une augmentation du temps de transit gastrique (119 minutes pour les patients malades vs 32 minutes chez un sujet non greffé), b) une diminution du nombre de villosités, c) des malformations vasculaires, d) des ulcérations muqueuses, e) des exsudats inflammatoires, f) des hémorragies spontanées, g) des lésions aphtoïdes et polypoïdes et h) une fistule gastro-entérique. Aucune anomalie muqueuse n'était détectée chez les patients atteints de GVH chronique. La figure 2 montre les images d'intérêt publiées dans cet article.

En 2007, une troisième étude a évalué l'intérêt de la VCE dans le diagnostic des GVH¹⁹. Neumann *et al.* ont comparé la valeur diagnostique de l'endoscopie haute avec biopsies à celle de la VCE pour déterminer la sévérité et la distribution des lésions digestives chez des patients allogreffés atteints de GVH. Quatorze patients successifs présentant des symptômes digestifs évoquant une GVH aiguë furent recrutés au sein d'un même centre, entre avril 2004 et mars 2005. Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales, ceux suspects d'occlusion intestinale, les porteurs de pacemaker et les patients ayant des antécédents de chirurgie abdominale lourde étaient exclus. Pour chaque patient, une endoscopie haute avec biopsies et une VCE étaient réalisées dans les vingt-quatre premières heures suivant le diagnostic. Un patient fut exclu de l'étude en raison d'un blocage de la VCE dans l'estomac (récupérée par fibroscopie). Cliniquement, tous les patients ayant une GVH prouvée histologiquement manifestaient une diarrhée et près de la moitié d'entre eux (43%) présentaient des rectorragies. Au contraire, les patients indemnes de GVH n'ont pas tous présenté de troubles du transit et aucun n'a rapporté de saignement digestif. Ainsi, les auteurs concluaient à une excellente spécificité de l'association diarrhées-rectorragies en faveur du diagnostic clinique de GVH. Les lésions observées par la VCE étaient des plages œdémateuses, des érosions fibrineuses, des ulcères, des zones de dénudation villose et des saignements spontanés. Aucune sténose n'a été visualisée. Si elles étaient constatées dans l'ensemble de l'intestin grêle, les lésions apparaissaient cependant plus marquées au niveau de l'iléon. L'étude anatomopathologique classait les observations selon la

classification de Snover *et al.* . Parmi les treize patients analysables, quatre diagnostics de GVH aiguë furent posés par l'endoscopie haute seule, sept lorsque la fibroscopie fut associée à l'étude anatomopathologique des biopsies. La VCE a mis en évidence des lésions digestives chez les sept patients atteints de GVH. Les symptômes digestifs observés chez les sept patients sans GVH ont été rapportés à une toxicité médicamenteuse. Ainsi l'étude concluait à une sensibilité équivalente entre la VCE et l'anatomopathologie avec pour avantages une moindre invasivité et une exploration exhaustive de l'intestin grêle. S'y ajouterait une excellente valeur prédictive négative (100%).

Le tableau 5 résume les résultats des principales études publiées sur la VCE dans l'exploration des GVH.

4. ENDOMICROSCOPIE CONFOCALE

4.1. Principes

L'endomicroscopie est une nouvelle technique d'imagerie endoscopique qui représente un saut technologique important par rapport aux techniques précédentes. Il s'agit en effet de l'adaptation en endoscopie digestive de la microscopie optique, grâce à l'intégration de microscopes miniaturisés permettant l'étude de la muqueuse digestive à l'échelon cellulaire. Du point de vue technique, il s'agit d'illuminer la muqueuse digestive préalablement marquée par une molécule fluorescente (la fluorescéine) à l'aide d'un laser argon de faible puissance, et de sélectionner les photons provenant du même plan focal dans une zone d'intérêt, afin de créer une section optique de cette zone d'intérêt³². L'endomicroscopie permet une évaluation de la muqueuse digestive à un grossissement d'environ 1000 fois, sur une épaisseur de 250 μ ³³ ce qui permet d'analyser l'architecture épithéliale et les vaisseaux. Ceci permet de réaliser un diagnostic histologique *in vivo* et en temps réel; il s'agit donc de réaliser une véritable « biopsie optique » au cours du geste endoscopique. Récemment, un microscope fibré pouvant passer par le canal opérateur d'un endoscope standard a été mis au point afin de développer le concept d'endomicroscopie confocale par minisonde (EMC) et faciliter son implantation en pratique clinique (Figure 3).

Malgré l'implantation extrêmement récente de l'endomicroscopie, une dizaine de travaux ont déjà été publiés concernant ses performances diagnostiques au cours de pathologies variées. En particulier, ces études ont montré une excellente corrélation entre l'endomicroscopie et l'histologie standard dans les pathologies néoplasiques colorectales³², la détection de la dysplasie au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales³⁴, la maladie cœliaque^{35, 36} ou l'endobrachyoesophage^{37, 38}. En outre, la sécurité d'emploi de la

fluorescéine, fluorophore nécessaire à la réalisation de la très grande majorité de ces études, a également été rapportée dans une étude récente portant sur 2272 procédures³⁹. A l'heure actuelle, seule une étude s'est intéressée aux performances diagnostiques de l'endomicroscopie pour le diagnostic de la GVH (cf paragraphe 4.2)²⁰.

Avant de réaliser l'examen avec injection de fluorescéine, il convient d'arrêter les bétabloquants, de prévenir le patient du risque allergique et de lui signaler la probabilité d'avoir des urines jaunes pendant 24 à 48 heures. La fluorescéine met bien en évidence les liquides vasculaires puis les espaces interstitiels. L'acriflavine se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer et s'utilise par pulvérisation. Elle marque plus spécifiquement les noyaux.

Les applications potentielles de l'endomicroscopie⁴⁰ sont, pour le tube digestif haut, le diagnostic de l'œsophage de Barrett et la recherche de dysplasie au niveau de l'œsophage, la recherche d'*Helicobacter Pylori in vivo* dans l'estomac, et le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque pour le duodénum. Au niveau du tube digestif bas, cette technique est à apprécier dans la détection précoce des maladies inflammatoires chroniques intestinales et l'exploration des polypes coliques.

4.2. Apports de l'endomicroscopie confocale dans la GVH

A l'heure actuelle, une seule équipe a publié ses résultats quant à l'utilisation de l'endomicroscopie confocale dans la prise en charge des patients atteints de GVH. Dans cette étude pilote publiée en 2009, Bojarski *et al.*²⁰ ont inclus 35 patients suspects de GVH et 30 sujets témoins atteints de rectocolite hémorragique (n=15) ou de colite infectieuse (n=15) à CMV, *Campylobacter Jejuni* ou *Clostridium Difficile*. Chaque malade était examiné par une rectosigmoïdoscopie avec l'endomicroscopie confocale (appareil Pentax®) dans les 24 h suivant l'apparition des symptômes. Des biopsies optiques suivies de biopsies standard étaient réalisées dans le rectosigmoïde sur les mêmes sites muqueux. Parmi les 35 patients suspects de présenter une GVH aiguë, l'étude anatomopathologique et l'endomicroscopie ont permis d'écarter le diagnostic chez 16 d'entre eux. L'étude histologique seule a posé le diagnostic de GVH aiguë chez les 19 patients restants, l'endomicroscopie seule chez 16 des 19 sujets. Aucun cas de GVH aiguë n'a été authentifié parmi les patients atteints de rectocolite hémorragique. La figure 4 présente des exemples d'images endomicroscopiques de GVH aiguë avec leur corrélation histologique.

Cette technique apparaît performante pour la détection des lésions coliques dans le cadre de la GVH puisque, tous grades confondus (I à IV), elle avait, dans cette étude, une sensibilité de 74% et une spécificité de 100%. Elle semble particulièrement intéressante chez ces patients fréquemment neutropéniques, thrombopéniques et/ou atteints de troubles de la

coagulation présentant des risques infectieux et hémorragiques lors de biopsies. Néanmoins, une des difficultés d'utilisation de cette technique tient en la diversité des lésions endoscopiques (et histologiques) dans la GVH. De même, il peut être délicat de distinguer des lésions de GVH de celles des colites infectieuses ou ulcéreuses, d'un point de vue purement histologique.

5. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS ou PET-scan

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une méthode d'imagerie qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (ou positrons) issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable. (terminologie anglo-saxonne : « *Positron Emission Tomography* » - PET ou PETscan-). La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe. Ce traceur est marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène...) qui émet des positons dont l'annihilation produit elle-même deux photons. La détection de la trajectoire de ces photons par le collimateur de la caméra TEP permet de localiser le lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. C'est cette information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur. Ainsi la TEP permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules : on parle d'imagerie fonctionnelle par opposition aux techniques d'imagerie dite structurelle comme celles basées sur les rayons X (radiologie ou scanner) qui réalisent des images de l'anatomie. Par conséquent, la tomographie par émission de positons est un outil diagnostique qui permet de déceler certaines pathologies qui se traduisent par une altération de la physiologie normale.

L'intérêt du PET-scan dans la GVH n'a été étudié que par une équipe, Stelljes *et al.*⁴¹. Sur une cohorte de patients atteints de GVH (diagnostic clinique confirmé par l'anatomopathologie), ils ont prouvé que le PET-scan mettait en évidence un hypermétabolisme intestinal avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 100%.

En résumé, la GVH est une maladie fréquente et difficile à prendre en charge en raison d'une part de l'absence de méthode diagnostique précoce et d'autre part du retard au diagnostic et de la gravité des lésions. Ainsi, le but de notre étude était de déterminer, prospectivement, sur une cohorte de patients consécutifs ayant eu une allogreffe de moelle,

l'efficacité diagnostique de la VCE et de l'endomicroscopie confocale pour établir le diagnostic précoce de GVH.

ETUDE PERSONNELLE

1. PATIENTS ET METHODES

1.1. Patients

De février à juin 2009, dix patients consécutifs ont été inclus, cinq hommes et cinq femmes, d'âge moyen 41 ans (21 à 58 ans). Tous ces patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSP) pour différentes maladies hématologiques malignes. Un patient a reçu en plus un greffon de moelle osseuse (patient 3) compte tenu d'une richesse insuffisante du greffon de CSP. Cinq greffes étaient phéno-identiques, cinq géno-identiques parmi lesquelles deux femmes ont reçu une greffe de leur sœur, deux femmes ont reçu une greffe de leur frère et un homme a reçu une greffe de son frère. Les hémopathies étaient un lymphome lymphoblastique, un myélome multiple, deux leucémies myéloïdes aiguës (LAM), une leucémie lymphoïde chronique (LLC), un lymphome anaplasique, une leucémie aiguë biphénotypique, une érythroblastopénie auto-immune, un lymphome de hodgkin et une leucémie aiguë lymphoblastique.

Le conditionnement pré-greffe pouvait être myéloablatif ou d'intensité réduite grâce à l'utilisation de fludarabine, busulfan, melphalan, cyclophosphamide, immunoglobuline anti-thymocytes humains alliés ou non à une irradiation corporelle totale. La prophylaxie primaire de la GVH reposait sur la ciclosporine seule ou associée au mycophénolate mofétil si la greffe était géno-identique ou phéno-identique.

Entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour post-greffe, tous les patients ont été inclus dans un même protocole comportant un examen clinique, une exploration biologique, une fibroscopie et une rectoscopie avec endomicroscopies duodénale et rectosigmoïdienne suivies de biopsies standard, une vidéo-capsule de l'intestin grêle et une imagerie nucléaire indépendamment de leur caractère symptomatique ou non. Tous les patients avaient donné leur consentement écrit, éclairé.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 6.

1.2. Méthodes

Les patients suspects d'occlusion, ayant des antécédents de maladie inflammatoire chronique intestinale, de chirurgie abdominale majeure ou porteurs de pacemaker ont été contre-indiqués à l'utilisation d'une VCE et ont été exclus de l'étude.

1.2.1. Critères clinico-biologiques

Le diagnostic de référence de GVH était basé sur la classification de Glucksberg modifiée qui établit un score de gravité de 0 à IV selon les atteintes cutanée, digestive et hépatique (Tableaux 1 et 2)⁵. Nous avons considéré les signes apparaissant dans les quatre semaines suivant les examens, soit dans les deux mois suivant l'allogreffe. Le diagnostic clinico-biologique de GVH a été établi par un clinicien (Pr Mohty, service d'hématologie, CHU Nantes). Les bilans microbiologiques standards ont permis d'exclure les autres causes de diarrhée (comme une colite à *Cytomégalo*virus, à *Clostridium difficile* ou à *Campylobacter*, etc.). En cas de diagnostic de GVH grade II et plus, le traitement reposait sur la corticothérapie seule en première intention associée dans un second temps à la ciclosporine orale en cas de symptômes persistants.

1.2.2. Explorations endoscopiques

La fibroscopie œsogastroduodénale, la rectoscopie et l'endomicroscopie confocale était réalisée par un seul endoscopiste (Dr Coron, CHU Nantes). L'examen était réalisé après accord du patient, sous prémédication par hydroxyzine (Atarax®). Ces patients n'avaient pas de contre-indication à la réalisation de biopsies ni d'allergie à la fluorescéine. Le premier temps endoscopique consistait en une exploration minutieuse de la muqueuse digestive gastroduodénale puis rectosigmoïdienne par l'endoscope standard, en lumière blanche, à la recherche de lésions macroscopiques, après préparation par lavement. Dans un second temps, l'exploration endomicroscopique était réalisée à l'aide de l'endomicroscope confocal (Cellvizio®) aux niveaux duodéal et rectosigmoïdien. Les séquences d'endomicroscopie étaient alors enregistrées après injection intra veineuse de fluorescéine (10ml à 1%). Le temps moyen de l'exploration endomicroscopique était de 10 minutes. Au total, 40 séquences vidéo ont été obtenues, et analysées au décours immédiat de l'examen par le Dr Coron (CHU Nantes).

Les critères qualitatifs endomicroscopiques évalués étaient l'architecture des villosités duodénales et des cryptes rectosigmoïdiennes, la taille et le nombre des vaisseaux capillaires et l'existence d'une extravasation capillaire de fluorescéine.

1.2.3. Histologie

Les biopsies standards ont été prélevées immédiatement au décours de l'endomicroscopie, sur les mêmes sites. Aucun évènement hémorragique n'a été rapporté après les prélèvements.

Un total de 60 biopsies a été analysé par le même anatomopathologiste (Pr Mosnier, CHU Nantes). Les signes apoptotiques n'étant pas exclusivement rapportés à la GVH, une étude immunohistochimique était également pratiquée afin de détecter une colite à *Cytomégalovirus*.

1.2.4. Vidéo-capsule endoscopique

L'analyse des VCE était réalisée par un seul lecteur (Dr Coron, CHU Nantes). L'examen était réalisé après accord du patient en l'absence de contre-indication à sa réalisation. Les critères capsulaires de GVH proposés étaient :

- diminution de la vascularisation
- énanthème focal ou modéré
- œdème muqueux
- érosion muqueuse
- saignement
- ulcération
- exsudat
- aspect polypoïde diffus

Selon l'existence de ces critères, un grade était établi de 0 à IV, selon la classification proposée par Brand *et al.*¹⁹ (Tableau 4).

1.2.5. PET-scan

L'examen d'imagerie nucléaire était un PET-scan avec injection d'un isotope, le 18-fluorodesoxyglucose (18-FDG). L'interprétation était faite par plusieurs médecins (Dr Ansquer, Bodet-Milin, Oudoux, Kraeber-Bodere et Valette du département de médecine nucléaire, CHU Nantes). L'examen était réalisé après accord du patient en l'absence de contre-indication. La recherche de GVH était basée sur la détection de foyers hypermétaboliques grâce au 18-FDG.

1.3. Méthodes statistiques

Les performances diagnostiques étaient exprimées par la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de chaque technique. Des estimations ponctuelles et par des intervalles de confiance à 95% sont fournies pour les indicateurs diagnostiques. La construction des intervalles de confiance est exacte et basée sur la loi binomiale adaptée aux petits échantillons.

2. RESULTATS

2.1. Diagnostic de GVH et évolution

Cinq patients sur dix inclus ont développé une GVH aiguë selon les critères de Glucksberg modifiés respectivement de grade I (n=1), grade II (n=4) et grade IV (n=1). Le patient ayant une GVH grade I ne présentait que des signes cutanés. Les patients ayant une GVH grade II avaient soit des signes cutanés isolés, soit des signes cutanés et digestifs, soit des signes cutanés et hépatiques. Le patient ayant une GVH grade IV présentait des signes cutanés, hépatiques et digestifs. L'évolution était spontanément favorable chez le patient atteint de GVH grade I. Les quatre patients présentant une GVH grade II ont été améliorés par la corticothérapie et l'adjonction de ciclosporine en cas de symptômes persistants. Le patient atteint de GVH grade IV est décédé des suites de sa GVH malgré la corticothérapie.

2.2. Explorations endoscopiques et morphologiques

Aucune complication n'était notée au décours des explorations endoscopiques et morphologiques. Les résultats des explorations sont résumés dans le tableau 7.

- Vidéo-capsule endoscopique

Parmi les 6 patients ayant une GVH clinique, les résultats de l'exploration par VCE concordaient avec la suspicion clinico-biologique de GVH dans 3 cas sur 6. En particulier, le patient 10 présentait un aspect congestif duodéal en faveur d'une GVH grade II de Brand *et al.* en VCE, en accord avec le diagnostic clinico-biologique. De même, les patients 1 et 4 avaient tous les deux des ulcérations aphtoïdes et étaient classés grade III de Brand *et al.* par la VCE. Ils avaient respectivement une GVH aiguë grade II et IV selon la classification modifiée de Glucksberg. En revanche, le patient 6, qui avait une GVH grade I selon les critères clinico-biologiques, n'a pas été dépisté par la capsule endoscopique. Enfin, le patient 3 avait des lésions énanthémateuses focales. Il a été classé GVH grade I de Brand *et al.* par la VCE alors que le score clinico-biologique de Glucksberg était en faveur de l'absence de GVH.

- Endomicroscopie

Concernant l'endomicroscopie, les résultats concordaient avec la suspicion clinico-biologique dans 5 cas sur 6. Ainsi, l'examen endomicroscopique constatait une extravasation

de fluorescéine et une prolifération vasculaire importante chez le patient 1 atteint de GVH clinico-biologique grade II sans signe clinique digestif. L'examen du patient 4 constatait une destruction architecturale, une extravasation capillaire majeure et une régénération importante. Ce patient avait une GVH clinico-biologique grade IV avec atteinte digestive sévère associant des diarrhées abondantes glairo-sanglantes et des douleurs abdominales. Ce patient présentait de façon concomitante une colite à *Cytomégalo*virus. Le patient 6 avait des signes d'extravasation capillaire de fluorescéine sans signe de régénération ; il était classé GVH grade I selon la classification modifiée de Glucksberg. Pour le patient 7, l'EMC avait mis en évidence une prolifération capillaire, en accord avec le diagnostic clinico-biologique grade II. Le patient 10 avait également des signes d'extravasation capillaire associés à une prolifération vasculaire ainsi qu'un élargissement des villosités et un infiltrat inflammatoire en accord avec le diagnostic de GVH clinico-biologique grade II. Ce patient avait également des signes cliniques digestifs à type de vomissements, diarrhées profuses et des douleurs abdominales. L'exploration du patient 3 a mis en évidence quelques signes d'extravasation de fluorophore et de régénération vasculaire alors que le score de Glucksberg était normal. En revanche, l'endomicroscopie n'a pas fait le diagnostic de GVH chez un patient ayant une GVH grade II sans atteinte digestive.

- Histologie

L'anatomopathologie confirmait le diagnostic de GVH dans 2 cas sur 6. L'étude histologique des prélèvements gastroduodénaux et rectaux du patient 4 mettait en évidence une abrasion de l'épithélium de revêtement superficiel des villosités et une disparition quasi complète des cryptes. Les cryptes restantes apparaissaient atrophiques et présentaient des stigmates d'apoptose. Le diagnostic concluait à une GVH sévère en accord avec le diagnostic clinico-biologique grade IV. L'examen histologique du patient 7 constatait quelques corps apoptotiques bordant les cryptes duodénales et coliques ainsi qu'une atrophie des cryptes coliques, anormalement espacées par une fibrose. L'ensemble de ces observations concluait à une GVH modérée, conformément au diagnostic clinico-biologique grade II. Pour les patients 1, 6, 8 et 10 atteints de GVH grade I (patient 6) ou grade II (patients 1, 8, 10), l'anatomopathologie s'est révélée normale. Le diagnostic de GVH modérée était retenu chez un patient asymptomatique (5). Chez ce patient, les cryptes apparaissaient discrètement atrophiques associées à quelques corps apoptotiques.

- PET-scan

Le PET-scan était effectué pour l'ensemble des patients, sans complication au décours. Il mettait en évidence une fixation isotopique du caecum et du côlon chez le patient n°4 et une fixation non spécifique en fosse iliaque droite chez le patient n°10. Ces deux patients présentaient des signes digestifs de GVH respectivement grade IV et II. Le Pet-scan n'a pas fait le diagnostic de GVH chez les patients n°1, 6, 7 et 8. Il n'a pas mis en évidence de fixation isotopique compatible avec une GVH chez des patients n'en présentant pas les symptômes.

Ainsi, on peut estimer que les sensibilités respectives de la VCE, de l'endomicroscopie, de l'anatomopathologie et du PET-scan sont respectivement de 50%, 83%, 33% et 33%. L'ensemble des résultats statistiques des différents examens est répertorié dans le tableau 8.

2.3. Comparaison des techniques selon les grades de GVH

Le tableau 9 rapporte les résultats comparés des quatre types d'examens selon les grades de sévérité des GVH. Concernant les GVH les plus sévères (grades III et IV), le diagnostic des explorations endoscopiques et morphologiques concordait avec le diagnostic clinico-biologique dans 100% des cas. En revanche, pour les stades moins sévères, les divergences apparaissaient. En effet, parmi les quatre patients n'ayant pas de critère clinico-biologique de GVH, les résultats de la VCE, de l'EMC, de l'histologie et du PET-scan étaient négatifs chez 3, 2, 3 et 4 patients respectivement. Chez le patient ayant une GVH grade I, le diagnostic était suspecté par l'EMC alors que toutes les autres explorations (VCE, histologie et PET-scan) étaient négatives. Chez les 4 patients ayant une GVH grade II, les résultats étaient positifs pour 2 patients en VCE, pour 3 patients en EMC, pour 1 patient en PET-scan et en histologie. Aucun patient n'avait de GVH grade III. Chez le patient ayant une GVH grade IV, le diagnostic était suspecté par toutes les explorations.

3. DISCUSSION

Ce travail prospectif a permis de comparer, pour la première fois, des méthodes diagnostiques innovantes pour le diagnostic précoce de GVH aiguë. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence, précocement, un diagnostic de GVH par la VCE et l'EMC respectivement chez deux et trois des quatre patients ayant développé une GVH grade II,

alors que l'histologie n'était positive qu'une fois sur quatre. D'après nos résultats, l'EMC présente une bonne sensibilité de 83%.

En outre, dans le cadre de cette maladie de prise en charge difficile et pour laquelle il n'existe pas de consensus diagnostique, notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle compare plusieurs méthodes diagnostiques sur une série prospective consécutive. De plus, elle met en évidence la supériorité de la capsule sur l'histologie avec une sensibilité de 50% versus 33% et une VPN correcte (75%). Ce dernier résultat est à rapprocher des 15% de sujets témoins qui, sans point d'appel clinique, présentent des signes endoscopiques à la VCE²⁴, ce qui pourrait expliquer le nombre de « faux positifs » de la VCE.

De prime abord, nos résultats concernant la VCE apparaissent très inférieurs à ceux rapportés par Yakou-Agha *et al*³⁰ et Neumann *et al*¹⁹. Nos résultats histologiques semblent également très décevants puisque seules 33% des biopsies se sont révélées positives. Pourtant, ces études sont difficilement comparables. En effet, Yakoub-Agha *et al*. ont présenté des résultats encourageants, concernant une technique novatrice dans une indication jamais étudiée auparavant. Néanmoins, cette étude contient de nombreux écueils. Le premier est un biais de sélection maintes fois répété. En effet, dans cette étude, la prévalence de la GVH aiguë est de 19%, ce qui est nettement en deçà de la prévalence attendue. Rappelons qu'elle oscille habituellement entre 20 et 50% en cas d'appariement HLA et entre 60 et 80% en cas de *mismatch* HLA. Dans l'étude considérée, il existe un fort taux d'appariement HLA (70%) qui, toutefois, ne suffit pas à justifier la faible prévalence observée. De plus, les patients inclus soit présentaient une diarrhée sans autre atteinte de GVH, soit étaient déjà sous immunosuppresseurs pour une GVH aiguë mais manifestaient une diarrhée persistante sans cause infectieuse identifiée. Ce dernier groupe, qui concernait 60% des cas, rassemblait donc des patients atteints de GVH sévère. Le deuxième biais notable est un biais de mesure. La suspicion de GVH aiguë était fondée sur la clinique seule ; le diagnostic de référence retenu était l'histologie à partir de biopsies gastro-duodénales. Ce choix ne semble pas pertinent. En effet, la place de l'anatomopathologie est controversée. Premièrement, il n'existe pas de consensus concernant la classification ; deuxièmement, le meilleur site de prélèvement est difficile à déterminer¹² ; troisièmement, cette méthode invasive présente des risques infectieux et hémorragiques non négligeables chez des patients fragilisés²⁹ ; quatrièmement, près de 50% des diagnostics histologiques correspondent à un examen clinique et endoscopique normal¹⁷.

Le même écueil est observable dans le travail de Neumann *et al*. qui ont comparé les performances diagnostiques de la VCE à l'histologie. Dans cette étude, on relève également un biais de sélection des patients qui présentaient tous une atteinte digestive et étaient donc tous classés au moins GVH grade II.

Notre étude est la première à rapporter des résultats de l'endomicroscopie fibrée. Seule une étude publiée a rapporté les résultats obtenus avec l'endomicroscopie basée sur l'endoscope (système Pentax®)²⁰. De nouveau, il est difficile de comparer les résultats à ceux de notre étude compte tenu de la différence technologique avec une résolution supérieure, d'un diagnostic de référence basé sur l'histologie et de l'utilisation de fluorophore permettant de marquer les noyaux (acriflavine). En effet, l'apoptose n'est pas identifiable avec la méthode que nous avons utilisée. Néanmoins, le diagnostic était suspecté chez cinq patients sur six. Les critères utilisés restent à valider sur une série prospective de patients, plus importante (étude en cours).

Dans notre étude, les résultats du PET-scan sont également décevants pour le diagnostic précoce de GVH. Les grades les plus évolués (III et IV) ont été identifiés par cet examen, mais ces GVH sévères posent peu de problèmes diagnostiques en pratique courante. Selon notre étude, le PET-scan ne semble donc pas avoir de place dans cette indication.

La première limite de notre étude est la petite taille de notre échantillon ; une autre étude sur la pertinence des critères endomicroscopiques, avec un effectif plus important, est actuellement en cours. Deuxièmement, pour des raisons logistiques, il existait parfois, entre la réalisation des différents examens, un délai incompressible pendant lequel les patients ont pu développer une GVH, responsable d'une modification de diagnostic entre deux explorations.

Malgré ces difficultés techniques, à partir de nos résultats, un algorithme pour la prise en charge des patients suspects de GVH pourrait être suggéré (Figure 5). La difficulté de prise en charge de la GVH aiguë concerne les patients soit à haut risque de développer une GVH (*mismatch* HLA, *mismatch* sexuel, réduction des traitements prophylactiques, statut de la maladie lors de la greffe) soit les patients atteints de GVH « modérée », grades I à III. En effet, les GVH aiguës grade IV ne posent pas de problème diagnostique. Pour ces groupes de patients, en fonction de la présomption clinique et du score de Glucksberg, une VCE serait réalisée. Si la VCE était positive, le diagnostic de GVH aiguë digestive serait retenu. En cas de VCE négative, l'EMC serait réalisée. De nouveau, si l'EMC était positive, on retiendrait le diagnostic de GVH aiguë digestive. En l'absence d'argument endomicroscopique, le diagnostic de GVH digestive serait écarté. Une étude sur une cohorte prospective puis multicentrique permettrait de valider ou non cet algorithme. Par ailleurs, elle permettrait de discuter la pertinence des critères proposés dans notre étude et d'évaluer la corrélation inter-observateurs de l'analyse des résultats de la VCE et de l'EMC. A l'avenir, d'autres technologies semblent également prometteuses, telles que la vidéo-capsule colique ou l'utilisation de fluorophores spécifiques en endomicroscopie.

La GVH est une des complications majeures de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, par sa fréquence et sa gravité en termes de morbidité et de mortalité. Il est donc primordial d'en dépister au plus tôt les symptômes afin de la traiter précocement et efficacement cette maladie. La vidéo-capsule endoscopique et l'endomicroscopie confocale apparaissent comme deux techniques intéressantes pour le dépistage précoce des lésions digestives chez ces patients fragiles. Leurs atouts majeurs respectifs sont, pour la capsule endoscopique, sont excellente tolérance, et pour l'endomicroscopie, la possibilité de poser un diagnostic histologique *in vivo* et en temps réel. Les performances diagnostiques obtenues par ces deux techniques dans notre étude permettent d'envisager leur utilisation en pratique clinique dans la prise en charge des patients à risque de GVH, sous réserve d'une validation indépendante, si possible multicentrique, des résultats obtenus.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : principales étapes de la prise en charge d'un patient allogreffé (selon Pr Mohty).

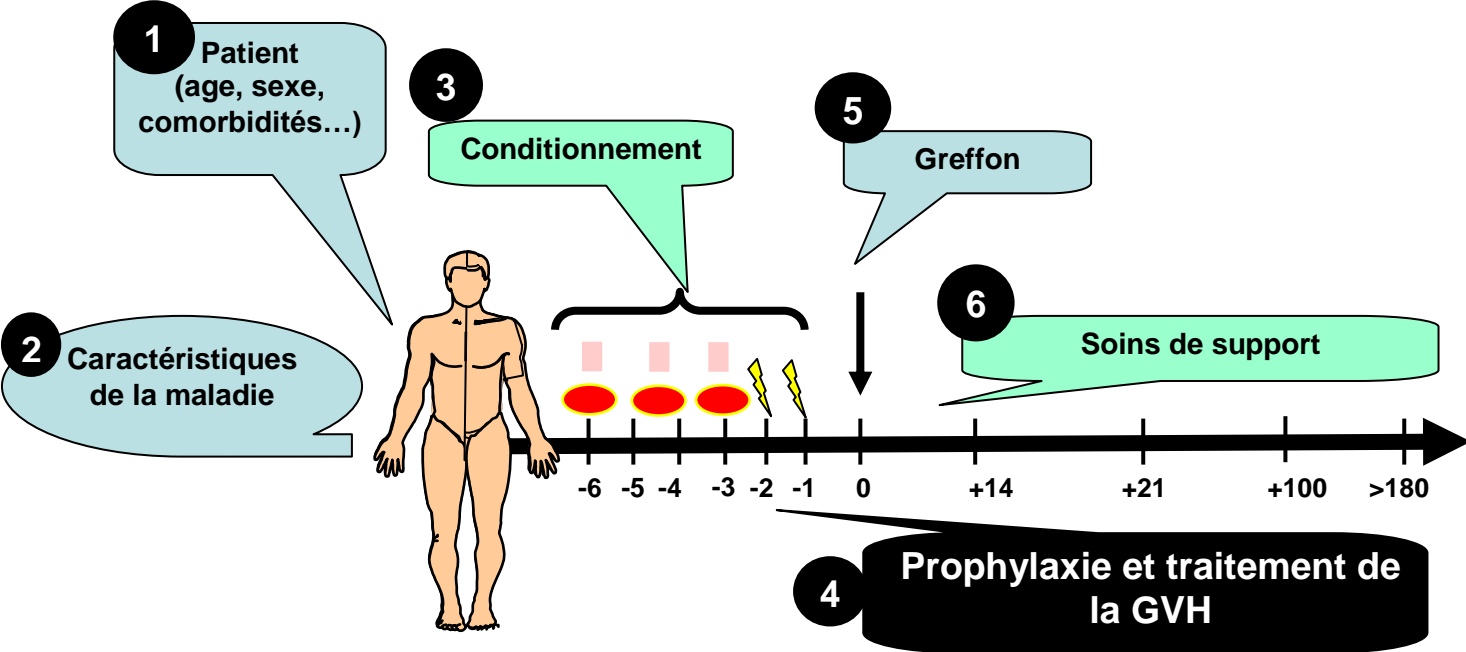


Tableau 1 : stades de gravité des critères cliniques et biologiques de GVH aiguë dans la classification de Glucksberg⁵

Stade clinique	Peau (rash maculo-papuleux, % surface corporelle)	Intestin	Foie (taux de bilirubine en mg/dl)
1	< 25 %	diarrhée > 500mL/jour	2-3
2	25-50 %	diarrhée > 1000 mL/jour	3,1-6
3	érythème généralisé	diarrhée > 1500 mL/jour	6,1-15
4	nécrolyse épidermique bulleuse	douleurs abdominales, iléus, rectorragies	> 15

Tableau 2 : score de Glucksberg selon les stades de gravité cliniques et biologiques⁵

Grades	Peau	Foie	Tube digestif	Sévérité
I	1 à 2	0	0	0
II	1 à 3	1	1	Discrète
III	2 à 3	2 à 4	2 à 3	Marquée
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Sévère

Tableau 3 : score anatomo-pathologique de GVH aiguë

Grade	Peau	Foie	Tube digestif*
I	vacuolisation de la couche cellulaire basale	nécrose de 25% des canaux biliaires	apoptose cryptique minimale
II	nécrose épidermique	nécrose de 25% à 50% des canaux biliaires	nombreuses cellules apoptotiques dans plusieurs cryptes ou destruction d'une crypte
III	disjonction du derme et de l'épiderme	nécrose de 50% à 75% des canaux biliaires	destruction de multiples cryptes
IV	épidermolyse extensive	nécrose > 75% des canaux biliaires	destruction muqueuse

*selon Sale et Shulman⁴²

Tableau 4 : grades de GVH selon les critères capsulaires proposés par Brand *et al.*¹⁹

Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
normal	évanthème focal et /ou diminution de la vascularisation	évanthème modéré et/ou œdème	œdème, évanthème, érosions et/ou saignement	ulcérations, exsudats, aspects polypoïde diffus et saignement

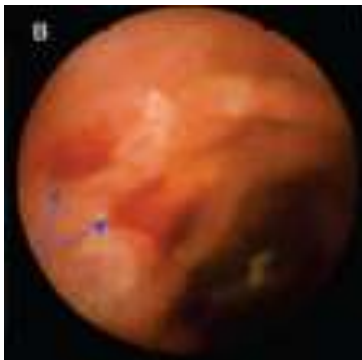
Figure 2 : exemples de lésions observées en VCE par Shapira *et al.*³¹



Perte totale des villosités



Large ulcération héli-circonférentielle



Saignement spontané et perte de villosités

Tableau 5 : Synthèse des résultats des études sur la VCE dans la GVH.

Etudes	Sensibilité (%)			Spécificité (%)		
	VCE	Histologie	Fibroscopie	VCE	Histologie	Fibroscopie
Yakoub-Agha <i>et al.</i>	80	80	60	80	100	100
Neumann <i>et al.</i>	100	100	57	83	100	85,7

Figure 3 : Station de travail d'endomicroscopie confocale (A). Minisonde confocale pouvant passer par le canal opérateur d'un endoscope standard (B)



Image A



Image B

Figure 4 : exemples d'images endomicroscopiques de GVH aiguës grade I, III et IV et corrélation histologique selon Bojarski *et al.*²⁰

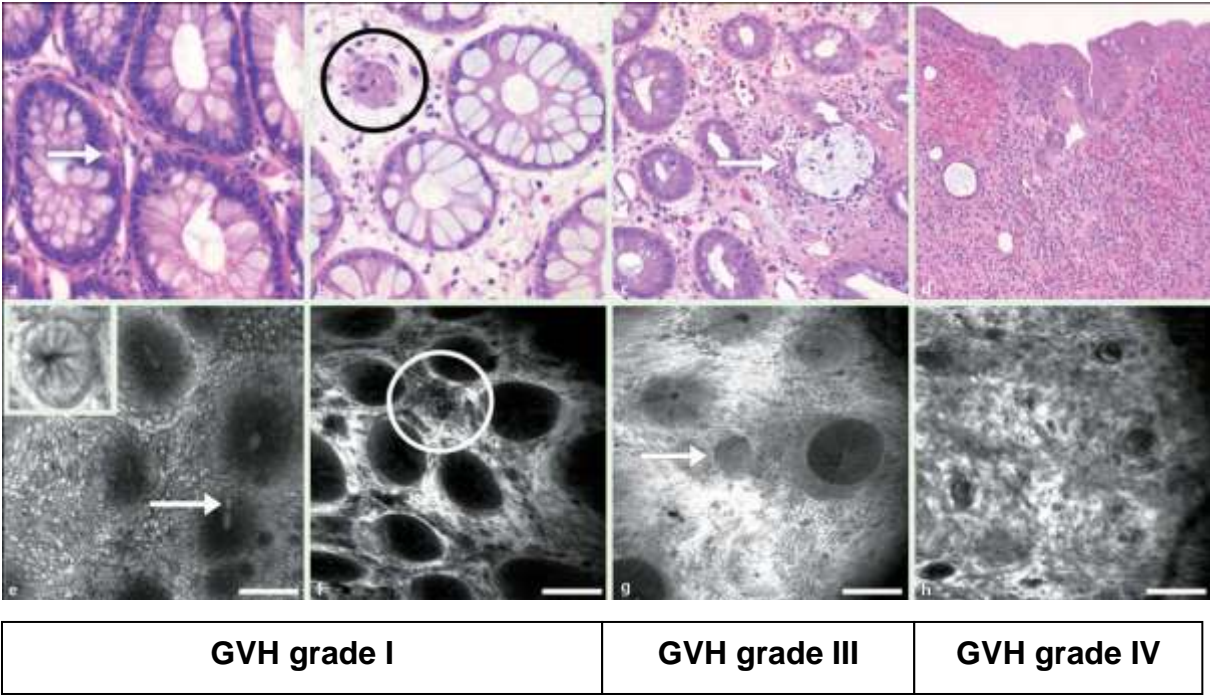


Tableau 6 : caractéristiques des patients à l'inclusion

N°	Age	Sexe	Hémopathie	Date de diagnostic	Date de greffe	Type de greffe
1	49	F	lymphome lymphoblastique	septembre 08	24/03/09	géno-identique sœur
2	50	F	myélome multiple	mai 06	22/04/09	phéno-identique
3	43	F	LAM	décembre 07	26/05/09	géno-identique sœur
4	58	M	LLC	2005	04/03/09	phéno-identique
5	53	F	lymphome anaplasique	novembre 08	17/02/09	géno-identique frère
6	52	M	LAM	mars 09	23/06/09	géno-identique frère
7	41	M	leucémie aiguë lymphoblastique	2007	07/10/09	phéno-identique
8	55	F	leucémie aiguë biphénotypique	septembre 08	03/03/09	géno-identique frère
9	21	M	érythroblastopénie	2001	06/05/09	phéno-identique
10	29	M	lymphome hodgkin	janvier 08	29/04/09	phéno-identique

Tableau 7 : Résultats cliniques, endoscopiques et histologiques

N°	GVH clinico-biologique	Atteinte digestive	PET-scan	VCE	EMC	Histologie
1	grade II	non	normale	grade III	prolifération et extravasation capillaire	normale
2	non	non	normale	normale	prolifération capillaire seule	normale
3	non	non	normale	grade I	extravasation capillaire	normale
4	grade IV	sévère	fixation caecale et colique	grade III	prolifération et extravasation capillaire majeure, destruction architecturale	GVH sévère
5	non	non	normale	normale	normale	GVH modérée
6	grade I	non	normale	normale	extravasation capillaire	normale
7	grade II	non	normale	normale	prolifération capillaire	GVH modérée
8	grade II	non	normale	normale	normale	normale
9	non	non	normale	normale	normale	normale
10	grade II	sévère	normale, fixation en fosse iliaque droite aspécifique	grade II	prolifération et extravasation capillaire	normale

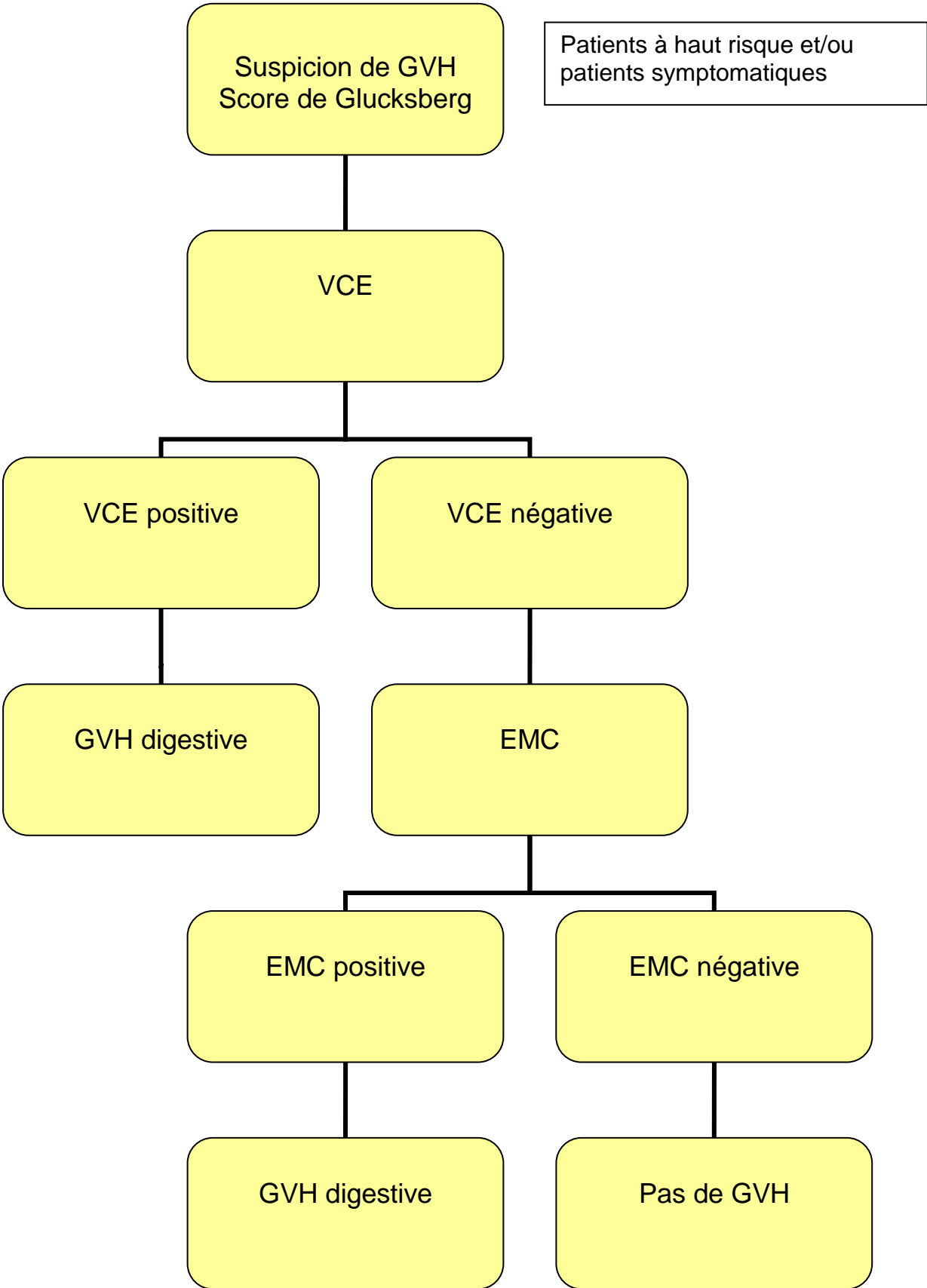
Tableau 8 : Synthèse des caractéristiques statistiques des examens évalués dans le dépistage précoce des lésions digestives de GVH.

Examens	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
VCE	50	75	75	50
EM	83	50	71	67
PET-scan	33	100	100	50
Histologie	33	75	67	43

Tableau 9 : Résultats classés par grades de sévérité de la GVH

Examens	Grade 0 (n=4)	Grade I (n=1)	Grade II (n=4)	Grade III (n=0)	Grade IV (n=1)
VCE +	1	0	2	0	1
VCE -	3	1	2	0	0
EM +	2	1	3	0	1
EM -	2	0	1	0	0
Histologie +	1	0	1	0	1
Histologie -	3	1	3	0	0
PET-scan +	0	0	1	0	1
PET-scan -	4	1	3	0	0

Figure 5 : Algorithme de prise en charge d'une suspicion de GVH



REFERENCES

1. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM *et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
2. Slavin S, Nagler A, Naparstek *et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
3. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C *et al.* Randomized trial of bone marrow versus lenograstimprimed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société française de greffe de moelle. *J Clin Oncol* 2000;18:537-46.
4. Blaise D, Olive D, Michallet M *et al.* Impairment of leukaemia-free survival by addition of interleukin-2-receptor antibody to standard graft-versus-host prophylaxis. *Lancet* 1995;345:1144-6.
5. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DB. Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant. *Annual Review of Medicine* 2003;54:29-52.
6. Hill GR and Ferrara JLM The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000;95:2754-9.
7. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P *et al.* Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
8. Loiseau P, Busson M, Balère ML *et al.* HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:965-74.
9. Nash RA, Pepe MS, Storb R *et al.* Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992;80:1838-45.
10. Car lens S, Ringdén O, Remberger M *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:755-61.
11. Martin PJ, Schoch G, Fisher L *et al.* A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-72.
12. Williams AR and Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004;21:64-9.
13. Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K *et al.* Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001;27:1007-10.
14. Filipovitch AH, Weisdorf D, Pavletic S *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* 2005;11.
15. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ *et al.* Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005;106:1495-500.
16. Iqbal N, Salzman D, Lazenby J *et al.* Diagnosis of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:3034-8.
17. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J *et al.* Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplantation* 2006;38:371-6.
18. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS *et al.* Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994;107:1398-407.
19. Neumann S, Schoppmeyer K, Lange T *et al.* Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease. *Clinical Endoscopy* 2007;65:403-9.

20. Bojarski C, Günther U, Rieger K *et al.* In vivo diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease by confocal endomicroscopy. *Endoscopy* 2009;41:433-8.
21. Washington K and Jagasia M Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Human Pathology* 2009;40:909-17.
22. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, *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* 2002;8:387-94.
23. Koc S, Leisenring W, Flowers MED *et al.* Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002;100:48-51.
24. ASGE Technology Assessment Committee. ASGE technology status evaluation report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:539-45.
25. Swain P and Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut* 2004;43:1866-75.
26. Melmed GY and Lo SK Capsule endoscopy: practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:411-22.
27. Chong AK, Taylor A, Miller A, Hennessy O *et al.* Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005;61:255-61.
28. Mata A, Llach J, Castells A *et al.* A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005;61:721-5.
29. Lipson SA, Perr HA, Koerper MA *et al.* Intramural duodenal hematoma after endoscopic biopsy in leukemic patients. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;44:620-3.
30. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A *et al.* Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease. *Transplantation* 2004;78:1697-701.
31. Shapira M, Adler SN, Jacob H *et al.* New insights into the physiopathology of gastrointestinal graft-versus-host disease using capsule endoscopy. *Hematologica* 2005;90:1003-4.
32. Kiesslich R, Burg J, Vieth M *et al.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127:706-13.
33. Kiesslich R, Goetz M and Neurath MF Virtual histology. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2008;22(5):883-97.
34. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K *et al.* Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 132(3):874-82.
35. Leong RW, Nguyen NQ, Meredith CG *et al.* In vivo confocal endomicroscopy in the diagnosis and evaluation of celiac disease. *Gastroenterology* 2008 135(6):1870-6.
36. Matysiak-Budnik. In vivo real time imaging of human duodenal mucosal structures and villi contractile movements in celiac disease using endocytoscopy. *Endoscopy*; (in press).
37. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M *et al.* In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):979-87.
38. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E *et al.* Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2009;70(4):645-54.
39. Wallace MB, Meining A, Canto MI *et al.* The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*.
40. Kiesslich R and Neurath MF. Endoscopic confocal imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(7 Suppl 1):S58-60.

41. Stelljes M, Hermann S, Albring J *et al.*. Clinical molecular imaging in intestinal graft-versus-host disease: mapping of disease activity, prediction, and monitoring of treatment efficiency by positron emission tomography. *Blood* 2008;111(5):2909-18.
42. Sale GE, Shulman HM, McDonald GB *et al.*. Gastrointestinalgraft-versus-host disease in man: a clinicopathologic study of the rectal biopsy. *American Journal of Surgical Pathology* 1979;3:291-3.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	2
REVUE GENERALE.....	4
1. GREFFE ALLOGENIQUE.....	4
1.1. Conditionnements préalables à la greffe	4
1.2. Sources du greffon	4
1.3. Effet GVL et potentiel curateur de l'allogreffe	5
1.4. Complications.....	5
2. GVH DANS L'ALLOGREFFE	6
2.1. Physiopathologie et facteurs de risques	6
2.2. Présentation clinique	7
2.3. Apport de l'histologie.....	8
2.4. Prévention et traitement	10
3. VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE.....	10
3.1. Principes de la VCE	10
3.2. Indications et contre-indications	11
3.3. Limites.....	12
3.4. Apports de la VCE dans la GVH	12
4. ENDOMICROSCOPIE CONFOCALE	14
4.1. Principes	14
4.2. Apports de l'endomicroscopie confocale dans la GVH.....	15
5. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS ou PET-scan	16
ETUDE PERSONNELLE	18
1. PATIENTS ET METHODES	18
1.1. Patients	18
1.2. Méthodes	18
1.2.1. Critères clinico-biologiques	19
1.2.2. Explorations endoscopiques	19
1.2.3. Histologie	19
1.2.4. Vidéo-capsule endoscopique.....	20
1.2.5. PET-scan	20
1.3. Méthodes statistiques	20

2.	RESULTATS	21
2.1.	Diagnostic de GVH et évolution	21
2.2.	Explorations endoscopiques et morphologiques	21
2.3.	Comparaison des techniques selon les grades de GVH	23
3.	DISCUSSION	23
FIGURES ET TABLEAUX.....		27
REFERENCES		41

NOM: LAURENT

PRENOM: Valérie

TITRE DE THESE :

Etude comparée de l'endomicroscopie confocale et de la vidéo-capsule endoscopique pour la détection précoce des lésions digestives de la maladie aigue du greffon contre l'hôte

RESUME

Contexte : La maladie du greffon contre l'hôte est une complication grave et sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Objectifs : Déterminer la rentabilité diagnostique de la vidéo-capsule endoscopique, de l'endomicroscopie confocale et du PET-scan pour le diagnostic précoce de la maladie du greffon contre l'hôte.

Méthodes : Dix patients allogreffés susceptibles de développer une maladie du greffon contre l'hôte ont eu un bilan exhaustif comportant un examen clinique, un bilan biologique, une vidéo-capsule de l'intestin grêle, une fibroscopie et une rectosigmoidoscopie avec endomicroscopie duodénale et rectosigmoïdiennesuivies de biopsies standard sur les mêmes sites et une imagerie nucléaire. Ce bilan était réalisé entre J21 et J28 au décours de l'allogreffe de moelle, indépendamment de leur caractère symptomatique ou non. Les résultats des examens, interprétés en aveugle du diagnostic final, étaient comparés au diagnostic de référence clinicobiologique et au diagnostic histologique.

Résultats : Cinq patients ont développé une maladie du greffon contre l'hôte selon les critères de Glucksberg modifié. Il s'agissait de maladie de grade I (n=1), II (n=4), et IV (n=IV). Les sensibilités de la vidéo-capsule endoscopique, de l'endomicroscopie confocale, de l'histologie et du PET-scan étaient respectivement de 50%, 83%, 33% et 33%. Les spécificités de la vidéo-capsule endoscopique, de l'endomicroscopie confocale, de l'histologie et du PET-scan étaient respectivement de 75%, 50%, 75% et 100%. Aucune complication liée aux examens n'a été rapportée.

Conclusion : L'endomicroscopie confocale et la vidéocapsule endoscopique, méthodes mini-invasives de diagnostic endoscopique, semblent plus sensibles que l'histologie pour le diagnostic précoce de GVH. L'endomicroscopie est la méthode la plus sensible mais paraît être la moins spécifique. Ces résultats devront être validés sur une cohorte prospective indépendante de patients, si possible multicentrique.

MOTS CLES

Maladie du greffon contre l'hôte – Score de Glucksberg - Endomicroscopie confocale – Vidéo-capsule endoscopique – PET-scan - Histologie