



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de l'intérêt d'une dérivation digestive chez
les patients atteints d'une GVH digestive grave.**

Présentée et soutenue publiquement le 07 juin 2019 à 18 heures
Au Pôle recherche

Par Justine KHODR

JURY

Président : Monsieur le Professeur François René PRUVOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur David SEGUY

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

AVERTISSEMENT	1
CONTEXTE :	1
1) LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (GCSH) :	1
2) COMPLICATIONS DE LA GREFFE :	2
3) MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HOTE (GVH) :	3
A) GVH AIGUE :	3
B) GVH CHRONIQUE :	8
4) PLACE DE LA CHIRURGIE DIGESTIVE :	9
MATERIEL ET METHODE :	10
1) TYPE D'ETUDE ET POPULATION :	10
2) RECUEIL DES DONNEES :	11
3) INDICATION ET PROCEDURE CHIRURGICALE :	11
5) CRITERES DE JUGEMENTS :	12
6) DEFINITION DES VARIABLES :	12
7) ANALYSE STATISTIQUE :	14
RESULTATS :	15
1) RECUEIL DE DONNEES :	15
2) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :	16
3) SURVIE A 1 AN (Figure 2) :	20
4) ANALYSE DESCRIPTIVE DU GROUPE « PATIENTS OPERES » :	21
5) SURVIE A 2 ANS (Figure 4) :	24
6) ANALYSE DES CAUSES DU DECES :	25
7) ANALYSE DES DECES PAR COMPLICATIONS DIGESTIVES (Figure 5) :	26
DISCUSSION :	28
CONCLUSION :	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	34
ANNEXE :	39
1) CLASSIFICATION DE FREIBURG :	39
2) CLASSIFICATION DE DINDO-CLAVIEN DES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES :	39
3) INFECTION A ENTEROBACTERIES :	40
4) TABLEAU DE COMPARAISON DES MALADES (Tableau 7) :	41

LISTE DES ABREVIATIONS

BGN : Bacille Gram Négatif

CMV : Cytomégalovirus

CO : Cordon Ombilical

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules souches périphériques

EBV : Epstein-Barr virus

FOGD : Fibroscopie Oeso Gastro Duodénale

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

GVHa : Maladie Aiguë du Greffon contre l'Hôte

GVHc : Maladie Chronique du Greffon contre l'Hôte

GVL : Graft Versus Leukemia (réaction du greffon contre la leucémie)

HHV6 : Herpes Human Virus (6^e herpes virus humain)

HLA : Human Leucocytes Antigens

HSC : Hematopoietic Stem Cell

IS : Immunosuppresseur

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMMC : Leucémie MyéloMonocytaire Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

ME : Maladie évolutive

MTX : Méthotrexate

MM : Myélome Multiple

MO : Moelle Osseuse

MS : Maladie stable

MVO : Maladie Veino Occlusive

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

SAL : Sérum Anti Lymphocytaire

CONTEXTE :

1) LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (GCSH) :

La GCSH est une thérapie curative utilisée dans le traitement des pathologies hématologiques malignes et non malignes. Le nombre de GCSH est en constante augmentation, avec 43636 procédures recensées en 2016 en Europe (1) et 5109 en France selon l'agence de biomédecine.

La GCSH débute par un conditionnement qui a pour but d'éradiquer toutes les cellules lymphoïdes et myéloïdes du receveur. Il est réalisé par une chimiothérapie, associée ou non à une irradiation corporelle totale (ICT) allant de 2 à 12 grays. Le conditionnement a aussi un effet anti tumoral et immunosuppresseur. Il existe plusieurs types de conditionnement : les conditionnements d'intensité importante dit myéloablatifs et les conditionnements atténués dit non myéloablatifs réservés aux personnes âgées ou fragiles.

Le prélèvement des CSH du donneur peut se faire sur le sang périphérique, sur la moelle osseuse ou sur le cordon ombilical. La moelle osseuse du malade est ensuite remplacée par un greffon de CSH pour permettre une régénération cellulaire ainsi qu'une activité immunologique du greffon contre la pathologie, appelée effet graft versus leukemia (2).

En Europe en 2016, les principales indications de la GCSH sont :

- Les pathologies malignes : 65 % pour les tumeurs lymphoïdes (leucémie aiguë lymphoïde, leucémie chronique lymphoïde, lymphome de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien, myélome, plasmocytome) et 24 % pour les pathologies myéloïdes (leucémie aiguë myéloïde, leucémie myéloïde chronique, syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif).
- Les tumeurs solides : neuroblastome, sarcome d'Ewing, cancer du sein, tumeur germinale.

- Les tumeurs non malignes : thalassémie, déficit auto immun, maladie auto immune (1).

2) COMPLICATIONS DE LA GREFFE :

On décrit :

- Le rejet aigu.
- Les infections dues à l'aplasie mais aussi aux traitements immunosuppresseurs (7).
- La maladie veino occlusive hépatique (18 % des cas) (8) par thrombose des veines sus hépatiques.
- La thrombopénie (9) qui est une complication fréquente avec une incidence de 20 à 40 %, elle est fortement associée à une augmentation de la mortalité. Les traitements sont la transfusion répétée de plaquettes, les corticostéroïdes et l'immunothérapie.

3) MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVH) :

La GVH est la conséquence d'une injection des cellules d'un donneur, génétiquement différentes de celles d'un receveur, incapable de les rejeter (10).

C'est la complication la plus fréquente après GCSH avec une fréquence de 35 à 50 % (11,12).

Elle est associée de façon indépendante à une augmentation de la mortalité (3,13). C'est la deuxième cause de mortalité après la rechute.

L'OMS a récemment proposé une nouvelle classification de la GVH (14,15) :

- **La GVH aiguë (GVHa)** : apparaît dans les 100 jours après la greffe avec des critères de GVHa sans signe de GVH chronique (GVHc).

- **La GVHa persistante ou récurrente** : présente dans les 100 jours post greffe.

- **La GVHc** : apparaît à n'importe quelle période de la greffe avec des critères cliniques, biologiques et histologiques de GVHc et sans signe de GVHa.

- **Overlap syndrome** ou syndrome de chevauchement avec signes de GVHa et de GVHc sans critère chronologique.

A) GVH AIGUE :

Physiopathologie

La physiopathologie de la GVHa est bien connue (3,10) : les lymphocytes T du donneur reconnaissent les cellules de l'hôte. Ils sont ensuite activés, multipliés et relarguent des cytokines proinflammatoires avec deux conséquences : des lésions tissulaires causant des dysfonctions d'organes amenant aux symptômes cliniques de la GVH et une nouvelle activation des cellules immunitaires du donneur avec un nouveau cycle de l'inflammation.

Facteurs de risque :

La survenue et la gravité d'une GVH dépendent de plusieurs facteurs de risque (14) :

- Absence de compatibilité HLA (mismatch ou donneur non apparenté). Cependant, malgré une compatibilité HLA, 40 % des patients ont un risque de développer une GVHa (3).

- Age avancé du receveur.
- Différence de genre entre le donneur et le receveur (sexe mismatch), en particulier lorsqu'un receveur masculin reçoit une greffe de donneur féminin.
- Intensité du conditionnement : plus un traitement est myéloablatif, plus le risque de GVH est élevé. L'intensité de l'ICT conditionne également le risque de GVH.
- Introduction ou non d'une prophylaxie de la GVH.
- Type de greffon : la greffe de CSH à partir de sang périphérique (CSP) ou de moelle osseuse (MO) est préférable à la greffe de cellules du cordon ombilical (CO).

Diagnostic :

Le diagnostic de la GVHa repose sur un faisceau d'arguments cliniques, histologiques, radiologiques, et endoscopiques.

Clinique

Les signes cliniques de la GVH ne sont pas spécifiques et peuvent être secondaires à la chimiothérapie ou à la présence d'une infection. La multiplication des examens notamment l'histologie permet de poser le diagnostic de GVH dès l'apparition des symptômes cliniques (3,10,14,16).

La GVHa touche principalement la peau (81 %), le tube digestif (54 %) et le foie (50 %). L'atteinte cutanée apparaît sous forme d'un rash maculo-papuleux, et dans les formes sévères on peut observer une nécrose cutanée. Le diagnostic est alors clinique et histologique.

L'atteinte hépatique est caractérisée par une insuffisance hépatocellulaire avec un ictère clinique et biologique.

L'atteinte gastro-intestinale est la forme la plus sévère et la plus difficile à traiter (3,10). Tout le tractus digestif peut être touché (de l'œsophage au rectum) mais elle atteint, de façon similaire à la maladie de Crohn, plus fréquemment l'iléon, le caecum et le colon ascendant. Le principal diagnostic différentiel est la colite à CMV qu'il faudra rechercher.

Les premiers signes sont la diarrhée et les douleurs abdominales. La diarrhée peut être importante et atteindre 10 litres par jour. C'est le signe clinique le plus précoce, elle apparaît en moyenne à deux semaines du début de la GVH. Elle est d'abord aqueuse puis hémorragique si la GVH perdure. Les autres signes cliniques sont : nausées, vomissements, iléus paralytique et saignement digestif. Le saignement digestif est un facteur de mauvais pronostic avec un taux de mortalité proche de 40 % (17).

Endoscopie

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale et la recto sigmoïdoscopie (ou l'iléo-coloscopie) sont réalisés de façon systématique (18). L'endoscopie permet de poser le diagnostic de GVHa par la réalisation de biopsies. Elle a également l'avantage d'explorer le grêle distal et de faire des biopsies à la recherche d'une infection virale ou bactérienne. Dans notre centre l'exploration de l'intestin grêle est complétée par une vidéocapsule.

Histologie

Le gold standard pour poser le diagnostic reste l'histologie (18) qui retrouve des corps apoptotiques dans l'épithélium des tissus, des lésions nécrosantes et une destruction des cryptes intestinales. L'immunohistochimie (recherche de l'expression de VCAM-1) est aussi utilisée. A plus long terme on observe une fibrose avec obstruction de la lumière intestinale.

Radiologie

Les signes radiologiques sont non spécifiques. La tomodensitométrie montre des lésions inflammatoires de l'ensemble du tube digestif et des dilatations en amont de sténoses multiétagées prédominant sur le grêle distal (19). Dans notre centre nous réalisons également un transit oeso-gastro-duodéal (TOGD) à la recherche d'une atteinte grêlique de la GVH. Les signes évocateurs sont un retard d'évacuation du produit de contraste, une perte des villosités intestinales et la présence de sténoses. Cet examen permet en cas de sténose de la localiser et d'adapter ainsi la stratégie thérapeutique.

Stadification de l'intensité de la GVH :

La classification clinico-biologique de Glucksberg permet de classer la sévérité de la GVH par organe en 4 stades (Tableau1) puis en 4 grades (Tableau 2) (16).

La survenue d'une atteinte gastro intestinale sévère (stades 3 et 4) reste rare avec une fréquence estimée à 3 % (20). La survie est directement corrélée au grade de la GVH avec une survie à 5 ans de 25 % en cas de forme sévère (grade III) et de 5 % en cas de forme très sévère (grade IV) (3).

Stade	Atteinte digestive	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique
0	Diarrhée < 500 ml/j	Absence d'éruption	Bilirubine < 2mg/dl ou 17µmol/l
1	Diarrhée > 500 ml/j	Eruption maculo papuleuse < 25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dl ou 17-50µmol/l
2	Diarrhée > 1000 ml/j	Eruption maculo-papuleuse de 25b à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3-6mg /dl ou 50-100µmol/l
3	Diarrhée > 1500 ml/j	Eruption maculo-papuleuse > 50% de la surface corporelle	Bilirubine 6-15mg/dl ou 100-250µmol/l
4	Douleurs abdominales sévères - Diarrhée > 1500 ml/j	Erythrodermie généralisée avec formation de bulle et desquamation	Bilirubine > 15mg/dl ou >250µmol/l

Tableau 1 : classification de Glucksberg : Stadification de la GVH aiguë

Grade	Stade cutané	Stade digestif	Stade hépatique	État général
I	1 à 2	0	0	Conservé
II	1 à 3	1	1	Altération mineure
III	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Altération modérée
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Altération sévère

Tableau 2 : classification de Glucksberg : grade de la GVH aiguë

Traitement :

Le traitement de première ligne de la GVH est l'immunosuppression par des stéroïdes pour les GVHa de grade supérieur à I (2mg/kg, sans utilité d'augmenter la posologie en cas d'absence de réponse) (22). Cependant une corticorésistance se développe chez 50 % des patients et touche le plus souvent ceux ayant une atteinte gastro intestinale (21). La corticorésistance est définie par une détérioration de la fonction hépatique ou gastro intestinale après 3 jours de traitement et après 5 jours pour l'atteinte cutanée. C'est un facteur indépendant de morbi-mortalité.

Il n'y a pas de recommandation établie sur le traitement de deuxième ligne, la réponse thérapeutique est modérée en cas d'ajout d'immunosuppresseur (20 à 40 %).

Les traitements de deuxième ligne sont multiples et sont cités ici de façon non exhaustive (3) : sirolimus (mTOR inhibiteur), mycophenolate mofetil (inhibiteur de la synthèse des purines), ATG (globuline antimyocyte), sérothérapie par IgG anti cellule T, anti TNF α (infiximab), etanercept, photophorèse extra corporelle.

Il existe une prophylaxie de la GVH réalisée au décours du conditionnement puis poursuivie jusque J100, consistant le plus souvent en une association de Ciclosporine A et de Méthotrexate (23). Au CHRU de Lille nous réalisons également une décontamination digestive par antibiothérapie (colimycine et gentamicine) à partir du conditionnement jusqu'à J100 de la

greffe. La nutrition entérale précoce serait un facteur protecteur de la GVH et permettrait d'augmenter la survie globale en cas de GCSH (24,25).

B) GVH CHRONIQUE :

Elle survient dans environ 50 % des greffes. La physiopathologie est moins connue que celle de la GVHa et tous les organes peuvent être touchés avec des signes cliniques différents. Le facteur de risque le plus fréquent est l'antécédent GVHa.

Les patients atteints d'une GVHc nécessitent un traitement immunosuppresseur prolongé de 2 à 3 ans avec une survie de 10 % à 7 ans (2).

La présentation clinique est plus progressive et plus frustrante et s'apparente à d'autres maladies auto immunes (3).

L'utilisation de glucocorticoïdes reste le traitement de référence. Un traitement de deuxième ligne est envisagé quand le patient présente des signes de progression et comprend la photophérèse extra corporelle, le rituximab, l'imatinib, le pentostatin, le mycophenolate (4).

4) PLACE DE LA CHIRURGIE DIGESTIVE :

La chirurgie s'envisage en cas de perforation digestive, de nécrose intestinale et d'hémorragies digestives massives (8,29,31,34,35). La place des dérivations digestives n'a jamais été rapportée dans la littérature. L'équipe du Pr. Seguy du CHRU de Lille a émis l'hypothèse qu'une telle dérivation permettrait à la fois d'obtenir une cicatrisation intestinale et d'éviter la translocation bactérienne en cas d'atteinte grêlique distale. Les résultats de cette stratégie n'ont jamais été publiés.

L'objectif de notre travail est donc d'évaluer l'intérêt d'une stomie de dérivation sur la survie des patients atteints d'une GVH digestive sévère et très sévère, corticorésistante.

MATERIEL ET METHODE :

1) TYPE D'ETUDE ET POPULATION :

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, monocentrique et analytique réalisée au CHRU de Lille.

Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant bénéficié d'une GCSH entre le 1^{er} aout 2004 et 1^{er} janvier 2019 ont été inclus dans ce travail. Seuls les patients porteurs d'une GVH digestive de stades 3 et 4 corticorésistante ont été retenus.

Nous avons alors étudié 2 groupes de patients :

- Groupe 1 (Patients opérés) : patients ayant bénéficié d'un traitement médical et d'une stomie de dérivation. Nous avons étudié les critères radiologiques, cliniques et endoscopiques amenant à l'indication chirurgicale. D'autre part, nous avons étudié l'évolution du taux sanguin de citrulline chez les patients opérés. La citrulline est un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. C'est un acide aminé uniquement synthétisé par les entérocytes de la muqueuse intestinale. Son taux plasmatique normal est de 40 $\mu\text{mol/l}$. Un taux de 20 $\mu\text{mol/l}$ est équivalent à un grêle court et un taux inférieur à 10 $\mu\text{mol/l}$ est équivalent à une insuffisance entérocytaire. La normalisation de la citrulline est rapide en cas de cicatrisation intestinale en 1 à 3 semaines (37).

- Groupe 2 (Patients non opérés) : patients ayant bénéficié d'un traitement médical seul.

Critères d'exclusion :

Parmi les patients opérés nous avons exclu les patients opérés en urgence pour perforation digestive, péritonite ou d'une chirurgie non digestive.

2) RECUEIL DES DONNEES :

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données du PMSI, en croisant les codes CCAM « T8601 », « T8602 » correspondant respectivement aux GVH aiguë et chronique, « HGCA008 » « HGCC026 » codant pour une entérostomie par laparotomie et par laparoscopie, lors un séjour en chirurgie digestive du CHRU de Lille (code UF 24 00). Nous avons également utilisé la base de données « PROMISE » qui est une base de données internationale coordonnée par la société européenne de greffe de moelle (EBMT). La récupération des données a été réalisée grâce au logiciel informatique SILLAGE et aux dossiers papiers. Les données ont été recueillies dans un tableur Excel.

3) INDICATION ET PROCEDURE CHIRURGICALE :

Les indications chirurgicales étaient discutées en concertation pluridisciplinaire réunissant hématologues, médecins nutritionnistes et chirurgiens viscéraux qui décidaient de réaliser ou non la stomie de dérivation.

Les malades éligibles à une dérivation digestive étaient les malades avec une atteinte distale de l'intestin grêle confirmée par TOGD, scanner ou vidéocapsule et non contrôlés sous traitements immunosuppresseurs.

En cas d'atteinte pan grêlique, d'atteinte proximale sévère (duodénum, estomac, jéjunum) ou si l'état général était trop précaire, les malades n'étaient pas orientés vers une dérivation digestive et les dossiers cliniques n'étaient pas soumis au chirurgien.

La longueur de grêle à dériver était déterminée sur les données paracliniques (TOGD, scanner, coloscopie, vidéocapsule...) ainsi que sur l'exploration chirurgicale.

L'entérostomie de dérivation était réalisée par une courte laparotomie médiane ou par cœlioscopie.

5) CRITERES DE JUGEMENTS :

Le critère de jugement principal était l'amélioration de la survie à 1 an entre les 2 groupes.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Évaluation de la survie à 2 ans entre les 2 groupes.
- Évaluation des causes du décès dans les 2 groupes.
- Évaluation de la survenue de l'évènement « complication digestive ». Pour analyser les bénéfices d'une stomie de dérivation nous avons créé une variable « complication digestive » incluant les décès par sepsis d'origine digestive, hémorragie digestive, occlusion et GVH évolutive. Nous supposons que la chirurgie permettrait de diminuer les décès par complication digestive. Les sepsis digestifs ont été définis par les infections à entérobactéries documentées (Annexe 3), associées à des symptômes cliniques.

6) DEFINITION DES VARIABLES :

1- Diagnostic de la GVH :

La GVH était suspectée dès qu'un patient présentait une diarrhée > 500 ml/24h. Dans ce cas il bénéficiait d'une endoscopie avec biopsies. La GVH était confirmée par l'histologie et/ou l'endoscopie. Tous les patients inclus ont eu une biopsie confirmant la GVH. La date de début de la GVH était définie par le début de la diarrhée.

2- Variables pour comparer les deux groupes :

- Gravité de la GVH : stades 3 et 4 de la GVH digestive, stade de la GVH hépatique (stades 1 à 4), stade de la GVH cutanée (stades 1 à 4) et le grade de la GVH (grades 3 et 4).

- Facteurs de risque de développer une GVH : âge au moment de la greffe, sexe, nombre de greffe, comptabilité HLA (phéno-identique ou géno-identique), la présence d'un mismatch de sexe entre donneur et receveur, source des cellules souches (CSP, MO, CO), nombre de greffes (1, 2 ou 3), type de conditionnement (myéloablatif ou non), dose d'ICT (0, 2, 12 grays), statut de réponse au conditionnement avant allogreffe (réponse complète, réponse partielle, maladie stable, maladie évolutive, autre), prophylaxie de la GVH et le type de traitement administré,

utilisation d'une décontamination digestive, statut CMV du receveur avant la greffe.

- Nombre de ligne de traitement immunosuppresseur.
- Type de pathologie maligne.
- Délai d'apparition de la GVH par rapport à la greffe.
- Hospitalisation en réanimation.

3- Variables recueillies dans le sous-groupe des patients opérés :

Ont été recueillies les données suivantes :

- Examens paracliniques réalisés : FOGD, rectosigmoïdoscopie, iléocoloscopie, vidéocapsule, TOGD, scanner, échographie, histologie, localisation de l'atteinte sur l'intestin grêle.
- Délais entre la GVH et la chirurgie (en jours).
- Description de l'intervention chirurgicale : indication opératoire, voie d'abord, constatations per opératoire, distance de la stomie par rapport à l'angle de Treitz.
- Complications post opératoires selon la classification de Dindo-Clavien (Annexe 2), un score supérieur ou égal à 3a reflétait une complication sévère.
- Existence d'une thrombopénie sévère ($< 30\ 000/\text{mm}^3$) au moment de la chirurgie.
- Bénéfices de la chirurgie sur : le taux de citrulline, les infections digestives, les évènements colites (CMV, HHV6 et Clostridium difficile) et infections à entérobactéries.

7) ANALYSE STATISTIQUE :

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie à 1 an et à 2 ans de la GVH ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier.

La comparabilité entre les patients opérés et non opérés a été étudiée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

La comparaison de la survie à 1 an, de la survie sans complication digestive à 1 an et de la survie à 2 ans de la GVH selon la chirurgie a été effectuée avec un test du Log-Rank. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazards ratio et leur intervalle de confiance. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHRU de Lille.

RESULTATS :

1) RECUEIL DE DONNEES :

Un total de 1295 malades a reçu une GCSH (Figure 1). Cent trente et un malades ont présenté une GVH digestive. Parmi eux, 73 étaient corticorésistants dont 55 présentaient une GVH digestive de stade 3 ou 4. Trente-huit malades ont bénéficié d'un traitement médical seul (Groupe non opérés), 13 ont eu une stomie de dérivation (Groupe opérés) et 4 ont été exclus car opérés en urgence (2 pour une perforation digestive, 1 pour cholécystite et 1 pour cystorragie avec packing de vessie).

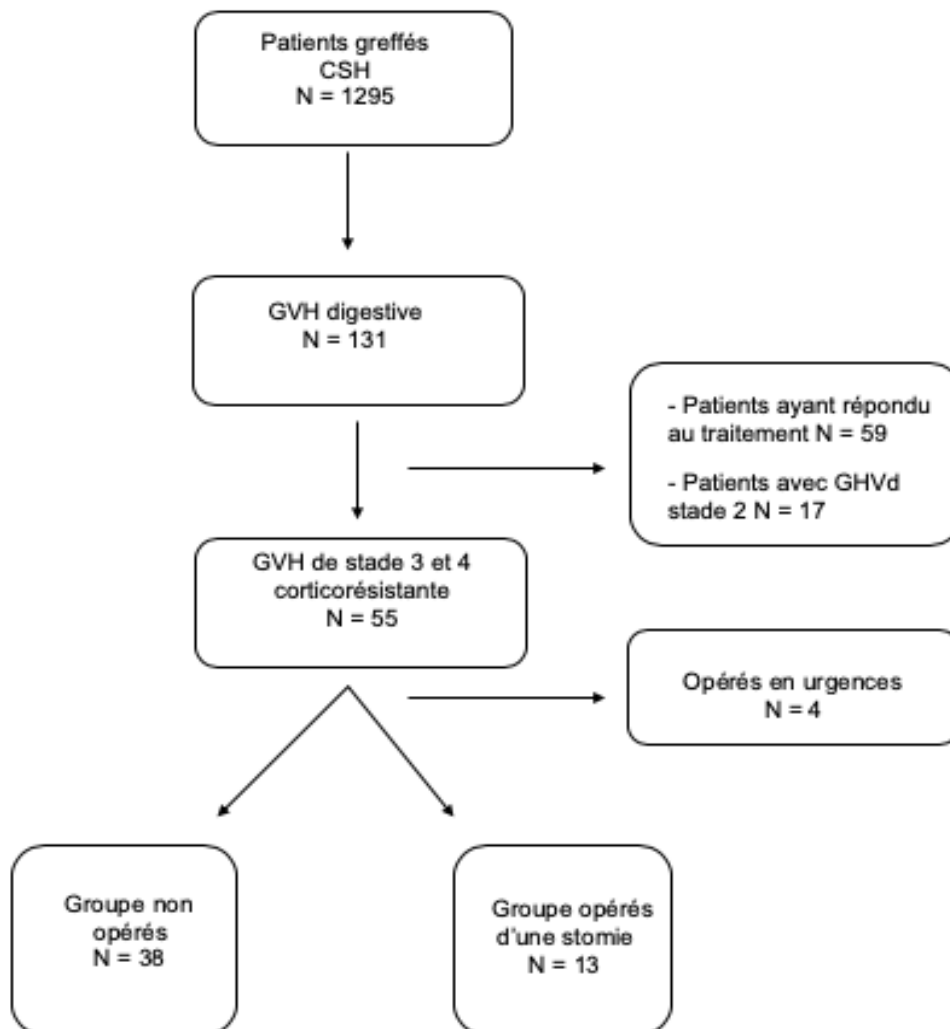


Figure 1 : Diagramme de flux des patients

2) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

Les caractéristiques des différents groupes sont résumées dans les tableaux 3, 4 et 5.

	Groupe non opérés	Groupe Opérés	p
	N = 38 (%)	N = 13 (%)	
AGE :			
- Moyenne ± écart-type	48,7 ± 15,7	43,7 ± 11,3	p = 0,14
- Médiane (Q1 ; Q3)	54,5 (41,0 ; 60,0)	44,0 (38,0 ; 49,0)	
- Minimum maximum	6,0 70,0	26,0 64,0	
SEXE :			
- Homme	24 (63,2)	6 (46,2)	p = 0,28
- Femme	14 (36,8)	7 (53,8)	
TYPE DE PATHOLOGIE			
MALIGNE :			
- MM	5 (13,2)	3 (23,1)	p = 0,40
- LAL	1 (2,6)	4 (30,8)	NA : effectif < 8
- LH	0 (0)	1 (7,7)	NA : effectif < 8
- LNH	6 (15,8)	0 (0)	NA : effectif < 8
- LAM	12 (31,6)	2 (15,4)	p = 0,47
- SMD	0 (0)	1 (7,7)	NA : effectif < 8
- LLC	4 (10,5)	0 (0)	NA : effectif < 8
- SMP	6 (15,8)	2 (15,4)	p = 1
- LMC	4 (10,5)	0 (0)	NA : effectif < 8

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

MM : myélome multiple ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; LH : lymphome Hodgkinien ; LNH : lymphome non Hodgkinien ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; NA : non analysable.

	Groupe non opérés N = 38 (%)	Groupe Opérés N = 13 (%)	p
ALLOGREFE	38 (100)	13 (100)	NA : Une seule catégorie
AUTOGREFE	0	0	
COMPATIBILITE :			
- HLA géno identique	11 (28,9)	6 (46,2)	p = 0,31
- HLA phéno identique	27 (71,1)	7 (53,8)	NA
- Sexe mismatch	14 (40,0)	5 (38,5)	p = 0,92
- Données manquantes	4 (10,5)	0 (0)	NA
SOURCE DES CSH :			
- CSP	15 (39,5)	7 (53,8)	p = 0,37
- MO	21 (55,3)	6 (46,2)	p = 0,57
- CO	3 (7,9)	0 (0)	NA : effectif < 8
NOMBRE DE TRANSPLANTATION :			
- 1	34 (89,5)	8 (61,5)	NA : effectif < 8
- 2	4 (10,5)	4 (30,8)	
- 3	0 (0)	1 (7,7)	
CONDITIONEMENT :			
- Myéloablatif	12 (35,3)	6 (46,2)	p = 0,52
- Non myéloablatif	22 (64,7)	7 (53,8)	p = 0,31
- ICT :			NA : effectif < 8
- Aucune	27 (71,1)	9 (69,2)	
- 2 grays	7 (20,0)	3 (23,1)	
- 12 grays	1 (2,9)	1 (7,7)	
- Données manquantes	4	0	
REPONSE AU CONDITIONNEMENT :			
- RC	19 (54,3)	8 (61,5)	p = 0,37
- RP	5 (11,4)	0	p = 0,65
- MS	6 (17,1)	1 (7,7)	NA : effectif < 8
- MP	3 (8,6)	3 (23,1)	NA : effectif < 8
- NC	6 (15,7)	1 (7,7)	NA : effectif < 8
PROPHYLAXIE :	38 (100)	13 (100)	NA
DECONTAMINATION GIESTIVE :	15 (44,1)	9 (69,2)	p = 0,12
STATU CMV DU RECEVEUR POSITIF AVNANT LA GREFFE :	12 (34,3)	9 (69,2)	p = 0,030

Tableau 4 : Caractéristiques de la greffe

CSP : cellules souches périphériques ; MO : moelle osseuse ; CO : cordon ombilical ; ICT : irradiation corporelle totale ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; NC : non connu ; NA : non analysable.

	Groupe non opérés N = 38 (%)	Groupe Opérés N = 13 (%)	p
STADE DIGESTIF :			
- Stade 3	11 (28,9)	3 (23,1)	p = 1
- Stade 4	27 (71,1)	10 (76,9)	
GRADE GVH :			
- Grade 3	8 (21,1)	2 (15,4)	p = 1
- Grade 4	30 (78,9)	11 (84,6)	
STADE HEPATIQUE :			
- Pas d'atteinte	25 (65,8)	9 (69,2)	NA : effectif < 8
- Stade 1	0 (0)	1 (7,7)	
- Stade 2	1 (2,6)	0 (0)	
- Stade 3	4 (10,5)	1 (7,7)	
- Stade 4	8 (21,1)	2 (15,4)	
STADE CUTANE :			
- Pas d'atteinte	13 (34,2)	6 (46,2)	NA : effectif < 8
- Stade 1	7 (18,4)	1 (7,7)	
- Stade 2	7 (18,4)	4 (30,8)	
- Stade 3	7 (18,4)	1 (7,7)	
- Stade 4	4 (10,5)	1 (7,7)	
LIGNE DE TRAITEMENT IS :			
- n = 1	3 (8,8)	0 (0)	NA : effectif < 8
- n = 2	13 (38,2)	8 (61,5)	
- n = 3	12 (35,3)	4 (30,8)	
- n = 4	6 (17,6)	0 (0)	
- n = 5	0 (0)	1 (7,7)	
Données manquantes	4 (10,5)	0 (0)	
REANIMATION :	21 (65,6)	10 (76,9)	p = 0,72
Délai d'apparition de la GVH (en jours) par rapport à la greffe de CSH :			
- Moyenne ± Ecart-type	42,9 ± 32,3	36,1 ± 22,0	p = 0,68
- Médiane (Q1 ; Q3)	30,5 (25,0 ; 52,0)	30,0 (27,0 ; 40,0)	
- Minimum maximum	12,0 177,0	8,0 90,0	

Tableau 5 : Caractéristiques de la GVH

Les 2 groupes étaient comparables sur le stade de la GVH digestive, le grade de la GVH, le délai d'apparition de la GVH, l'âge, le sexe, la réponse et le type de conditionnement, la source des cellules souches et la compatibilité HLA. On note une différence entre les 2 groupes pour le statut CMV du receveur avant la greffe dont le taux est significativement plus élevé dans le groupe des patients opérés (69 % vs 34,3 %, $p = 0,003$). En raison de faible effectifs, certaines données n'étaient pas analysables pour comparer les deux groupes.

3) SURVIE A 1 AN (Figure 2) :

Concernant le critère de jugement principal, la survie à 1 an chez les patients opérés d'une stomie de dérivation était meilleure que celle des patients non opérés ($p = 0,0004$).

Six patients étaient vivants dans le groupe opérés, soit 46 % des patients vivants à 1 an.

Un patient est vivant à 6 mois de sa chirurgie mais nous n'avons pas le recul nécessaire pour acter la survie à 1 an.

Deux patients étaient vivants dans le groupe non opérés, soit 5 % des patients vivants à 1 an.

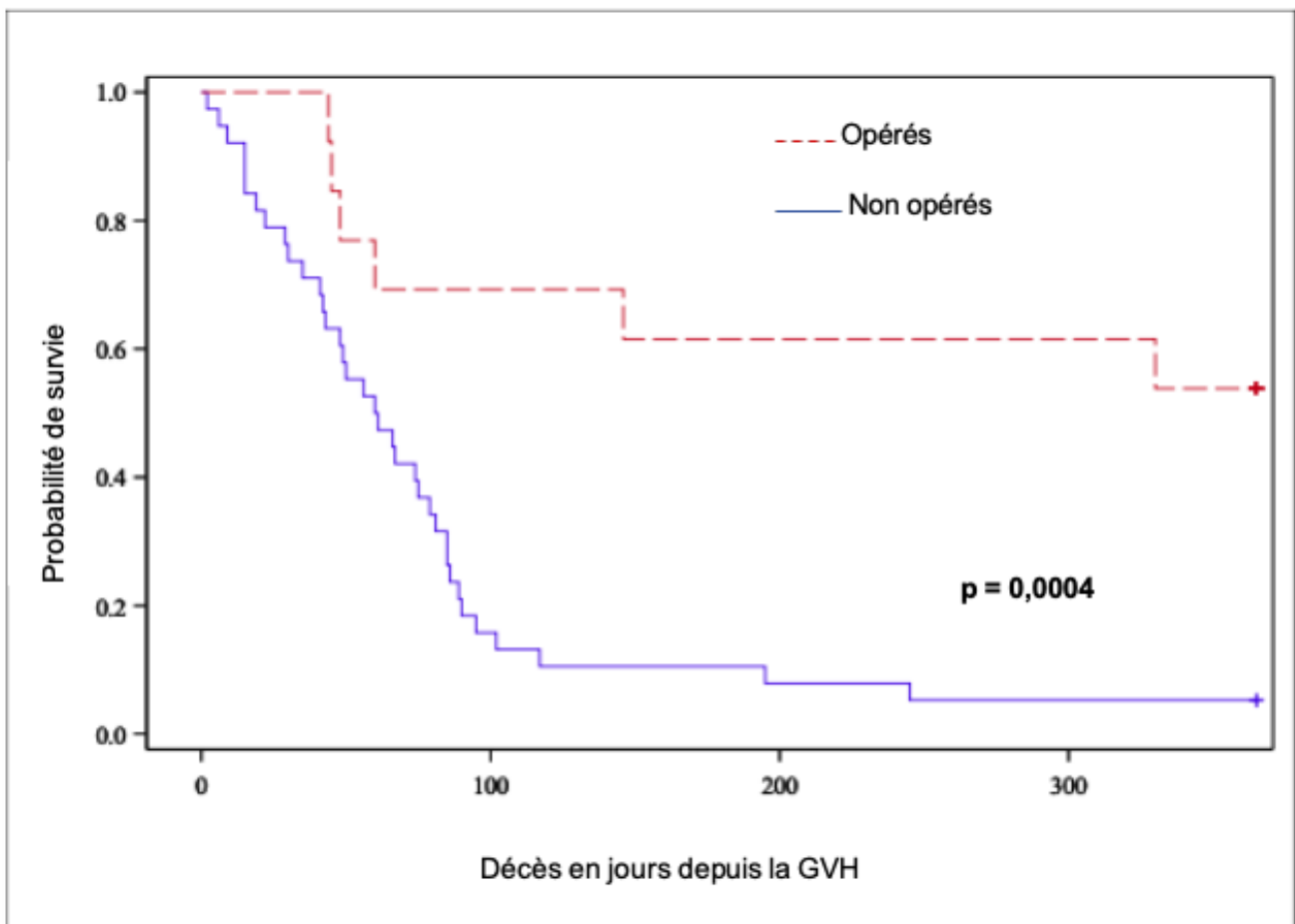


Figure 2 : Comparaison de survie à 1 an entre les patients opérés et les patients non opérés

Après calcul du Hazard ratio sur l'évènement décès à 1 an, la chirurgie est un facteur protecteur de survie (HR = 0,226 (0,092-0,554) ; $p = 0,0011$).

4) ANALYSE DESCRIPTIVE DU GROUPE « PATIENTS OPERES » :

Voici les données recueillies sur les 13 malades opérés :

Sur les examens paracliniques :

- Endoscopie : 13 malades ont bénéficié d'une rectosigmoïdoscopie, d'une FOGD et d'une iéocoloscopie et 11 malades ont bénéficié d'une vidéocapsule. Un aspect macroscopique de GVH était retrouvé 8 fois lors de l'iléocoloscopie et de la vidéocapsule (on note que cet examen était non contributif à deux reprises suite à une gastroparésie), 7 fois lors de la recto sigmoïdoscopie, 5 fois lors de la FOGD. La vidéocapsule était le seul examen endoscopique qui permettait de préciser la localisation de l'atteinte de la GVH sur l'intestin grêle.
- Imagerie : 13 malades ont bénéficié d'un TOGD, 11 d'un scanner abdomino-pelvien et 6 d'une échographie abdominale. Dans 10 cas le scanner montrait un épaississement pariétal, cet épaississement était diffus dans 5 cas et ne permettait pas de préciser si l'atteinte grêlique était proximale ou distale. Le TOGD montrait une sténose grêlique dans 11 cas sur 13 (limitée à l'iléon, n = 10 ; atteinte multi-étagée, n = 1). Dans 2 cas, il existait une perte des villosités sur l'intestin grêle et un temps de transit accéléré.

Chirurgie :

- Le délai moyen entre la GVH et la chirurgie était de 66 jours avec une médiane de 49 jours. Chez les malades opérés avant 50 jours, 2 sur 7 étaient vivants à 1 an et chez les malades opérés après 50 jours, 5 sur 6 étaient vivants à 1 an.
- En moyenne les patients avaient reçu 3 lignes de traitements immunosuppresseurs avant la chirurgie (Ext 2 – 5).
- Les indications chirurgicales étaient :
 - **Syndrome occlusif (n = 4)**, les caractéristiques communes du syndrome occlusif étaient son apparition tardive (128 jours en moyenne), après au moins deux lignes

de traitement immunosuppresseur, et la présence d'une sténose (distale uniquement) qui était confirmée au TOGD. Deux patients présentaient une hémorragie digestive concomitante.

- **Aggravation des symptômes (n = 9)** (augmentation de la diarrhée, hémorragie, infection non contrôlée sous traitement maximal avec au moins 2 lignes d'immunosuppresseurs). Deux malades avaient une atteinte diffuse sur le grêle au TOGD. L'indication chirurgicale pour ces deux malades était posée devant l'aggravation des saignements non contrôlés sous traitement médical maximal.
- L'exploration chirurgicale montrait dans 8 cas sur 13 une sténose distale du grêle. Deux malades présentaient une atteinte diffuse du grêle, et après dérivation digestive, les malades sont décédés respectivement à J60 et J330 de la GVH (respectivement de défaillance multi-viscérale et de rechute tumorale). Pour 3 malades, la stomie de dérivation a été réalisée mais nous ne disposons pas du compte rendu opératoire.
- Les stomies étaient réalisées en moyenne à 1m50 de l'angle de Treitz.
- Cinq malades sur 10 présentaient une thrombopénie sévère au moment de l'intervention.
- On note 3 complications sévères en post opératoire : 1 dermohypodermite avec fistule entéro cutanée nécessitant une ré-intervention chirurgicale et entraînant le décès du malade à J25 post opératoire, 1 volvulus du grêle monté nécessitant un traitement par endoscopie et 1 perforation digestive post opératoire nécessitant une ré-intervention chirurgicale avec décès du malade à J35.
- Concernant l'évolution du taux de citrulline (Figure 3, résultats exprimés en moyenne), les données ont été disponibles pour 11 patients. La chirurgie n'a pas permis d'améliorer le taux de citrulline en post opératoire.

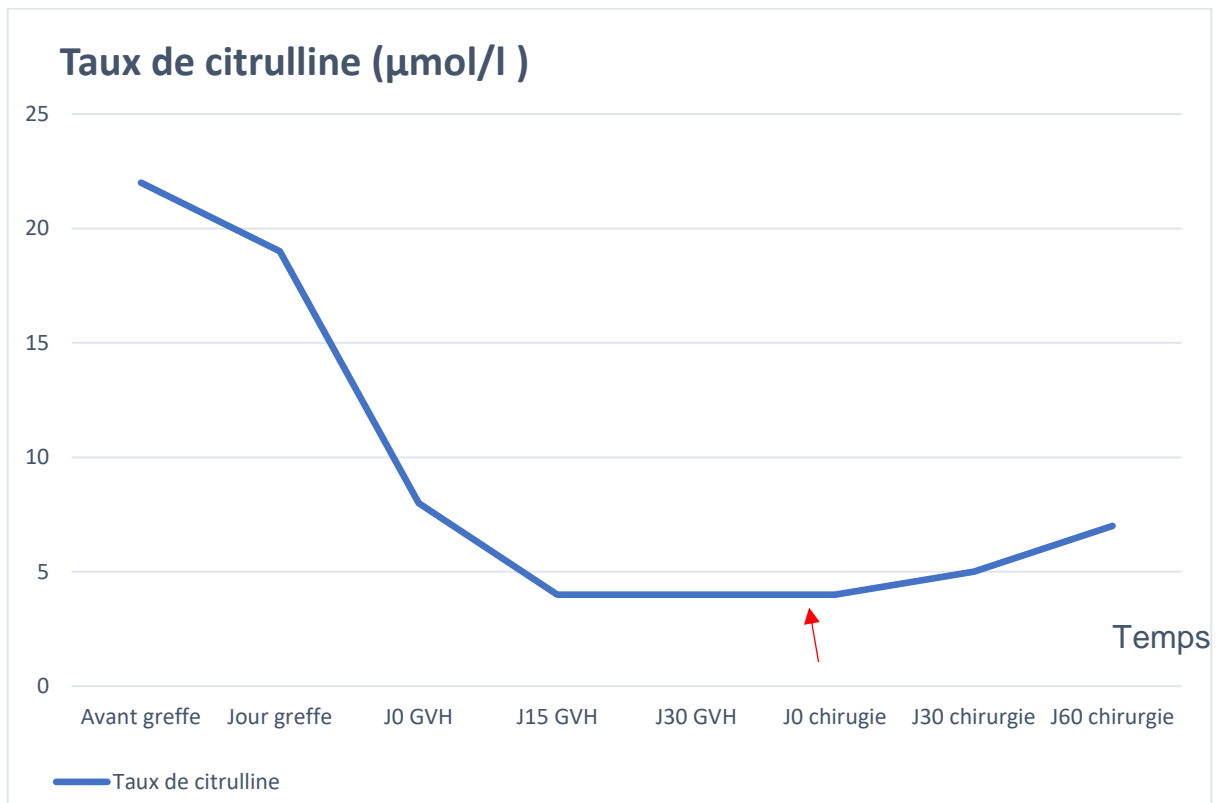


Figure 3 : Évolution du taux de citrullinémie dans le temps

5) SURVIE A 2 ANS (Figure 4) :

La survie à deux ans chez les patients opérés était meilleure comparée à celle des patients non opérés ($p = 0,0015$).

Quatre patients sur 13 étaient vivants dans le groupe des patients opérés, soit 31 % de survie à 2 ans.

Un patient sur 38 était vivant dans le groupe non opérés, soit 3 % de survie à 2 ans.

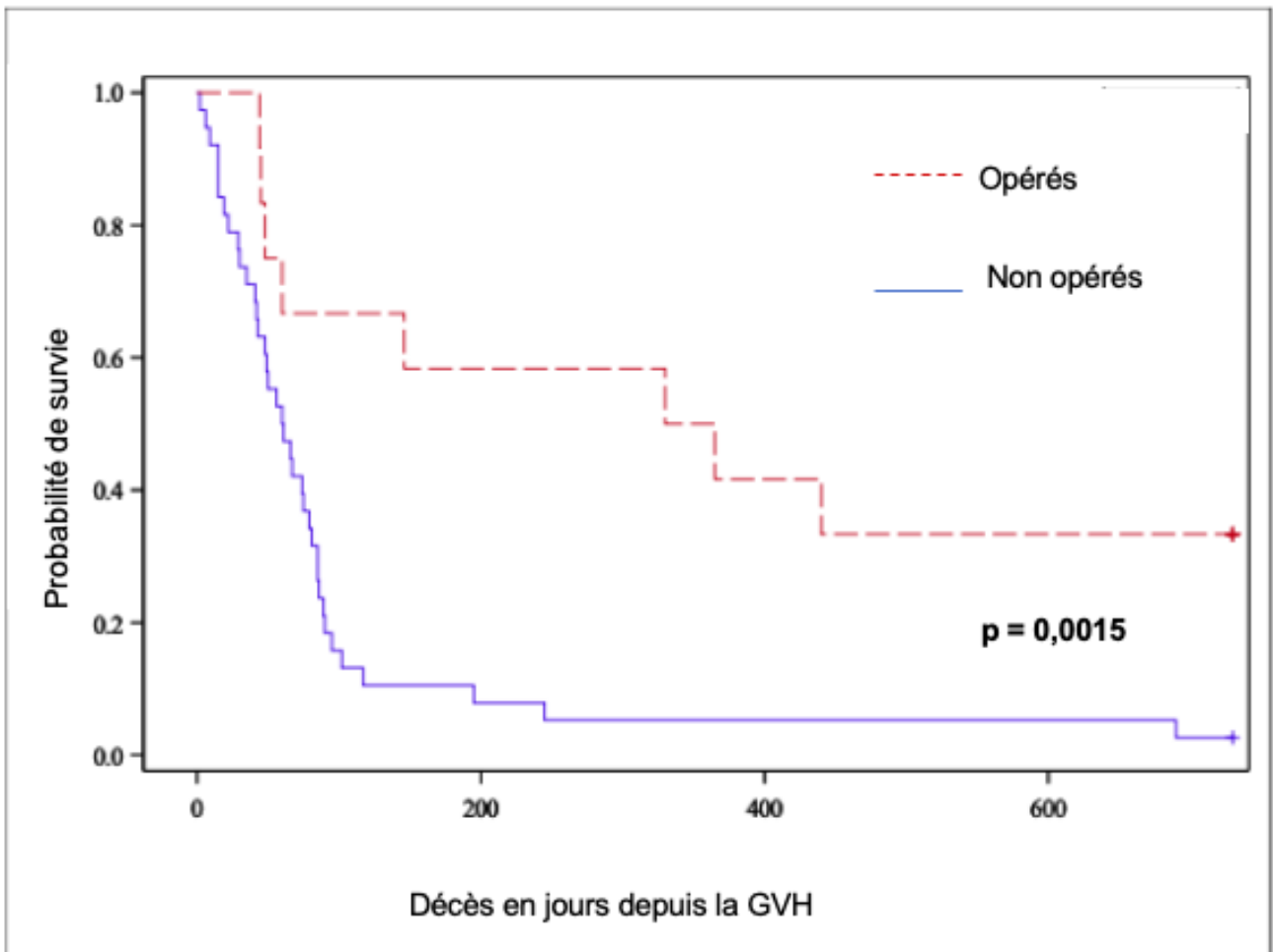


Figure 4 : Comparaison de la survie à 2 ans entre les patients opérés et non opérés

6) ANALYSE DES CAUSES DU DECES :

Les causes de décès sont résumées dans le tableau 6 (NB : certains malades pouvaient avoir plusieurs causes de décès).

Cause du décès	Groupe non opéré N = 38 (%)	Groupe opéré N = 13 (%)
Rechute	1 (2,9)	1 (10)
Hémorragie (non digestive)	4 (10,5)	0
Sepsis pulmonaire	8 (22,9)	2 (20)
Encéphalite	1 (2,8)	0
Sepsis à staphylocoque	1 (2,8)	0
Insuffisance hépatocellulaire	2 (5,7)	2 (20)
Défaillance cardiaque	2 (5,7)	1 (10)
Défaillance respiratoire	2 (5,7)	2 (20)
Insuffisance rénale	2 (5,7)	1 (10)
Complication digestive :	16 (45,7)	4 (30,8)
- occlusion	2 (5,7)	0
- sepsis digestif	12 (34,3)	2 (20)
- hémorragie digestive	2 (5,7)	0
- GVH évolutive	1 (2,8)	2 (20)

Tableau 6 : Causes de décès

7) ANALYSE DES DECES PAR COMPLICATIONS DIGESTIVES (Figure 5) :

Le taux de décès par complications digestives est plus faible dans le groupe des patients opérés (30,8 % vs 45,7 %). Le calcul du Hazard Ratio montre la chirurgie comme facteur protecteur de la survenue de l'évènement décès par complications digestives (NS, [HR = 0,047 (0,130-1,533) p = 0,47]).

La courbe de survie comparant le décès à 1 an par complication digestive entre les deux groupes montre une meilleure survie dans le groupe des patients opérés (NS, p = 0,182).

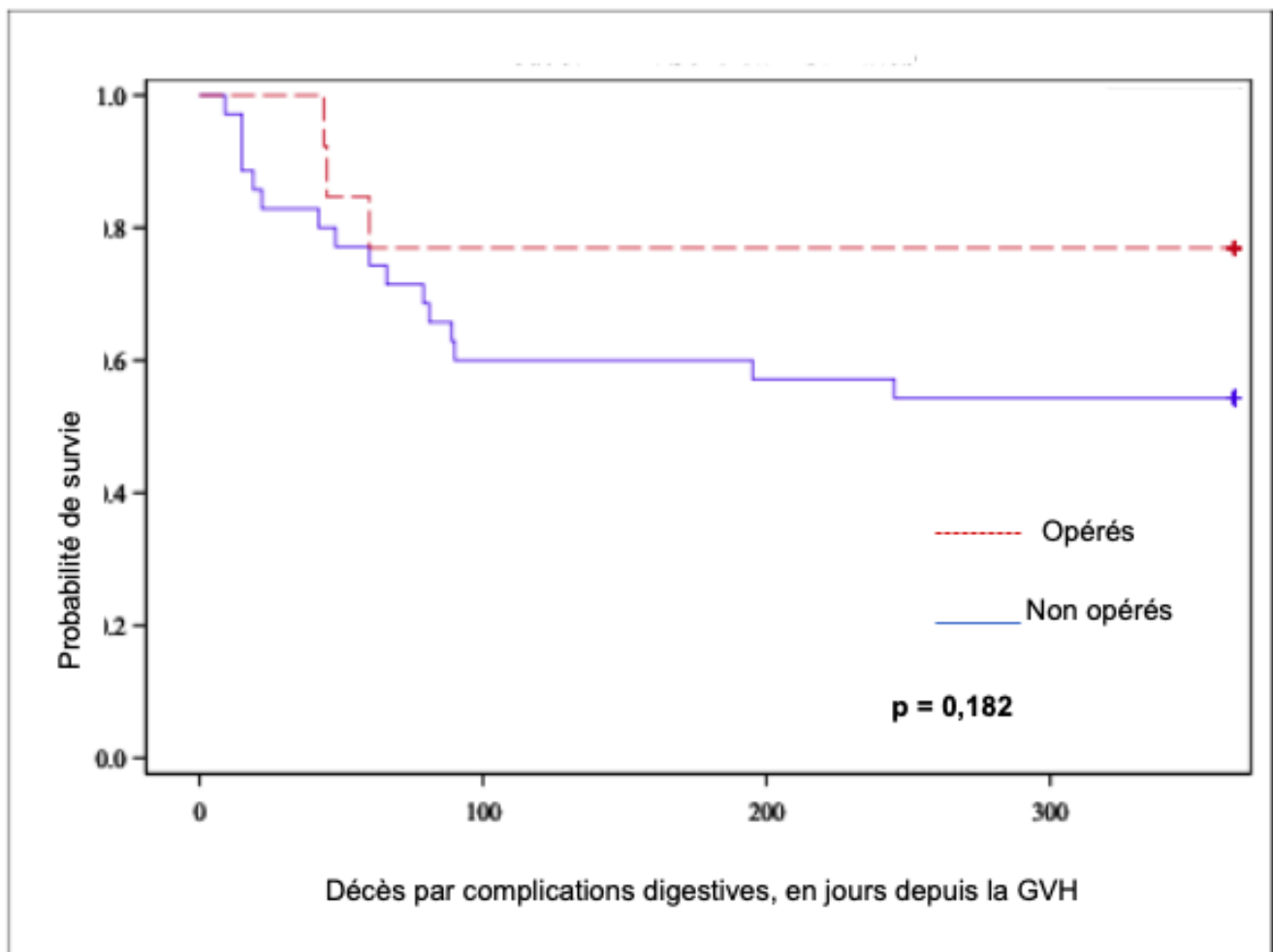


Figure 5 : Analyse de survie comparant la survenue de l'évènement « complications digestives »

Les sepsis d'origine digestive entraînant le décès étaient plus élevés chez les patients non opérés (34 % vs 20 %). Il en est de même pour les occlusions : 5,7 % des malades sont décédés d'une occlusion digestive (inhalation, translocation digestive) dans le groupe des patients non opérés contre 0 % dans le groupe des patients opérés.

Les décès par hémorragies digestives étaient plus élevés dans le groupes des patients non opérés (5,7 % vs 0 %).

Deux patients opérés sont décédés des suites d'une GVH évolutive contre 1 non opéré. Ces patients présentaient une intolérance digestive. La diarrhée n'était pas contrôlée et ils avaient tous une insuffisance hépatocellulaire sur GVH hépatique associée.

DISCUSSION :

L'expérience lilloise est en concordance avec les résultats de la plus importante série rétrospective publiée sur les GVH digestive sévères (Annexe, Tableau 7) (9). Notre étude représente la plus importante série s'intéressant à la prise en charge chirurgicale des GVH digestives sévères corticorésistantes. Nous avons montré dans ce travail rétrospectif que la dérivation digestive améliorait la survie à 1 et 2 ans comparée aux malades non opérés. Ainsi, il semble donc qu'une stomie de dérivation soit à discuter chez les malades non contrôlés médicalement, après au moins une ligne de traitement immunosuppresseur, avec une atteinte distale confirmée au TOGD ou à la vidéocapsule.

Il s'agit d'un travail comparatif, permettant à stades de gravité identiques de discuter l'intérêt d'une stomie de dérivation. Il est à noter que les receveurs étaient plus fréquemment infectés à CMV dans le groupe opérés. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'efficacité de la stomie de dérivation, puisque l'infection à CMV est un facteur pronostic défavorable de survie.

D'autres études ont déjà tenté, au travers de cas cliniques, de définir la place de la chirurgie dans la prise en charge de la GVH digestive.

- Dans les années 80, les chirurgiens n'opéraient que les complications sévères (perforation, péritonite, ischémie). Chirlertti et al. (30) ont réalisé une étude sur 36 GVH digestives sévères, avec 3 malades opérés en urgence. Deux malades (1 pour hémorragie et 1 pour péritonite) ont bénéficié d'une résection iléo colique avec anastomose et étaient tous les deux vivants à 1 an. Le troisième patient a bénéficié d'une colectomie subtotale avec iléostomie pour une péritonite et est décédé à 72 heures d'une bactériémie à staphylocoque. Les auteurs préconisaient de prendre un avis chirurgical en cas de diarrhée profuse (>500ml/24h), de température supérieure à 38°C, de douleurs abdominales ou d'hémorragie digestive. Ils préconisaient également de réséquer la totalité du tube digestif atteint par la GVH.

En 1988, une autre étude sur 17 patients atteints de GVH sévère et très sévère non opérés, évoquait la possibilité d'une intervention chirurgicale pour sténose et hémorragies digestives résistantes à un traitement immunosuppresseur (38).

- Depuis les années 2000, les indications chirurgicales ne concernent plus seulement les urgences chirurgicales mais s'élargissent aux GVH réfractaires aux traitements immunosuppresseurs (32,33). Evans et al. (31) rapportent deux cas de prise en charge chirurgicale : 1 pour hémorragie sur atteinte de l'iléon avec iléo colectomie et jéjunostomie et 1 pour occlusion sur sténoses multiples de l'iléon traitées par stricturoplasties. Les 2 patients étaient vivants à 1 an. Herr et al. (35) ont décrit en 2004 deux cas de prise en charge chirurgicale d'occlusions intestinales réfractaires traitées par stricturoplasties sur le jéjunum et résection iléale avec anastomose en un temps et une évolution favorable. Les auteurs précisait que la chirurgie ne s'envisageait qu'après échec d'un traitement médical comprenant au moins 3 lignes de traitements immunosuppresseurs. Le délai d'intervention était de 300 jours et ils suggéraient une prise en charge plus précoce en cas d'absence d'amélioration des symptômes et d'occlusion prouvée.

- D'autres auteurs sont quant à eux défavorables à une prise en charge chirurgicale de la GVH digestive notamment en cas d'atteinte diffuse du tube digestif. Shabagahang et al. (10) ont rapporté 1 cas de rectorragies massives sur GVH digestive avec infection à CMV concomitante traité par une résection iléale avec jéjunostomie conduisant au décès précoce du patient. De même, pour Jones et al. (11) une résection chirurgicale pour hémorragie sur atteinte diffuse de l'intestin grêle n'était pas efficace et ne devrait pas être réalisée.

La place de la chirurgie dans les situations non urgentes reste donc à définir.

Pour expliquer l'intérêt d'une stomie de dérivation, il faut revenir à la physiopathologie de la GVH digestive. Les entérocytes du receveur sont détruits, le plus fréquemment sur l'iléon terminal et le colon ascendant, ce qui altère la barrière intestinale et favoriserait la translocation

bactérienne. Ainsi, dans notre étude, 34,3 % des malades du groupe « non opérés » sont décédés d'un sepsis à entérobactéries contre 20 % dans le groupe « opérés ».

Le faible effectif n'a pas permis la réalisation de test statistique et la diminution de l'incidence de la translocation bactérienne par la stomie de dérivation ne peut pas être affirmée par ce travail.

Une des autres hypothèses pour justifier l'intérêt d'une stomie est que la dérivation digestive permettrait aux entérocytes détruits de cicatriser. Un des outils à notre disposition pour suivre la cicatrisation des entérocytes est la citrulline. Dans notre étude, les taux de citrulline ont été effondrés au moment de la GVH (médiane de 4 $\mu\text{mol/l}$). L'augmentation du taux de citrulline post-opératoire n'est pas significative (médiane 8 $\mu\text{mol/l}$ à J60 post opératoire). Cependant, les données ne sont disponibles que pour 11 patients opérés et nous ne disposons pas des dosages tardifs au-delà de 60 jours.

La non-cicatrisation de la muqueuse digestive a déjà fait envisager la résection des lésions de GVH par iléo-colectomie avec des résultats favorables (30,31,35). Cette résection permet en théorie de supprimer les phénomènes inflammatoires et de traiter le syndrome occlusif en emportant les zones de sténoses. Il s'agit cependant d'un geste lourd dans ce contexte d'imprégnation corticoïde et de thrombopénie sévère. La simple stomie de dérivation semble de réalisation plus rapide et moins morbide.

A noter qu'à J90 de la chirurgie, tous les traitements immunosuppresseurs ont pu être arrêtés chez 1 malade et que les corticoïdes ont été diminués chez 5 malades. Il est probable que la dérivation digestive en mettant au repos le grêle sous-jacent, puisse diminuer les phénomènes inflammatoires sur les entérocytes détruits et ainsi l'intensité de la GVH.

Une des principale limite de cette étude est la différence de présentation clinique de la GVH et l'atteinte du tube digestif entre les 2 groupes. En effet, l'atteinte grêlique proximale ou pan-grêlique faisait renoncer à la chirurgie. La comparaison des 2 groupes est donc biaisée puisque

seuls les patients avec atteinte du grêle distal ont pu être dérivés. Cela dit, 10 patients du groupe non opérés présentaient une atteinte grêlique uniquement distale et auraient donc pu accéder à une dérivation chirurgicale. Sur ces 10 malades, 3 avaient été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire pour acter d'une dérivation digestive, mais ils ont rapidement présenté une détérioration de leur état clinique et n'ont pas pu être opérés. Un malade a présenté une amélioration des symptômes par la pose d'une sonde nasogastrique et une augmentation des traitements immunosuppresseurs et était vivant à 1 an. Ainsi, 6 malades dans le groupe non opérés auraient pu être dérivés. Cependant en l'absence de protocole établi, la dérivation n'a pas été proposée.

D'autres part, 2 malades dans le groupe opéré avaient une atteinte diffuse du grêle. La dérivation digestive a néanmoins été réalisée devant une hémorragie digestive résistante aux traitements médicaux. Même si ces 2 patients sont finalement décédés (à J60 et J330 de la GVH), la place de la stomie de dérivation même en cas d'atteinte pan grêlique pourrait limiter la translocation du grêle d'aval et favoriser sa cicatrisation.

Sur les examens paracliniques dans le groupe « patients non opérés », 9 malades sur 38 ont réalisé un TOGD et 13 une vidéocapsule. Or ces 2 examens sont, à la relecture des dossiers cliniques, plus sensibles pour caractériser la localisation de l'atteinte sur le grêle que le scanner. Une des pistes possibles pour l'amélioration du bilan lésionnel serait de réaliser un TOGD ou une vidéocapsule à titre systématique pour chaque patients atteint d'une GVH digestive sévère.

Il est souhaitable que l'intervention chirurgicale soit réalisée hors contexte d'urgence, sur un patient stabilisé par le traitement médical. En effet, les résultats sur la survie semblent meilleurs lorsque les patients ont été opérés après J50 du début de la GVH.

Pour le rétablissement de continuité nous pensons qu'il faut l'envisager à 12 mois du geste, que la GVH soit contrôlée, que le malade ait repris une alimentation orale bien tolérée, la corticothérapie doit être au mieux sevrée ou être poursuivie à faible dose, le bilan de dénutrition doit être normal (pré albumine > 0,20 g/l). Dans notre série, 3 des malades ont bénéficié d'un rétablissement de continuité à 10 mois en moyenne sans fistule anastomotique (données non montrées).

Nos résultats suggèrent que la stomie de dérivation doit être discutée en cas de GVH digestive sévère et très sévère corticorésistante. Idéalement, la validation de ces résultats devrait se faire au travers d'une étude prospective et randomisée. Une autre perspective serait d'inclure les malades avec une atteinte pan grêlique. Deux malades de la présente série avec atteinte diffuse du grêle ont finalement été dérivés. L'extériorisation de grêle même pathologique, pourrait diminuer la translocation du grêle d'aval et ainsi diminuer l'incidence des complications de la GVH notamment les sepsis à entérobactérie.

CONCLUSION :

Chez les patients atteints d'une GVH digestive sévère, corticorésistante, la stomie de dérivation semble améliorer la survie à 1 et 2 ans et devrait être discutée chaque fois que l'atteinte digestive et l'état du patient le permettent.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. For the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* sept 2018;53(9):1139-48.
2. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature.* mai 2001;411(6835):385-9.
3. James L M Ferrara, John E Levine, Pavan Reddy, Ernst Holler. Seminar Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373:1550-61.
4. Inamoto Y, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011: *Curr Opin Hematol.* nov 2011;18(6):414-20.
5. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood.* 12 juill 2012;120(2):259-65.
6. Flomenberg N. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.* 1 oct 2004;104(7):1923-30.
7. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients: *Curr Opin Hematol.* nov 2014;21(6):451-8.
8. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant.* juill 2005;36(1):51-8.
9. Yuan C. Eltrombopag for Treating Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;5.
10. Goker H. Acute graft-vs-host disease Pathobiology and management. *Exp Hematol.* mars 2001;29(3):259-77.

11. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. 2000;95(12):8.
12. Couban S. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. Blood. 13 août 2002;100(5):1525-31.
13. Lee SJ. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 28 juin 2002;100(2):406-14.
14. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease - UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease>
15. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. déc 2005;11(12):945-56.
16. Jennifer L.Irani, Corey S. Culter; Edward E. Whang; Thomas E. Clancy; Sara Russel; Richard S. Swanson; Stanley W.Ashley;Michael J.Zinner; Chandrajit P. Raut - Severe acute gastrointestinal graft-vs-Host Disease. An Emerging Surgical Dilemma in Contemporary Cancer Care - American Medical Association Vol 143(no.11)-Nov 2008.
17. Naymagon S, Naymagon L, Wong S-Y, Ko HM, Renteria A, Levine J, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 27 sept 2017;14(12):711-26.
18. Sugihara Y, Hiraoka S, Fujii N, Takashima S, Yamasaki Y, Inokuchi T, et al. Villous atrophy in the terminal ileum is a specific endoscopic finding correlated with histological evidence and poor prognosis in acute graft-versus-host disease after allo-hematopoietic stem cell transplantation. BMC Gastroenterol [Internet]. déc 2018 [cité 9 déc 2018];18(1).

Disponible sur: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0829-4>

19. Campo L del, León NG, Palacios DC, Lagana C, Tagarro D. Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *RadioGraphics*. mars 2014;34(2):396-412.
20. Irani JL. Severe Acute Gastrointestinal Graft-vs-Host Disease: An Emerging Surgical Dilemma in Contemporary Cancer Care. *Arch Surg*. 17 nov 2008;143(11):1041.
21. Renteria AS, Levine JE, Ferrara JLM. Therapeutic targets and emerging treatment options in gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Expert Opin Orphan Drugs*. 3 mai 2016;4(5):469-84.
22. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 15 mai 2007;109(10):4119-26.
23. Methotrexate and Cyclosporine Compared with Cyclosporine Alone for Prophylaxis of Acute Graft versus Host Disease after Marrow Transplantation for Leukemia.pdf.
24. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, et al. Better Outcome of Patients Undergoing Enteral Tube Feeding After Myeloablative Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: *Transplant J*. août 2012;94(3):287-94.
25. Seguy D, Berthon C, Micol J-B, Darr S, Dalle J-H, Neuville S, et al. Enteral Feeding and Early Outcomes of Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation Following Myeloablative Conditioning: *Transplantation*. sept 2006;82(6):835-9.
26. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Lack of Long-Term Improved Survival Using New Generation Anticytokine Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2012;18(3):406-13.
27. Alam N, Atenafu EG, Tse G, Viswabandya A, Gupta V, Kim D, et al. Limited benefit of pentostatin salvage therapy for steroid-refractory grade III-IV acute graft-versus-host disease. *Clin Transplant*. nov 2013;27(6):930-7.
28. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and

Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* août 2012;18(8):1150-63.

29. Anabtawi I, Abdel-Rahman F, Al Masri M. Surgical complications related to hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Surg Oncol EJSO.* juill 2011;37(7):576-82.
30. Chirletti P, Caronna R, Arcese W, Iori AP, Calcaterra D, Cartoni C, et al. Gastrointestinal Emergencies in Patients with Acute Intestinal Graft-Versus-Host Disease. *Leuk Lymphoma.* janv 1998;29(1-2):129-37.
31. Evans J, Percy J, Eckstein R, Ma D, Schnitzler M. Surgery for intestinal graft-versus-host disease: Report of two cases. *Dis Colon Rectum.* déc 1998;41(12):1573-6.
32. Faraci M, Dallorso S, Morreale G, Dini G, Castagnola E, Miano M, et al. Surgery for Acute Graft-Versus-Host Disease of the Bowel: Description of a Pediatric Case. *J Pediatr Hematol Oncol.* juill 2004;26(7):441-3.
33. Palaniappa NC, Doyon L, Divino CM. Colonic Perforation in Graft Versus Host Disease: A Case Report. *Int Surg.* janv 2012;97(1):14-6.
34. Cornell RF, Palmer J, Komorowski R, Drobyski WR. Surgical resection as definitive treatment for refractory GVHD of the colon. *Bone Marrow Transplant.* oct 2012;47(10):1366-7.
35. Herr A-L, Latulippe J-F, Carignan S, Mitchell A, Bélanger R, Roy J. Is severe intestinal chronic graft-versus-host disease an indication for surgery? a report of two cases. *Transplantation.* mai 2004;77(10):1617-20.
36. Gutierrez CA, Raval MV, Vester HR, Chaudhury S, von Allmen D, Rothstein DH. Surgical treatment of intestinal complications of graft versus host disease in the pediatric population: Case series and review of literature. *J Pediatr Surg.* nov 2017;52(11):1718-22.
37. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* juin 2008;27(3):328-39.
38. McGregor GI, Shepherd JD, Phillips GL. Acute Graft-Versus-Host Disease of the

Intestine A Surgical Perspective.

39. Shabahang M, pasquale M, Bitterman P, Cirenza E, Spitzer T, Evans S Massive hematochezia secondary to graft-versus-host disease and cytomegalovirus. Am J gastroenterol 1994;89:632-3.

40. Jones AD, Maziarz R, Gilster J, Domreis J, Deveney CW, Sheppard BC. Surgical complications of bone marrow transplantation. Am J Surg. mai 2003;185(5):481-4.

ANNEXE :

1) CLASSIFICATION DE FREIBURG :

Permettant de décrire l'aspect macroscopique des lésions de GVH en endoscopie digestive.

GRADE 1	Pas de lésion
GRADE 2	Érythème ponctiforme, lésion ahptoïde initiale
GRADE 3	Lésion ahptoïde crohn-like ou érosion focale
GRADE 4	Ulcération complète avec muscularis mucosa mise à nue

2) CLASSIFICATION DE DINDO-CLAVIEN DES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES :

Grade	Définition
I	Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.
IIIa	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique. Sans anesthésie générale.
IIIb	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique. Sous anesthésie générale.
IVa	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs avec la défaillance d'un organe.

IVb	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs avec une défaillance multi- viscérale.
V	Décès.

3) INFECTION A ENTEROBACTERIES :

Voici une liste non-exhaustive des entérobactéries :

GENRE	ESPECE
Escherichia	E .Coli
Shigelia	S. dysenteriae, S. sonnei, S. boydii, S.flexnerii
Salmonella	S.typhi, paratyphi A,B,C ...
Klebsiella	K. pneumoniae, K. oxycota...
Enterobacter	E. cloacae, E. aerogenes...
Serratia	S marcescens
Proteus	P. mirabilis, P. vulgaris
Providentia	P. rettgeni, P. stuartii
Morganella	M. morganii
Citrobacter	C. freundii
Hafnia	H. alvei
Yersinia	Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis

4) TABLEAU DE COMPARAISON DES MALADES (Tableau 7) :

Comparaison de nos données avec une autre série évaluant la place de la chirurgie dans les GVHd graves.

	Irani et al. N (%)	Étude Lilloise N (%)
Nombre de patients greffés CSH	2605	1295
- Nombre de GVH sévère	63 (3)	55 (3,36)
- Stade 3	18 (28,6)	14 (27,5)
- Stade 4	45 (71,4)	37 (72,5)
Taux de mortalité	52 (83)	45 (90)
Durée médiane apparition de la GVH digestive (en jours)	23	30
Durée médiane de survie par rapport à la GVH (en jours)	85	67

Tableau 7 : Comparaison des résultats entre notre série lilloise et la série d'Irani et al.

AUTEUR : KHODR JUSTINE

Date de Soutenance : 08/06/2019

Titre de la Thèse : Évaluation de l'intérêt d'une dérivation digestive chez les patients atteints d'une GVH digestive grave

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Thèse de docteur en médecine

DES + spécialité : Chirurgie générale et digestive

Mots-clés : GVH-GVH digestive-Chirurgie-Stomie-Corticorésistance-Réfractaire

Résumé :

INTRODUCTION : La GVH est une complication majeure post greffe de CSH. Le tube digestif est fréquemment atteint avec une prédominance des lésions sur le grêle distal, le caecum et le colon ascendant. L'atteinte digestive est classée en 4 stades avec une mortalité plus importante en cas de stade 3 et 4. La première ligne de traitement est la corticothérapie avec une corticorésistance dans 50 % des cas et un pronostic sombre associé. Aucune étude ne s'intéresse à la place de la stomie de dérivation en amont des lésions de GVH. L'objectif de notre étude a été d'évaluer sur la survie à 1 an, l'intérêt d'une stomie de dérivation chez les patients atteints d'une GVH digestive de stade 3 ou 4 et corticorésistante.

METHODE : Nous avons inclus tous les malades ayant présenté une GVH digestive de stade 3 ou 4 et corticorésistante au CHRU de Lille en comparant les malades opérés d'une stomie de décharge aux malades non opérés. Le critère de jugement principal était la survie à 1 an. Les critères secondaires étaient la description des malades opérés, la survie à 2 ans et les décès d'une complication digestive.

RESULTATS : Du 1^{er} aout 2004 au 1^{er} janvier 2019, 1295 malades ont bénéficié d'une greffe de CSH, 55 ont développé une GVH digestive sévère corticorésistante, 13 patients ont bénéficié d'une stomie de dérivation et 38 patients ont bénéficié d'un traitement médical seul. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes sur le stade de la GVH digestive. Concernant le critère de jugement principal, la survie à 1 an était plus élevée dans le groupe des patients opérés (46 % vs 5 %, p = 0,0004). Les indications opératoires étaient un syndrome occlusif dans 4 cas et une aggravation des symptômes sous traitements immunosuppresseurs (augmentation de la diarrhée, hémorragie digestive, infection) dans 9 cas. La stomie était réalisée en moyenne à 66 jours de la GVH. La survie à 2 an était plus élevée chez les patients opérés (31 % vs 3 %, p = 0,0015). Il y avait plus de décès par complications digestives chez les patients opérés (46 % vs 31 %, p = 0,182).

CONCLUSION : Chez les patients atteints d'une GVH digestive de stade 3 ou 4, corticorésistante, l'amélioration de la survie à 1 an par une stomie de dérivation suggère de discuter la chirurgie chaque fois que l'état du patient et l'atteinte digestive le permettent.

Composition du Jury :

Président : Pr PRUVOT

Assesseurs : Pr SEGUY, Dr MAGRO

Directeur de thèse : Pr ZERBIB