

Atteintes hépatiques de l'allogreffé de moelle osseuse

Dr O. Gorla
CHU de Rouen
Juin 2016

Introduction

- 80% des allogreffés de MO ont une atteinte hépatique
- Une complication hépatique serait à l'origine de 15% de la mortalité de ces malades

Norvell JP, Transplantation Review 2015

- L'ictère est associé à un risque accru de mortalité chez ces malades
 - ↑bili entre 4 et 7 mg/dl durant les 100 jours qui suivent l'allogreffe est associée à un risque de mortalité à 50% à J200
 - ↑bili >10 mg/dl durant les 100 jours qui suivent l'allogreffe est associée à un risque de mortalité à 79% à J200
 - Quelle que soit la cause de l'ictère, SOS, GVH, cholestase du sepsis, insuff rénale...

Cooley TA, Hepatology 2005

- Complications précoces/tardives

Atteintes hépatiques de l'allogreffé de MO

Précoces

- Toxicité médicamenteuse: chimiothérapie myéloablatrice; immunosuppresseurs forte posologie tels ciclo, MTX; antifongiques, antibiotiques
- **SOS**
- Cholestase liée au sepsis
- **GVH aiguë**
- Hépatite hypoxique

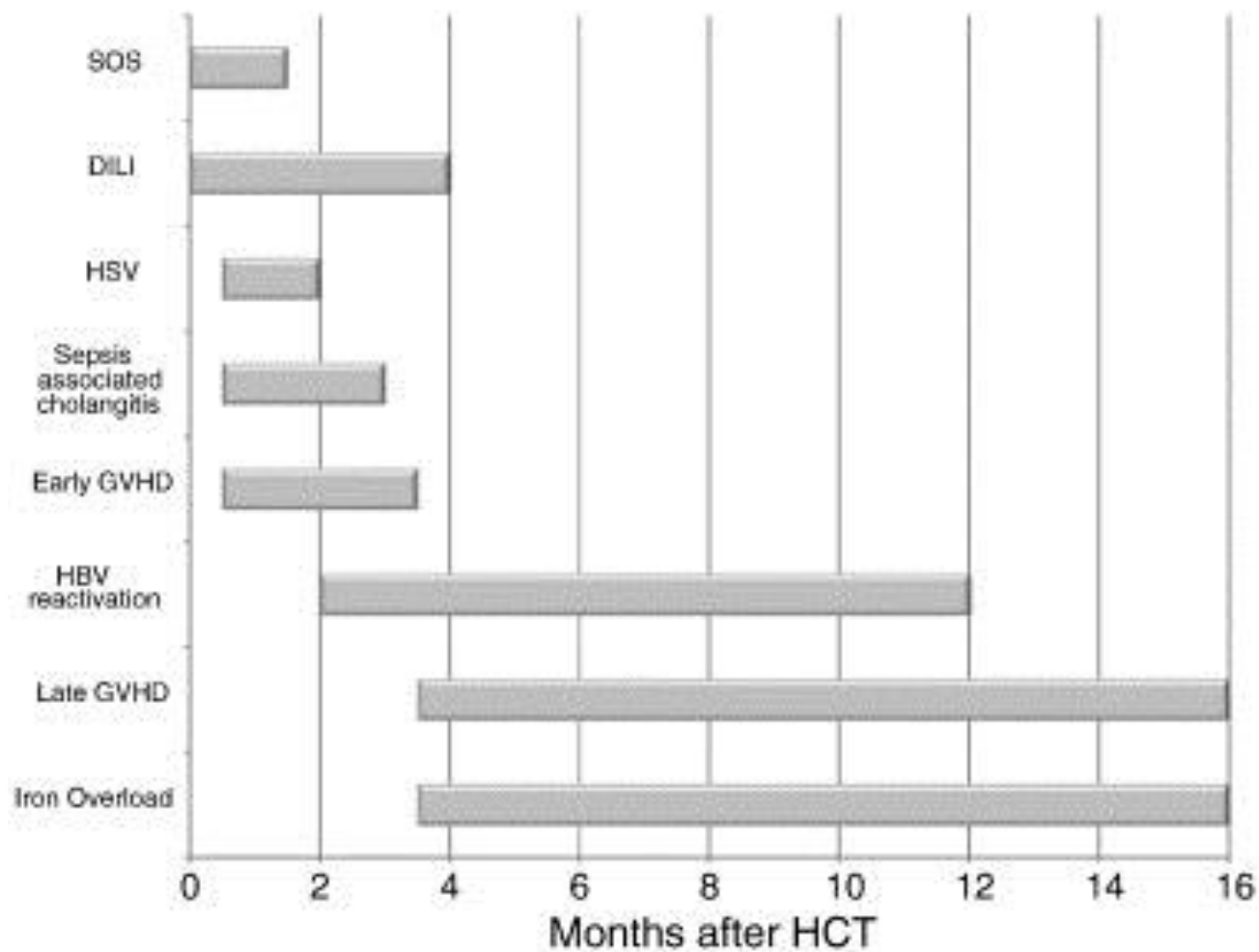
Précoces ou tardives

- Toxicité médicamenteuse
- **GVH**
- Infections
 - Virus: VHB, VHC, VHE, adénovirus, HSV, CMV, EBV, VZV, HHV6
 - Infections bactériennes
 - Infections fongiques
- Surcharge en fer

Complications hépatiques tardives de l'allogreffé de MO

- Surcharge en fer
- Sd métabolique
- HNR
- HNF
- Cirrhose
- Tumeurs du foie
- Lithiase biliaire

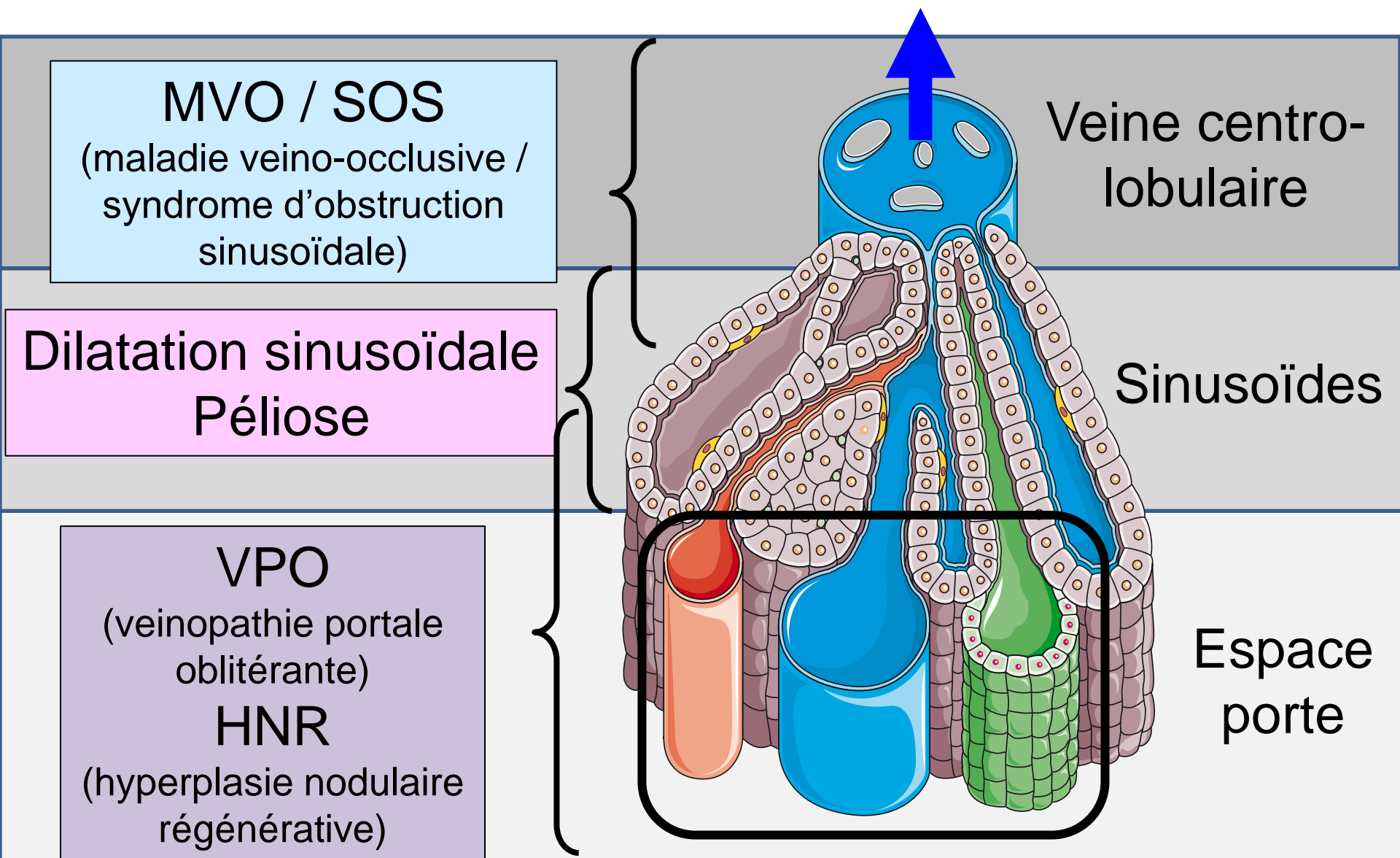
Chronologie des complications hépatiques après l'allogreffe de MO



Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale = maladie veino occlusive

Occlusion Non thrombotique toxique des
sinusoïdes +/- VCL

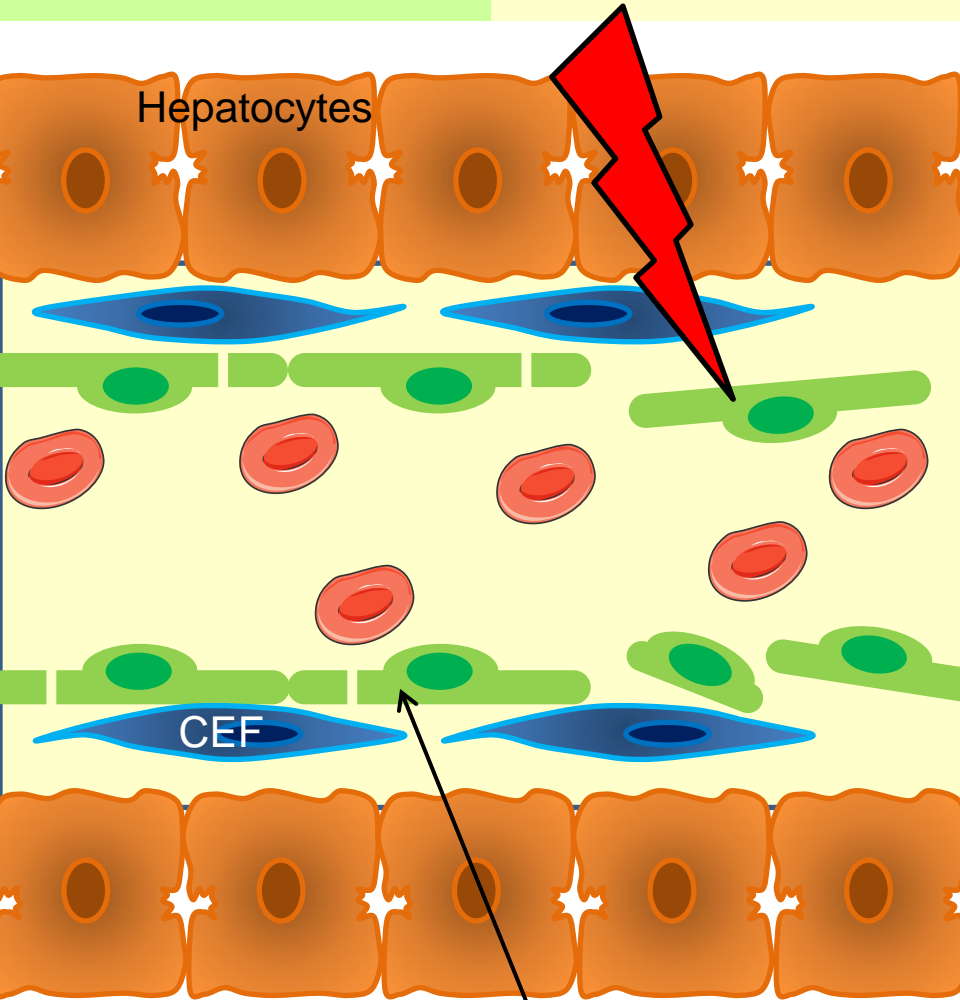
Atteintes des petits vaisseaux hépatiques



SOS / MVO : mécanisme

Sinusoïde normal

Atteinte des CES

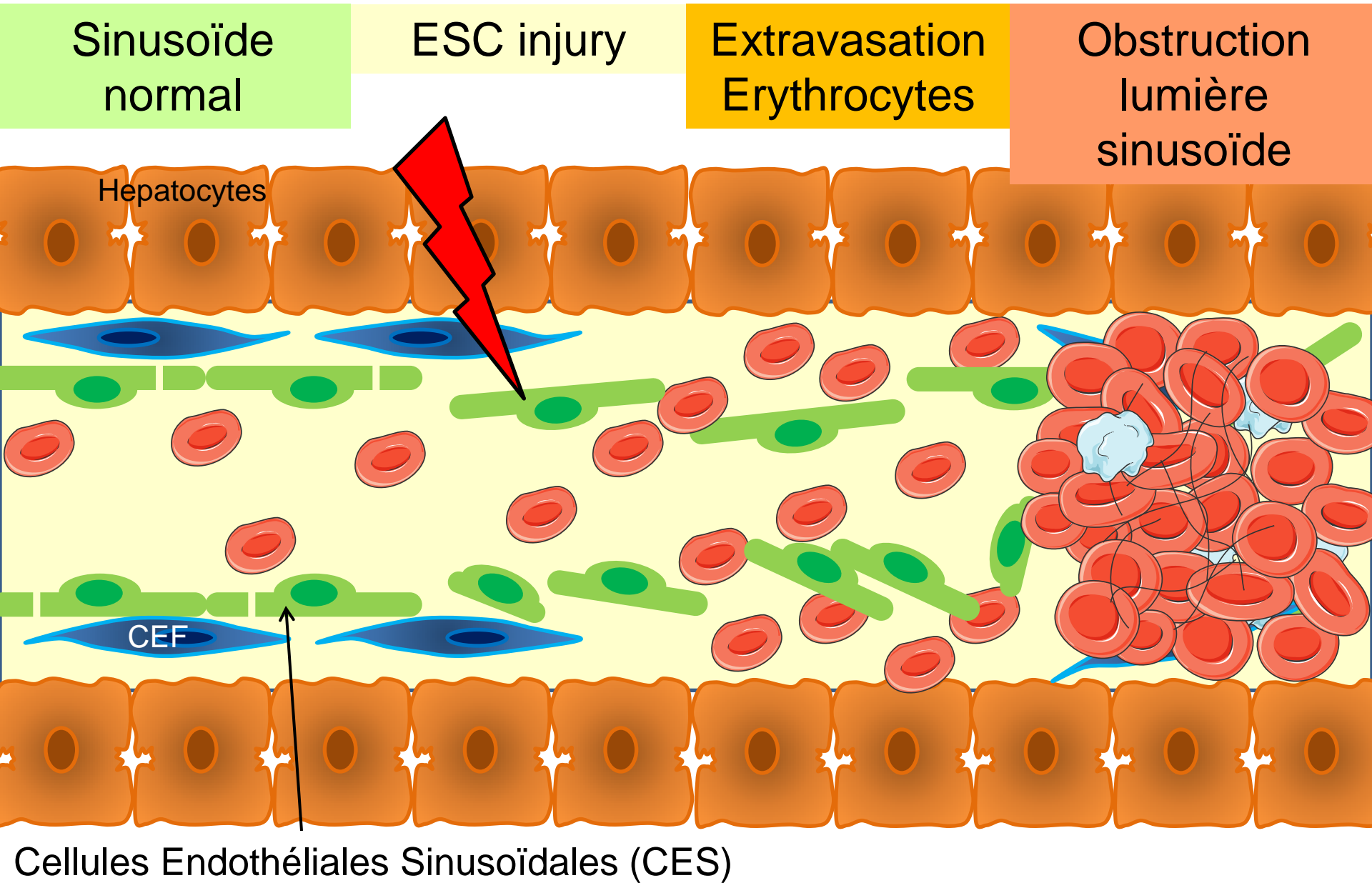


- **Conditionnement de greffe de moelle** : busulfan, cyclophosphamide, irradiation, ...
- **Chimiothérapies** : oxaliplatine
- **Immunosuppresseurs** : Azathioprine, 6-Thioguanine
- **Tisanes**

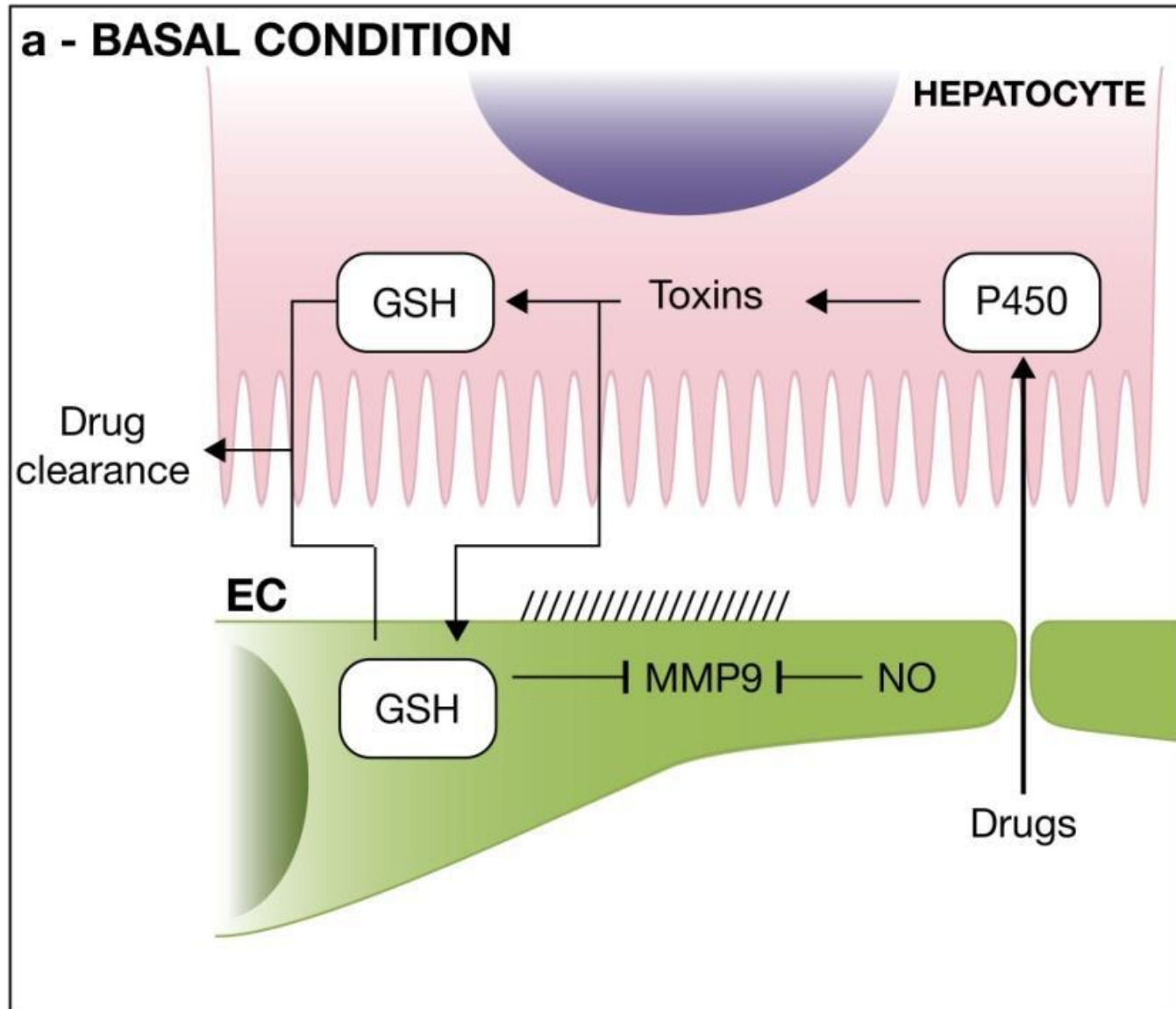
Cellules Endothéliales Sinusoïdales (CES)

DeLeve *et al.*, Hepatology, 2009

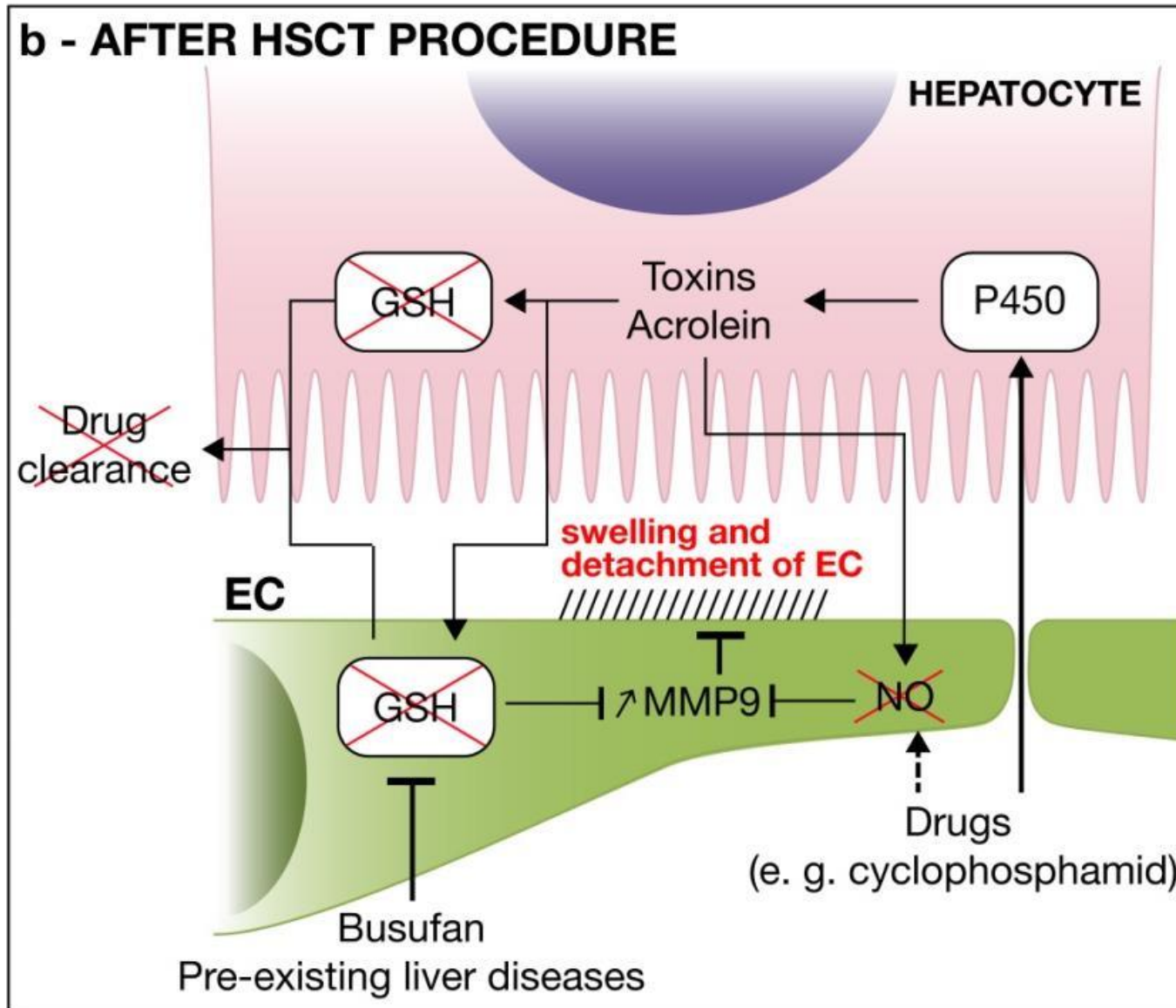
SOS / MVO : mécanisme



SOS / MVO : mécanisme



SOS / MVO : mécanisme



Causes de SOS / MVO

Alcaloïdes de Pyrrolizidine
senecio tea, crotalaria

6-Mercaptopurine

6-Thioguanine

Actinomycin D

Azathioprine

Busulfan*

Cytosine arabinoside
Cyclophosphamide*

Dacarbazine

Gemtuzumab-
ozogamicin

Melphalan*

Oxaliplatin

Urethane

Greffe de moelle

- Cause la plus fréquente de SOS en occident
- Conséquence du conditionnement myéloablatif
- Incidence globale $\approx 10\%$ (de 0 à 50%)
- Allogreffe > Autogreffe

Facteurs de risque SOS / VOD

Facteurs pré-greffe MO

Facteurs liés à la greffe

Dysfonction hépatique
antérieure

Hépatite C

Greffe de cellules souches
antérieure

Irradiation antérieure

Age avancé

Protocoles de conditionnement
à forte dose

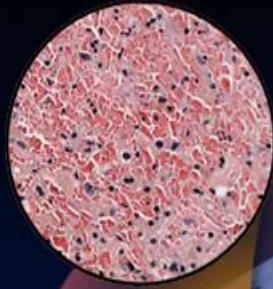
Allogreffe > autogreffe

Conditionnement comportant du
Busulfan®

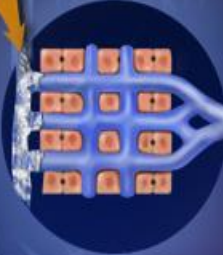
Irradiation corporelle totale >13
Gy

Cyclophosphamide
(polymorphisme métabolisme)

SOS / MVO : clinique tardive



↗ Pression
sinusoïdale



Hépatomégalie

Dysfonction hépatique
Ictère

Ascite
Prise de poids

Hypertension portale post sinusoidale

Diagnostic précoce

- Contexte:
 - Suites précoces greffe de moelle, conditionnement
 - Terrain favorisant: enfants, hépatopathie chronique
- élévation des transaminases, cholestase, thrombopénie persistante
- Prise de poids, ascite minime à l'échographie ou signes d'HTP
- Si ascite: éliminer cardiopathie et infiltration tumorale

Manifestations

Critères Seattle

Critères Baltimore

2 des 3 critères délai 20 jours après greffe

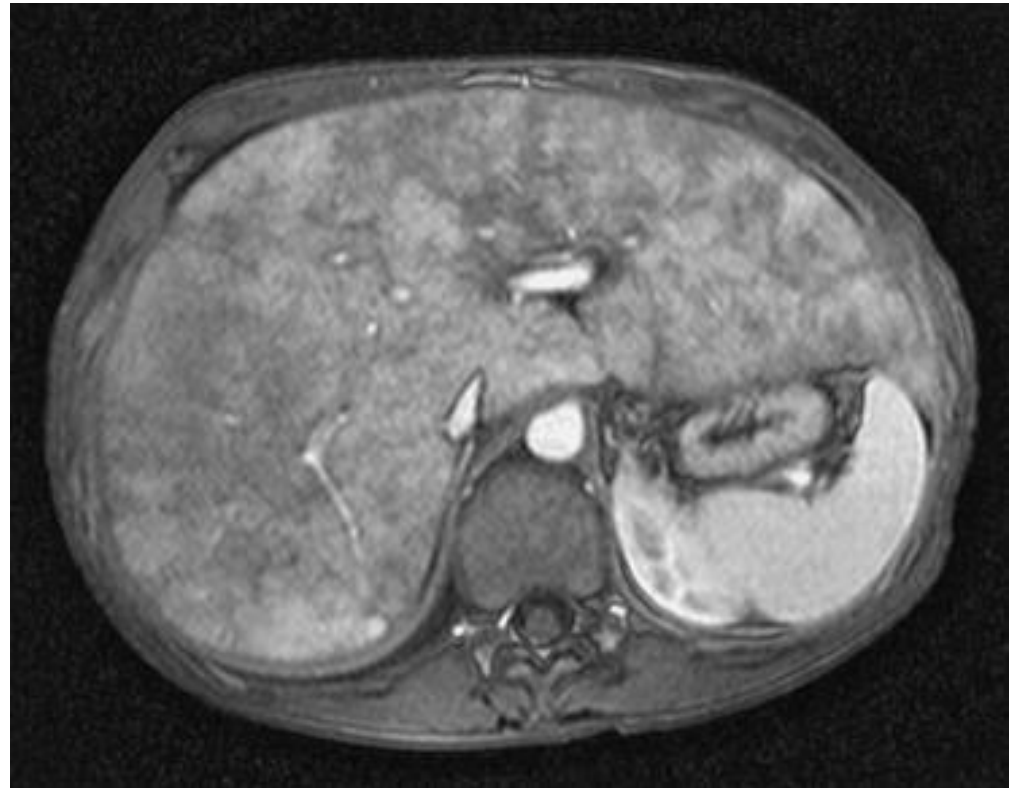
Hyperbilirubinémie + 2 autres critères

- Bilirubine $>34.2 \mu\text{mol/l}$
- Hépatomégalie ou hépatalgie
- $>2\%$ prise poids (rétention hydrosodée)

- Bilirubine $>34.2 \mu\text{mol/l}$
- Hépatomégalie, Svt douloureuse
- $> 5\%$ prise de poids
- Ascite

Imagerie

- Ascite
- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Congestion

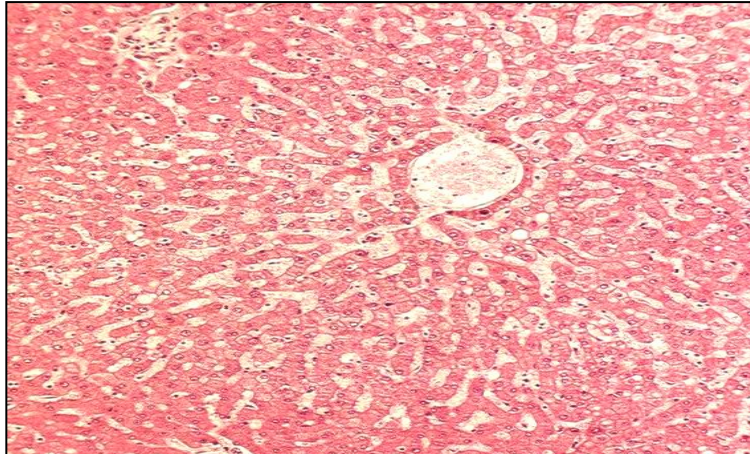


- HTP : reperméabilisation veine ombilicale, tronc porte élargi, flux modifié
- Élimine autres diagnostics

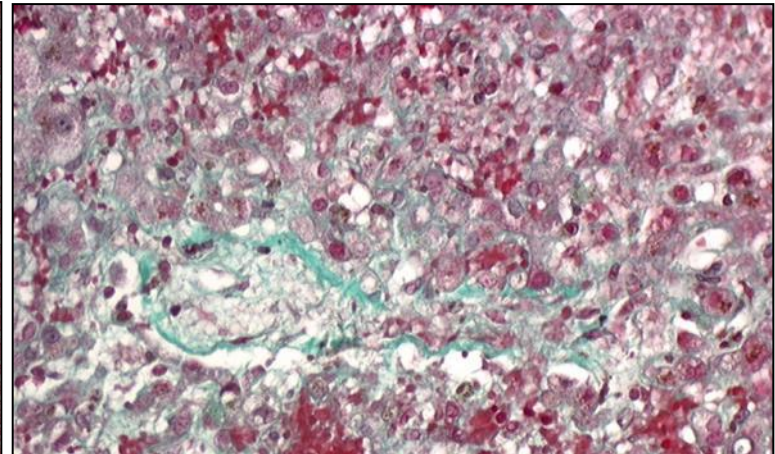
Biopsie hépatique

- Par voie transjugulaire
 - Ascite
 - Thrombopénie
 - Troubles de l'hémostase
- HVPG > 10 mm Hg « highly specific of SOS »
- Affirme le diagnostic et en écarte d'autres
- Complications: 7-18%

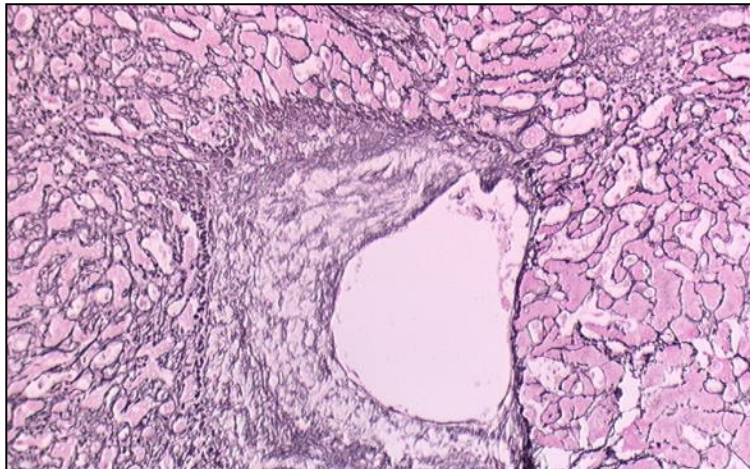
Biopsie hépatique



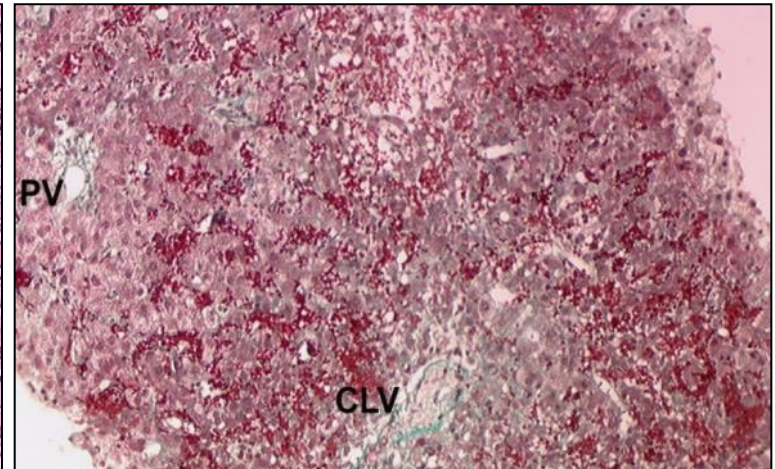
Dilatation sinusoidale péri-centrolobulaire



Fibrose péri-sinusoidale



Oblitération fibreuse de la VCL



Nécrose hémorragique

Pronostic

	Bénin	Modéré	Sévère
Prise de poids %	7 _± 3.5	10.1 _± 5.3	15.5 _± 9.2
Bilirubine(max) mg/dl	4.7 _± 2.9	7.9 _± 6.6	26 _± 15.2
%Oedèmes périphériques	23	70	85
% ascites	5	16	48
Mortalité J100 %	3	20	>80%

Carreras E, Blood 1998
Cohorte prospective européenne

Prévention du SOS

- Adapter conditionnement patients à risque
 - Antécédent de SOS après traitement par radiochimiothérapie.
 - Deuxième greffe de moelle avec conditionnement à visée myéloablative.
 - Hépatite, fibrose hépatique extensive et cirrhose
 - Busulfan mode d'administration
- Eviter le cyclophosphamide
- Eviter fortes doses et fractionner la radiothérapie

Prévention du SOS

- Défibrotide
 - Recommandé chez enfants à haut risque de SOS
 - 1 étude randomisée positive chez 356 enfants (12% des enfants traités ont développé SOS versus 20% dans le groupe contrôle à J30 $p=0,05$ mais pas de différence de mortalité
Corbacioglu, Lancet 2012
 - Chez l'adulte, bénéfique prévention SOS et SOS sévère: 1 étude non randomisée, groupe contrôle historique
Imran H, Bone Marrow Transplant 2006
- Pas de bénéfice prostaglandine E1, pentoxyfilline, Héparine?
Oui pour SOS modéré
- AUDC: études randomisées en faveur d'une ↓ ou = incidence SOS mais pas d'effet sur la mortalité
Dignan, Br J Haematol 2013

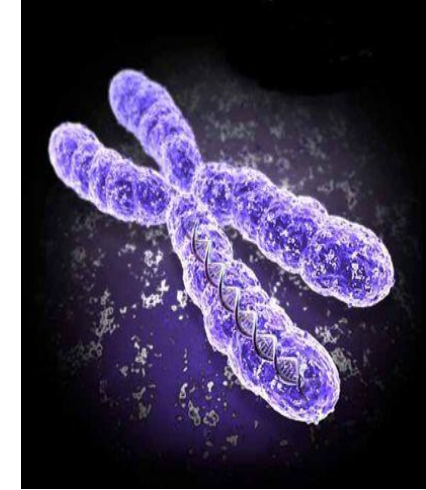
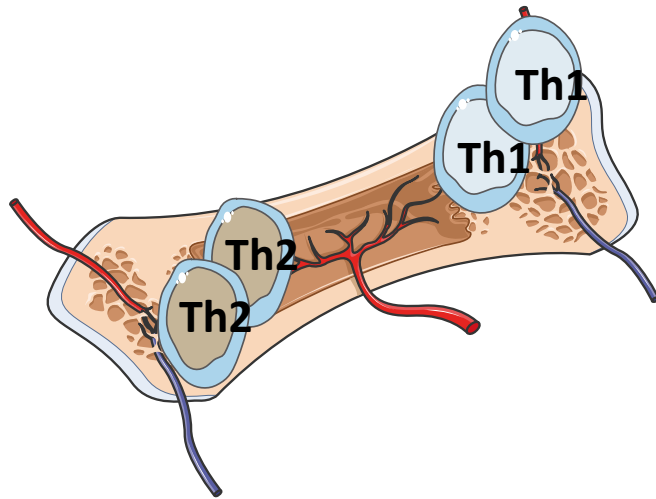
Traitement

- Symptomatique
- Défibrotide
 - polydeoxyribonucléotide (15-30 kd)
 - 25 mg/kg/jour, au moins 21 jours
 - Essai phase 3 multicentrique USA, groupe contrôle historique, SOS sévère avec défaillance multiviscérale:
 - Survie J+100 38% vs 25% [CI] 5,2-40,8, p=0,0109
 - Réponse complète à J+100 25,5% vs 12,5% [CI] 3,5-34,6, p=0,0160
 - Bonne tolérance, pas de surrisque hémorragique
 - Pas de recommandation en l'absence d'étude contrôlée, randomisée
- Thrombolyse : risques > bénéfiques

Traitement

- TIPS
 - Efficace sur l'ascite mais pas de bénéfice sur la survie
 - Mortalité immédiate 50%, tardive 40%
 - Détresse respiratoire post TIPS
- Transplantation hépatique: rares cas rapportés, possible si pronostic hématologique favorable

GVH



Présence de cellules immunocompétentes dans le greffon



**Conditionnement
Immunodépression**

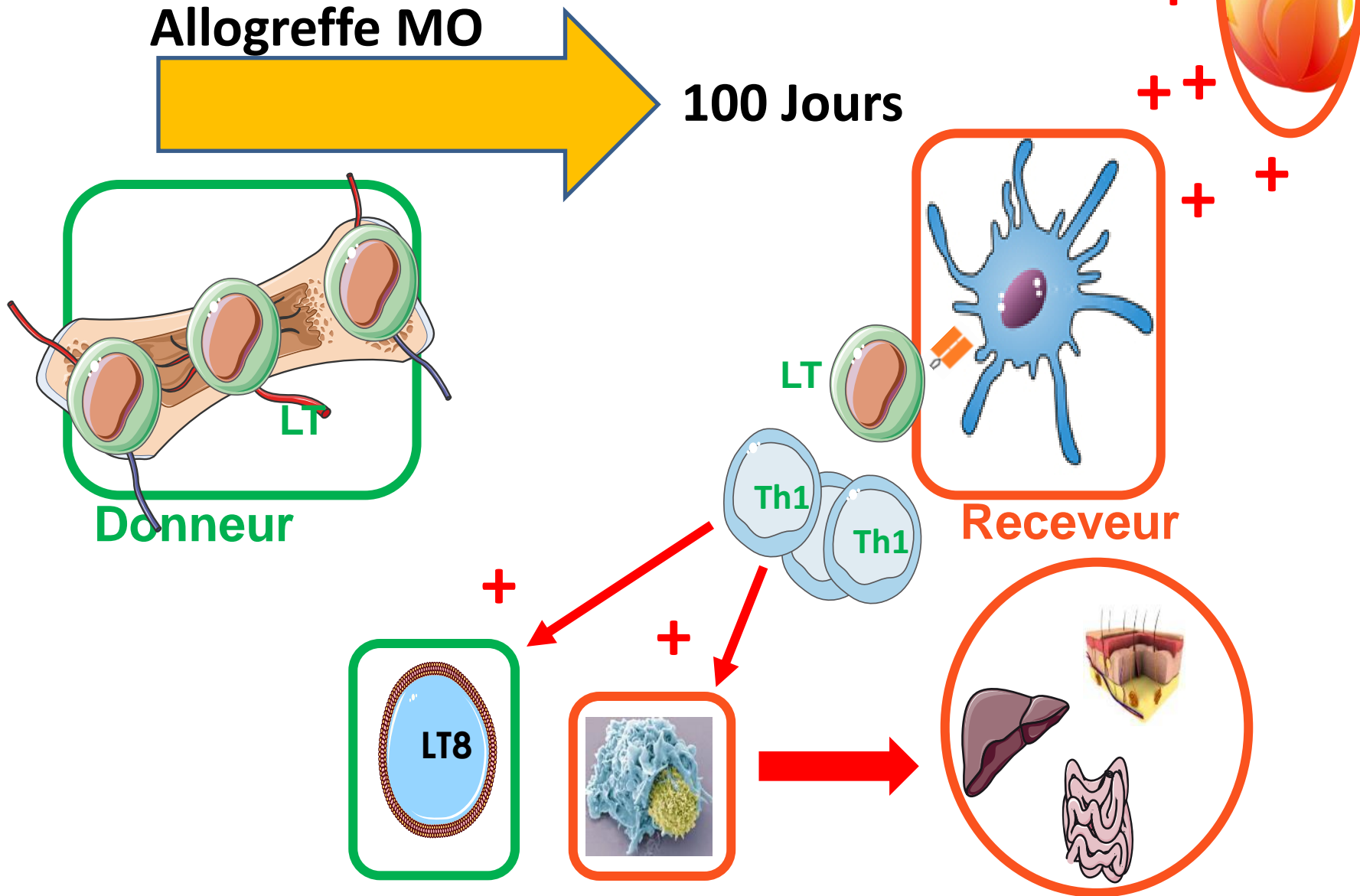
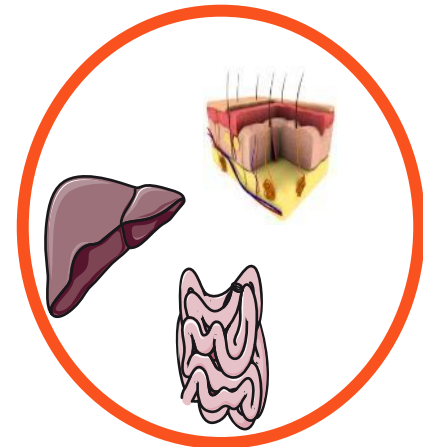
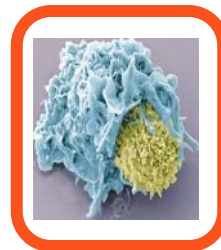
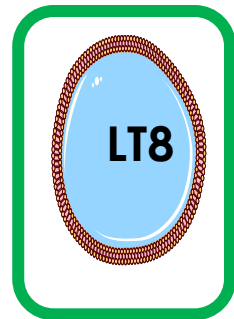
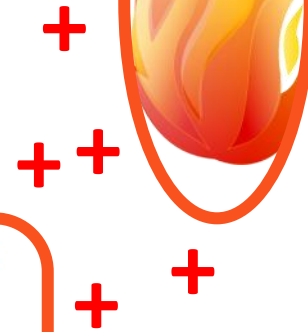
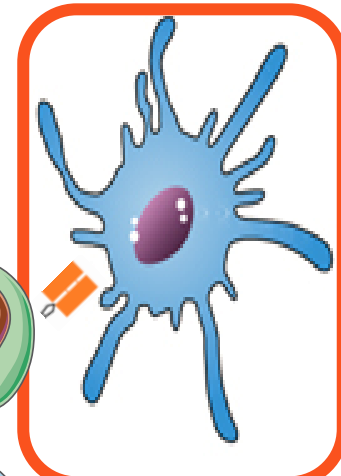
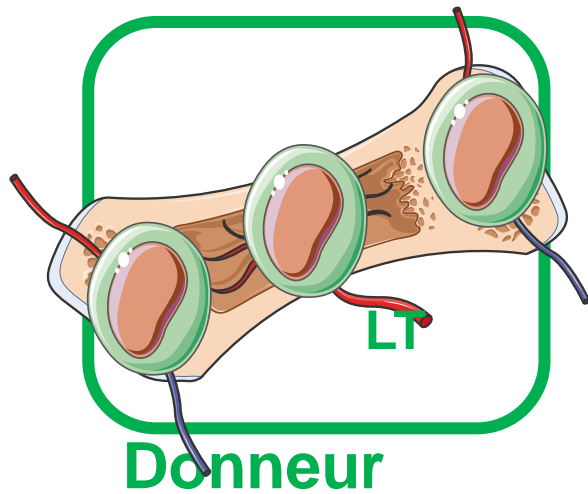
**Différences
d'histocompatibilité
entre donneur et receveur**

- la GVH chronique est plus fréquente
- en cas de greffe provenant d'un donneur non apparenté ou en cas de mismatch HLA
- Chez les receveurs plus âgés
- En cas d'ATCD de GVH aiguë

GVH aiguë

Allogreffe MO

100 Jours

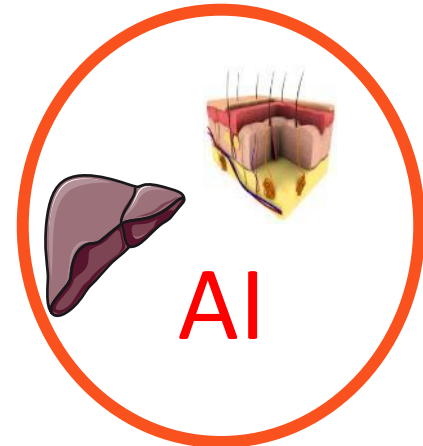
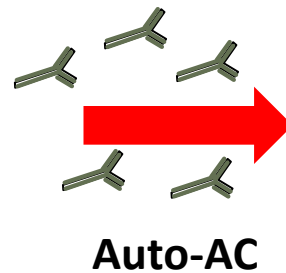
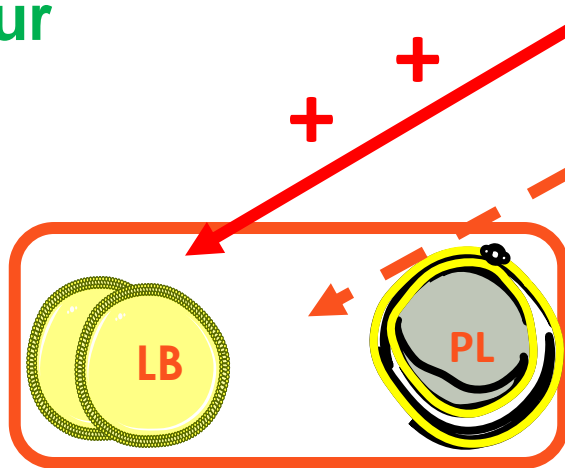
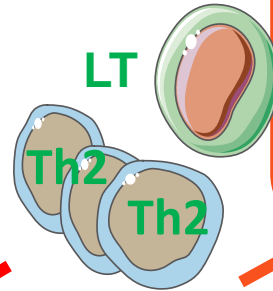
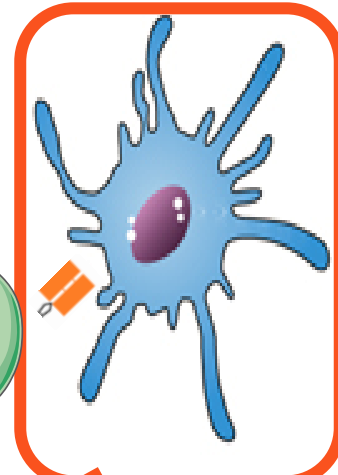
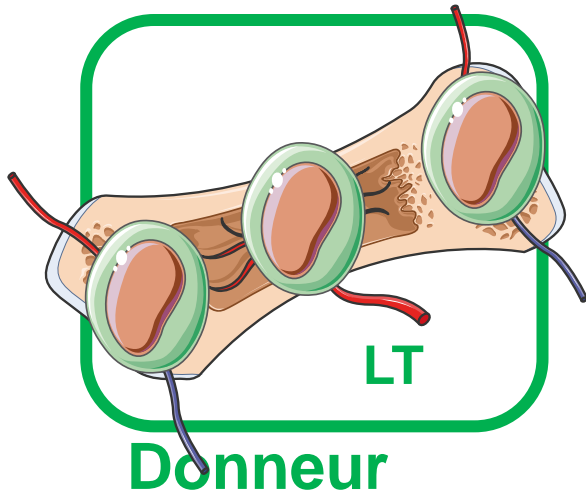


GVH chronique

Greffe MO



>100 Jours



+

+

+

+

GVH

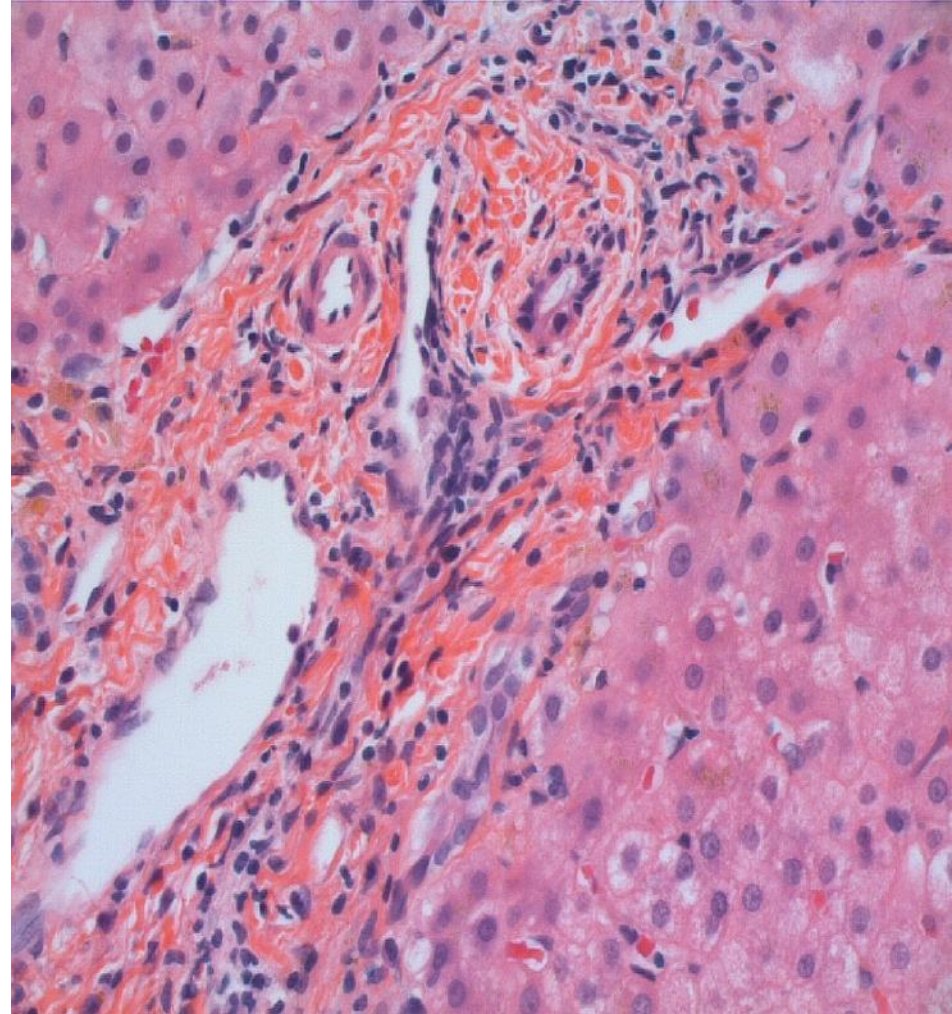
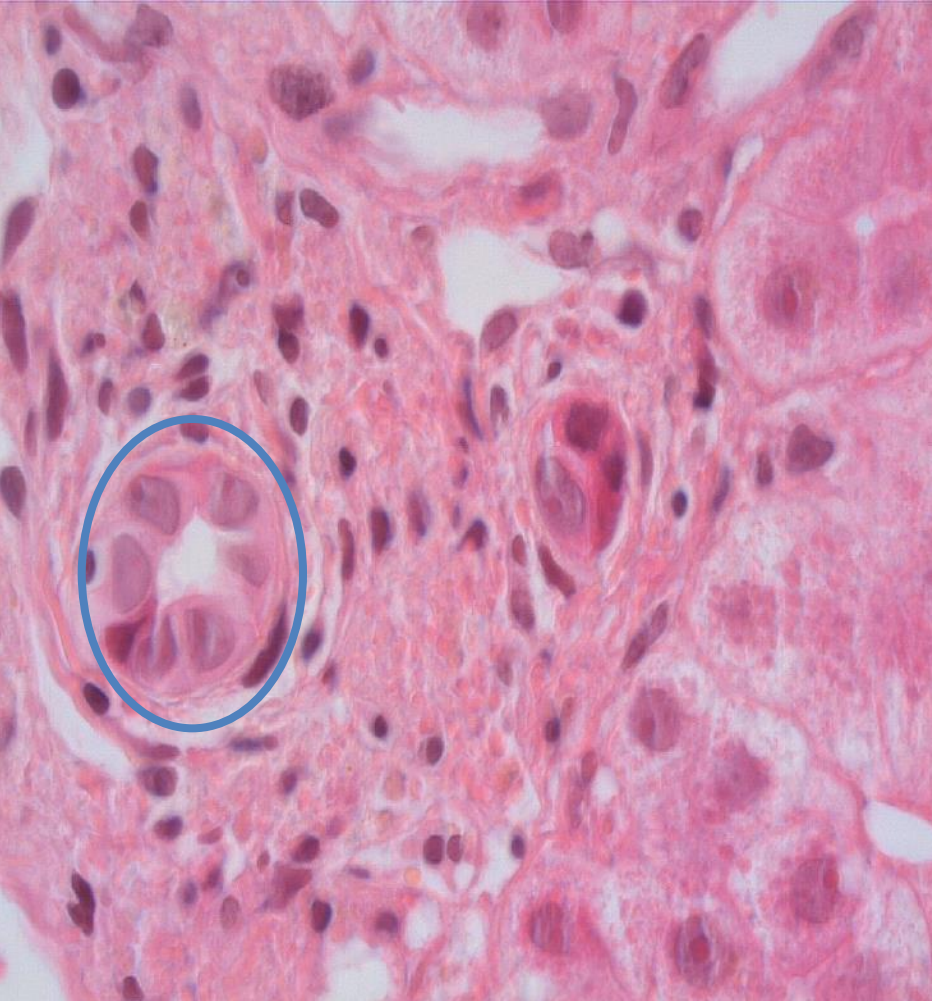
GVH aiguë

- <100 jours post allogreffe
- Atteint jusqu'à 70% des allogreffés, avec atteinte hépatique dans 50% des cas
- Rash cutané + diarrhée sécrétoire puis perturbations des tests hépatiques +/- au cours de la décroissance de l'IS
 - Le +svt ↑ P Alc et bili
 - Mais forme hépatitique possible transa > 10N

GVH chronique

- > 100 jours post allogreffe
- Atteint 60% des allogreffés dont 50% avec atteinte hépatique
- 80% cholestase mais forme hépatitique possible

Diagnostic: PBH: endothélite, infiltrat lymphocytaire des EP avec cholangite, +/- nécrose hépatocytes lame bordante, destruction des canaux biliaires



**1 - Cellule épithéliale bordant le canal biliaire
en apoptose**

2 - Canal biliaire

Apoptose biliaire et endothélite

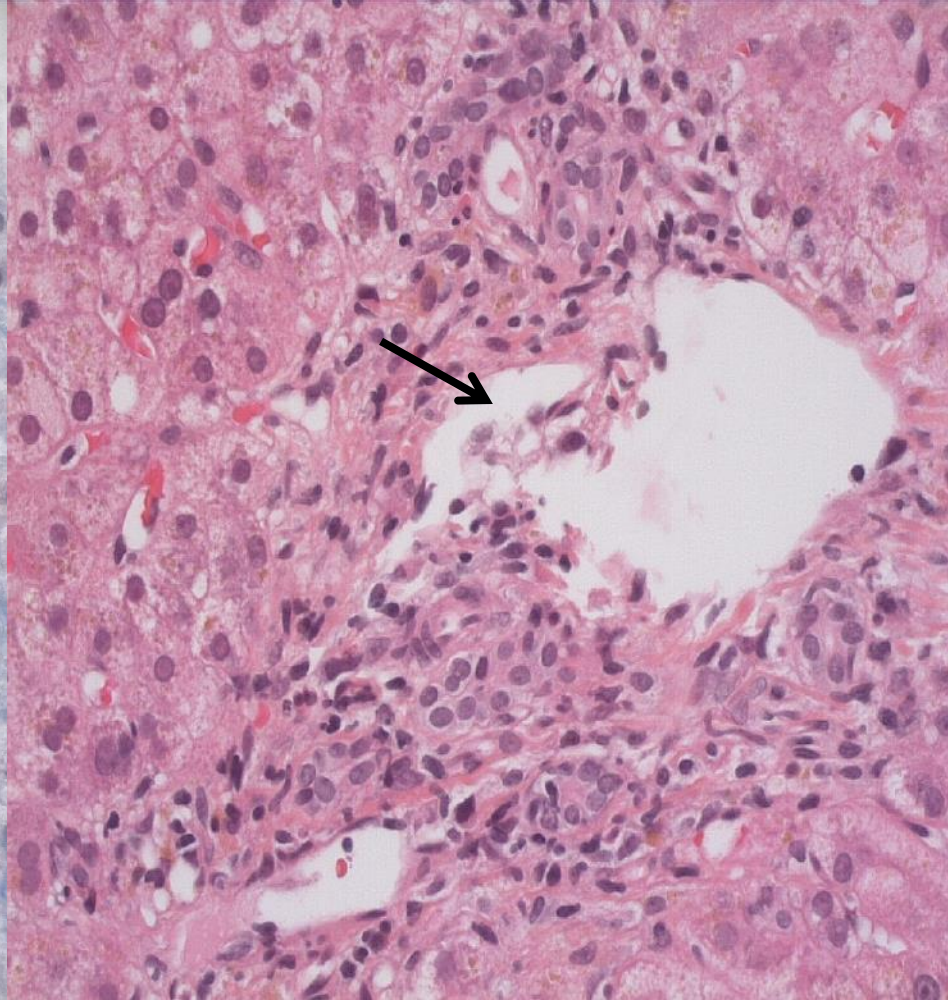
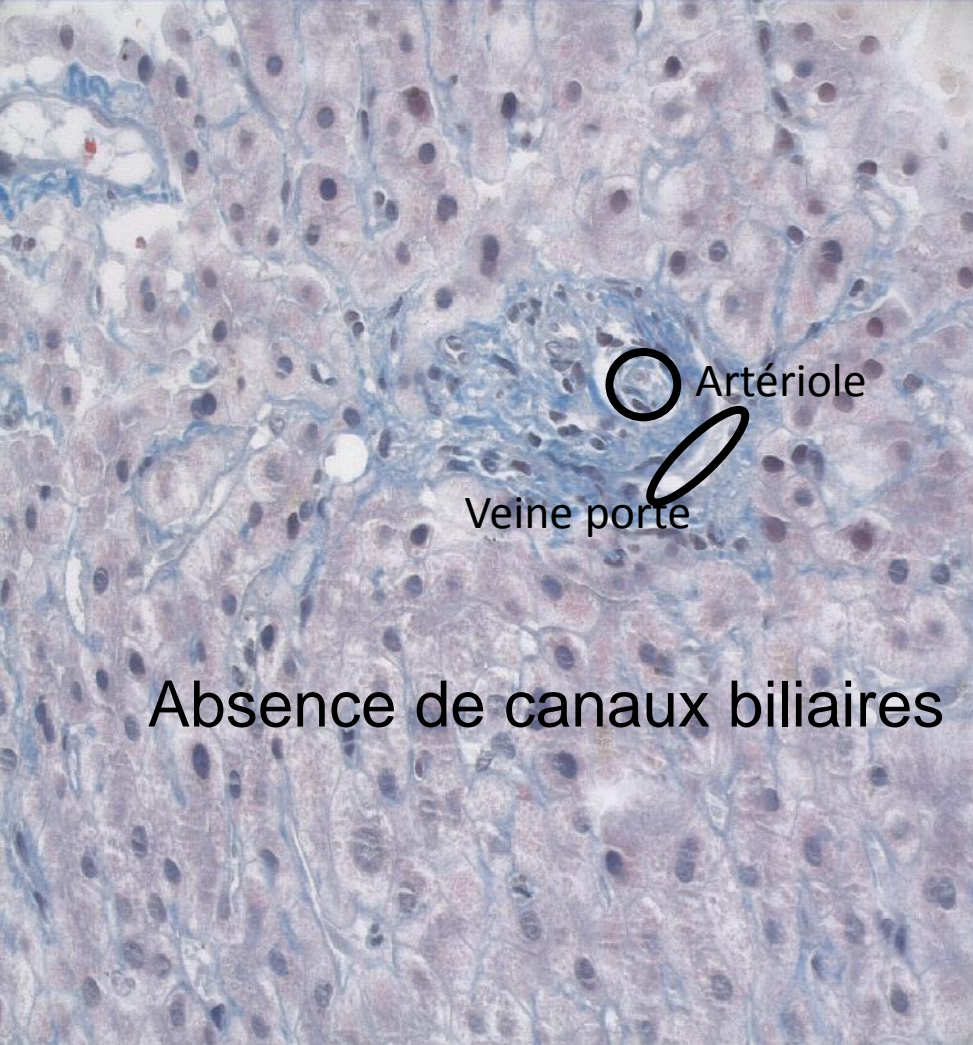
Courtesy Dr François Anatomopathologiste CHU de Rouen



Infiltration portale
lymphocytaire
péri biliaire
Atteinte de la lame bordante



Cholangite lymphocytaire : Destruction
épithéliale biliaire: cellule apoptotique, et
exocytose lymphocytaire



Ductopénie complète

Prolifération ductulaire
et endothélite

GVH

- Prévention systématique par traitement IS
- Intérêt possible d'une prophylaxie par AUCD 12-15mg/kg/j, 90 jours post allogreffe, diminution significative de la bilirubinémie, du taux de GVH sévère et amélioration significative de la survie à 10 ans

Conclusions: atteintes hépatiques chez l'allogreffé de MO

- Causes multiples et intriquées
- Rôle-clé de la biopsie hépatique
- SOS: baisse de l'incidence actuelle, grâce à l'adaptation de la nature et de l'intensité du conditionnement au terrain
- Diffusion des BPC auprès des hématologues concernant le dépistage et le traitement pré-emptif du VHB dans ce contexte et le risque de surcharge en fer