

Cholangiopathies du greffon

Pr Dominique Wendum
Service d'Anatomie Pathologique
Hôpital St Antoine

Greffes du foie en France

2010: 1092

2011: 1164

Période 1993-2010 : Survie à 1 an 84%

Survie à 5 ans 72,5%

Survie à 10 ans 62,4%

Complications biliaires : entre 10 % et 35 %

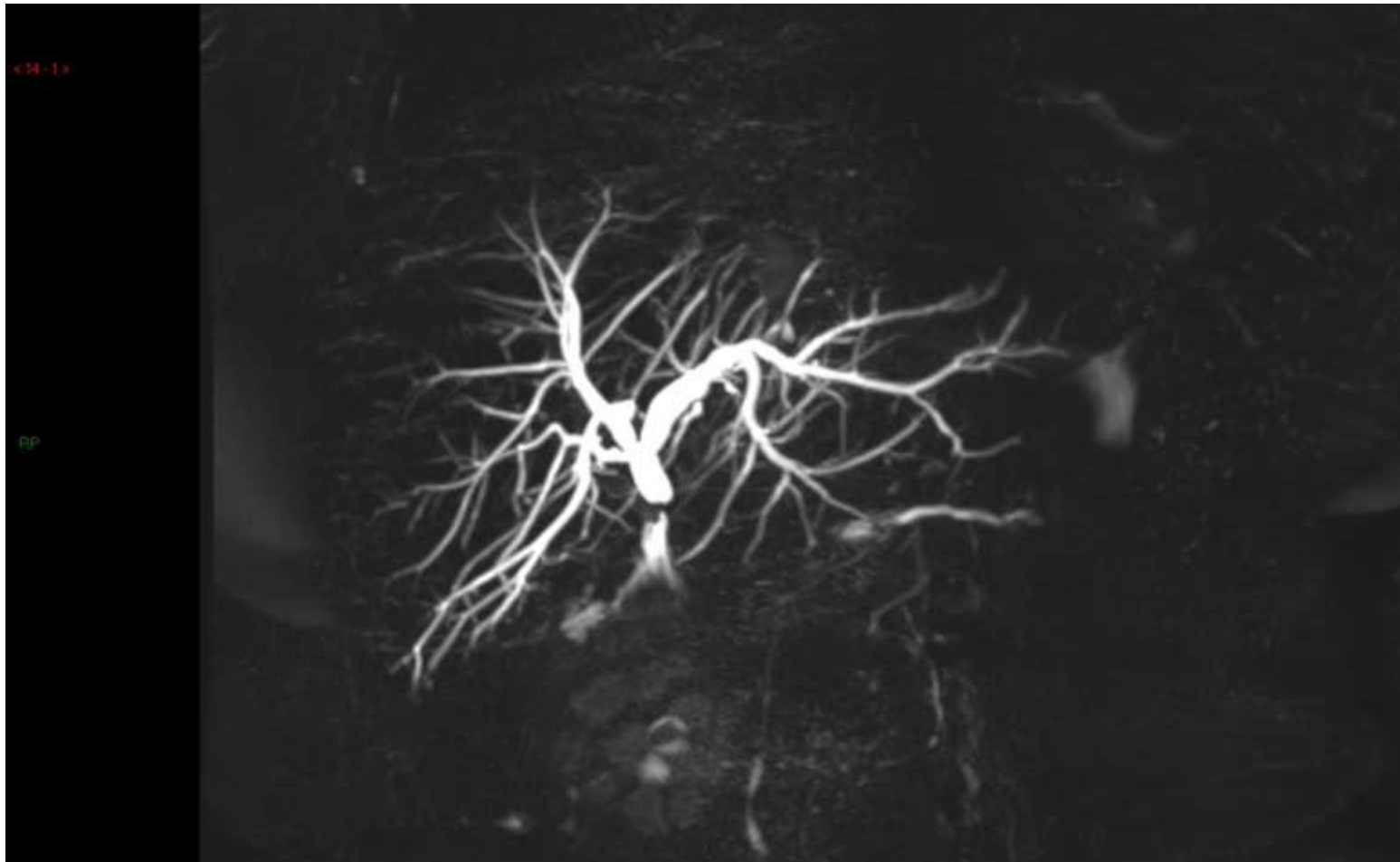
première cause de morbidité

perte du greffon dans 1 à 3%.

Transplantation du foie et complications biliaires

CAUSES	Techniques (chirurgicales) Thrombose artère hépatique Autres : récurrence CSP..... Cholangiopathie du greffon	
LOCALISATIONS	Anastomotiques	
	Non anastomotiques	VBEH, VBIH, les deux Diffus ou localisées
LÉSIONS	Nécrose (Fuites) Fibrose (Sténoses +/- dilatations)	Bilomes, dilatations, boue biliaire, calculs, infection des voies biliaires, abcès, cholangite sclérosante secondaire, cirrhose biliaire....

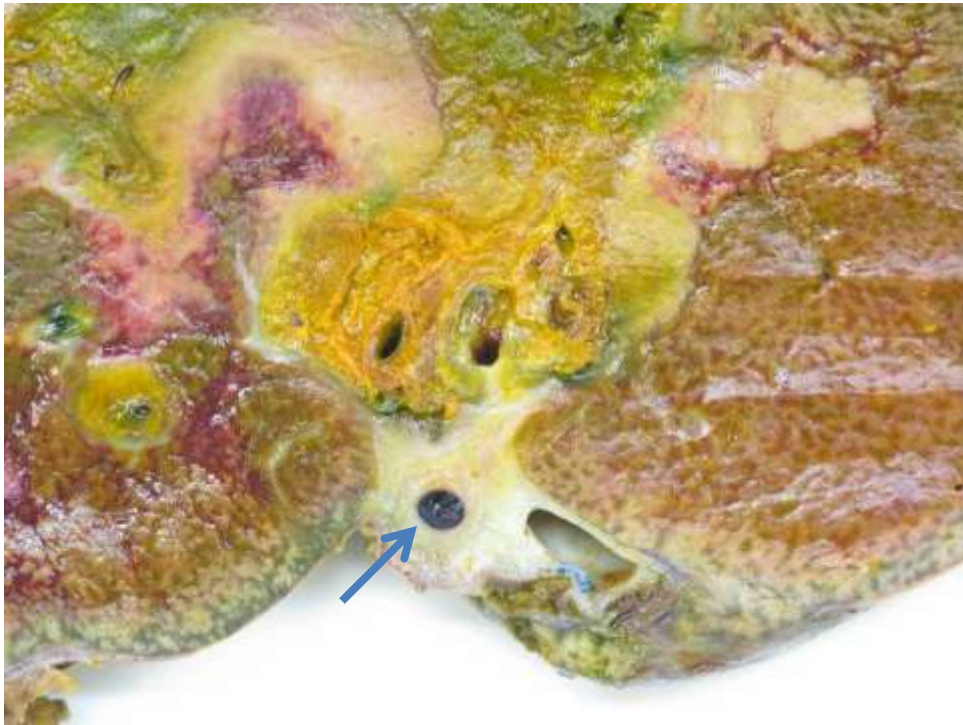
Sténose anastomotique



Thrombose artère hépatique

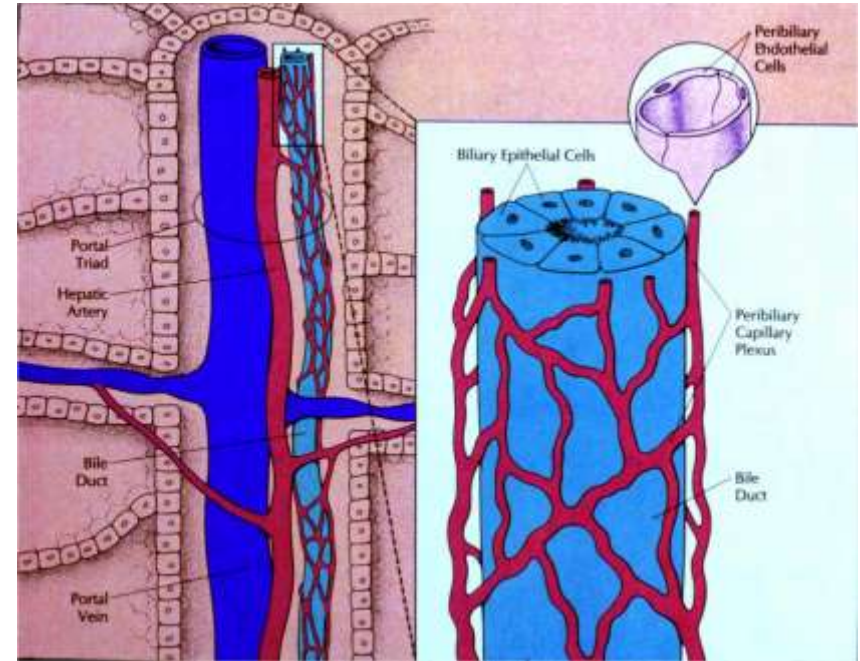
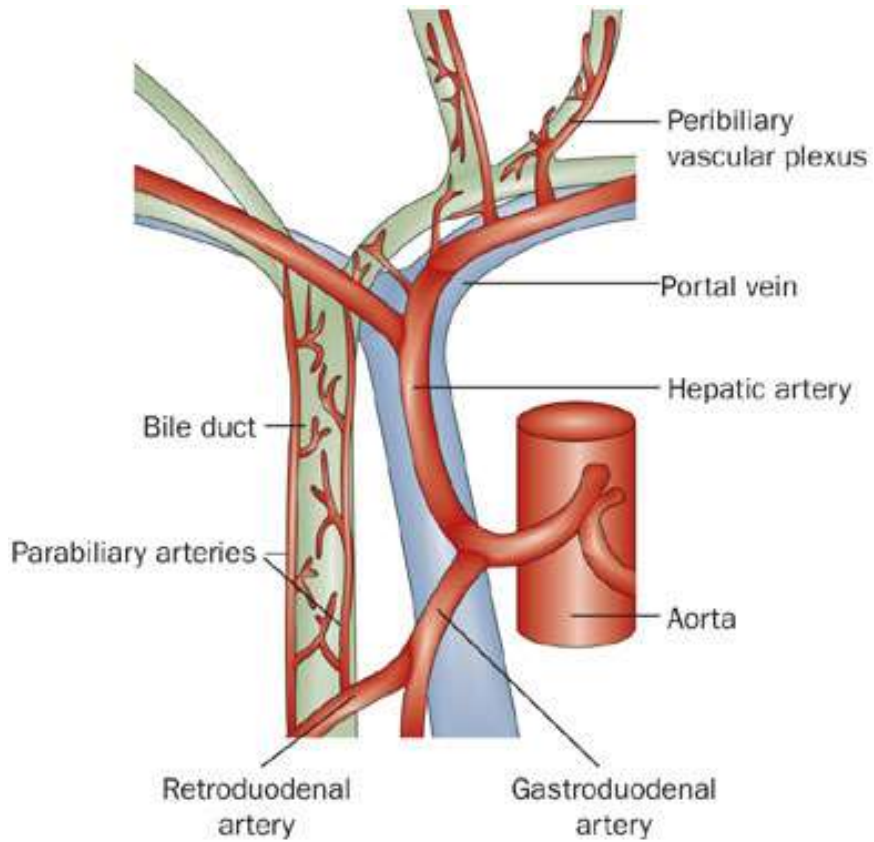
3 à 4% (adulte), le plus souvent précoce
(1/3 avant le premier mois, en général dans les 6 mois)

Nécrose des voies biliaires de grand calibre, parfois
nécrose hépatique



Mortalité globale environ
40 à 50%

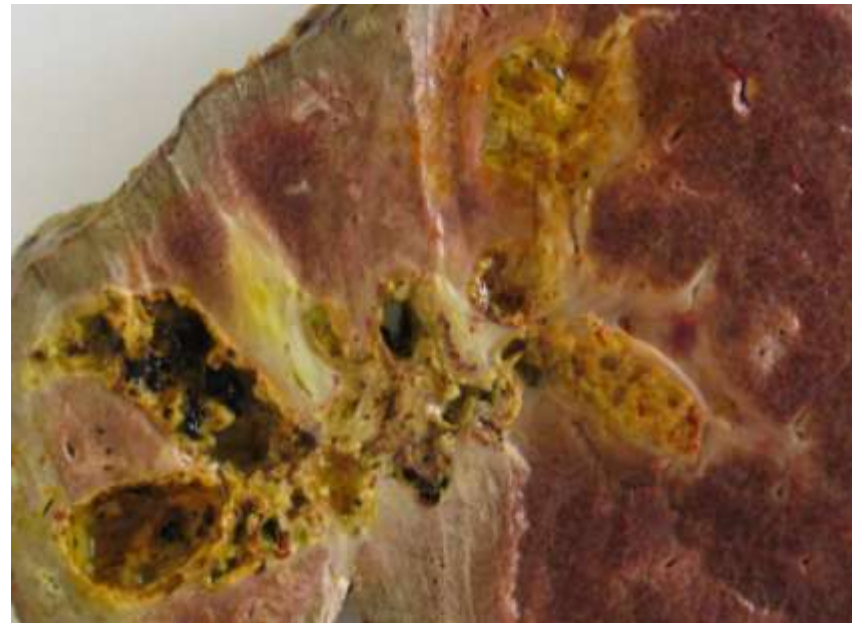
Nécessite souvent une
retransplantation

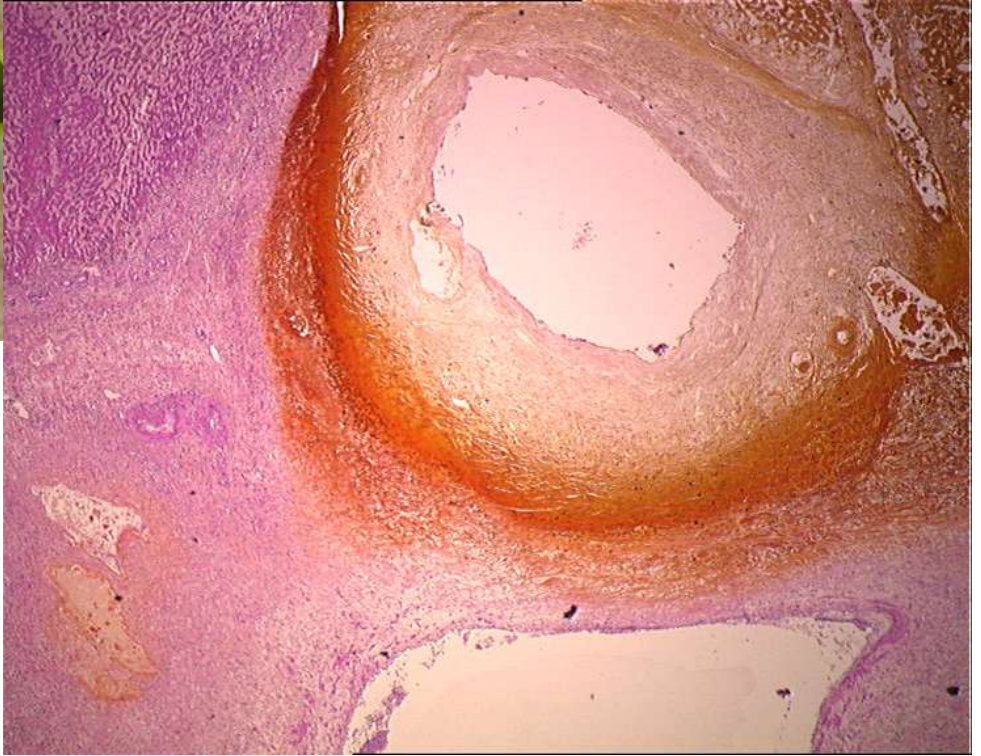
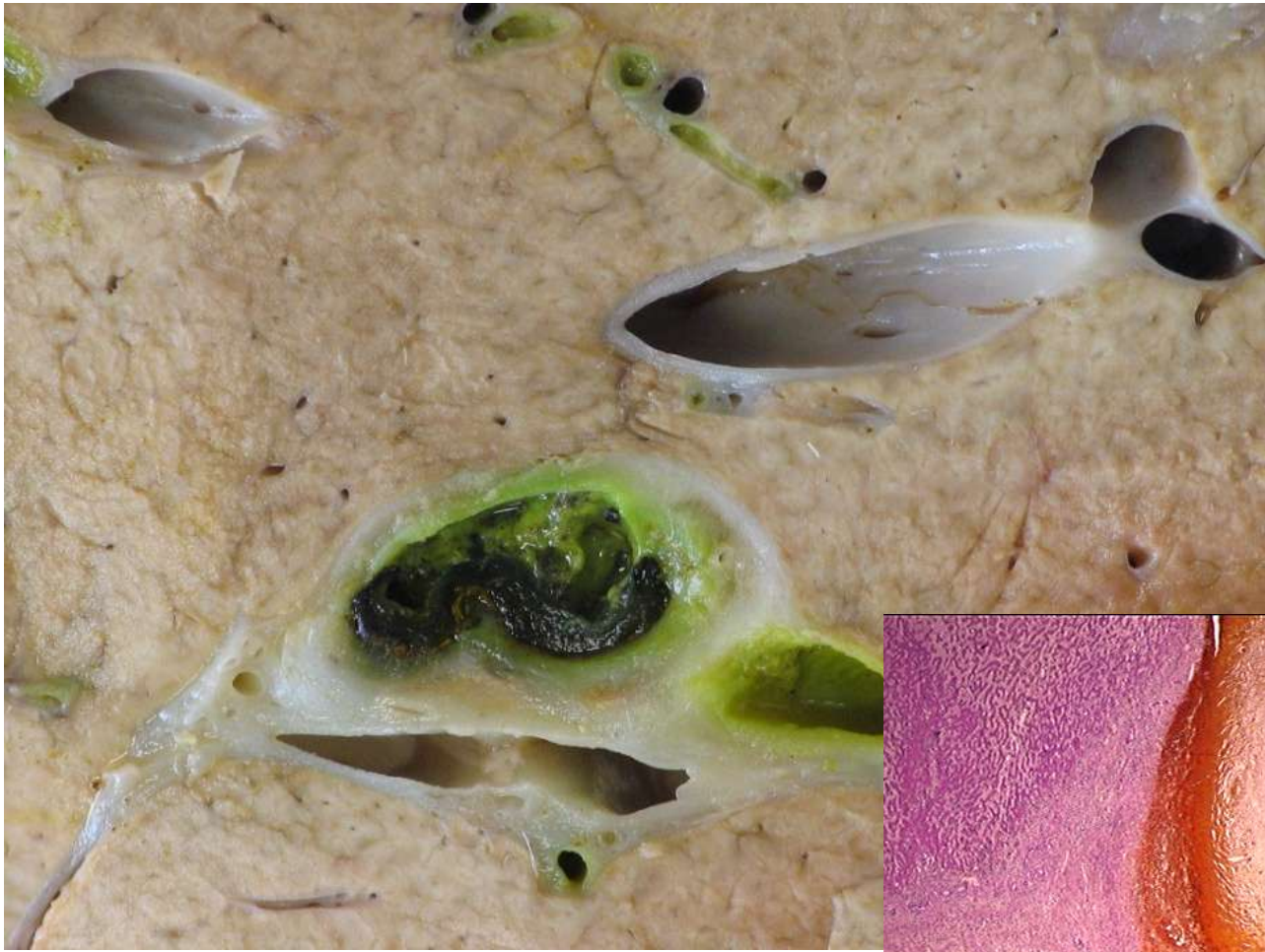


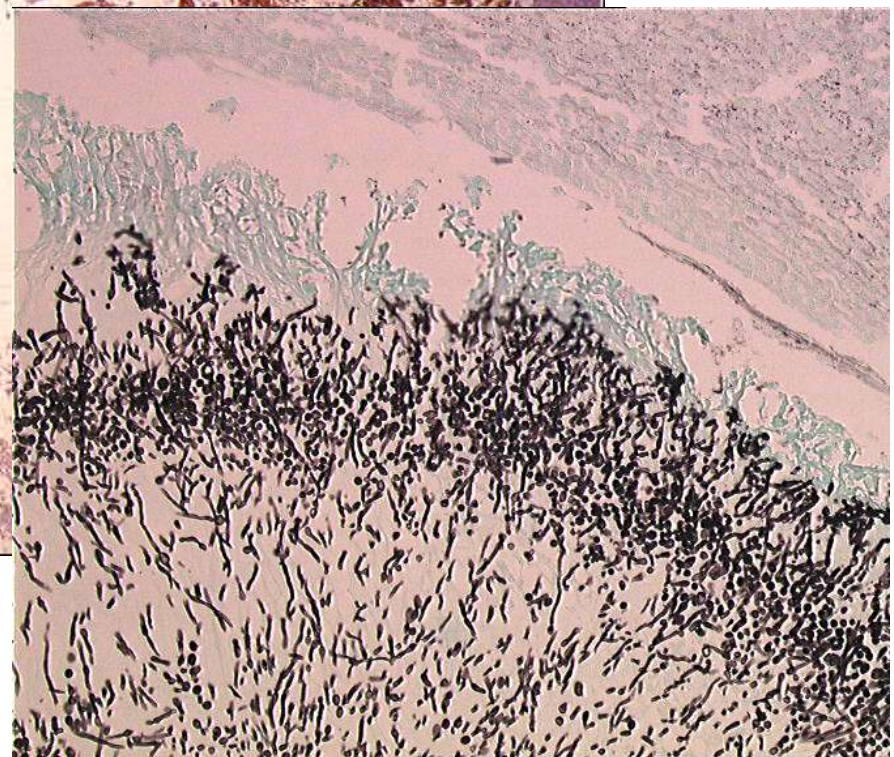
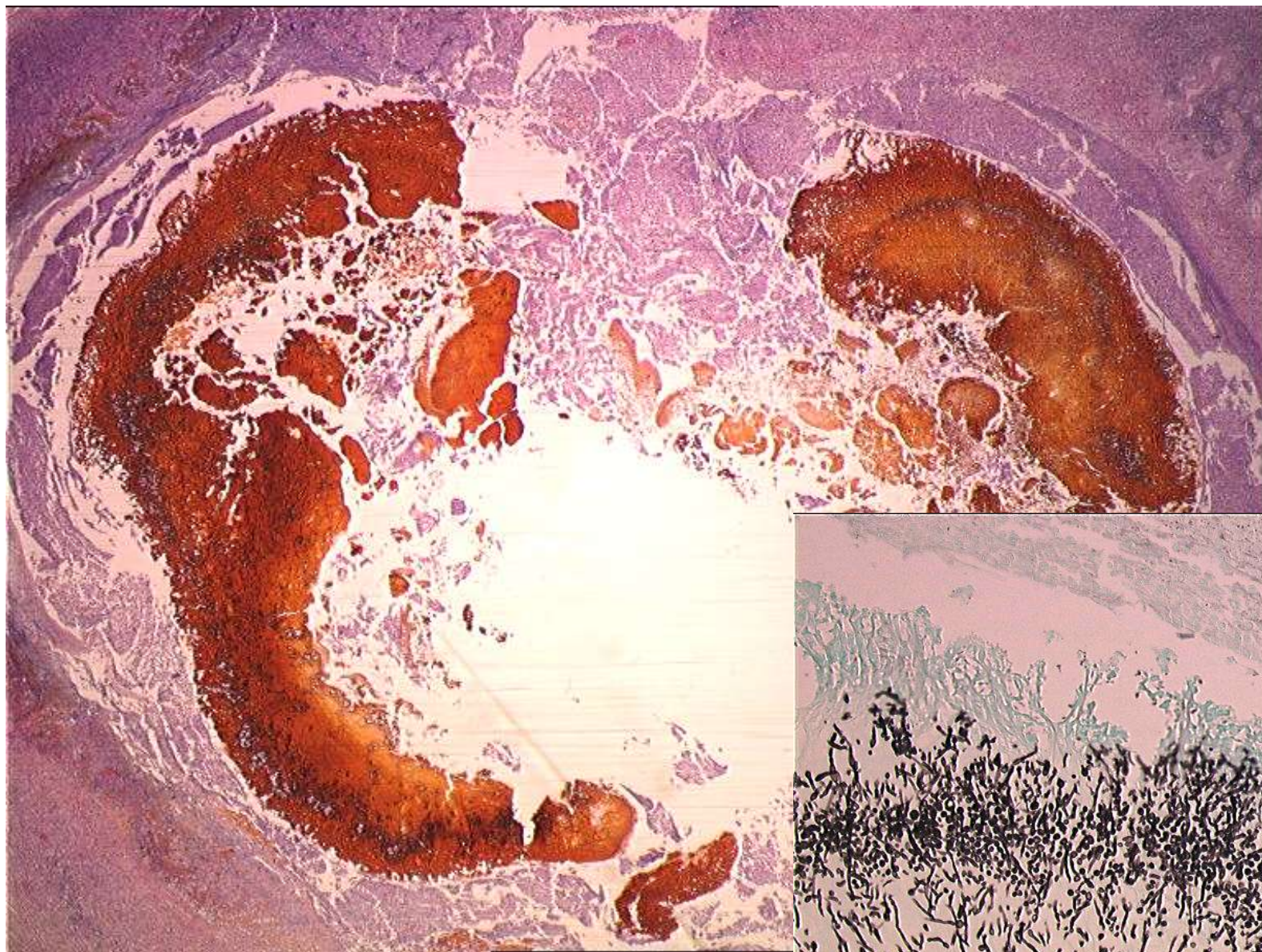
Ruemmele P et al. (2009) Secondary sclerosing cholangitis
Nat Rev Gastroenterol Hepatol doi:10.1038/nrgastro.2009.46



Asymptomatique au début
Ictère , fièvre (surinfection)
Echo Doppler à jeun







Infection: Champignons

Cholangiopathie du greffon

- Lésions des voies biliaires diffuses ou localisées
- Non anastomotiques

- Sans thrombose de l'artère hépatique
- Exclusion des complications « techniques »

Cholangiopathie du greffon

Autres terminologies parfois utilisées :

- Sténoses non anastomotiques diffuses
- Sténoses intrahépatiques diffuses

- Cholangite ischémique
- Lésions biliaires de type ischémiques
- Cholangiopathie ischémique

Cholangiopathie du greffon

LESIONS	Nécrose (Fuites) Fibrose (Sténoses +/- dilatations)	Bilomes, dilatations, boue biliaire, calculs, infection des voies biliaires, abcès, cholangite sclérosantes secondaire, cirrhose biliaire....
LOCALISATIONS	VBEH, VBIH VBEH et VBIH	
CAUSES		

Cholangiopathie du greffon

- Symptomatologie variable
- Biologie : cholestase

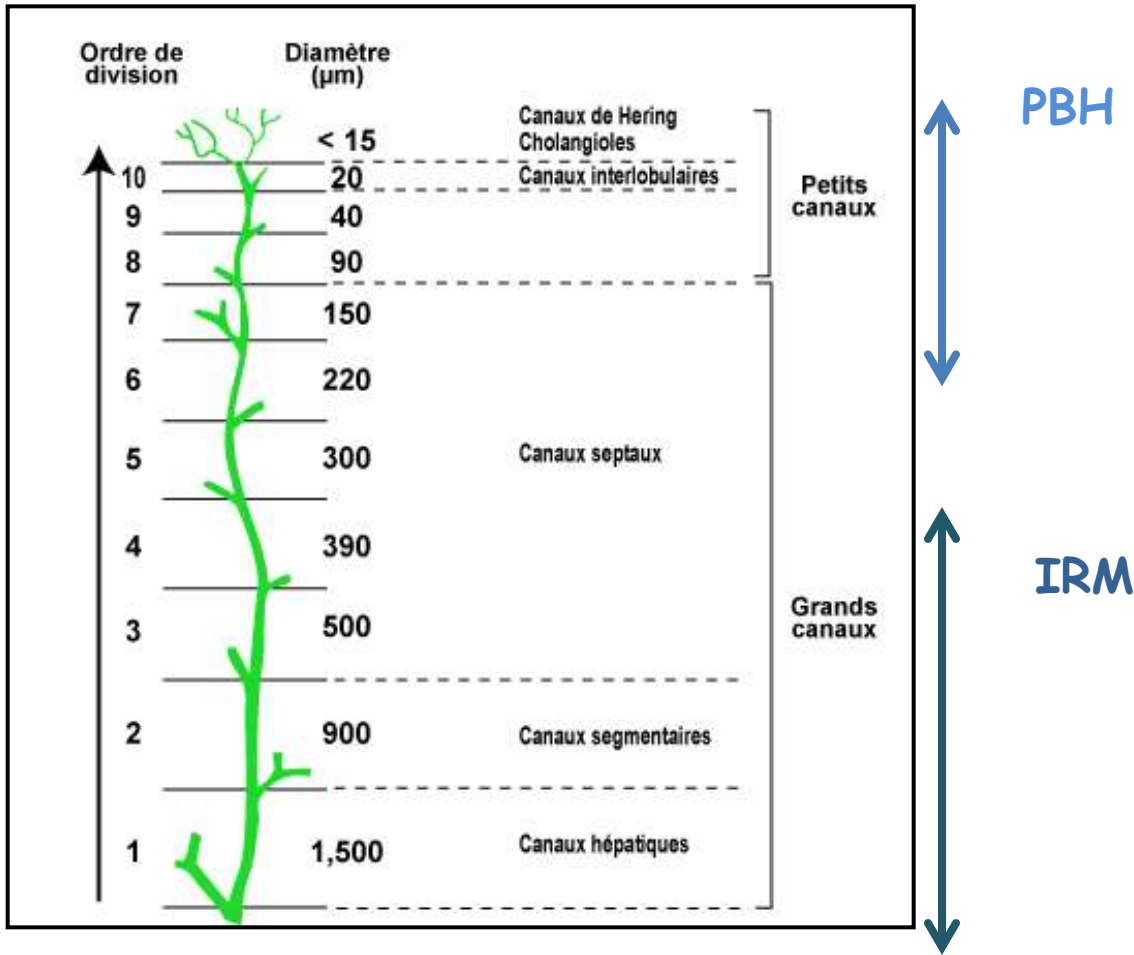
Imagerie vaisseaux : Echo Doppler
Scanner

Imagerie des voies biliaires : bili IRM
cholangiographie
PBH



Cholangiopathie du greffon

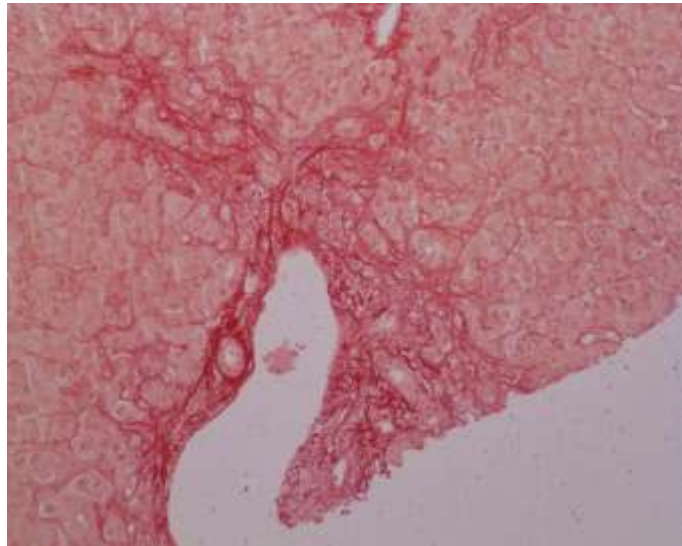
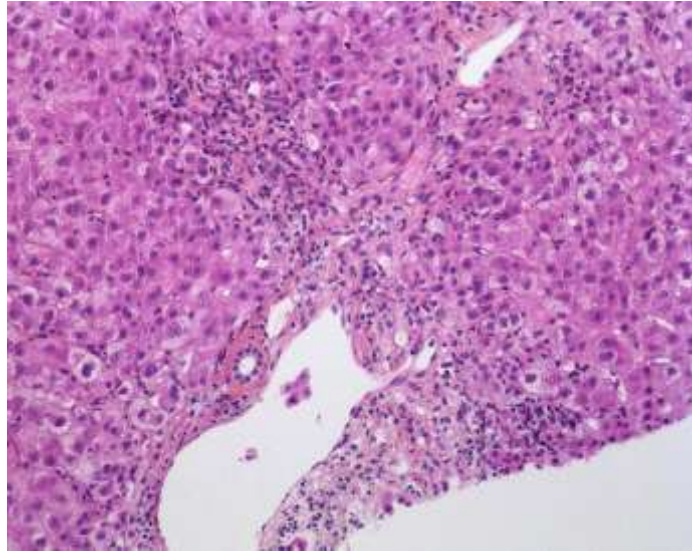
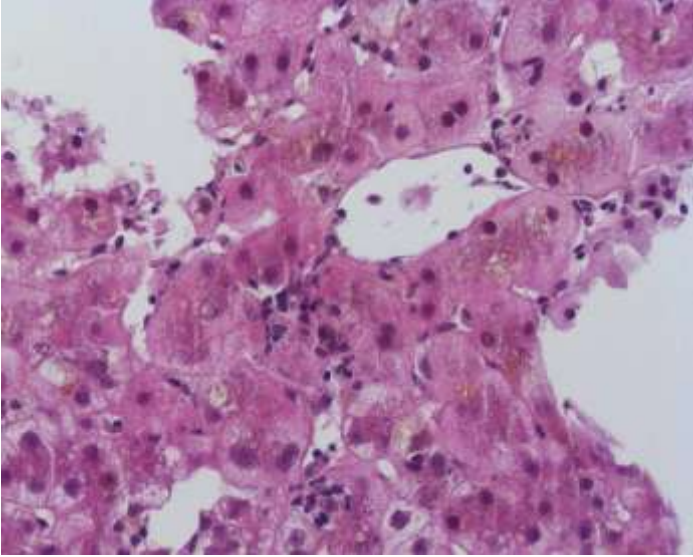
- PBH : permet de voir les voies biliaires périphériques (canaux interlobulaires / septaux)



Cholangiopathie du greffon

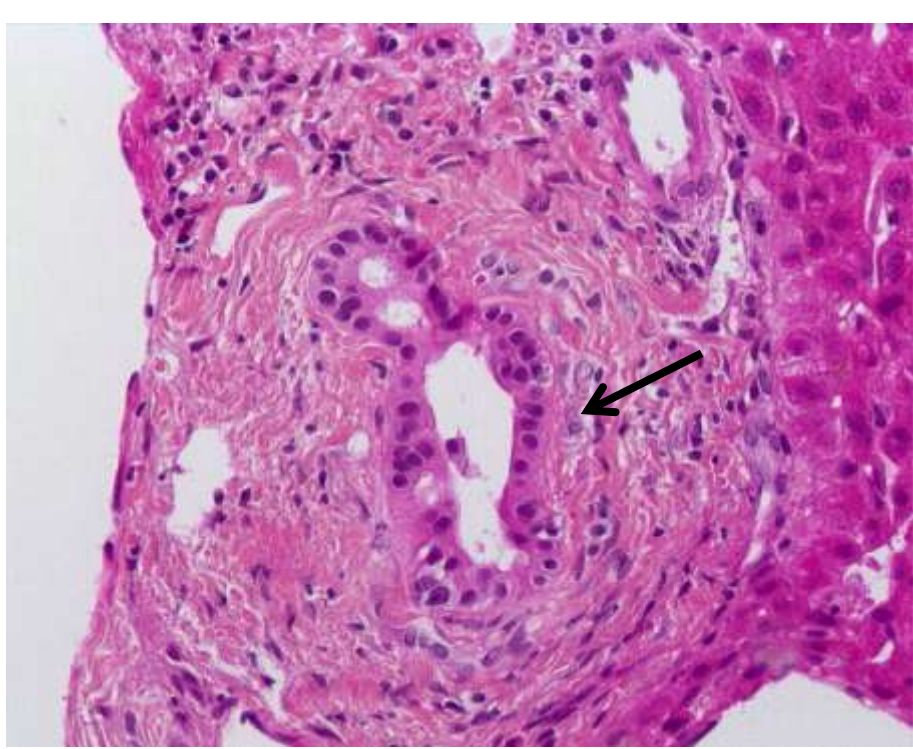
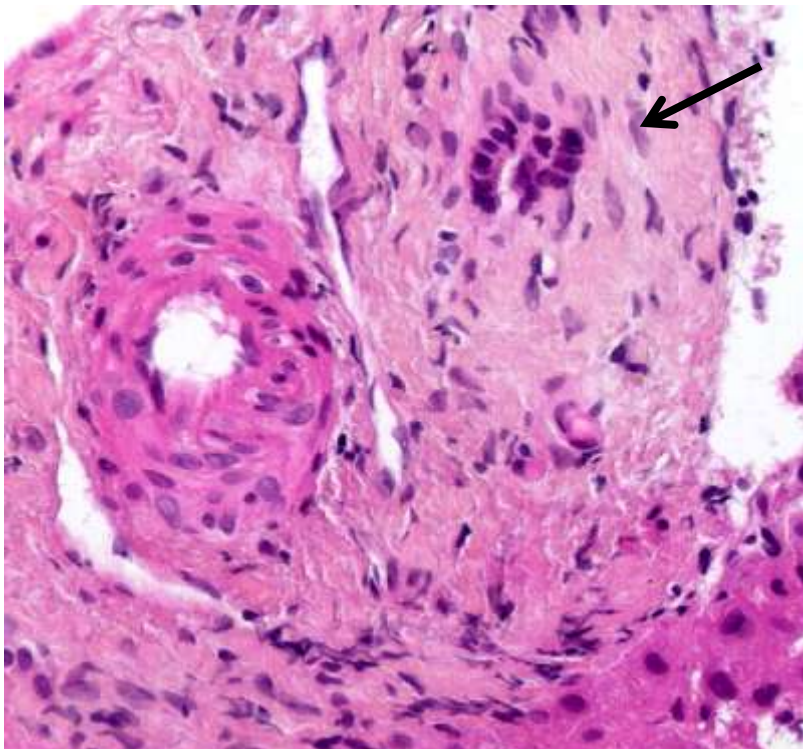
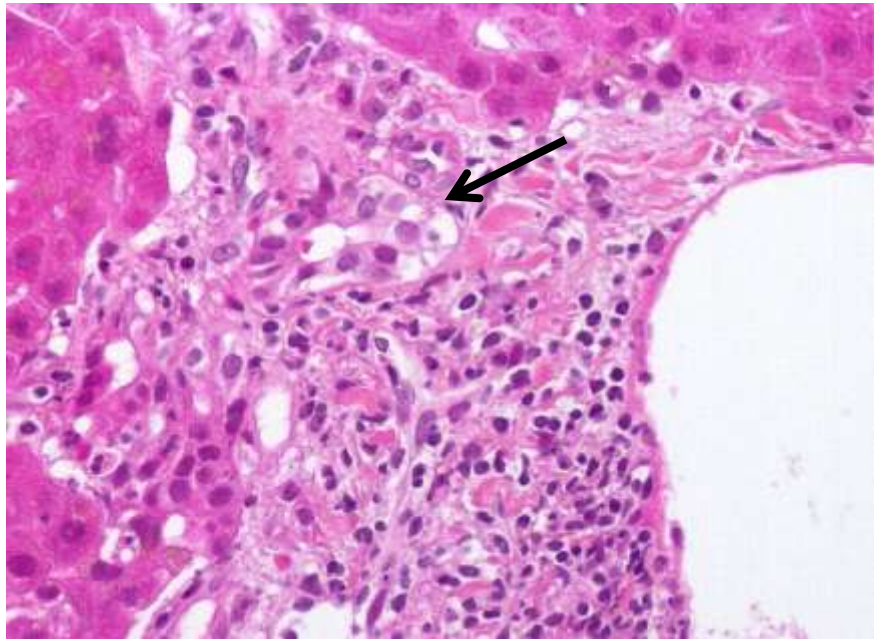
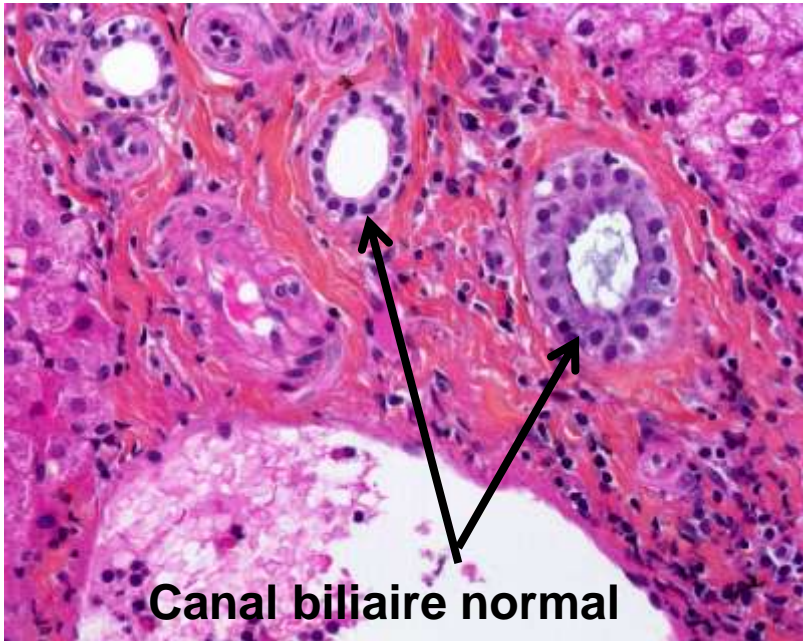
- PBH
 - Pas d'image spécifique
 - Permet d'éliminer d'autres causes de cholestase (hépatite cholestatique, rejet aigu cellulaire...)

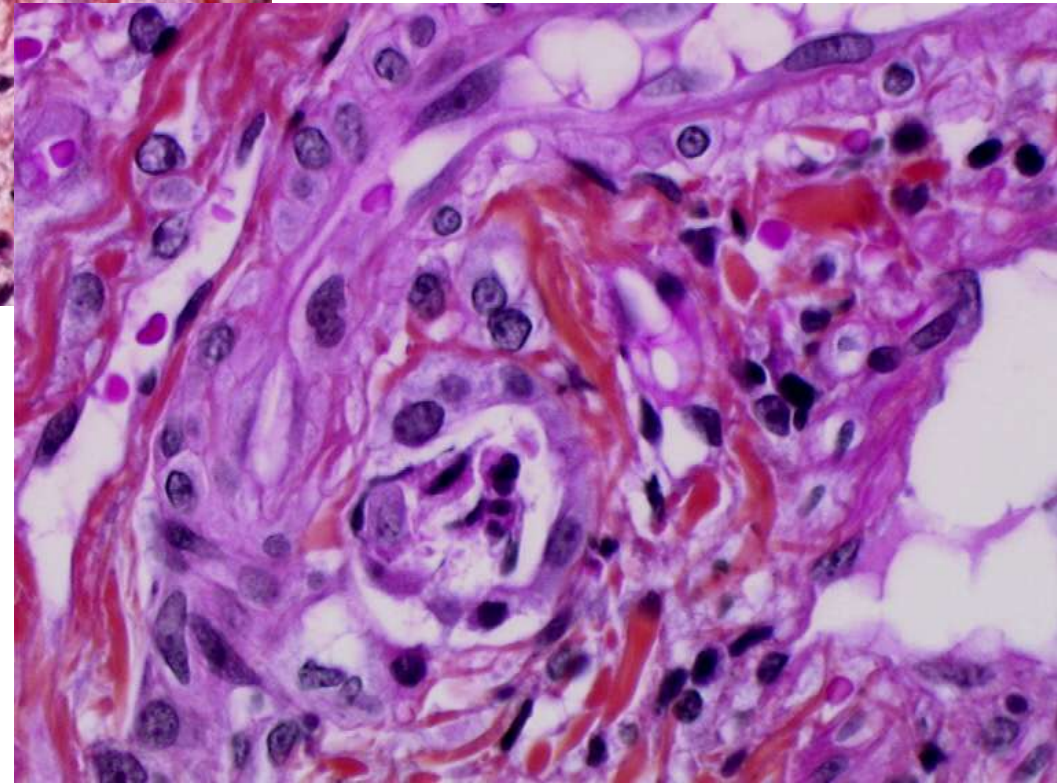
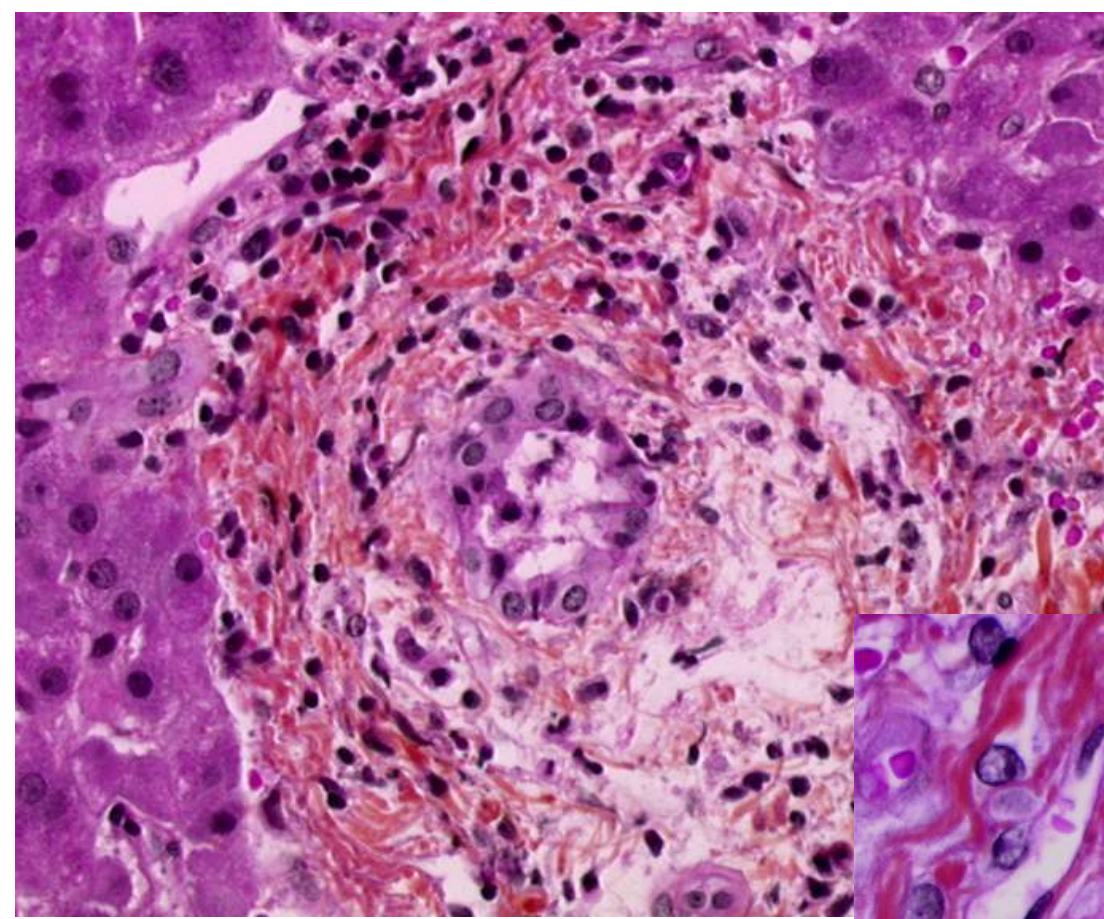
Mr S, 66 ans, TH il y a 6 mois pour cirrhose virale C.
Sténose non anastomotique voie biliaire, prothèse biliaire en place.
Cholestase persistante avec ictère



Cholangiopathie du greffon

- PBH: Pas d'image spécifique
 - obstacle biliaire (œdème portal, cholangite à PN, ductules+/- fibrose periportale)
 - fibrose pericanalaire (cholangite sclérosante)
 - Anomalies morphologiques des cellules épithéliales biliaires au niveau de plusieurs canaux
- Permet de dire qu'il existe une pathologie biliaire
- Seule, permet rarement d'en préciser la cause
 - > Obstacle ? Rejet chronique débutant ? Ischémie ?
- A intégrer aux données cliniques et radiologiques
+++





Cholangiopathie du greffon

Physiopathologie: Facteurs de risque identifiés

- Ischémie chaude prolongée (> 30 minutes)
- Ischémie froide prolongée (> 12 heures)
- Age du donneur
- Type de liquide de conservation
- Incompatibilité ABO
- Infection à CMV (discutée)

Cholangiopathie du greffon

- Physiopathologie
 - Ischémie/ Reperfusion
 - Modifications du flux dans le plexus peribiliaire
 - Agressions immunologiques des cellules biliaires et / ou endothéliales
 - Toxicité de la bile

Cholangiopathie du greffon

- Physiopathologie

- Ischémie/ Reperfusion : Lésions directes sur les cellules biliaires

Desquamation des cellules biliaires ++

Les cellules biliaires seraient plus résistantes à l'anoxie que les hépatocytes, par contre effet plus délétère de la reperfusion pour les cellules biliaires

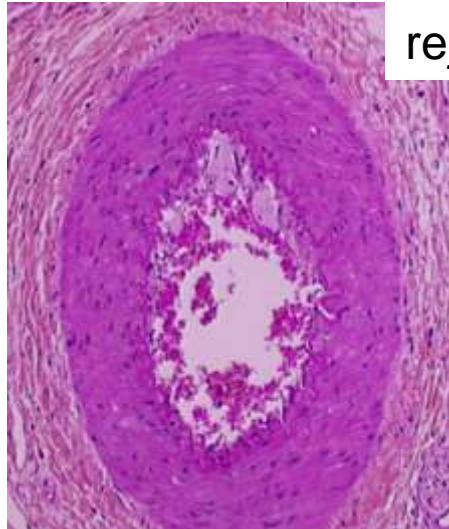
- Modifications du flux dans le plexus peribiliaire

Cholangiopathie du greffon

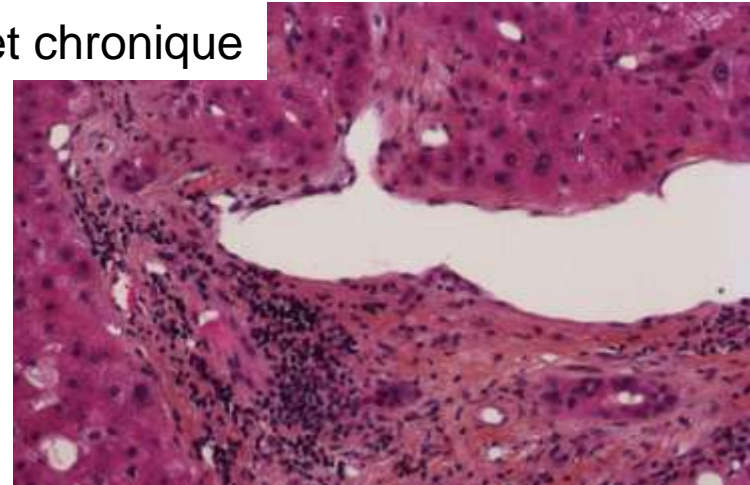
- Physiopathologie

- Agressions immunologiques des cellules biliaires et / ou endothéliales

- Greffes ABO incompatibles : ag groupe sanguin exprimés sur endothélium artère hépatique et cellules biliaires
- Rôle du rejet chronique ?
- Rôle du rejet humoral
- (ac anti donneur) ?



rejet chronique



Cholangiopathie du greffon

- Physiopathologie

- Toxicité de la bile

- Toxicité des acides biliaires hydrophobes
- Rapport acides biliaires / phospholipides dans la bile (flux acides biliaires est rétabli avant celui des phospholipides)

Cholangiopathie du greffon

- Physiopathologie

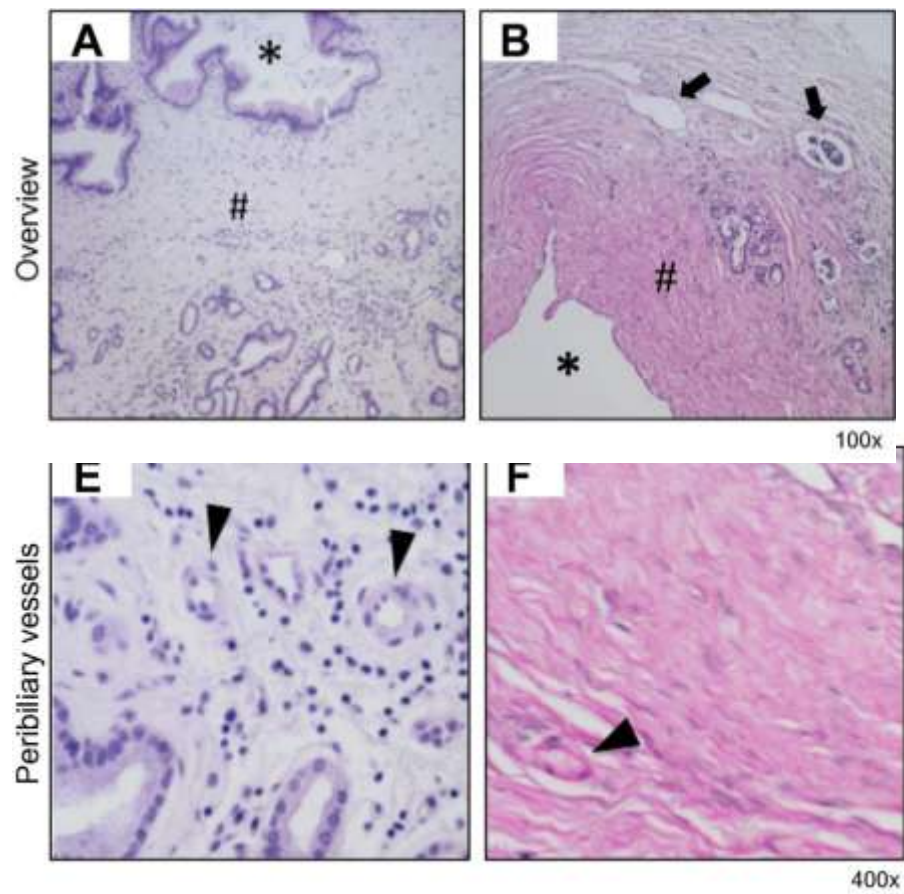
- Rôle de l'ischémie froide de la paroi biliaire dans la survenue des complications biliaires

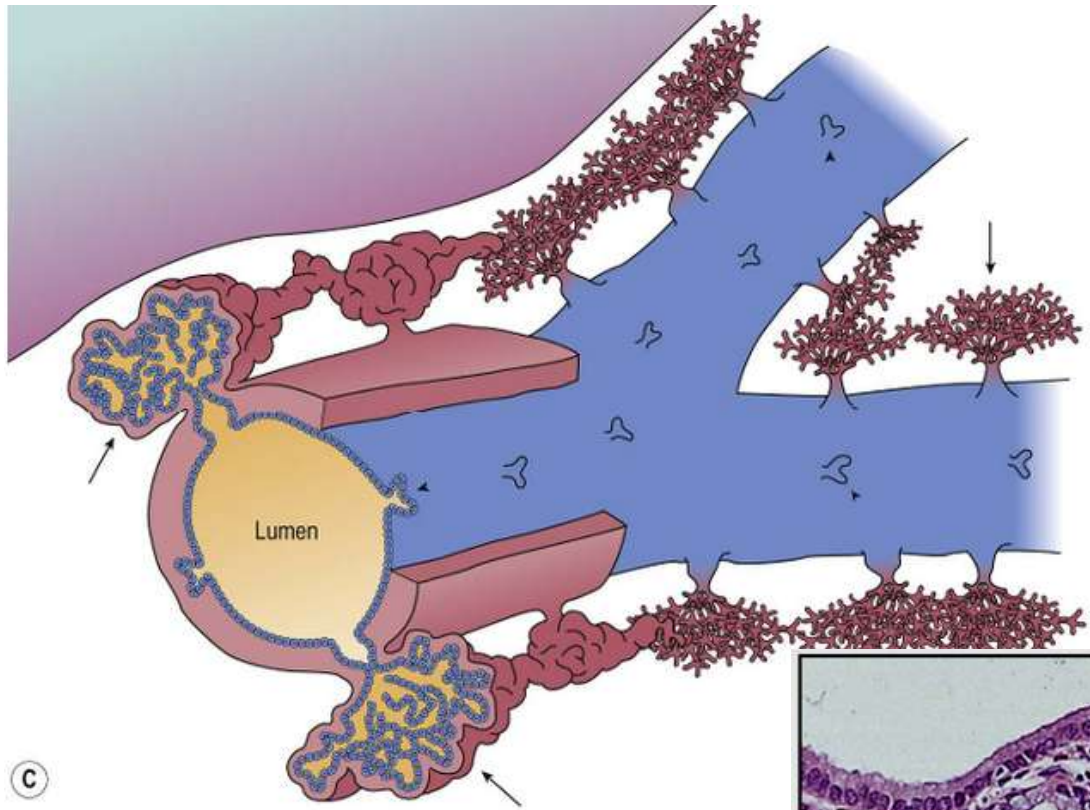
- ✓ *Virchows Arch* 2012 ; 461:41-48 : Histological examination and evaluation of donor bile ducts received during orthotopic liver transplantation— a morphological clue to ischemic-type biliary lesion?
- ✓ *J Hepatol* 2013;58:1133-39 : Bile duct damage after cold storage of deceased donor livers predicts biliary complications after liver transplantation
- ✓ *J Hepatol* 2014 ; 60: 1172-79 : Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures

Lésions histologiques du cholédoque en fin d'ischémie froide /après reperfusion
Corrélation avec complications biliaires

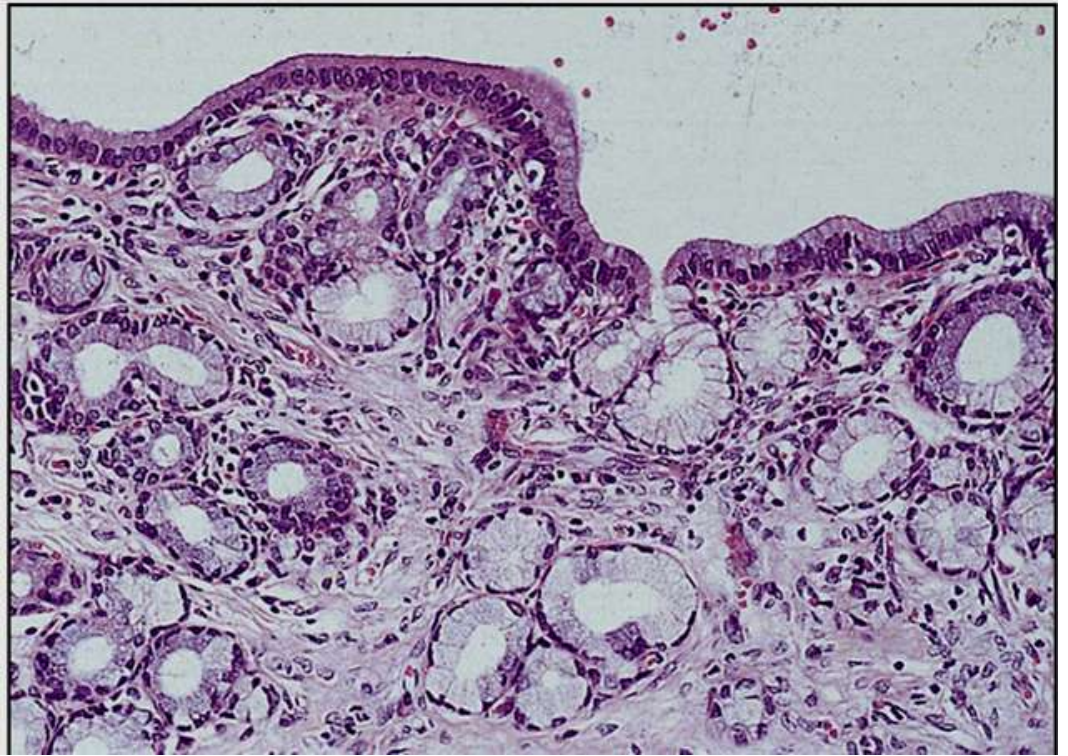
Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures

- Bile duct wall component
- Biliary epithelium
- Mural stroma
- Peribiliary vascular plexus
- Thrombosis
- Intramural bleeding
- Periluminal PBG
- Deep PBG
- Inflammation





c



Bile duct wall component	Injury
	End of cold storage (n = 73)
Biliary epithelial injury	
Grade 0	0
Grade 1	8.2
Grade 2	91.8
Mural stroma necrosis	
Grade 0	46.6
Grade 1	41.1
Grade 2	11.0
Grade 3	1.4
Vascular injury	
Grade 0	12.3
Grade 1	60.3
Grade 2	15.1
Grade 3	12.3
Deep PBG injury	
Grade 0	23.8
Grade 1	58.7
Grade 2	17.5

Bile duct wall component	Injury score (%)		<i>p</i> value
	No NAS (n = 59)	NAS (n = 14)	
Biliary epithelium			0.213
Grade 0	0	0	
Grade 1	10.2	0	
Grade 2	89.8	100	
Mural stroma necrosis			0.015
Grade 0	50.8	28.6	
Grade 1	42.4	35.7	
Grade 2	6.8	28.6	
Grade 3	0	7.1	
Vascular injury			0.033
Grade 0	11.9	14.3	
Grade 1	67.8	28.6	
Grade 2	11.9	28.6	
Grade 3	8.5	28.6	
Thrombosis			0.485
Grade 0	96.6	100	
Grade 1	3.4	0	
Intramural bleeding			0.784
Grade 0	96.6	100	
Grade 1	1.7	0	
Grade 2	1.7	0	
Periluminal PBG injury			0.398
Grade 0	5.2	0	
Grade 1	41.4	28.6	
Grade 2	53.4	71.4	
Deep PBG injury			0.004
Grade 0	27.5	8.3	
Grade 1	62.7	41.7	
Grade 2	9.8	50.0	
Inflammation			0.275
Grade 0	54.2	57.1	
Grade 1	37.3	21.4	
Grade 2	8.5	21.4	

- L'épithélium biliaire est desquamé dans la plupart des cas
- La profondeur de l'atteinte de la paroi biliaire évaluée à la fin de l'ischémie froide est corrélée à la survenue de sténose biliaires non anastomotiques (nécrose conjonctif, nécrose glandes peribiliaires profondes, lésions artérioles du plexus peri biliaire)
- > Suggère l'implication de la vascularisation / régénération dans la physiopathologie. Importance +++ des lésions d'ischémie froide de la paroi.

Points essentiels

- Cholangiopathie du greffon : Lésions des voies biliaires diffuses ou localisées ,non anastomotiques, sans thrombose de l'artère hépatique
- Fréquent, grave, tt difficile, physiopathologie complexe.
- La profondeur des lésions des voies biliaires à la fin de l'ischémie froide sont des indicateurs de risque de survenue de cette pathologie
- PBH: Pas d'image spécifique
 - obstacle biliaire (œdème portal, cholangite à PN, ductules+/- fibrose periportale)
 - fibrose pericanalaire (cholangite sclérosante)
 - anomalies morphologiques des cellules épithéliales biliaires au niveau de plusieurs canaux
- PBH : permet d'orienter vers une pathologie biliaire, à intégrer aux autres données

Cholangiopathies du greffon

Pr Dominique Wendum
Service d'Anatomie Pathologique
Hôpital St Antoine