



Revue bibliographique

Une revue bibliographique sur le foie des patients d'hématologie

A literature review on the liver of the haematology patient

Pierre Martyniuck
Charlotte Mouliade
Vincent Mallet

Centre Hospitalier Cochin Port Royal, Service d'hépatologie,
27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris

@ Correspondance : V. Mallet
vincent.mallet@aphp.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1741

Une mise au point sur les complications digestives de la greffe de cellules hématopoïétiques

Hockenbery D, Strasser S, McDonald G.
Gastrointestinal and hepatic complications. In : Forman SJ, Appelbaum FR, Negrin RS, Antin JH, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 2 Volume Set : Stem Cell Transplantation*. Oxford, UK : Wiley ; 2016 : 1140-55.

Il s'agit d'un chapitre de la dernière édition (2016) de l'ouvrage de référence sur les greffes de cellules souches allogéniques (CSH) initialement coordonné par le père de la greffe de CSH, prix Nobel de médecine, Dr. E. Donnall (Don) Thomas (décédé en 2012). Cet article couvre tous les aspects des complications médico-chirurgicales potentiellement associées à la greffe de CSH. Les complications historiques sont rapidement rappelées aux lecteurs pour que les leçons du passé ne soient pas oubliées.

Des recommandations simples pour la prise en charge de l'hépatite B chez les patients d'hématologie

Mallet V, van Bommel F, Doerig C, et al.
Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic

stem cell transplantation : recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016 ; 16 (5) : 606-17.

La première conférence de consensus sur les hépatites virales chez les patients d'hématologie s'est tenue à Sophia Antipolis (France) en 2013 dans le cadre de la conférence européenne sur l'étude des maladies infectieuses chez les patients d'hématologie coordonnée par le Pr Catherine Cordonnier (APHP, Henri-Mondor, Paris). Un panel d'experts a rédigé des recommandations pour les infections à virus hépatotropes chez les patients d'hématologie. Ces recommandations ont été validées par un quorum d'experts en hématologie et en maladies infectieuses de la zone européenne. Les recommandations de traitement des patients et des donneurs de CSH avec des marqueurs du VHB ont été simplifiées.

En pratique, tous les patients d'hématologie porteurs d'un AgHBs doivent être traités. Tous les patients d'hématologie porteurs d'un anti-HBc traités avec un agent biologique ou une greffe de CSH doivent être traités. Tous les receveurs sans marqueur du VHB recevant un greffon anti-HBc positif doivent être, si possible, vaccinés et recevoir un traitement antiviral, éventuellement associé à des immunoglobulines anti-HBs.

Des recommandations pour prendre en charge l'hépatite chronique C chez les patients d'hématologie

Torres HA, McDonald GB.
How I treat hepatitis C virus in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2016 ; 128 : 1449-1457.

Le Dr Harrys Torres est à la tête de l'antenne de maladies infectieuses du MD Anderson (Houston, Texas, USA). Il s'agit, à ce jour, de la seule revue avec des recommandations pour prendre en charge l'hépatite chronique C avec des antiviraux directs dans un contexte d'hémopathie maligne, y compris pour le donneur de CSH. Les auteurs recommandent de traiter, si possible, le VHC avant la greffe de CSH et fournissent un algorithme.

Les patients d'hématologie sont à risque d'infection par le virus de l'hépatite E par les transfusions sanguines

Westholter D, Hiller J, Denzer U, *et al.*

HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol* 2018 ; 69 (1) : 36-42.

C'est l'article le plus récent sur le sujet. Le virus de l'hépatite E (VHE) circule largement en Europe et la consommation de viande porcine est le principal mode de contamination sous nos climats. Cette étude, réalisée entre octobre 2016 et mai 2017 à l'Université Eppendorf de Hambourg, rapporte une prévalence de l'ARN du virus de l'hépatite E chez 1/815 donneurs de sang. Au total, 14 produits sanguins positifs pour l'ARN du VHE ont été transfusés à 12 personnes immunodéprimées. Une d'entre elles est décédée avec une infection évolutive par le VHE. En France, 1 % des dons du sang (échantillon de 10 569 dons) avaient des IgM anti-VHE entre 2011 et 2012. La plus grosse étude est anglaise, multicentrique, sur 225 000 dons de produits sanguins labiles (plaquettes, concentré de globules rouges, plasma frais congelé) entre 2012 et 2013. La prévalence de l'ARN était de 1/2 848 dons. La recherche d'anticorps anti-VHE était souvent négative. Un total de 42 % des receveurs ont développé une hépatite E cliniquement significative, notamment chez des patients d'hématologie.

La prescription d'acide ursodésoxycholique est systématique après allogreffe de moelle

Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, *et al.*

Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 (8) : 624-9.

Il s'agit du premier travail rapportant un bénéfice de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les receveurs de CSH allogéniques. Cet article est largement repris. On sait aujourd'hui que l'AUDC protège surtout de la cholestase associée à la GVH, au sepsis, à la mucite digestive, à l'augmentation de la concentration hépatique en IL-6 et TNF-alpha, et à une *down-regulation* des transporteurs hépatocytaires du diglucuronide de bilirubine. Les effets bénéfiques de l'AUDC sur l'incidence du syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) rapportés par des études ultérieures n'ont pas été confirmés. Aujourd'hui, la prise d'AUDC est systématique après greffe de CSH allogéniques.

Le syndrome d'obstruction sinusoidale est prévalent chez les patients d'hématologie

DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB.

Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002 ; 22 (1) : 27-42.

Cet article est utile si on veut comprendre la physiopathologie du SOS. C'est depuis cet article qu'on ne parle plus de maladie veino-occlusive mais de SOS. De nombreuses images en couleur décrivent la maladie.

Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, *et al.*

Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379 (9823) : 1301-9.

Cette étude de grande ampleur, de phase III multicentrique, internationale, randomisée et contrôlée contre placebo, a inclus 356 enfants de moins de 18 ans à haut risque de SOS entre janvier 2006 et janvier 2009. Une prophylaxie par défibrotide réduisait le risque relatif de SOS de 7,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,1 % et 15,3 %. Chez l'adulte, une étude de phase 3 réalisée entre juillet 2006 et juin 2008 chez des patients atteints de SOS avec défaillance multiviscérale a démontré que le défibrotide améliorait la survie de 23 % à J+100 gde la greffe de CSH allogéniques. Le défibrotide a l'AMM dans le SOS à la dose de 25 mg/kg/j pendant 21 jours. Le défibrotide (Defitelio®) stabilise les cellules endothéliales en diminuant l'activation et en restaurant la balance thrombose/fibrinolyse.

McDonald GB, Freston JW, Boyer JL, *et al.*

Liver complications following treatment of hematologic malignancy with anti-cd22-calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin). *Hepatology*. 2018. DOI : 10.1002/hep.30222.

Les anticorps immunoconjugués sont des immunoglobulines qui ciblent le cancer, notamment les hémopathies malignes, et délivrent un antibiotique anticancéreux, l'ozogamicine, dans les cellules tumorales. Le gemtuzumab ozogamicine (GO) fut le premier anticorps humanisé immunoconjugué dirigé contre le CD33. Le GO fut retiré du marché en 2010 en raison de sa toxicité sur les cellules endothéliales conduisant à des SOS sévères dont l'incidence pouvait atteindre 15 %. Les mécanismes impliqués dans la toxicité du GO étaient : 1) un ciblage inattendu de cellules hépatiques exprimant le CD33 ; 2) une adsorption du GO par les cellules endothéliales par le biais de fragment Fc de l'immunoglobuline et une activation des cellules étoilées du foie ; 3) des hépatites médicamenteuses associées à l'ozogamicine détachée de l'immunoglobuline.


Cet article reprend les cas de toxicité hépatique survenus dans deux études randomisées de phase III sur un nouvel anticorps immunoconjugué, l'inotuzumab ozogamicin (InO), lorsqu'il est donné au cours de la leucémie aiguë et du lymphome. Dans une cohorte de 637 patients, l'incidence du SOS était de 1,5 % dans le groupe InO et de 0 cas dans le groupe placebo. L'incidence des hépatites médicamenteuses était de 7,9 % dans le groupe InO et de 1 % dans le groupe placebo. L'incidence du SOS est moindre lorsque l'anticorps immunoconjugué ne cible pas

de cellule hépatique. Elle n'est pas nulle. Gardons en tête que ces médicaments sont réservés aux patients en échec de plusieurs thérapies, donc à risque de SOS.

Une mise au point sur le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

McDonald GB.
How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood* 2016 ; 127 (12) : 1544-50.

Ce dernier article est une revue sur le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). La GVH concerne les deux tiers des patients après une greffe de CSH. Cette revue est illustrée par des cas cliniques et des algorithmes. Les différentes formes de la GVH, intestinales, hépatiques, sont expliquées.

 Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.