

Complications hépatobiliaires dans le contexte de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Marie Detrait¹, Eva de Berranger², Remy Dulery³, Anne-Lise Ménard⁴, Sylvain Thépot⁵, Selami Kocak Toprak⁶, Pascal Turlure⁷, Ibrahim Yakoub-Agha⁸, Thierry Guillaume⁹

Reçu le 4 décembre 2018
Accepté le 18 février 2019
Disponible sur internet le :

1. CHU de Nancy, hôpitaux de Brabois, service d'hématologie, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
2. CHRU de Lille, hôpital Jeanne-de-Flandres, service d'hématologie pédiatrique, avenue Eugène-Aviné, 59037 Lille cedex, France
3. Hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique, 184, rue de Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
4. Centre Henri-Becquerel, département d'hématologie clinique, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France
5. CHU d'Angers, service d'hématologie, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France
6. Hôpital Cebeci, université d'Ankara, faculté de médecine, service d'hématologie, Tip Fakultesi Caddesi, Dikimevi, 06620 Ankara, Turquie
7. CHU de Limoges, service d'hématologie, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France
8. CHU de Lille, LIRIC, Inserm U995, université de Lille, service d'hématologie, 59000 Lille, France
9. Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, service d'hématologie clinique, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France

Correspondance :

Thierry Guillaume, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, service d'hématologie clinique, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France.
thierry.guillaume@chu-nantes.fr

Mots clés

Allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques
Complications
hépatobiliaires

■ Résumé

Les complications hépatobiliaires sont fréquentes dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et contribuent à la morbidité et la mortalité après greffe. Dans le cadre des ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe organisés de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) à Lille en septembre 2018, la démarche diagnostique et les traitements des dysfonctions hépatobiliaires avant et après greffe ont été revus après analyse des résultats des études publiées.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation
Hepatobiliary complications

Summary

Hepatobiliary complications following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)

Hepatobiliary complications are frequent in the context of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) and contribute largely to the morbidity and mortality after transplantation. Within the framework of the ninth workshops of practice harmonization of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) held in Lille in September 2018, diagnostic approaches and treatments of hepatobiliary dysfunctions prior to and following transplantation were reviewed according to the analysis of published studies.

Questions posées

Quels sont les problèmes hépatobiliaires à identifier avant allo-greffe de cellules hématopoïétiques (allo-HCT) chez le receveur et chez le donneur (maladie chronique hépatique du candidat à la greffe, infection virale du donneur ou receveur, surcharge en fer) ?

Quelles sont les complications hépatiques précoces ou tardives et comment établir le diagnostic différentiel parmi les causes ? Quand réaliser une biopsie hépatique ?

Comment diagnostiquer ou prévenir une stéatose hépatique chez un patient allogreffé ?

État actuel de la question

Les causes de lésion ou de dysfonctionnement hépatique après allo-HCT sont bien identifiées. Elles peuvent se résumer essentiellement soit en un syndrome d'obstruction sinusoidale, ou une réaction du greffon contre l'hôte, ou une toxicité médicamenteuse ou encore des infections (*figure 1*). Ces causes peuvent quelques fois s'associer. La démarche diagnostique n'est

pas toujours clairement décrite et les traitements de certaines complications hépatiques ne sont pas toujours définis. Par ailleurs, les données épidémiologiques concernant les toxicités médicamenteuses et le syndrome métabolique restent pauvres.

Méthode suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [1]. Les publications identifiées dans le Medline depuis 2000, en utilisant les mots clés « *allogeneic transplantation* » et « *hepatic complications* », ou « *hepatitis* », ou « *viral hepatitis* », ou « *drug toxicity* » ont été analysées.

Recommandations de l'atelier

Évaluation du patient et de son donneur avant greffe

Hépatite chez le receveur ou le donneur

Tous les candidats à l'allogreffe et leurs donneurs devraient bénéficier d'un bilan de dépistage d'infections par les virus

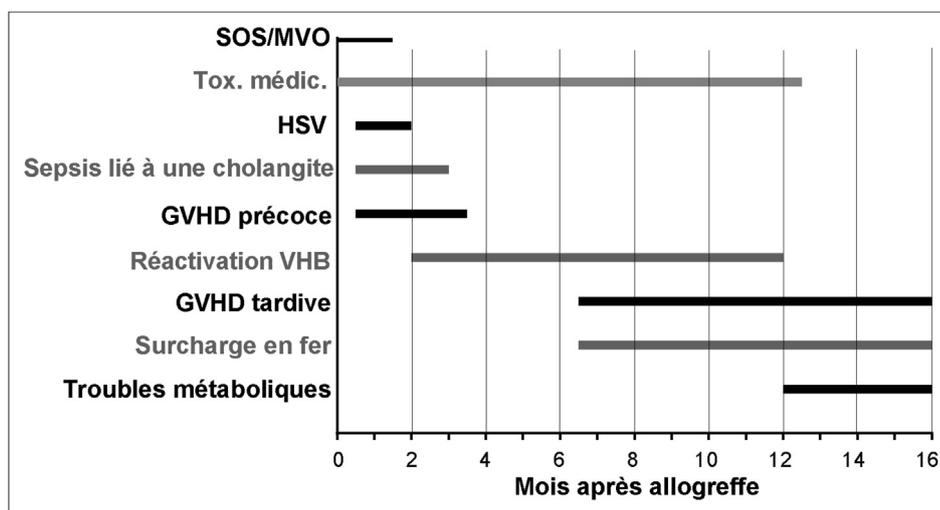


FIGURE 1
Complications hépatiques après allogreffe de CSH en fonction du temps

TABLEAU I

Évaluation biologique des hépatites virales du patient et de son donneur avant greffe [4]

Dépistage du donneur

Tous les donneurs sont dépistés par tests sérologiques pour les anticorps anti-VHB et VHC

VHB : Ag HBs, anti-HBc, et anti-HBs et recherche d'ADN viral sérique par PCR si l'Ag HBs ou Anti-HBc sont positifs

VHC : anti-VHC, et recherche d'ARN viral si présence de facteurs de risque

VHE : recherche d'ARN viral

VHA : IgM anti-VHA en présence d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques

VHD : anti-VHD si Ag HBs positif et recherche d'ARN si anti-VHD positif

Dépistage du receveur

VHB : Ag HBs, anti-HBc, et anti-HBs et recherche d'ADN viral sérique par PCR si l'Ag HBs ou Anti-HBc sont positifs

VHC : anti-VHC, et recherche d'ARN viral si anti-VHC ou si présence de facteurs de risque

VHE : recherche d'ARN viral

VHA : IgG anti-VHA

VHD : anti-VHD si Ag HBs positif et recherche d'ARN si anti-VHD positif

Ag : antigène ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHD : virus de l'hépatite delta.

des hépatites A, B, C et éventuellement E et D (*tableau I*). Les patients et leurs donneurs présentant des marqueurs biologiques d'hépatite virale en cours ou ancienne devraient être soumis à une expertise plus approfondie par un hépatologue.

Hépatite B

Chez les patients, une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), se traduisant par la réapparition de l'ADN du VHB dans le sérum de porteurs d'une ancienne infection par le VHB résolue ou inactive, peut apparaître après la greffe. Cette réactivation, chez un patient immunodéprimé, concerne non seulement les patients Ag HBs (+), mais aussi une proportion de patients Ag HBs (-) et anti-HBc (+) (avec ou sans anti-HBs). Le délai entre la greffe et la réactivation du VHB chez ces patients Ag HBs (-) et anti-HBc (+) peut être long et prendre plusieurs années [2].

Chez les patients Ag HBs (+), le donneur anti-HBs (-) devrait être vacciné avant la greffe. Cette immunisation prend cependant du temps avant de pouvoir prélever des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Un programme accéléré peut être proposé (jour 0, 10, et 21) [3]. Inversement, la greffe d'un patient Ag HBs (-) avec un greffon d'un donneur HBsAg (+) est bien sûr associée à un haut risque de transmission, cependant peu de patients développent une infection agressive ou une hépatite chronique. Il est nécessaire de rechercher la présence de l'ADN du virus dans le sang et le greffon.

Les recommandations de l'ECIL sont de traiter le receveur par entécavir ou ténofovir pour tous patients Ag HBs (+), et tous patients porteurs d'anti-HBc et/ou anti-HBs non vaccinaux [4].

Ces traitements débutent avant greffe et se poursuivent jusqu'à 6 à 12 mois de l'arrêt des immunosuppresseurs.

Les donneurs porteurs d'anticorps contre l'hépatite B sont éligibles pour le don de cellules souches hématopoïétiques. Si la PCR révèle une virémie pour l'hépatite B chez le donneur non apparenté, celui-ci ne peut donner ses cellules souches hématopoïétiques. Cependant, les donneurs familiaux avec virémie peuvent donner un greffon selon leur sérologie et la possibilité de recevoir un traitement antiviral. Les donneurs Ag HBs (-) et anti-HBc (+) sont virémiques dans moins de 5 % des cas et peuvent donner leurs CSH si la virémie est négative. Il est indispensable de rechercher la présence de l'ADN du virus dans le sang et le greffon. Un donneur anti-HBs (+) est préféré si le receveur est HBsAg (+) ou anti-HBc (+), permettant ainsi un transfert adoptif d'immunité anti-virale. Tout patient négatif pour la recherche d'anti-HBs et/ou anti-HBc recevant un greffon d'un donneur anti-HBc (+) recevra un traitement par entécavir ou ténofovir [4,5].

Hépatite C

Les porteurs d'anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC) peuvent éventuellement être donneurs de cellules souches hématopoïétiques, s'il n'y a pas d'autres donneurs disponibles. Cependant, si la PCR révèle une virémie pour l'hépatite C chez le donneur non apparenté, celui-ci ne peut donner ses cellules souches hématopoïétiques.

Il est possible de traiter un donneur VHC avec virémie positive avant prélèvement de manière à le rendre moins susceptible de

transmettre l'infection [6]. Un avis d'une hépatologue reste indispensable.

Un patient porteur d'une infection chronique par l'hépatite C peut développer une exacerbation de son hépatite et dans de rares cas une hépatite cholestatique fibrosante. Le suivi biologique est donc nécessaire [7]. Une virémie chez les receveurs ne contre-indiquerait pas cependant la greffe. L'avis d'un expert est nécessaire pour envisager un traitement antiviral.

Pour rappel, si le donneur est porteur de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C, et que le bénéfice attendu de la greffe l'emporte sur le risque encouru de transmission de l'hépatite, le futur receveur est tenu légalement d'en être informé et son consentement éclairé doit être requis [7,8].

Dysfonctionnement hépatique chez un candidat à l'allogreffe

Certains traitements, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, utilisés avant greffe peuvent entraîner une toxicité hépatique. Le gentuzumab ozogamycine (GO) et l'inotuzumab ozogamycine (IO) peuvent causer une lésion des sinusoides hépatiques favorisant le développement du syndrome d'obstruction des sinusoides (SOS) ou maladie veino-occlusive (MVO) [9]. Bien que plusieurs études aient montré un bénéfice du défibrotide en prophylaxie chez l'enfant [10] ou chez l'adulte [11] avec risque élevé de SOS, aucune étude prospective ne s'est spécifiquement intéressée à une prophylaxie du SOS chez des patients traités par GO ou IO. Cependant, il est recommandé de ne pas leur proposer de conditionnement myéloablatif et de surveiller étroitement les signes de SOS après allogreffe.

Le syndrome de Gilbert est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine caractérisé par une hyperbilirubinémie non conjuguée dont la fréquence dans la population est estimée de 3 à 10 %. La mortalité globale et la mortalité non liée à la rechute durant les 200 premiers jours qui suivent la greffe est significativement plus importante chez les patients porteurs d'un syndrome de Gilbert qui reçoivent un conditionnement myéloablatif contenant du busulfan [12]. La prudence est donc conseillée chez ces patients si un traitement myéloablatif par busulfan est envisagé.

Lithiases vésiculaires ou biliaires

Des lithiases des voies biliaires peuvent être découvertes incidemment chez un patient candidat à l'allogreffe. Elles ne requièrent pas d'intervention chirurgicale prophylactique. Par contre, une cholécystectomie ou une procédure endoscopique biliaire doivent être envisagées chez des patients avec lithiases vésiculaires ou des voies biliaires symptomatiques.

Surcharge hépatique en fer avant greffe

La surcharge hépatique en fer mise en évidence avant greffe, suite aux multiples transfusions et à l'hématopoïèse inefficace, est associée avec une mortalité plus élevée. Dans la plupart des études, un taux de ferritine supérieur de ≥ 1000 ng/mL est considéré comme la limite pour identifier les patients à risque

de développer une toxicité liée à la surcharge en fer. L'estimation du contenu hépatique en fer mesuré par résonance magnétique (IRM) semble plus discriminante que le taux de ferritine avant greffe ou le nombre de culots globulaires avant le conditionnement. En effet, un contenu hépatique en fer avant greffe de ≥ 125 mmol/g est significativement prédictif d'une mortalité non liée à la rechute [13,14]. L'évaluation et le traitement des surcharges en fer ont fait l'objet d'un autre atelier [15].

Complications précoces (durant les 30 premiers jours)

Les perturbations des tests sanguins évaluant la fonction hépatique sont fréquentes dans les semaines qui suivent l'allogreffe. L'apparition d'un ictère est souvent un signe inquiétant et associé à une mortalité élevée. Parmi les patients recevant un conditionnement myéloablatif, le taux de bilirubine durant les 100 premiers jours post-greffe donne une indication sur le risque de mortalité non lié à la rechute dans les 200 premiers jours après la greffe. La mortalité non liée à la rechute est de l'ordre de 79 % pour les patients dont le taux de bilirubine excède 10 mg/dL (171 μ mol/L) [16]. La démarche diagnostique est assez classique et résumée à la *figure 2*.

Toxicité du conditionnement et des traitements entourant la greffe

Les chimiothérapies et/ou l'irradiation avant greffe peuvent provoquer des lésions hépatiques. La clofarabine utilisée dans certains conditionnements provoque une augmentation transitoire des enzymes de cytolysse et cholestase [17,18]. Comme déjà cités, le GO et l'IO peuvent favoriser un SOS/MVO.

Il est classique de rapporter que la nutrition parentérale (NP) peut entraîner une cholestase. Cette toxicité hépatique, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, n'est à considérer que pour des périodes de NP prolongée (plus de 2 semaines). Bien que le mécanisme physiopathologique de cette toxicité soit mal compris, l'absence de toute nutrition entérale concomitante, une carence en certains nutriments, ou un sepsis récurrent la favorisent [19].

Syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) ou maladie veino-occlusive (MVO)

Le SOS/MVO se développe généralement dans les 3 semaines après l'allogreffe, bien que dans 15 à 20 % des cas, il peut apparaître plus tard. Il se caractérise classiquement par une prise de poids, une rétention hydrique avec ascite, une hépatomégalie douloureuse, un ictère et dans les cas sévères d'une défaillance de plusieurs organes, avec atteinte pulmonaire, rénale et encéphalopathie comme décrit dans un précédent atelier de la SFGM-TC en 2014 [20]. La détection précoce du SOS est une priorité. Les facteurs de risque sont rappelés au *tableau II* et les critères diagnostiques simplifiés de l'EBMT, publiés en 2016, au *tableau III* [21]. L'examen le plus utile est l'échographie abdominale pour confirmer l'hépatomégalie

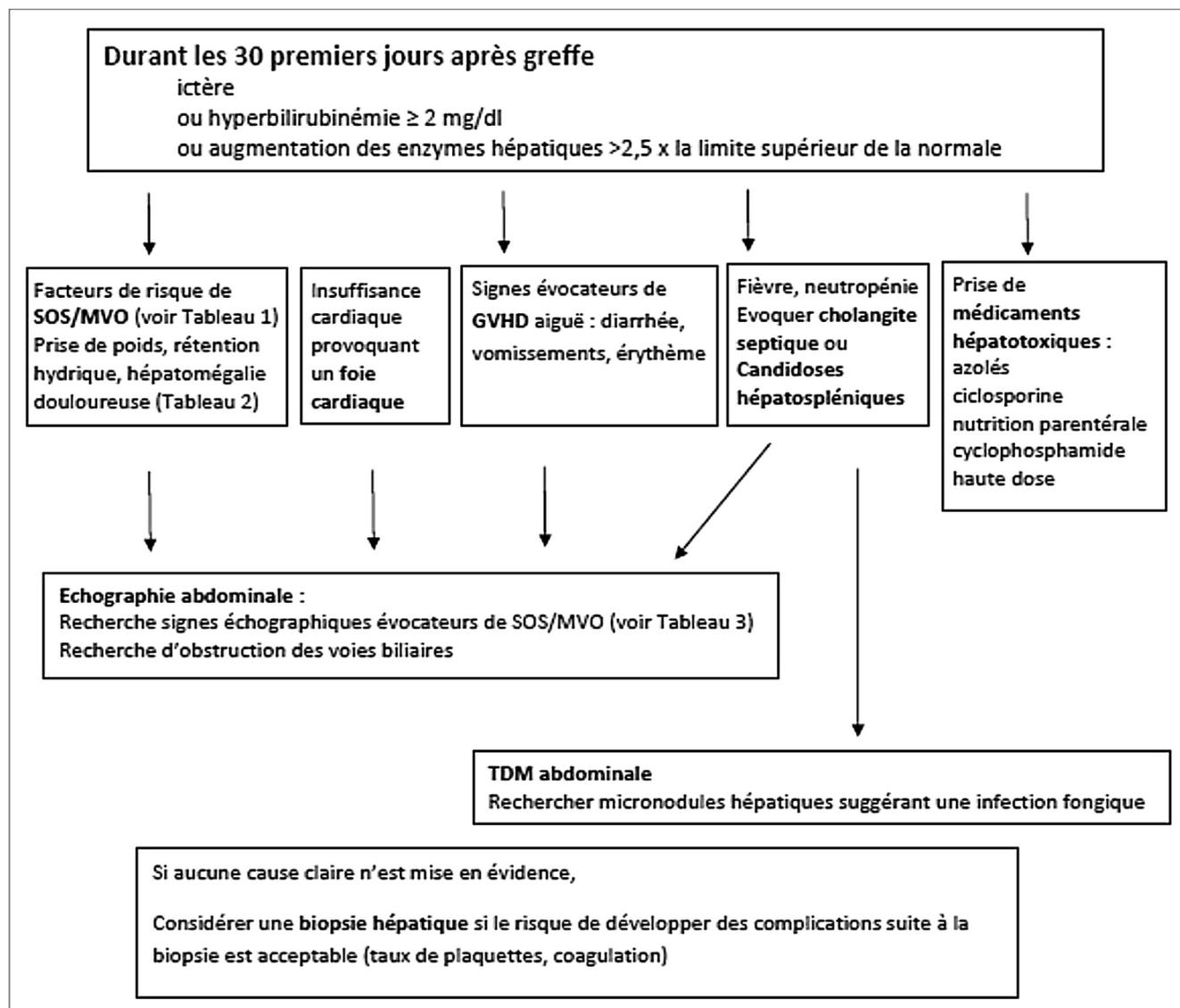


FIGURE 2
Démarche diagnostique en présence de perturbations hépatiques précoces

et l'ascite, qui peuvent être difficile à apprécier chez les patients en surpoids. Les autres anomalies indicatives mais non spécifiques comprennent l'épaississement de la paroi vésiculaire, la splénomégalie, la diminution du diamètre des veines sus hépatiques (mesuré à 2 cm de la veine cave inférieure, la diminution est confirmée si le diamètre de l'une des 3 veines < 3 mm), l'élargissement du diamètre du tronc porte (augmentation si diamètre > 12 mm chez l'adulte, > 8 mm chez l'enfant), la reperméabilisation de la veine para-ombilicale [22]. L'examen le plus spécifique permettant de poser le diagnostic de SOS est la biopsie hépatique à réaliser par voie transjugulaire avec mesure

de pression. Son indication reste limitée et à discuter selon la sévérité du tableau clinique et des doutes diagnostiques.

Cholestase associée au sepsis

Une hyperbilirubinémie est fréquente chez des patients neutropéniques et fébriles présentant des lésions de la muqueuse digestive suite au conditionnement. La cholestase liée au sepsis est induite par l'inflammation avec libération de cytokines [23]. Cette cholestase liée au sepsis est généralement réversible puisqu'elle résulte de l'altération fonctionnelle au niveau hépatocellulaire et/ou des canaux biliaires. Cette situation ne

TABLEAU II

Facteurs de risques de SOS/MVO (adapté de Cornillon et al. [19])

Facteurs de risque majeur

Antécédents hépatiques pré-greffe
Cirrhose
Transaminases > 2,5 × les valeurs normales
Bilirubine sérique > 1,5 × les valeurs normales
Hépatite virale active
Irradiation abdominale ou hépatique
Traitement antérieur par gentuzumab ozogamycin ou inotuzumab ozogamycin
Médicaments hépatotoxiques
Surcharge en fer après transfusion
Type de greffe
Allogreffe à conditionnement myéloablatif > allogreffe à conditionnement réduit et autogreffe
Conditionnement myéloablatif avec BuCy ou ICT-Cy
Deuxième allogreffe
Conditionnement séquentiel
Autres
Antécédents d'irradiation abdominale
En pédiatrie : lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique, ostéopétrose, leucodystrophie métachromatique, poids < 9 kg
Maladie avancée (au-delà de la seconde RC ou en rechute/réfractaire)
Facteurs de risque mineur
Progestatif de synthèse (utilisation déconseillée)
Déficit en antithrombine III, en activateur tissulaire du plasminogène, résistance à la protéine C activée
Syndrome métabolique

SOS : syndrome d'obstruction sinusoidal ; MVO : Maladie veino-occlusive ; BuCy : busulfan-cyclophosphamide à haute dose ; ICT-Cy : irradiation corporelle totale et cyclophosphamide à haute dose.

requière pas de traitement spécifique autre que le contrôle de l'infection, l'arrêt de facteurs exacerbant la cholestase tels que les médicaments hépatotoxiques et la nutrition parentérale.

Complications précoces ou tardives (au-delà de 30 jours)

Réaction du greffon contre l'hôte (GvHD)

La GvHD aiguë peut atteindre jusqu'à 70 % des patients avec une atteinte hépatique fréquente. Elle est souvent associée avec les autres manifestations classiques de GvHD aiguë telles que le rash maculopapuleux, la diarrhée sécrétoire. Différents modes d'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être observés :

- une augmentation isolée des transaminases et enzymes de cholestase sans signes cliniques hépatiques et souvent associées à d'autres signes de GvHD ;
- une cholestase lente mais progressive suivie d'une hyperbilirubinémie ;
- ou une augmentation rapide des transaminases (à plus de 10 × la normale) souvent après décroissance de l'immunosuppression ou injection des lymphocytes du donneur et sans autre signe d'atteinte cutanée ou digestive.

La prise d'acide ursodéoxycholique (débuté la veille du conditionnement à la dose de 12 mg/kg en 2 prises pendant 90 jours) réduit l'incidence d'hyperbilirubinémie, de GVHD

Complications hépatobiliaires dans le contexte de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

sévère (grades III-IV) et de SOS/MVO. Elle améliore significativement la survie globale à 10 ans [24] et est donc recommandée en prophylaxie.

Complications infectieuses

Toute augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans hyperbilirubinémie nécessite une recherche de cause virale : PCR VHB, VHC, VHE, CMV, adénovirus, EBV, HHV6, herpès. Un suivi régulier des virémies pour le CMV et l'EBV est réalisé systématiquement en post-greffe et complété en fonction de l'identification d'autres virémies.

Hépatite B

Le risque de réactivation du VHB dépend de l'immunosuppression et peut atteindre 20-50 % après allogreffe parmi les patients porteurs de l'Ag HBs. Si une prophylaxie virale a été décidée (cf. évaluation du patient et de son donneur avant greffe), elle doit se poursuivre jusque 6 à 12 mois après arrêt des immunosuppresseurs.

Hépatite C

Les patients porteurs chroniques d'une infection par le VHC présentent un risque significatif de mortalité non liée à la rechute. Les lésions hépatiques surviennent lors de la reconstitution immunitaire puisque ce sont les lymphocytes T réactionnels qui provoquent les lésions hépatiques.

Hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE) est de plus en plus reconnu comme cause d'hépatite chez les patients immunodéprimés. L'incidence d'hépatite E aiguë reste faible mais le risque qu'une infection aiguë se transforme en infection chronique est élevé chez les patients immunodéprimés [25]. En cas de suspicion d'hépatite virale, la recherche du VHE doit être systématiquement réalisée.

Adénovirus

L'infection par adénovirus peut se présenter sous différentes formes : une virémie asymptomatique, des troubles gastro-intestinaux, ou hépatiques, ou affections respiratoires, ou cystite hémorragique ou une maladie disséminée qui peut souvent

être fatale rapidement. Le cidofovir apparaît comme le traitement le plus efficace.

Autres virus potentiellement hépatotropes virus de l'herpès, HHV6, CMV, EBV

Le virus de l'herpès, l'HHV6, le CMV, et l'EBV peuvent également provoquer des hépatites, en association éventuellement avec d'autres manifestations cliniques. Le diagnostic et la prise en charge des infections virales ont fait précédemment l'objet de recommandations de la SFGM-TC [26].

Infections fongiques

Le bilan des perturbations hépatiques conduit également à la réalisation d'une imagerie par échographie et TDM révélant des nodules hépatiques. L'exploration de ces nodules nécessite un bilan mycologique (antigénémie aspergillaire, mannanes, galacto-mannanes et bêta-D-glucanes, PCR mucor) et éventuellement une biopsie hépatique pour histologie et culture fongique.

Toxicité médicamenteuse hépatique

Beaucoup de médicaments utilisés dans le contexte de l'allogreffe présentent une hépatotoxicité (tableau IV). Les principaux médicaments incriminés sont les dérivés azolés. Parmi ceux-ci, le voriconazole apparaît le plus fréquemment associé à une augmentation des transaminases [27,28]. Chez un patient traité pour une GvHD, il est souvent difficile de préciser si l'aggravation des perturbations hépatiques est liée à une atteinte du foie par la GvHD ou une toxicité des antifongiques azolés prescrits dans le contexte d'immunosuppression majeure ou encore une toxicité des traitements immunosuppresseurs. Dans cette situation, il est recommandé de doser l'azolé et de réduire sa posologie en cas de surdosage. Pour les patients hospitalisés, l'azolé peut être remplacé par une échinocandine, la micafungine par voie intraveineuse (il n'y a pas de donnée dans ce contexte pour la caspofungine ou l'anidulafungine). Enfin, si cette dernière modification n'est pas réalisable chez un patient ambulatoire, l'arrêt de l'azolé peut être préconisé si le bilan enzymatique montre une augmentation des transaminases à $\geq 5 \times$ la valeur

TABLEAU III

Critères EBMT de SOS/MVO (adapté de Mohty et al. [20])

SOS/MVO classique dans les 21 premiers jours après allogreffe	SOS/MVO de début tardif au-delà de 21 jours après allogreffe
Bilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 2 \text{ mg/dL}$) et 2 des critères suivants doivent être présents : hépatomégalie douloureuse ; $> 5 \%$ de prise du poids ; ascite = critères de Baltimore	MVO classique au-delà de 21 j ou MVO histologiquement prouvée ou Deux ou plus des critères suivants : bilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$) ; hépatomégalie ; $> 5 \%$ de gain de poids ; Ascite et une évidence hémodynamique et/ou échographique de MVO

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation ; SOS : syndrome d'obstruction sinusoidal ; MVO : maladie veino-occlusive.

TABLEAU IV
Principaux médicaments utilisés dans le contexte de l'allogreffe avec toxicité hépatique potentielle

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Toxicité hépatique
	Immunoglobuline de lapin antithymocytes humains		↗ ASAT, ALAT
	Ciclosporine (CsA)		Hyperbilirubinémie, ↗ ASAT, ALAT, γGT (corrélée avec les taux sérique de CsA)
Voriconazole	Fluconazole Posaconazole Isavuconazole		↗ ASAT, ALAT, γGT
		Valaciclovir	↗ ASAT, ALAT, γGT
	Sulfaméthoxazole/Triméthoprim		↗ ASAT, ALAT, γGT
	Nutrition parentérale		↗ ASAT, ALAT, γGT
	Déférasirox		↗ ASAT, ALAT
	Eltrombopag		↗ ASAT, ALAT
	Méthotrexate		↗ ASAT, ALAT, γGT
	Clofarabine		Hyperbilirubinémie ↗ ASAT, ALAT

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; γGT : gamma glutamyltransférase.

normale. La toxicité des dérivés azolés est considérée comme habituellement réversible.

Complications tardives

Surcharge en fer

La surcharge en fer résulte des multiples transfusions de culots globulaires reçus avant et après greffe et à la dysérythropoïèse. Cette surcharge hépatique en fer est rarement une cause de maladie hépatique sévère. Dans les rares cas où la surcharge hépatique cause une atteinte hépatique, les phlébotomies et chélation du fer améliore le taux des enzymes hépatiques. Nous renvoyons le lecteur à l'atelier de la SFGM-TC abordant cet aspect [15].

Hyperplasie nodulaire régénérative

Un patient recevant de hautes doses de chimiothérapie développe rarement des nodules hépatiques idiopathiques conduisant à une hypertension portale sans fibrose ni dysfonctionnement hépatique.

Hyperplasie nodulaire focale

L'hyperplasie nodulaire focale peut apparaître à distance de la greffe et est supposée liée à un conditionnement myéloablatif. Il s'agit le plus souvent d'une découverte fortuite ne requérant pas de traitement mais une simple surveillance [29].

Syndrome métabolique

La stéatose non alcoolique peut faire partie du syndrome métabolique survenant après greffe en particulier chez les patients traités par corticoïdes. Il associe la dyslipidémie, (hypertriglycéridémie, cholestérol HDL abaissé), l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance, la surcharge pondérale. Quelques données commencent à apparaître sur la prévalence du syndrome métabolique après greffe (10 % dans une petite cohorte pédiatrique) et suggèrent qu'un suivi régulier dans les années qui suivent la greffe reste indispensable [30,31]. À côté des aspects nutritionnel et endocrinien, un avis d'un expert en hépatologie peut être sollicité de manière à proposer des examens complémentaires : tests sanguins pour évaluer le degré de fibrose hépatique, fibroscan et biopsie. La prévention est nécessaire par des règles hygiéno-diététiques, la prise en charge de l'insulinorésistance et de la dyslipidémie [32-34].

Cirrhose

Certains patients avec une survie prolongée après greffe peuvent présenter des risques de maladie chronique du foie et ensuite une cirrhose. La cirrhose est souvent liée à une infection chronique par le VHC, mais également à l'hépatite stéatosique non alcoolique. La GVHD hépatique n'est pas un processus fibrotique et donc rarement rapportée comme cause de cirrhose.

Quand réaliser une biopsie hépatique ?

Quand plusieurs hypothèses sont envisagées pour expliquer les troubles hépatiques ou quand aucune des anomalies biologiques n'identifie une cause claire, ou lorsqu'un traitement empirique, présumé adéquat, n'apporte pas d'amélioration, la biopsie hépatique doit être envisagée [32,35]. Il est préférable de la réaliser chez le patient adulte par voie trans-jugulaire surtout en cas de thrombopénie. En pédiatrie, la voie transpariétale est privilégiée. Un taux de plaquettes > 50 G/L et des tests de coagulation satisfaisants sont évidemment requis. Il est souhaitable que le prélèvement soit examiné par un anatomopathologiste possédant une expertise dans les maladies du foie.

Questions résiduelles

Quelle est l'épidémiologie de certains troubles hépatiques tels que le syndrome métabolique, la cirrhose, l'hépatite E ?

Quel traitement antiviral précis proposer en cas de réactivation virale VHB, VHC ?

Existe-t-il une entité d'hépatite auto-immune distincte de la GVHD hépatique dans le contexte de la greffe de CSH ?

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs suivants déclarent leurs liens d'intérêt : IYA : JAZZPHARMACEUTICAL.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Références

- [1] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. Bull Cancer 2016;103:5193-7.
- [2] Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM, et al. virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(9):1049-59.
- [3] Marchou B, Excler JL, Bourderioux C, Salaun J, Picot N, Yvonne B, et al. A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. J Infect Dis 1995;172(1):258-60.
- [4] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. ECIL-5. 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.
- [5] Lewalle P, Pochon C, Michallet M, Turlure P, Brissot E, Paillard C, et al. Chantepie. Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2019;106(S1):S23-34 [sous presse].
- [6] Surapaneni SN, Hari P, Knox J, Daniel J, Saeian K. Suppressant anti-HCV therapy for prevention of donor to recipient transmission in stem cell transplantation. Am J Gastroenterol 2007;102(2):449-51.
- [7] Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG, Bekásy AN, Brinch L, Espigado I, et al. Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. Bone Marrow Transplant 2012;47(9):1217-21.
- [8] Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B. Journal Officiel de la République française 2011;16510 [n° 0228 ; texte n° 36].
- [9] Battipaglia G, Labopin M, Candoni A, Fanin R, El Cheikh J, Blaise D, et al. Risk of sinusoidal obstruction syndrome in allogeneic stem cell transplantation after prior gemtuzumab ozogamicin treatment: a retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2017;52(4):592-659.
- [10] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, 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.
- [11] Picod A, Bonnin A, Battipaglia G, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E, et al. Defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease prophylaxis in high-risk adult patients: a single-center experience study. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(7):1471-5.
- [12] McDonald GB, Evans AT, McCune JS, Schoch G, Ostrow JD, Gooley TA. Mortality outcomes after busulfan-containing conditioning treatment and haemopoietic cell transplantation in patients with Gilbert's syndrome: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2016;3(11):e516-25.
- [13] Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, et al. MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Clin Cancer Res 2012;18(23):6460-8.
- [14] Leitch HA. Defining clinically relevant measures of iron overload around haemopoietic stem cell transplantation. Lancet Haematol 2018;5(5):e184-5.
- [15] Jaspers A, Bouhya S, Belaiche S, Chevallier P, Hermet E, Hospital-Gustems C, et al. Évaluation et prise en charge de la surcharge en fer post-greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2016;103:5255-66.
- [16] Barba P, Martino R, Perez-Simón JA, Fernández-Avilés F, Piñana JL, Valcárcel D, et al. Incidence, characteristics and risk factors of marked hyperbilirubinemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant 2012;47(10):1343-9.
- [17] Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. Haematologica 2017;102(1):184-91.
- [18] Chevallier P, Labopin M, Peffault de la Tour R, Lioure B, Bulabois CE, Huynh A, et al. SFGM-TC. Clofarabine versus fludarabine-based reduced intensity conditioning regimen prior

M. Detrait, E. de Berranger, R. Dulery, A-L Ménard, S. Thépot, S.K. Toprak, et al.

- to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS. *Cancer Med* 2016;5(11):3068-76.
- [19] Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11(6):586-93.
- [20] Cornillon J, Fedele-Sok P, Guillaume Th, Masouridi-Levrat S, Labussière-Wallet H, Duléry R, et al. La maladie veino-occlusive — syndrome d'obstruction sinusoidale : mise à jour 2014. *Hématologie* 2015;21(Suppl. 3):35-41.
- [21] Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(7):906-12.
- [22] Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology* 1997;204(2):545-52.
- [23] Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(10):574-85.
- [24] Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(1):135-8.
- [25] Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, de Man RA, Maaskant J, Schipper ME, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122(6):1079-86.
- [26] Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bull Cancer* 2017;104(12S):S181-7.
- [27] Lo Re V, Carbonari DM, Lewis JD, Forde KA, Goldberg DS, Reddy KR, et al. Oral azole antifungal medications and risk of acute liver injury, overall and by chronic liver disease status. *Am J Med* 2016;129(3):283-91.
- [28] Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(3):329-39.
- [29] Anderson L, Gregg D, Margolis D, Casper J, Talano J. Focal nodular hyperplasia in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant: case series. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(8):1357-9.
- [30] Bielgorai B, Weintraub Y, Hutt D, Hemi R, Kanety H, Modan-Moses D, et al. The metabolic syndrome and its components in pediatric survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2017;31(3). <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12903>.
- [31] Annaloro C, Airaghi L, Giannarelli D, Mometto G, Orsatti A, Saporiti G, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its features in a single-center series of hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Ann Hematol* 2018;97(12):2471-8.
- [32] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Rashpichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(7):853-60.
- [33] Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, Dufour JF. Effects of urodeoxycholic acid in combination with vitamine E on adipokines and andapoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2009;29(8):1184-8.
- [34] Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- α -lowering property. *Dig Liver Dis* 2012;44(6):492-6.
- [35] Ruggiu M, Bedossa P, Rautou PE, Bertheau P, Plessier A, Peffault de Latour R, et al. Utility and safety of liver biopsy in patients with undetermined liver blood test anomalies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a monocentric retrospective cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2523-31.