

Maladies auto-immunes du foie et drépanocytose : discuter précocement la greffe de moëlle

Florence LACAILLE ¹, Slimane ALLALI ¹, Mélissa TAYLOR ¹, Martin CASTELLE ¹, Julie REBEUH ², Catherine PAILLARD ², Claire PLUCHART ³, Bénédicte NEVEN ¹, Mariane de MONTALEMBERT ¹

1. Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, 2. Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, 3. American Memorial Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Reims



Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP

La drépanocytose est un facteur de risque de maladies auto-immunes en général, et hépatiques en particulier.

La cholangite sclérosante (associée ou non à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin) chez un patient drépanocytaire évolue plus précocement et sévèrement qu'une forme « classique », car l'ischémie aggrave les lésions immuno-médiées, auxquelles s'ajoute une vaso-occlusion sinusoidale chronique ou aiguë (« crises hépatiques »).

L'évolution d'une cholangite sclérosante est à plus ou moins long terme la cirrhose biliaire. Chez les patients drépanocytaires, la transplantation hépatique, qui en serait le traitement ultime, est très difficile, les complications propres à la greffe s'ajoutant à celles de la maladie de fond.

En général, le risque de récurrence de cholangite sclérosante sur le foie greffé est d'au moins 25%. De plus, chez un patient drépanocytaire, la vaso-occlusion sinusoidale persiste généralement, et ce malgré un programme d'échanges transfusionnels après greffe.

Vue la probabilité d'échec de la stratégie « habituelle », attente de complications de la cirrhose biliaire (cholangites infectieuses, hypertension portale mal contrôlable, ictère s'aggravant, insuffisance hépatique) pour discuter une transplantation hépatique, il faut envisager le plus tôt possible le traitement radical de la drépanocytose, qui peut aussi contrôler la maladie dysimmune hépatique, ou au moins permettre une transplantation ultérieure avec des risques « standard ».

Résultats

■ Greffe de moëlle

Trois patients non cirrhotiques (2 ayant une cholangite sclérosante et une colite) ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques géno-identiques à 6, 11,5 et 16 ans. Le conditionnement a comporté busulfan (2), treosulfan (1).

L'une des patientes avec cholangite sclérosante et colite a eu une hépatite transitoire et une GVH (*graft-versus-host disease*) modérée, l'autre une GVH modérée. Il n'y a pas eu d'autre complication sévère.

Avec un recul de 1 à 2,5 ans, le chimérisme était de 100% chez tous. On n'a pas observé de récurrence de signes digestifs ni hépatiques, les lésions radiologiques de cholangite sclérosante sont restées stables, et aucun patient ne prenait de traitement à visée digestive ou hépatique.

■ Pas de greffe de moëlle

Les 3 patientes cirrhotiques étaient dans un programme d'échanges transfusionnels mensuels à leur dernière visite. Le traitement chélateur associé était de la déferoxamine sous-cutanée (Desféral®) ou du déferasirox oral (Exjade®).

Une enfant a développé des cholangites bactériennes puis fongiques, et a reçu une transplantation hépatique à l'âge de 10 ans, avec des complications multiples, infectieuses, neurologiques et rénales. Une sténose biliaire anastomotique précoce a été dilatée radiologiquement, puis des sténoses biliaires intra-hépatiques sont apparues 5 ans plus tard, de même que des lésions de vaso-occlusion chronique, puis une cirrhose d'aspect histologique à la fois biliaire et vasculaire. Une re-transplantation foie-rein était discutée 7 ans après la greffe.

La 2^e patiente avait au dernier contrôle une hypertension portale, et était traitée par une petite dose de corticoïdes. La bilirubine fluctuait entre 100 et 200 mM, le taux de prothrombine était à 60%.

La dernière patiente était encore traitée par tacrolimus à sa dernière visite. Elle avait développé dans les deux années précédentes 2 « crises hépatiques » graves avec insuffisance hépatique, réversibles sous échanges transfusionnels. Une myasthénie était aussi apparue, contrôlée par rituximab puis pyridostigmine (Mestinon®). Le dernier bilan montrait : bilirubine 100 mM, taux de prothrombine 45%.

La 1^{ère} et la 3^e patiente n'avaient pas de donneur potentiel géno-identique, et la fratrie de la 2^e n'avait pas pu être testée. La 2^e et la 3^e vivant en Guyane, avec un suivi difficile, l'évaluation pour une éventuelle greffe hépatique n'avait pas encore été réalisée.

Objectif

Souligner l'importance de discuter précocement la greffe de moëlle, tant que les médicaments très hépatotoxiques nécessaires au conditionnement (busulfan) peuvent être prescrits sans risque majeur ; et si les lésions hépatiques sont trop avancées, de discuter d'abord la greffe hépatique, suivie de la greffe de moëlle.

Patients

Six patients (5 filles, 5 génotypes SS et 1 SC) ont été suivis depuis 2013. L'âge médian au dernier suivi était de 13,5 ans (8-17).

L'âge médian aux 1^{ers} symptômes était de 4,5 ans (3-17) : colite (2), vascularite cérébrale (1), hépatite auto-immune (3).

Quatre avaient un syndrome de chevauchement hépatite auto-immune - cholangite sclérosante, 2 une hépatite auto-immune ou une cholangite sclérosante associées à une colite.

Trois avaient déjà une cirrhose au diagnostic.

Le traitement initial a comporté corticoïdes, azathioprine, tacrolimus, cyclophosphamide + plasmaphèreses (vascularite), infliximab (colite). Tous recevaient de l'hydroxyurée en traitement de fond de la drépanocytose.

Conclusion

Une maladie auto-immune du foie chez un patient drépanocytaire est une complication sévère, qui doit faire évaluer rapidement la possibilité d'une greffe de moëlle. Le raisonnement « hépatologique » n'est pas le même que pour un patient sans drépanocytose, et il ne faut pas attendre les complications.

En 2022, les nouveaux traitements médicaux ou la thérapie génique, vus leurs développements et indications actuels, ne sont pas à considérer dans la stratégie thérapeutique. L'hydroxyurée n'a pas ou peu d'effet sur la maladie hépatique. Les échanges transfusionnels contrôlent une « crise hépatique » aiguë, mais incomplètement la vaso-occlusion chronique, au prix d'une surcharge martiale. Le traitement chélateur est fastidieux (Desféral®), ou hépatotoxique (Exjade®). Le seul traitement « radical » reste la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Sans donneur de moëlle géno-identique, il faut considérer un donneur « alternatif » (de ficher, ou haplo-identique), et ce, même si les risques de la greffe sont plus importants.

Si la greffe de moëlle est un succès, l'évolution de la maladie dysimmune du foie peut être modifiée et peut-être interrompue. Le recul est bref, mais aucun de nos trois patients n'a rechuté.

Si la transplantation hépatique devient tout de même indiquée, le risque sera alors le même que chez un patient sans drépanocytose.

Si les lésions hépatiques sont trop avancées pour supporter le conditionnement hépatotoxique, il faut envisager la transplantation hépatique d'abord, puis discuter ensuite rapidement la greffe de moëlle, géno- ou haplo-identique, pour éviter la rechute de la vaso-occlusion drépanocytaire sur le foie greffé, et peut-être aussi la rechute de la maladie auto-immune hépatique.

Bibliographie

- Allali S, et al. Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease : a retrospective review of medical records from 616 patients. J Clin Med 2019
- Lacaille F, et al. The liver in sickle cell disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021
- Kyranas E, et al. Clinical management of sickle cell liver disease in children and young adults. Arch Dis Child 2021
- Hurtova M et al. Transplantation for liver failure in patients with sickle cell disease : challenging but feasible. Liver Transpl 2011
- Duvoux C, et al. Décompensation aiguë sur hépatopathie chronique par vaso-occlusion intra-hépatique sévère, et récurrence de la maladie initiale sur le greffon : 2 caractéristiques essentielles de la transplantation hépatique pour hépatopathies drépanocytaires graves. JFHOD 2022
- Martinez M, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation in children: an international observational study. Hepatology 2021

Hématie falciforme dans un sinusioïde



Manchon fibreux péri-biliaire

