



HAL
open science

Utilité et tolérance de la réalisation d'une biopsie hépatique pour l'exploration des anomalies hépatiques après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Mathilde Ruggiu

► To cite this version:

Mathilde Ruggiu. Utilité et tolérance de la réalisation d'une biopsie hépatique pour l'exploration des anomalies hépatiques après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02299131

HAL Id: dumas-02299131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02299131v1>

Submitted on 27 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 178

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Utilité et tolérance de la réalisation d'une biopsie hépatique pour
l'exploration des anomalies hépatiques après une allogreffe
de cellules souches hématopoïétiques

Présentée et soutenue publiquement
le 28 septembre 2018

Par

Mathilde RUGGIU

Née le 6 août 1991 à Courbevoie (92)

Dirigée par M. Le Docteur David Michonneau, PH

Jury :

M. Le Professeur Gérard Socié, PU-PH Président

Mme Le Professeur Stéphanie Nguyen-Quoc, PU-PH

M. Le Professeur Dominique Valla, PU-PH

M. Le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou, PU-PH



Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier plusieurs personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Je voudrais remercier le Pr. Socié qui m'a confié ce sujet de thèse et qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je voudrais également lui exprimer toute ma gratitude pour sa confiance et pour le soutien qu'il m'apporte depuis le début de mon internat.

Je voudrais remercier le Dr. Michonneau qui m'a guidée tout au long de ce travail et qui m'a aidée depuis le début de mon internat.

Je remercie également le Pr. Nguyen-Quoc qui a accepté de faire partie de mon jury et qui m'a beaucoup appris lors de mon stage à la Pitié Salpêtrière. J'adresse mes remerciements au Pr. Valla et au Pr. Rautou qui ont également accepté de participer à mon jury.

Je souhaite également remercier tous les médecins du service d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint Louis sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

Ensuite, je voudrais remercier toutes celles et ceux qui m'ont fait découvrir et choisir de faire de l'Hématologie clinique.

Je voudrais tout d'abord remercier le Pr. Hermine chez qui je suis passée en D4 et qui m'a fait découvrir l'Hématologie clinique. Je voudrais également remercier le Pr. Rousselot qui m'a confié mon premier projet de recherche clinique. Je remercie également le Pr. Leblond et le Dr. Raffoux qui m'ont beaucoup appris durant les semestres que j'ai passé dans leurs services. Je remercie aussi le Dr. Guérot de m'avoir confié un sujet de recherche en réanimation médicale.

Je remercie aussi mes amis et co-internes qui m'ont soutenue – et supportée – durant la rédaction de cette thèse, notamment Viviane et Ludovic qui m'ont écoutée de nombreuses fois pendant que je préparais la présentation orale. Je remercie enfin Maxime sans qui je n'aurais jamais pu finir ce travail aussi vite et qui m'a toujours soutenue quelles que soient les circonstances, Hélène qui ne m'a pas trop déconcentrée quand je rédigeais, malgré ses efforts répétés, et mes parents, notamment ma mère qui a relu ce travail pour enlever toutes les fautes d'orthographe qui auraient pu s'y glisser. Je remercie enfin mes grands-parents qui m'ont donné le goût pour la Médecine ainsi que toute ma famille.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies	7
a. Principes généraux de l'allogreffe de CSH	7
b. Indications de l'allogreffe de CSH	13
c. Donneur et allogreffe de CSH	19
d. Conditionnement et allogreffe de CSH	31
e. Principales complications de l'allogreffe de CSH	35
II. Anomalies hépatiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	62
a. Maladie du greffon contre l'hôte hépatique	62
b. Syndrome d'obstruction sinusoidale.....	66
c. Autres causes fréquentes de dysfonction hépatique post-allogreffe de CSH.....	73
III. Réalisation d'une biopsie hépatique	76
a. Biopsies hépatiques chirurgicales.....	76
b. Biopsies hépatiques percutanées.....	76
c. Biopsies hépatiques trans-jugulaires.....	77
d. Réalisation d'une biopsie hépatique chez les patients allogreffés de CSH.....	79
IV. Objectifs de l'étude.....	80
MATERIEL ET METHODES	81
RESULTATS	84
I. Caractéristiques des patients et des biopsies	84
a. Caractéristiques des patients	84
b. Caractéristiques des biopsies.....	89
II. Résultats des biopsies	90
a. Diagnostic histologique.....	90
b. Lésions histologiques.....	91
III. Associations entre les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les hypothèses pré-biopsies et les résultats des biopsies.....	94
a. Présentation clinique, radiologique et biologique	94
b. Corrélacion anatomo-clinique.....	95
c. Hypothèses pré-biopsies et résultats anatomo-pathologiques.....	99
IV. Modification de la prise en charge induite par les biopsies	101
V. Sécurité de la réalisation des biopsies hépatiques	103
DISCUSSION	105
I. Utilité de la biopsie hépatique en post-allogreffe de CSH.....	107
a. Rentabilité des biopsies hépatiques	107
b. Modification de la prise en charge après biopsie hépatique.....	107
c. Résultats histologiques.....	108
d. Mesure des pressions trans-hépatiques et diagnostic de SOS.....	109
II. Tolérance de la réalisation d'une biopsie hépatique post-allogreffe de CSH	110
III. Limites de l'étude	112
CONCLUSION	113
TABLE DES ILLUSTRATIONS	114
BIBLIOGRAPHIE	115
ANNEXE 1 : ARTICLE	144

Liste des abréviations

ALAT : Alanine amino-transférase	ICOS-L : <i>Inductible T cell costimulator ligand</i>
ASAT : Aspartate amino-transférase	JAK : <i>Janus kinase</i>
ATG : Anti-thymoglobuline	KIR : <i>Killer-cell immunoglobulin-like receptor</i>
BAFF : <i>B-cell activating factor</i>	MAC : <i>Myeloablative conditioning</i>
CAR-T cells : <i>chimeric antigen receptor T cells</i>	MHC : <i>Major histocompatibility complex</i>
CMV : Cytomégalovirus	MMF : <i>Mycophénolate mofétil</i>
CSF-1 : <i>Colony stimulating factor 1</i>	MRD : <i>Molecular residual disease</i>
CSH : Cellules souches hématopoïétiques	mTOR : <i>modified target of rapamycin</i>
CSP : Cellules souches périphériques	MTX : Méthotrexate
CTLA-4 : <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>	NASH : <i>Non alcoholic steato-hepatitis</i>
DAMP : <i>Damage associated molecular pattern</i>	NIH : <i>National institute of health</i>
DILI : <i>Drug induced liver injury</i>	NK : <i>Natural killer</i>
DLI : <i>Donor lymphocyte infusion</i> – infusion de lymphocytes du donneur	NMAC : <i>Non myeloablative conditioning</i>
EBMT : <i>European group for blood and marrow transplantation</i>	PAL : Phosphatase alcaline
EBV : Virus d'Epstein Barr	PAMP : <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
FLT 3 : <i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>	PD-1 : <i>Programmed cell death 1</i>
G-CSF : <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>	PDL-1 : <i>Programmed cell death ligand 1</i>
gGT : Gamma-glutamine transférase	PDGFR : <i>Platelets-derived growth factor colony</i>
GvH : <i>Graft versus host</i>	PEC : Photophérèse extra-corporelle
GvL : <i>Graft versus leukemia</i>	RIC : <i>Reduce intensity conditioning</i>
GvT : <i>Graft versus tumor</i>	SAL : Sérum anti-lymphocytaire
HCT-CI : <i>Hematologic stem cell transplantation – comorbidity index</i>	Se : Sensibilité
HE : Hématoxyline et éosine	SOS : Syndrome d'occlusion sinusoïdale
HHV6 : <i>Human herpes virus 6</i>	Sp : Spécificité
HHV8 : <i>Human herpes virus 8</i>	TBI : <i>Total body irradiation</i>
HLA : <i>Human leucocytes antigens</i>	TCR : <i>T cell receptor</i>
HNF : Héparine non fractionnée	TGFβ : <i>Transforming growth factor β</i>
HNR : Hépatopathie nodulaire régénérative	TP : Temps de prothrombine
HSV : <i>Herpes simplex virus</i>	VHB : Virus de l'hépatite B
ICOS : <i>Inductible T cell costimulator</i>	VHC : Virus de l'hépatite C
	VHE : Virus de l'hépatite E
	VPN : Valeur prédictive négative
	VPP : Valeur prédictive positive
	VZV : <i>Varicella zoster virus</i>

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement curatif de certaines hémopathies malignes ou non malignes.

Dans le cadre de la prise en charge des hémopathies non malignes, l'objectif de l'allogreffe est de remplacer une hématopoïèse pathologique par une hématopoïèse normale. En cas d'hémopathie maligne, l'objectif de l'allogreffe est d'avoir un effet anti-tumoral – à la fois par l'action directe anti-tumorale du conditionnement et par l'effet immunologique propre de la greffe dirigée contre les cellules de la maladie. Cet effet est appelé effet GvL ou GvT (*graft versus leukemia/lymphoma* ou *graft versus tumor*).

La réalisation d'une allogreffe de CSH chez un patient repose sur trois piliers : une pathologie qui est une indication d'allogreffe, sa capacité à recevoir ce traitement et enfin, l'existence d'un donneur. Le rapport bénéfice/risque d'une allogreffe de CSH doit être évalué avant chaque allogreffe. En effet, le pronostic des patients allogreffés est grevé d'une importante morbi-mortalité liée à la procédure, notamment à cause des complications précoces liées à la toxicité du conditionnement et des immunosuppresseurs, des complications infectieuses, de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) et des complications tardives. Ainsi, Gratwohl *et al.* ont montré l'incidence cumulée de décès non liés à la rechute à 10 ans est de 31% dans une cohorte de 14 403 patients allogreffés pour une leucémie aiguë ou chronique (1).

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes après une allogreffe de CSH, malgré une amélioration des techniques de transplantation ces deux dernières décennies (2,3). Ainsi, en post-allogreffe, 20 à 26% des patients présentent un ictère à bilirubine conjuguée (2,4) et 1,4% des patients présentent une insuffisance hépatocellulaire sévère dans les 3 mois post-allogreffe (5). Les dysfonctions hépatiques restent une importante source de morbi-mortalité post-allogreffe de CSH (4–8). Ainsi, une hyper-bilirubinémie $\geq 51\mu\text{mol/l}$ à J100 post-greffe multiple le risque relatif de décès avant J200 par 6,42 (6).

Malgré la fréquence des anomalies hépatiques post-allogreffe, il n'existe pas de critères, qu'ils soient cliniques, biologiques (9,10) ou radiologiques (11), qui permettent de différencier de façon certaine un diagnostic étiologique d'un autre.

La réalisation d'une biopsie hépatique a été proposée pour améliorer le diagnostic des anomalies hépatiques post-transplantation de CSH (12). Cependant, la gravité des potentiels

effets secondaires liés à la technique, la plupart du temps réalisée par voie percutanée, a freiné l'utilisation de cette technique chez les patients allogreffés de CSH.

C'est pourquoi, notre objectif principal est d'évaluer l'utilité et la sécurité de la réalisation d'une biopsie hépatique dans la prise en charge de patients allogreffés ayant des anomalies du bilan hépatique sans diagnostic évident.

Dans une première partie, nous allons présenter les principes de l'allogreffe de CSH dans la prise en charge des hémopathies malignes ou non malignes : son objectif, ses principales indications, les différents types de donneurs et sources de cellules disponibles ainsi que les modalités de leur choix, les différents types de conditionnements et enfin les principales complications de l'allogreffe. Dans une deuxième partie, nous nous concentrerons sur les complications hépatiques post-allogreffe en détaillant plus spécifiquement la maladie du greffon contre l'hôte hépatique et le syndrome d'obstruction sinusoidal. Dans une troisième partie, nous exposerons les principes de la réalisation d'une biopsie hépatique et les spécificités de ce geste chez le patient allogreffé de CSH. Enfin, nous présenterons les objectifs détaillés de cette étude.

I. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques consiste à remplacer le système hématopoïétique d'un patient par celui d'un donneur. En France, en 2016, 1 958 allogreffes de CSH ont été réalisées chez 1 935 patients (13).

L'allogreffe de CSH a été développée dans la seconde moitié du XX^e siècle suite aux expériences montrant que l'injection de moelle osseuse permettait la survie d'animaux ayant été irradiés de façon létale (14). L'allogreffe a ensuite été développée comme traitement de sauvetage de patients mortellement irradiés (15,16), dans le traitement des hémopathies malignes (17–19) et, dans le traitement des hémopathies non malignes : les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires, ou encore l'aplasie médullaire idiopathique ou constitutionnelle et enfin dans le traitement de certaines maladies auto-immunes et de certaines maladies métaboliques (20,21).

a. Principes généraux de l'allogreffe de CSH

L'objectif de l'allogreffe de CSH est différent en fonction de son indication. Dans le cadre de la prise en charge d'une hémopathie non maligne, l'objectif de l'allogreffe de CSH est de remplacer un système hématopoïétique déficient par celui d'un donneur sain (22). En cas d'hémopathie maligne, son but est de permettre un contrôle de la maladie tumorale et d'éviter les rechutes, grâce à l'effet GvL. Elle diffère de l'autogreffe de CSH car l'allogreffe est conçue comme une immunothérapie (23) alors que l'autogreffe permet seulement la reconstitution du système hématopoïétique après une chimiothérapie myélo-ablative (22).

1. Reconstitution hématopoïétique post-allogreffe

Lors d'une allogreffe, des cellules souches hématopoïétiques du donneur, ainsi que des cellules matures, sont infusées à un receveur après un conditionnement permettant la prise de greffe. Les cellules souches hématopoïétiques, grâce au phénomène de *homing*, vont quitter la circulation périphérique et coloniser les niches hématopoïétiques du receveur (22). Une fois au sein de la niche hématopoïétique, elles vont pouvoir reconstituer une hématopoïèse normale. Selon la définition du NIH (*National Institute of Health*), la prise de greffe correspond au passage, dans la circulation périphérique du receveur, de globules blancs, d'hématies et de plaquettes provenant de la moelle du donneur (24). En pratique, cela veut dire que le patient a

des polynucléaires neutrophiles supérieurs à 0,5 G/L, 3 jours de suite, et est indépendant des transfusions de globules rouges et de plaquettes (24).

Reconstitution des populations myéloïdes et lymphoïdes

La reconstitution des populations myéloïdes est la plus rapide. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes apparaissent dans la circulation périphérique entre J14 et J30 après la greffe (25), suivis par les globules rouges et les plaquettes (26).

La reconstitution des populations lymphoïdes est plus lente (27). Or, comme elle permet une reconstitution immune fonctionnelle, elle est primordiale dans la prévention des infections et la prévention de la rechute post-allogreffe en cas de greffe pour une hémopathie maligne (27). Par ailleurs, l'efficacité de la reconstitution immune n'est pas uniquement liée au nombre de cellules circulantes mais aussi à leurs capacités fonctionnelles (22).

La reconstitution des cellules NK (*Natural killer*) est relativement rapide – environ 6 mois. Elle débute par l'expansion de cellules NK exprimant fortement le CD56 (25). La production de ces cellules NK décroît progressivement mais persiste durant la première année post-allogreffe (25).

La reconstitution T post-allogreffe est fondée sur deux voies physiologiques différentes : une indépendante du thymus, qui est la plus précoce, et l'autre dépendante du thymus.

Tout d'abord, le greffon contient des lymphocytes T matures et notamment des lymphocytes T mémoires. Ces lymphocytes T mémoires vont s'expandre dans la circulation périphérique du receveur, grâce à des cytokines, notamment l'interleukine 7 et l'interleukine 15 (22). Ces lymphocytes sont souvent dirigés contre les herpès virus et notamment le cytomegalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (EBV) dont ils peuvent limiter la réplication chez le receveur. Néanmoins, ils sont à l'origine d'un répertoire restreint et ne permettent donc qu'une réponse limitée aux infections (27,28).

Ensuite, des progéniteurs T sont produits à partir des cellules souches hématopoïétiques contenues dans le greffon. Leur différenciation au sein du thymus du receveur va permettre le développement de lymphocytes T naïfs qui vont pouvoir donner un répertoire diversifié de lymphocytes T et permettre une meilleure réponse aux infections (28). Néanmoins, ce processus est lent et est influencé par l'âge du receveur et par l'occurrence d'une maladie du greffon contre l'hôte (*cf. infra*), (29).

La reconstitution des lymphocytes B et donc d'une immunité humorale fonctionnelle peut durer pendant les deux premières années post-allogreffe. Tout d'abord, on constate la production de lymphocytes B transitionnels, puis l'apparition de lymphocytes B matures (25). Néanmoins, les patients présentent souvent une diminution du taux de lymphocytes B mémoires et une hypogamma-globulinémie prolongée ce qui induit une immunodépression persistante notamment vis à vis des bactéries encapsulées (30).

Facteurs modifiants la reconstitution hématologique

La reconstitution hématologique est influencée par plusieurs facteurs qui seront détaillés plus précisément par la suite. Tout d'abord, elle dépend des caractéristiques du receveur : son âge et sa pathologie initiale. Elle dépend également des caractéristiques de la greffe : type de conditionnement (31), source de cellules (32,33), compatibilité HLA (*Human leucocytes antigen*) entre le donneur et le receveur (22). Enfin, elle dépend d'événements post-greffe comme de la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique, de certaines complications infectieuses, notamment une infection à CMV, ou de l'utilisation de traitements cytopéniants (22).

2. Effet allogénique de la greffe

À la différence de l'autogreffe, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique est une immunothérapie ce qui est l'un des fondements de son utilisation dans les hémopathies malignes. Ainsi, le système immunitaire du donneur a un effet propre dirigé contre les cellules malignes, qui est appelé effet GvL ou effet GvT (34). Les lymphocytes T du donneur sont au cœur de cette action du système immunitaire du donneur contre la maladie maligne (34).

La physiopathologie de l'effet GvL est encore imparfaitement élucidée. Cet effet a initialement été mis en évidence chez des patients atteints de leucémie aiguë. Tout d'abord, Fefer *et al.* ont montré que l'incidence cumulée de rechute était inférieure après une greffe allogénique qu'après une greffe syngénique (35). Par ailleurs, chez des patients atteints de leucémie aiguë ou de leucémie myéloïde chronique, Horowitz *et al.* ont montré que l'incidence de rechute était moins importante après des greffes non T-déplétées qu'après une greffe T déplétée ou syngénique (36), ce qui a confirmé l'implication des lymphocytes T dans ce mécanisme.

Les réactions entre le système immunitaire du donneur et les cellules du receveur sont médiées par les systèmes majeur et mineur d'histocompatibilité (37). Le système majeur

d'histocompatibilité (MHC) repose sur les molécules HLA de classe I et II et sera détaillé ultérieurement dans ce travail. Le système mineur d'histocompatibilité est lié à la présentation normale à la surface des cellules des antigènes du soi. De manière physiologique, des peptides résultants de la dégradation des protéines endogènes sont transportés dans le réticulum endoplasmique où ils peuvent se lier aux molécules HLA. Ces complexes passent ensuite dans l'appareil de Golgi puis sont exprimés sur la membrane cellulaire. Dans un contexte d'allogreffe, les antigènes mineurs d'histocompatibilité sont liés au polymorphisme génétique entre le donneur et le receveur. Ainsi, des peptides du receveur, différents de ceux du donneur, peuvent être exprimés à la surface des cellules présentatrices de l'antigène et reconnus par les lymphocytes du donneur (37).

Enfin, il a été montré que les lymphocytes T CD8 cytotoxiques peuvent reconnaître les cellules leucémiques humaines grâce à la présentation à leur surface de molécules mal conformées (38–40). Enfin, il a été montré que la présentation des antigènes anormaux des cellules leucémiques par les cellules présentatrices de l'antigène est primordiale dans la réaction du greffon contre la leucémie (41). Ainsi, la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des cellules leucémiques peut induire un effet GvL (37,42).

Néanmoins, toutes les hémopathies malignes n'ont pas la même sensibilité à l'effet GvL. Son efficacité dans la prévention des rechutes est principalement démontré dans la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë myéloïde (43,44).

Cependant, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la GvL peuvent également induire la maladie du greffon contre l'hôte (GvH), dont la physiopathologie sera développée ultérieurement (37). L'histoire naturelle de la GvL est indissociable de celle de la GvH (34). Tout d'abord, l'incidence des rechutes post-allogreffe diminue de façon corrélée à la survenue d'une GvH (36,45,46). Ainsi, les rechutes sont plus fréquentes chez les patients n'ayant pas présenté de GvH que chez ceux ayant eu une GvH aiguë isolée. Elles sont plus fréquentes chez les patients ayant présenté une GvH aiguë isolée que chez ceux atteints de GvH chronique isolée. Enfin, les patients ayant eu une GvH aiguë et chronique sont ceux qui présentent le moins de rechute (36,45,46). Il faut néanmoins noter que l'efficacité de l'allogreffe, et donc l'absence de la survenue d'une rechute, n'est pas liée qu'à l'effet GvL. En effet, la chimio-sensibilité de la pathologie maligne et l'intensité du conditionnement sont également à prendre en compte.

3. Immuno-modulation post-allogreffe

Comme dit précédemment, en cas de pathologie maligne, l'un des objectifs de l'allogreffe est d'être une immunothérapie grâce à son effet allogénique contre les cellules malignes. Cet effet peut être amplifié en post-allogreffe notamment par l'infusion de lymphocytes du donneur (DLI) ou par réalisation d'immunothérapie (47).

Injection de lymphocytes du donneur

Les DLI consistent en l'injection, après la greffe, de lymphocytes T du donneur collectés par aphérèse. Ils ont pour but d'augmenter l'effet GvL (48).

Initialement, les DLI ont été utilisées comme traitement des rechutes post-allogreffe. Leur efficacité a été montrée par Kolb *et al.* en 1990 chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (49). Plusieurs études ont ensuite confirmé l'efficacité des DLI dans cette indication avec des taux de réponse allant de 54 à 93% (50). Les réponses aux DLI sont meilleures en cas de rechutes moléculaire qu'en cas de rechute hématologique (50).

Ensuite, comme la réponse aux DLI est meilleure si la maladie est traitée précocement, des stratégies de DLI préemptives fondées sur l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) se sont développées (48). Ainsi, Dominiotto *et al.* étudient le taux de rechute chez des patients greffés pour une leucémie aiguë myéloblastique. Ils montrent que 16% des patients avec une MRD négative post-allogreffe présentent une rechute hématologique contre 6% des patients avec une MRD positive mais ayant eu des DLI et 63% chez les patients avec une MRD positive mais n'ayant pas reçu de DLI ($p < 0,001$). Ils mettent également en évidence une différence de survie globale à 3 ans qui est respectivement de 78%, 80% et 26% dans les trois groupes ($p = 0,001$) (51).

Enfin, des stratégies de DLI prophylaxiques sont en train d'être développées pour des patients présentant une maladie hématologique en rechute ou réfractaire pré-allogreffe (48). Ainsi, Xuang *et al.* ont réalisé une étude prospective chez 153 patients qui avaient bénéficié d'une allogreffe pour une leucémie en rechute ou réfractaire et conditionnés par un conditionnement séquentiel. Cent quarante-quatre patients qui étaient toujours vivants à J60 ont été randomisés pour avoir ou non des DLI, 80 patients dans le groupe DLI et 64 dans le groupe sans DLI. Le taux de rechute était plus faible dans le groupe DLI que dans le groupe sans DLI : 22,7% contre 33,9% ($p = 0,048$). De même, la survie globale était meilleure dans le groupe DLI : 58,1% contre 54,9% ($p = 0,043$) (52).

Néanmoins, la toxicité des DLI limite leur utilisation. En effet, les patients peuvent présenter une GvH plus ou moins sévère dans les suites de leur infusion. Dans leur revue de la littérature sur l'utilisation des DLI, Chang et Huang mettent en évidence que, dans les suites d'une infusion de DLI, jusqu'à 55% des patients présentent une GvH aiguë de grade I à IV et jusqu'à 64% des patients une GvH chronique (48).

Ainsi, pour l'instant, les DLI ont une indication formelle dans le traitement des rechutes post-allogreffe des leucémies myéloïdes chroniques, des leucémies aiguës et des syndromes myélodysplasiques (48). Elles ont également leur place comme traitement préemptif fondé sur l'évaluation de la maladie résiduelle dans les leucémies aiguës (48). Leurs autres indications sont toujours en cours d'évaluation et leur rapport bénéfice/risque doit être considéré pour chaque patient (48).

Immunothérapie post-allogreffe

De même, des études récentes ont étudié la possibilité d'utiliser des *check-point inhibitors* dans le traitement des rechutes post-allogreffes. Le rationnel physiopathologique de ces essais est de restaurer une immunité anti-tumorale liée à l'allogreffe grâce à un inhibiteur de CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), (53,54) ou un anti-PD1 (*Programmed cell death 1*), (55). Ces études montrent l'efficacité de ces traitements mais au prix d'une toxicité importante notamment à cause de la survenue de GvH aiguë sévère (53–56). D'autres immunothérapies ont été récemment développées en post-allogreffe de CSH comme l'utilisation de lymphocytes T du donneur ou provenant du nouveau système immunitaire du receveur et exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (*CAR T cells*) (57), ou l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase, par exemple, le sorafénib, qui est un anti-FLT 3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*), (56).

b. Indications de l'allogreffe de CSH

L'indication d'une allogreffe de CSH repose sur les trois questions suivantes : 1. La maladie hématologique est-elle une indication à une allogreffe de CSH ? 2. Le receveur est-il capable de supporter une allogreffe ? 3. Existe-il un donneur potentiel pour ce patient ?

1. Hémopathies pouvant bénéficier d'une allogreffe de CSH

Les indications pour réaliser une allogreffe de CSH sont diverses et spécifiques à chaque pathologie hématologique.

En cas d'hémopathie maligne, le but de l'allogreffe est de permettre le contrôle de la pathologie grâce à l'effet anti-tumoral du conditionnement et à l'effet GvL. En cas d'hémopathie non maligne, l'objectif de l'allogreffe est différent : remplacer, partiellement ou complètement, un système hématopoïétique dysfonctionnel par celui d'un donneur sain. Chez les patients atteints d'aplasie médullaire idiopathique ou constitutionnelle, l'allogreffe a également pour but de prévenir la survenue de complications hématologiques, telles qu'un syndrome myélodysplasique, ou une leucémie aiguë, ce qui n'est pas le cas pour les patients atteints d'hémoglobinopathie ou de déficit immunitaire car ces pathologies n'ont pas de risque de transformation maligne (58).

Les principales pathologies hématologiques pouvant être une indication d'allogreffe de CSH dans les hémopathies sont résumées dans le **Tableau 1**.

Dans une étude publiée en 2012, Niederwieser *et al.* ont repris l'ensemble des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées dans le monde en 2012, soit 68 146 greffes au total dont 31 926 allogreffes (59). Les indications d'allogreffe les plus fréquentes sont les leucémies aiguës myéloblastiques (34,8%), suivies par les leucémies aiguës lymphoblastiques (17,4%), et les syndromes myélodysplasiques ou les néoplasies myéloprolifératives (13,8%), (59). La fréquence des différentes indications d'allogreffe est détaillée dans le **Tableau 2**.

Les sociétés européennes et américaines de greffe de CSH ont édité des recommandations classant les différentes indications d'allogreffe. Ainsi, l'allogreffe est indiquée de façon formelle dans les leucémies aiguës myéloblastiques sauf celles de bon pronostic – leucémies aiguës pro-myélocyaires et leucémies aiguës *core binding factor* en 1^{ère} rémission complète – et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques avec chromosome Philadelphie en 1^{ère} rémission complète, ainsi que dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T et B sans chromosome

Philadelphie (60,61). L'allogreffe a également une place dans la prise en charge standard des syndromes myélodysplasiques et des néoplasies myéloprolifératives, dont la leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en crise blastique, des aplasies médullaires, et des hémoglobinopathies (60,61). Elle peut être discutée dans la prise en charge des lymphomes en rechute après autogreffe ou réfractaires et dans les leucémies lymphoïdes chroniques à haut risque (60,61). Enfin, l'allogreffe n'a pas sa place, ou uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques, dans la prise en charge des pathologies auto-immunes, des tumeurs solides, et des pathologies plasmocytaires (60,61).

Tableau 1 : Pathologies hématologiques pouvant bénéficier d'une allogreffe de CSH

d'après les recommandations des sociétés européennes et américaines de greffe de CSH (60,61)

Hémopathies non malignes	<u>Pathologies constitutionnelles</u> <ul style="list-style-type: none">- Insuffisances médullaires constitutionnelles (58) : maladie de Fanconi, dyskératose congénitale, anémie de Blackfan-Diamond, maladie de Schwachmann- Hémoglobinopathies (62) : drépanocytose (63), thalassémies- Déficits immunitaires sévères : déficits immunitaires combinés sévères (64), syndrome de Wiskott-Aldrich (65), granulomatose septique chronique- Lympho-histiocytoses familiales (66)- Pathologies métaboliques (67) <u>Pathologies acquises</u> <ul style="list-style-type: none">- Aplasie médullaire idiopathique (68)- Pathologies auto-immunes (67)
Hémopathies malignes	<u>Hémopathies myéloïdes</u> <ul style="list-style-type: none">- Leucémie aiguë myéloblastique (69–71)- Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ou en phase blastique (72–74)- Syndromes myélodysplasiques et leucémie myélo-monocytaire chronique (75,76)- Syndromes myélo-prolifératifs notamment myélo-fibrose (77) <u>Hémopathies lymphoïdes</u> <ul style="list-style-type: none">- Leucémies aiguës lymphoblastiques (78) : leucémie aiguë lymphoblastique B avec (79) ou sans chromosome Philadelphie (80) et les leucémies aiguës lymphoblastiques T (78)- Leucémie à plasmocytes, myélome multiple réfractaire ou en rechute (81)- Lymphomes non Hodgkinien B : lymphome folliculaire (82–84), lymphome B diffus à grandes cellules (82,83,85), lymphome à cellules du manteau (83,86,87)- Lymphomes non Hodgkinien T : lymphomes T périphériques (88,89), lymphome T liés à HTLV1 (90)- Leucémie lymphoïde chronique (91)- Lymphome de Hodgkin (92)

Tableau 2 : Principales indications d'allogreffe dans le monde en 2012

d'après Niederwieser *et al.* (59)

Indication d'allogreffe	Nombre de patient (%) (n = 31 926)
Leucémie aiguë myéloblastique	11 122 (34,8%)
Leucémie aiguë lymphoblastique	5 544 (17,4%)
Syndromes myélodysplasiques et néoplasies myéloprolifératives	4 399 (13,8%)
Lymphome	3 359 (10,5%)
Aplasia médullaire	1 979 (6,2%)
Leucémie myéloïde chronique	1 059 (3,3%)
Pathologies plasmocytaires	963 (3,0%)
Hémoglobinopathies	906 (2,8%)
Leucémie lymphoïde chronique	815 (2,6%)
Déficit immunitaire	738 (2,3%)
Autres leucémies	297 (0,9%)
Pathologies métaboliques	258 (0,8%)
Tumeurs solides	130 (0,4 %)
Pathologies auto-immunes	25 (0,1%)
Autres indications	332 (1,0%)

2. Indication de l'allogreffe en fonction du receveur

Quelle que soit la pathologie sur laquelle repose l'indication d'allogreffe, chaque décision d'allogreffe doit être pondérée par l'état général du receveur et le type de donneur disponible (60).

Ainsi, l'allogreffe sera plus facilement envisagée chez un patient jeune, sans comorbidité ni infection active, avec une pathologie hématologique en rémission ou sensible à la chimiothérapie et ayant un donneur HLA-identique (93). Au contraire, la présence de comorbidités – souvent évaluées par le score HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation specific-Comorbidity Index*), une pathologie hématologique réfractaire ou en rechute ou avec un caryotype complexe, ou encore l'agressivité des traitements pré-greffes doivent faire discuter la décision d'allogreffe (93).

Les comorbidités prises en compte dans le score HCT-CI sont détaillées dans le **Tableau 3**. Un score HCT-CI supérieur ou égal à 3 est prédictif d'une survie à 3 ans de 34% alors qu'un score de 1 ou 2 est associé à une survie de 60% (94). D'autres scores ont été développés pour mieux évaluer le rapport bénéfice/risque de l'allogreffe comme le score de l'EBMT (*European group for blood and marrow transplantation*) qui intègre l'âge du receveur, le stade de la maladie hématologique, le délai entre le diagnostic et l'allogreffe, le type de donneur et le sexe du donneur par rapport à celui du receveur (94).

Ainsi, la décision d'allogreffe repose sur l'évaluation de son rapport bénéfice/risque qui est fondé sur 1. la maladie hématologique initiale, 2. l'état général du receveur et 3. le type de donneur disponible. Les différents types de donneurs sont détaillés dans la partie suivante. En France, cette décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tableau 3 : Score de comorbidité HCT-CI

d'après Elsayy *et al.* (94)

Comorbidités évaluées dans les 4 semaines précédant le début du conditionnement		
Cardiaques	Trouble du rythme cardiaque	1
	Cardiopathie	1
	– Coronaropathie ou antécédent d'infarctus du myocarde	
	– Insuffisance cardiaque congestive ou FEVG \leq 50%	
	Valvulopathie ou valve prothétique	3
Digestifs	Maladie inflammatoire chronique intestinale	1
	– Maladie de Crohn	
	– Rectocolite hémorragique	
	Ulcère gastro-duodénal	2
	Hépatopathie légère	1
	– Hépatite chronique	
	– Augmentation de la bilirubine $<$ 1,5 N	
	– Cytolyse $<$ 2,5 N	
	Hépatopathie modérée ou sévère	3
	– Cirrhose	
	– Bilirubinémie \geq 1,5 N	
	– Cytolyse avec ASAT ou ALAT $>$ 2,5 N	
Endocriniens	Diabète	1
	Obésité	1
Neurologiques et psychiatriques	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire	1
	Pathologie psychiatrique nécessitant un traitement continu	1
Infection active		1
Antécédent rhumatologique		2
Néphrologiques	Insuffisance rénale	2
	– Insuffisance rénale modérée ou sévère avec créatininémie \geq 177 μ mol/l	
	– Antécédent de transplantation rénale ou de dialyse	
Pulmonaires	Atteinte pulmonaire modérée	2
	– DLCO entre 66 et 80%	
	– Dyspnée au moindre effort	
	Atteinte pulmonaire sévère	3
	– DLCO \leq 65%	
	– Dyspnée de repos	
	– Oxygène-requérance	
Antécédent néoplasique (sauf carcinome épidermoïde ou baso-cellulaire cutané)		3

c. Donneur et allogreffe de CSH

1. Système HLA et implication dans le choix du donneur

Le système HLA et le complexe majeur d'histocompatibilité ont été découvert par Jean Dausset en 1958 (95). Physiologiquement, le complexe majeur d'histocompatibilité est impliqué dans la présentation des antigènes du soi et du non-soi et donc dans la réponse immunitaire (96,97). La compatibilité HLA entre le donneur et le receveur est primordiale en cas de greffe de cellules hématopoïétiques car elle conditionne la prise de greffe, le risque de maladie du greffon contre l'hôte et la toxicité non liée à la rechute (98).

Les gènes du système HLA sont localisés sur le bras court du chromosome 6, plus précisément en 6p 21.1 – 21.3, **Figure 1.a** (99). Ils sont séparés en gènes HLA de classe I, classe II et classe III (99). Le HLA est un système polymorphe comportant plus de 15 000 allèles différents (100). Tous les gènes HLA sont situés sur le même chromosome. C'est pourquoi, leur transmission se fait par haplotype. Ainsi, sauf en cas de *crossing-over*, un enfant possède 50% du système HLA de sa mère et 50% du HLA de son père. Les différentes combinaisons de transmission des gènes HLA au sein d'une famille sont représentées dans la **Figure 1.b**.

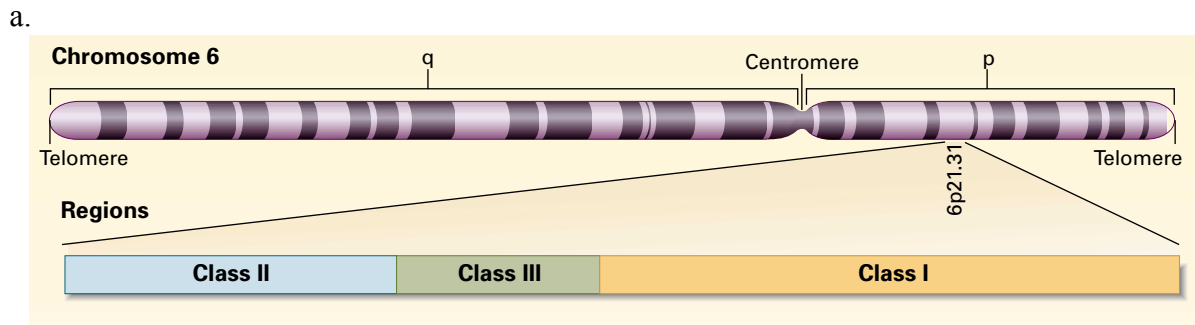
Seule la compatibilité entre les molécules HLA de classe I et II est recherchée lors d'une allogreffe de CSH (22). Les molécules HLA de classe I sont des peptides exprimés sur toutes les cellules nucléées. Elles sont reconnues par les lymphocytes T CD8 et les cellules NK et les protègent de leur cytotoxicité (97,101). Les molécules HLA de classe II sont exprimées notamment sur les cellules présentatrices d'antigènes et permettent la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4 (96,97). En Europe, dans le processus du choix d'un donneur, on séquence les molécules HLA de classe I –A, –B et –C, et les molécules de classe II –DRB1 et –DQB1 alors qu'aux États Unis, les allèles –DQB1 ne sont pas utilisés.

Ainsi, par définition, un donneur HLA identique possède les mêmes allèles des HLA –A, –B, –C, –DRB1 et –DQB1 que le receveur. Si le donneur est apparenté au receveur, on dit qu'il est géno-identique, s'il ne l'est pas, on dit qu'il est phéno-identique. Les donneurs non HLA identiques sont les donneurs non apparentés qui présentent une au moins une incompatibilité HLA, et les donneurs haplo-identiques qui sont apparentés et qui partagent un haplotype du locus HLA (**Figure 1.b**).

Par ailleurs, seuls les HLA – A , – B et – DRB1 sont pris en compte dans le choix d'une greffe à partir d'une unité de sang placentaire qui est donc, par définition, une greffe avec une incompatibilité HLA puisque 6 allèles seulement sont étudiés (22).

De manière générale, on parle de greffe alternative les greffes réalisées à partir d'un donneur haplo-identique, d'un donneur non-apparenté avec une incompatibilité HLA ou à partir d'unité de sang placentaire (22).

En France, en 2016, sur 1 958 allogreffes réalisées, 575 l'ont été à partir de donneur apparentés HLA-identiques, 320 à partir de donneurs apparentés non HLA-identiques – dont 316 greffes haplo-identiques, et 1 060 greffes à partir de donneur non apparentés dont 97 greffes de sang placentaire (13).



b.

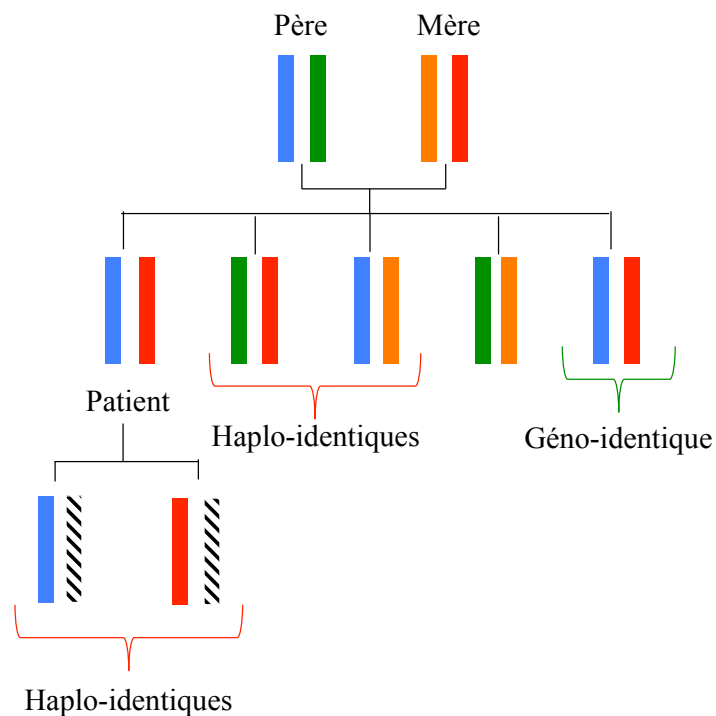


Figure 1 : Locus du HLA et choix d'un donneur intrafamilial

a. Locus du HLA, d'après Mackay *et al.* 2000 (101)

b. Transmission des haplo-types HLA au sein d'une famille

Les gènes des HLA de classe I et II sont tous localisés sur le bras court du chromosome 6. Leur transmission au sein d'une famille se fait par haplo-type. Chaque barre de couleur représente un chromosome 6. Un donneur géno-identique possède les deux mêmes haplo-types HLA que le patient, un donneur haplo-identique en possède un sur deux.

2. Sources de cellules

Les trois sources de cellules souches hématopoïétiques sont la moelle osseuse, les cellules souches périphériques (CSP) et les unités de sang placentaire (22). En France, en 2016, 465 allogreffes ont été réalisées à partir de moelle osseuse, 1 392 à partir de CSP et 101 à partir de sang placentaire, dont 4 à partir de donneur apparenté (13).

Obtention des cellules souches hématopoïétiques

La moelle osseuse est obtenue par ponctions multiples des deux crêtes iliaques postérieures sous anesthésie générale. Les cellules souches périphériques sont récupérées par aphérèse après mobilisation par des injections de G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) (22). La mobilisation des cellules souches par plerixafor, inhibiteur de CXCR4, semble être une alternative prometteuse à l'utilisation de G-CSF (102).

Le nombre de cellules souches recueillies diffèrent selon le type de source de cellules, ce qui est détaillé dans le **Tableau 4**.

Comparaison entre moelle osseuse et cellules souches périphériques

La survenue de GvH aiguë, la survie globale et la survie sans rechute sont similaires chez des patients allogreffés pour une hémopathie maligne qu'ils aient été greffés avec de la moelle osseuse ou des CSP (33,103–105).

Quelle que soit l'indication, l'utilisation de CSP est associée à une prise de greffe plus rapide mais également à un risque supérieur de survenue de GvH chronique, notamment de GvH chronique extensive (104). Ainsi, Ringdén *et al.* ont comparé rétrospectivement des patients greffés en géno-identique avec de la moelle osseuse ou avec des CSP à partir du registre de l'EBMT (*European group for Blood and Marrow Transplantation*) entre 1994 et 2000. Ils ont montré que l'utilisation de CSP est un facteur de risque de GvH chronique chez les patients greffés pour une leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, avec un risque relatif respectivement de 2,11, IC₉₅ = [1,66 – 2,7], $p < 0,0001$ et de 1,56, IC₉₅ = [1,09 – 2,27], $p = 0,02$. Et, quelle que soit l'indication de greffe, la durée de neutropénie et de thrombopénie est plus courte après une greffe de CSP ($p < 0,001$) (105). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence entre CSP et moelle osseuse en terme de rechute (105). Par ailleurs, Anasetti *et al.* ont réalisé un essai clinique de phase 3 randomisant l'utilisation de CSP ou de moelle osseuse dans des

allogreffes à partir de donneurs non apparentés chez des patients atteints d'hémopathies malignes. La survie globale à deux ans était similaire dans les deux groupes : 51%, IC₉₅ = [45 – 57] et 46%, IC₉₅ = [40 – 52]. Néanmoins, l'incidence cumulée de rejet de greffe était plus faible dans le bras CSP : 3%, IC₉₅ = [- 3 – 14] contre 9%, IC₉₅ = [6 – 13], p = 0,002. Au contraire, l'incidence cumulée de GvH chronique à 2 ans était supérieure dans le bras CSP : 53%, IC₉₅ = [45 – 61] contre 41%, IC₉₅ = [34 – 48], p = 0,01(103). Dans cette étude également, il n'y avait pas de différence en terme de rechute de la pathologie maligne entre CSP et moelle osseuse (103).

De même, en cas de greffe pour une aplasie médullaire idiopathique, l'utilisation de CSP augmente formellement le taux de GvH chronique et diminue la survie globale. C'est pourquoi, l'utilisation de moelle osseuse est recommandée dans cette indication (68,106,107).

En conclusion, il semble que la GvH chronique soit moins fréquente après une greffe de moelle osseuse qu'après utilisation de CSP. Au contraire, la prise de greffe est plus rapide avec l'utilisation de CSP.

Tableau 4 : Nombre de cellules souches recueillies selon le type de source de cellules

d'après Apperley *et al.*(22)

	Nombre médian de cellules CD34+	Nombre médian de cellules CD3+	Nombre cible de cellules totales
Moelle osseuse	2 – 3.10 ⁶ /kg	25.10 ⁶ /kg	> 2.10 ⁸ cellules nucléées/kg
CSP	8.10 ⁶ /kg	250.10 ⁶ /kg	5 – 10.10 ⁶ CD34+/kg
Unité de sang placentaire	0,2.10 ⁶ /kg	2,5.10 ⁶ /kg	> 3.10 ⁷ cellules nucléées/kg

3. Différents types de donneurs

Donneurs HLA-identiques : géno-identiques et phéno-identiques

Historiquement, les premières greffes ont été réalisées à partir de donneurs apparentés HLA-identiques. Néanmoins, Woolfrey *et al.* ont démontré qu'il n'y avait pas de différence entre les donneurs HLA-identiques apparentés ou non-apparentés en terme de survie globale, de survie sans maladie et de mortalité non liée à la rechute, chez des patients greffés pour une hémopathie maligne avancée ou à haut risque(108). C'est pourquoi, en première intention, un donneur HLA-identique est privilégié, en cherchant d'abord un donneur géno-identique, puis, si le patient n'en a pas, un donneur phéno-identique en utilisant le fichier international des donneurs de CSH (109).

Donneurs alternatifs

Néanmoins, un donneur HLA-identique n'est pas disponible pour environ 30% des patients (110). C'est pourquoi des greffes à partir de donneurs dits « alternatifs » ont été développées.

Donneurs non apparentés avec au moins une incompatibilité HLA

La première greffe alternative qui s'est développée est l'allogreffe à partir de donneurs non apparentés incompatibles, c'est-à-dire présentant une ou plusieurs incompatibilités HLA. L'existence d'une incompatibilité HLA entre un donneur non apparenté et le receveur diminue la survie globale et augmente le risque de GvH aiguë de grade II – IV ainsi que la mortalité non liée à la rechute (111,112). Par ailleurs, la présence de plusieurs incompatibilités HLA augmente encore le risque de GvH aiguë sévère et diminue la survie globale (111). Néanmoins, toutes les incompatibilités HLA ne confèrent pas le même pronostic (113). Ainsi, il existe des incompatibilités HLA dites permissives et d'autres dites non permissives en fonction de leur impact sur le pronostic du patient. Kawase *et al.* ont montré, dans une grande étude de cohorte étudiant les incompatibilités HLA –A, –B , –C , –DRB1, –DQB1 et –DPB1, qu'il existait 15 combinaisons d'incompatibilités HLA de classe I associé à un haut risque de GvH aiguë sévère (113). Pidala *et al.* ont récemment démontré que la substitution d'un acide aminé dans la poche de fixation peptidique d'une molécule HLA de classe I augmentait de façon significative l'occurrence de la GvH et la mortalité post-greffe (114,115).

Greffes à partir d'unité de sang placentaire

Le deuxième type de greffe alternative est l'allogreffe à partir d'unité de sang placentaire. Comme dit précédemment, l'utilisation d'unité de sang placentaire permet la réalisation d'une allogreffe HLA-incompatible (22). Le recours à l'utilisation d'unité de sang placentaire est utile pour les patients d'origine non caucasienne qui, souvent, ne disposent pas de donneur non apparenté HLA-identique disponible sur le fichier international (32).

L'existence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre l'unité de sang placentaire allonge le délai de prise de greffe et augmente le risque de rejet (116). Les autres facteurs importants à prendre en compte dans le choix des unités de sang placentaire sont la quantité de cellules totales des unités, la compatibilité HLA, le type des éventuelles incompatibilités HLA, et la compatibilité des allèles maternels non héréditaires (117,118). L'une des complications majeures de la greffe de sang placentaire est la neutropénie prolongée avec une reconstitution immune retardée, ce qui majore le risque d'infection post-greffe (32).

Afin d'améliorer le pronostic des greffes de sang placentaire chez l'adulte, les greffes de deux unités de sang placentaire ont été développées (119,120).

Une étude rétrospective comparant les greffes de deux unités de sang placentaire aux greffes à partir d'un donneur non apparenté HLA-identique montre que les greffes de sang placentaire sont associées à une diminution du taux de GvH chronique à deux ans, mais également à une augmentation de la mortalité non liée à la rechute, probablement à cause de l'augmentation du taux d'infection (121). Par ailleurs, il n'y a pas de différence en terme de survie globale et de survie sans progression à trois ans entre les deux types de greffes (121). De même, Brunstein *et al.* ont étudié 536 patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique et allogreffés dans deux centres des États-Unis avec des CSP provenant de donneurs HLA-identiques, apparentés ou non, avec des donneurs non apparentés avec une incompatibilité HLA ou avec deux unités de sang placentaires. Ils ont montré que la survie sans rechute de la leucémie à 5 ans n'était pas statistiquement différente dans les 4 bras, respectivement : 33%, IC₉₅ = [26 – 41], 48%, IC₉₅ = [41 – 59], 38%, IC₉₅ = [25 – 51], et 51%, IC₉₅ = [41 – 59] (120). Par ailleurs, le risque de rechute était plus faible chez les patients ayant reçu une double greffe de sang placentaire – 15%, IC₉₅ = [9 – 22], mais ces patients présentaient un taux de mortalité non liée à la rechute plus important – 34%, IC₉₅ = [25 – 42] (120).

Néanmoins, une stratégie de double greffe de sang placentaire ne diminue pas le risque de non prise de greffe par rapport à une greffe d'une seule unité de sang placentaire si cette dernière est de taille suffisante : au moins 3.10^7 cellules nucléées/kg en cas de compatibilité HLA 4/6 et

au moins $1,5 \cdot 10^7$ cellules nucléées/kg en cas de compatibilité HLA 6/6 ; alors que la double greffe semble augmenter le risque d'allo-réactivité et l'incidence de GvH chronique extensive (122). Ainsi, chez des patients pour lesquels une unité de sang placentaire de taille suffisante et avec une bonne compatibilité HLA est disponible, il n'est pas recommandé de réaliser une greffe de deux unités de sang placentaire (106). Le choix de réaliser une greffe à partir d'une ou deux unités de sang placentaire dépend donc de l'adéquation entre la richesse de l'unité de sang placentaire et le poids du receveur.

Donneurs haplo-identiques

Enfin, le troisième type de greffe alternative est l'allogreffe à partir de donneurs apparentés haplo-identiques. Plus de 95% des patients ont un donneur haplo-identique potentiel disponible (123). En effet, les parents et les enfants d'un patient sont haplo-identiques. Dans une fratrie, chaque frère et sœur a une chance sur deux d'être haplo-identique. Et, les demi-frères et sœurs, les oncles, les tantes, et les cousins peuvent potentiellement être haplo-identiques (**Figure 1.b**). C'est pourquoi, il s'agit d'une source intéressante de donneurs alternatifs, d'autant plus que les délais de recueil des CSH sont courts et que ces donneurs, contrairement aux unités placentaires, peuvent être éventuellement prélevés à nouveau si nécessaire (124). En outre, il a été montré qu'une allo-réactivité NK peut se développer après une greffe haplo-identique et qu'elle peut participer à l'effet GvL (125).

L'allogreffe haplo-identique a principalement été évaluée chez des patients ayant une leucémie aiguë mais aussi, plus récemment, chez des patients atteints de myélome multiple (126), ou d'aplasie médullaire idiopathique (127). Elle peut être réalisée après conditionnement non-myéloablatif (128), d'intensité réduite (129) ou myéloablatif (129,130). Chez des patients allogreffés en haplo-identique pour une leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, l'utilisation de CSP augmente le risque de GvH aiguë par rapport à l'utilisation de moelle osseuse mais ne modifie ni la survie globale à 2 ans ni la survie sans rechute (131).

La réalisation d'une greffe haplo-identique pose un problème immunologique à cause de l'importante incompatibilité HLA entre donneur et receveur entraînant un risque important de non prise de greffe et de GvH. Pour éviter ces complications, historiquement, des greffes T-déplétées étaient réalisées (22). Puis O'Donnell *et al.* ont montré l'intérêt de l'utilisation de cyclophosphamide en post-greffe après un conditionnement réduit (132). Ciurea *et al.* ont comparé des patients greffés avec un donneur haplo-identique ayant soit reçu du

cyclophosphamide en post-greffe soit ayant eu une greffe T-déplétée. Ils ont montré que les premières avaient un meilleur taux de prise de greffe, une meilleure survie globale à un an ainsi qu'une meilleure survie sans progression à un an, avec une diminution de la mortalité non liée à la rechute et une diminution de la GvH chronique (133). Comme pour les greffes de sang placentaire, il a été montré que la présence d'anticorps anti-HLA du donneur chez le receveur altère la prise de greffe, ce qui impacte négativement la survie du receveur (134,135). Ces anticorps doivent être recherchés avant la greffe et leur taux doit être surveillé en post-greffe (134).

Plusieurs études rétrospectives, reprises par Slade *et al.* dans une revue publiée en 2017, ont montré qu'il n'existait pas de différence entre les greffes haplo-identiques et les greffes de sang placentaire en terme de survie sans progression, de rechute et de mortalité non liée à la rechute (124). Néanmoins, les greffes haplo-identiques semblent être pourvoyeuses de plus de GvH chronique que les greffes de sang placentaire mais permettent une reconstitution immune plus rapide (124). Plusieurs études rétrospectives qui comparent les greffes haplo-identiques avec les greffes à partir de donneurs HLA-identiques, apparentés ou non apparentés, notamment chez le sujet de plus de 55 ans (136) ou chez le patient avec une hémopathie maligne réfractaire (137) semblent encourageantes. Ainsi, Blaise *et al.* comparent rétrospectivement la survie de patients de plus de 55 ans atteints d'hémopathie maligne greffés à partir de donneurs haplo-identiques avec des patients greffés à partir de donneurs HLA-identiques apparentés et des donneurs non apparentés. Ainsi, la survie globale à 2 ans est similaire dans les 3 groupes : 70% dans le groupe haplo-identique, 78% dans le groupe HLA-identique apparenté et 58% dans le groupe non apparenté, $p = 0.08$ (136). Duléry *et al.* ont également comparé rétrospectivement la survie de patient avec des hémopathies malignes réfractaires greffés avec des donneurs haplo-identiques, des donneurs HLA-identiques apparentés et des donneurs non apparentés après un conditionnement séquentiel. Dans cette étude, la survie globale à 2 ans était de 54,7% après greffe haplo-identique, 49,2% après greffe avec un donneur HLA-identique apparenté et 37,9% avec un donneur non apparenté (137). Mais des études prospectives sont nécessaires pour conclure de façon certaine.

Ainsi, la place des donneurs alternatifs n'est pas encore parfaitement codifiée. Les différents avantages et inconvénients des trois sources de donneurs alternatifs sont détaillés dans le **Tableau 5**. Par ailleurs, il existe un essai clinique en cours qui, chez des patients n'ayant pas

de donneur HLA-identique apparenté, randomisent un donneur HLA-identique non apparenté ou un donneur haplo-identique (essai clinique référencé NCT02623309).

Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients des différents donneurs dits « alternatifs »

d'après Cutler et Ballen (118)

	USP	Haplo-identique	9/10
Disponibilité du donneur	Souvent disponible	Très souvent disponible	± difficile
Coût	Élevé	Très faible	Élevé
Possibilité de DLI	Non	Oui	Oui
Risque de GvH	Faible risque	Haut risque	Haut risque
Risque infectieux	Haut risque	Haut risque	Risque modéré
Prise de greffe	Retardée		
Abréviations : DLI = <i>donor lymphocyte infusion</i> , GvH = <i>graft versus host disease</i> , USP = unité de sang placentaire			

d. Conditionnement et allogreffe de CSH

Le conditionnement est la première étape de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il permet de préparer le patient à recevoir les CSH du donneur. Il est indispensable à la réalisation de l'allogreffe sauf dans de très rares situations, telle la greffe géno-identique de certains déficits immunitaires combinés sévères de l'enfant (138). C'est également l'une des causes principales de toxicité précoce de l'allogreffe. Le choix du conditionnement dépend du patient, notamment de son âge et de ses comorbidités, de la maladie et de son stade, et de la compatibilité HLA entre donneur et receveur (22).

1. Objectifs du conditionnement

Le conditionnement a deux principaux objectifs.

Le premier est d'avoir un contrôle à long terme de la maladie grâce à une destruction la plus complète possible du système hématopoïétique du receveur (22,43). Pour les patients atteints d'une hémopathie maligne, le conditionnement peut avoir une efficacité anti-tumorale spécifique, notamment les conditionnements myéloablatifs qui permettent une dose-intensité (22,43,139). Cet effet propre du conditionnement sur la maladie est aussi indispensable dans certaines hémoglobinopathies caractérisées par une hyperplasie médullaire, telle la β -thalassémie (22). Néanmoins, pour certaines pathologies non malignes, comme certains déficits immunitaires ou les pathologies métaboliques, l'obtention d'un chimérisme mixte (persistance d'une hématopoïèse du receveur) peut être suffisant pour permettre une efficacité thérapeutique de l'allogreffe (22).

Le second objectif du conditionnement est d'induire une immunosuppression qui permette la prise de greffe (22,43). Le risque de rejet de greffe est augmenté en cas de disparité HLA entre le donneur et le receveur – greffe de sang placentaire, greffe haplo-identique ou greffe avec un donneur non apparenté non compatible – ou en cas de greffon T-déplété (22,44).

2. Intensité du conditionnement

Il existe trois catégories de conditionnement qui ont été définies par Bacigapulo en 2009 en fonction de leur intensité : les conditionnements myéloablatifs, les conditionnements non myéloablatifs et ceux d'intensité réduite (31).

Par définition, un conditionnement myéloablatif (MAC) est la combinaison de plusieurs chimiothérapies parfois associées avec de la radiothérapie entraînant une pancytopenie profonde et une myélo-ablation pendant au moins 1 à 3 semaines après le début du traitement. Cette pancytopenie est dans la plupart des cas irréversible et létale, sauf en cas de transplantation de CSH (31). Au contraire, un conditionnement non myéloablatif (NMAC) provoque des cytopénies modérées et le patient peut recouvrer une hématopoïèse autologue en absence d'allogreffe de CSH (31). Enfin, un conditionnement d'intensité réduite (RIC) est un conditionnement qui ne correspond pas à la définition d'un conditionnement myéloablatif ou non myéloablatif (31). Des exemples des différents types de conditionnement sont détaillés dans le **Tableau 6**.

Les conditionnements d'intensité réduite se sont développés afin de réduire la toxicité et la mortalité importantes dues à la dose de chimiothérapie des conditionnements standards (22,43,93,139) et grâce à la meilleure compréhension de l'effet anti-tumoral des cellules du donneur (22). L'utilisation de conditionnement d'intensité réduite a permis d'élargir les indications de greffe chez des patients plus âgés ou avec des comorbidités (44). Un conditionnement d'intensité réduite entraîne une toxicité précoce moindre que celle des conditionnements myéloablatifs, notamment *via* le raccourcissement de la durée d'aplasie post-greffe. Précocement, le receveur présente un chimérisme mixte, puis on constate une augmentation progressive du chimérisme en faveur du donneur. Néanmoins, ces conditionnements sont associés à un risque de rechute accru (31,140,141).

Tableau 6 : Exemples de conditionnements (31,43,142)

Myéloablatif	TBI \geq 5 Gy en une seule dose ou TBI \geq 8 Gy en fractionné Busulfan > 9 mg/kg dose totale
Intensité réduite	TBI < 5 Gy en une seule dose ou TBI < 8 Gy en fractionné Busulfan \leq 9 mg/kg dose totale Melphalan < 140 mg/m ² dose totale Thiotepa < 10 mg/kg dose totale
Non-myéloablatif	TBI \leq 2 Gy seule ou associée à un analogue des purines Irradiation lymphoïde totale associée à de l'ATG
Abréviations : ATG = anti-thymoglobuline, TBI = <i>total body irradiation</i>	

3. Choix du conditionnement

Le choix du conditionnement est guidé par plusieurs facteurs. Tout d'abord, il dépend du patient, notamment de son âge, de ses comorbidités, de son état général et des traitements antérieurs qu'il a reçus. Ainsi, on privilégie des conditionnements d'intensité réduite chez les patients plus fragiles car ils sont mieux tolérés (141).

Ensuite, ce choix dépend du type de pathologie indiquant la greffe. Premièrement, toutes les hémopathies malignes n'ont pas la même sensibilité à l'effet GvL (43,44). Deuxièmement, l'utilisation d'une irradiation corporelle totale (TBI) est privilégiée dans certaines indications. Ainsi, pour les leucémies aiguës myéloblastiques, quand un conditionnement myéloablatif peut être réalisé, il a été montré que l'association de busulfan et de cyclophosphamide à fortes doses est supérieure à la réalisation d'une TBI 12 Gy associée à du cyclophosphamide fortes doses (143,144). Au contraire, pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et pour les lymphomes, il semble que l'association d'une TBI 12 Gy avec du cyclophosphamide soit supérieure notamment grâce à l'activité de la TBI dans les zones sanctuaires tel le système nerveux central (43). Par ailleurs, la réalisation d'un conditionnement séquentiel – une chimiothérapie suivie d'une allogreffe avec un conditionnement d'intensité réduite – est proposée pour les patients avec une leucémie aiguë myéloblastique en rechute, réfractaire, ou à haut risque cytogénétique (145–148). Enfin, les hémopathies non malignes nécessitent des conditionnements spécifiques pour chacune d'entre elles (22,58).

e. Principales complications de l'allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH est grevée d'une importante morbi-mortalité non liée à la maladie initiale à cause des complications précoces, des complications infectieuses, de la maladie du greffon contre l'hôte et des complications tardives. La mortalité post-greffe est principalement liée à la rechute de la pathologie maligne, à la maladie du greffon contre l'hôte et aux infections (1). Ainsi, Gratwohl *et al.*, dans une étude de cohorte rétrospective comprenant 14 403 patients inclus dans le registre de l'EBMT et allogreffés pour une leucémie aiguë ou chronique entre 1980 et 2001, montrent que l'incidence cumulée de mortalité liée à la rechute à 10 ans est de 14%, de mortalité liée à la maladie du greffon contre l'hôte est de 11%, de mortalité liée à une complication infectieuse est de 5% et de mortalité liée à une autre cause est de 15% (1). Les complications hépatiques post-allogreffe de CSH seront décrites dans la deuxième partie.

1. Complications précoces post-allogreffe de CSH

Les principales complications précoces post-allogreffe sont liées à la toxicité du conditionnement et des immunosuppresseurs.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la diarrhée et la mucite et ne sont pas spécifiques d'un type de conditionnement. Les patients peuvent présenter une insuffisance cardiaque multifactorielle liée à l'hyperhydratation ou à la toxicité cardiaque propre de certaines chimiothérapies comme le cyclophosphamide (149). Sur le plan urinaire, les patients peuvent présenter une cystite hémorragique qui est plus fréquente après un conditionnement avec de fortes doses de cyclophosphamide (22) ou qui peut être liée à une infection à BK virus (150). Ils peuvent également présenter une insuffisance rénale aiguë qui peut être liée à un syndrome de lyse tumoral si le patient n'est pas greffé en rémission complète, ou à la néphrotoxicité du conditionnement ou de certains traitements anti-infectieux (149). Certaines chimiothérapies ainsi que l'irradiation corporelle totale, entraîne des effets indésirables cutanés à type de dermatite (22).

Plusieurs complications précoces sont liées à des lésions endothéliales : le syndrome d'obstruction sinusoidale (*cf. II.b*), le syndrome de prise de greffe, le syndrome de fuite capillaire, les hémorragies intra-alvéolaires, la micro-angiopathie thrombotique post-allogreffe (151). Enfin, dans de très rares cas, l'allogreffe peut se compliquer d'un syndrome de pneumonie idiopathique dont l'étiologie reste mal comprise mais qui semble également être liée à des lésions endothéliales (152).

Ces complications sont grevées d'une importante morbi-mortalité et nécessitent une prise en charge spécifique (22,149).

2. Complications infectieuses post-allogreffe de CSH

L'amélioration des prophylaxies et des traitements anti-infectieux a permis une diminution significative de la mortalité non liée à la rechute entre 1980 et 2001 (1). Néanmoins, les complications infectieuses restent une cause importante de morbi-mortalité en post-allogreffe. Les principales complications infectieuses et leur chronologie sont résumées dans la **Figure 2**.

Facteurs de risque de complications infectieuses

Les principaux facteurs de risque d'infection sont le statut de la maladie hématologique à la greffe, les comorbidités du patient, l'importance de la neutropénie, l'altération de la barrière muqueuse et cutanée (mucite, présence de cathéter), la qualité de la reconstitution immune post-greffe (*cf. supra*), l'existence d'une GvH chronique et son éventuel traitement immunosuppresseur (153). Les caractéristiques de l'immunodépression évoluent en post-allogreffe ce qui favorise différents types d'infection en fonction du délai post-allogreffe – **Figure 2** (22,153,154).

Complications infectieuses précoces

Elles se situent entre le début du conditionnement et la prise de greffe. À ce moment, le patient présente surtout une neutropénie profonde, associée à une effraction des barrières cutanéomuqueuses liées à la toxicité du conditionnement, une lymphopénie T et B ainsi qu'une asplénie fonctionnelle (22,154).

Les patients sont alors à risque d'infections bactériennes, virales et fongiques. Les infections bactériennes sont notamment les bactériémies à point de départ digestif – à cause de l'altération de la muqueuse digestive. Les patients peuvent également réactiver certains virus du groupe herpes – HSV (*Human simplex virus*), VZV (*Varicella zoster virus*) et HHV6 (*Human herpes virus 6*) (153,155), et sont à risque d'infection virale respiratoire (156). Sur le plan fongique, les patients sont à risque d'infections fongiques invasives, notamment candidémie systémique et d'aspergillose invasive (153,154).

Complications infectieuses à moyen terme

Elles surviennent immédiatement après la prise de greffe au moment où le patient présente toujours une asplénie fonctionnelle, et une lymphopénie B et T, puis une reconstitution immunitaire progressive commençant par les NK et l'acquisition d'un répertoire T initialement restreint (154). Le patient présente toujours un risque infectieux bactérien même s'il est plus faible qu'avant la sortie d'aplasie.

Sur le plan viral, les patients présentent un risque important de réactivation CMV et EBV. Ce risque varie, cependant, en fonction du statut CMV et EBV du donneur et du receveur. Ainsi, il n'y a pas de risque de réactivation CMV si le donneur et le receveur sont négatifs.

Teira *et al.* ont étudié rétrospectivement 9 469 patients allogreffés entre 2003 et 2010 et ont montré que la réactivation précoce du CMV est associée à une diminution de la survie globale chez les patients allogreffés pour une leucémie aiguë myéloblastique, une leucémie aiguë lymphoblastique, une leucémie myéloïde chronique ou un syndrome myélodysplasique avec un risque relatif respectif de : 1,27, IC₉₅ = [1,17 – 1,38], p < 0,0001 ; 1,46, IC₉₅ = [1,25 – 1,71], p < 0,0001 ; 1,49, IC₉₅ = [1,19 – 1,88], p = 0,0005 ; 1,31, IC₉₅ = [1,09 – 1,57], p = 0,003 (157).

La réactivation de l'EBV peut être compliquée de la survenue d'un lymphome post-transplantation EBV-induit (158). C'est pourquoi, un traitement préemptif par anticorps anti-CD20 comme le rituximab est préconisé chez ces patients (158).

Enfin, chez les patients qui ont une corticothérapie prolongée persiste un risque d'aspergillose invasive et de pneumocytose (153,154).

Complications infectieuses tardives

Elles surviennent après J100. A ce moment, le patient présente toujours une immunodépression relative avec une asplénie fonctionnelle mais présente une augmentation et une diversification du répertoire des lymphocytes T CD4 (156). Le risque infectieux varie en fonction de l'existence d'une GvH, de sa sévérité et de son traitement (22). De manière générale, à distance de l'allogreffe, les patients présentent un risque d'infection à germes encapsulés (153,154).

L'occurrence d'infections opportunistes dépend de la profondeur de la lymphopénie CD4 du patient. Ainsi, le risque de réactivation CMV, de réactivation de la toxoplasmose et d'infection à mycobactérie atypique existe chez des patients avec des lymphocytes T CD4 inférieur à 50/μl. Le risque de cryptococcose pulmonaire ou méningée et de diarrhée à microsporidie apparaît en

dessous de 100 CD4/ μ l. Le risque de pneumocystose persiste tant que la lymphopénie CD4 est inférieure à 200/ μ L tandis que celui d'infection à *Mycobacterium tuberculosis* et de récurrence zostérienne persiste tant que la lymphopénie CD4 est inférieure à 400/ μ l (22,153,154).

Prévention des pathologies infectieuses

La prévention des pathologies infectieuses post-allogreffe est fondée sur le respect de règles d'hygiène stricte notamment grâce à la mise en place d'un isolement protecteur durant la période de neutropénie, ainsi que les prophylaxies antibactériennes, antifongiques et antivirales et la vaccination (159).

La prophylaxie des réactivations de l'HSV et du VZV se fait par aciclovir ou valaciclovir. La prophylaxie de la pneumocystose est réalisée par cotrimoxazole, ou chez les patients chez qui le cotrimoxazole est contre-indiqué par atovaquone ou aérosols de pentacarinat. La prophylaxie de la toxoplasmose se fait par cotrimoxazole (153). Enfin, Ulmann *et al.* ont montré la supériorité du posaconazole sur le fluconazole dans la prévention de l'aspergillose invasive chez les patients avec une GvH traitée par immunosuppresseur (160).

Par ailleurs, les patients allogreffés bénéficient d'un programme vaccinal spécifique, en fonction de leur âge, de la pathologie hématologie sous-jacente et d'un éventuel traitement immunosuppresseur (161).

3. Maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte est une pathologie immune induite par la reconnaissance des antigènes d'histocompatibilité du receveur par les cellules immunocompétentes du donneur. On distingue la GvH aiguë de la GvH chronique. Ces deux formes étaient historiquement distinguées sur le délai d'apparition avant ou après le 100^e jour post-greffe (22). Avec le développement des greffes à conditionnement d'intensité réduite, des DLI (*Donor lymphocytes infusions*) et avec la meilleure compréhension de la physiopathologie de ces deux formes de GvH, la conférence de consensus du NIH de 2005 a posé de nouvelles définitions en s'affranchissant du délai des 100 jours : la GvH aiguë correspond à la présence de signe de GvH aiguë, la GvH chronique à la présence de signes cliniques de GvH chronique et l'*overlap syndrome* à la présence de signe de GvH aiguë et chronique, en même temps (162). Les différents types de GvH sont présentés dans la **Figure 3** (162).

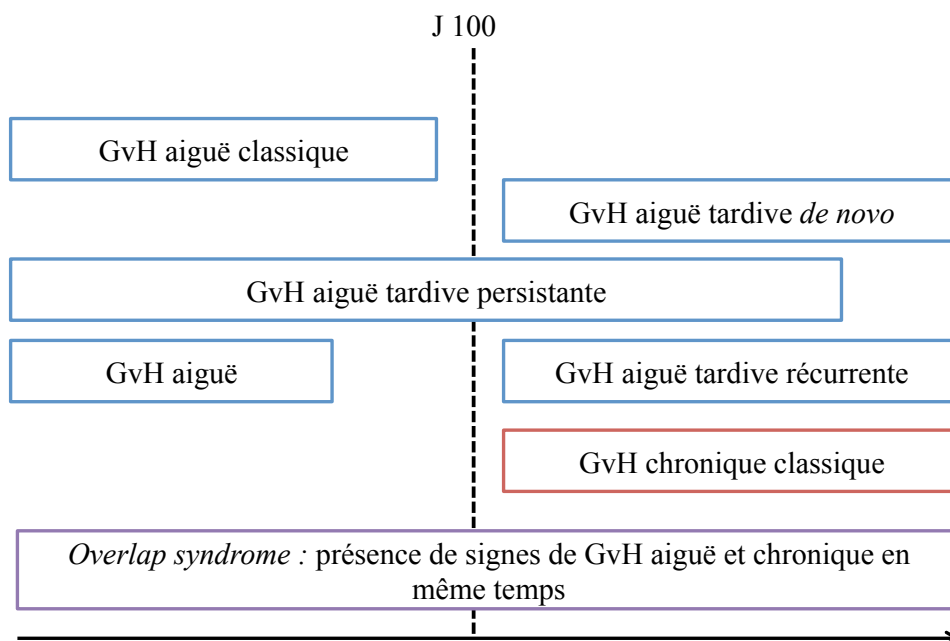


Figure 3 : GvH aiguë et GvH chronique, définitions

d'après Lee *et al.* (162)

En bleu : présence de signe de GvH aiguë

En rouge : présence de signe de GvH chronique

En violet : présence de signe de GvH aiguë et chronique

GvH aiguë

La GvH aiguë survient chez environ 40% des patients allogreffés (163) et c'est, directement ou indirectement, la première cause de mortalité non liée à la rechute dans les 100 premiers jours post-greffe (22,163). Ses principaux facteurs de risque sont l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur, l'intensité du conditionnement, la non T-déplétion du greffon, l'âge du donneur, un donneur féminin pour un receveur masculin, la source des cellules, le caractère avancé ou non de la maladie et l'existence d'une infection à CMV (22).

Physiopathologie de la GvH aiguë

La physiopathologie de la GvH aiguë est classiquement décrite en trois étapes et est principalement fondée sur des études murines. Les différentes étapes du développement d'une GvH aiguë sont schématisées dans la **Figure 4**.

La première étape de la GvH aiguë consiste en l'apparition de lésions des organes les plus chimio- et radio-sensibles, notamment le tractus digestif. Ces lésions initient des signaux inflammatoires (164).

On peut identifier deux types de signaux impliqués dans les étapes précoces du développement de la GvH aiguë : les DAMP (*damage associated molecular pattern*) et les PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) (165). Les DAMP correspondent à des molécules intracellulaires libérées par l'apoptose des cellules. Les PAMP sont des molécules de pathogènes bactériens, viraux ou fongiques – par exemple, le lipopolysaccharide bactérien (165). La nature du microbiote intestinal est également impliquée dans l'ontogenèse de la GvH aiguë. Or, certaines antibiothérapies probabilistes indiquées en cas de neutropénies fébriles induisent des modifications du microbiote intestinal (166). Ainsi, il a été montré qu'un traitement probabiliste par imipénème ou pipéracilline-tazobactam durant un épisode d'aplasie fébrile augmentait le risque de mortalité liée à la GvH à 5 ans, au contraire d'un traitement par céfépime ou par aztréonam (167).

Ces signaux inflammatoires induisent l'infiltration des organes cibles par des polynucléaires neutrophiles (168) et par des monocytes (169) ainsi que l'activation des cellules présentatrices de l'antigène (164).

Dans un second temps, les cellules présentatrices d'antigène qui présentent des antigènes du système majeur ou mineur d'histocompatibilité du receveur interagissent avec les lymphocytes T du donneur dans les ganglions lymphatiques (164). L'interaction entre le TCR (*T cell receptor*) et la cellule présentatrice de l'antigène est la première étape de l'activation des lymphocytes T.

L'activation des lymphocytes T nécessite également un signal de co-stimulation, aussi appelé 2^e signal, qui permet de maintenir et d'amplifier la production de cytokine par le lymphocyte T activé et d'inhiber son apoptose (170). Dans le contexte de la GvH aiguë, plusieurs signaux de co-stimulation ont été mis en évidence comme l'interaction ICOS-ICOSL (*Inductible T cell costimulator* et *Inductible T cell costimulator ligand*) (171), alors que l'interaction PD1-PDL1 (*Programmed cell death 1* et *Programmed death ligand 1*) semble être inhibitrice (172).

Enfin, l'activation et la survie des lymphocytes T nécessitent l'expression de cytokines. Dans le contexte de la GvH aiguë chez la souris, il a été montré que l'interleukine 1 β et des cytokines induisant un phénotype Th1 notamment l'interféron γ , l'interleukine 2 et le TNF sont impliquées dans l'activation et la survie des lymphocytes T (164).

Une fois activés, les lymphocytes migrent dans les tissus cibles grâce à des interactions entre des chimiokines et leurs récepteurs (173).

Une fois dans les tissus cibles, les lymphocytes T activés induisent des lésions tissulaires ce qui constitue la 3^e étape de la physiopathologie de la GvH aiguë. Les lymphocytes T impliqués dans ce processus sont les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les lymphocytes T CD4. Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques ont une toxicité directe sur leurs cellules cibles dont ils peuvent induire la lyse grâce au système perforine – granzyme (174). Les lymphocytes T CD4 peuvent induire des lésions tissulaires *via* la production de cytokines inflammatoires comme le TNF- α , responsable de l'apoptose des cellules épithéliales (175).

Dans des études murines où les différences HLA entre donneur et receveur sont strictement contrôlées, les lymphocytes CD8 induisent de la GvH chez les souris qui ont des incompatibilités entre les HLA de classe I alors que les lymphocytes CD4 induisent de la GvH chez des souris qui ont des incompatibilités HLA de classe II. Par ailleurs, en cas de greffe sans incompatibilité HLA, les différences entre des antigènes mineurs d'histocompatibilité peuvent induire de la GvH médiée par les lymphocytes T CD8 et CD4 (163).

Finalement, la lyse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques ainsi que les nombreuses cytokines pro-inflammatoires synthétisées par les lymphocytes T CD4 entretiennent l'inflammation locale et favorisent la persistance de la GvH aiguë (163).

Il existe néanmoins des populations cellulaires qui freinent le développement de la GvH aiguë notamment les lymphocytes T régulateurs et les cellules NK (164). En effet, les cellules NK peuvent éliminer les cellules présentatrices d'antigène du receveur à cause des incompatibilités KIR (*Killer cell immunoglobulin like receptor*) et donc diminuer l'activation des lymphocytes T par ces dernières. Les cellules NK synthétisent également du TGF β (*Transforming growth factor* β) qui peut diminuer l'activation des lymphocytes T (164).

Manifestations cliniques de la GvH aiguë

Les principaux organes cibles de la GvH aiguë sont la peau, le tube digestif et le foie (22,163). Chaque atteinte d'organe est stadifiée selon la classification de Glucksberg et la combinaison de ces différents stades permet de déterminer un grade (176), prédictif de la mortalité liée à la GvH aiguë (**Tableaux 7 et 8**).

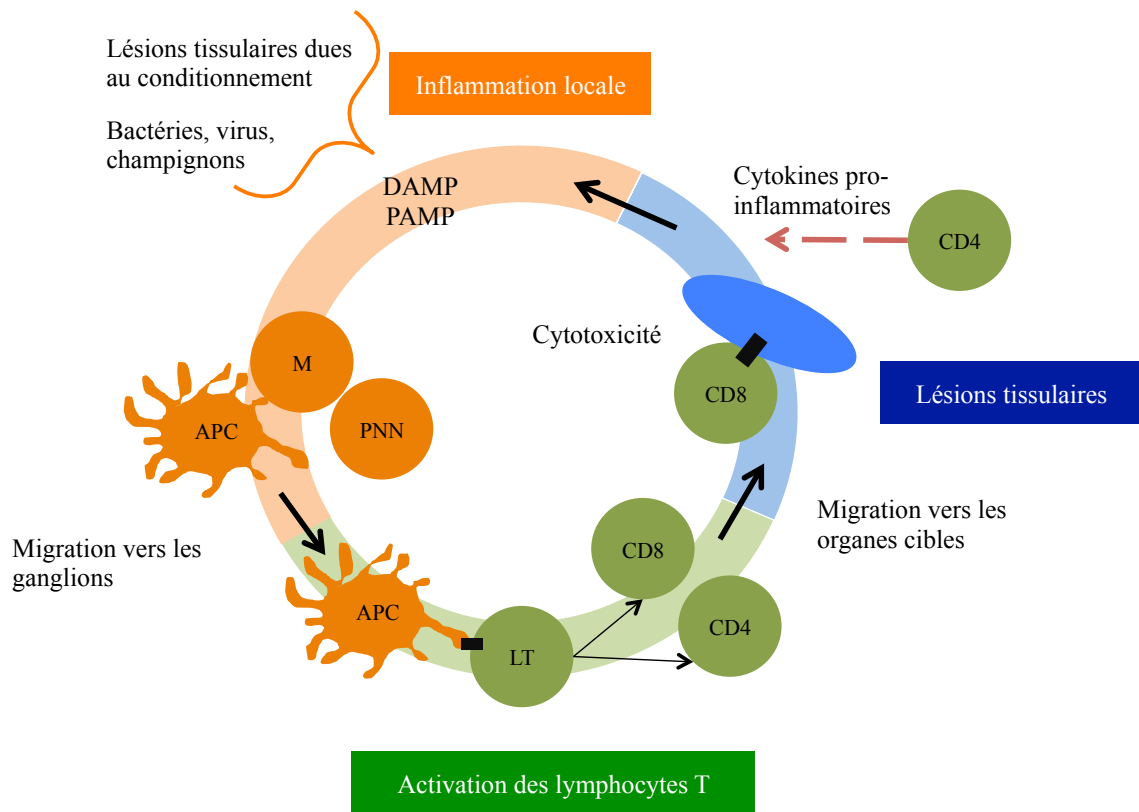


Figure 4 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la GvH aiguë

D'après Ferrara *et al.* et Zeiser et Blazar (163,164)

Abréviations : APC = cellules présentatrices de l'antigène ; CD4 = lymphocyte T CD4 activé ; CD8 = lymphocytes T CD8 activés ; DAMP = *Damage associated molecular pattern* ; LT = lymphocyte T ; M = Monocyte ; PAMP = *Pathogen associated molecular pattern* ; PNN = polynucléaire neutrophile

Tableau 7 : Stadification de la GvH aiguë

d'après Glucksberg *et al.* (176)

Stade	Cutané	Hépatique	Digestif
1	Érythème < 25% de la surface corporelle	Bilirubinémie entre 34 et 50 µmol/l	Diarrhée entre 500 et 1 000 ml/j
2	Érythème entre 25 et 50% de la surface corporelle	Bilirubinémie entre 51 et 102 µmol/l	Diarrhée entre 1 000 et 1 500 ml/j
3	Érythrodermie > 50%	Bilirubinémie entre 103 et 255 µmol/l	Diarrhée ≥ 1 500 ml/j
4	Érythrodermie + décollement cutané / bulles	Bilirubinémie ≥ 255 µmol/l	Douleur abdominale intense ± iléus

Tableau 8 : Gradation de la GvH aiguë

d'après Glucksberg *et al.* (176)

Grade	Stade cutané	Stade hépatique	Stade digestif	État général
I	1 à 2	Ø	Ø	Conservé
II	2 à 3	1	1	Légèrement altéré
III	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Altéré
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Très altéré

Prévention de la GvH aiguë

La prévention de la GvH aiguë est fondée sur l'inhibition des lymphocytes T du donneur qui ont un rôle central sur son développement. Deux stratégies principales ont été mises en place : 1. la déplétion *ex vivo* ou *in vivo* des lymphocytes T du donneur, 2. l'inactivation pharmacologique par des immunosuppresseurs en post-greffe de l'activité des lymphocytes T.

Déplétion *ex vivo* ou *in vivo* des lymphocytes T du donneur

On peut réaliser une déplétion du greffon en lymphocytes T par des manipulation *ex vivo*, en réalisant une sélection négative des lymphocytes T du greffon – greffe T-déplétée, ou en réalisant une sélection positive des cellules souches CD34+ du greffon (163,177). Les techniques de T-déplétion *ex vivo* réduisent significativement l'incidence de la GvH aiguë et de la GvH chronique. Mais, la T-déplétion est également associée à une augmentation des échecs de prises de greffe, à une augmentation des complications infectieuses notamment des lymphoproliférations EBV et à une augmentation significative de l'incidence cumulée des rechutes (178). On peut également déléter *in vivo* les lymphocytes T du donneur et du receveur en utilisant des anticorps anti-lymphocytes T. Les anticorps les plus utilisés sont le sérum anti-lymphocytaire (SAL) et les anticorps anti-thymoglobulines (ATG) de lapin (22,163,179,180). Ainsi, l'adjonction d'ATG au conditionnement en cas de greffe avec un donneur non apparenté permet, après un conditionnement myéloablatif, de diminuer la survenue de GvH aiguë de grade III et IV ainsi que l'incidence cumulée de GvH chronique extensive, mais est sans impact sur l'incidence des rechutes, sur la mortalité non liée à la rechute, sur la mortalité liée aux infections et sur la survie globale (181,182). Par ailleurs, dans les greffes non apparentées, l'adjonction d'ATG au conditionnement permet, quel que soit le type de conditionnement (myéloablatif, d'intensité réduite ou non myéloablatif), de diminuer la durée de traitement immunosuppresseur en post-greffe sans modification de la survie mais au prix d'une augmentation de l'occurrence des réactivations EBV (183). Après une greffe haplo-identique, l'adjonction de cyclophosphamide post-greffe est maintenant utilisée pour inhiber la prolifération des lymphocytes T allo-réactifs ce qui permet une diminution de la survenue de GvH sévère et une augmentation de la survie à un an par rapport aux greffes haplo-identiques T-déplétées (124,184,185). Le cyclophosphamide post-greffe a également été testé après allogreffes à partir de donneurs HLA-identiques apparentés ou non apparentés chez des patients avec une hémopathie maligne. Son utilisation est associée à une faible incidence de GvH chronique et à une survie sans traitement immunosuppresseur et sans rechute de 50% à 1 an (186).

Immunosuppression pharmacologique en post-greffe

La prévention pharmacologique post-allogreffe de la GvH est classiquement réalisée par l'association d'un inhibiteur de calcineurine, ciclosporine A ou tacrolimus, avec du méthotrexate (MTX) faible dose, ce qui est le traitement de référence (187). Une association d'anti-calcineurine avec du mycophénolate mofétil (MMF) est plus fréquemment utilisée après une greffe avec conditionnement d'intensité réduite ou de sang placentaire (22,163,184). De nouvelles combinaisons thérapeutiques, fondées sur une meilleure compréhension de la physiopathologie de la GvH, sont actuellement testées afin d'améliorer sa prévention. Ainsi l'adjonction de tocilizumab, anti-interleukine 6, à un traitement conventionnel par tacrolimus et méthotrexate semble diminuer l'incidence de GvH aiguë grade II-IV et plus particulièrement l'incidence de GvH aiguë digestive (188). De même, l'association de maraviroc, anti-CCR5, avec une prophylaxie standard semble diminuer l'incidence de la GvH aiguë (189). Les corticostéroïdes ne sont pas classiquement utilisés comme prévention primaire de la GvH. En effet, Ram *et al.* ont effectué une méta-analyse incluant des essais cliniques contrôlés et randomisés étudiant les différents régimes de prophylaxie de la GvH et notamment l'ajout de corticoïdes à la prévention habituelle de la GvH aiguë (187). Ils montrent que l'adjonction de corticoïdes ne modifie pas le risque de GvH aiguë et n'est donc pas utile en prévention primaire (187).

Traitement de la GvH aiguë

Le traitement initial de la GvH aiguë est une corticothérapie systémique à 2 mg/kg/j d'équivalent de méthyl-prednisolone (106,184,190). Deux études contrôlées et randomisées ont montré qu'il était possible de traiter une GvH aiguë grade IIa, avec une atteinte digestive haute isolée, par une corticothérapie à 1 mg/kg/j ce qui permet de diminuer les effets secondaires de la corticothérapie forte dose (191,192). La cortico-résistance est définie comme une progression de la GvH à J3 ou une absence de réponse à J7 ou une absence de rémission complète à J14. La durée totale de corticothérapie n'est pas clairement établie dans la littérature, mais il semble qu'il faille réaliser une décroissance progressive (184,193).

Le traitement de la GvH cortico-résistante n'est pas aussi clairement établi dans la littérature (184,190,193,194). Ainsi dans une méta-analyse regroupant 29 études dont 11 études prospectives portant sur le traitement de la GvH aiguë cortico-résistante, Martin *et al.* montrent que le taux de survie globale à 6 mois varie avec la même molécule selon les études et

globalement est similaire entre les différentes molécules (193). L'ATG, les inhibiteurs du TNF α , les inhibiteurs de JAK1/2 (*Janus kinase 1/2*) et les inhibiteurs de mTOR (*mechanistic target of rapamycine*) sont fréquemment utilisés dans le traitement de la GvH aiguë cortico-résistante (184,190,193,195) et la photophérèse extracorporelle peut également être indiquée (196).

L'ATG est le traitement de 2^e ligne de la GvH le plus utilisé dans les études cliniques (193). En outre, il a été utilisé dans plusieurs essais randomisés comme traitement de référence de la GvH aiguë cortico-résistante et comparé à de potentielles nouvelles thérapies. Ainsi, Socié *et al.* ont réalisé un essai clinique de phase III, multicentrique, contrôlé et randomisé, comparant l'inolimomab, anti-interleukine 2, à l'ATG. Cet essai ne montre pas de supériorité de l'inolimomab sur l'ATG. La survie à un an sans changer de traitement était de 21,5% dans le bras ATG contre 28,5% dans le bras inolimomab, $p = 0,28$ (197). De même, MacMillan *et al.* ont comparé, dans un essai clinique de phase II/III, l'ATG et un anticorps monoclonal anti-CD147, l'ABX-CBL. Et ils ne montrent pas de différence entre les deux traitements avec une amélioration clinique globale à J180 de 57% avec l'ATG contre 56% avec l'ABX-CBL (198). Les inhibiteurs du TNF α et notamment l'infliximab ont été évalués dans plusieurs études rétrospectives (190,193,199). Ainsi, Nygaard *et al.* ont repris rétrospectivement 68 patients traités par infliximab pour une GvH aiguë cortico-résistante et ont montré que 60% des patients avaient une réponse clinique 7 jours après le début du traitement, 46% obtenaient une réponse qui durait jusqu'au 28^e jour de traitement et 35% étaient toujours en rémission clinique de leur GvH aiguë sans changement thérapeutique 6 mois après le début du traitement (199).

Le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1/2, est utilisé depuis quelques années dans le traitement de la GvH aiguë cortico-résistante. En effet, Zeiser *et al.* ont montré, dans une étude rétrospective menée chez 95 patients, 54 avec une GvH aiguë cortico-résistante et 41 avec une GvH chronique réfractaire, que le ruxolitinib pouvait être un traitement de 2^e ligne intéressant. Ainsi, le taux de réponse au ruxolitinib était de 81,5% chez les patients avec une GvH aiguë cortico-résistante et la survie globale chez ces patients était de 79% à 6 mois (200). Des essais cliniques prospectifs sont en cours pour valider l'utilisation du ruxolitinib dans cette indication (201).

Les inhibiteurs de mTOR, notamment le sirolimus, ont été également proposés dans le traitement de la GvH aiguë cortico-résistante. Ainsi, Hoda *et al.*, dans une étude rétrospective, ont montré que le sirolimus permettait 42% de réponse complète à 1 mois chez des patients ayant une GvH aiguë cortico-résistante (202).

Enfin, la photophérèse extracorporelle (PEC) peut être utilisée chez des patients ayant une GvH aiguë cortico-résistante. Elle a été évaluée dans une étude rétrospective multicentrique

comparant la PEC et un traitement par inhibiteur de TNF α chez 98 patients. Dans cette étude, la PEC était un facteur indépendant favorisant de rémission clinique de la GvH aiguë et de la survie globale, avec respectivement $p = 0,007$ et $p = 0,016$ (203). De plus, Abu-Dalle *et al.* ont réalisé une méta-analyse reprenant des études prospectives étudiant la PEC dans la prise en charge de la GvH aiguë cortico-résistante ou chez des patients ayant des effets indésirables graves de la corticothérapie et de la GvH chronique réfractaire. Dans cette étude, le taux de réponse globale de la GvH aiguë cortico-résistante avec une atteinte cutanée était de 84% et avec une atteinte digestive de 65% (204). Des recommandations de réalisation de la PEC dans la prise en charge de la GvH aiguë cortico-résistante ont été éditées en 2017 (205).

Ainsi, il n'existe pas de traitement consensuel de la GvH aiguë cortico-résistante. Par ailleurs, de manière générale, la survie à un an des patients atteints de GvH aiguë cortico-résistante est de l'ordre de 55% (197).

GvH chronique

La GvH chronique est la principale cause de mortalité tardive non liée à la rechute (163). Ainsi, Lee *et al.* ont montré, dans trois cohortes issues du registre international de greffe de moelle (*International Bone Marrow Transplant Registry*), que l'existence d'une GvH chronique, quelle qu'en soit la gravité, était associée à un risque relatif de mortalité liée à la greffe compris entre 1,8 et 2,8 (206).

Facteurs de risque de GvH chronique

Les principaux facteurs de risque de la GvH chronique sont les antécédents de GvH aiguë, les incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur, l'âge du receveur et l'âge du donneur, la greffe à partir de cellules souches périphériques et un donneur féminin pour un receveur masculin, et le type de conditionnement (207,208).

Ainsi, dans l'essai conduit par Anasetti *et al.* qui comparait des allogreffes avec des CSP ou de la moelle osseuse, l'incidence cumulée de GvH chronique à deux ans était supérieure dans le bras CSP, 53% contre 41% avec de la moelle osseuse, $p = 0,01$ (103).

En outre, Socié *et al.* ont montré que l'adjonction d'ATG dans un conditionnement myéloablatif chez des patients allogreffés avec un donneur non apparenté diminuait significativement le risque de GvH chronique sévère : l'incidence cumulative de GvH chronique extensive à trois

ans était de 12,2% chez les patients ayant reçu de l'ATG dans le conditionnement contre 45% dans le groupe contrôle, $p < 0,0001$ (209).

Physiopathologie de la GvH chronique

Comme la GvH aiguë, la GvH chronique est induite par les cellules immunitaires du donneur, et, il existe un continuum entre GvH aiguë et GvH chronique (210,211).

Les lymphocytes T du donneur jouent un rôle crucial dans le développement de la GvH chronique.

La GvH aiguë entraîne des lésions des cellules épithéliales thymiques qui induisent un défaut de thymopoïèse (212,213). Ainsi, dans un modèle murin, Dertschning *et al.* ont montré que lors de la GvH aiguë, les lymphocytes T allo-réactifs du donneur ciblent les cellules épithéliales matures de la médullaire thymique ce qui entraîne une perte de l'expression thymique ectopique d'auto-antigènes. Ce phénomène entraîne une altération de la sélection négative des lymphocytes T naïfs durant leur maturation dans le thymus, ce qui favorise l'auto-immunité et la GvH chronique (213). La GvH chronique est aussi marquée par une altération de l'homéostasie des lymphocytes T. Ainsi, il a été montré que les patients atteints de GvH chronique active ont un nombre de lymphocytes T CD4 régulateurs plus bas que les patients sans GvH chronique (210,214). Au contraire, chez ces patients, on constate une augmentation de l'activation des lymphocytes T *follicular helper* – qui sont impliqués dans la régulation de l'activation des lymphocytes B (215). Forcade *et al.* ont montré, qu'au cours de la GvH chronique, les lymphocytes T *follicular helper* circulants sont activés et ont un profil Th2 et Th17 qui augmente la maturation des lymphocytes B, leur activation, et la sécrétion d'immunoglobuline par les plasmocytes (215).

Les lymphocytes B sont également impliqués dans le développement et la pérennisation de la GvH chronique.

Chez les patients ayant une GvH chronique, on constate une altération de l'homéostasie des lymphocytes B. En effet, ils présentent une augmentation de l'expression plasmatique de BAFF (*B-cell activating factor*) (216). Or, Sarantopoulos *et al.* ont montré que chez un patient atteint de GvH chronique, des taux élevés de BAFF plasmatique induisent la différenciation et l'augmentation de la survie des lymphocytes B activés (217).

Cette dys-régulation de l'homéostasie des lymphocytes B, associée à l'hyper-activation des lymphocytes T *follicular helper*, entraîne une augmentation de la sécrétion d'auto-anticorps (210). Ces derniers peuvent être dirigés contre des antigènes non présents chez le donneur, par exemple, les anticorps dirigés contre les protéines codées par des gènes présents sur le chromosome Y, en cas de donneur féminin et de receveur masculin (208). Ces anticorps peuvent également être dirigés contre des auto-antigènes non polymorphiques, ce qui mime des pathologies auto-immunes. Ainsi, Svegliati *et al.* ont montré que les patients ayant une GvH chronique cutanée extensive exprimaient des auto-anticorps anti-PDGFR (*Platelets-derived growth factor*) (218), anticorps qui ont été décrits dans la sclérodermie systémique (219).

Enfin, il a été montré que ces auto-anticorps peuvent se fixer sur les macrophages du donneur résidants dans les tissus périphériques. Cette fixation induit une augmentation de leur sécrétion de TGF β , molécule qui favorise l'activation des fibroblastes et la production de collagène, ce qui entraîne une fibrose tissulaire (210). La séquestration des macrophages dans les tissus cibles et leur activation peuvent également être induits par des cytokines sécrétées par les lymphocytes T Th17 telles l'interleukine 17 et le CSF-1 (*colony-stimulating factor 1*) (220).

Ainsi, la physiopathologie de la GvH chronique, bien qu'encore imparfaitement comprise, met en jeu les lymphocytes T et B ainsi que leurs interactions mais également les cellules de l'immunité innée, tels les macrophages qui participent à la fibrose tissulaire.

Manifestations cliniques de la GvH chronique

La GvH chronique peut toucher la majorité des organes. Elle est polymorphe et mime souvent des atteintes auto-immunes. Les différentes atteintes cliniques de la GvH chroniques sont résumées dans le **Tableau 9** (208,221,222). Selon la conférence de consensus du NIH de 2014, le diagnostic de GvH chronique est réalisé soit devant l'existence d'une atteinte diagnostic dans au moins un organe, soit devant une atteinte évocatrice, dans au moins un organe, associée à une preuve histologique (222). Il existe trois stades de gravité de la GvH chronique : mineure, modérée et sévère. Ces stades ont été définis par la conférence de consensus du NIH, en fonction du nombre d'organes atteints, de la sévérité de chaque atteinte d'organe et de l'existence d'une atteinte pulmonaire (221,222).

Tableau 9 : Atteintes cliniques de la GvH chronique (208,221)

Organe atteint	Atteinte diagnostique (suffisant pour le diagnostic)	Atteinte évocatrice (insuffisant pour porter le diagnostic)	Atteinte commune (peut être observé dans la GvH aiguë et chronique)
Peau	Poïkylodermie, lichen plan, sclérose cutanée et morphee	Dépigmentation	Erythème ± maculo-papuleux
Ongles		Dystrophie unguéale Onycholyse et perte unguéale	
Cheveux		Alopécie	
Muqueuse buccale	Lichen plan, Plaques hyper-kératosiques	Xérostomie, mucocèle, ulcérations, pseudo-membranes	Gingivite, érythème
Yeux		Kérato-conjonctivite, syndrome sec	
Appareil génital	Lichen plan, sténose ou sclérose vaginale	Érosions, fissures, ulcérations	
Tube digestif	Sténose œsophagienne		Anorexie, nausée, diarrhée
Foie			Hépatite
Poumon	Bronchiolite oblitérante prouvée histologiquement	Bronchiolite oblitérante sans preuve histologique	Bronchiolite oblitérante / pneumonie organisée
Muscle et fascia	Fasciite, contracture tendineuse	Myosite et poly-myosite	
Hématopoïèse			Thrombopénie, hyper-éosinophilie, hypo ou hyper-gamma-globulinémie et présence d'auto-anticorps
Séreuses			Ascite, épanchement pleural ou péricardique

Traitement de la GvH chronique

Malgré l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de la GvH chronique, le traitement de référence de première ligne reste l'association d'une corticothérapie avec un immunosuppresseur, le plus souvent un anti-calcineurine, à visée d'épargne cortisonique, associée à un traitement symptomatique de protection d'organe (223,224).

De nouvelles associations sont testées afin d'améliorer le traitement de la GvH chronique en première ligne. Ainsi, un essai de phase II récent a montré l'intérêt potentiel de l'adjonction du rituximab à un traitement par corticoïdes et anti-calcineurine chez des patients avec une GvH chronique de différents niveaux de gravité (225).

Il n'existe pas de traitement standard pour la GvH chronique en deuxième ligne (224). La meilleure compréhension de la physiopathologie de la GvH chronique a permis, ces dernières années, de proposer de nombreux traitements de seconde ligne qui sont résumés dans le **Tableau 10**. Les principaux traitements de la GvH chronique en deuxième ligne sont le ruxolitinib, la PEC et le mycophénolate mofétil (224).

Le ruxolitinib peut être utilisé comme traitement d'épargne cortisonique. Ainsi, dans une étude rétrospective menée sur 19 patients ayant une GvH chronique modérée ou sévère cortico-dépendante, Khoury *et al.* ont montré que le ruxolitinib permettait un arrêt de la corticothérapie chez 68% des patients et une diminution des doses de corticothérapie chez 21% d'entre eux. Par ailleurs, le ruxolitinib peut être également utilisé comme traitement de la GvH chronique réfractaire. Ainsi, Ferreira *et al.* ont réalisé une étude rétrospective chez 20 patients ayant une GvH chronique modérée ou sévère cortico-résistance. Dans cette étude, 75% des patients obtenaient une réponse clinique avec une grande majorité de réponse partielle (73% des patients). Seul un patient présentait une récurrence de la GvH après 5 mois de traitement (226). Enfin, dans une étude rétrospective multicentrique menée sur 95 patients dont 41 ayant une GvH chronique modérée ou sévère réfractaire, Zeiser *et al.* ont montré que le ruxolitinib permettait une réponse clinique chez 85,4% des patients ayant une GvH chronique avec un faible taux de rechute – 5,7%, et un taux de survie à 6 mois de 97,5% (200).

La photophérèse extracorporelle est également utilisée dans le traitement de seconde ligne de la GvH chronique. Ainsi, dans une méta-analyse rassemblant 323 patients inclus dans des études prospectives sur la PEC dans la GvH réfractaire, Abu-Dalle *et al.* montrent que la PEC est un traitement intéressant pour les patients ayant des GvH chroniques cutanées ou gastro-intestinales, avec des taux de réponse respectivement de 71% et 62%, mais qu'elle n'était pas

efficace en cas de GvH chronique pulmonaire avec une réponse uniquement chez 15% des patients (204). Des recommandations d'utilisation de la PEC dans la prise en charge de la GvH chronique en deuxième ligne ont été éditées en 2017 (205).

Enfin, le mycophénolate mofétil est un anti-métabolique également utilisé dans le traitement de seconde ligne de la GvH chronique, où il permet d'obtenir des taux de réponse de l'ordre de 26 à 64% selon les études et une survie à un an de l'ordre de 67 à 96% (224).

Tableau 10 : Prophylaxies et traitements de 2^e ligne de la GvH chronique en cours d'évaluation en fonction de leur mécanisme d'action

d'après Culter *et al.* et Im *et al.* (227,228).

<p>Thérapies ciblant les lymphocytes T régulateurs</p>	<p>Immunosuppresseurs épargnant les LT régulateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sirolimus – Mycophénolate mofétil – Inhibiteur de JAK1/2 : ruxolitinib (226,229) – Inhibiteurs du protéasome : bortezomib <p>Expansion <i>in vivo</i> des LT régulateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Photophrèse extracorporelle (204,205) – Interleukine 2 à faible dose (214,230) <p>Thérapie cellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> – LT régulateurs avec expansion <i>in vitro</i> préalable – Antigènes spécifiques des LT régulateurs – Injection de lymphocytes T régulateurs du donneur
<p>Thérapies ciblant les lymphocytes T allo-réactifs</p>	<p>Conditionnement et manipulations du greffon</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anticorps anti-thymocytes – Cyclophosphamide post-greffe (124,186) – Sélection CD34 du greffon – Déplétion pan-T <i>ex vivo</i> – Déplétion des LT activés <i>ex vivo</i> – Traitement du donneur par interleukine 2 <p>Immunosuppresseurs ciblant l'activation des LT</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inhibiteur de JAK1/2 : ruxolitinib (226,229) – Inhibiteur de ROCK2 – Inhibiteurs du protéasome : bortezomib
<p>Thérapies ciblant les lymphocytes B auto et allo-réactifs</p>	<p>Déplétion <i>in vivo</i> des lymphocytes B</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anti-CD20 : rituximab, ofatumumab, obinutuzumab <p>Immunosuppresseurs ciblant l'activation des lymphocytes B</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inhibition de BTK : ibrutinib (231) – Inhibition de SYK : fostamatinib

4. Complications tardives post-allogreffe de CSH

Depuis les premières allogreffes réalisées dans les années 1960, le nombre d'allogreffes a considérablement augmenté avec 1 935 patients allogreffés en France en 2016 (13). L'activité d'allogreffe a également augmenté dans le monde depuis les premières allogreffes à la fin des années 1950 (**Figure 5**) (232).

Comme la mortalité précoce diminue, le nombre de patients toujours en vie à distance de l'allogreffe augmente. Les principales complications à distance de l'allogreffe sont les cancers secondaires, les complications infectieuses et les complications métaboliques.

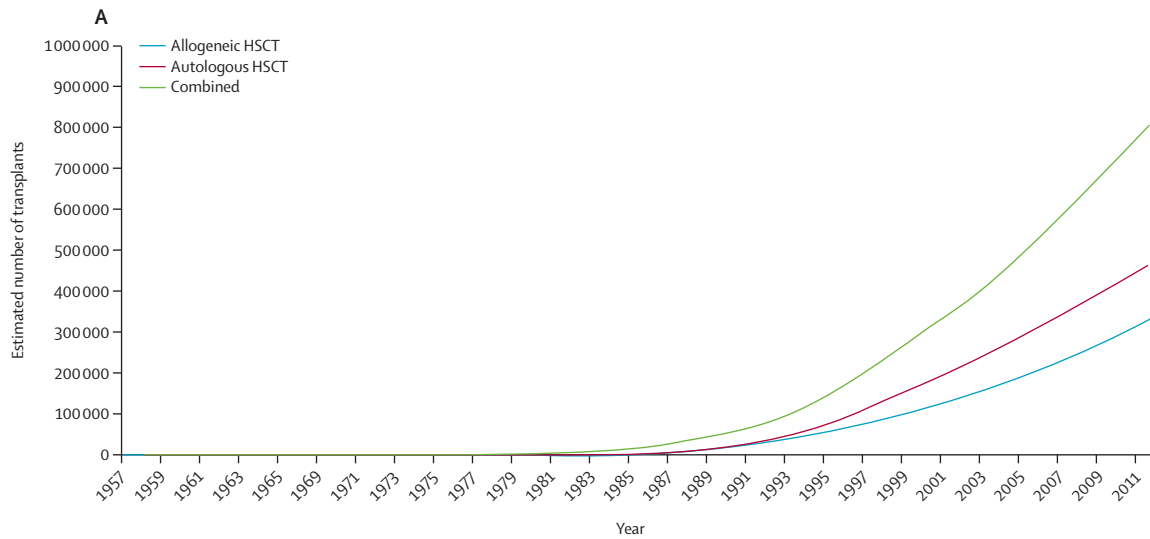


Figure 5 : Nombre d'allogreffes et d'autogreffes de CSH dans le monde depuis 1957

d'après Grathwolh *et al.* (232)

En 2012, un million d'allogreffes avaient été réalisées dans le monde.

Complications néoplasiques

Les patients qui ont été allogreffés présentent un risque de cancer secondaire important. Dans la première année post-allogreffe, le cancer secondaire le plus fréquent est le lymphome post-transplantation, le plus souvent lié à l'EBV (233).

À 10 ans post-allogreffe, différentes études montrent une incidence de cancers solides secondaires de 2 à 6% (233–235). À 15 ans post-allogreffe, les patients présentent un risque de cancer solide multiplié par 3 par rapport à la population générale (235).

Les facteurs de risque de développer un second cancer sont les chimiothérapies et les antécédents de radiothérapie utilisées avant la greffe et durant le conditionnement, et l'âge auquel la radiothérapie a été reçue (235), les immunosuppresseurs, la dysrégulation immunitaire post-greffe, la maladie initiale et le sexe masculin (236,237).

Ainsi, les patients qui ont une prédisposition génétique au cancer, tels les patients atteints de la maladie de Fanconi, sont plus à risque de cancers secondaires (236). La présence d'une GvH chronique augmente le risque de second cancer de 2 à 3 par rapport à la population générale (236). Les cancers les plus associés à la GvH chronique sont les carcinomes épidermoïdes cutanés ou muqueux. Leurs principaux facteurs de risque sont une durée prolongée de traitement de la GvH chronique, un traitement immunosuppresseur comprenant de l'azathioprine, surtout en association avec de la ciclosporine et/ou des corticoïdes, et la GvH chronique sévère (236,238,239).

Complications infectieuses

Les infections tardives restent une cause importante de mortalité chez les patients à distance de l'allogreffe (240,241). Le risque de décès par infection chez les patients allogreffés sans GvH chronique et à au moins 2 ans de la greffe varie entre 6 et 20% selon les études (240). Les pathogènes mis en cause sont bactériens dans la moitié des cas (240). La GvH chronique, la présence d'un traitement immunosuppresseur au long cours et les défauts de reconstitution immunitaire post-greffe (30,237,240,241) en sont les principaux facteurs de risque. Cependant, le risque de mortalité infectieuse diminue avec le temps (240).

Complications métaboliques

Après une allogreffe de CSH, on constate une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, on constate une prévalence du diabète non insulino-dépendant d'environ 7 à 13% et une prévalence de la dyslipidémie entre 9 et 39% dans cette population (237). Ces patients ont un risque de syndrome métabolique multiplié par 2 par rapport à la population générale ajustée sur l'âge (242,243). Enfin, ils ont un risque accru d'hypertension artérielle (237).

L'allogreffe de CSH entraîne aussi un sur-risque de pathologie endocrinienne au premier rang desquelles les dysthyroïdies (244–246) et l'hypogonadisme qui peut être l'une des causes de l'infertilité secondaire (22,237). Les patients peuvent également présenter une ostéopénie pouvant être compliquée d'ostéoporose, conséquence notamment de l'hypogonadisme, d'une éventuelle surcharge martiale post-transfusionnelle et de la corticothérapie prolongée (237).

Autres complications

Les complications pulmonaires sont également une cause importante de morbi-mortalité post-allogreffe avec un risque d'incidence cumulée de dysfonction pulmonaire de l'ordre de 30 à 60% selon les études (237). La bronchiolite oblitérante est une manifestation insidieuse et sévère de la GvH chronique qui entraîne une importante morbi-mortalité (247–249). Par ailleurs, les patients peuvent présenter des troubles ventilatoires restrictifs à cause de l'amyotrophie liée à la corticothérapie prolongée, à une sclérose cutanée liée à la GvH chronique, ou à cause d'une fibrose pulmonaire (237).

Les patients présentent aussi des pathologies ophtalmologiques spécifiques avec une augmentation de l'incidence des syndromes secs, des kérato-conjonctivites et de la cataracte (237,250). Le principal facteur de risque de syndrome sec oculaire est la présence d'une GvH chronique systémique (250).

Enfin, à distance d'une allogreffe de CSH, jusqu'à 60% des patients se plaignent d'une dysfonction cognitive, difficile à évaluer et à prévenir, ayant un fort impact négatif sur leur qualité de vie (251,252). Cette dysfonction cognitive se manifeste par des troubles mnésiques, des difficultés de concentration, et des difficultés à effectuer des tâches simultanément (253).

Ses facteurs de risque sont l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement, la survenue d'une GvH et la durée de traitement immunosuppresseur et la durée totale d'hospitalisation (254). La prise en charge de cette dysfonction cognitive est multimodale : diminuer l'utilisation de traitement neurotoxique – notamment la radiothérapie pan-encéphalique, prendre en charge précocement les complications neurologiques post-allogreffe – micro-angiopathie thrombotique, PRESS syndrome, psychothérapie pendant et après l'allogreffe et, éventuellement prise en charge pharmacologique spécifique (253).

De manière générale, l'ensemble des complications tardives post-allogreffe sont une cause importante de morbidité et de mortalité et impactent négativement la qualité de vie des patients. Ainsi, ces patients ont une espérance de vie inférieure d'environ 30% à celle de la population générale et une mortalité 4 à 9 fois supérieure à leur classe d'âge (241). Les principales causes de mortalité à long terme post-allogreffe sont les cancers solides secondaires et la rechute à distance de la maladie hématologique initiale, suivis par les infections, la GvH chronique, les pathologies pulmonaires et les pathologies cardiovasculaires (241,255).

II. Anomalies hépatiques post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les complications hépatiques sont fréquentes après une allogreffe de CSH. Biologiquement, elles peuvent se manifester par une cholestase, par une cytolysse ou par l'association des deux. La cholestase se caractérise par l'élévation des gamma-glutamyl transférases (gGT) et des phosphatases alcalines (PAL). On dit qu'elle est ictérique si elle s'associe à l'augmentation de la bilirubine conjuguée. Elle correspond à une dysfonction du système de drainage de la bile, des canalicules biliaires intra-hépatiques à l'ampoule de Vater (256). La cytolysse se caractérise par une élévation des transaminases – alanine amino-transférase (ALAT) et aspartate amino-transférase (ASAT). Elle correspond à une dysfonction des hépatocytes (257).

Gooley *et al.* ont réalisé une étude rétrospective comparant les complications post-allogreffe de tous les patients allogreffés au *Fred Hutchinson Cancer Research Center* entre 1993 et 1997 et ceux entre 2003 et 2007. Dans cette étude, ils montrent que si l'incidence de complications hépatiques a diminué entre les deux cohortes, 20% des patients allogreffés entre 2003 et 2007 présentent un ictère à bilirubine conjuguée, défini comme une bilirubinémie totale supérieure à 68 $\mu\text{mol/l}$ (2). Par ailleurs, Sakai *et al.* ont étudiés 6225 patient consécutifs allogreffés au *Fred Hutchinson Cancer Research Center* entre 1992 et 2007. Ils ont montrés que 1,4% d'entre eux ont présenté une cytolysse hépatique sévère, définie comme une augmentation des ALAT supérieures à 1 500 UI/l (5).

Les principales causes de dysfonction hépatique sont la maladie du greffon contre l'hôte, le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), l'hépatite médicamenteuse, la cholestase liée au sepsis, les hépatites virales, la surcharge martiale, les infections, la rechute intra-hépatique et les pathologies lithiasiques biliaires (5,258–260). Les causes de dysfonction hépatique varient en fonction de l'existence d'une pathologie hépatique pré-greffe, de la procédure de transplantation, et de l'intervalle entre l'allogreffe et l'apparition des anomalies hépatiques (258).

a. Maladie du greffon contre l'hôte hépatique

Statistiquement, 10% des patients allogreffés présentent une GvH hépatique (261) dont la présentation clinique peut être polymorphe (261). Chez la plupart des patients, la GvH hépatique se manifeste par une cholestase ictérique isolée sans hépatomégalie, ni signe

d'hypertension portale, ni fièvre, associée à des signes cliniques de GvH extra-hépatique (22,163,258,261). Néanmoins, la GvH hépatique peut également se présenter comme une hépatite aiguë cytolytique, le plus souvent après J100 post-greffe ou après injection de DLI (262–264). Enfin, la GvH hépatique chronique peut causer une cirrhose post-allogreffe (265,266). D'un point de vue physiopathologique, on peut identifier 3 phases de la GvH hépatique en suivant le modèle proposé par Cooke : une première phase inflammatoire se manifestant par une cholestase ou une hépatite cholestéatique liée à des cytokines pro-inflammatoires telles l'interleukine 6 (258), puis une deuxième phase de dys-régulation immunitaire avec la survenue d'hépatite allo-immune, et enfin une troisième phase de fibrose hépatique se caractérisant histologiquement par la présence d'une ductopénie et d'une fibrose péri-portale (267).

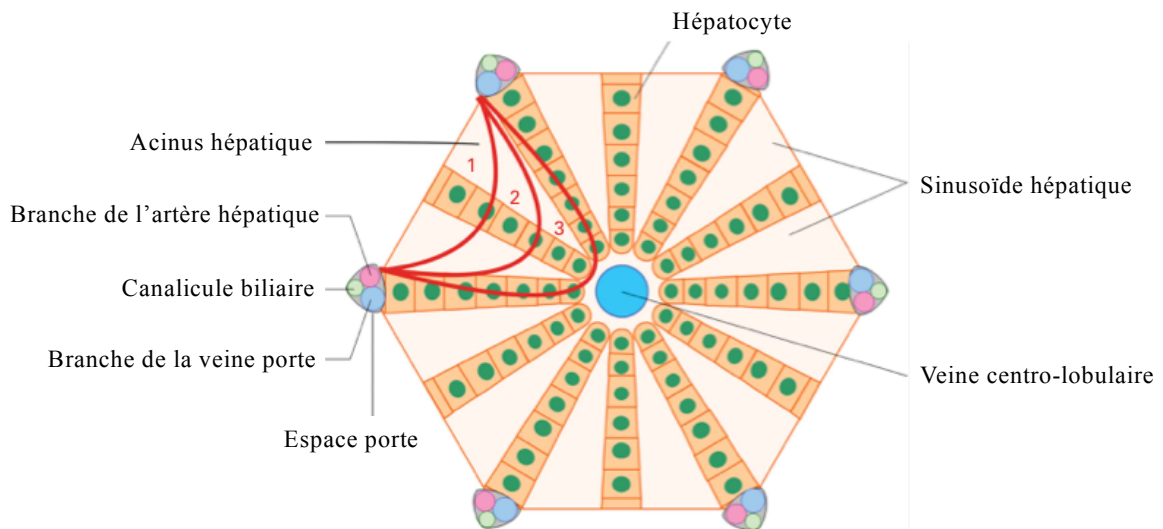
Histologiquement, le parenchyme hépatique normal est composé de lobules hexagonaux aux sommets desquels se trouve un espace porte. Ces lobules hépatiques sont centrés par une veine centro-lobulaire et le sang circule de leur périphérie vers leur centre depuis les espaces portes vers la veine centro-lobulaire *via* les sinusoides hépatiques. Les hépatocytes sont disposés en travées au sein de ce lobule et séparés par les sinusoides hépatiques qui sont bordées par les cellules endothéliales et les cellules de Küpffer. Chaque espace porte est composé d'une branche de la veine porte, d'une branche de l'artère hépatique et d'un ou plusieurs canaux biliaires intra-lobulaires. L'acinus hépatique est losangique et est l'espace qui correspond à une unité artérielle centrée par une branche de l'artère hépatique. Il est limité par deux veines centro-lobulaires et deux espaces portes. Il est délimité en trois zones selon la proximité de la branche de l'artère hépatique (268). Une représentation schématique d'un lobule hépatique est présentée en **Figure 6.a**.

Les lésions les plus évocatrices de GvH hépatique sont les lésions des canalicules biliaires (269). Ainsi, on doit évoquer le diagnostic de GvH hépatique devant une dysmorphie et/ou une destruction des petits canalicules biliaires plus ou moins associées à une cholestase lobulaire et à une inflammation portale (270,271). Cette dysmorphie se caractérise par un élargissement des noyaux, un pléomorphisme, une vacuolisation cytoplasmique et une perte de la polarité nucléaire des cellules de l'épithélium biliaire (269), (**Figure 6.b**). L'existence d'une ductopénie, d'une fibrose portale et d'une cholestase chronique sont évocateurs d'une GvH hépatique chronique mais n'en sont pas spécifiques (269–272), (**Figure 6.c**).

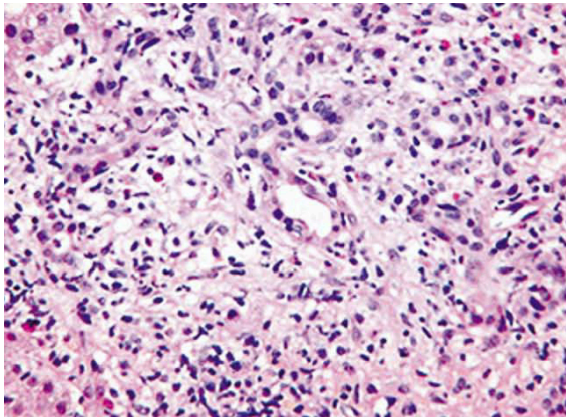
La survenue de la GvH hépatique est prévenue par le traitement immunosuppresseur post-greffe (163,258) ainsi que par l'utilisation d'acide urso-désoxycholique 15 mg/kg/j jusqu'à J80 post-greffe (3,258,261,273,274). Le traitement classique de la GvH hépatique aiguë est une corticothérapie intraveineuse forte dose (2 mg/kg/j de méthyl-prednisolone), suivie d'une décroissance progressive de la corticothérapie (22,261). Le traitement de première ligne de la GvH hépatique chronique repose sur l'association entre un inhibiteur de calcineurine et des corticoïdes (258).

La survenue ou l'intensité de la GvH hépatique ne sont pas liées à une augmentation de la mortalité à long terme contrairement à la présence d'un ictère persistant, qui est un facteur prédictif indépendant de mortalité (258).

a.



b.



c.

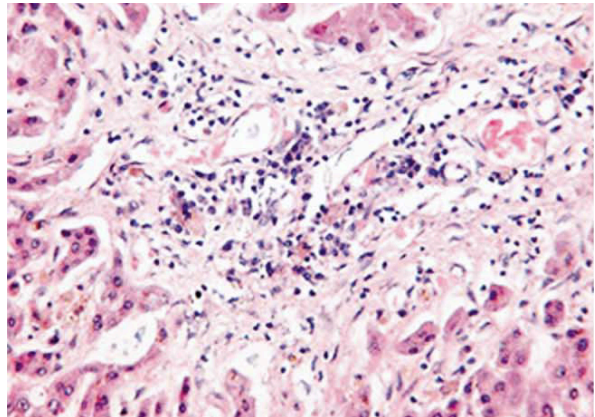


Figure 6 : Histologie du foie normal et lésions évocatrices de GvH hépatique

a. Schéma de l'histologie d'un acinus hépatique, d'après Mohty *et al.* (275)

b. GvH aiguë. Présence d'un infiltrat portal et d'anomalies des canaux biliaires inter-lobulaires : perte de polarité nucléaire et vacuolisation cytoplasmique (x250), d'après Shulman *et al.* 2006 (270)

c. GvH cholesteatiquie évoluée. Présence d'une ductopénie et fibrose portale (x250), d'après Shulman *et al.* 2006 (270)

b. Syndrome d'obstruction sinusoidale

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), anciennement appelé maladie veino-occlusive, est une pathologie des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques et des hépatocytes liées aux lésions causées par le conditionnement. C'est une complication précoce et sévère de l'allogreffe de CSH, qui, si elle est compliquée d'un syndrome de défaillance multi-viscérale, est associée à plus de 80% de mortalité (276).

Le SOS a une incidence inférieure à 15% après une allogreffe avec un conditionnement myéloablatif et inférieure à 5% après un conditionnement d'intensité réduite (277,278). Ses principaux facteurs de risque sont détaillés dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Principaux facteurs de risque de SOS

<p>Patients allogreffés (258,275,277)</p>	<p>Antécédents personnels</p> <ul style="list-style-type: none"> - Receveur âgé, indice de Karnofsky \leq 90% - Antécédents de SOS - Déficit en antithrombine ou résistance à la protéine C activée - Syndrome métabolique <p>Antécédents hépatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie hépatique inflammatoire en pré-greffe - Infection par le VHC - Stéatose hépatique liée ou non à l'alcool - Fibrose ou cirrhose hépatique <p>Caractéristiques de la maladie hématologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie avancée lors de l'allogreffe - Seconde allogreffe de CSH <p>Chimiothérapie et conditionnement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement récent par gemtuzumab-ozogamicin ou par inotuzumab-ozogamicin - Conditionnement à base de busulfan, cyclophosphamide ou fludarabine - Irradiation corporelle totale (si > 14 Gy)
<p>Patients non allogreffés (279)</p>	<p>Circonstances carcinologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemtuzumab-ozogamicin et Inotuzumab-ozogamicin - Chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante suivie d'une hépatectomie partielle pour des métastases hépatiques <p>Autres facteurs de risque de SOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irradiation hépatique - Transplantation hépatique - Phytothérapie à base d'alcaloïde de la pyrrolizine

1. Physiopathologie et lésions histologiques du syndrome d'obstruction sinusoidale

L'événement initial du SOS est l'apparition de lésions des cellules endothéliales des sinusoides hépatiques. Les dommages cellulaires directs et indirects liés au conditionnement, aux immunosuppresseurs et à l'inflammation entraînent une augmentation du stress oxydatif. Or, les cellules endothéliales sinusoidales sont plus sensibles au stress oxydatif que les hépatocytes notamment à cause d'un déficit en glutathion, comme cela a été montré dans des études *in vitro* (280–282) et *in vivo* (283).

Ces lésions entraînent une activation des cellules endothéliales ce qui induit leur dysjonction. Cela facilite l'extravasation de débris cellulaires, d'hématies et de leucocytes dans l'espace de Disse ce qui induit un œdème sous-endothélial et des altérations de l'endothélium. Finalement, on constate un ralentissement du flux sanguin dans les sinusoides qui entraîne la formation de thrombus conduisant à l'obstruction des sinusoides hépatiques. Les différentes étapes de la physiopathologie du SOS sont résumées dans la **Figure 7**.

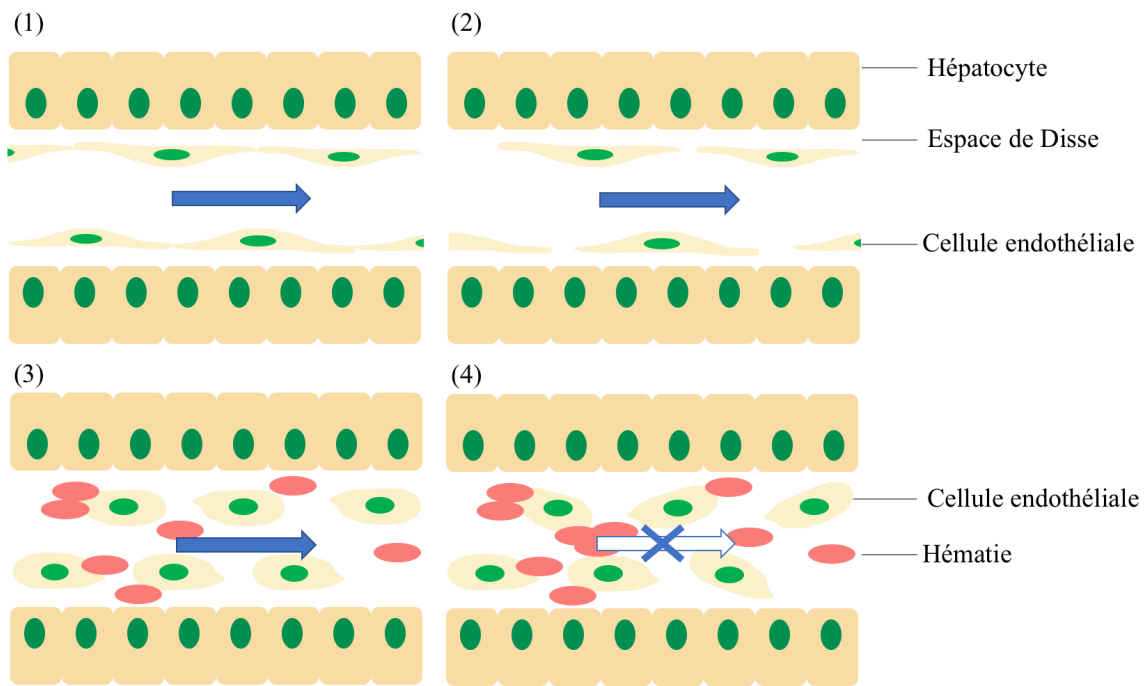


Figure 7 : Physiopathologie du SOS

d'après Mohty *et al.* (275)

(1) Sinusoïde hépatique normale. (2) Dysjonction des cellules endothéliales sinusoidales. (3) Pénétration des hématies, des leucocytes et de débris cellulaires dans l'espace de Disse conduisant à une rupture de la barrière endothéliales. (4) Obstruction du flux sinusoidal.

Histologiquement, le SOS correspond à une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales et des hépatocytes, notamment centro-lobulaires. Les lésions initiales sont une dilatation des sinusoides hépatiques, une extravasation d'hématies à travers l'espace de Disse, une nécrose hépatocytaire péri-veinulaire et un élargissement de la zone sous-endothéliale des veines centro-lobulaires. Plus tardivement, on observe le développement d'une fibrose centro-lobulaire pouvant entraîner une oblitération des veines centro-lobulaires (258,284).

2. Diagnostic clinique et paraclinique du SOS

Cliniquement, l'apparition en post-greffe immédiat d'une hépatomégalie douloureuse associée à des signes cliniques d'hypertension portale, à une prise de poids, à un ictère à bilirubine conjuguée et à des anomalies Doppler à l'échographie hépatique doit faire évoquer un SOS (22,258,284). Ainsi le Doppler hépatique peut mettre en évidence un flux portal hépatofuge, une augmentation des index de résistance des artères hépatiques ($> 0,8$), ou une démodulation des veines hépatiques (11). L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore est actuellement en cours d'évaluation dans le diagnostic du SOS (285). Enfin, un gradient de pression trans-hépatique strictement supérieur à 10 mmHg lors de la réalisation d'une biopsie trans-jugulaire est évocateur du diagnostic de SOS (258,286). Néanmoins, aucun de ces signes cliniques ou paracliniques n'est spécifique du diagnostic de SOS (258,277,284). Les signes cliniques et paracliniques du SOS sont résumés dans le **Tableau 12**.

Des scores composites, comme les scores de Seattle (287), de Baltimore (288), ou de l'EBMT (277) ont été développés afin de faciliter le diagnostic de SOS (**Tableau 13**). L'utilisation de ces scores composites pour le diagnostic de SOS est recommandée (289). Néanmoins, ces scores présentent une sensibilité et une spécificité non optimales. Ainsi, dans une cohorte de 217 patients auto ou allogreffés, Carreras *et al.* ont étudié la sensibilité et la spécificité des scores de Seattle et de Baltimore, avec comme un diagnostic de référence histologique. La spécificité du score de Baltimore était de 92% mais avec une sensibilité de 56%, et la sensibilité du score de Seattle est de 60% (290).

La réalisation d'une biopsie hépatique pour le diagnostic de SOS est recommandée en cas de diagnostic clinique incertain (289). Cette biopsie doit être réalisée par voie trans-jugulaire afin de diminuer les complications liées à la procédure et de mesurer le gradient de pression trans-hépatique (289).

Tableau 12 : Signes cliniques et paracliniques de diagnostic devant faire suspecter un syndrome d'obstruction sinusoidale

Clinique	Apparition dans le post-greffe immédiat des signes cliniques suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Hépatomégalie douloureuse - Prise de poids, syndrome œdémateux
Paraclinique	Biologie : cholestase ictérique Échographie Doppler hépatique <ul style="list-style-type: none"> - Hépatomégalie - Anomalies au Doppler hépatique : flux portal hépatofuge, augmentation des index de résistance, démodulation des veines hépatiques

Tableau 13 : Scores composites de syndrome d'obstruction sinusoidale

Score de Seattle (287)	Score de Baltimore (288)	Score de EBMT (277)
Présence d'au moins deux des critères suivants dans les 20 jours post-greffe : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine totale $\geq 34,2 \mu\text{mol/l}$ - Hépatomégalie ou hépatalgie - Prise de poids $\geq 2\%$ 	Présence dans les 21 jours post-greffe d'une bilirubinémie totale $\geq 34,2 \mu\text{mol/l}$ ET d'au moins deux critères parmi les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Hépatomégalie douloureuse - Ascite - Prise de poids $> 5\%$ 	Avant 21 jours post-greffe \Leftrightarrow Baltimore <u>Après 21 jours post-greffe :</u> 1) Preuve histologique de SOS OU 2) anomalie Doppler évocatrice ou $\Delta P > 10 \text{ mmHg}$ ET au moins deux critères parmi les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine totale $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ - Hépatomégalie douloureuse - Prise de poids $> 5\%$ - Ascite

3. Prévention du SOS

La prévention du SOS passe d'abord par l'éviction des facteurs favorisants. L'héparine non fractionnée (HNF) à dose préventive a été proposée comme prophylaxie ainsi que l'acide urso-désoxycholique (22,289).

L'intérêt de l'acide urso-desoxycholique a été démontré dans un essai contrôlé randomisé et contre placebo, mené par Essell *et al.* et publié en 1998. Dans cet essai ayant inclus 67 patients, l'incidence de SOS était de 40% dans le bras placebo contre 15% dans le bras acide urso-désoxycholique, $p = 0,03$ (291).

L'HNF à dose préventive a également été étudiée dans plusieurs études dont les résultats sont contradictoires. Ainsi dans un essai contrôlé et randomisé étudiant l'intérêt de l'HNF préventive chez les patients allogreffés, Attal *et al.* montrent que la survenue de SOS est plus faible chez les patients traités par HNF préventive que chez les patients contrôles (2,5% contre 13,7%, $p < 0,01$) mais sans avantage en survie à 100 jours post-greffe (292). Néanmoins, ce bénéfice de l'HNF préventive n'a pas été retrouvé dans des études ultérieures (289,293).

D'autres molécules, telle la prostaglandine E1 et la pentoxifylline, ont été évaluées dans la prévention primaire du SOS mais n'ont pas montré d'efficacité satisfaisante ainsi que, pour la prostaglandine E1, une toxicité importante (289).

4. Traitement du SOS

Le traitement du SOS est principalement symptomatique (22,289). Le défibrotide peut être utilisé comme traitement des SOS modérés ou sévères (22,289,294). Évalué dans un essai de phase III avec contrôle historique chez des patients avec un SOS associé à une défaillance multi-viscérale, le défibrotide a montré une augmentation de la survie des patients à J100 (38,2% vs 25%, $p = 0,01$) (295). La survenue d'effets indésirables hémorragiques, notamment d'hémorragies intra-alvéolaires et digestives, était la même dans les deux groupes (295). Le mécanisme d'action du défibrotide est encore mal compris, mais il semble qu'il existe des interactions spécifiques entre le défibrotide et les cellules endothéliales et que leur adhésion soit suffisante pour induire un effet anti-inflammatoire et antioxydant (296).

c. Autres causes fréquentes de dysfonction hépatique post-allogreffe de CSH

1. Hépatites virales

Les hépatites virales sont une complication rare post-allogreffe de CSH mais qui doit être évoquée devant une hépatite cytolytique : dans la série de Sakai *et al.*, 88 patients sur 6 625 patients allogreffés présentaient une hépatite cytolytique sévère (1,41%) et 4 d'entre eux avaient une hépatite virale (5).

Les virus impliqués sont les virus des hépatites, avec le plus souvent une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC), mais également des hépatites liées au virus de l'hépatite E (VHE) – dans 2,4% dans la série de Versluis *et al.*(297). Les virus du groupe herpès – HSV1 et 2, VZV, EBV, CMV, HHV6 et HHV8 – ainsi que l'adénovirus peuvent aussi être impliqués. Avec la prophylaxie antivirale systématique par aciclovir ou valaciclovir, les hépatites à HSV 1 ou HSV2 et à VZV sont rares (5), mais cette dernière n'empêche pas les réactivations HHV6 et HHV8.

Les hépatites virales se présentent le plus souvent comme une cytolysse aiguë supérieure ou égale à 10N (261). Une infection à adénovirus doit, plus particulièrement, être évoquée en cas d'association d'une cytolysse à différentes atteintes d'organes telles une diarrhée, des signes fonctionnels urinaires ou des symptômes respiratoires même si aucun de ces signes n'est spécifique (258). Des PCR virales sanguines ainsi que des PCR virales dans les selles, les sécrétions respiratoires, ou les urines en cas de symptômes doivent être réalisées (258). Néanmoins, une PCR virale positive ne suffit pas au diagnostic car il peut exister des réactivations virales asymptomatiques (261). En cas de doute diagnostique, l'examen de référence est une biopsie hépatique avec réalisation d'examens immuno-histochimiques pour mettre en évidence les inclusions virales intra-hépatocytaires (261).

La prise en charge des hépatites virales post-allogreffe de CSH repose sur un traitement antiviral spécifique associé à la prise en charge symptomatique de la défaillance hépatique (258). En cas d'hépatite à HSV1, HSV2 ou VZV, un traitement par aciclovir est recommandé en première intention (153). Le ganciclovir ou le foscavir sont indiqués en cas d'hépatite à CMV (153) et le cidofovir en cas d'hépatite à adénovirus (260).

La prévention des hépatites virales repose tout d'abord sur le dépistage en pré-greffe des infections par les virus des hépatites B et C. En cas d'antécédent de contact avec le VHB, une prophylaxie par analogue nucléosidique est recommandée pour éviter une hépatite fulminante post-greffe (258). Avec l'émergence des nouveaux traitements pour le VHC, il est recommandé, si cela est possible, de traiter une hépatite virale C chronique avant allogreffe de CSH (153).

2. Surcharge martiale

Une surcharge martiale est fréquemment constatée chez les patients avant et après une allogreffe de CSH. Or, elle est associée à une diminution de la survie globale et une augmentation de la morbidité non liée à la rechute, notamment à cause de l'augmentation de l'incidence des dysfonctions hépatiques, du syndrome d'obstruction sinusoïdale et des infections (298).

La surcharge martiale est le plus fréquemment évaluée grâce à la ferritinémie dont un taux supérieur ou égal à 1 000 ng/ml est considéré comme corrélé à risque d'atteinte d'organe (299). Néanmoins, la ferritinémie est difficilement interprétable en cas d'inflammation ou d'insuffisance hépatique (299). Différentes techniques non invasives ont été évaluées afin de déterminer la surcharge martiale intra-hépatique, notamment l'IRM hépatique, mais la technique diagnostique de référence reste la réalisation d'une biopsie hépatique (299).

Cette surcharge martiale est le plus fréquemment due aux transfusions multiples réalisées en avant, pendant, et éventuellement après la greffe. Ainsi, chaque culot de globule rouge transfusé contient entre 200 et 250 mg de fer (299). Les patients les plus à risque sont ceux atteints d'une hémopathie congénitale et notamment ceux ayant une thalassémie transfuso-dépendante, même si ces patients bénéficient d'un traitement systématique par chélateur du fer (299,300). La surcharge martiale est également fréquente chez des patients allogreffés pour des hémopathies malignes. Ainsi, dans une étude rétrospective de 48 patients greffés pour une leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique, Armand *et al.* ont montré que 69% des patients avaient une ferritinémie supérieure ou égale à 1 000 ng/ml avant l'allogreffe (301).

Après allogreffe de CSH, la surcharge martiale hépatique se manifeste le plus souvent comme une hépatomégalie associée à cytolysse modérée chronique (273). Elle peut être associée à une

GvH hépatique et son traitement spécifique participe à l'amélioration de la fonction hépatique (302).

Il n'existe pas de recommandations sur la prise en charge de la surcharge martiale post-allogreffe. Les saignées sont souvent mal tolérées dans cette population et un traitement par chélateur du fer peut être envisagé (299). La prévention de l'hémochromatose post-transfusionnelle avant allogreffe en limitant les indications de transfusion et en mettant en place précocement un traitement par chélateur notamment chez les patients avec une thalassémie transfuso-dépendante reste un point clef de la prise en charge (299).

3. Hépatite médicamenteuse

Les patients ayant reçu une allogreffe de CSH prennent un nombre important de médicaments et présentent un risque important de iatrogénie, notamment hépatique. L'hépatotoxicité des médicaments peut être dose-dépendante ou liée à un mécanisme idiosyncrasique (260).

Les principaux médicaments hépatotoxiques utilisés chez ces patients sont les inhibiteurs de calcineurine, notamment la ciclosporine qui diminue le transport biliaire, les traitements antifongiques et notamment azolés, le cotrimoxazole, le paracétamol et certains antibiotiques, notamment les pénicillines et les fluoroquinolones (260,273,303). La dysfonction hépatique liée à la iatrogénie (DILI) peut se manifester par une cholestase ictérique ou anictérique ou par une cytolyse aiguë selon le médicament impliqué (22,258,260). Il est souvent difficile d'identifier le médicament directement lié aux manifestations hépatiques. Le diagnostic d'hépatotoxicité d'un ou de plusieurs médicaments repose sur le principe d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (260). Le diagnostic de DILI doit rester un diagnostic d'exclusion. La réalisation d'une biopsie hépatique peut aider au diagnostic de certitude surtout en éliminant un diagnostic différentiel car aucune lésion n'est spécifique (303).

La prise en charge d'une atteinte hépatique iatrogène consiste en l'arrêt du médicament imputable et en la mise en place d'un traitement symptomatique.

III. Réalisation d'une biopsie hépatique

En population générale, la réalisation d'une biopsie hépatique à but diagnostique est recommandée chez des patients présentant plusieurs pathologies hépatiques intriquées, des anomalies du bilan hépatique sans étiologie retrouvée, et des lésions focales ou diffuses à l'imagerie hépatique (304). La réalisation d'une biopsie hépatique peut se faire par voie chirurgicale (laparotomie ou cœlioscopie) par voie percutanée, ou par voie trans-jugulaire (304).

a. Biopsies hépatiques chirurgicales

Les biopsies hépatiques par voie chirurgicale sont le plus souvent réalisées lorsque le foie semble pathologique au cours d'une intervention chirurgicale (304) et ne rentrent pas dans le cadre de notre étude.

b. Biopsies hépatiques percutanées

Les biopsies hépatiques par voie percutanée sont le plus souvent réalisées avec un échoguidage (304). Les contre-indications absolues à la réalisation d'une biopsie par voie percutanée sont les troubles de la coagulation et de l'hémostase primaire, une cholécystite ou une angiocholite, une obstruction des voies biliaires et un patient non coopérant (304). Ses contre-indications relatives sont la présence d'une ascite importante, une obésité morbide, l'existence probable de lésions vasculaires, une suspicion d'amylose hépatique ou de kyste hydatique (304). Les complications hémorragiques sont fréquentes après une biopsie hépatique par voie percutanée : la réalisation d'une échographie de contrôle met en évidence un saignement intra-hépatique ou péri-hépatique dans 18 à 20% des cas (304). Néanmoins, les complications hémorragiques symptomatiques restent rares en population générale : 1/500 pour les hémorragies symptomatiques mais ne nécessitant pas de transfusion et 1/2 500 à 1/10 000 pour les hémorragies sévères nécessitant une transfusion, une hospitalisation, ou une procédure interventionnelle d'hémostase (304).

c. Biopsies hépatiques trans-jugulaires

1. Indications des biopsies trans-jugulaires

La réalisation de biopsie hépatique par voie trans-jugulaire a d'abord été développée pour le diagnostic des hépatites alcooliques aiguës où l'association de troubles sévères de la coagulation et d'une ascite rendait la réalisation d'une biopsie par voie transcutanée périlleuse (304). En effet, cette voie d'abord diminue le risque hémorragique car elle n'induit pas de perforation de la capsule de Glisson (305). Ses indications sont donc la nécessité de réaliser une biopsie hépatique chez des patients avec une contre-indication à la réalisation d'une biopsie percutanée : TP (temps de prothrombine) inférieur ou égal à 50 ou 60%, thrombopénie avec des plaquettes strictement inférieur à 60 000/ μ l, une ascite abondante, un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ne pouvant pas être arrêtés ; ou en cas de nécessité de mesure des pressions veineuses dans les veines sus-hépatiques, la veine cave inférieure ou du gradient de pression portal (305). La réalisation d'une biopsie trans-jugulaire est néanmoins contre-indiquée en cas de thrombose des veines hépatiques, de kyste hydatique et d'angiocholite et elle est difficilement réalisable en cas de thrombose de la veine jugulaire droite (305).

2. Modalités de réalisation d'une biopsie trans-jugulaire

La première étape de la réalisation d'une biopsie trans-jugulaire est la ponction de la veine jugulaire droite en condition stricte d'asepsie, après anesthésie locale, sous contrôle échographique (305). Selon la technique de Seldinger, un guide est ensuite utilisé pour cathétériser la veine hépatique droite ou centrale sous contrôle scopique. La position du guide dans la veine hépatique droite est contrôlée par angiographie afin que l'aiguille de biopsie soit à plus de 2 cm de la capsule hépatique (305). Les pressions veineuses hépatiques sont alors mesurées afin de calculer le gradient de pression hépatique et l'occlusion veineuse doit être confirmée par l'injection de 5 ml de produit de contraste iodé. Ensuite, la biopsie est réalisée grâce à un système semi-automatique avec deux ou trois passages hépatiques (305).

Après la biopsie, le point de ponction de la veine jugulaire droite doit être comprimé pendant une dizaine de minutes afin d'éviter les hématomes et le patient doit rester sous surveillance médicale pendant au moins 4h (305).

3. Complications de la réalisation d'une biopsie trans-jugulaire

De manière générale, la réalisation des biopsies par voie trans-jugulaire diminue le taux de complications liées à la biopsie chez les patients à haut risque. Cette technique est associée à un taux global de complication de 7,1% : 6,5% de complications mineures, 0,6% de complications majeures, avec un risque de décès de 0,1% (304,305).

Les complications les plus fréquentes sont la perforation de la capsule de Glisson qui peut éventuellement se compliquer d'un hémopéritoine, d'un hématome péri-hépatique, de troubles du rythme cardiaque, de douleur abdominale transitoire, ou d'hématome cervical au point de ponction de la jugulaire (306). Les complications rares de la biopsie trans-jugulaire sont la formation d'une fistule biliaire ou d'un anévrysme de l'artère hépatique (306).

Les complications locales liées à la ponction de la veine jugulaire – hématome cervical, ponction carotidienne, pneumothorax – peuvent être prévenues par le repérage échographique de la veine jugulaire (306).

4. Rentabilité de la biopsie hépatique trans-jugulaire

Les biopsies trans-jugulaires sont souvent plus petites que les biopsies obtenues par voie percutanées et sont souvent composées de plusieurs fragments. Néanmoins, les fragments hépatiques obtenus par biopsies trans-jugulaires, si trois passages ont été réalisés, permettent le plus souvent d'obtenir un diagnostic histologique. Ainsi, dans une série publiée par Cholongitas *et al.* en 2006, 89% des biopsies trans-jugulaires faisaient plus de 15 mm et contenaient au moins 6 espaces portes (307).

En outre, le taux d'échec de la biopsie par voie trans-jugulaire est faible, environ 3,2%. Il est le plus souvent dû à l'impossibilité de cathétériser la veine hépatique (46%) ou la veine jugulaire (26%) (308). Une autre cause d'échec est la réalisation d'une biopsie rénale à la place d'une biopsie hépatique à cause d'une malposition du système de biopsie (306).

d. Réalisation d'une biopsie hépatique chez les patients allogreffés de CSH

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes en post-allogreffe de CSH. Or, il n'existe pas de critères, qu'ils soient cliniques, biologiques (9,10) ou radiologiques (11), qui permettent de différencier de façon certaine un diagnostic étiologique d'un autre. Ainsi les mêmes anomalies du bilan hépatique peuvent correspondre à des étiologies très différentes (261), alors qu'un diagnostic précoce est, dans la plupart des cas, nécessaire pour débiter un traitement approprié (258). La réalisation d'une biopsie hépatique a été proposée pour améliorer le diagnostic des anomalies hépatiques post-transplantation de CSH (12). Cependant, les nombreux effets secondaires liés à la technique, la plupart du temps réalisée par voie percutanée, ont freiné son utilisation chez les patients allogreffés de CSH.

Oshrine *et al.* ont publié en 2011 une cohorte pédiatrique de 18 patients ayant bénéficié d'une biopsie hépatique post-allogreffe pour l'exploration d'anomalies hépatiques post-allogreffe. Dans cette petite cohorte, ils ont montré l'intérêt de la réalisation d'une biopsie hépatique chez ces patients puisque toutes les biopsies ont permis de mettre en évidence un diagnostic histologique et que 12 biopsies sur 18 ont entraîné une modification de la prise en charge. Néanmoins, la biopsie hépatique était modérément tolérée dans leur cohorte : 5 enfants ont présenté des complications hémorragiques dont 2 sévères nécessitant leur transfert en unité de soins intensifs (309).

IV. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal est d'évaluer l'impact de la réalisation d'une biopsie hépatique sur la prise en charge de patients allogreffés ayant des anomalies du bilan hépatique sans étiologie évidente. Nos objectifs secondaires sont d'évaluer la tolérance de cette procédure, de décrire la cohorte des patients de l'Hôpital Saint-Louis ayant eu une biopsie hépatique post-allogreffe, de décrire les différentes lésions histologiques et leur prévalence dans cette cohorte et, enfin, d'étudier la corrélation entre les anomalies cliniques et paracliniques pré-biopsies et les résultats histologiques.

Matériel et méthodes

Patients

Les critères d'inclusion de l'étude sont : 1) avoir été allogreffé pour une hémopathie bénigne ou maligne et 2) avoir eu une biopsie hépatique post-allogreffe à but diagnostique entre juillet 2005 et juillet 2017.

La liste des patients a été obtenue en croisant les listes des biopsies hépatiques réalisées chez les patients de l'Hôpital Saint-Louis disponibles dans les services d'anatomopathologie de l'Hôpital Saint-Louis et de l'Hôpital Beaujon avec les données des dossiers médicaux afin de ne sélectionner que les patients qui avaient été préalablement allogreffés. Les patients qui ont eu une biopsie post-allogreffe dans le cadre du suivi d'une hépatite virale B ou C ont été exclus. Tous les patients traités dans les services d'Hématologie Greffe et Hématologie Jeunes Adultes de l'hôpital Saint-Louis et répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans l'étude.

Évaluation clinique, biologique et radiologique

Les données médicales des patients ont été extraites des dossiers médicaux papiers et informatisés.

La présence d'une hépatomégalie est définie comme un débord hépatique à la palpation abdominale, ou une hauteur du foie supérieure à 12 cm lors d'un examen d'imagerie (échographie, TDM ou IRM). L'hypertension portale est définie comme la présence de signes cliniques évocateurs (ascite, circulation veineuse collatérale ou hémorragie digestive compliquant des varices œsophagiennes ou une gastrite d'hypertension portale) ou des anomalies radiologiques évocatrices (ascite, circulation veineuse collatérale, ou un gradient porto-cave supérieur ou égal à 5 mmHg au Doppler). La cytolyse est définie par une augmentation des ALAT. L'ictère correspond à une bilirubinémie totale supérieure ou égale à 15 $\mu\text{mol/l}$. La cholestase anictérique est définie comme une augmentation des PAL supérieure ou égale à 1,5N associée à une augmentation des gGT supérieure ou égale à 2,5 N et avec une bilirubine inférieure à 15 $\mu\text{mol/l}$. Une augmentation isolée des gGT correspond à des gGT supérieure ou égale à 2,5 N mais avec des PAL inférieure ou égale à 1,5 N et une bilirubinémie totale inférieure à 15 $\mu\text{mol/l}$. La prise de poids est définie comme une prise de poids supérieure

à 5% du poids du corps. Les scores de Seattle (287), de Baltimore (288) et de l'EMBT (277) ont été calculés comme précédemment décrits.

Les hypothèses diagnostiques pré-biopsies et l'impact thérapeutique qu'ont pu avoir les résultats histologiques ont été collectés dans les dossiers médicaux.

Réalisation des biopsies

Les biopsies percutanées ont toutes été radioguidées soit par tomодensitométrie soit par échographie. Elles ont été réalisées par un radiologue expérimenté après anesthésie locale et selon la méthode de référence en utilisant une aiguille 18 G (310).

Les biopsies trans-jugulaires ont été réalisées chez des patient à jeun depuis au moins 12h par des hépatologues expérimentés. La veine hépatique a été cathétérisée *via* la veine jugulaire après une anesthésie locale. Un introducteur veineux 9F était mis en place dans la veine jugulaire interne droite en suivant la technique de Seldinger. Un cathéter 7F avec ballon (Lemaitre Vascular®) était inséré dans la veine hépatique centrale ou droite sous contrôle fluoroscopique. Les pressions veineuses hépatiques étaient mesurées systématiquement afin de calculer le gradient de pression hépatique, défini comme la différence entre la pression veineuse hépatique libre et la pression veineuse hépatique bloquée. L'occlusion veineuse était confirmée par l'injection de 5 ml de produit de contraste iodé. La mesure était considérée comme valide quand deux mesures consécutives ne différaient pas de plus de 1 mmHg. Tous les repérages étaient enregistrés. La biopsie hépatique était réalisée lors de la même intervention. Une aiguille de biopsie de type *Tru-cut* (Quick-Core, #QC-19-60.-20T, Cook) était insérée dans le foie à travers une aiguille d'aspiration (RMT-16-51.0-TJL, Cook) servant de guide. Trois prélèvements étaient réalisés.

Tous les patients restaient hospitalisés au minimum 24h après réalisation de la biopsie pour surveillance.

Analyse histologique

Les analyses histologiques ont été réalisées dans les services d'Anatomie pathologique de l'hôpital Saint-Louis et de l'hôpital Beaujon. Les biopsies hépatiques étaient fixées dans le formaldéhyde et incluses en paraffine. Des coupes de 3 μ m ont été réalisées et colorées avec de l'hématoxyline et éosine (HE) et avec du trichrome de Masson. La surcharge martiale était

recherchée grâce à une coloration de Perls. Une immunohistochimie était systématiquement réalisée en cas de suspicion d'hépatite virale. Les biopsies ont été initialement lues par des pathologistes experts des deux hôpitaux, puis ont toutes été relues dans le cadre de cette étude par les Pr. Bedossa (Hôpital Beaujon) et Pr. Bertheau (Hôpital Saint-Louis). Les diagnostics histologiques ont été portés selon les définitions de la littérature. Ainsi, la GvH cholestéatique est définie par la présence des anomalies des canalicules biliaires associée à des infiltrats lymphocytaires discrets et une cholestase centro-lobulaire (269–272). Comme décrit par Strasser *et al.*, la GvH hépatique peut aussi se présenter sous la forme d'une hépatite aiguë (264). La GvH de présentation hépatitique, aussi appelée hépatite allo-immune, était définie comme une inflammation lobulaire avec des cellules plasmocytaires et des lésions de nécrose lobulaire associée à des lésions des canalicules biliaires de sévérité variable (264,269). Le diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoidale était posé devant un rétrécissement non thrombotique ou une oblitération fibreuse des veinules hépatiques (258,287). L'hyperplasie nodulaire régénérative était associée à une désorganisation du parenchyme hépatique avec des nodules de régénération révélés par la coloration à la réticuline (258). Une péliose hépatique était diagnostiquée devant des lésions focales multiples avec une destruction des sinusoides hépatiques et des hépatocytes apoptotiques formant des kystes (258). Une stéato-hépatite non alcoolique était diagnostiquée devant une vacuolisation et une ballonnisation des hépatocytes (258).

Statistiques

Les données sont présentées sous forme de médiane pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence et de pourcentage pour les variables qualitatives. Les pourcentages sont comparés en utilisant le test exact de Fisher. Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec un risque de première espèce α égal à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels R version 3.2.4 et Circos.

Le recueil des données et les analyses ont été réalisés en accord avec les recommandations françaises sur la recherche clinique. Les patients avaient été informés lors de l'allogreffe que leurs données pouvaient être utilisées ultérieurement de façon anonyme dans le cadre d'études rétrospectives et ne s'y étaient pas opposés (311).

Résultats

I. Caractéristiques des patients et des biopsies

a. Caractéristiques des patients

Patients inclus

Entre juillet 2005 et juillet 2017, cinquante-cinq biopsies ont été réalisées chez quarante-sept patients dans les suites d'une allogreffe de CSH soit chez 2,8% des 1 472 patients allogreffés à Saint-Louis. La majorité des biopsies (n=42) a été réalisée après 2012. Un patient ayant une β -thalassémie avec une hépatite C post-transfusionnelle acquise en pré-allogreffe et qui a eu une biopsie hépatique post-allogreffe dans le cadre de la prise en charge de son hépatite C a été exclu de cette étude. Au final, cinquante-quatre biopsies et quarante-cinq patients ont été inclus dans l'étude. Trente-sept patients ont eu une biopsie. Huit patients ont eu au moins 2 biopsies soit à cause de l'apparition de nouvelles anomalies du bilan hépatique (n=6), soit car les anomalies hépatiques ne s'amélioraient pas après 3 mois de traitement spécifique (n=2), **Figure 8**.

Caractéristiques des patients à la greffe

Les caractéristiques des patients à l'allogreffe sont résumées dans le **Tableau 14**. Le sexe ratio (homme/femme) était de 1,6. L'âge médian à l'allogreffe était de 33 ans, avec un âge minimal de 6 ans et un âge maximal de 66 ans. Trente-huit patients ont été greffés pour une hémopathie maligne : six patients pour une leucémie aiguë lymphoblastique, dix pour une leucémie aiguë myéloblastique, neuf pour un syndrome myélodysplasique, cinq pour un syndrome myéloprolifératif et huit pour un lymphome. Sept patients ont été allogreffés pour une hémopathie bénigne : un pour une aplasie médullaire idiopathique, quatre pour des aplasies médullaires constitutionnelles (trois patients avec une maladie de Fanconi et un patient avec une dyskératose congénitale), un patient pour une drépanocytose et un pour une hémoglobinurie paroxystique nocturne associée à une aplasie médullaire. Dix-neuf patients reçurent un conditionnement myéloablatif et vingt-six un conditionnement d'intensité réduite. Dix-huit patients avaient un donneur géno-identique, dix-neuf un donneur phéno-identique, trois un donneur non-apparenté avec une incompatibilité HLA (9/10), trois un donneur haplo-identique et deux ont reçu des unités de sang placentaire. Vingt-neuf patients ont reçu des CSP, quatorze

de la moelle osseuse et deux des unités de sang placentaire. Au moment de l'allogreffe, dix-sept patients étaient en rémission complète, huit en rémission partielle et vingt n'avaient jamais été traités ou étaient évolutifs. Les patients non précédemment traités ou évolutifs à la greffe avaient une aplasie médullaire idiopathique (n=1), une aplasie médullaire constitutionnelle (n=4), une hémoglobinopathie (n=1), un syndrome myélodysplasique (n=7), un syndrome myéloprolifératif (n=5), une hémoglobinurie paroxystique nocturne (n=1) et une leucémie aiguë myéloblastique réfractaire (n=1).

Anomalies hépatiques pré-allogreffe

Les anomalies hépatiques présentées par les patients au moment de l'allogreffe sont résumées dans le **Tableau 15**. Trois patients avaient des antécédents hépatiques avant allogreffe de CSH : le premier patient avait une hémoglobinurie paroxystique nocturne compliquée d'un syndrome de Budd-Chiari, le deuxième présentait une cholestase anictérique persistante d'origine probablement iatrogène dans les suites de sa première allogreffe de CSH réalisée 3 mois plus tôt, et chez le troisième patient, suivi pour un lymphome, une biopsie hépatique avait été réalisée en pré-greffe et avait permis le diagnostic d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). Cinq patients avaient des antécédents d'infection au VHB – avec des anticorps anti-HBc positifs mais des antigènes HBs négatifs, et aucun n'avait été exposé à l'hépatite C. La majorité des patients avait un bilan hépatique normal. Ainsi, 34/45 patients avaient des transaminases strictement normales, 7/45 présentaient une cytololyse inférieure à 3 N et 4/45 avaient une cytololyse entre 3 et 10 N. De même, 36/45 patients avaient des gGT, des PAL et une bilirubinémie strictement normales, 8/45 avaient une cholestase anictérique et un seul patient présentait une cholestase ictérique. La ferritinémie médiane des patients à l'allogreffe était de 1 233 µg/l, entre 186 et 8 738 µg/l.

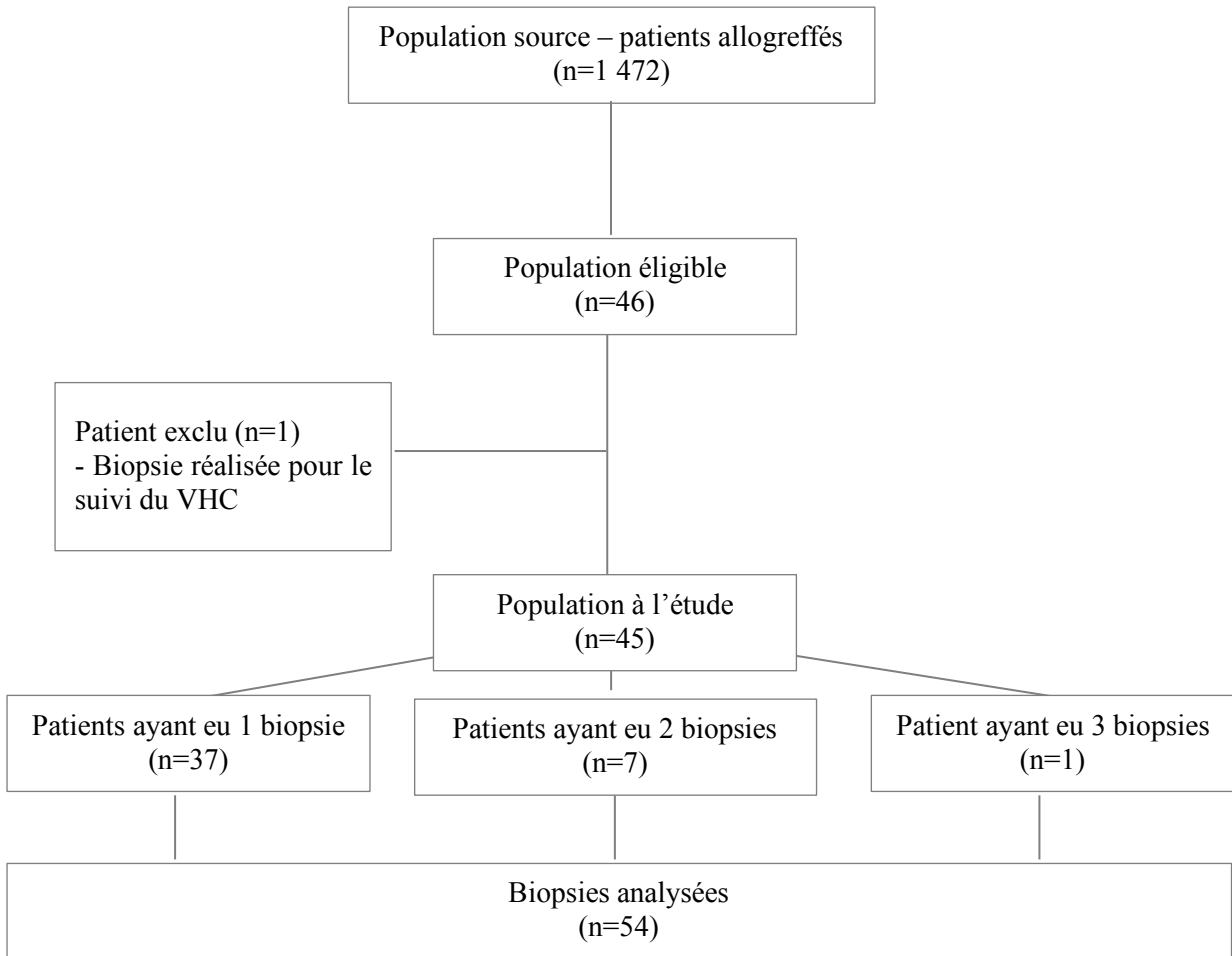


Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude

Tableau 14 : Caractéristiques des patients lors de l'allogreffe

Sex ratio (M/F)	1,6 (28/17)
Age à l'allogreffe (années), médiane (min –max)	33 (6 – 66)
Maladie initiale	
– Leucémie aiguë lymphoblastique	6
– Leucémie aiguë myéloblastique	10
– Syndrome myélodysplasique	9
– Lymphome	8
– Aplasie médullaire idiopathique	1
– Aplasie médullaire constitutionnelle	4
– Hémoglobinopathie	1
– Syndrome myéloprolifératif	5
– Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1
Statut de la maladie à la greffe	
– Evolutive ou non précédemment traitée	20
– Rémission partielle	8
– 1 ^e rémission complète	12
– 2 ^e rémission complète	4
– 3 ^e rémission complète ou plus	1
Performance status avant allogreffe (NA = 4)	
– 0	25
– 1	12
– 2	4
Conditionnement	
– Conditionnement myélo-ablatif	19
– Conditionnement d'intensité réduite	26
Type de donneur	
– Donneur géno-identique	18
– Donneur phéno-identique 10/10	19
– Donneur non apparenté <i>mismatch</i> (9/10)	3
– Donneur haplo-identique	3
– Unité de sang placentaire	2
Source des cellules souches hématopoïétiques	
– Cellules souches périphériques	29
– Moelle osseuse	14
– Unité de sang placentaire	2
Sexe du donneur (NA = 5)	
– Homme	22
– Femme	18
Prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte	
– Ciclosporine	2
– Ciclosporine + Mycophénolate mofétil	21
– Ciclosporine + Méthotrexate	18
– Prophylaxie à base de Cyclophosphamide post-greffe	3
– Méthylprednisolone	1

Tableau 15 : Anomalies hépatiques avant l'allogreffe

Pathologie hépatique avant la greffe	
– Présence	3
– Absence	42
Antécédent d'hépatite virale en pré-greffe	
– Hépatite virale B (NA = 1)	
○ Antigène HBs +	0
○ Anticorps anti-HBc +, anticorps anti-HBs+	2
○ Anticorps anti-HBc+, anticorps anti-HBs -	3
○ Anticorps anti-HBc -	39
– Hépatite virale C :anticorps anti-VHC + (NA = 1)	0
Intoxication alcoolique en pré-greffe	
– Non	45
– Oui	0
Fonction hépatique en pré-greffe	
– ALAT sériques (NA = 4)	
○ ALAT normales	30
○ Augmentation des ALAT < 3 N	7
○ Augmentation des ALAT 3 – 10 N	4
○ Augmentation des ALAT > 10 N	0
– Bilirubinémie (NA = 4)	
○ Ictère, augmentation de la bilirubine totale $\geq 15 \mu\text{mol/l}$	1
○ Absence d'ictère, bilirubine totale < $15 \mu\text{mol/l}$	40
▪ Avec augmentation des PAL $\geq 1,5 \text{ N}$	8
▪ Avec augmentation isolée des gGT $\geq 2,5 \text{ N}$	0
▪ Avec PAL < $1,5 \text{ N}$ et gGT < $2,5 \text{ N}$	32
Ferritinémie ($\mu\text{g/l}$), médiane (min – max)	1 233 (186–8736)

Abréviations : ALAT = alanine amino-transférase, gGT = gamma glutamine transférase, NA = non-available, PAL = phosphatases alcalines.

b. Caractéristiques des biopsies

Le délai médian entre l'allogreffe de CSH et l'apparition des anomalies hépatiques biologiques était de 195 jours, entre 3 et 8 579 jours. La biopsie hépatique a été réalisée dans les 3 mois post-allogreffe chez dix-huit patients, entre 3 et 6 mois post-allogreffe chez six d'entre eux, entre 6 et 12 mois post-greffe chez douze d'entre eux et enfin, après un an post-greffe chez dix-huit patients. Enfin, le délai médian entre l'apparition des anomalies hépatiques et la réalisation de la biopsie était de 21 jours, entre 1 et 390 jours. Trente-cinq patients (65%) ont eu une biopsie hépatique dans le mois suivant l'apparition des anomalies hépatiques biologiques, dix-sept patients (31%) entre 1 et 6 mois après l'apparition des anomalies et seulement deux patients (4%) plus de 6 mois après le début des anomalies hépatiques.

Au moment de l'apparition des anomalies hépatiques, vingt-deux patients (49%) présentaient une GvH chronique – six mineures, une modérée et quatorze sévères – et trois avaient reçu des DLI. Chez ces patients, les anomalies du bilan hépatique sont apparues 131, 157 et 204 jours après la première DLI.

Sept biopsies ont été réalisées par voie percutanée et quarante-sept par voie trans-jugulaire. La mesure du gradient de pression hépatique a été réalisée pour 45 des 47 biopsies voie trans-jugulaires.

II. Résultats des biopsies

La taille médiane des biopsies était de 19 mm (entre 8 et 30 mm, NA = 20) et le nombre moyen d'espace porte était de 10 (entre 0 et 20, NA = 24). Sur la biopsie qui ne présentait pas d'espace porte, une immunohistochimie a été réalisée et a permis de porter le diagnostic d'hépatite à adénovirus.

a. Diagnostic histologique

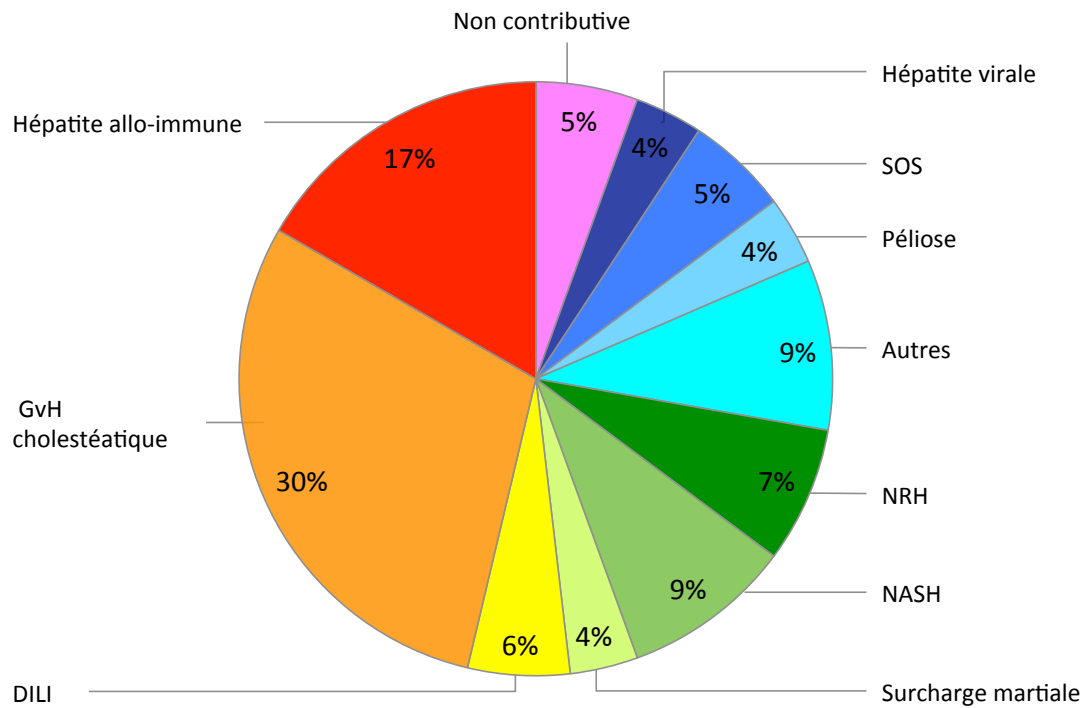
Un diagnostic histologique de certitude a été obtenu pour 94,5% des biopsies (51/54). Vingt-six biopsies ont mis en évidence un unique diagnostic tandis que vingt-cinq biopsies ont montré plusieurs diagnostics associés. Néanmoins, les anatomopathologistes ont toujours pu différencier un diagnostic principal d'un ou plusieurs diagnostics associés. Les diagnostics principaux mis en évidence par les biopsies sont : une hépatite allo-immune (n=9), une GvH cholestéatique (n=16), une hépatite médicamenteuse ou DILI (n=3), une surcharge martiale (n=2), une stéato-hépatite non alcoolique (*Non alcoholic steato-hepatitis* – NASH) (n=5), une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) (n=4), une péliose hépatique (n=2), un syndrome d'obstruction sinusoidale (n=3), une hépatite virale (n=2), des lésions liée à une insuffisance cardiaque droite (n=1), une hépatite fibrosante inflammatoire (n=1), une mucormycose hépatique (n=1), une rechute de la pathologie hématologique (n=1) et une métastase d'une tumeur solide (n=1) – **Figure 9.a**.

Parmi les biopsies mettant en évidence une GvH cholestatique, neuf d'entre elles montraient des lésions d'une autre hépatopathie. Une surcharge martiale était mise en évidence sur dix biopsies, dans la plupart des cas associés avec un autre diagnostic (8/10). Tous les diagnostics associés sont représentés dans la **Figure 9.b** sous forme d'un *circus plot*. Dans le cercle externe, les biopsies sont classées selon leur diagnostic principal. Les pourcentages correspondent à l'association d'un diagnostic principal donné aux autres diagnostics. Dans le cercle interne, les biopsies sont classées selon les différentes lésions histologiques qu'elles présentent – diagnostic principal et diagnostics associés. Les chiffres correspondent au nombre de biopsies qui présentent un diagnostic histologique. Les bandes de couleurs relient les différents diagnostics histologiques présents sur une seule biopsie.

b. Lésions histologiques

Les principales lésions histologiques sont présentées dans la **Figure 10**. Les biopsies, sur lesquelles le diagnostic de GvH cholestéatique a été porté, présentent des anomalies des canalicules biliaires : augmentation de taille du noyau, vacuolisation du cytoplasme, altération de la polarité nucléaire ; ainsi que des infiltrats inflammatoires discrets associés à une cholestase centro-lobulaire de sévérité variable. On peut également voir une ductopénie (**Figure 10.a**). Les biopsies avec un diagnostic d'hépatite allo-immune – ou GvH de présentation hépatitique – présentent une inflammation lobulaire importante avec des plasmocytes, des lésions de nécroses lobulaires, et sur quelques biopsies, des lésions de nécrose en pont (**Figure 10.b**). Les anomalies lobulaires sont souvent associées à des lésions des canalicules biliaires de sévérité variable. Le syndrome d'obstruction sinusoidale est associé à la présence d'un rétrécissement non thrombotique de la lumière des veinules hépatiques (**Figure 10.c**). Sur les biopsies avec un diagnostic d'HNR, on voit une désorganisation du parenchyme hépatique avec des petits nodules de régénération, mis en évidence par la coloration à la réticuline (**Figure 10.d**), ainsi qu'une distension des sinusoides hépatiques, compatible avec le développement d'une hypertension portale non cirrhotique, présente chez deux des patients biopsiés. La péliose hépatique est associée à de multiples lésions focales avec une destruction des sinusoides hépatiques et des signes d'apoptose hépatocytaire conduisant à la formation de kystes hépatiques (**Figure 10.e**). La stéato-hépatite non alcoolique est associée à une vacuolisation des hépatocytes ainsi qu'à leur ballonnisation (**Figure 10.f**).

a.



b.

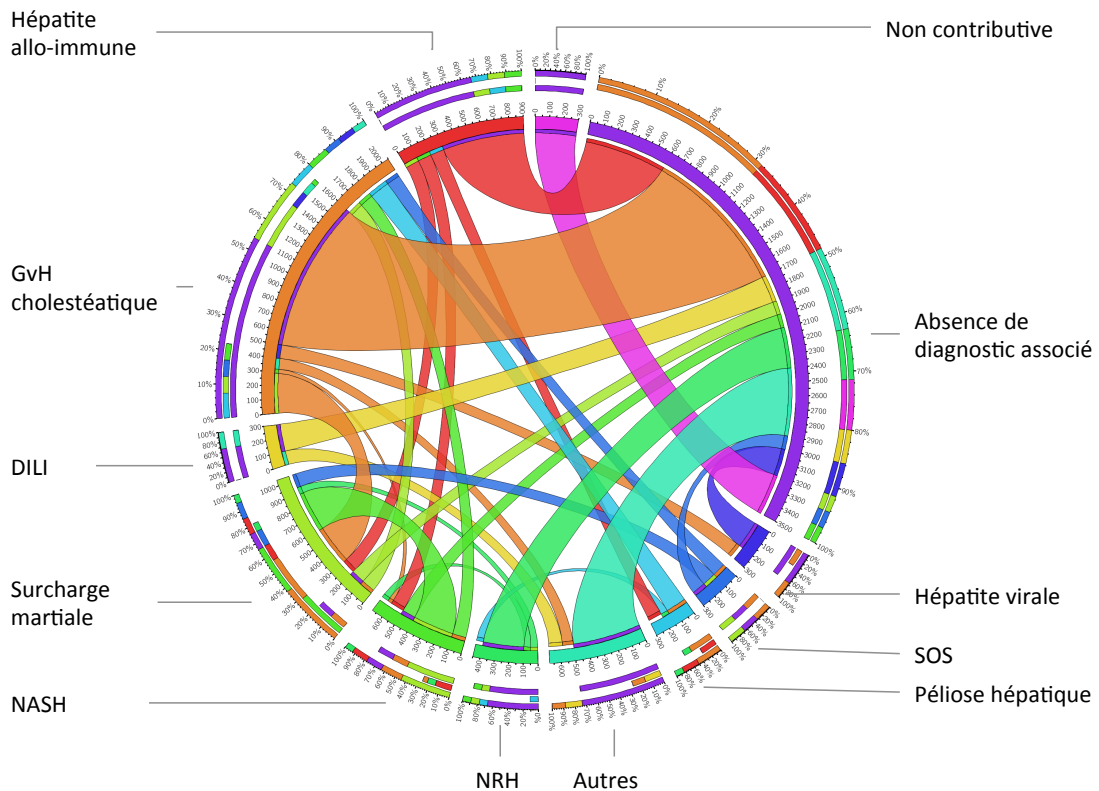


Figure 9 : Diagnostics histologiques

a. Diagnostics principaux. b. Diagnostics associés

Abréviations : DILI = *Drug induced liver injury*, GvH = maladie du greffon contre l'hôte, NASH = *Non Alcoholic Steato-hepatitis*, NRH = *Nodular Regenerative Hyperplasia*, SOS = Syndrome d'obstruction sinusoidale

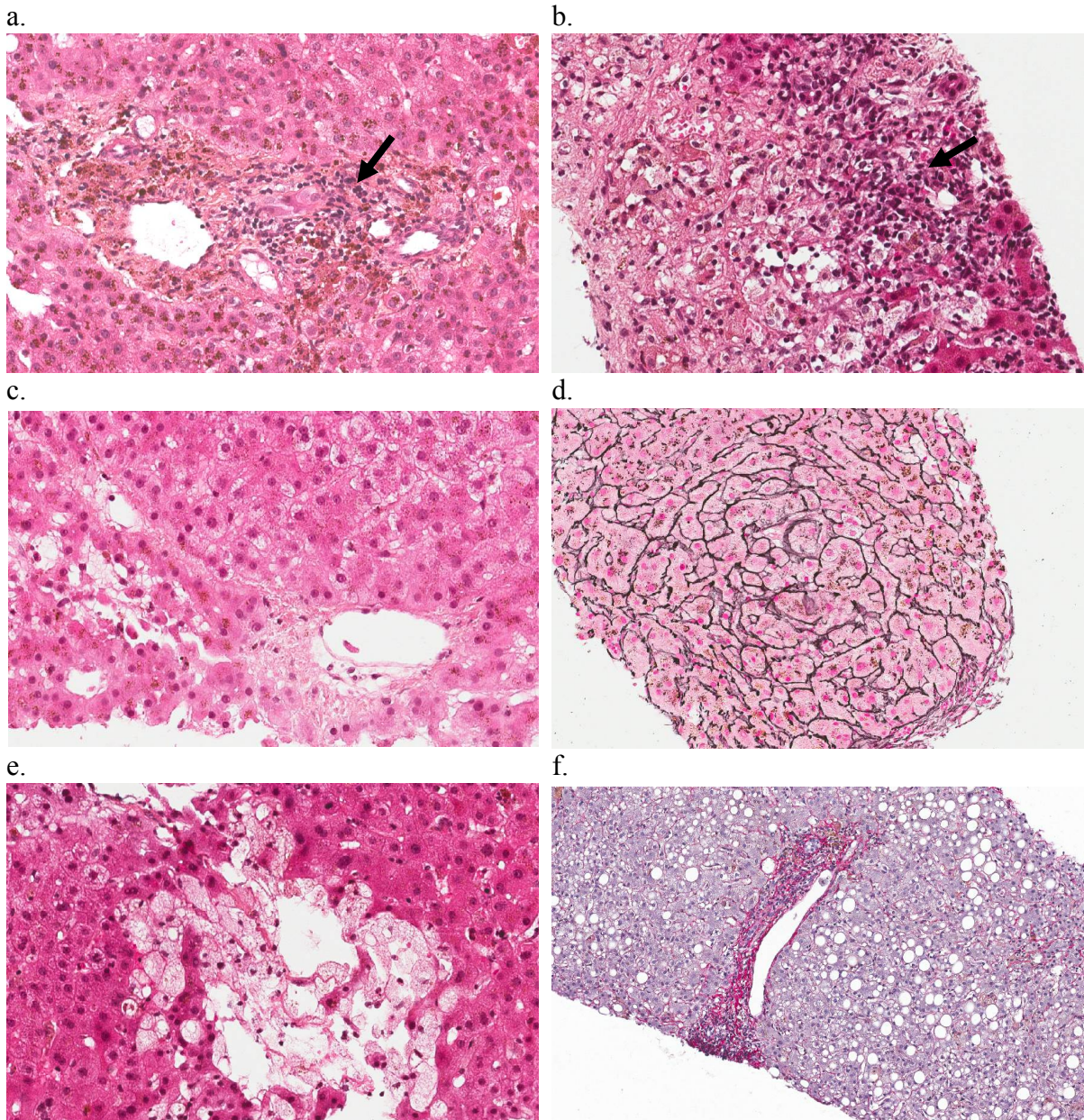


Figure 10 : Lésions histologiques

a. GvH cholestéatique : cholestase avec lésions des canalicules biliaires, ductopénie majeure et inflammation portale (flèche noire) (HE, x20). b. Hépatite allo-immune : inflammation lobulaire (flèche noire) avec cellules plasmocytaires associée avec de la nécrose lobulaire (HE, x15). c. Syndrome d'obstruction sinusoidale : rétrécissement non thrombotique de la lumière des veinules hépatiques (HE, x15). d. Hyperplasie nodulaire régénérative : nodules de régénération (réticuline, x10). e. Péliose hépatique : destruction des sinusoides hépatiques et présence de nombreux kystes (HE, x15). f. Stéato-hépatite non alcoolique : ballonnisation des hépatocytes (SH, x10).

III. Associations entre les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les hypothèses pré-biopsies et les résultats des biopsies

a. Présentation clinique, radiologique et biologique

Vingt-quatre patients ont présenté une hépatomégalie : chez vingt-deux d'entre eux, l'hépatomégalie a été confirmée par une imagerie abdominale (deux patients n'ont pas d'imagerie abdominale retranscrite dans leur dossier).

Quinze patients ont eu des signes d'hypertension portale : chez onze d'entre eux l'hypertension portale a été confirmée par une échographie Doppler hépatique. En outre, deux des quatre patients chez qui une imagerie abdominale n'était pas disponible ont présenté une hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes confirmée par endoscopie œsogastroduodénale. Une mesure des pressions trans-hépatiques a été réalisée dans 45 des 47 biopsies réalisées par voie trans-jugulaire. Le gradient trans-hépatique était normal (≤ 4 mmHg) chez 20 patients, intermédiaire (entre 4 et 10 mmHg) chez 17 patients et élevé (> 10 mmHg) chez 8 patients. Dix-pourcent des patients avec un gradient de pression normal avaient des signes cliniques d'hypertension portale contre 12% des patients avec un gradient de pression intermédiaire et 100% des patients avec un gradient de pression élevé. Enfin, dix patients ont pris du poids.

La symptomatologie clinique des patients qui ont présenté des anomalies dans les 3 mois post-allogreffe est résumée dans la **Figure 11.a**. Aucun symptôme n'est spécifique d'un diagnostic. Parmi ces patients, 33% (6/18) présentaient de manière simultanée une hépatomégalie, des signes cliniques d'hypertension portale et une prise de poids.

Les anomalies du bilan hépatique sont résumées dans le **Tableau 16**. Quarante-six patients ont présenté une cytolysé hépatique avec une augmentation des ALAT : supérieure à 10 N chez 20 patients, entre 3 et 10 N chez dix-sept patients et enfin inférieure à 3 N chez neuf d'entre eux. Huit patients avaient des ALAT normales. Trente-six patients ont présenté un ictère avec une bilirubinémie totale supérieure ou égale à 15 $\mu\text{mol/l}$. Parmi les dix-huit autres, huit ont présenté une cholestase anictérique, neuf avaient une augmentation isolée des gGT et un patient avait des PAL et des gGT normales. Aucun de ces résultats biologiques n'était spécifique d'une étiologie (**Figure 11.b**).

b. Corrélation anatomo-clinique

Parmi les seize patients avec une GvH cholestéatique, quatre d'entre eux avaient une hépatomégalie, deux d'entre eux des signes d'hypertension portale et, enfin, l'un d'entre eux avait pris du poids. En outre, cinq patients sur seize avaient une cytolyse supérieure ou égale à 10 N et six avaient une bilirubinémie normale (**Figure 11.a et 11.b**). Nous avons développé un score diagnostique fondé sur les critères de diagnostic classique de la GvH cholestéatique incluant tous les patients avec une bilirubinémie ≥ 34 $\mu\text{mol/l}$ et sans hépatomégalie, sans hypertension portale, sans prise de poids, sans fièvre et sans répllication virale. Dans notre cohorte, la sensibilité (Se) de ce score est de 27%, $\text{IC}_{95} = [8 - 55]$, sa spécificité (Sp) est de 85%, $\text{IC}_{95} = [69 - 94]$, la valeur prédictive positive (VPP) est de 40%, $\text{IC}_{95} = [12 - 74]$, et la valeur prédictive négative (VPN) est de 75%, $\text{IC}_{95} = [60 - 87]$.

En ce qui concerne les patients avec un diagnostic d'hépatite allo-immune, la majorité d'entre eux n'avait pas de signe d'hypertension portale ni de prise de poids et présentait une cholestase ictérique (8/9) associée à une cytolyse supérieure ou égale à 3N (8/9) (**Figure 11.a et 11.b**). De manière intéressante, quatre patients avaient des auto-anticorps au moment de l'apparition des anomalies hépatiques. Chez ces quatre patients, le diagnostic d'hépatite allo-immune a été posé. Chez trois d'entre eux, ce diagnostic était le diagnostic histologique principal – chez les deux patients avec des anticorps anti-nucléaires sans spécificité et chez l'un des deux patients avec des anticorps anti-cellules musculaires lisses, tandis que la biopsie hépatique du deuxième patient avec des anticorps anti-muscles lisses montrait une surcharge martiale associée à une hépatite allo-immune (**Tableau 16 et Figure 9.b**).

Tableau 16 : Anomalies du bilan hépatique lors de la biopsie hépatique

Bilirubinémie	
– Ictère, augmentation de la bilirubine totale $\geq 15 \mu\text{mol/l}$	36
– Absence d’ictère, bilirubine totale $< 15 \mu\text{mol/l}$	18
○ Avec augmentation des PAL $\geq 1,5 \text{ N}$	8
○ Avec augmentation isolée des gGT $\geq 2,5 \text{ N}$	9
○ Avec PAL $< 1,5 \text{ N}$ et gGT $< 2,5 \text{ N}$	1
ALAT sériques	
– ALAT normales	8
– Augmentation des ALAT $< 3 \text{ N}$	9
– Augmentation des ALAT entre 3 et 10 N	20
– Augmentation des ALAT $\geq 10 \text{ N}$	17
Albuminémie (g/l), médiane (min-max), NA = 8	33.5 (20 – 45)
Présence d’auto-anticorps, NA = 33	
– Anticorps anti-nucléaires	2
– Anticorps anti-muscles lisses	2
Réplication virale (PCR virales sanguines positives), NA = 5	
– Aucune	30
– Cytomégalovirus	13
– Epstein-Barr virus	8
– Adénovirus	1
– Varicelle-zona virus	1
– <i>Human herpes virus 6</i>	1
– Virus de l’hépatite B	1
– Virus de l’hépatite A	1

Abréviations : ALAT = alanine amino-transférase, gGT = gamma glutamine transférase, NA = non-available, PAL = phosphatases alcalines, PCR = *polymerase chain reaction*.

Les trois patients avec un SOS avaient une hépatomégalie, une hypertension portale clinique et une prise de poids sans cytolyse supérieure à 3 N, mais avec une cholestase ictérique dans seulement deux cas – un patient n’avait qu’une élévation isolée des gGT (**Figure 11.a et 11.b**). Ces trois patients avaient un gradient de pressions hépatiques (ΔP) supérieur ou égal à 10 mmHg. Pour le diagnostic de SOS, $\Delta P \geq 10$ mmHg a une sensibilité égale à 100%, $IC_{95} = [19 - 100]$, $Sp = 89\%$, $IC_{95} = [75 - 96]$, $VPP = 38\%$, $IC_{95} = [9 - 76]$, $VPN = 100\%$, $IC_{95} = [87 - 100]$. La performance des scores de Baltimore, de Seattle et de l’EMBT dans notre cohorte est résumée dans le **Tableau 17**.

Dix-neuf patients avaient une charge virale sanguine détectable par PCR avec, chez six d’entre eux, plusieurs PCR virales positives (**Tableau 16**). Seulement deux d’entre eux avaient un diagnostic histologique d’hépatite virale. Ils présentaient une hépatomégalie sans signes d’hypertension portale et sans prise de poids, associée à une augmentation des ALAT supérieure à 10 N et un ictère avec une bilirubinémie supérieure ou égale à 15 $\mu\text{mol/l}$ (**Figure 11.a et 11.b**). La première patiente avait une répllication CMV sanguine au moment de la biopsie hépatique et l’anatomo-pathologie associée à l’immunohistochimie a permis le diagnostic d’hépatite virale à CMV. La deuxième patiente avait des PCR virales sanguines positives pour l’adénovirus, le CMV et l’EBV. L’étude histologique et immuno-histochimique a permis de conclure à une hépatite à adénovirus.

Tableau 17 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative dans notre cohorte des critères cliniques et scores du SOS publiés dans la littérature

	Se (% , IC ₉₅)	Sp (% , IC ₉₅)	VPP (% , IC ₉₅)	VPN (% , IC ₉₅)
$\Delta P \geq 10$ mmHg	100 [19 – 100]	89 [75 – 96]	38 [9 – 76]	100 [87 – 100]
Baltimore	67 [9 – 99]	69 [53 – 82]	13 [2 – 40]	97 [83 – 100]
Seattle	100 [29 – 100]	67 [50 – 80]	18 [4 – 43]	100 [88 – 100]
EBMT	100 [29 – 100]	86 [72 – 95]	33 [7 – 70]	100 [90 – 100]

EBMT : *European society of blood and marrow transplantation*, ΔP : gradient de pression trans-hépatique, Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative

c. Hypothèses pré-biopsies et résultats anatomo-pathologiques

Quatre-vingt-seize hypothèses ont été émises par les praticiens avant la réalisation des cinquante-quatre biopsies, **Figure 11.c**. Le nombre médian d'hypothèses diagnostiques par biopsie était de 2, minimum 1 et maximum 4. Dans 13 cas, la bonne hypothèse n'a pas été émise avant la réalisation de la biopsie, alors que dans 36 cas, le praticien avait formulé la bonne hypothèse (65%). Les hypothèses pré-biopsies n'étaient pas disponibles pour deux biopsies et nous n'avons pas pu analyser les hypothèses pré-biopsies qui avaient été émises pour les trois biopsies non contributives.

L'hypothèse pré-biopsie la plus fréquente était la GvH cholestéatique (33/96), hypothèse qui était exacte dans treize cas, **Figure 11.c**. La biopsie hépatique a montré un diagnostic de GvH hépatique (GvH cholestéatique et GvH de présentation hépatitique) chez 64% des patients (14/22) avec une GvH chronique extra-hépatique, alors que ce diagnostic est moins fréquent chez les patients sans GvH chronique extra-hépatique (34%, 11/32, $p = 0,03$).

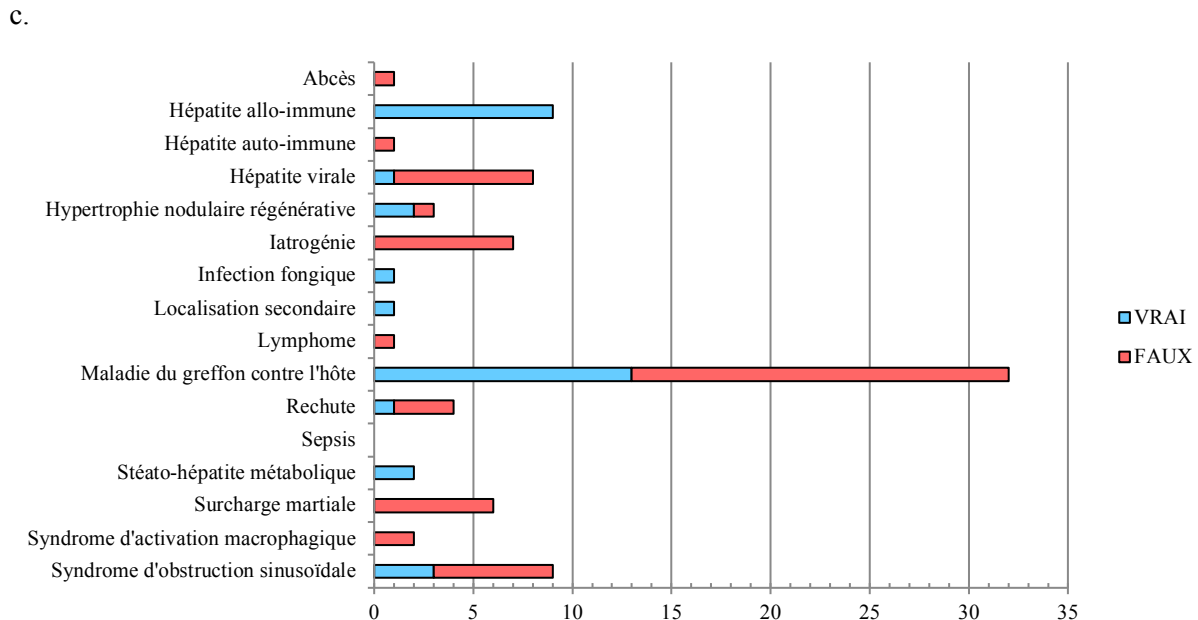
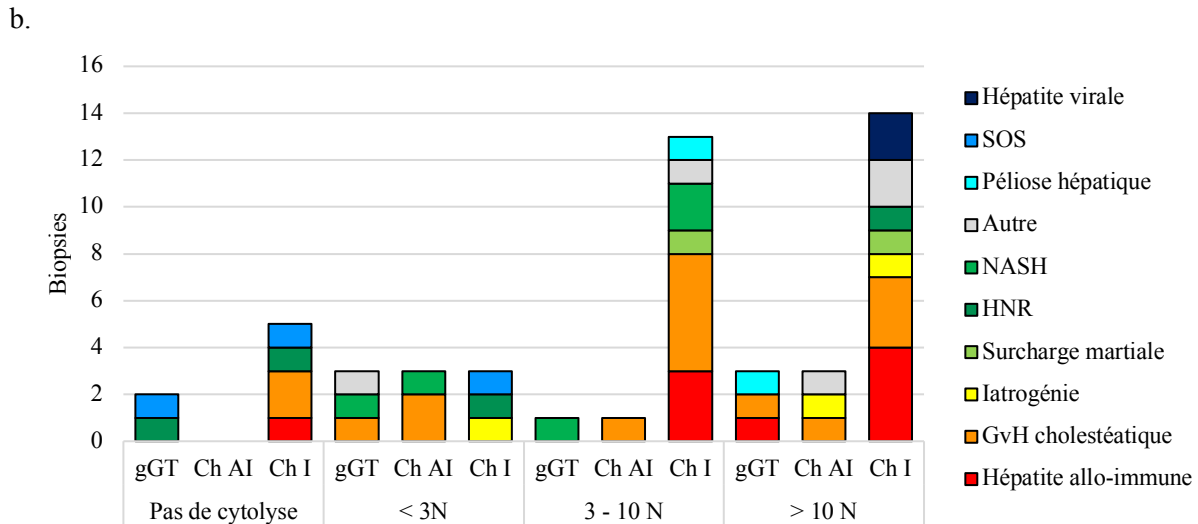
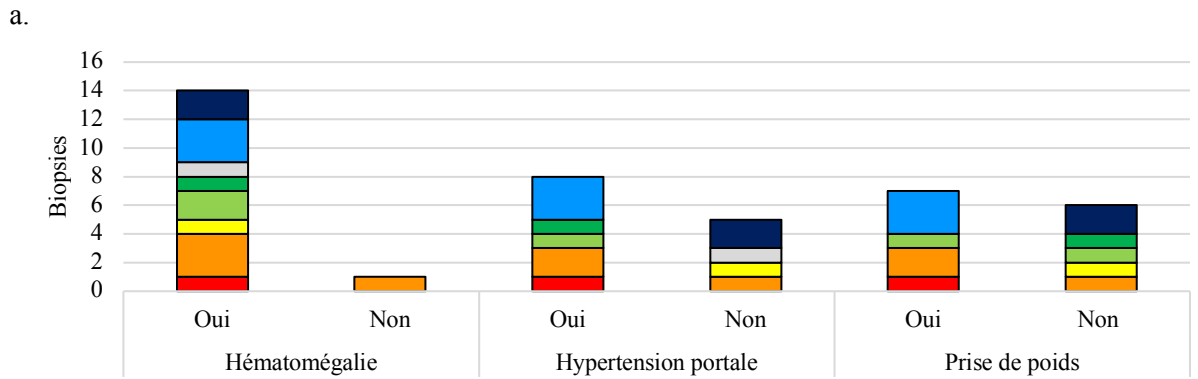


Figure 11 : Association des anomalies cliniques, biologiques et radiologiques et des hypothèses pré-biopsies avec les résultats histologiques

a. Association entre les signes cliniques et les résultats histologiques chez les patients biopsiés dans les 3 mois post-greffe. b. Associations entre les anomalies paracliniques et les résultats histologiques. (gGT : augmentation isolée des gGT, Ch AI : cholestase anictérique, Ch I : cholestase ictérique) c. Association entre les hypothèses pré-biopsies et les résultats histologiques.

IV. Modification de la prise en charge induite par les biopsies

Dans 65% des cas (35/54), le résultat de la biopsie hépatique a modifié la prise en charge thérapeutique.

Dans treize cas, la biopsie a permis de faire un nouveau diagnostic qui n'avait pas été suspecté en pré-biopsie : une hépatite allo-immune, deux GvH cholestéatiques, deux hépatites médicamenteuses, un diagnostic de surcharge martiale, deux stéato-hépatites non alcoolique, deux pélioses hépatiques, une hépatite virale, une mucormycose hépatique et une fibrose inflammatoire hépatique. Dans quatorze cas, la biopsie a permis de confirmer un diagnostic suspecté tout en éliminant un ou plusieurs diagnostics différentiels. Ainsi, la biopsie a permis de distinguer hépatite allo-immune et hépatite virale (n=3), GvH cholestéatique et stéato-hépatite non alcoolique (n=3), GvH cholestéatique et syndrome d'obstruction sinusoidale (n=2), hépatite allo-immune et syndrome d'obstruction sinusoidale (n=1), GvH cholestéatique et hépatite médicamenteuse (n=2), GvH cholestéatique et rechute (n=1), hépatite allo-immune et rechute (n=1), rechute et syndrome d'obstruction sinusoidale (n=1) et GvH cholestéatique et hépatopathie nodulaire régénérative (n=1). Enfin, dans six cas, la biopsie a permis de confirmer un diagnostic suspecté et d'initier un traitement spécifique, notamment des corticoïdes à forte dose chez cinq patients pour qui le diagnostic histologique de GvH cholestéatique (n=3) et d'hépatite allo-immune a été porté (n=2). Enfin, dans deux cas, les hypothèses pré-biopsies n'étaient pas disponibles mais une modification thérapeutique post-biopsie est notifiée dans le dossier médical des patients.

Dix-neuf biopsies n'ont pas entraîné de modification thérapeutique. Onze d'entre elles confirment un diagnostic suspecté pour lequel le traitement spécifique avait déjà été débuté ou sans traitement spécifique : une hépatite allo-immune, huit GvH cholestéatiques, une hépatopathie nodulaire régénérative et un syndrome d'obstruction sinusoidale. Dans quatre cas, la biopsie a éliminé des diagnostics différentiels chez des patients pour qui le bon traitement spécifique avait déjà été débuté et enfin, trois biopsies n'étaient pas contributives. Enfin, les hypothèses pré-biopsies n'étaient pas disponibles pour l'une des biopsies(**Figure 12**).

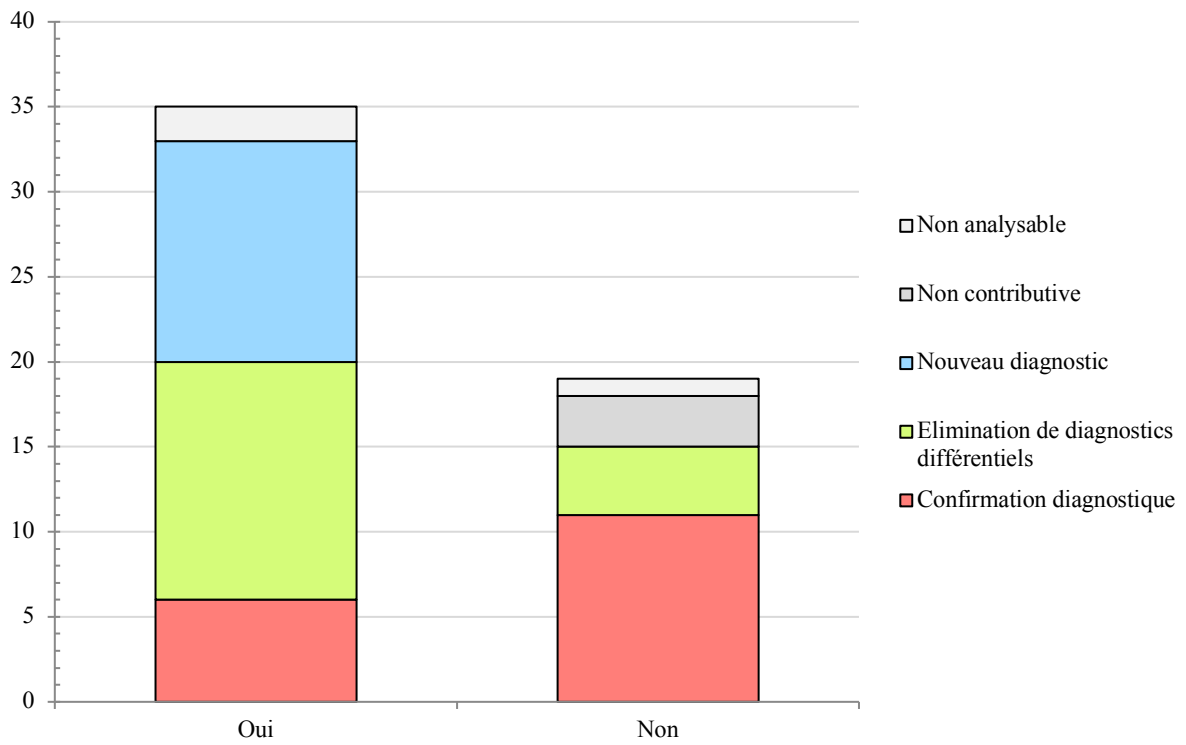


Figure 12 : Modification de la prise en charge du patient après les résultats de la biopsie hépatique

V. Sécurité de la réalisation des biopsies hépatiques

Tous les patients sont restés hospitalisés au moins 24h après la biopsie pour surveillance. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les dossiers médicaux pour aucune des cinquante-quatre biopsies.

L'hémostase des patients au moment de la biopsie est résumée dans le **Tableau 18**. Un taux de plaquettes supérieur à 50 000/ μ l était nécessaire pour la réalisation de la biopsie. Ainsi, 16 patients avec une thrombopénie inférieures à 50 000 plaquettes/ μ l ont nécessité des transfusions plaquettaires avant le geste. Une patiente était anti-coagulée par apixaban et un patient recevait un traitement par ibrutinib pour une rechute post-allogreffe de leucémie lymphoïde chronique.

Tableau 18 : Hémostase lors de la biopsie hépatique

	Biopsies trans- jugulaires (n=47)	Biopsies percutanées (n=7)	Total (n=54)
Temps de prothrombine (%) , médiane (min – max), NA = 5	95 (43 – 149)	81 (69 – 118)	94 (43 – 149)
Fibrinogène (g/l) , médiane (min – max), NA = 14	2,98 (0,86 – 5,9)	5,23 (1,06 – 7,4)	3.5 (0.86 – 7.4)
Numération plaquettaire			
– Plaquettes \geq 100 000/ μ l	24	4	28
– Plaquettes entre 50 000 et 100 000/ μ l	9	1	10
– Plaquettes entre 20 000 et 50 000/ μ l	6	1	7
– Plaquettes $<$ 20 000/ μ l	8	1	9
Transfusion plaquettaire			
– Transfusion prophylactique pré- biopsie	14	2	16
– Mauvais rendement plaquettaire	5	0	5
Traitement induisant des perturbations de l'hémostase			
– Anticoagulation efficace	1	0	1
– Anti-agrégation plaquettaire	0	0	0

NA : *non available*

Discussion

Cette étude reprend les cinquante-quatre biopsies hépatiques réalisées chez des patients allogreffés de l'hôpital Saint-Louis, de juillet 2005 à juillet 2017. Ces biopsies ont été contributives dans 94,5% des cas et ont induit une modification de la prise en charge du patient dans 65% des cas. La tolérance des biopsies a été excellente, puisqu'aucun événement indésirable n'a été rapporté dans les dossiers médicaux des patients.

Plusieurs cohortes de patient allogreffés ayant des anomalies hépatiques ayant conduit à la réalisation de biopsies hépatiques ont déjà été publiées dans la littérature. Néanmoins, certaines cohortes mélangent à la fois des patients allogreffés et des patients autogreffés (12,312). En outre, dans certaines cohortes, seule une partie des patients avait eu une biopsie hépatique (259,313–315), ce qui ne permet pas d'étudier les modifications de prise en charge induites par la réalisation d'une biopsie hépatique. Les principales caractéristiques des patients et des biopsies de ces différentes études sont présentées dans le **Tableau 19**.

Tableau 19 : Principales caractéristiques des patients et des biopsies des différentes études publiées dans la littérature

Étude	Principales caractéristiques
Carreras <i>et al.</i> (12)	82 biopsies trans-jugulaires provenant de 71 patients <ul style="list-style-type: none"> – 14 biopsies après autogreffe – 68 biopsies après allogreffe
Shulman <i>et al.</i> (286)	60 biopsies trans-veineuses chez 60 patients après greffe de moelle osseuse, sans préciser si après allogreffe ou autogreffe <ul style="list-style-type: none"> – 29 biopsies trans-jugulaires – 30 biopsies trans-fémorales – 1 biopsie ayant nécessité les deux techniques
Kim <i>et al.</i> (313)	130 patients présentant des anomalies hépatiques post-greffe de CSH <ul style="list-style-type: none"> – 101 patients après une allogreffe dont 8 biopsiés par laparoscopie – 29 patients après une autogreffe
Tomas <i>et al.</i> (259)	61 patients présentant des anomalies hépatiques à au moins 2 ans de l'allogreffe <ul style="list-style-type: none"> – 39 patients biopsiés par laparoscopie ou en percutanée
Ho <i>et al.</i> (314)	121 patients présentant des anomalies hépatiques après greffe de CSH <ul style="list-style-type: none"> – 58 patients allogreffés dont 18 patients biopsiés – 63 patients autogreffés dont 1 patient biopsié
Chahal <i>et al.</i> (312)	61 biopsies provenant de 61 patients après greffe de CSH <ul style="list-style-type: none"> – 50 biopsies réalisées après allogreffe et 11 biopsies réalisées après autogreffe – 27 biopsies réalisées par voie trans-jugulaire, 29 biopsies réalisées par voie percutanée, 4 biopsies réalisées par laparoscopie (NA = 1)
Suçak <i>et al.</i> (315)	24 biopsies percutanées réalisées chez 20 patients après greffe de CSH <ul style="list-style-type: none"> – 23 biopsies réalisées après allogreffe – 1 biopsie réalisée après autogreffe
Oshrine <i>et al.</i> (309)	18 biopsies réalisées chez 16 enfants après allogreffe de CSH <ul style="list-style-type: none"> – 12 biopsies percutanées – 5 biopsies trans-jugulaires – 1 biopsie par laparoscopie
Ali <i>et al.</i> (316)	49 biopsies réalisées chez 49 patients allogreffés

I. Utilité de la biopsie hépatique en post-allogreffe de CSH

a. Rentabilité des biopsies hépatiques

La rentabilité des biopsies hépatiques dans notre cohorte est bonne puisque seulement 3 d'entre elles (5,5%) n'ont pas été pas contributives. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Carreras *et al.*, où 6% des biopsies n'étaient pas contributives (12) et celle de Oshrine *et al.* où aucune biopsie n'était pas contributive (309). La rentabilité dans notre étude est néanmoins meilleure que celle des études de Shulman *et al.* (286), Chahal *et al.* (312), et Sucak *et al.* (315), où, respectivement, 11,7%, 21,7% et 8,3% des biopsies n'étaient pas contributives.

Cette différence peut être expliquée par la performance de la technique de biopsie trans-jugulaire qui permet d'obtenir des biopsies de plus grande taille (307). Ainsi, dans notre étude, la longueur moyenne des biopsies était de 19 mm [8 – 30] ce qui est comparable à l'étude de Carreras *et al.* où la longueur moyenne des biopsies étaient de 23 mm [8 – 46] et à ce qui est décrit dans la littérature concernant la taille des biopsies trans-jugulaires (305). Par ailleurs, le nombre moyen d'espace porte dans notre étude est plus élevé que dans l'étude de Shulman *et al.* : 9,6 [0 – 20] contre 4,20 [0 – 15] pour les biopsies réalisées par voie trans-jugulaire avec une aiguille de Cork et 5,2 [0 – 13] pour celles réalisées par voie trans-fémorale avec un forceps de Mansfield (286) – ce qui peut expliquer la plus grande rentabilité histologique constatée dans notre étude.

Par ailleurs, dans notre étude, la mesure du gradient de pression trans-jugulaire a pu être réalisée chez quarante-cinq des quarante-sept patients ayant bénéficié de cette procédure.

b. Modification de la prise en charge après biopsie hépatique

Dans notre étude, 65% des biopsies ont entraîné une modification de la prise en charge thérapeutique. Dans la littérature, ce paramètre est évalué de cette manière dans trois études seulement. Ainsi, dans leur étude, Shulman *et al.* et Oshrine *et al.* montrent respectivement que 88% et 66% des biopsies réalisées induisent une modification de prise en charge (286,309), tandis que Chahal *et al.* constatent seulement 37% de prise en charge modifiée par la réalisation de la biopsie hépatique (312).

Dans notre étude, la biopsie a permis l'obtention d'un nouveau diagnostic dans 24% des cas (13/54) ce qui est moins que dans les études de Carreras *et al.* (12), de Shulman *et al.* (286), et de Sucak *et al.* (315), où un nouveau diagnostic a été retenu, dans respectivement, 45%, 48%

et dans 43,5% des cas. Cependant, dans notre étude, nous disposons de l'ensemble des hypothèses émises par les cliniciens avant réalisation de la biopsie. Et, nous avons considéré que la biopsie apportait un nouveau diagnostic s'il n'avait pas été émis comme hypothèse pré-biopsie.

Ainsi, la réalisation d'une biopsie hépatique semble modifier fréquemment la prise en charge des patients, notamment en cas de diagnostic difficile.

En outre, l'un des points forts de cette étude est de mettre en évidence la mauvaise corrélation entre les signes cliniques, les anomalies biologiques et radiologiques et les résultats histologiques. Ainsi, les cliniciens avaient évoqué le bon diagnostic dans 65% des cas mais, dans certains cas, ils hésitaient entre deux pathologies dont les traitements peuvent être très différent, comme une hépatite allo-immune et une hépatite virale. Dans notre étude, en effet, ces deux pathologies avaient la même présentation clinico-biologique, avec une cytolysse hépatique sans signe d'hypertension portale ni prise de poids. En outre, trois des patients avec un diagnostic d'hépatite auto-immune avaient une PCR virale sanguine positive, ce qui confirme l'intérêt de la biopsie hépatique lorsque la présentation clinique et les examens biologiques ne permettent pas de conclure à un diagnostic avec certitude.

Par ailleurs, chez les patients avec une GvH chronique extra-hépatique, la biopsie hépatique montrait plus fréquemment une GvH hépatique. Néanmoins, même chez ces patients, un autre diagnostic était mis en évidence dans 36% des cas, ce qui souligne l'importance de la biopsie hépatique dans la prise en charge de ces patients.

c. Résultats histologiques

Toutes les biopsies de cette cohorte ont été relues par deux pathologistes expérimentés de l'hôpital Beaujon et de l'Hôpital Saint-Louis. En outre, tous les diagnostics anatomopathologiques ont été réalisés en utilisant des critères validés dans la littérature (258,264,269–272,287).

La GvH cholestéatique est le diagnostic histologique le plus fréquent dans notre cohorte (30%), suivie par les hépatites allo-immunes (17%) et la stéato-hépatite non alcoolique (9%). Dans la littérature, la GvH cholestéatique est également le diagnostic le plus fréquent (12,286,312,314). Le SOS est moins fréquent dans notre étude que dans les précédentes cohortes de biopsies hépatiques précédemment publiées dans la littérature : 5% dans notre étude *versus* 12% (312),

21% (286) et 24% (12). Néanmoins, il convient de noter que les patients de ces études ont tous été allogreffés avant 2002 (12,286,312), à un moment où les conditionnements myéloablatifs, facteurs de risque de SOS, étaient plus souvent utilisés.

La surcharge martiale représente 4% des diagnostics principaux dans cette étude et est mise en évidence dans 19% des biopsies (19/54) contre 57% des biopsies dans la série d'Ali *et al.* (316) et 75% des biopsies dans celle de Suçak *et al.* (315). Néanmoins, la prévalence de la surcharge martiale hépatique était similaire à celle décrite par Shulman *et al.* : 19% contre 21,6% (286). Cette différence peut s'expliquer peut-être par des différences de politiques transfusionnelles et d'indication d'allogreffe entre les centres.

Enfin, les hépatites virales sont un diagnostic rare dans cette cohorte (n=2) malgré une PCR virale sanguine positive chez 24 patients au moment de l'apparition des anomalies hépatiques. Cela peut être expliqué par la sensibilité importante des PCR virales. De manière intéressante, un diagnostic d'hépatite viral n'a été porté que chez des patients avec une charge virale supérieure à 5 log/ml.

d. Mesure des pressions trans-hépatiques et diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoïdale

Dans notre étude, le gradient de pression trans-hépatique supérieure ou égale à 10 mmHg avait une sensibilité pour le diagnostic de SOS égale à 100%, une spécificité de 89%, une valeur prédictive positive de 38%, et une valeur prédictive négative de 100%. Le seuil de 10 mmHg avait été définie dans l'étude de Shulman *et al.* où il avait une sensibilité de 52%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive positive de 86% et une valeur prédictive négative de 67% (286). De manière générale, une élévation du gradient de pression trans-hépatique est constatée en cas de SOS (12,277). Néanmoins, tous les patients pour lequel un SOS a été évoqué n'ont pas eu une mesure de pression trans-hépatique. En outre, comme cette mesure est effectuée lors de la réalisation d'une biopsie par voie trans-veineuse, chez les patients qui ont bénéficié d'une mesure de pression, le résultat de la biopsie hépatique permet un diagnostic de certitude.

Dans notre étude, les scores diagnostiques de SOS (Baltimore, Seattle et de l'EMBT) ont une bonne spécificité, allant de 67 à 86%, et une bonne valeur prédictive négative, allant de 97 à 100%, mais ne permettent pas d'en confirmer le diagnostic à cause d'une mauvaise valeur prédictive positive, respectivement de 12%, 16% et 30%, comme précédemment décrit dans la littérature (277).

II. Tolérance de la réalisation d'une biopsie hépatique post-allogreffe de CSH

Dans notre étude, la tolérance des biopsies était excellente : aucun effet indésirable n'était reporté dans les dossiers médicaux, notamment pas de trouble du rythme cardiaque, pas d'hémorragie intra-abdominale, de fistule biliaire, d'anévrisme de l'artère hépatique ou de pneumothorax. Néanmoins, notre cohorte est rétrospective et des effets indésirables mineurs tels des douleurs abdominales transitoires, des hématomes au point de ponction jugulaire ou encore des douleurs cervicales peuvent ne pas avoir été reportées dans les dossiers. Ces résultats sont comparables avec d'autres études sur les biopsies par voie trans-jugulaire (12,304,305).

Les études antérieures publiées dans la littérature au sujet des biopsies hépatiques réalisées chez des patients allogreffés de CSH sont divergentes. Certaines ont rapporté des complications hémorragiques graves et des décès liés à la biopsie hépatique même en cas de biopsies par voie trans-veineuse. Ainsi, dans l'étude de Shulman *et al.* dans laquelle les biopsies étaient réalisées par voie trans-jugulaire (29/60), par voie trans-fémorale (30/60), ou les deux (1/60), onze patients (18,4%) ont présenté des complications hémorragiques et trois sont décédés de choc hémorragique dans les suites de la biopsie – deux d'une hémorragie intra-péritonéale suite à une perforation de la capsule de Glisson lors de la procédure et un d'une hémorragie fémorale au point de ponction (286). En 2008, Chahal *et al.* ont publié une série de 61 biopsies hépatiques post-greffe réalisées entre 1982 et 2002, dont 27 par voie trans-jugulaire, 29 par voie percutanée, 1 par laparoscopie. Dans cette étude, 25% des patients ont présenté des complications post-biopsie dont 8% de complications sévères : quatre patients ont présenté des hématomes sous-capsulaires du foie – deux après biopsie trans-jugulaire, un après biopsie percutanée et un après laparoscopie, un patient a présenté des troubles du rythme cardiaque après réalisation d'une biopsie trans-jugulaire qui ont été responsables du décès (312). Enfin, dans l'étude d'Oshrine *et al.*, quatre biopsies trans-jugulaires ont été compliquées d'hémorragie dont deux ont conduit à l'admission des enfants en unité de soins intensifs (309).

Néanmoins d'autres études ont montré des taux plus faibles de complications. Ainsi, Carreras *et al.*, rapportent seulement 7% de complications après réalisation de biopsies trans-jugulaires : trois patients ont présenté un hématome cervical non compressif, un patient a présenté un épisode un de fibrillation auriculaire, un a présenté un syndrome de Claude Bernard Horner et le dernier a eu un épisode de parésie transitoire du bras droit (12). Par ailleurs, Suçak *et al.* rapportent moins de 5% de complications après réalisation de biopsies par voie percutanée réalisées à distance de l'allogreffe chez des patients non thrombopéniques (315). Enfin,

Maximova *et al.* ont réalisé en 2016 une étude sur le ressenti de la biopsie hépatique chez des enfants allogreffés selon s'ils sont hospitalisés en salle de Greffe de CSH ou s'ils sont hospitalisé en hôpital de jour de chirurgie. Dans leur étude, la réalisation de biopsie hépatique par voie percutanée s'avère bien tolérée puisqu'ils ne rapportent que deux complications graves sur 68 biopsies (3%) (317).

En conclusion, dans notre cohorte, la réalisation de biopsies hépatiques est bien tolérée sans effet indésirable grave rapporté. Cela peut être expliqué par le fait que la majorité des biopsies ont été réalisées par voie trans-jugulaire, ce qui confirme que cette voie d'abord est associée à un taux plus faible de complications (304,305), y compris chez des patients thrombopéniques, et par l'amélioration des techniques de biopsies trans-jugulaires (286).

III. Limites de l'étude

L'une des réserves à apporter à cette étude est la sélection des patients. En effet, notre étude est mono-centrique et la population de cette étude représente 3% des patients allogreffés l'Hôpital Saint-Louis. La réalisation d'une biopsie hépatique n'est proposée que chez les patients pour lesquels le diagnostic étiologique des anomalies hépatiques est complexe d'un point de vue clinique. De manière intéressante, Oshrine *et al.* ont publié, en 2011, une cohorte de 18 biopsies réalisées chez 16 enfants ayant reçus une allogreffe de CSH et ayant des anomalies inexplicées du bilan hépatique. Ces 16 enfants représentent 4,5% des enfants allogreffés dans le *Dana Farber Hospital / Boston Children Hospital* entre janvier 2004 et décembre 2008, ce qui est comparable à notre étude (309). En outre, il n'y a pas de patients perdus de vue dans notre étude puisque tous les patients restent suivis des années à Saint-Louis après la réalisation de l'allogreffe de CSH.

Pour répondre de manière non biaisée à la question de l'impact de la biopsie hépatique trans-jugulaire dans la prise en charge des patients allogreffés, il faudrait réaliser une étude de cohorte prospective avec des critères cliniques et paracliniques prédéfinis devant indiquer sa réalisation.

Conclusion

Cette étude est une cohorte rétrospective mono-centrique de cinquante-quatre biopsies réalisées majoritairement par voie trans-jugulaire chez des patients présentant des anomalies hépatiques de diagnostic étiologique difficile en post-allogreffe de CSH.

Nous avons montré que la réalisation d'une biopsie hépatique en post-allogreffe de CSH est une procédure bien tolérée. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans notre cohorte. La biopsie permet d'obtenir un diagnostic anatomopathologique dans 94% des cas. Par ailleurs, il y a une mauvaise corrélation entre les données cliniques et paracliniques et le diagnostic histologique. De plus, la réalisation d'une biopsie hépatique modifie directement la prise en charge des patients dans 65% des cas, soit en mettant en évidence un nouveau diagnostic, soit en permettant de départager des diagnostics nécessitant des prises en charge étiologiques différentes voire incompatibles, soit en confirmant un diagnostic dont le traitement avait été conditionné au résultat de la biopsie.

En conclusion, la réalisation d'une biopsie hépatique, si possible par voie trans-jugulaire, est une procédure rentable et bien tolérée qui peut être utile dans la démarche diagnostique chez les patients présentant des anomalies hépatiques post-allogreffe de diagnostic étiologique difficile.

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Pathologies hématologiques pouvant bénéficier d'une allogreffe de CSH	15
Tableau 2 : Principales indications d'allogreffe dans le monde en 2012	16
Tableau 3 : Score de comorbidité HCT-CI	18
Tableau 4 : Nombre de cellules souches selon le type de source de cellules	24
Tableau 5 : Comparaison des avantages et des inconvénients des différents donneurs dits alternatifs	30
Tableau 6 : Exemples de conditionnements	33
Tableau 7 : Stadification de la GvH aiguë	46
Tableau 8 : Gradation de la GvH aiguë	46
Tableau 9 : Atteintes cliniques de la GvH chronique	53
Tableau 10 : Prophylaxies et traitements de 2 ^e ligne de la GvH chronique en cours d'évaluation en fonction de leur mécanisme d'action	56
Tableau 11 : Principaux facteurs de risque de SOS	67
Tableau 12 : Critères cliniques et paracliniques de diagnostic devant faire suspecter un syndrome d'obstruction sinusoidale	71
Tableau 13 : Scores composites de syndrome d'obstruction sinusoidale	71
Tableau 14 : Caractéristiques des patients lors de l'allogreffe	87
Tableau 15 : Anomalies hépatiques avant l'allogreffe	88
Tableau 15 : Anomalies du bilan hépatique lors de la biopsie hépatique	96
Tableau 17 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative des critères cliniques et scores du SOS publiés dans la littérature dans notre cohorte	98
Tableau 18 : Hémostase lors de la biopsie hépatique	104
Tableau 19 : Principales caractéristiques des patients et des biopsies des différentes études publiées dans la littérature	106

Figures

Figure 1 : Locus du HLA et choix d'un donneur intrafamilial	21
Figure 2 : Principales complications infectieuses post-allogreffe au cours du temps	39
Figure 3 : GvH aiguë et GvH chronique, définitions	41
Figure 4 : Schéma simplifié de la physiopathologie de la GvH aiguë	45
Figure 5 : Nombre d'allogreffes et d'autogreffes de CSH dans le monde depuis 1957	58
Figure 6 : Histologie du foie normal et lésions évocatrices de GvH hépatiques	65
Figure 7 : Physiopathologie du SOS	69
Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude	86
Figure 9 : Diagnostics histologiques	92
Figure 10 : Lésions histologiques	93
Figure 11 : Association des anomalies cliniques, biologiques et radiologiques et des hypothèses pré-biopsies avec les résultats histologiques	100
Figure 12 : Modification de la prise en charge du patient après les résultats de la biopsie hépatique	102

Bibliographie

1. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(9):757–769.
2. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2091–2101.
3. McDonald GB. Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2006;19(2):341-52.
4. Hogan WJ, Maris M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Schoch HG, et al. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood.* 1 janv 2004;103(1):78-84.
5. Sakai M, Strasser SI, Shulman HM, McDonald SJ, Schoch HG, McDonald GB. Severe hepatocellular injury after hematopoietic cell transplant: incidence, etiology and outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(7):441–447.
6. Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch HG, McDonald GB. Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology.* févr 2005;41(2):345-52.
7. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, Kuruvilla J, Lipton JH, Messner H, et al. Incidence and Risk Factors for Early Hepatotoxicity and Its Impact on Survival in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2012;18(10):1589-99.
8. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(12):1347–1354.
9. Bertheau P, Hadengue A, Cazals-Hatem D, Devergie A, Schenmetzler C, Degos F, et al. Chronic cholestasis in patients after allogeneic bone marrow transplantation: several diseases are often associated. *Bone Marrow Transplant.* août 1995;16(2):261-5.
10. Strasser SI, Shulman HM, McDonald GB. Cholestasis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Liver Dis.* août 1999;3(3):651-68, x.
11. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging Evaluation of Pulmonary and

Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation1. *RadioGraphics*. mars 2005;25(2):305-17.

12. Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant*. janv 1993;11(1):21-6.

13. Agence nationale de biomédecine. *Activité nationale de greffe de CSH*. 2016.

14. Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *Radiology*. juin 1952;58(6):863-77.

15. Mathe G, Thomas ED, Ferrebee JW. The restoration of marrow function after lethal irradiation in man: a review. *Transplant Bull*. oct 1959;6:407-9.

16. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al. [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. mars 1959;4(3):226-38.

17. Mathe G, Bernard J, Schwarzenberg L, Larrieu MJ, Lalanne CM, Dutreix A, et al. [Trial treatment of patients afflicted with acute leukemia in remission with total irradiation followed by homologous bone marrow transfusion]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. sept 1959;4:675-704.

18. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattan A, Schneider M, De Vries MJ, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti-leukemic effects. *Blood*. 1965;25(2):179–196.

19. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511–533.

20. Bach F, Albertini R, Joo P, Anderson J, Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *The Lancet*. 1968;292(7583):1364–1366.

21. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet Lond Engl*. 28 déc 1968;2(7583):1366-9.

22. Apperley J, Gluckman E, Carreras E, Masszi T. *EMBT Handbook Haematopoietic Stem Cell transplantation*. 6^e éd. Genoa: Forum f service editore; 2012. 683 p.

23. Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411(6835):385.

24. NIH. Stem cell engraftment. In: *NCI Dictionary of Cancer Terms*.

25. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010;115(19):3861–3868.

26. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic

cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* oct 2009;44(8):457-62.

27. Cavazzana-Calvo M, André-Schmutz I, Dal Cortivo L, Neven B, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Immune reconstitution after haematopoietic stem cell transplantation: obstacles and anticipated progress. *Curr Opin Immunol.* oct 2009;21(5):544-8.

28. Toubert A, Glauzy S, Douay C, Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens.* févr 2012;79(2):83-9.

29. Weinberg K, Blazar BR, Wagner JE, Agura E, Hill BJ, Smogorzewska M, et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001;97(5):1458–1466.

30. Corre E, Carmagnat M, Busson M, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, et al. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica.* 1 juin 2010;95(6):1025-9.

31. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.

32. Ballen K. Umbilical Cord Blood Transplantation: Challenges and Future Directions: Umbilical Cord Blood Transplantation. *STEM CELLS Transl Med.* mai 2017;6(5):1312-5.

33. Korbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 16 juin 2011;117(24):6411-6.

34. Warren EH, Deeg HJ. Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies: Dissecting GVL from GVHD. *Tissue Antigens.* avr 2013;81(4):183-93.

35. Fefer A, Sullivan KM, Weiden P, Buckner CD, Schoch G, Storb R, et al. Graft versus leukemia effect in man: the relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res.* 1987;244:401-8.

36. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75(3):555–562.

37. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer.* mai 2004;4(5):371-80.

38. Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, Dick JE, Riddell SR. CD8(+) minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 juill 1999;96(15):8639-44.

39. Molldrem JJ, Lee PP, Wang C, Felio K, Kantarjian HM, Champlin RE, et al. Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med.* sept 2000;6(9):1018-23.
40. Stelljes M. Graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces a CD8+ T cell-mediated graft-versus-tumor effect that is independent of the recognition of alloantigenic tumor targets. *Blood.* 22 avr 2004;104(4):1210-6.
41. Reddy P, Maeda Y, Liu C, Krijanovski OI, Korngold R, Ferrara JLM. A crucial role for antigen-presenting cells and alloantigen expression in graft-versus-leukemia responses. *Nat Med.* nov 2005;11(11):1244-9.
42. Robert S, Albring JC, Frebel K, Opitz C, Urh J, Wolf C, et al. Alloantigen expression on malignant cells and healthy host tissue influences graft-versus-tumor reactions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant [Internet].* 23 janv 2018 [cité 10 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0071-7>
43. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 17 juill 2014;124(3):344-53.
44. Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* déc 2017;10(4):321-6.
45. Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appears in *Blood* 1989 Aug 15; 74 (3): 1180]. *Blood.* 1989;73(6):1720–1728.
46. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED, Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 18 1981;304(25):1529-33.
47. Zeiser R. Introduction to a review series on strategies to improve GVL effects: *Blood.* 8 mars 2018;131(10):1039-1039.
48. Chang Y-J, Huang X-J. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation. When, if and for whom? *Blood Rev.* janv 2013;27(1):55-62.
49. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 15 déc 1990;76(12):2462-5.
50. Dazzi F, Szydlo RM, Goldman JM. Donor lymphocyte infusions for relapse of chronic

myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp Hematol.* oct 1999;27(10):1477-86.

51. Dominietto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracin F, Piaggio G, Bertolotti F, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood.* 1 juin 2007;109(11):5063-4.

52. Xuan L, Fan Z, Zhang Y, Zhou H, Huang F, Dai M, et al. Sequential intensified conditioning followed by prophylactic DLI could reduce relapse of refractory acute leukemia after allo-HSCT. *Oncotarget.* 31 mai 2016;7(22):32579-91.

53. Bashey A, Medina B, Corringham S, Pasek M, Carrier E, Vrooman L, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 12 sept 2008;113(7):1581-8.

54. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med.* 14 juill 2016;375(2):143-53.

55. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME, Merryman R, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood.* 13 juill 2017;130(2):221-8.

56. Soiffer RJ, Davids MS, Chen Y-B. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint blockade in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2018;131(10):1073–1080.

57. Smith M, Zakrzewski J, James S, Sadelain M. Posttransplant chimeric antigen receptor therapy. *Blood.* 8 mars 2018;131(10):1045-52.

58. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood.* 23 nov 2017;130(21):2257-64.

59. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Gratwohl A. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:778-85.

60. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* nov 2015;21(11):1863-9.

61. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current

practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. août 2015;50(8):1037-56.

62. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 1 mai 2014;99(5):811-20.
63. Walters MC. Update of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: *Curr Opin Hematol*. mai 2015;22(3):227-33.
64. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122(23):3749–3758.
65. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. janv 2009;15(1):84-90.
66. Jabado N, de Graeff-Meeder ER, Cavazzana-Calvo M, Haddad E, Le Deist F, Benkerrou M, et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors. *Blood*. 1997;90(12):4743–4748.
67. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. févr 2010;45(2):219-34.
68. Peffault de Latour R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2 déc 2016;2016(1):90-8.
69. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. déc 2017;10(4):245-51.
70. Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* [Internet]. 9 janv 2018 [cité 6 févr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.15077>
71. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 28 oct 2010;116(17):3147-56.
72. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):6041-51.
73. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 8 août 2013;122(6):872-84.

74. Bacarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol.* avr 2015;94(S2):141-7.
75. Garderet L, Ziagkos D, van Biezen A, Iacobelli S, Finke J, Maertens J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome Patients with a 5q Deletion. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. nov 2017 [cité 6 févr 2018]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117308637>
76. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Use of hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2017;blood–2016.
77. Jain T, Mesa RA, Palmer JM. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* sept 2017;23(9):1429-36.
78. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 30 juin 2017;7(6):e577.
79. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 8 déc 2017;2017(1):22-7.
80. Wolach O, Amitai I, DeAngelo DJ. Current challenges and opportunities in treating adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* déc 2017;179(5):705-23.
81. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* avr 2016;51(4):479-91.
82. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* déc 2017;10(4):277-84.
83. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl BS, Evens AM, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Increasingly Successful Application to Older Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* sept 2016;22(9):1543-51.
84. Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic Transplantation for Follicular Lymphoma: Does One Size Fit All? *J Oncol Pract.* déc 2017;13(12):798-806.
85. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?

Bone Marrow Transplant. janv 2014;49(1):1-7.

86. Cohen JB, Burns LJ, Bachanova V. Role of allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol.* avr 2015;94(4):290-7.

87. Mussetti A, Kumar A, Dahi PB, Perales M-A, Sauter CS. Lifting the mantle: Unveiling new treatment approaches in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Rev.* mai 2015;29(3):143-52.

88. Gkatzamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* févr 2014;89(2):248-61.

89. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2014;123(17):2636–2644.

90. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimar K, et al. Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0082-4>

91. Shustik C, Bence-Bruckler I, Delage R, Owen CJ, Toze CL, Coutre S. Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* juill 2017;96(7):1185-96.

92. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* avr 2016;51(4):521-8.

93. Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood.* 2 déc 2010;116(23):4762-70.

94. Elsayy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* oct 2016;51(10):1283-300.

95. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol.* oct 1958;20(1-4):156-66.

96. Holling TM, Schooten E, van Den Elsen PJ. Function and regulation of MHC class II molecules in T-lymphocytes: of mice and men. *Hum Immunol.* avr 2004;65(4):282-90.

97. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol.* nov 2016;37(11):724-37.

98. Thorsby E. On the future of HLA. *Tissue Antigens.* oct 2011;78(4):229-40.

99. The MHC sequencing consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature.* 1999;401:921-3.

100. Marsh SGE, for the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System.

Nomenclature for factors of the HLA system, update September 2016: Nomenclature for factors of the HLA system, update September 2016. *HLA*. déc 2016;88(6):334-41.

101. Mackay IR, Rosen FS, Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med*. 2000;343(10):702–709.

102. Schroeder MA, Rettig MP, Lopez S, Christ S, Fiala M, Eades W, et al. Mobilization of allogeneic peripheral blood stem cell donors with intravenous plerixafor mobilizes a unique graft. *Blood*. 11 mai 2017;129(19):2680-92.

103. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *N Engl J Med*. 18 oct 2012;367(16):1487-96.

104. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Haematological Malignancies Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 avr 2014 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010189.pub2>

105. Ringdén O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer UW, Willemze R, et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2002;20(24):4655-64.

106. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, Costa LJ, Daly A, Dandoy CE, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of Five Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879118300338>

107. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 15 août 2007;110(4):1397-400.

108. Woolfrey A, Lee SJ, Gooley TA, Malkki M, Martin PJ, Pagel JM, et al. HLA-Allele Matched Unrelated Donors Compared to HLA-Matched Sibling Donors: Role of Cell Source and Disease Risk Category. *Biol Blood Marrow Transplant*. oct 2010;16(10):1382-7.

109. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124(3):334–343.

110. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, Bolan CD, Agura E, Hartzman RJ, et al. The National Marrow Donor Program 20 Years of Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* sept 2008;14(9):2-7.
111. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, et al. HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* août 2007;13(8):965-74.
112. Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang H-L, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2015;21(10):1783-9.
113. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007;110(7):2235–2241.
114. Pidala J, Wang T, Haagensohn M, Spellman SR, Askar M, Battiwalla M, et al. Amino acid substitution at peptide-binding pockets of HLA class I molecules increases risk of severe acute GVHD and mortality. *Blood.* 21 nov 2013;122(22):3651-8.
115. Bacigalupo A. A closer look at permissive HLA mismatch. *Blood.* 2013;122(22):3555–3556.
116. Cutler C, Kim HT, Sun L, Sese D, Glotzbecker B, Armand P, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood.* 2011;118(25):6691–6697.
117. Boo M, Ballen K, Maiers M. Cord Blood Unit Access and Selection: 2010 and Beyond: Best Practices and Emerging Trends in Cord Blood Unit Selection. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2011;17(1):S46-51.
118. Cutler C, Ballen KK. Improving outcomes in umbilical cord blood transplantation: State of the art. *Blood Rev.* nov 2012;26(6):241-6.
119. Barker JN. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood.* 28 sept 2004;105(3):1343-7.
120. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, Woolfrey AE, DeFor TE, Gooley TA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood.* 25 nov 2010;116(22):4693-9.

121. Chen Y-B, Aldridge J, Kim HT, Ballen KK, Cutler C, Kao G, et al. Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation: Comparison of Double Umbilical Cord Blood and Unrelated Donor Grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. mai 2012;18(5):805-12.
122. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 30 juin 2016;127(26):3450-7.
123. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:230-6.
124. Slade M, Fakhri B, Savani BN, Romee R. Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):1–6.
125. Mancusi A, Ruggeri L, Velardi A. Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation. *Blood*. 2016;128(23):2616–2623.
126. Chen Y, Lu J, Xu L-P, Chen H, Zhang X-H, Wang F-R, et al. Safety and efficacy of haploidentical stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 12 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0069-1>
127. Xu L-P, Xu Z-L, Wang F-R, Mo X-D, Han T-T, Han W, et al. Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2017.237>
128. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2008;14(6):641-50.
129. Rubio MT, Savani BN, Labopin M, Piemontese S, Polge E, Ciceri F, et al. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol* [Internet]. déc 2016 [cité 3 févr 2018];9(1). Disponible sur: <http://www.jhoonline.org/content/9/1/25>
130. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical Transplantation Using T Cell Replete Peripheral Blood Stem Cells and Myeloablative Conditioning in Patients with High-Risk Hematologic Malignancies Who Lack Conventional Donors is Well Tolerated and Produces Excellent Relapse-Free Survival: Results

of a Prospective Phase II Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2012;18(12):1859-66.

131. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide: BM Versus PBSC in Haplo-SCT With PT-Cy. *Cancer* [Internet]. 23 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31228>

132. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(7):377-86.

133. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2012;18(12):1835-44.

134. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0062-8>

135. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):508–515.

136. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell–Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen–Matched Related or Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):119-24.

137. Duléry R, Ménard A-L, Chantepie S, El Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T-Cell Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematological Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108387911830020X>

138. Fischer A, Griscelli C, Landais P, Friedrich W, Goldman SF, Morgan G, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *The Lancet*. 1990;336(8719):850–854.
139. Aurer I, Gale RP. Are new conditioning regimens for transplants in acute myelogenous leukemia better? *Bone Marrow Transplant*. avr 1991;7(4):255-61.
140. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 15 juin 1997;89(12):4531-6.
141. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91(3):756–763.
142. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2009;15(3):367-9.
143. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, DiPersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;122(24):3871–3878.
144. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared to TBI. *Blood*. 2013;blood–2013.
145. Malard F, Labopin M, Stuhler G, Bittenbring J, Ganser A, Tischer J, et al. Sequential Intensified Conditioning Regimen Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Intermediate- or High-Risk Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. févr 2017;23(2):278-84.
146. 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*. janv 2017;102(1):184-91.
147. Ringdén O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a

survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol.* févr 2017;176(3):431-9.

148. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, et al. Upfront Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Secondary Acute Myeloid Leukemia Using a FLAMSA-Based High-Dose Sequential Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2012;18(3):466-72.

149. Pawson H, Jayaweera A, Wigmore T. Intensive care management of patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Anaesth Crit Care.* avr 2008;19(2):80-90.

150. Mayer K, Schumacher M, Eis-Hübinger AM, Pietzonka S, Drosten C, Brossart P, et al. Intravesical cidofovir application in BK virus cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is safe and highly effective. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 12 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0044-x>

151. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* avr 2016;54(2):181-90.

152. Altmann T, Slack J, Slatter MA, O'Brien C, Cant A, Thomas M, et al. Endothelial cell damage in idiopathic pneumonia syndrome. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0042-z>

153. CMIT. E. Pilly, 26e Edition. ALINEA Plus Ed. 2018.

154. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2009;15(10):1143-238.

155. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* oct 2009;44(8):453-5.

156. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2016;127(22):2682–2692.

157. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2427-38.

158. Rasche L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post transplant

lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):163.

159. on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation), Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. sept 2016;95(9):1435-55.

160. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 25 janv 2007;356(4):335-47.

161. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 9 juin 2016;127(23):2824-32.

162. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(1):30–37.

163. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009;373(9674):1550–1561.

164. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 30 nov 2017;377(22):2167-79.

165. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296(5566):301–305.

166. Horton LE, Haste NM, Taplitz RA. Rethinking Antimicrobial Prophylaxis in the Transplant Patient in the World of Emerging Resistant Organisms—Where Are We Today? *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 26 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11899-018-0435-0>

167. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med*. 18 mai 2016;8(339):339ra71-339ra71.

168. Fischer JC, Wintges A, Haas T, Poeck H. Assessment of mucosal integrity by quantifying neutrophil granulocyte influx in murine models of acute intestinal injury. *Cell Immunol*. juin 2017;316:70-6.

169. Reinhardt K, Foell D, Vogl T, Mezger M, Wittkowski H, Fend F, et al. Monocyte-induced development of Th17 cells and the release of S100 proteins are involved in the

pathogenesis of graft-versus-host disease. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 oct 2014;193(7):3355-65.

170. Tanaka J, Asaka M, Imamura M. T-cell co-signalling molecules in graft-versus-host disease. *Ann Hematol.* juin 2000;79(6):283-90.

171. Taylor PA, Panoskaltsis-Mortari A, Freeman GJ, Sharpe AH, Noelle RJ, Rudensky AY, et al. Targeting of inducible costimulator (ICOS) expressed on alloreactive T cells down-regulates graft-versus-host disease (GVHD) and facilitates engraftment of allogeneic bone marrow (BM). *Blood.* 15 avr 2005;105(8):3372-80.

172. Saha A, O'Connor RS, Thangavelu G, Lovitch SB, Dandamudi DB, Wilson CB, et al. Programmed death ligand-1 expression on donor T cells drives graft-versus-host disease lethality. *J Clin Invest.* 1 juill 2016;126(7):2642-60.

173. Wysocki CA, Panoskaltsis-Mortari A, Blazar BR, Serody JS. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood.* 1 juin 2005;105(11):4191-9.

174. Graubert TA, DiPersio JF, Russell JH, Ley TJ. Perforin/granzyme-dependent and independent mechanisms are both important for the development of graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. *J Clin Invest.* 15 août 1997;100(4):904-11.

175. Borsotti C, Franklin ARK, Lu SX, Kim TD, Smith OM, Suh D, et al. Absence of donor T-cell-derived soluble TNF decreases graft-versus-host disease without impairing graft-versus-tumor activity. *Blood.* 15 juill 2007;110(2):783-6.

176. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* oct 1974;18(4):295-304.

177. Platzbecker U, Ehninger G, Bornhäuser M. Allogeneic transplantation of CD34+ selected hematopoietic cells--clinical problems and current challenges. *Leuk Lymphoma.* mars 2004;45(3):447-53.

178. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *The Lancet.* 2005;366(9487):733-741.

179. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit Anti-T Cell Globulin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2015;21(6):959-70.

180. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, Dejbakhsh-Jones S, Grumet FC, Shizuru JA, et al. Protective Conditioning for Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 29 sept

2005;353(13):1321-31.

181. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2009;10(9):855-64.

182. Ravinet A, Cabrespine A, Socié G, Milpied N, Yakoub Agha I, Nguyen S, et al. Impact of Thymoglobulin by Stem Cell Source (Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow) After Myeloablative Stem Cell Transplantation From HLA 10/10-Matched Unrelated Donors: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Transplantation.* août 2016;100(8):1732-9.

183. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemetry M, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):164–173.

184. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood.* 2014;124(3):363–373.

185. Showel M, Fuchs EJ. Recent developments in HLA-haploidentical transplantations. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2015;28(2-3):141-6.

186. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood.* 2016;127(11):1502–1508.

187. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* avr 2009;43(8):643-53.

188. Drobyski WR, Szabo A, Zhu F, Keever-Taylor C, Hebert KM, Dunn R, et al. Tocilizumab, tacrolimus and methotrexate for the prevention of acute graft versus host disease: low incidence of lower gastrointestinal tract disease. *Haematologica.* 19 janv 2018;haematol.2017.183434.

189. Moy RH, Huffman AP, Richman LP, Crisalli L, Wang XK, Hoxie JA, et al. Clinical and immunologic impact of CCR5 blockade in graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood.* 2017;129(7):906–916.

190. Martin PJ, Inamoto Y, Flowers MED, Carpenter PA. Secondary Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Critical Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* juill

2012;18(7):982-8.

191. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*. 26 mars 2009;113(13):2888-94.

192. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, Green ML, McDonald GB, Carpenter PA, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica*. 1 juin 2015;100(6):842-8.

193. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2012;18(8):1150-63.

194. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109(10):4119–4126.

195. Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, Olesen G, Schjødt IM, Heilmann C, et al. Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute graft versus host disease -validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. *Bone Marrow Transplant*. 1 févr 2018;

196. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal Photopheresis versus Anticytokine Therapy as a Second-Line Treatment for Steroid-Refractory Acute GVHD: A Multicenter Comparative Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2013;19(7):1129-33.

197. Socié G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, Bay J-O, Fürst S, Bilger K, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. *Blood*. 2 févr 2017;129(5):643-9.

198. MacMillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood*. 15 mars 2007;109(6):2657-62.

199. Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, Olesen G, Schjødt IM, Heilmann C, et al. Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute graft versus host disease -validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 10 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-018-0099-3>

200. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. oct 2015;29(10):2062-8.

201. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadnaw B, Bubnoff N von. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH

trials. *Immunotherapy*. avr 2018;10(5):391-402.

202. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, Kim J, Perkins J, Bookout R, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. août 2010;45(8):1347-51.

203. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal Photopheresis versus Anticytokine Therapy as a Second-Line Treatment for Steroid-Refractory Acute GVHD: A Multicenter Comparative Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2013;19(7):1129-33.

204. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. nov 2014;20(11):1677-86.

205. Mohammadi S, Malek Mohammadi A, Norooznejhad AH, Heshmati F, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfus Apher Sci*. juin 2017;56(3):376-84.

206. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn J-Y, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100(2):406-414.

207. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 17 mars 2011;117(11):3214-9.

208. Socie G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 17 juill 2014;124(3):374-84.

209. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6375-82.

210. MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 5 janv 2017;129(1):13-21.

211. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National

Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* févr 2017;23(2):211-34.

212. Clave E, Busson M, Douay C, Peffault de Latour R, Berrou J, Rabian C, et al. Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 18 juin 2009;113(25):6477-84.

213. Dertschnig S, Hauri-Hohl MM, Vollmer M, Hollander GA, Krenger W. Impaired thymic expression of tissue-restricted antigens licenses the de novo generation of autoreactive CD4+ T cells in acute GVHD. *Blood.* 23 avr 2015;125(17):2720-3.

214. Matsuoka K -i., Koreth J, Kim HT, Bascug G, McDonough S, Kawano Y, et al. Low-Dose Interleukin-2 Therapy Restores Regulatory T Cell Homeostasis in Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Sci Transl Med.* 3 avr 2013;5(179):179ra43-179ra43.

215. Forcade E, Kim HT, Cutler C, Wang K, Alho AC, Nikiforow S, et al. Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2489-97.

216. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, Bhuiya NS, Cutler CS, Soiffer RJ, et al. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2007;13(20):6107-14.

217. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, Cutler CS, Bhuiya NS, Schowalter M, et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 16 avr 2009;113(16):3865-74.

218. Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trappolini S, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1 juill 2007;110(1):237-41.

219. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 22 juin 2006;354(25):2667-76.

220. MacDonald KPA, Betts BC, Couriel D. Emerging therapeutics for controle of chronic GvHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;57:6.

221. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2008;21(2):251-7.

222. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol*

Blood Marrow Transplant. mars 2015;21(3):389-401.e1.

223. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. juill 2015;21(7):1167-87.

224. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 22 janv 2015;125(4):606-15.

225. Malard F, Labopin M, Yakoub-Agha I, Chantepie S, Guillaume T, Blaise D, et al. Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study. Blood. 2017;130(20):2186–2195.

226. Ferreira AM, Pontes da Silva CA, Pereira AD, Szor RS, Medeiros da Fonseca ARB, Serpa MG, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: experience of a single center. Bone Marrow Transplant. avr 2018;53(4):503-6.

227. Cutler CS, Koreth J, Ritz J. Mechanistic approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. Blood. 2017;129(1):22–29.

228. Im A, Hakim FT, Pavletic SZ. Novel targets in the treatment of chronic graft-versus-host disease. Leukemia. mars 2017;31(3):543-54.

229. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, Wilkinson JA, Pusic I, Jillella A, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant [Internet]. 24 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0081-5>

230. Asano T, Meguri Y, Yoshioka T, Kishi Y, Iwamoto M, Nakamura M, et al. PD-1 modulates regulatory T-cell homeostasis during low-dose interleukin-2 therapy. Blood. 2017;129(15):2186–2197.

231. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017;130(21):2243–2250.

232. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol. mars 2015;2(3):e91-100.

233. Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. oct 2007;13(10):1121-34.

234. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. Blood. 2011;117(1):316–322.

235. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(5):1175–1183.
236. Morton LM, Saber W, Baker KS, Barrett AJ, Bhatia S, Engels EA, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2017;23(3):367-78.
237. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(11):3002–3009.
238. Curtis RE. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3802-11.
239. Leisenring W, Friedman DL, Flowers MED, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2006;24(7):1119-26.
240. Gea-Banacloche J, Komanduri KV, Carpenter P, Paczesny S, Sarantopoulos S, Young J-A, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Immune Dysregulation and Pathobiology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2017;23(6):870-81.
241. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1011-6.
242. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. mai 2008;41(9):797-804.
243. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):49–54.
244. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. juin 2008;41:S43-8.
245. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009;113(2):306–308.
246. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged Chronic Graft-versus-Host Disease is a Risk Factor for Thyroid Failure in Long-Term

Survivors After Matched Sibling Donor Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2009;15(3):377-81.

247. Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol*. janv 2012;49(1):15-24.

248. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jama*. 2009;302(3):306–314.

249. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2007;13(7):749-59.

250. Pathak M, Diep PP, Lai X, Brinch L, Ruud E, Drolsum L. Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 30 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-018-0090-z>

251. Harder H, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Cornelissen JJ, van den Bent MJ. Neurocognitive functions and quality of life in haematological patients receiving haematopoietic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study. *J Clin Exp Neuropsychol*. avr 2006;28(3):283-93.

252. Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb H-J, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003;60(5):842–848.

253. Buchbinder D, Kelly DL, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 17 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0055-7>

254. Jim HSL, Small B, Hartman S, Franzen J, Millay S, Phillips K, et al. Clinical predictors of cognitive function in adults treated with hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 1 juill 2012;118(13):3407-16.

255. Battiwalla M, Hashmi S, Majhail N, Pavletic S, Savani BN, Shelburne N. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: Developing Recommendations to Improve Survivorship and Long-Term Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. janv 2017;23(1):6-9.

256. CDU-HGE. Cholestase [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/8.html#8>
257. CDU-HGE. Elévation des transaminases [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/7.html#7>
258. McDonald GB. Hepatobiliary Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 Years On. *Hepatology*. avr 2010;51(4):1450-60.
259. Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, Garcia A, Figuera A, de Soria VG-G, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):649.
260. Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev*. janv 2015;29(1):8-15.
261. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544–1550.
262. Chiba T, Yokosuka O, Kanda T, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, et al. Hepatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis: additional treatment with ursodeoxycholic acid. *Liver*. 2002;22(6):514–517.
263. Malik AH, Collins RH, Saboorian MH, Lee WM. Chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation presenting as an acute hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):588–590.
264. Strasser S, Shulman H, Flowers M, Reddy R, Margolis D, Prumbaum M, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: Presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. déc 2000;32(6):1265-71.
265. Knapp AB, Crawford JM, Rapoport JM, Gollan JL. Cirrhosis as a consequence of graft-versus-host disease. *Gastroenterology*. févr 1987;92(2):513-9.
266. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch HG, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood*. 1999;93(10):3259–3266.
267. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. févr 2017;23(2):211-34.
268. CoPath. Histologie du foie [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_14/site/html/1.html
269. Salomao M, Dorritie K, Mapara MY, Sepulveda A. Histopathology of Graft-vs-Host

Disease of Gastrointestinal Tract and Liver: An Update. *Am J Clin Pathol.* mai 2016;145(5):591-603.

270. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic Diagnosis of Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2006;12(1):31-47.

271. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology* Baltim Md. juin 1988;8(3):463-70.

272. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(Suppl 1):S21.

273. McDONALD GB. Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2006;24(3):441-52.

274. Ruutu T. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 28 août 2002;100(6):1977-83.

275. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* juin 2015;50(6):781-9.

276. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 31 juill 2017 [cité 7 août 2017]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2017.161>

277. 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.* juill 2016;51(7):906-12.

278. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(3):403.

279. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive

Disease). *J Clin Exp Hepatol*. déc 2014;4(4):332-46.

280. DeLeve LD. Dacarbazine toxicity in murine liver cells: a model of hepatic endothelial injury and glutathione defense. *J Pharmacol Exp Ther*. mars 1994;268(3):1261-70.

281. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 24(4):830-7.

282. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: The role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology*. 23(3):589-99.

283. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology*. 29(6):1779-91.

284. Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sogni P. Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):626-31.

285. Reddivalla N, Robinson AL, Reid KJ, Radhi MA, Dalal J, Opfer EK, et al. Using liver elastography to diagnose sinusoidal obstruction syndrome in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41409-017-0064-6>

286. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation*. 15 avr 1995;59(7):1015-22.

287. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 1984;4(1):116-122.

288. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. déc 1987;44(6):778-83.

289. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. nov 2013;163(4):444-57.

290. Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol*. févr 1993;66(2):77-80.

291. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 15 juin 1998;128(12 Pt 1):975-81.
292. Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood.* 1 juin 1992;79(11):2834-40.
293. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* déc 2002;24(9):746-50.
294. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juill 2010;16(7):1005-17.
295. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 31 mars 2016;127(13):1656-65.
296. Palomo M, Mir E, Rovira M, Escolar G, Carreras E, Diaz-Ricart M. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood.* 31 mars 2016;127(13):1719-27.
297. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, Robert A, 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):1079–1086.
298. Sivgin S, Eser B. The management of iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) recipients: Where do we stand? *Ann Hematol.* mai 2013;92(5):577-86.
299. Leitch HA, Fibach E, Rachmilewitz E. Toxicity of iron overload and iron overload reduction in the setting of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2017;113:156-70.
300. Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major: Transplantation and iron overload. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2016;1368(1):115-21.
301. Armand P, Kim HT, Rhodes J, Sainvil M-M, Cutler C, Ho VT, et al. Iron Overload in

Patients with Acute Leukemia or MDS Undergoing Myeloablative Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2011;17(6):852-60.

302. Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2006;12(5):506-10.

303. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology Baltim Md.* févr 2014;59(2):661-70.

304. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* mars 2009;49(3):1017-44.

305. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini J-P, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging.* janv 2014;95(1):11-5.

306. Eisenbrey JR, Dave JK, Halldorsdottir VG, Merton DA, Miller C, Gonzalez JM, et al. Chronic Liver Disease: Noninvasive Subharmonic Aided Pressure Estimation of Hepatic Venous Pressure Gradient. *Radiology.* août 2013;268(2):581-8.

307. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, Senzolo M, Triantos C, Patch D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut.* 1 déc 2006;55(12):1789-94.

308. Soyer P, Fargeaudou Y, Boudiaf M, Rymer R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom Imaging.* déc 2008;33(6):627-32.

309. Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* avr 2011;33(3):e92-97.

310. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 15 févr 2001;344(7):495-500.

311. CNIL. Recherches dans le domaine de la santé : le nouveau chapitre IX est applicable | CNIL [Internet]. [cité 16 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-le-nouveau-chapitre-ix-est-applicable>

312. Chahal P, Levy C, Litzow MR, Lindor KD. Utility of liver biopsy in bone marrow transplant patients. *J Gastroenterol Hepatol.* févr 2008;23(2):222-5.

313. Kim BK, Chung KW, Sun HS, Suh JG, Min WS, Kang CS, et al. Liver disease during

the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(2):193.

314. Ho G-T, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2004;16(2):157-62.

315. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant.* oct 2008;42(7):461-7.

316. Ali S, Pimentel JD, Munoz J, Shah V, McKinnon R, Divine G, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med.* mai 2012;136(5):532-8.

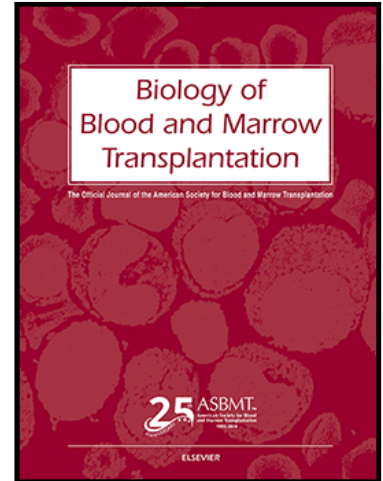
317. Maximova N, Gregori M, Barbieri F, Pizzol A, Sonzogni A. Safety and utility of percutaneous liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant pediatric recipients: a retrospective study. *BMC Cancer.* 02 2016;16:590.

Annexe 1 : Article

Accepted Manuscript

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

Mathilde Ruggiu , Pierre Bedossa , Pierre Emmanuel Rautou ,
Philippe Bertheau , Aurélie Plessier , Régis Peffault de Latour ,
Marie Robin , Flore Sicre de Fontbrune , Simona Pagliuca ,
Alban Villate , Aliénor Xhaard , Gérard Socié , David Michonneau



PII: S1083-8791(18)30426-9
DOI: [10.1016/j.bbmt.2018.07.037](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.037)
Reference: YBBMT 55219

To appear in: *Biology of Blood and Marrow Transplantation*

Received date: 6 February 2018
Accepted date: 21 July 2018

Please cite this article as: Mathilde Ruggiu , Pierre Bedossa , Pierre Emmanuel Rautou , Philippe Bertheau , Aurélie Plessier , Régis Peffault de Latour , Marie Robin , Flore Sicre de Fontbrune , Simona Pagliuca , Alban Villate , Aliénor Xhaard , Gérard Socié , David Michonneau , 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, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2018), doi: [10.1016/j.bbmt.2018.07.037](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.037)

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Highlights

- Liver disorders are frequent but difficult to characterized after allo-HSCT
- Clinical, biological and imaging data does not predict liver histology
- Trans-jugular liver biopsy is well tolerated after allo-HSCT
- Liver biopsy induces care modifications in 65% of cases

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

Short title: Utility and safety of liver biopsy after allogeneic stem cell transplantation

Authors:

Mathilde Ruggiu¹, Pierre Bedossa², Pierre Emmanuel Rautou^{3,4}, Philippe Bertheau^{4,5}, Aurélie Plessier³, Régis Peffault de Latour^{1, 4}, Marie Robin¹, Flore Sicre de Fontbrune¹, Simona Pagliuca¹, Alban Villate¹, Aliénor Xhaard¹, Gérard Socié^{1,4,6*}, David Michonneau^{1,4,6*}

Affiliations:

1. Hematology Transplantation, APHP Hospital St Louis, Paris, France
2. Pathology Department, APHP Hospital Beaujon, AP-HP, Clichy, France
3. DHU Unit, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, France
4. University Paris 7, Denis Diderot, Paris France
5. Pathology Department, APHP Hospital St Louis, Paris, France
6. Inserm UMR 1160, Paris, France

* Both authors contributed equally and should be considered as sharing final authorship

Corresponding authors:

Gérard Socié, MD, PhD

Hematology Transplantation; Hospital St Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux 75475, Paris CEDEX 10 FRANCE

gerard.socie@aphp.fr

David Michonneau, MD, PhD

Hematology Transplantation; Hospital St Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux 75475, Paris CEDEX 10 FRANCE

david.michonneau@aphp.fr

Abbreviation list:

allo-HSCT = Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, ALP = Alkaline phosphatase, CMV = Cytomegalovirus, DLI = Donor lymphocyte infusion, EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBV = Epstein-Barr Virus, gGT = Gamma glutamine-transferase, GvHD = Graft versus Host Disease, HBV = Hepatitis B Virus, HCV = Hepatitis C Virus, HVPG = Hepatic Venous Pressure Gradient, N/A = Not Available, NPV = Negative Predictive Value, PPV = Positive Predictive Value, Se = sensibility, Sp = specificity, SOS = Sinusoidal Obstruction Syndrome

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by Biology of Bone Marrow Transplantation.

ACCEPTED MANUSCRIPT

ABSTRACT (words=235)

Liver blood test anomalies are common after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), but their cause often remains difficult to identify. Our objective was to evaluate the safety and utility of liver biopsies in patients who underwent allo-HSCT.

In a retrospective single center cohort study, we reviewed all cases of patients who underwent liver biopsy between June 2005 and July 2017.

During this period, 54 biopsies were performed in 45 patients; 38 patients underwent allo-HSCT for malignant and seven for non-malignant hematological disorders. Median time between allo-HSCT and liver biopsy was 213 days. Seven biopsies were percutaneous and 47 transjugular. No adverse event related to the biopsy procedure occurred; 94.5% biopsies (51/54) led to identify a histological diagnose. Cholestatic graft versus host disease was histologically demonstrated in 16 biopsies (30%), hepatitis-like GvHD in nine biopsies (17%), non-alcoholic steatohepatitis in six biopsies (9%), regenerative nodular hyperplasia in four biopsies (5%), and drug-induced liver injury, sinusoidal obstruction syndrome and viral hepatitis each in three biopsies (5%). Association between clinical, laboratory, imaging and pathological features was poor. Only 34% of physicians' pre-biopsy hypotheses were confirmed by pathological findings. Patient management was influenced by liver biopsy results in 65% of cases, allowing us to identify a new diagnosis (n=13), rule out a differential diagnosis (n=14) or confirm the main hypothesis (n=6).

In conclusion, liver biopsy is a safe and useful technique to investigate liver blood test anomalies following allo-HSCT.

INTRODUCTION

Liver blood test anomalies are frequent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), despite improvement in clinical care over the last two decades^{1,2}. Significant elevation of serum bilirubin occurs in 20 to 26% of patients^{1,3} and 1.4% of patients have severe hepatocellular injury⁴ in the first three months post-transplant. Liver injury remains an important source of morbidity and mortality³⁻⁷. Main causes of liver involvement are graft-versus-host disease (GvHD), sinusoidal obstruction syndrome (SOS), drug-induced hepatotoxicity, *cholangitis lenta*, viral hepatitis, iron overload, infections, relapse and biliary obstruction^{4,8-11}. Suspected cause of liver injury varies according to the existence or not of a liver disease before allo-HSCT, to the transplant procedure, and to the interval between allo-HSCT and onset of liver blood test anomalies⁸. However, specific clinical or laboratory signs are lacking, making the identification of the cause of liver blood test anomalies challenging.

Hepatic GvHD occurs in about 10% of patients, usually together with extra-hepatic acute GvHD^{8,11}. Liver GvHD manifestations are not specific, typically including cholestasis with or without jaundice, without hepatomegaly, and without signs of portal hypertension or fever¹¹. In some cases, acute hepatic GvHD may be revealed by acute hepatitis, especially during late onset acute GvHD or after donor lymphocyte infusion¹²⁻¹⁴. Additionally, hepatic chronic GvHD can also lead to severe ductopenia, and in rare cases to post-transplantation cirrhosis^{15,16}. SOS develops in 15% of patients after myeloablative conditioning, and in less than 5% after reduced intensity conditioning^{17,18}. Association of painful hepatomegaly, signs of portal hypertension,

weight gain and jaundice in the weeks following allo-HSCT is suggestive of SOS, but none of these signs are specific^{8,17,19}. Composite scores such as Seattle criteria²⁰, Baltimore criteria²¹ and EBMT score¹⁷ have been proposed, but their level of specificity and sensitivity is highly variable¹⁷. There is no criteria, either clinical, laboratory^{22,23} or radiological²⁴, that enables us to accurately discriminate one etiology from another. Nevertheless, early and appropriate diagnosis is mandatory to start appropriate treatment⁸.

Liver biopsy was first proposed more than two decades ago to improve diagnosis of liver disorders after allo-HSCT^{25,26}. However, the significant proportion of bleeding complications reported in these very old studies discouraged some physicians from performing this procedure^{25,26}. Since this period, significant changes occurred in patient management. On the one hand, technique and skills in liver biopsy, and in particular in transjugular liver biopsy, improved, with an overall rate of major complication currently estimated at less than 1-2% and with 0.1% risk of death^{27,28}. On the other hand, imaging techniques also improved^{24,29}. Some studies had shown the safety of transjugular liver biopsy for patients who underwent allogeneic or autologous HSCT³⁰. This prompted us to revisit the safety and interest of liver biopsy in patients with liver blood tests anomalies of unknown origin after allo-HSCT.

PATIENTS AND METHODS

Patients

We collected data from all patients at Saint-Louis hospital (Paris, France) who underwent an allo-HSCT and who had a liver biopsy between July 2005 and July

2017. A patient with beta-thalassemia with transfusion-related hepatitis C virus infection before allo-HSCT, and who underwent liver biopsy after allo-HSCT for hepatitis C virus infection evaluation, was not included. Clinical, laboratory and imaging data were retrospectively collected. Hepatomegaly was defined by palpable liver at clinical examination or longitudinal liver measurement up to 12 centimeters with imaging (ultrasonography, CT-scan or magnetic resonance imaging). Signs of portal hypertension included ascites, subcutaneous collateral venous circulation, gastrointestinal bleeding from esophageal varices, portal gastropathy, portosystemic venous collaterals at imaging, or hepatic venous pressure gradients (HVPGs), which represents the gradient between pressures in the portal vein and inferior vena cava \geq 5 mmHg at liver catheterism. Weight gain was defined by a weight increase of at least 5%, compared to reference weight before transplant. Elevated aminotransferase level was defined as an alanine amino-transferase level above 1.5 times the upper limit of normal values (ULN). Elevated serum bilirubin was defined as a total bilirubin level above 15 $\mu\text{mol/L}$. Cholestasis was defined as alkaline phosphatase (ALP) level above two ULN associated with gamma glutamine-transferase (gGT) level above two ULN and with total bilirubin $<$ 15 $\mu\text{mol/L}$. Isolated gGT elevation was defined as gGT above two ULN with ALP level below two ULN and total bilirubin below 15 $\mu\text{mol/L}$. Pre-biopsy hypothesis made by the physician in charge and the impact of histological diagnosis on eventual patient management was obtained from medical records.

Liver biopsy

Percutaneous liver biopsy was made with image guidance – ultrasound or scanner guidance according to standard procedure³¹. In condition of asepsis, the area from

the skin to the peritoneum was anesthetized. Liver biopsy was then performed by a senior radiologist using an 18-gauge needle.

Transjugular biopsy was made after an overnight fast. Patients underwent liver catheterization under local anesthesia by experienced hepatologists. A 9F venous introducer was inserted into the right internal jugular using the Seldinger technique. Hepatic venous pressure gradient (HVPG) was first measured. A 7F balloon catheter (LeMaitre Vascular) was inserted into the right or median hepatic vein under fluoroscopic control. HVPG was calculated as the difference between the wedged and free hepatic venous pressures. Adequate occlusion was confirmed by injection of 5 ml of iodinated radiological contrast medium. A measurement was considered valid when two consecutive measurements differed by less than 1 mmHg. Permanent tracings were recorded. During the same procedure, a liver biopsy was performed. A Tru-cut type biopsy needle (Quick-Core, #QC-19-60.-20T, Cook) was inserted into the liver through an aspiration needle serving as sheath (RMT-16-51.0-TJL, Cook). Three passes were performed.

Histological analysis

Pathological analyses were performed in Saint-Louis hospital (Paris, France) or Beaujon hospital (Clichy, France). Liver specimens were formalin-fixed and paraffin-embedded, and 3 μ m slides were stained with hematoxylin/eosin, Sirius red and Masson trichrome. Perls staining was performed to search for iron overload. Immunostainings were performed where necessary for viral hepatitis or to better visualize bile ducts. At the time of the biopsy, histological diagnoses were made by pathologists of Saint-Louis or Beaujon Hospital. For the purpose of this study, all

biopsies were blindly reviewed by two experienced pathologists (PB and PhB) from both hospitals.

Cholestatic GvHD was characterized by bile duct injury with nuclear enlargement, cytoplasmic vacuolization and alteration of nuclear polarity. Sparse lymphocytic infiltrates and varying degrees of centrilobular cholestasis were also observed^{32–36}. Hepatic GvHD could also be revealed by acute hepatitis, as described by Strasser et al. in 2000¹⁴. Hepatitis-like GvHD, also named allo-immune hepatitis in literature, was defined by prominent lobular inflammation with plasma cells infiltrate and lobular necrosis and sometimes bridging necrosis. Lobular anomalies were associated with a varying degree of bile duct damage¹⁴. Sinusoidal obstruction syndrome was characterized by non-thrombotic narrowing of small intra-hepatic veins lumen^{8,17,20}. Nodular regenerative hyperplasia was associated with hepatic parenchyma disorganization. Reticulin coloration revealed small regeneration nodules and sinusoidal distension compatible with the development of non-cirrhotic portal hypertension⁸. Peliosis hepatis was associated with multiple focal lesions with sinusoidal destruction and hepatocytes apoptosis forming cystic spaces⁸. Non-alcoholic steatohepatitis was defined by the presence of hepatocytes vacuolization and ballooning degeneration⁸.

Statistical analysis

Data are described as median and ranges for quantitative variables, and frequency and percentages for qualitative variables. Percentages were compared using Fisher's exact test. All statistical tests were two-tailed with a significance threshold of 0.05. Analyses were performed with R v3.2.4 and Circos³⁷. Data collection and analyzes were conducted in accordance with French national guidelines: under French law,

retrospective studies using data from medical chart require only a declaration to the CNIL. There is no requirement of a declaration to an ethics committee³⁸.

RESULTS

Patient and biopsy characteristics

Between July 2005 and July 2017, 54 biopsies were performed in 45 patients, among the 1,472 patients transplanted during the study period (2.8%), with a majority of biopsies (n=42) being performed between 2012 and 2017. Thirteen-seven patients underwent one biopsy. Eight patients underwent two or more liver biopsies, for new liver disorders (n=6) or when liver anomalies did not improve three months after specific treatment (n=2). Biopsy procedure was percutaneous (n=7) or transjugular (n=47).

Patient characteristics are summarized in **Table 1**. Sex ratio was 1.6 and median age before allo-HSCT was 33 years old [6-66]. Thirty-eight patients underwent allo-HSCT for hematological malignancies, and seven for non-malignant hematological disorders. Liver anomalies before allo-HSCT are summarized in **Table 2**. Three patients had a history of liver disease before transplantation: one had a Budd-Chiari syndrome, one had a hepatic dysfunction after a first allo-HSCT, and the third had a nodular regenerative hyperplasia. Five patients had a history of HBV exposure (two patients with positive anti-HBs, anti-HBc antibodies and negative HBs antigen, and three patients with negative anti-HBs antibodies, positive anti-HBc antibodies and negative HBs antigen) and none was infected with HCV. Most of the patients had normal hepatic blood tests.

Median duration between allo-HSCT and liver blood test anomalies onset was 6.4 months [0.1–281.1]. Median time between allo-HSCT and liver biopsy was seven months [0.2–283.3]: 18 patients underwent liver biopsy within three months following HSCT, six patients between three and six months, 12 patients between six and 12 months, and 18 patients more than one year after HSCT. Median time between liver blood test anomalies onset and biopsy was 21 days [1-390]: 35 patients (65%) underwent liver biopsy in the month following liver anomalies onset, 17 patients (31%) between one and six months, and only two patients (4%) more than six months after the beginning of liver anomalies.

At liver blood test anomalies onset, 22 patients had chronic GvHD and three had received donor lymphocyte infusion (DLI). Liver disorders began 131, 157 and 204 days after the first DLI.

Pathological results

Median size of liver biopsy obtained was 19 mm, range 8 to 30, while the median number of portal tracts was 10, range 0 to 20. Immunohistochemistry was performed in the only biopsy where no portal area was analyzable and led to the diagnosis of adenovirus viral hepatitis. No patient was excluded from the study because of a too small biopsy. A formal pathological diagnosis could be obtained in 51 out of the 54 biopsies; 32 biopsies presented a unique pathological diagnosis, while 19 biopsies presented several histological lesions, but pathologists were able to distinguish primary diagnostic from secondary ones in these later 19 biopsies.

Primary diagnosis were: hepatitis-like GvHD (n=9), cholestatic GvHD (n=16), drug-induced liver injury (n=3), iron overload (n=2), non-alcoholic steatohepatitis (n=5),

nodular regenerative hyperplasia (n=4), peliosis hepatis (n=2), sinusoidal obstruction syndrome (n=3), viral hepatitis (n=2), heart-related liver injury (n=1), hepatic inflammatory fibrosis (n=1), mucormycosis infection (n=1), hematologic malignancy relapse (n=1) and tumor metastasis (n=1). Nine biopsies, out of the 16 presenting with cholestatic GvHD, were associated with other hepatic lesions. Associated lesions of iron overload were present in 10 biopsies, mainly associated with other diagnoses (8/10). All associated diagnoses are represented in **Supplementary Figure 1**. Principal histological features were illustrated in **Figure 1**: cholestatic GvHD (**Figure 1A**), hepatitis-like GvHD (**Figure 1B**), sinusoidal obstruction syndrome (**Figure 1C**), nodular regenerative hyperplasia (**Figure 1D**), peliosis hepatis (**Figure 1E**) and non-alcoholic steatohepatitis (**Figure 1F**).

Association between clinical, laboratory, radiological findings and physicians' hypotheses before biopsy and pathological results

Twenty-four patients had hepatomegaly that was confirmed by imaging in 22 cases. Fifteen patients had clinical signs of portal hypertension that was proved by ultrasound echography and Doppler in 11 cases (not available in four cases). Moreover, two of the four patients without ultrasound imaging available had esophageal varices proved by gastroscopy. Venous pressure measurement was performed for 45 of the 47 trans-jugular liver biopsies. Trans-hepatic pressure gradient was normal in 20 patients (less than 4 mmHg), intermediate in 17 patients (4 to 10 mmHg) and elevated in 8 patients (more than 10 mmHg). Clinical and ultrasound signs of portal hypertension were observed in 2 patients with normal pressure gradient and in one patient with intermediate pressure gradient. All patients

with an elevated pressure gradient also had clinical and Doppler signs of portal hypertension.

Among the 18 patients who had a biopsy during the three first months after transplant, seven had hepatomegaly, portal hypertension and a weight gain, but none of these signs were specific of a diagnosis (**Figure 2A**). The three patients with SOS diagnosis had hepatomegaly, portal hypertension and weight gain. These patients had a gradient pressure equal or higher than 10 mmHg. In this study, an increased trans-hepatic gradient beyond 10 mmHg had a sensibility of 100 %, IC95 = [91 – 100], a specificity of 88%, IC 95 = [74 – 96], a positive predictive value of 38%, IC 95 = [9-76], and a negative predictive value of 100%, IC 95 = [29 – 100] for the diagnosis of SOS.

Biological liver anomalies are summarized in **Table 3**. None of the laboratory results was specific for a cause (**Figure 2B**). Some patients with cholestatic GvHD had increased serum ALT superior to 10 ULN (5/16) and had normal bilirubin blood level (6/16) (**Figure 2B**). By contrast, for hepatitis-like GvHD, the majority of patients had an increased bilirubin (8/9) and increased ALT, superior to 3ULN (8/9) (**Figure 2B**). Interestingly, two of them had positive antinuclear antibodies and one of them had anti-smooth muscle antibodies (**Table 3**).

Nineteen patients had a detectable viral load of one (n=13) or several viruses (n=6) (**Table 3**). Lesions suggestive of viral hepatitis were observed in only two cases after biopsy examination, and one had an associated diagnosis of cholestatic GvHD. These patients had an increased ALT level above 10 ULN and total bilirubin above 15 μ mol/L (**Figure 2B**). The first patient had an isolated detectable CMV viral load,

while the other patient had detectable adenovirus, CMV, and EBV viral load. In this later case, immunohistochemistry confirmed adenovirus hepatitis.

Physicians stated 96 clinical hypotheses before the 54 biopsies (one to four hypotheses per biopsy). In 13 cases, the final diagnosis had not been stated by the physician before the biopsy (24%), whereas in 36 cases, the physician evoked the right hypothesis (65%). Pre-biopsy hypotheses were not available for two biopsies, while three biopsies were not conclusive.

Cholestatic GvHD was the more frequent hypothesis before biopsy (33/96), but this hypothesis was wrong in 19 cases out of 33 (**Figure 2C**). In patients with extra-hepatic chronic GvHD, 64% (14/22) had hepatic GvHD proven on liver biopsy. By contrast, biopsy-proven liver GVHD was less frequent in patients without previously diagnosed extra-hepatic chronic GvHD (34%, 11/32, $p = 0.03$).

Modification of care after pathological results

The results of 35 out of 54 biopsies (65%) led to modification in patient care by inducing a treatment modification. Thirteen biopsies revealed an unsuspected diagnosis, 14 confirmed a suspected diagnosis while eliminating another one, and six confirmed the suspected diagnosis. In two cases, hypothesis pre-biopsies were not available. Nineteen biopsies (36%) did not lead to treatment modification: in 11 cases, the biopsy confirmed the pre-biopsy hypothesis while the treatment had been already started; in four cases, it excluded suspected diagnosis for patients in whom a specific treatment had already begun; in three patients because the biopsy was not conclusive; and in one case, hypothesis pre-biopsies was not available (**Figure 3**).

Safety

Hemostatic parameters at liver biopsy are summarized in **Table 4**. A platelet count superior to 50G/L was required for liver biopsy. Sixteen patients needed platelet transfusion before the biopsy. All patients remained at least 24 hours in hospitalization for observation after the biopsy. For each of the 54 biopsies, no adverse events occurred.

DISCUSSION

In this study, we retrospectively analyzed results from 54 liver biopsies performed for transplant-related causes in Saint-Louis Hospital and their consequence on patient management. We demonstrated that physician hypotheses, as well as clinical, laboratory and imaging anomalies, are poorly predictive of the final diagnosis. Most of the biopsies modify patient management and lead to treatment adaptations. Moreover, liver biopsies are well tolerated.

To our knowledge, our study is one of the largest cohorts of liver biopsies performed after allogeneic HSCT to be published since the Shulman et al. study in 1995²⁶. Some studies mixed liver biopsies performed after allogeneic and autologous HSCT^{30,39-41}, precluding analysis of diagnoses specifically associated with allogeneic HSCT (i.e. GvHD). Other studies included patients in whom only a few patients had undergone liver biopsy^{9,42-44}. In these studies, care modification induced by liver biopsy cannot be analyzed.

Cholestatic liver GvHD was the most frequent diagnosis in our cohort (30%), followed by hepatitis-like GvHD (17%) and non-alcoholic steatohepatitis (9%). Cholestatic GvHD frequency was also the main diagnostic reported in the literature^{39,43}. SOS was less frequent in our cohort than in former large liver biopsy cohorts: 5% in our own cohort, versus 12%⁹ – 24%²⁵ in others. It is worth noting, however, that patients reported in previous cohorts^{25,39} were transplanted before 2002 at a time when myeloablative conditioning regimens were mainly used. Moreover, in our center, SOS prophylaxis was made by ursodeoxycholic acid supplementation in all patients. Iron overload was less frequently found in our cohort than in other studies previously published in literature: it represented 4% of primary diagnosis and was present in 19% biopsies (10/54), versus 57% to 75% of biopsies in other published cohorts^{44,45}, a finding that may be explained by patient selection, and/or different transfusion policies. Eventually, viral hepatitis was a rare diagnosis in this cohort (n=2) despite a detectable viral load in 24 patients concomitantly to liver anomalies onset. This might be explained by the high sensibility of viral detection by PCR. Interestingly, viral hepatitis lesions were only observed in patients with viral load superior to 5 log.

These frequencies do not reflect the real incidence of liver disorders after allo-HSCT, as we only performed biopsies for patients with no formal diagnosis based on clinical, laboratory or imaging bases. Abnormal liver blood tests are frequent after allo-HSCT, and in most of these cases, clinicians tend to assign a diagnosis without liver biopsy. Our study highlights two important findings: first, pathological analysis often revealed two or more associated diagnosis; and second, histology concluded to a diagnosis not stated before the procedure in 24% of cases. These results confirm that liver

disorders may be difficult to characterize after allo-HSCT and that liver biopsies are very useful in these cases.

In our cohort, histological diagnoses are robust because two experienced pathologists blindly reviewed all biopsies. Moreover, pathologists used validated criteria. A major finding of our study is the poor correlation between clinical, laboratory and imaging features with pathological results. Physicians have considered the correct diagnosis in only 35 biopsies (65%), and often hesitated between two pathologies, with potent different therapeutic consequences, such as hepatitis-like GvHD and viral hepatitis. In our cohort, these two diseases had a similar clinical presentation, with increased ALT and bilirubin without portal hypertension and weight gain. Furthermore, three patients with pathological diagnosis of hepatitis-like GvHD had viral replication in the blood; consequently, biopsy was the only way to distinguish allo-immune and viral hepatitis. Interestingly, liver GVHD was more frequent in patients with previously diagnosed extra-hepatic chronic GVHD. However, even in these patients, another diagnosis was unraveled in one third of cases, highlighting the major impact of liver biopsy on patients' care. A new, pathological-proven diagnosis was given in 13 biopsies (24%).

One caveat of the present study was however patient selection. Indeed, even if it were one of the largest series reported, the patient population represents only 3% of patients transplanted in the study period. Oshrine *et al.* published in 2011 a cohort of 18 liver biopsies performed in children after allo-HSCT, and these children represented 4.5% of all children transplanted in Dana Farber Hospital / Boston Children hospital in their study period⁴⁶.

This bias is clearly linked to the fact that we discussed the indication of liver biopsy only in patients in whom the underlying liver diagnosis was insufficiently clear, from a clinical point of view. In addition, all patients were followed in Saint-Louis Hospital after allo-HSCT, even years after allo-HSCT, excluding the possibility that we missed late-onset liver disorders in patients. However, only a prospective cohort with pre-specified clinical criteria would allow answering what is the clinical impact of transjugular biopsy on patient management.

In our cohort, liver biopsies were efficient: only three of them (5.5%) were inconclusive. This result is similar to the Carreras et al. study, where 6% of biopsies were not conclusive,²⁵ but slightly better than in Shulman et al., Chahal et al. and Sucak et al. where, respectively, 11.7%²⁶, 21.7%³⁹ and 8.3%⁴⁴ of biopsies were inconclusive. This may be explained by the difference in biopsy size^{28,47}. Hence, in our study, median biopsy size was 19 mm [8-30], similar to Carreras et al., where it was 23 mm [8-46]²⁵. In the Shulman et al. study, the median number of portal areas was 2.6 [0-11], or 3.5 [0-11] according to the biopsy procedure,²⁶ whereas in our study, the median number of portal spaces was 10 [0–20].

Sixty-five percent of biopsies led to care modifications, whereas in large previously published cohorts biopsies provoked treatment modification in 37% to 48% of cases^{25,26,39}. Interestingly, in the study by Oshrine et al., there were about 18 pediatric liver biopsies, 12 of them (66%) led to care modifications⁴⁶. In our cohort, 13 biopsies revealed a diagnosis that had not been considered before procedure. Interestingly, 14 biopsies led us to distinguish between diagnoses that potentially entailed very different treatments, i.e. between hepatitis-like GvHD and viral hepatitis

(n=3), between SOS and cholestatic GvHD (n=2) or hepatitis-like GvHD (n=1), and even between relapse and another hypothesis (n=3).

Safety of these biopsies was excellent: no adverse event was reported. This could be explained by the majority of transjugular liver biopsies, which are known to induce few complications⁴⁷. No major complications occurred (i.e. cardiac dysrhythmia, peritoneal bleeding, biliary fistula, hepatic artery aneurysm, or pneumothorax). This is consistent with previous reports using transjugular biopsies^{25,47}. The literature is controversial about liver biopsy safety after allo-HSCT. Indeed, some previous studies reported serious bleeding complications and procedure-related deaths²⁶. Chahal et al. reported 61 liver biopsies (50 after allogeneic HSCT and 11 after autologous HSCT, 27 transjugular biopsies, 29 percutaneous biopsies, and four laparoscopic biopsies) performed between 1982 and 2002. In this series, 26% of the patients suffered from complications after the procedure, including sub-capsular bleeding, and cardiac dysrhythmia³⁹. Similarly, Oshrine et al. reported 18 pediatric biopsies – 12 percutaneous and six transjugular. Four transjugular biopsies induced hemorrhage, and two children had to be admitted to intensive care units⁴⁶. By contrast, Maximova et al. performed a study focusing on a child's feeling during liver biopsy procedure, comparing hospitalization in a bone marrow transplantation unit or day surgery unit. In their study, percutaneous liver biopsies were quite safe, with only two major complications out of 68 biopsies (3%)⁴⁸.

To conclude, our study showed that liver biopsy is a safe and useful procedure to explore liver dysfunction after allo-HSCT and has a significant impact on patient management.

References

1. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-2101. doi:10.1056/NEJMoa1004383
2. McDonald GB. Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(2):341-352. doi:10.1016/j.beha.2005.11.008
3. Hogan WJ, Maris M, Storer B, et al. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*. 2004;103(1):78-84. doi:10.1182/blood-2003-04-1311
4. Sakai M, Strasser SI, Shulman HM, McDonald SJ, Schoch HG, McDonald GB. Severe hepatocellular injury after hematopoietic cell transplant: incidence, etiology and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(7):441-447.
5. Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch HG, McDonald GB. Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2005;41(2):345-352. doi:10.1002/hep.20529
6. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and Risk Factors for Early Hepatotoxicity and Its Impact on Survival in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(10):1589-1599. doi:10.1016/j.bbmt.2012.04.011
7. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(12):1347-1354. doi:10.1097/00042737-200412000-00019
8. McDonald GB. Hepatobiliary Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 Years On. *Hepatology*. 2010;51(4):1450-1460. doi:10.1002/hep.23533
9. Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):649-655. doi:10.1038/sj.bmt.1702532
10. Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev*. 2015;29(1):8-15. doi:10.1016/j.trre.2014.08.001
11. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-1550.

12. Chiba T, Yokosuka O, Kanda T, et al. Hepatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis: additional treatment with ursodeoxycholic acid. *Liver*. 2002;22(6):514–517.
13. Malik AH, Collins RH, Saboorian MH, Lee WM. Chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation presenting as an acute hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):588-590. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03563.x
14. Strasser S, Shulman H, Flowers M, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: Presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(6):1265-1271. doi:10.1053/jhep.2000.20067
15. Knapp AB, Crawford JM, Rapoport JM, Gollan JL. Cirrhosis as a consequence of graft-versus-host disease. *Gastroenterology*. 1987;92(2):513-519.
16. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood*. 1999;93(10):3259–3266.
17. Mohty M, Malard F, Abecassis 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):906-912. doi:10.1038/bmt.2016.130
18. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(3):403-409. doi:10.1038/bmt.2015.283
19. Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sogni P. Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). *Réanimation*. 2007;16(7-8):626-631. doi:10.1016/j.reaurg.2007.08.002
20. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*. 1984;4(1):116-122. doi:10.1002/hep.1840040121
21. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44(6):778-783.
22. Strasser SI, Shulman HM, McDonald GB. Cholestasis after hematopoietic cell transplantation. *Clin Liver Dis*. 1999;3(3):651-668, x.
23. Bertheau P, Hadengue A, Cazals-Hatem D, et al. Chronic cholestasis in patients after allogeneic bone marrow transplantation: several diseases are often associated. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(2):261-265.
24. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging Evaluation of Pulmonary and Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation¹. *RadioGraphics*. 2005;25(2):305-317. doi:10.1148/rg.252045037

25. Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11(1):21-26.
26. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation*. 1995;59(7):1015-1022.
27. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol*. 2007;47(2):284-294. doi:10.1016/j.jhep.2007.05.001
28. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut*. 2006;55(12):1789-1794. doi:10.1136/gut.2005.090415
29. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology*. 2011;258(3):660-671. doi:10.1148/radiol.10100025
30. Ahmed O, Ward TJ, Lungren MP, et al. Assessing the Risk of Hemorrhagic Complication following Transjugular Liver Biopsy in Bone Marrow Transplantation Recipients. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2016;27(4):551-557. doi:10.1016/j.jvir.2016.01.007
31. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500. doi:10.1056/NEJM200102153440706
32. Salomao M, Dorritie K, Mapara MY, Sepulveda A. Histopathology of Graft-vs-Host Disease of Gastrointestinal Tract and Liver: An Update. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(5):591-603. doi:10.1093/ajcp/aqw050
33. Stiff J, Baba HA, Huber E, et al. Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch*. 2014;464(2):175-190. doi:10.1007/s00428-013-1528-8
34. Shulman HM, Sharma P, Amos D, Fenster LF, McDonald GB. A coded histologic study of hepatic graft-versus-host disease after human bone marrow transplantation. *Hepatology*. 1988;8(3):463-470.
35. Bernuau D, Gisselbrecht C, Devergie A, et al. Histological and ultrastructural appearance of the liver during graft-versus-host disease complicating bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1980;29(3):236-244.
36. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). 2016;7:11.
37. Krzywinski M, Schein J, Birol I, et al. Circos: an information aesthetic for comparative genomics. *Genome Res*. 2009;19(9):1639-1645. doi:10.1101/gr.092759.109

38. CNIL. Recherches dans le domaine de la santé : le nouveau chapitre IX est applicable | CNIL. <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-le-nouveau-chapitre-ix-est-applicable>. Accessed June 16, 2018.
39. Chahal P, Levy C, Litzow MR, Lindor KD. Utility of liver biopsy in bone marrow transplant patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):222-225. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04742.x
40. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, McGlave P, Kersey JH. Hepatic graft versus host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology Baltim Md*. 1984;4(1):123-130.
41. Nadolski G, Mondschein JI, Shlansky-Goldberg RD, et al. Diagnostic yield of transjugular liver biopsy samples to evaluate for infectious etiology of liver dysfunction in bone marrow transplant recipients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(2):471-475. doi:10.1007/s00270-013-0672-5
42. Kim B, Chung K, Sun H, et al. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(2):193-197. doi:10.1038/sj.bmt.1702453
43. Ho G-T, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. :6.
44. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(7):461-467. doi:10.1038/bmt.2008.193
45. Ali S, Pimentel JD, Muñoz J, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(5):532-538. doi:10.5858/arpa.2011-0190-OA
46. Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(3):e92-97. doi:10.1097/MPH.0b013e3182025236
47. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini J-P, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(1):11-15. doi:10.1016/j.diii.2013.08.009
48. Maximova N, Gregori M, Barbieri F, Pizzol A, Sonzogni A. Safety and utility of percutaneous liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant pediatric recipients: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016;16:590. doi:10.1186/s12885-016-2603-8

Table 1: Patients, disease and transplant characteristics (n=45)

Sex ratio (M/F)	1.6 (28/17)
Age before allo-HSCT, median (range) – years	33 (6 – 66)
Number of patients with:	
– 1 biopsy	37
– 2 biopsies	7
– 3 biopsies	1
Initial disease	
– Acute lymphoblastic leukemia	6
– Acute myelogenous leukemia	10
– Myelodysplastic syndrome	9
– Lymphoma	8
– Aplastic anemia	1
– Constitutional bone marrow failure	4
– Hemoglobinopathy	1
– Myeloproliferative neoplasm	5
– Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	1
Disease status before allo-HSCT	
– Not previously treated*	6
– Stable or progressive disease**	14
– Partial remission	8
– Complete remission	17
Performance status before allo-HSCT (N/A = 4)	
– 0	25
– 1	12
– 2	4
Conditioning regimen	
– Myeloablative conditioning	19
– Reduced intensity conditioning	26
Donor type	
– Matched related donor	18
– Matched unrelated donor	19
– Mismatched unrelated donor	3
– Haplo-identical donor	3
– Cord blood units	2
Stem cell source	
– Peripheral blood stem cells	29
– Bone marrow	14
– Cord blood	2
Donor sex (N/A = 5)	
– Male	22
– Female	18
GvHD prophylaxis	
– CsA	2
– CsA + MMF	21
– CsA + MTX	18
– CsA + MMF + EDX after allo-HSCT	1
– Tacrolimus + MMF + EDX after allo-HSCT	1
– Rapamycin + MMF + EDX after allo-HSCT	1
– Methylprednisolone	1
* Constitutional bone marrow failure (n=4), aplastic anemia (n=1) and hemoglobinopathy (n=1)	
** Myelodysplastic syndrome (n=7), myeloproliferative neoplasm (n=5), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (n=1) and acute myelogenous leukemia (n=1).	

Abbreviations: CsA = Cyclosporine A, EDX = Cyclophosphamide, GvHD = Graft versus Host Disease, HLA = Human Leukocyte Antigen, HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation, MMF = Mycophenolate Mofetil, MTX = Methotrexate, N/A = not available.

Table 2: Liver anomalies before allo-HSCT (patients, n=45)

Liver disease before HSCT	
– Yes	3
– No	42
History of viral hepatitis before allo-HSCT	
– HBV (N/A = 1)	
○ HBs Ag	0
○ Antibodies anti-HbC +	5
○ Antibodies anti-HbC -	39
– Anti-HCV Ab (N/A = 1)	0
History of alcoholic intoxication before allo-HSCT	
– No	45
– Yes	0
Baseline liver functional tests before allo-HSCT	
– Serum ALT (N/A = 4)	
○ Normal serum ALT	30
○ Increased serum ALT < 3 N	7
○ Increased serum ALT 3 – 10 N	4
○ Increased serum ALT > 10 N	0
– Serum total bilirubin (N/A = 4)	
○ Increased serum total bilirubin ≥ 15 µmol/l	1
○ Serum total bilirubin < 15 µmol/l	40
▪ With ALP ≥ 2 ULN	8
▪ With ALP < 2 ULN and gGT ≥ 2 ULN	0
▪ With ALP < 2 ULN and gGT < 2 ULN	32
Ferritin blood level (µg/L), median (range)	1,233 (186–8,736)

Abbreviations: ALP = Alkaline phosphatase, ALT = Alanine amino-transferase, gGT = Gamma glutamine transferase, HBV = Hepatitis B virus, HCV = Hepatitis C virus, HSCT = Hematopoietic stem cell transplantation, N/A = not available.

Table 3: Liver anomalies at time of liver biopsy (n=54)

Serum total bilirubin	
– Increased serum total bilirubin $\geq 15 \mu\text{mol/l}$	36
– Total bilirubin $< 15 \mu\text{mol/l}$	18
○With ALP ≥ 2 ULN	8
○With ALP < 2 ULN and gGT ≥ 2 ULN	9
○With ALP < 2 ULN and gGT < 2 ULN	1
Serum ALT	
– Normal serum ALT	8
– Increased serum ALT < 3 ULN	9
– Increased serum ALT between 3 and 10 ULN	20
– Increased serum ALT ≥ 10 ULN	17
Serum albumin (g/L), median (range), N/A = 8	33.5 (20 – 45)
Auto-antibodies , N/A = 26	
– Anti-nuclear antibodies	3
– Anti-smooth muscle antibodies	2
– Negative	14
Viral replication (detectable viral load with PCR), N/A = 5	
– None	30
– Cytomegalovirus	13
– Epstein-Barr virus	8
– Adenovirus	1
– Varicella zoster virus	1
– Human herpes virus 6	1
– Hepatic B virus	1
– Hepatic A virus	1

Abbreviations: ALP = Alkaline phosphatase, ALT = Alanine amino-transferase, gGT = Gamma glutamine transferase, N/A = Not available, PCR = Polymerase chain reaction.

Table 4: Hemostasis parameters at time of liver biopsy (n=54)

	Trans-jugular biopsy (n=47)	Percutaneous biopsy (n=7)	Total (n=54)
Prothrombin time (%) , median (range), N/A = 5	95 (43 – 149)	81 (69 – 118)	94 (43 – 149)
Fibrinogen (g/l) , median (range), N/A = 14	2,98 (0,86 – 5,9)	5,23 (1,06 – 7,4)	3.5 (0.86 – 7.4)
Platelet count			
– Platelets ≥ 100G/L	24	4	28
– Platelets = [50 – 100] G/L	9	1	10
– Platelets = [20 – 50] G/L	6	1	7
– Platelets < 20G/L	8	1	9
Platelet transfusion			
– Need of platelet transfusion before liver biopsy	14	2	16
– Poor platelet transfusion efficiency	5	0	5
Treatment inducing hemostasis modifications			
– Anticoagulation use	1	0	1
– Antiplatelet therapy	0	0	0

FIGURE LEGENDS

Supplementary Figure 1: Histological diagnosis. Associated diagnosis represented as a Circus Plot. In the outer track, biopsies are classified according to their principal diagnosis. In this track, percentages correspond to the association of one principal diagnosis to other diagnoses. In the inner track, biopsies are classified according to all the histological features that they present. Numbers correspond to number of biopsies presenting one diagnosis. Colored strips link all diagnoses described per biopsy.

Abbreviation: DILI = Drug Induced Liver Injury, GvHD = Graft versus Host Disease, NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis, NRH = Nodular Regenerative Hyperplasia, SOS = Sinusoidal Obstruction Syndrome.

ACCEPTED MANUSCRIPT

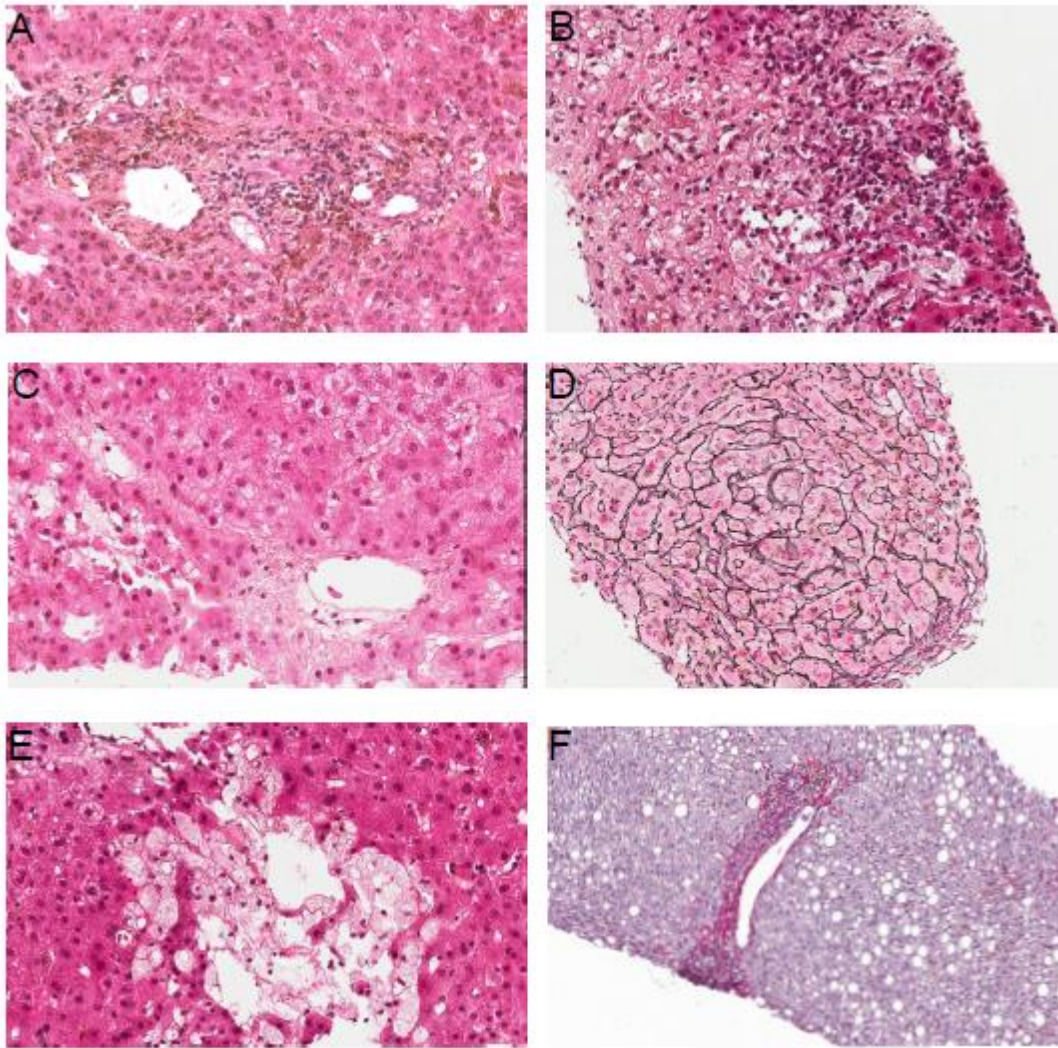


Figure 1: Histological features. (A) Cholestatic graft versus host disease: cholestasis with bile duct damage, major ductopenia and portal inflammation (HE, x20). (B) Hepatitis-like GvHD: lobular inflammation with plasma cells associated with lobular necrosis (HE, x15). (C) Sinusoidal obstruction syndrome: non-thrombotic narrowing of the lumen of small intrahepatic veins (HE, x15). (D) Nodular regenerative hyperplasia: regeneration nodules (Reticulin, x10). (E) Peliosis hepatis: sinusoidal destruction and multiple cystic spaces (HE, x15). (F) Non-alcoholic steatohepatitis: ballooning degeneration of hepatocytes (SH, x10).

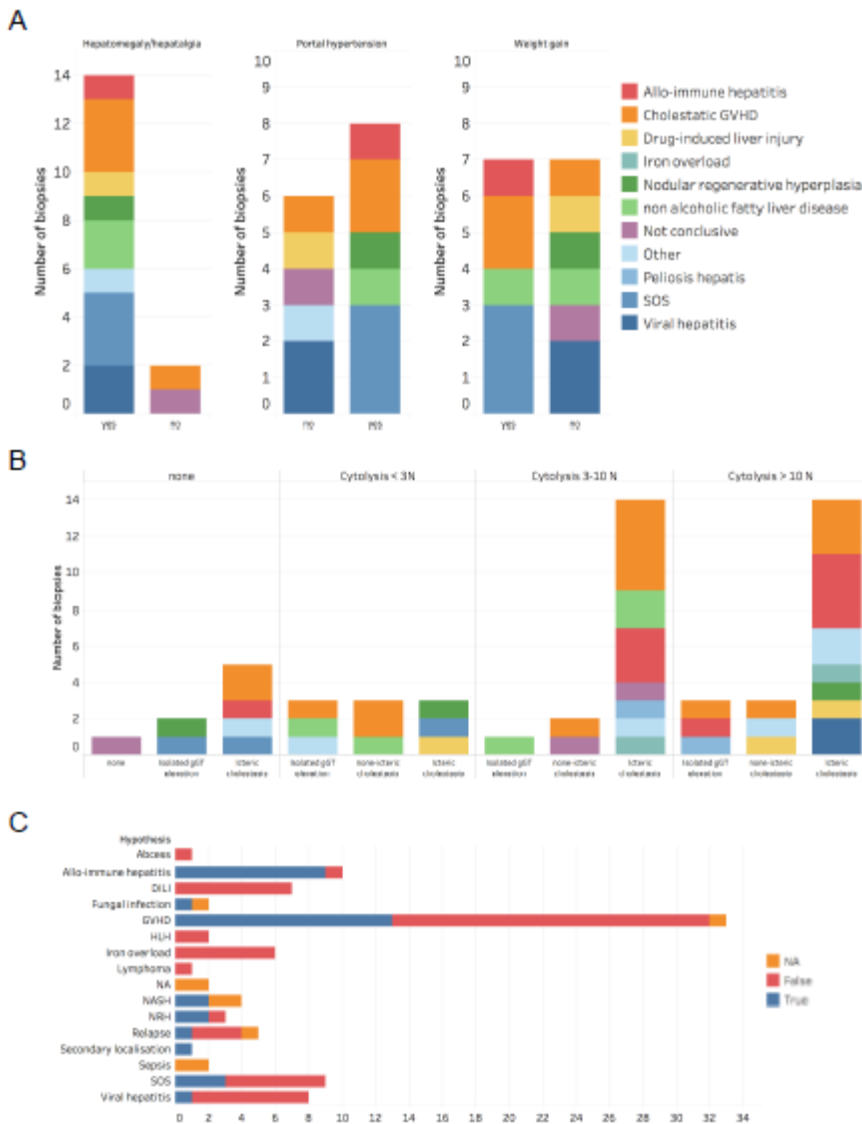


Figure 2: Association between clinic, laboratory, imaging and physician hypotheses before biopsy and principal histological results

(A) Association between clinical symptoms, imaging anomalies and histology for patients who had biopsies during the three first months after transplant. (B) Association between laboratory anomalies and histology. (C) Association between pre-biopsy physician hypotheses and histology.

Abbreviations: CJ = cholestatic jaundice, C = cholestasis, gGT = isolated-gGT augmentation, Ø = no anomalies, HLH = hemophagocytic lympho-histiocytosis, NASH = non-alcoholic steatohepatitis, NRH = nodular regenerative hyperplasia.

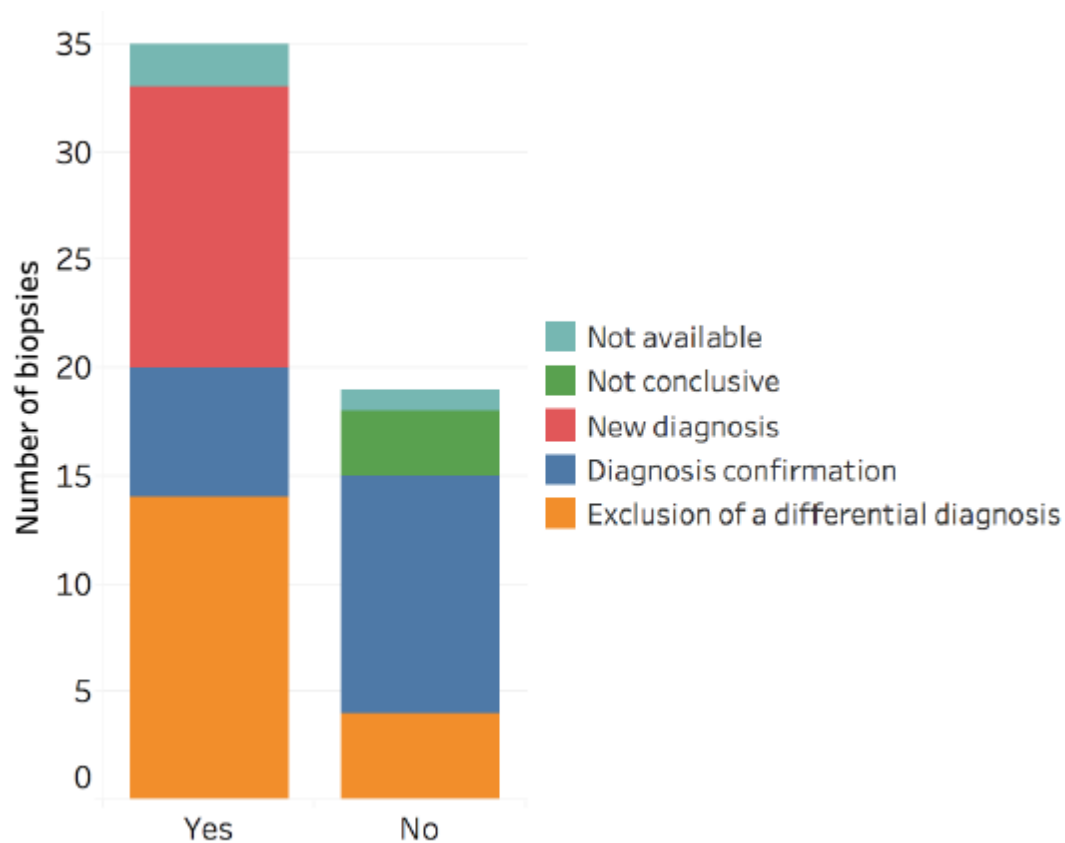


Figure 3: Care modifications after liver biopsy results

Patients' treatments were adapted after biopsies in 35 cases, while they were maintained after 19 biopsies. The histogram represents the biopsies' contribution to medical care decision.

Résumé

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais leur étiologie reste parfois difficile à identifier. Notre objectif était d'évaluer la sécurité et l'utilité des ponctions biopsies hépatiques (PBH) chez des patients allogreffés. Dans cette étude rétrospective mono-centrique, nous avons identifié 54 biopsies réalisées chez 45 patients entre juin 2005 et juillet 2017 après une allogreffe de CSH. Le délai médian entre l'allogreffe et la PBH était de 213 jours [7-8 642]. Sept PBH ont été réalisées par voie percutanée et 47 par voie trans-jugulaire. Aucun effet indésirable lié à la procédure n'a été rapporté. 94,5% des biopsies (51/54) ont permis d'obtenir un diagnostic histologique. Trente pourcents des biopsies ont permis le diagnostic de maladie du greffon contre l'hôte cholestéatique, 17% celui d'hépatite allo-immune, 5% celui de syndrome d'obstruction sinusoidale. Les données cliniques (hépatomégalie, hypertension portale, prise de poids), biologiques (cytolyse, cholestase, hyper-bilirubinémie, PCR virales sanguines et auto-anticorps) ou radiologiques ne permettaient pas de prédire le diagnostic histologique. Seules 34% des hypothèses pré-biopsies émises par les cliniciens ont été confirmées par l'histologie. La biopsie a modifié la prise en charge de 65% des patients : nouveau diagnostic (n=13), élimination de diagnostic différentiel (n=14), confirmation diagnostique (n=6). En conclusion, la réalisation d'une PBH pour explorer des anomalies du bilan hépatique post-allogreffe de CSH est une procédure sûre dont les résultats ont un impact significatif sur la prise en charge des patients allogreffés.

Mots clefs : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ponction biopsie hépatique, complications hépatiques post-allogreffe

Abstract

Liver blood tests abnormalities are common after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) but their cause often remains difficult to identify. Our objective was to evaluate the safety and utility of liver biopsy in patients who underwent allo-HSCT. In a retrospective single center cohort study, we reviewed all cases of patients who underwent liver biopsy between June 2005 and July 2017. During this period, 54 biopsies were performed in 45 patients; 38 patients underwent allo-HSCT for malignant and 7 for non-malignant hematological disorders. Median time between allo-HSCT and liver biopsy was 213 days. Seven biopsies were percutaneous and 47 transjugular. No adverse event related to the biopsy procedure occurred. Graft versus host disease was histologically demonstrated in 16 biopsies (30%), and sinusoidal obstruction syndrome in 3 (5%). Association between clinical, laboratory, imaging and pathological features was poor. Only 34% of physicians' pre-biopsy hypotheses were confirmed by pathological findings. Patient management was influenced by liver biopsy results in 65% of the cases, allowing to identify a new diagnosis (n=13), ruled out a differential diagnosis (n=14) or confirmed the main hypothesis (n=6). In conclusion, liver biopsy is a safe and useful technique to investigate liver blood test abnormalities following allo-HSCT.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, liver biopsy, liver complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation