

## Les complications hépatiques

L'infiltration néoplasique, les infections, les traitements, la maladie veino-occlusive et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) dans les greffes de moelle osseuse (1) peuvent entraîner une défaillance hépatique chez le patient cancéreux, en plus d'éventuelles affections associées comme une cirrhose hépatique.

### 1. Infiltration néoplasique hépatique

Elle représente moins de 1% des insuffisances hépatiques aiguës, même si le foie est très souvent le siège de métastases en fin de vie (2). Des faillites hépatiques par atteinte diffuse d'évolution très rapide ont été décrites tant pour les tumeurs solides (3,4) que pour les hémopathies malignes (5–7). Ces infiltrations hépatiques massives, mal diagnostiquées par l'imagerie, s'accompagnent souvent d'une acidose lactique avec une nette augmentation de la consommation d'oxygène dans le territoire splanchnique, suggérant un hypermétabolisme régional (8). Seul le traitement anticancéreux peut permettre de contrôler la situation, le pronostic étant très mauvais avec souvent décès endéans les 10 jours.

A côté de ces infiltrations diffuses, on observera plus souvent des épisodes de décompensation aiguë d'un foie métastatique à la suite d'une hémorragie gastro-intestinale, d'un traitement sédatif ou analgésique, d'infections, de surcharge protéique, de déshydratation, de constipation ... comme dans toute maladie hépatique chronique.

### 2. Causes infectieuses

C'est surtout dans le contexte des hémopathies malignes que seront surtout observées des insuffisances hépatiques d'origine infectieuse, principalement virales et infectieuses. Les principaux virus incriminés sont ceux des hépatites B (9–12) et C (13,14) mais cytomégalovirus, adénovirus, herpès simplex, herpès zoster, herpès virus 6, virus d'Epstein-Barr (EBV) et parvovirus B19 sont parfois rencontrés dans le contexte d'une transplantation de moelle. Le rituximab facilite la réactivation de l'hépatite B (12,15).

L'EBV peut être responsable d'une hépatite modérée associée à un syndrome lymphoprolifératif post-greffe. Le tableau consiste en fièvre, anorexie, douleurs abdominales et adénopathies disséminées, avec souvent une importante hépatosplénomégalie. Le diagnostic se basera sur une PCR quantitative et l'histologie. Le traitement consistera en l'injection de lymphocytes du donneur et en une immunothérapie par anticorps anti-CD20 (rituximab). En cas d'échec et de forme tumorale, on recourra à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie, transplantations) augmentent les risques de répllication virale dans les hépatites B et C chroniques. Les conséquences principales seront : une réactivation virale avec risque d'hépatite fulminante B ; une hépatite de restauration immunitaire en cas d'hépatite B ou C après arrêt de la chimiothérapie ou des corticoïdes, avec risque d'exacerbation sévère, voire de forme (sub)fulminante ; une fibrose hépatique cholestasiant en cas de traitement immunosuppresseur dans le cadre de transplantation d'organe. Il conviendra donc de dépister systématiquement les hépatites asymptomatiques par des sérologies et d'envisager un traitement préventif en cas d'hépatite de restauration immune chez les porteurs chroniques (adéfovir ou lamivudine si AgHBs+).

Les agents fongiques, dans le contexte d'une neutropénie prolongée ou d'une greffe de moelle, peuvent induire une candidiase hépatosplénique avec un tableau fébrile et une dégradation de

l'état général ne répondant pas à l'antibiothérapie antibactérienne (16,17) et avec une altération notable des tests hépatiques de type cholestatique. La RMN semble supérieure aux autres techniques d'imagerie pour le diagnostic qui ne pourra cependant être affirmé que par une biopsie hépatique.

### 3. Toxicités médicamenteuses

Les agents cytotoxiques, s'ils entraînent relativement souvent de petites altérations des tests hépatiques, sont rarement la cause d'une défaillance hépatique aiguë (18). Les agents responsables de cette complication – quelques cas décrits par médicaments – sont le cyclophosphamide, la cytarabine, l'étoposide, la dacarbazine, le pémétréxed, le flutamide et l'interféron  $\alpha$ -2 (19). Les thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase) donnent souvent de la cytolyse hépatique. Les inhibiteurs de points de contrôle peuvent être à l'origine d'hépatites auto-immunes potentiellement très graves pour lesquelles des règles ont été proposées (20,21). D'autres substances, souvent prescrites chez le cancéreux, peuvent être en cause comme le paracétamol, certains antibiotiques (cotrimoxazole, isoniazide, rifampicine, fluconazole), la cyclosporine (22). En cas de comorbidité hépatique, il conviendra d'adapter les doses, voire de ne pas utiliser certains agents anticancéreux (23).

### 4. La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

Dans sa forme aiguë, la GVHD donne un tableau d'hépatite avec ictère. Le diagnostic différentiel devra se faire avec la VOD, des toxicités médicamenteuses et des infections surtout virales. Il sera aidé par le contexte clinique et éventuellement par une biopsie hépatique. Dans sa forme chronique, la GVHD peut donner une cirrhose biliaire secondaire (24,25).

### 5. La maladie veino-occlusive hépatique

Appelée VOD pour "veno-occlusive disease", elle résulte de l'oblitération fibreuse des veines sus-hépatiques (centrolobulaires et suslobulaires) causant une obstruction postsinusoïdale et une hypertension portale intrahépatique (26,27). Le tableau clinique évocateur repose sur le trépied suivant : prise de poids avec développement d'ascite, ictère avec augmentation de la bilirubinémie et hépatomégalie douloureuse. Elle peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale avec défaillances rénale et cardio-pulmonaire (28). Son pronostic est réservé. Bien qu'elle puisse s'observer après de simples chimiothérapies, elle débute le plus souvent dans les 15 jours suivant l'administration d'une chimiothérapie intensive et d'un régime de conditionnement d'une allogreffe de moelle osseuse.

La VOD résulte d'une toxicité endothéliale du traitement. Il donne des dépôts de fibrinogène et de facteur VIII avec occlusion et sclérose veineuse fibreuse progressive dans les sinusoides et nécrose hépatocellulaire responsable d'une défaillance hépatique. Elle s'accompagne d'un état procoagulant avec notamment baisse des taux d'antithrombine III et de protéine C et augmentation du taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène ainsi qu'avec absence de rendement des transfusions plaquettaires. La survenue d'une GVHD avec libération de cytokines peut aggraver le tableau.

Le diagnostic différentiel devra se faire avec d'autres causes d'atteinte hépatique : GVHD, alimentation parentérale, hépatite médicamenteuse, hépatites virales, candidoses hépatiques, sepsis, insuffisance cardiaque droite. Le diagnostic formel sera posé par biopsie hépatique par voie transjugulaire (29,30), approche qui permettra également de mesurer le gradient de pression hépatique, supérieur à 10 mm Hg en cas d'hypertension portale et facteur pronostic (31).

Le traitement (32) sera surtout préventif et reposera sur l'administration de petites doses iv d'héparine (100 U/kg iv continu) (33), de prostaglandine E1 (0,3 µg/kg/h) (34) ou d'acide ursodéoxycholique (UDCA ; 600 à 900 mg/j po). En présence d'une VOD avérée, l'approche thérapeutique ne peut être que symptomatique comme pour les autres causes d'insuffisance hépatique aiguë. Des succès anecdotiques ont été rapportés avec le rtPA (35), la prostaglandine E1 (36), le défibrotide (37–40), le placement d'un shunt par prothèse portosystémique intrahépatique (TIPS) (41) mais ces traitements ne peuvent actuellement être recommandés hors essai, vu leurs complications sévères potentielles.

## Références

1. Liatsos C, Mehta AB, Potter M, Burroughs AK. The hepatologist in the haematologists' camp. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113(0007-1048):567–78.
2. Smith BC, James OF. The failing malignant liver. *Gut.* 1998 Apr;42(0017-5749):454–5.
3. Di Romana S, Hamels J, Brohee D, Vanhaeverbeek M. Faillite hépatique fulminante d'origine néoplasique. *RevMed Brux.* 1993 Jun;14(0035-3639):183–6.
4. McGuire BM, Cherwitz DL, Rabe KM, Ho SB. Small-cell carcinoma of the lung manifesting as acute hepatic failure. *Mayo Clin Proc.* 1997 Feb;72(0025-6196):133–9.
5. Evans MA, Gastineau DA, Ludwig J. Relapsing hairy cell leukemia presenting as fulminant hepatitis. *Am J Med.* 1992 Feb;92(0002-9343):209–12.
6. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut.* 1998 Apr;42(0017-5749):576–80.
7. Shetty S, Holt AP, Syn WK, Fox CP, Gunson B, Neil D, et al. Haematological malignancies presenting with acute liver injury: a single-centre experience. *QJM.* 2008 Dec;101(1460–2393 (Electronic)):949–53.
8. Dahn MS, Lange MP, Kosir MA. Splanchnic metabolism associated with liver metastasis. *Intensive Care Med.* 1995 Apr;21(0342-4642):352–5.
9. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol.* 2016 Dec;27(12):2172–84.
10. Cooksley WG, McIvor CA. Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation. *BiomedPharmacother.* 1995;49(0753-3322):117–24.
11. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167–85.
12. Seto W-K, Chan TSY, Hwang Y-Y, Wong DK-H, Fung J, Liu KS-H, et al. Hepatitis B Reactivation in Patients With Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3736–43.

13. Locasciulli A, Bacigalupo A, VanLint MT, Cavalletto D, Pontisso P, Testa M, et al. Hepatitis C virus infection and liver failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 1995 Sep;16(0268-3369):407–11.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):245–64.
15. Evens AM, Jovanovic BD, Su Y-C, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011 May 1;22(5):1170–80.
16. Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin InfectDis.* 1997 Mar;24(1058–4838):375–80.
17. Rossetti F, Brawner DL, Bowden R, Meyer WG, Schoch HG, Fisher L, et al. Fungal liver infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy, predisposing factors, and clinical features. *Clin InfectDis.* 1995 Apr;20(1058–4838):801–11.
18. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1):50–67.
19. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001;6(1083–7159):162–76.
20. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015 Sep 14;mdv383.
21. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016 Mar;44:51–60.
22. Kowdley KV, Keeffe EB. Hepatotoxicity of transplant immunosuppressive agents. *GastroenterolClin North Am.* 1995 Dec;24(0889-8553):991–1001.
23. Sculier JP, Botta I, Bucalau AM, Compagnie M, Eskenazi A, Fischler R, et al. Medical anticancer treatment of lung cancer associated with comorbidities: a review. *Lung Cancer.* 2015 Mar;87(1872–8332 (Electronic)):241–8.
24. Knapp AB, Crawford JM, Rapoport JM, Gollan JL. Cirrhosis as a consequence of graft-versus-host disease. *Gastroenterology.* 1987 Feb;92(0016-5085):513–9.
25. Stechschulte DJ Jr, Fishback JL, Emami A, Bhatia P. Secondary biliary cirrhosis as a consequence of graft-versus-host disease. *Gastroenterology.* 1990 Jan;98(0016-5085):223–5.
26. Rollins BJ. Hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med.* 1986 Aug;81(0002-9343):297–306.
27. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood.* 1995 Jun 1;85(0006-4971):3005–20.
28. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15;118(0003-4819):255–67.

29. 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*. 1995 Apr 15;59(0041-1337):1015–22.
30. Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transpl*. 1993 Jan;11(0268-3369):21–6.
31. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Bennaceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation*. 2002 Jul 15;74(0041–1337 (Print)):60–6.
32. Wallhult E, Kenyon M, Liptrott S, Mank A, Ní Chonghaile M, Babic A, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98(4):322–9.
33. 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*. 1992 Jun 1;79(0006-4971):2834–40.
34. Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML, Devergie A, Traineau R, Bourdeau-Esperou H, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1990 Mar;74(0007-1048):277–81.
35. Espigado I, Rodriguez JM, Parody R, Carmona M, Digon J, Olloqui E. Reversal of severe hepatic veno-occlusive disease by combined plasma exchange and rt-PA treatment. *Bone Marrow Transpl*. 1995 Aug;16(0268-3369):313–6.
36. Sculier JP, Bron D. Traitement par prostaglandine E1 d'une suspicion de maladie venoocclusive épatique chez une patiente leucémique. *RevMed Brux*. 1988 Oct;9(0035-3639):398–400.
37. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transpl*. 2004 Mar;33(0268-3369):673.
38. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood*. 1998 Aug 1;92(0006-4971):737–44.
39. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol*. 2000 Dec;111(0007-1048):1122–9.
40. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Apr;379(9823):1301–9.
41. Levy V, Azoulay D, Rio B, Vincent F, Rabbat A, Hunault M, et al. Successful treatment of severe hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation by

transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). Bone Marrow Transpl. 1996 Aug;18(0268-3369):443-5.