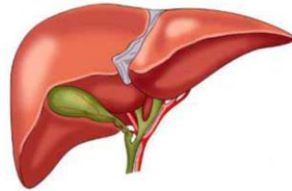


Les atteintes hépatiques de la drépanocytose

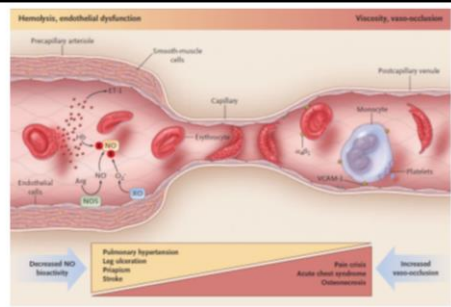


Lorraine BLAISE
DES Hépto-gastro-entérologie

Par cette présentation nous allons commenter les différentes atteintes hépatiques décrites dans la littérature, et compléter par les résultats de notre étude rétrospective faite sur des patients suivis à Mondor.

Physiopathologie et épidémiologie

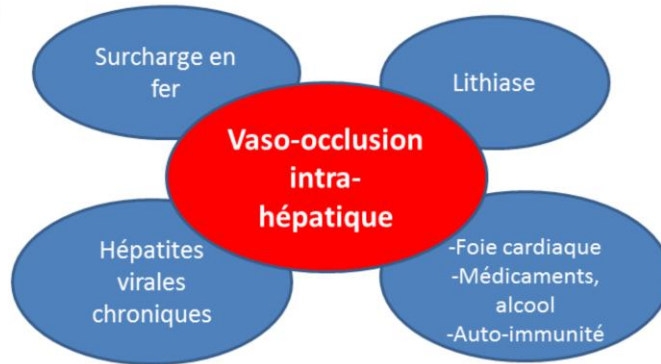
- Maladie génétique systémique
- 2 mécanismes intriqués :
 - Hémolyse chronique
 - Vaso-occlusion / falciformation : crise vaso-occlusive
- Fréquente et grave
 - 120 M de porteurs dans le monde
 - 1^{ère} maladie génétique en France
 - Âge médian au décès : 34-42 ans (Ho), 38-48 ans (Fe)
 - Platt et al, NEJM 1994, BEH 2012
- Mortalité liée à l'atteinte hépatique :
 - Cirrhose décompensée ou hépatite aigue : 6 à 11 %
 - Darbari et al, Am J Haematol 2006: **11** %, Hamideh 2013: **6,5** %, Perrone et al, 2002: **11** % des décès (cirrhoses), Ngo et al, AAH 2014: **6** % (dont 4% cirrhoses)



La drépanocytose est une maladie génétique, liée à la mutation de la chaîne β de l'hémoglobine A, entraînant la formation d'une hémoglobine anormale : HbS. C'est la maladie génétique la plus fréquente en France avec une incidence de 1/450 nouveau nés dépistés. On estime à 20000 le nombre de patients atteints en 2020 en France. Elle peut toucher tous les organes, avec des atteintes aiguës et chroniques. La manifestation la plus commune est la crise vaso-occlusive osseuse. Les facteurs déclenchant sont multiples : hypoxie, hyperthermie, infections, stress... Les atteintes ont une place non négligeable dans la mortalité des drépanocytaires, évaluée entre 6 à 11 % selon les études.

Revue de la littérature

- L'atteinte hépatique est le plus souvent multifactorielle



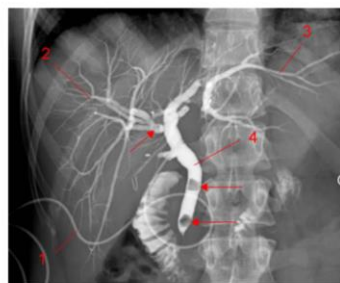
- Berry et al, *Clin Gastro Hepatol* 2007

Les facteurs entrant en jeu dans l'atteinte hépatique d'un patient drépanocytaire sont souvent multiples et peuvent faire intervenir : de la vaso-occlusion des capillaires sinusoides hépatiques, des lithiases, de la surcharge en fer, les hépatites virales chroniques et tous les autres facteurs d'hépatopathie connus.

La revue de la littérature sur le sujet permet d'isoler un certain nombre de manifestations, secondaires à l'hémolyse chronique comme la lithiase, ou la vaso-occlusion, comme la CVO intra-hépatique.

Lithiase biliaire pigmentaire

- Incidence lithiase vésiculaire : **58 % SS, 17 % SC**
- Incidence lithiase VBP : 18-30 %
- **Indication à une cholecystectomie si lithiase symptomatique**
- Récidive post-cholecystectomie : 20 % (VBEH / VBIH)



- Issa et al, *World J Gastroenterol*, 2009, Bond et al, *Br Med J*, 1987

La lithiase est une conséquence de l'hémolyse chronique. Il s'agit de calculs pigmentaires (20% du total des calculs biliaires, 80% étant des calculs cholestéroliques). C'est une complication très fréquente de la drépanocytose, avec une incidence proche de 60 % chez les patients homozygotes SS. Une cholecystectomie par voie laparoscopique est formellement indiquée en cas de lithiase symptomatique.

Crise vaso-occlusive hépatique

- ≈10 % des patients drépanocytaires?
- Clinique : Contemporaine ou non d'une CVO osseuse, hépatomégalie modérée douloureuse, nausées, ictère
- Biologie : Hyperleucocytose, **cytolyse et/ou cholestase**
 - **ALAT** < 300 (7N)
 - Bilirubine <200µmol/L
 - Pas d'insuffisance hépato-cellulaire
- **Résolution spontanée** sous traitement symptomatique
- Risque de récurrence important

• Banerjee , *Hepatology* 2001

Il s'agit de la 2^e complication aigue la plus fréquentes après la lithiase, secondaire à une falciformation dans les sinusoides hépatiques, responsable d'un tableau ' d'hépatite aigue.

Typiquement, dans une CVO hépatique simple la cytolyse et la cholestase sont modérées. La prise en charge est symptomatique comme les CVO osseuse : antalgiques, hyperhydratation, oxygénothérapie, alcalinisation, réchauffement...

Cholestase aigue intra-hépatique

- Clinique : **hépatomégalie, fièvre, ictère** majeur, encéphalopathie, syndrome hémorragique
- Biologie : Cytolyse > 20N, **Hyper-bilirubinémie > 200 µmol/L**, LDH > 1000 UI/L, **Insuffisance hépato-cellulaire**, Insuffisance rénale aigue
 - > **Mortalité 40%**
- Échanges transfusionnels en urgence
- Parfois nécessité transplantation hépatique en urgence

– Banerjee et al, *Hepatology* 2001, Brunetta et al, *Anemia* 2011

La variante sévère de la CVO hépatique est la cholestase aigue intra-hépatique, dénommée ainsi dans l'étude de Banerjee (en 2001). Elle se manifeste initialement comme une CVO hépatique, puis s'installe un tableau d'hépatite aigue sévère avec troubles de la coagulation, hyperbilirubinémie majeure, insuffisance rénale. Le traitement est la mise en place en urgence d'échanges transfusionnels intensifs, avec un objectif d'HbS < à 30%. La mortalité est estimée à 40% malgré la prise en charge intensive, la transplantation reste une option à discuter.

Séquestration hépatique

- Clinique : **Hépatomégalie majeure** aigue, douleur abdominale
- Biologie : **Anémie aigue**, thrombopénie, anomalies modérée des test hépatiques

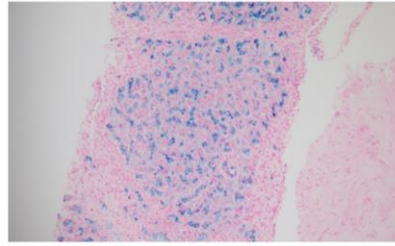
- Risque d'hypovolémie
- **Urgence** thérapeutique : échanges transfusionnels
- **Risque d'hyperviscosité majeure lors de la résolution de la séquestration**

• Staley et al, *Pediatr Annals* 2013, Norris et al, *Journal Nat Med Assoc* 2004

La séquestration hépatique est dûe à un afflux massif de globules rouges dans les vaisseaux, via une hyper-adhésion des globules rouges à l'endothélium. C'est un équivalent de la séquestration splénique qu'on voit chez l'enfant surtout. Le traitement est également basé sur les échanges transfusionnels, en évitant la transfusion simple en raison du risque d'hyperviscosité à la résolution de la séquestration.

Cirrhose

- **Incidence de 11-18 %**
- **Rôle majeur des cofacteurs**
- **Hémochromatose secondaire**
 - **Foie est le 1^{er} organe atteint**
 - Surcharge macrophagique puis hépatocytaire
 - Fibrose **réversible sous chélateurs**
- **Hépatite C chronique**
 - Incidence de 1 à 17 % selon les pays étudiés
 - Corrélié avec le nombre de culots transfusés



– Perronne et al, *Hematology J* 2002, Darbari et al, *Am J Hematology* 2006, Berry et al, *Clin Gastro Hepatol* 2007

La cirrhose est une complication classique décrite chez 11 % environ des patients drépanocytaires, la plupart des cas, elle est secondaire à une association de facteurs notamment l'hémochromatose transfusionnels et les hépatites virales (B et surtout C). Dans l'étude de Berry et al en 2007, 3 patients cirrhotiques n'ont pas d'autres cofacteurs/ La cirrhose serait donc la conséquence de l'hypoxie chronique responsable du développement de la fibrose péri-sinusoidale puis portale.

Diagnostic : biopsie hépatique ?

- **Pas de PBH par voie transpariétale en aigu !**
- **15 PBH : 5 hémorragies (36 %) dont 4 lors CVO aigue, 4 décès (28 %)**

- **PBH par voie trans-veineuse**
 - Si contexte évocateur d'une autre hépatopathie associée
 - Devant atteinte chronique

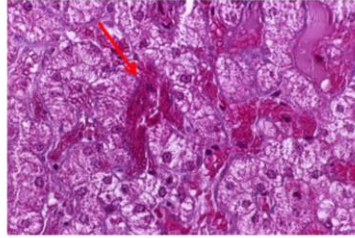
- Zakaria et al, *Blood* 2003

Surdosage fréquent en paracétamol

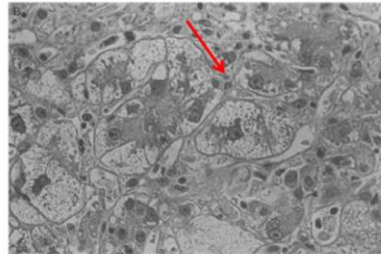
Saignement explicable par la congestion des sinusoides hépatiques gorgés d'hématies drépanocytaires

Histologie des CVO hépatiques

- **Dilatation et obstruction sinusoidale, amas d'hématies, fibrose péri-sinusoidale**
- Nécrose focale
- Ballonisation des hépatocytes
- Hémophagocytose cellules Küpffer
- Fibrose extensive, cirrhose
- Cholestase
- Lésions de régénération



ES. Zafrani



Omata et al, *Digest Dis Science* 1987

Qi l'on fait une biopsie hépatique à un patient en CVO aigue (pas conseillé), on retrouve une obstruction des sinusoides...g
Et ds les formes sévères: des lésions hépatocytes (ballonisation, comme sur cette biopsie), etc... Nécrose dans les formes sévères

Atteintes hépatiques sévères Etude rétrospective à Mondor 1992-2014

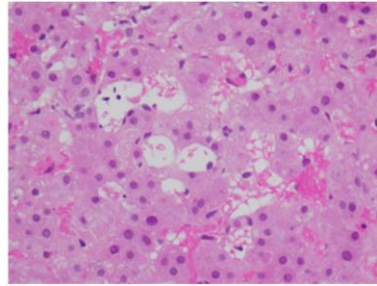


Méthodes

- Étude **rétrospective mono-centrique à Mondor**
 - Inclusion entre 1992 et 2014
 - Patients drépanocytaires (SS, SC ou S β thalassémie)
 - **Bilirubine totale > 200 μ mol/l**
 - Et/ou **GGT > 400 UI/l**
 - Et/ou **TP < 50 %**
- ET**
- **Examen anatomopathologique** disponible

Résultats

- 34 patients recensés
- **Atteinte aiguë inaugurale : 8 cas**
 - 5 crise vaso-occlusive grave
 - 3 hépatopathie auto-immunes
- **Atteinte cholestatique chronique : 7 cas**
 - 2 atteintes vasculaires pures
 - 5 hépatopathie plurifactorielles, dont 2 CSP
- **Cirrhose décompensée : 19 cas**
 - 4 cas de **cirrhose vasculaire pure**
 - 15 cirrheses multifactorielles dont 2 cas de vasculaire et auto-immune



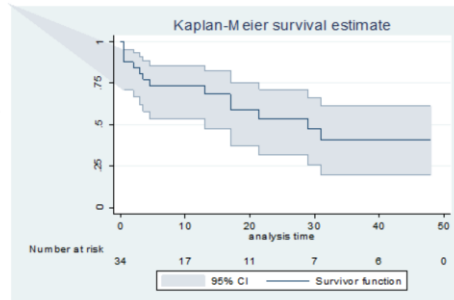
Nous avons isolé 3 groupes de patients, ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques communes. Ainsi 8 patients n'avaient pas d'antécédents d'anomalies du bilan hépatique et sont rentrés dans la maladie par une hépatite aiguë sévère d'emblée, parmi eux 3 avaient une hépatopathie auto-immune (cholangite auto-immune ou hépatite auto-immune).

Dans un 2^{ème} cas nous avons regroupé 7 patients évoluant sous la forme d'une cholestase chronique d'aggravation progressive, parmi eux 2 avaient une cholangite sclérosante primitive associée à des lésions vasculaires à l'histologie.

Enfin, 19 patients avaient une cirrhose décompensée, 4 patients n'avaient pas d'autre cause que la drépanocytose pour expliquer la cirrhose, et on relevait 2 cirrheses vasculaire et auto-immune.

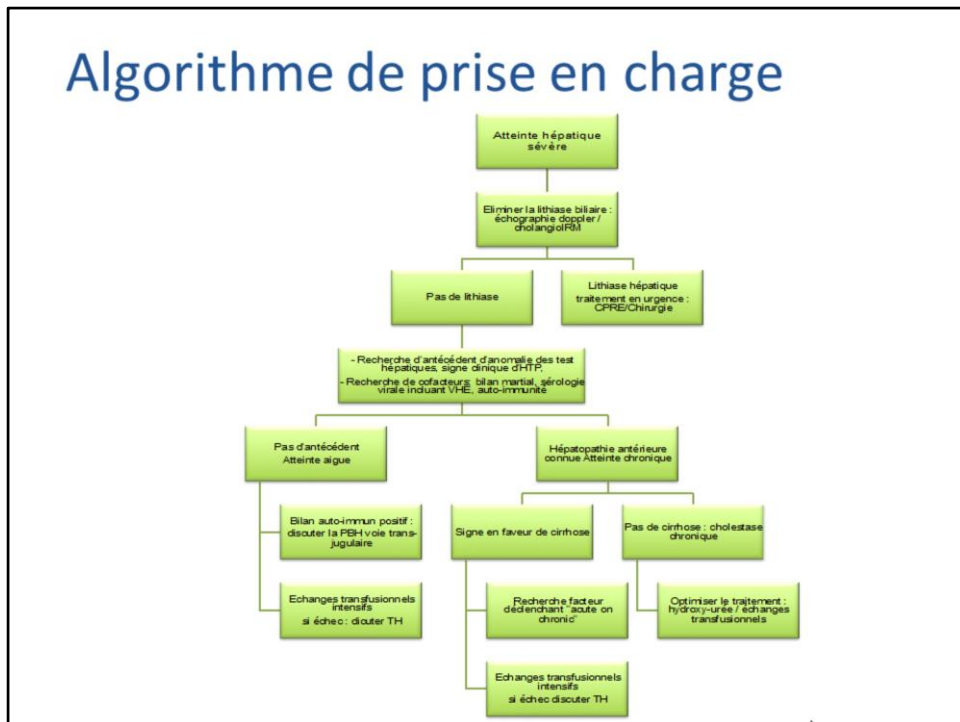
Prise en charge et évolution

- **Hématologique**
 - Echanges Transfusionnels : 27 patients (79 %)
 - Objectifs d'HbS < 30 %
 - Hydroxy-Urée : 17 patients (50 %)
- **Hépatologique**
 - MARS : 3 patients (9 %)
 - Transplantation hépatique : 15 patients (44 %)
- **Survie :**
 - Globale : 52 % à 2 ans
 - Post-transplantation : 58,7% à 2 ans



La prise en charge des patients est double : hématologique avec optimisation du traitement de la drépanocytose par hydroxyurée (objectifs 20 à 30 mg/kg selon la tolérance) et les échanges transfusionnels et hépatologiques avec traitement des cofacteurs et discuter la transplantation en cas d'échec des traitements précédents.

Algorithme de prise en charge



Nous proposons cet algorithme de prise en charge s'appliquant aux anomalies du bilan hépatique aigüe sévère ou chronique. Le bilan doit être exhaustif, pour ne pas méconnaître une hépatopathie auto-immune.

La prise en charge est basé sur une optimisation du traitement de la drépanocytose par hydroxyurée ou échanges transfusionnels, traitement des cofacteur associé éventuels par chélateurs du fer, traitement anti-viral ou immuno-supresseur. La transplantation doit être discutée en dernier recours.

Conclusions

- Atteintes hépatiques **graves**, le plus souvent **chroniques** et **multifactorielles**
- **Lésions vasculaires pures possibles**, certaines évoluant vers une cirrhose
- **Dépistage systématique** dans le bilan annuel des patients drépanocytaires
- **Bilan étiologique exhaustif** notamment pour dépister les maladies auto-immunes associées

La revue de la littérature et l'étude de Mondor montrent que ce sont des atteintes potentiellement graves, chez des patients fragiles, avec une évolution aiguë ou chronique parfois fatale.

Les lésions vasculaires pures existent (et peuvent même évoluer vers une cirrhose) mais sont minoritaires. Les co-facteurs prédominants sont l'hémochromatose secondaire et les hépatites virales secondaires. . Le foie doit faire partie du bilan annuel des patients drépanocytaires, et la biopsie par voie trans-jugulaire doit se discuter en cas de doute diagnostique notamment sur une hépatite auto-immune associée.