

**UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR DE MÉDECINE**

Année 2020

N°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES HEMATOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 :

Par

Pierre-Edouard DEBUREAUX

**Intérêt de l'élastographie pour le diagnostic des troubles
hépatiques précoces dans l'allogreffe :**

Une étude monocentrique de 146 patients

Dirigé par M. le Docteur David MICHONNEAU, MCU-PH

JURY

M. le Professeur Gérard SOCIE

Président du Jury

M. le Docteur David MICHONNEAU

Directeur de thèse

M. le Professeur Michael DARMON

Membre du jury

M. le Professeur Éric DE KERVILER

Membre du jury

M. le Professeur Pierre-Emmanuel RAUTOU

Membre du jury



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'État 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.



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR DE MÉDECINE

Année 2020

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES HEMATOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 :

Par

Pierre-Edouard DEBUREAUX

**Intérêt de l'élastographie pour le diagnostic des troubles
hépatiques précoces dans l'allogreffe :**

Une étude monocentrique de 146 patients

Dirigé par M. le Docteur David MICHONNEAU, MCU-PH

JURY

M. le Professeur Gérard SOCIE	Président
M. le Docteur David MICHONNEAU	Directeur
M. le Professeur Michael DARMON	Membre du jury
M. le Professeur Éric DE KERVILER	Membre du jury
M. le Professeur Pierre-Emmanuel RAUTOU	Membre du jury

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur SOCIE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Hématologie)

Chef de service d'Hématologie Greffe, Hôpital Saint Louis

Vous m'avez fait confiance pour la réalisation de ce travail et je vous en remercie.

Vous m'avez fait bénéficier d'un enseignement de très haute qualité.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous prie de recevoir mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur DE KERVILER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Radiologie)

Chef de service de Radiologie, Hôpital Saint Louis

Vous m'avez fait l'honneur de votre enseignement lors de mon stage en Réanimation médicale où vous m'avez expliqué les gestes techniques de radiologie interventionnelle lors de la prise en charge des patients.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur DARMON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Réanimation médicale)

Vous m'avez fait l'honneur de votre enseignement et cela m'a permis d'aiguiser mon esprit critique et je vous en remercie.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir mes respectueux remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur RAUTOU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Hépatologie)

Vous m'avez fait l'honneur de votre enseignement et de votre réflexion lors des différents travaux de recherche réalisés sur les interactions entre l'hématologie et l'hépatologie.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir mes respectueux remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Docteur MICHONNEAU

Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier
(Hématologie)

Tu m'avais fait confiance pour ce sujet et je t'en remercie.

J'ai eu la chance de bénéficier de tes qualités d'enseignant et de médecin.

J'ai beaucoup apprécié ta rigueur dans l'élaboration de ce travail.

Je te prie de recevoir toute ma reconnaissance pour avoir dirigé cette thèse.

Au Professeur PEFFAULT DE LATOUR

Merci pour ton enseignement, ton compagnonnage et tes conseils qui m'ont permis de devenir un meilleur médecin et chercheur.

Au Docteur BOURRIER, au Docteur ZAGDANSKI et au Docteur DE BOUTINY

Merci de votre aide précieuse pour la réalisation de ce projet

Au Professeur HAIOUN et au Docteur DUPUIS

Merci de m'avoir donné l'envie de m'intéresser au foie dans l'hématologie.

Aux médecins que j'ai rencontré aux cours de mes études médicales

Merci de m'avoir transmis votre savoir et votre expérience.

Au personnel du service d'Hématologie Greffe de l'hôpital Saint Louis

Avec qui j'ai eu l'honneur de travailler.

A Stéphanie et Valérie

Merci pour votre disponibilité et votre aide pour la réalisation de ma thèse.

A Stéphanie, Mai-Thi, Léa, Paul et Alexandre

Depuis Amiens, merci pour votre amitié et votre soutien.

A Julien, Hélène, Martin, Nicolas, Alexis, Amira, Pedro et Natacha

Nous partageons la même passion. Merci pour votre soutien.

A ma mère,

Merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé dans ce que j'entreprenais. Merci d'avoir relu ma thèse.

A mon beau-père le Pr HAVET,

Merci de m'avoir transmis tes valeurs et ta passion de la médecine et de la recherche.

A mes sœurs,

Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci à tous ces souvenirs partagés et futurs.

A ma famille et mes amies,

Merci pour votre soutien tout à long de mes études.

Liste des abréviations

2D-SWE : Shearwave en 2D en temps réel
Ag : Antigène
ALAT : Alanine amino-transférase
Allo-CSH : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ARFI : acoustic radiation force impulse
ASAT : Aspartate amino-transférase
AU : acide ursodésoxycholique
AUC : Aire sous la courbe
Auto-CSH : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
CMV : Cytomégalovirus
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CS : Cellules sinusoïdales
CSH : Cellules souches hématopoïétiques
EBMT : European group for blood and marrow transplantation
EBV : Virus d'Epstein Barr
ET : élastographie transitionnelle
GGT : Gamma-glutamine transférase
GvH : Réaction du greffon contre l'hôte
GvT : Effet du Greffon contre la tumeur
HHV6 : Human herpes virus 6
HLA: Human leukocyte antigen
HSV : Herpes simplex virus
HVPG : Hepatic venous pressure gradient
IL-1 : Interleukine 1
IL-6 : Interleukine 6
MAC : Myeloablative conditioning
PAL : Phosphatase alcaline
PBH : Ponction biopsie hépatique
RIC : Reduce intensity conditioning
SAL : Sérum anti-lymphocytaire
SOS : Syndrome d'obstruction sinusoïdale
TEP-scanner : Tomographie par émission de position associé au scanner
TNF- α : Tumeur necrosis factor alpha
VHA : Virus de l'hépatite A
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VHE : Virus de l'hépatite E
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
VZV : Virus de la varicelle et du zona

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	3
REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	10
TABLE DES MATIERES	11
INTRODUCTION	13
1.1 L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES.....	15
1.1.1 <i>Historique</i>	15
1.1.2 <i>Indications actuelles de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</i>	22
1.2. TROUBLES HEPATIQUES POST-GREFFE.....	23
1.2.1 <i>Généralités</i>	23
1.2.2 <i>Evaluation hépatique pré-greffe</i>	24
1.3 DESCRIPTION DES PRINCIPALES COMPLICATIONS HEPATIQUES POST-GREFFE	27
1.3.1 <i>Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)</i>	27
1.3.1.1 <i>Historique</i>	27
1.3.1.2 <i>Physiopathologie</i>	30
1.3.1.3 <i>Diagnostic</i>	32
1.3.1.4 <i>Pronostic et traitement</i>	38
1.3.2 <i>La GvH aigüe hépatique</i>	43
1.3.3 <i>Toxicité médicamenteuse</i>	47
1.3.4 <i>Les causes infectieuses</i>	49
1.3.4.1 <i>Infection virale</i>	49
1.3.4.2 <i>Infection fongique</i>	50
1.3.4.3 <i>Cholangitis lenta et choc septique</i>	52
1.3.5 <i>Tumorale</i>	53
1.4 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES TROUBLES HEPATIQUES	55
1.5 L'ELASTOGRAPHIE TISSULAIRE	58
OBJECTIF DE L'ETUDE	61
MATERIELS ET METHODES	63
3.1 PATIENTS	63
3.2 PROCEDURE GLOBALE DE GREFFE	64
3.3 REALISATION TECHNIQUE DES ECHOGRAPHIES ET DE L'ELASTOGRAPHIE	65
3.4 DEFINITION DES TROUBLES HEPATIQUES	67
3.5 ANALYSES STATISTIQUES	69

RESULTATS	70
4.1 POPULATION ETUDIEE	70
4.2 INCIDENCE DES TROUBLES HEPATIQUES APRES L'ALLO-CSH	74
4.3 LES VALEURS D'ELASTOGRAPHIE PRE-GREFFE NE SONT PAS ASSOCIEES A LA SURVENUE DE TROUBLES HEPATIQUES EN POST-ALLO-CSH	77
4.4 LE DIAGNOSTIC DE SOS EST ASSOCIE A UNE ELEVATION DE L'ELASTOGRAPHIE PAR 2D-SHEARWAVE..	79
4.5 L'ELASTOGRAPHIE PAR 2D-SWE AMELIORE LA VALEUR PREDICTIVE POSITIVE DES SCORES DE DIAGNOSTIC DE SOS.....	82
DISCUSSION	92
5.1 IMPORTANCE DE LA MESURE INITIALE D'ELASTOGRAPHIE	93
5.2 COMPARAISON AUX ETUDES D'ELASTOGRAPHIE EN ALLO-CSH	93
5.3 PERFORMANCES DE L'ELASTOGRAPHIE POUR LE DIAGNOSTIC DE SOS.....	97
5.4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'ELEVATION DE MESURE DE L'ELASTOGRAPHIE	98
5.5 COMPARAISON ENTRE LES DEUX TECHNIQUES D'ELASTOGRAPHIE	100
5.6 LIMITES DE L'ETUDE	101
CONCLUSION.....	103
BIBLIOGRAPHIE	104
TABLE DES FIGURES	127
TABLE DES TABLEAUX.....	128
ANNEXE 1: ARTICLE PUBLIE DANS HAEMATOLOGICA.....	129
ABSTRACT	165

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est un traitement curatif des hémopathies malignes ou non malignes(1). La meilleure compréhension de son mode d'action a permis son utilisation chez un plus grand nombre de patients et dans un plus grand nombre d'indications.

Durant les deux dernières décennies, la survie globale en post-greffe s'est améliorée(2). Toutefois, la mortalité non liée à la rechute reste une cause majeure représentant actuellement 15 à 35% des décès(2). Les complications hépatobiliaires sont une cause importante de morbidité et de mortalité en post-greffe(3). Cela inclut la réaction du greffon versus hôte (GvH) hépatique, le syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS), les toxicités médicamenteuses, la cholangitis lente, les infiltrations malignes, la surcharge martiale et les obstructions des voies biliaires(3). L'élévation de la bilirubinémie ($> 68 \mu\text{mol/L}$) en post allogreffe est associée à une augmentation de la mortalité non liée à la rechute(4,5). Même si le taux d'hyperbilirubinémie a diminué avec l'adaptation du conditionnement, sa présence reste un facteur pronostique défavorable(2). L'une des difficultés de diagnostic des troubles hépatiques post-greffe est liée à une mauvaise corrélation clinico-bio-radiologique à l'origine de retards, voire d'erreurs diagnostiques(6). La ponction biopsie hépatique (PBH) est utile pour établir un diagnostic, mais elle a des limites en matière de faisabilité chez des patients fragiles et thrombopéniques(6). Ainsi, différents scores cliniques ont été développés pour faciliter le diagnostic de SOS en post-greffe(7–9). Pour différencier le SOS des autres complications hépatiques, ces scores cliniques manquent de spécificité et de sensibilité(10). Moins de la moitié des patients remplissant les critères cliniques

de SOS ont un diagnostic confirmé à la PBH(6). L'utilisation de score échographie-doppler a également été proposée pour améliorer ces critères cliniques(11,12). L'application de critères d'échographie-doppler est limitée par l'hétérogénéité et la non-reproductivité des mesures, ainsi que l'apparition tardive de certains signes radiologiques comme l'inversion du flux portal(10,13). Il n'y a actuellement pas de signe échographique spécifique capable de discriminer ces différentes complications hépatiques(10). La mesure d'élastographie du foie est utilisée de façon courante pour l'évaluation de la fibrose hépatique, de la cirrhose et de l'hypertension portale(14,15). Les données sur l'élastographie au cours de l'allo-CSH sont limitées.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt de mesures séquentielles d'élastographie hépatique pour le diagnostic précoce des complications hépatiques post allo-CSH.

Dans une première partie, nous développerons les avancées récentes de la prise en charge de l'allogreffe de CSH. Dans un second temps, nous présenterons les différents troubles hépatiques post-greffe, leurs caractéristiques et leur traitement. Puis, nous développerons les méthodes diagnostiques actuelles des troubles hépatiques post-greffe et leurs limites. Dans une dernière partie, nous expliquerons le principe de l'élastographie et les raisons de son intérêt potentiel dans le diagnostic précoce des atteintes hépatiques post-allogreffe.

1.1 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1.1.1 Historique

La première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) chez l'Homme a été réalisée pour le traitement d'une leucémie aigüe en 1957(16). Depuis cette première réalisation, elle a connu un essor important avec près de 400 000 allo-CSH réalisées dans le monde entre 1957 et 2012 (**Figure 1**)(17,18).

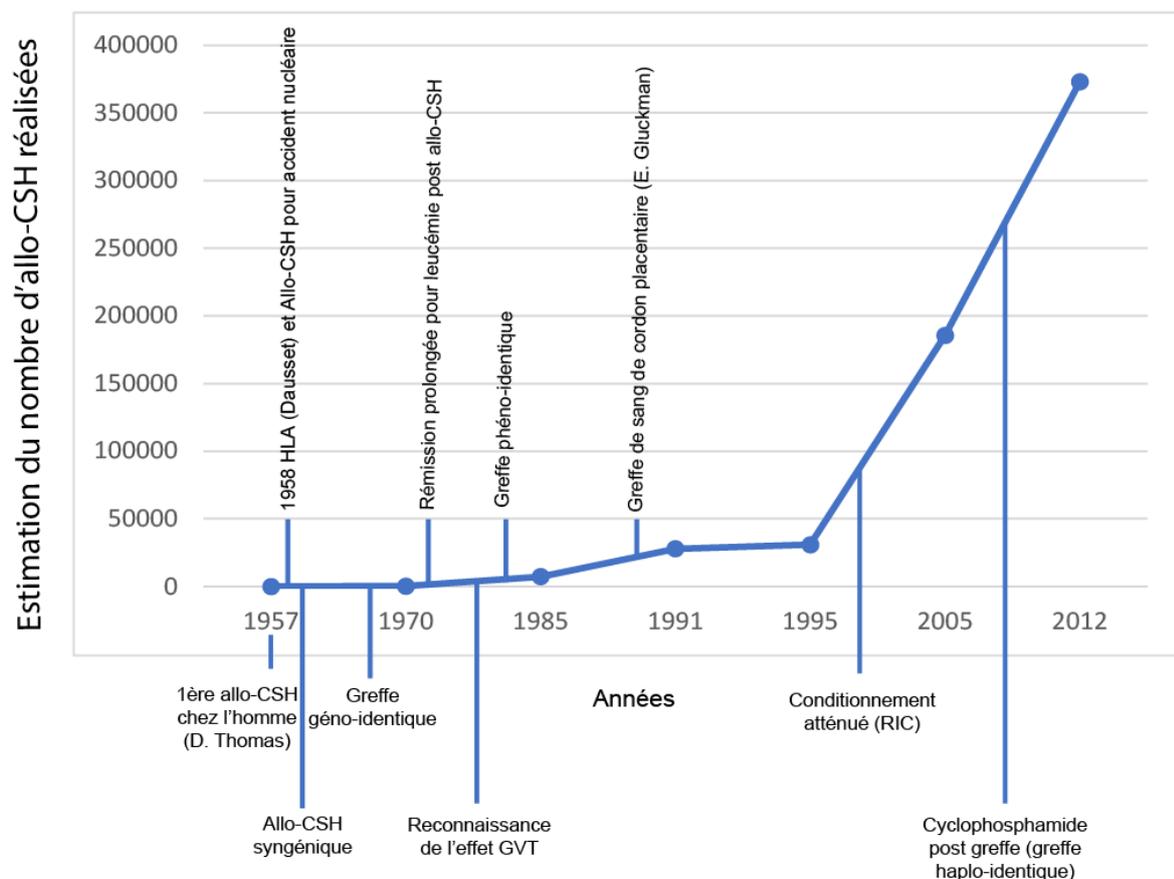


Figure 1. Historique et incidence de l'allogreffe de 1957 à nos jours

Allo-CSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, GVT : Réaction greffe versus tumeur, RIC : reduced-intensity conditioning

De nombreux obstacles à la réalisation de l'allo-CSH sont apparus au cours de son histoire(19) : l'âge du patient, la disponibilité du donneur, le rejet, les toxicités de la procédure (réaction du greffon contre l'hôte - GvH, infections) et le risque de rechute de la maladie hématologique. Aucun des six premiers patients allogreffés n'a survécu(16) et seulement 3 des 203 patients greffés entre 1957 et 1970 ont survécu, principalement en raison de rechutes et de la toxicité de la procédure, ce qui a failli mettre fin au développement de l'allo-CSH(20). Malgré les difficultés rencontrées, une meilleure compréhension du mode d'action de l'allo-CSH a permis son amélioration et son succès en tant que traitement des hémopathies malignes et non malignes(1).

Une avancée majeure dans la réalisation de l'allogreffe est la découverte du système HLA (*Human leukocyte antigen*) par l'équipe de Jean Dausset en 1958(21). Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1980. Les molécules du HLA ont pour rôle la présentation d'antigènes au système immunitaire. Les gènes du HLA sont localisés sur le chromosome 6 et sont hérités sous la forme d'haplotypes maternels et paternels. Il a été rapidement reconnu comme un facteur important pour la sélection du donneur dans le contexte d'allo-CSH. La greffe géno-identique ou familiale HLA-compatible est réalisable avec les membres de la fratrie du patient ayant reçu les deux mêmes haplotypes parentaux (25 % de chance d'être compatible). La première allo-CSH avec donneur géno-identique a été réalisée dans le contexte de déficit immunitaire en 1970(22). Actuellement, elle représente 27 % des allogreffes et est associée à une survie globale de 60 % à trois ans et une incidence cumulée de GvH aigüe et chronique de 30 % chacun(23–25).

Grâce à la compréhension de l'importance du système HLA, des programmes nationaux et internationaux de fichiers de donneurs volontaires (*European group for blood and marrow transplantation* [EBMT] en Europe et *National Marrow Donor*

Program aux Etats Unis) ont été mis en place dans les années 1980 avec l'inscription de plusieurs dizaines de millions de volontaires de tous les continents. La probabilité d'être compatible est d'environ une sur un million, mais cela varie selon les ethnies. Depuis le premier succès de ces greffes non apparentés HLA-compatibles (dites phénoïdiques)(27), la greffe non apparenté a offert la possibilité de trouver un donneur dans plus de 75 % des cas chez les patients d'origine caucasienne, mais toutefois pour certaines ethnies, cette probabilité chute à 16 %(28). L'amélioration des techniques de typage HLA ont également permis d'améliorer la compatibilité et les résultats des greffes non apparentés(29). Dans un second temps, la greffe de sang de cordon, riche en cellules souches hématopoïétiques, a été réalisée pour la première fois à l'hôpital Saint Louis lors de la prise en charge d'un patient atteint d'anémie de Fanconi(30). Le développement de registre de sang placentaire a permis son essor, en pédiatrie particulièrement. Plus récemment, la réalisation de greffe haplo-identique, dans laquelle le donneur et le receveur partagent un seul haplotype parental, a pu être développée grâce à l'amélioration des protocoles d'immunosuppression, notamment l'utilisation du cyclophosphamide en post-greffe(31).

L'allo-CSH est une thérapie ayant un effet antitumoral d'origine immunologique, ce qui explique son intérêt pour la prise en charge des hémopathies malignes(32,33). Le système immunitaire apporté par le greffon du donneur peut développer une réponse dirigée contre les cellules malignes du receveur, ce qui crée un effet GvT (greffe versus tumeur) ou GvL (greffe versus leucémie)(34). L'existence de cet effet a été démontré par le fait que les greffes syngéniques (greffe avec un jumeau monozygote) sont associées à un risque accru de rechute par rapport aux autres allo-CSH(35). La physiopathologie de l'effet GvT n'est pas encore entièrement comprise, toutefois les lymphocytes T du donneur jouent un rôle majeur dans cet effet(34,36). L'incidence des

rechutes était plus faible après des greffes non T-déplétées qu'après une greffe T déplétée ou syngénique, confirmant l'importance des lymphocytes T dans l'effet GvT(34). L'efficacité de l'effet GvT varie également selon le type d'hémopathie maligne(37).

De plus, l'allo-CSH peut également induire des effets immunologiques délétères. Il a initialement été décrit dans des modèles animaux de greffes, puis chez l'homme, un syndrome appelé seconde maladie ou « *wasting syndrom* » associant une atteinte cutanée et des diarrhées(38). Ces atteintes sont liées à l'apport de cellules immunocompétentes chez un hôte immunodéprimé. Cette réaction a été par la suite renommé la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), et est développée en détail dans un chapitre ultérieur (Chapitre 1.3.2)(39). L'histoire naturelle de la GvT est indissociable de celle de la GvH(40). Les rechutes post-allogreffe diminuent de façon corrélée à la survenue d'une GvH(34). L'absence de GvH est associée à une incidence de rechute plus élevée(34). Les patients présentant uniquement une GvH aigüe ont une incidence plus élevée de rechute que les patients ayant eu une GvH chronique(34). Ceux ayant eu de la GvH aigüe et chronique ont le plus faible taux de rechute(34).

Une avancée majeure est la découverte des immunosuppresseurs dont la ciclosporine permettant de moduler les effets immunologiques de l'allo-CSH afin de favoriser les effets bénéfiques et d'en diminuer les effets délétères(41,42).

Le rejet du greffon par le donneur, lié à des lymphocytes T persistant du receveur, était fréquent lors des débuts de l'allo-CSH(1). Toutefois, grâce à la compréhension du HLA et de l'effet immunosuppresseur du conditionnement, le risque de rejet est actuellement faible (<5 %)(43). Les conditionnements et les immunosuppresseurs sont

adaptés selon le type de donneur et la source cellulaire pour limiter le risque de rejet(44).

Avant une allo-CSH, les patients reçoivent un conditionnement ayant plusieurs rôles : réduire la charge tumorale et détruire la moelle osseuse (myélo-déplétion) et supprimer le système immunitaire du receveur pour limiter le risque de rejet (lympho-déplétion). Les premiers conditionnements appelés « myeloablative conditioning » (MAC) ont été définis par leur capacité à entraîner une myélo-ablation prolongée à l'origine d'une pancytopenie profonde. Cette pancytopenie est dans la plupart des cas irréversible et létale, sauf en cas de greffe(45). Les conditionnements de type MAC sont à l'origine d'une toxicité importante avec une mortalité non liée à la rechute jugée inacceptable chez les patients ayant plus de 50 ans ou ayant des comorbidités(46). La moyenne d'âge au diagnostic des hémopathies étant de 60 à 75 ans (âge où les comorbidités sont plus fréquentes), l'allo-CSH était alors réservée à une minorité de patients(47).

Les conditionnements d'intensité réduite(48,49), nommés « reduced intensity conditioning» (RIC), sont associés à une diminution de l'effet myélo-ablatif. Cela a permis de réaliser une allo-CSH à des sujets plus âgés jusqu'à 75 ans avec un rapport bénéfice/risque favorable en diminuant la toxicité des conditionnements, tout en préservant la réponse antitumorale allogénique (effet GvT)(50).

Au début de la procédure, les leucémies aiguës et les aplasies médullaires étaient les principales indications(1). De nouvelles indications sont venues se rajouter progressivement avec les hémopathies lymphoïdes ou les pathologies non malignes (déficit immunitaire ou hémoglobinopathie)(51). Dans le cadre des pathologies non malignes, l'objectif n'est pas l'obtention d'un effet GvT, mais le remplacement de l'hématopoïèse pathologique par une hématopoïèse saine.

L'allo-CSH est associée à de multiples complications que nous détaillerons ci-dessous : la rechute, la GvH, les infections et les toxicités d'organes.

Lors des premières allo-CSH chez des patients réfractaires au traitement, il a été observé dans cette population un taux de rechute important après l'allo-CSH(1). En considérant que la rechute est un contributeur majeur des décès, l'allogreffe de CSH a été développée avec succès dans les leucémies en première rémission complète(52). Le statut de l'hémopathie au moment de l'allo-CSH est un facteur majeur du devenir au long cours des allogreffés(53). L'utilisation d'infusions de lymphocytes du donneur, des agents hypométhylants pour les pathologies myéloïdes ou de thérapies ciblées ont montré des résultats prometteurs pour la prévention ou le traitement de la rechute post allo-CSH(54–56).

La GvH est la principale complication de l'allo-CSH touchant près de 30 à 50 % des patients(57). Les organes pouvant être atteints sont la peau, le tube digestif et le foie dans la forme aiguë(58) et potentiellement tous les organes dans sa forme chronique(39,59). Le principal facteur de risque est l'existence d'incompatibilité(s) dans le système HLA(57). Malgré la découverte du HLA, l'existence d'incompatibilités antigéniques mineures ou majeures entre le donneur et le receveur est à l'origine d'un risque de GvH nécessitant le recours à une prophylaxie par immunosuppresseurs(60). Le risque de GvH a été réduit par l'apport d'un cycle court de méthotrexate et de plusieurs mois de traitement par ciclosporine(61). Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) permet une déplétion *in vivo* des lymphocytes T du greffon et est recommandé pour limiter la GVH chronique dans les greffes phéno-identiques(62–64).

Les infections sont des complications fréquentes et sont en partie liées à la reconstitution immunitaire lente en post allo-CSH. Lors d'une allo-CSH, les cellules

souches hématopoïétiques et matures du donneur colonisent les niches hématopoïétiques du receveur, ce phénomène est appelé « *homing* »(65). La reconstitution des différentes lignées hématopoïétiques est progressive ; les polynucléaires neutrophiles puis les globules rouges et les plaquettes sont produits entre J+14 et J+30(66). La reconstitution des populations lymphoïdes est plus lente allant de quelques semaines pour les lymphocytes NK, plusieurs mois pour les lymphocytes T et jusqu'à deux ans et plus pour les lymphocytes B. Cette reconstitution peut être retardée par certaines complications et leur traitement(57). La diminution des capacités fonctionnelles des cellules produites après la reconstitution s'ajoute à cette reconstitution lente. Cela est à l'origine d'un déficit immunitaire prolongé, aggravé par les immunosuppresseurs, favorisant les infections bactériennes, virales et fongiques. Par exemple, les pneumonies à cytomégalovirus (CMV) étaient à l'origine de près de 15 % des décès en rapport avec un diagnostic tardif et l'absence de traitement spécifique. Avec l'arrivée du ganciclovir et de tests PCR spécifiques du CMV, le pronostic de ces infections s'est amélioré grâce à une prise en charge précoce(67,68). L'amélioration des traitements antibiotiques et des antifongiques a également permis une diminution de la mortalité associée aux infections(69,70).

Dans une série de 14 000 patients allogreffés (médiane d'âge à 33 ans, 95 % de conditionnement de type MAC) pour une leucémie aigüe ou chronique entre 1980 et 2000, il est constaté une amélioration progressive de la survie globale à 5 ans de 52 % à 62 %, conséquence des nombreuses avancées décrites ci-dessus(71). Trente pour cent des décès sont liés à la rechute et 70 % sont liés aux complications de l'allogreffe, incluant la GvH (25 %), les infections (11 %) et les autres causes (35 %). Les autres causes sont représentées par la toxicité du conditionnement, des immunosuppresseurs et les toxicités d'organes.

1.1.2 Indications actuelles de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

D'après un report mondial du « *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group* », datant de 2012, le nombre d'allo-CSH a augmenté de 57 % sur les six dernières années(18).

En France, 1 946 allo-CSH ont été réalisées chez 1 905 patients en 2018 (contre 1 538 en 2009)(23). Les greffes apparentés HLA-compatibles représentent 49 % des greffes avec l'augmentation progressive des greffes haplo-identiques et une baisse des greffes de sang placentaire. L'âge moyen des patients adultes allogreffés est en augmentation (53 ans en 2018 contre 48 ans en 2012) grâce à la démocratisation des conditionnements RIC. Les principales indications sont des hémopathies malignes (87 %) avec la leucémie aigüe myéloblastique (39 %), la leucémie aigüe lymphoblastique (14 %), la myélodysplasie (12 %), les lymphomes non Hodgkiniens (8 %) et les syndromes myéloprolifératifs (7 %).

Dans une étude rétrospective comparant des patients greffés dans les années 1990 (n=1418) versus dans les années 2000 (n=1148), la survie globale post allo-CSH s'est améliorée de 41 % malgré la réalisation d'allo-CSH chez des patients plus âgés et plus comorbides(2). Cette amélioration est principalement liée à la baisse de la mortalité non liée à la rechute à J+200 de 31 % à 15 % avec un taux de rechute stable. La mortalité liée aux infections et à la GvH est en diminution(72–74). Toutefois, les complications d'organes(75), hépatiques notamment, restent une cause majeure de décès (15-35 % des décès) avec une prédominance dans la phase précoce post-greffe(2).

1.2. Troubles hépatiques post-greffe

1.2.1 Généralités

Les complications hépatiques sont fréquentes (> 60 % des patients) et polymorphes au cours de l'allo-CSH(76). Biologiquement, elles peuvent se présenter sous la forme d'élévation des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) ou d'une cholestase (élévation des phosphatases alcalines [PAL] et de la gamma-glutamine transférase [GGT]) pouvant être ictérique en cas d'élévation de la bilirubine conjuguée de façon concomitante. Gooley et al. ont montré une diminution de l'incidence des complications hépatiques sévères définies par une bilirubine > 68 $\mu\text{mol/L}$ entre les patients allogreffés en 1993-1997 et 2003-2007 (48 % vs 20 %)(2). Cette amélioration est due à l'adaptation des conditionnements selon le trio patient-maladie-comorbidités, la diminution du recours à l'irradiation corporelle totale et l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique (AU).

L'AU est naturellement présent dans la bile et joue un rôle important dans le contrôle du cholestérol dans le sang(74). Il représente 5 % des acides biliaires et sa concentration peut augmenter jusqu'à 50 % de la bile en cas d'administration orale. Cet acide hydrophile a l'AMM dans le traitement de la cirrhose biliaire primitive(77). Il existe l'hypothèse selon laquelle son administration permet de limiter la toxicité hépatique des sels biliaires hydrophobes et la toxicité d'un environnement pro-inflammatoire (TNF- α , IL-1, IL-2) par ses propriétés immunomodulatrices(74). Dans une méta-analyse, l'adjonction d'AU à 10-15 mg/kg/j de façon prophylactique du début du conditionnement jusqu'à trois mois post allo-CSH réduit la fréquence des cholestases, la mortalité non liée à la rechute et améliore la survie globale(78,79).

Malgré ces avancées, les formes sévères de ces troubles hépatiques continuent de toucher 20 à 40 % des patients(2,80,81). Dans les cohortes historiques avec conditionnement MAC, une multiplication par six du risque relatif de décès est observée chez les patients ayant une hyperbilirubinémie > 68 $\mu\text{mol/L}$ en post allogreffe(5). A l'ère des conditionnements réduits, 20-26 % des patients vont avoir une hyperbilirubinémie > 68 $\mu\text{mol/L}$ en post allo-CSH et cette anomalie reste associée à un pronostic défavorable(2,4). Dans une étude de l'EBMT regroupant 45 centres de greffe, la mortalité liée aux complications hépatiques est estimée à 4,5 % (258 sur 5788 patients)(81).

1.2.2 Evaluation hépatique pré-greffe

L'évaluation pré-greffe est primordiale pour évaluer les comorbidités hépatiques préexistantes afin d'en limiter l'impact(82). Pour une série de 708 patients allogreffés, une incidence pré-greffe des comorbidités hépatiques modérées (hépatite chronique, bilirubine entre la norme et 1,5 fois la normale ou cytolyse entre la norme et 2,5 fois la normale) et sévères (cirrhose, fibrose, bilirubine supérieure 1,5 fois la normale ou cytolyse supérieure à 2,5 fois la normale) étaient de 16 % et 4 % respectivement(83). Ces complications hépatiques modérées (HR 1,9) et sévères (HR 3,9) sont associées de façon indépendante à une augmentation de la mortalité non liée à la rechute à 2 ans(83). Dans une série de 53 patients allogreffés pour myélofibrose, les antécédents de complications hépatiques dont les thromboses splanchniques sont associés à une hausse des hyperbilirubinémies (> 104 $\mu\text{mol/L}$) et de la mortalité globale(76).

Des données sur les causes de trouble hépatique pouvant impacter le devenir post-greffe sont décrites ci-dessous. Par exemple, les hépatites virales (virus de l'hépatite B [VHB], virus de l'hépatite C [VHC] ou virus de l'hépatite E [VHE]) sont

associées à un risque de réactivation, voire des cirrhoses au long cours(84–86). Une surcharge martiale pré-greffe peut être associée à une dysfonction hépatique non spécifique en post allo-CSH(87). Des comorbidités hépatiques préexistantes (thrombose, cirrhose, etc.) augmentent le risque de complication hépatique post allo-CSH(3,4,76,88).

Chez les patients ayant un antécédent d'infection par le VHB, une réactivation virale est possible en post-greffe chez les receveurs avec un antigène (Ag) Hbs détectable, mais également chez certains patients ayant des anticorps anti-HBc sans Ag Hbs (avec ou sans anticorps anti-Hbs)(89). Dans ce contexte, la recherche d'hépatite D est nécessaire(90). Les greffons issus de donneurs ayant une infection active par le VHB (Ag Hbs+) sont à haut risque de transmission(90). Une virémie chez le donneur est considérée comme une contre-indication relative au don de CSH(91). L'*European Conference on Infections in Leukaemia* recommande un traitement par entécavir ou ténofovir pour tous patients ayant une infection active par le VHB et tous les patients porteurs d'anticorps anti-HBc et/ou anti-HBs non vaccinaux jusqu'à six mois à un an après l'arrêt des immunosupresseurs(90,92). Dans ce cas, une surveillance par PCR est réalisée durant la période post-greffe(90).

Les receveurs ayant un antécédent d'infection par le VHC nécessitent l'avis d'un hépatologue afin de discuter du traitement pré et post-greffe(82). La présence d'une infection non contrôlée par le VHC est associée à une surmortalité en post allo-CSH(84). L'objectif principal du traitement est de limiter les risques d'aggravation des infections hépatitiques(84,93).

Par ailleurs, certaines hémopathies favorisent la surcharge martiale soit par un mécanisme propre, soit en raison des transfusions répétées de culots globulaires. Elle doit être dépistée par un dosage de la ferritine. Lorsque ce dernier est supérieur à

1000 ng/mL, il est associé à une mortalité non liée à la rechute plus élevée en post allo-CSH(94). L'un des organes les plus touchés par l'hémochromatose secondaire est le foie. Une IRM hépatique permet d'évaluer le degré de surcharge hépatique en fer(95). Une surcharge sévère peut être rattachée à une dysfonction hépatique non spécifique en post allo-CSH(87). Une prise en charge de cette surcharge, principalement validée dans les hémoglobinopathies, est recommandée si le délai jusqu'à l'allo-CSH le permet(96,97).

L'existence de troubles du bilan hépatique pré-greffe (cytolyse supérieure à 2,5 fois la normale ou hyperbilirubinémie supérieure à 1,5 fois la normale) est associée à un risque accru de complications hépatiques post greffe(82,88,98).

Enfin, le syndrome de Gilbert est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine qui est associé à une hyperbilirubinémie non-conjuguée touchant 3 à 10 % de la population mondiale. Dans les greffes avec conditionnement MAC contenant de fortes doses de busulfan, une augmentation de la mortalité non liée à la rechute et une baisse de la survie globale des patients ayant un syndrome de Gilbert est observé par rapport aux autres patients(99). Dans ce contexte, une adaptation du conditionnement chez ces patients est nécessaire(99).

Pour rechercher une hépatopathie, un bilan hépatique complet comprenant la recherche d'infections antérieures par les virus des hépatites (VHB, VHC, VHE) est réalisée chez le donneur et le receveur(82). En cas d'anomalie clinique ou biologique, une évaluation par échographie hépatique, IRM hépatique voir une consultation avec un hépatologue peut être demandée au cas par cas(82).

1.3 Description des principales complications hépatiques post-greffe

Les complications hépatiques font partie des complications précoces à l'origine d'une mortalité non liée à la rechute (5 % des décès)(81). Les complications hépatiques précoces ont des causes multiples : SOS, GvH hépatique, toxicité médicamenteuse, infections, infiltration tumorale et obstruction biliaire. Dans la cadre de la présente thèse, nous nous concentrerons sur ces complications hépatiques précoces (< 100 jours post allo-CSH). Un diagnostic précis est crucial afin de mettre en place un traitement adapté.

1.3.1 Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)

1.3.1.1 Historique

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), anciennement appelé « maladie veino occlusive du foie », est une pathologie impliquant les cellules endothéliales sinusoidales (CS) hépatiques(100). Les premières descriptions datent des années 1950 sous le nom de syndrome de Chiari lié à la consommation de sénéçon, contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques ayant une toxicité hépatique(101). Elle a ensuite été décrite lors des chimiothérapies à fortes doses et les greffes de CSH. C'est l'un des principaux facteurs limitant de l'intensité des chimio-radiothérapies. L'incidence du SOS dans la littérature récente varie de 10 à 20 % pour les allo-CSH MAC, 0 à 10 % pour les allo-CSH RIC et moins de 5 % pour les autogreffes de CSH (auto-CSH)(102–106).

L'incidence est fluctuante selon les études, car elle dépend de la présence de facteurs de risque qui ne sont pas uniquement liés à l'intensité et au type de conditionnement mais comprennent également des facteurs liés au donneur, au receveur, à l'hémopathie sous-jacente ou à la prophylaxie de la GvH (**Tableau 1**)(107,108).

La présence d'une hépatite C active chez le receveur augmente le risque de SOS(3,84). La noréthistérone, un contraceptif à base de progestérone, est associée à une augmentation du risque de SOS (OR 10,1, 95 % IC 3,5-28,9)(109). Plus récemment, l'administration d'anticorps monoclonaux conjugués à la calichéamicine (gemtuzumab ozogamicine(110,111) ou inotuzumab ozogamicine(112,113)) ou d'oxaliplatine(114) en pré-greffe ont été décrits comme des facteurs de risque de SOS. L'utilisation de gemtuzumab ozogamicine dans le mois précédent l'allo-CSH est associée de façon indépendante à une survie diminuée et à une incidence plus élevée de SOS(110). La diminution de l'intensité des conditionnements, la diminution d'utilisation des fortes doses de cyclophosphamide, de busulfan et de l'irradiation corporelle totale, la meilleure prise en charge de l'hépatite du VHC et l'éviction de la noréthistérone ont diminué l'incidence de SOS au cours des dernières années(100).

Tableau 1. Principaux facteurs de risques de SOS chez les adultes allogreffés(108)

	Odds ratio compris entre 3 et 10	Odds ratio supérieur à 10
Facteurs pré-allo-CSH non modifiable	Age avancé du receveur	Bilirubine > 1,5 fois la normale (> 26µmol/L) avant allo-CSH
	Karnosky < 90 %	ATCD d'exposition à Gemtuzumab ozogamycine
	Polymorphisme de <i>GSTM1</i>	ATCD d'exposition à Inotuzumab ozogamycine
	ATCD d'Allo-CSH	
	Thalassémie majeure, LMC ou DI	
	Cytolyse hépatique > 2,5 fois la normale avant allo-CSH	
	ATCD de comorbidité hépatique	
	Hyperferritinémie > 1000 ng/mL	
	Receveur CMV positif	
Facteurs de l'allo-CSH modifiable	Conditionnement myélo-ablatif <ul style="list-style-type: none"> a. Busulfan (versus les autres) surtout avant cyclophosphamide b. ICT + cyclophosphamide c. Contenant de la fludarabine 	Femme recevant de la noréthistérone
	Greffe phéno-identique ou haplo-identique (versus géno-identique)	
	CSP (versus MO)	
	Prophylaxie de la GvH <ul style="list-style-type: none"> a. Sirolimus + méthotrexate + tacrolimus b. Méthotrexate + ciclosporine c. Contenant de la ciclosporine 	

CSH : cellule souche hématopoïétiques, CSP : cellules souches périphériques, DI : déficit immunitaire, GvH : réaction du greffon versus hôte, ICT : irradiation corporelle totale, LMC : leucémie myéloïde chronique, MO : moelle osseuse

1.3.1.2 Physiopathologie

Les cellules sinusoidales hépatiques sont au centre de la physiopathologie du SOS(100). Les fortes doses de chimiothérapie et de radiothérapie utilisées dans les greffes de CSH peuvent provoquer la mort cellulaire d'une partie des cellules des organes et des tissus du receveur. Le métabolisme des chimiothérapies, notamment du cyclophosphamide, est dépendant du système des cytochromes P450 exprimé par les hépatocytes. Ces cytochromes ont pour rôle de produire des métabolites non toxiques grâce à l'activité du glutathion des hépatocytes et des CS. A la différence d'autres régions du foie, les zones centro-lobulaires sont riches en cytochromes P450, mais pauvres en activité du glutathion, ce qui explique une sensibilité accrue des cellules de ces zones lors de certaines chimiothérapies comme le cyclophosphamide, le busulfan, le melphalan ou le thiotepa(115–118). Certains métabolites du cyclophosphamide, comme l'acroléine, sont directement toxiques pour les CS. Chez les patients ayant une pathologie hépatique préexistante ou recevant certains alkylants comme le busulfan, l'activité du glutathion est réduite, favorisant l'accumulation de métabolites toxiques(118). Les CS endommagées peuvent se détacher ce qui entraîne la formation d'espace entre les cellules endothéliales (**Figure 2**). Ces espaces favorisent la dissection de l'espace de Disse (espace entre les cellules sinusoidales et les hépatocytes) par l'accumulation de globules rouges, monocytes et de débris cellulaires ce qui mène à l'obstruction de la lumière sinusoidale(100,118). Cette obstruction sinusoidale, ainsi que l'initiation de la cascade de la coagulation, sont responsables de lésions vasculaires (veineuses) et cellulaires (hépatocytes adjacents) à l'origine de l'hypertension portale post-sinusoidale. Cette hypertension portale favorise la dysfonction hépatique et la formation d'ascite. Elle peut aller jusqu'à la défaillance multiviscérale (caractérisée par une défaillance rénale et pulmonaire, voire

une encéphalopathie) et mener au décès des patients(7). D'autres traitements ont la capacité d'activer et d'endommager les CS tels que la radiothérapie(119) ou les facteurs de croissance granulocytaires(120). Une incidence plus élevée de SOS au cours de l'allo-CSH (versus auto-CSH) et des greffes avec incompatibilité HLA est en faveur du rôle de l'allo-réactivité dans la physiopathologie du SOS(108). L'hypothèse actuelle est que les CS sont une cible de l'allo-réactivité médiée par les lymphocytes T(118). Par ailleurs, la fludarabine utilisée dans les conditionnements pourrait rendre les CS plus sensibles à la cytotoxicité des lymphocytes T(121).

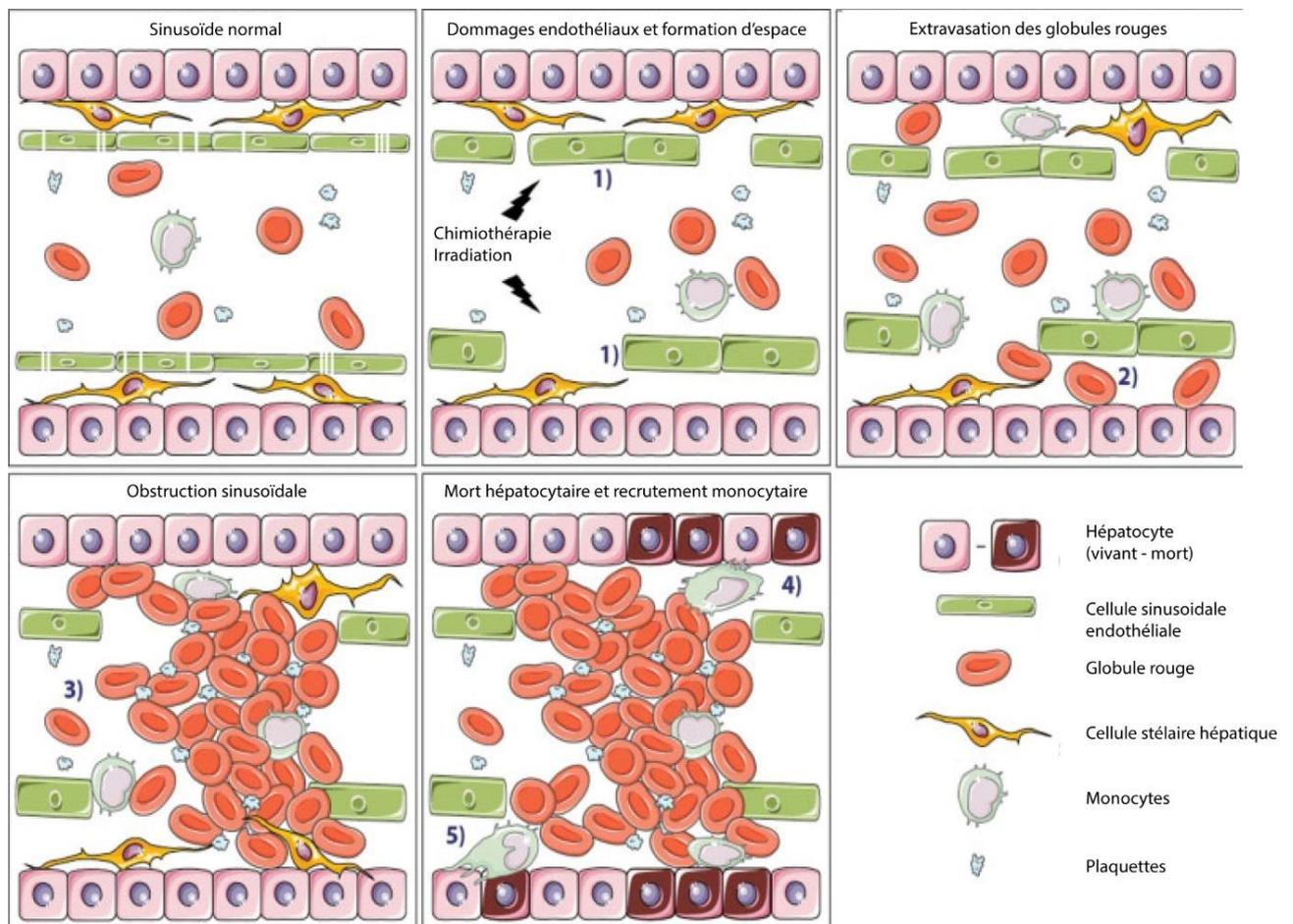


Figure 2. Physiopathologie du syndrome d'obstruction sinusoidale (Vion et al.)(118)

- 1) Perte de la fenêtre sinusoidale et formation d'espace entre les cellules sinusoidales (CS)
- 2) Les CS se détachent permettant l'intrusion des globules rouges dans l'espace de Disse (entre les CS et les hépatocytes)
- 3) Obstruction du flux sinusoidale
- 4) Nécrose des hépatocytes
- 5) Perte des cellules de Kupffer avec recrutement de monocytes puis l'activation de la coagulation associée à cette obstruction va être à l'origine de l'obstruction de vaisseaux plus larges (veine centro-lobulaire).

1.3.1.3 Diagnostic

Cliniquement, une hépatomégalie douloureuse, une prise de poids, de l'ascite et/ou un ictère à bilirubine conjuguée sont des arguments en faveur du SOS survenant principalement dans les 21 jours suivant l'allo-CSH(3,9). Des formes plus tardives ont également été décrites(107). Aucun de ces signes n'est suffisamment spécifique du diagnostic de SOS(3,9).

L'imagerie (échographie, doppler, scanner, IRM et tomographie par émission de positons associé au scanner [TEP-scanner]) a été évaluée dans de nombreuses études pour le diagnostic de SOS(11,12,122,123).

Dans une série de 100 patients entre 1992 et 1994, il a été réalisé des échographies-doppler de façon séquentielle (pré et post-greffe) chez des patients (médiane d'âge à 22 ans) ayant reçu une allogreffe avec conditionnements MAC (n=35) ou une auto-CSH (n=65) pour déterminer les signes associés au diagnostic de SOS(11). Vingt-cinq patients ont eu un SOS selon les critères de Seattle (n=25) dont 11 confirmés par PBH. Les signes cliniques de SOS sont apparus en médiane à 18 jours (rang, 10-39 jours). Trente-six pourcent des patients avec SOS sont décédés. Des signes échographiques et doppler sont plus régulièrement présents dans les cas de SOS que chez les autres patients (**Tableau 2**). Pour le diagnostic de SOS, un score maximal ≥ 6 à J+14 ou J+21 est associé une sensibilité, spécificité, VPP et VPN de 83 %, 87 %, 68 % et 94 %, respectivement. De plus, au moment du diagnostic clinique de SOS, le score moyen pour les patients avec SOS était de $6 \pm 3,2$. Une partie des patients ont développé les signes échographies après le diagnostic clinique de SOS. La présence d'une reperméabilisation de la veine ombilicale était associée à une mortalité de 66 % chez l'adulte. Cette étude a de nombreuses limites : population d'étude hétérogène (adultes/enfants et auto-CSH/allo-CSH), score diagnostique

échographique basé sur le maximum reflétant un stade avancé de la maladie. Les résultats de ces critères n'ont pas été reproduits dans d'autres études(13,124–127). L'échographie sert principalement à éliminer certains diagnostics différentiels (abcès, pathologie biliaire, thrombose) voire à confirmer l'hépatomégalie et l'ascite chez les patients obèses(9).

Tableau 2. Critères diagnostiques échographies et doppler pour le diagnostic de SOS avec leur performance diagnostique individuelle (Lassau et al(11))

Signes échographiques	Se (%)	Spe (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hépatomégalie	96	29	31	96
Splénomégalie	88	59	41	94
Epaississement paroi vésiculaire > 6 mm	64	95	80	89
Tronc porte > 12 mm	72	59	37	86
Diamètre veines hépatiques < 3 mm	64	93	76	89
Ascite	72	99	95	91
Visualisation de la veine para-ombilicale	56	97	88	87
Signes doppler				
Démodulation du flux portal	92	47	37	95
Diminution de la densité spectrale	84	67	46	93
Flux inversé ou Vmax < 10 cm/s	52	93	72	85
Index de congestion de la veine portale \geq 0,1	68	69	49	87
Index de résistance de l'artère hépatique \geq 0,75	83	49	35	90
Pas de flux ou monophasique (veines hépatiques)	67	76	47	88
Flux hépatofuge de la veine para-ombilicale	52	99	93	86

Se : sensibilité, Spe : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, Vmax : flux maximal dans la veine portale principale.

Index de congestion : aire d'une section de la veine divisée par la vitesse moyenne.

Index de résistance : rapport de la différence entre la vitesse systolique et la vitesse diastolique sur la vitesse systolique

Les autres examens d'imagerie ont moins été étudiés en post-greffe et concernaient plus particulièrement les SOS par consommation d'alcaloïdes pyrrolizidiniques. Le scanner a été évalué dans une étude d'Ertuk qui a comparé 18 allogreffés ayant un diagnostic par PBH de SOS (n=5) à des GvH hépatique (n=6) ou des SOS+GvH

(n=7)(123). La présence d'un œdème péri-portal, d'ascite ou d'une diminution du calibre de la veine hépatique droite est associé au SOS plutôt qu'à la GVH. Dans une méta-analyse de 326 patients dont 18 allogreffés, le rehaussement hétérogène du foie en mosaïque et le rétrécissement des veines hépatiques sont les signes les plus spécifiques du diagnostic de SOS(128).

L'utilisation d'IRM a été rapporté au cours de trois cas clinique en post allo-CSH retrouvant un rehaussement hétérogène en mosaïque du foie, une hépatomégalie, de l'ascite, le rétrécissement des veines hépatiques ou un aspect hyper-intense du foie(129,130). Deux cas cliniques de SOS font l'état de fixation hépatique (SUV max à 2,4 et 2,7) de TEP-scanner au 18-FDG(131).

La réalisation d'une PBH est considérée comme le gold standard pour le diagnostic. La PBH est préconisée en cas de doute diagnostique par les recommandations internationales(132–134). Histologiquement, les lésions de SOS se présentent sous la forme de dilatation et d'engorgement des sinusoides hépatiques, d'une extravasation d'hématies sans débris de plaquettes à travers l'espace de Disse, d'une nécrose des hépatocytes péri-veinulaires, d'un œdème et d'hémorragie de la zone sous-endothéliale des veines centro-lobulaires (**Figure 3A**)(135). De façon retardé, une fibrose centro-lobulaire avec une oblitération des veines centro-lobulaires peut parfois être observée, d'où le nom initial de maladie veino-occlusive (**Figure 3B**)(3).

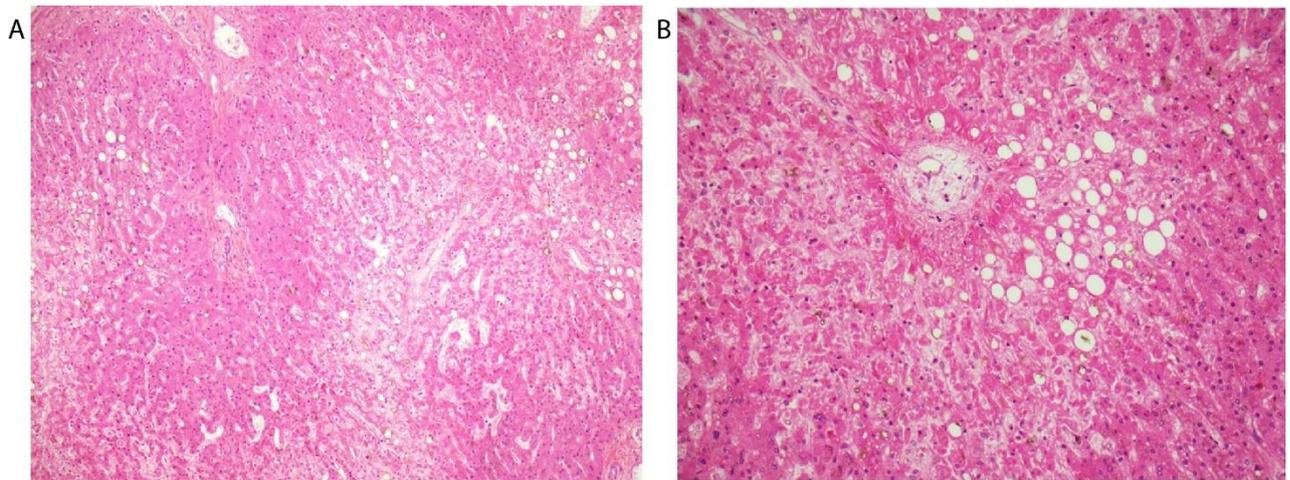


Figure 3. Histologie hépatique d'un patient atteint de SOS.

(A) Foyers de dilatation sinusoidale dans les régions centro-lobulaires, avec nécrose hépatocytaire (HES, X100). (B) Veine hépatique terminale à paroi épaisse, fibreuse, avec thrombus récent responsable d'une occlusion quasi-complète (HES, X200)

Néanmoins, le recours à la PBH est limité par les troubles de l'hémostase ou la thrombopénie chez des patients en post-alloCSH, avec un risque de complications hémorragiques majeures (2 %) (6,136). La réalisation de la PBH par voie trans-jugulaire permet également la mesure du gradient de pression trans-hépatique nommé « Hepatic venous pressure gradient » (HVPG), lié au diagnostic d'hypertension portale(133,134). L'HVPG représente la différence entre la pression hépatique bloquée par un ballonnet (pression sinusoidale) et la pression libre (pression portale) avec une valeur normale inférieure à 5 mmHg. Dans une série de 60 patients ayant eu une PBH, un HVPG supérieur à 10 mmHg était associé au diagnostic de SOS ($p=0,001$) avec une spécificité de 91 % et une VPP de 86 %(134). Une étude monocentrique sur 165 mesures d'HVPG a confirmé ce seuil sur une série constituée de SOS (n=31), GvH (n=88), SOS+GvH (n=13) et autres (n=33), confirmation du diagnostic par la PBH réalisée dans le même temps(136). Le seuil d'HVPG à 10 mmHg pour le diagnostic de SOS apporte la meilleure combinaison (sensibilité 77 %,

spécificité 91 %, VPP 76 % et VPN 92 %). Les limites de cette mesure sont son caractère invasif, l'absence de données pour interpréter la zone grise (entre 5 et 10 mmHg) et l'absence d'étude sur son intérêt dans les formes débutantes ou modérées de SOS.

Historiquement, deux scores (Seattle(7,137) et Baltimore(8)) ont été développées pour le diagnostic de SOS dans les années 1980 à partir de séries de patients (**Tableau 3**).

Le score de Seattle est basé sur une cohorte monocentrique rétrospective de 255 allogreffés dont 64 ayant eu une PBH ou une autopsie(137). Cinquante-trois patients ont été classés comme SOS dont 36 confirmés par l'histologie soit une incidence de 21 %. Il a été déterminé après la relecture des dossiers médicaux que la présence de deux des trois critères suivants dans les 20 jours post-greffe (sans autre cause retrouvée) était associée au diagnostic de SOS : bilirubine > 34 $\mu\text{mol/L}$, hépatalgie ou hépatomégalie et prise de poids > 2 %. Ces critères ont été validés cliniquement dans une cohorte du même hôpital de 355 patients allogreffés avec une incidence de SOS de 54 %(7). Il n'y a pas eu de confirmation histologique de ces critères, ni de cohorte de validation hors Seattle limitant son applicabilité externe.

Le score de Baltimore est basé sur une cohorte monocentrique rétrospective de 235 patients allogreffés de façon consécutive dont 48 ont eu une PBH (n=6) ou une autopsie (n=42)(8). Sur les 21 patients avec SOS avec preuve histologique, 20 ont présenté une défaillance hépatique dans les trois semaines post-greffe associant une hyperbilirubinémie > 34 $\mu\text{mol/L}$ et deux des trois critères suivants : ascite, prise de poids \geq 5 % et hépatalgie. En appliquant ces critères à la cohorte globale, 22 % des patients avaient les critères de SOS dont 1 % ayant une autre cause prouvée par l'histologie (GvH et cirrhose). Les principales limites de ces études sont l'absence de

cohorte de validation et également la création du score à partir de majoritairement de données autopsiques, permettant le diagnostic des formes les plus sévères.

Tableau 3. Critères diagnostic de SOS de Seattle modifié et de Baltimore(7,8)

Seattle modifié	Baltimore
Présence d'au moins deux des critères suivants dans les 20 jours suivant l'allo-CSH :	Présence dans les 21 jours suivant l'allo-CSH :
-Bilirubine $\geq 34 \mu\text{mol/L}$	Bilirubine $\geq 34 \mu\text{mol/L}$
-Hépatomégalie ou hépatalgie	Et au moins deux des critères suivants :
-Prise de poids $\geq 2 \%$	-Hépatomégalie douloureuse
	-Ascite
	-Prise de poids $\geq 5 \%$

Des limitations de ces scores sont apparues avec le temps : l'existence de formes tardives au-delà de la limite des 21 jours ou les formes anictériques. Par ailleurs, les présentations cliniques actuelles sont potentiellement différentes en raison des changements de pratique en allo-CSH (recours fréquent au conditionnement RIC, prophylaxie fréquente par acide ursodésoxycholique) et le développement de nouvelles méthodes diagnostiques (imagerie, hémodynamique)(133,134).

Au vu de ces limites, les critères diagnostiques de SOS chez l'adulte ont été révisés par un consensus d'expert de l'EBMT en 2016 en se basant sur les critères de Baltimore et en y ajoutant des critères diagnostiques pour les formes tardives, ainsi que la possibilité d'utiliser les signes échographiques, la mesure d'HVPG et le diagnostic histologique (**Tableau 4**)(9). Ils ne sont pas applicables à l'enfant au vu des différences de présentation aboutissant à une recommandation spécifique(138). La limite principale de ces scores est leur absence de validation par rapport au gold

standard qu'est la PBH. Par exemple, la bilirubinémie > 34µmol/L (critère obligatoire du score de Baltimore et pour le diagnostic avant 21 jours pour l'EBMT) n'est pas présent chez 15 % des adultes traités d'après l'observatoire international des SOS pris en charge par Défibrotide et 3 % de ces cas ont été confirmés par PBH(139).

Tableau 4. Critères EBMT du SOS(9)

SOS classique (≤ 21 jours post-greffe) SOS tardive (> 21 jours post-greffe)

Bilirubine totale > 34 µmol/L (obligatoire)	Critère de SOS classique
2 des 3 critères suivants :	Ou
Hépatomégalie douloureuse	Diagnostic histologique sur ponction biopsie hépatique
Ascite	Ou
Prise de poids (>5 %) par rapport au poids pré-greffe	2 des 4 critères classiques + signes échographiques (hépatomégalie, ascites, baisse de vitesse du flux porte ou inversion du flux porte) ou hémodynamique (HVPG > 10 mmHg)

HVPG : Hepatic venous pressure gradient

1.3.1.4 Pronostic et traitement

Une première classification pronostique a été proposée avec trois stades : SOS débutant (évolution rapidement favorable, pas de traitement), SOS modéré (nécessite un traitement antalgique ou diurétique) et SOS sévère (nécessite un traitement spécifique, pas de récupération à J+100 ou décès)(7). Le caractère rétrospectif de cette classification pronostique et le fait d'intégrer la mortalité dans la définition de la forme sévère limitent son applicabilité. La mortalité de ces formes sévères est

supérieure à 80 % (7,102,103,140). L'EBMT a proposé une classification pronostique pendant le SOS basé sur un consensus d'expert (**Tableau 5**) (9). Une cohorte coréenne sur 159 allo-CSH et 44 auto-CSH avec le diagnostic de SOS basé sur les critères de Seattle, Baltimore ou de l'EBMT pour l'adulte a été réalisée de façon rétrospective de 2011 à 2015 (141). Le score pronostique était mesuré au maximum des symptômes. La médiane d'âge est de 14 ans (rang 1-67 ans). Selon les critères de l'EBMT, 63 % des patients de cette cohorte avaient une forme très sévère, 18 % sévère, 13 % modérée et 6 % débutante. La survenue d'un SOS très sévère était associée de façon indépendante à la survie globale à J+100 (HR 3, 95 %IC 1,2-7,6, p=0,02). Il n'a pas été observé de différence de survie globale entre les formes sévères, modérées et débutantes. Les limites de cette étude sont les critères diagnostiques utilisés (majorité de sujet pédiatriques, mais utilisation des critères de l'EBMT diagnostique pour les adultes (9,138)) et l'utilisation d'une cohorte hétérogène mélangeant des auto-CSH et allo-CSH. Son applicabilité au lit du malade reste actuellement limitée par son manque de validité.

Tableau 5. Classification pronostique du SOS de l'EBMT(9)

	Mineure	Modérée	Sévère	Très sévère
Temps entre premier signe et diagnostic*	> 7 jours	5-7 jours	< 5 jours	À tout moment
Bilirubine (µmol/L)	[34 ; 50]	[51 ; 84]	[85 ; 136]	> 136
Cinétique de la bilirubine			x2 en 48h	
Maximum de transaminases	<2N	[2N ; 5N]	[5N ; 8N]	> 8N
Prise de poids	<5 %	[5 % ; 10 %]	[5 % ; 10 %]	> 10 %
Fonction rénale par rapport à la créatinine de base	<1,2N	[1,2N ; 1,5 N]	[1,5N : 2N]	> 2N ou défaillance multiviscérale

*Temps entre la date des premiers signes du SOS (déterminés de façon rétrospective) et la date où les critères diagnostiques sont remplis. La catégorie de sévérité est retenue si 2 critères au moins sont présents de cette catégorie. Si plusieurs catégories sont validées, la catégorie la plus sévère est retenue. La présence de défaillance multi-viscérale classe en forme très sévère.

La prévention du SOS passe d'abord par l'éviction des facteurs favorisants comme l'éviction de traitements hépatotoxiques (gemtuzumab ozogamycine, noréthistérone) dans les semaines précédentes ou durant la greffe de CSH(3). L'acide ursodésoxycholique (AU) a été randomisé en prophylaxie entre le début du conditionnement à J+80 ou J+100 post allo-CSH(142–144). Dans une série de 67 allogreffés, l'AU a permis une diminution de l'incidence de SOS selon les critères de Seattle (15 % versus 40 %, p=0,03)(142). Dans une autre série de 132 allogreffés et autogreffés, l'incidence de SOS selon les critères de Seattle a diminué chez les patients ayant reçu de l'AU (3 % versus 19 %, p=0,0004)(143). En revanche, dans

l'étude de Ruutu de 242 allogreffés, il n'a pas été observé de différence pour l'incidence de SOS avec les critères de Seattle ou de Baltimore(144). Dans une méta-analyse de ces trois études, l'AU était associée à une diminution du risque de SOS (RR 0,34 95 % IC 0,17-0,66)(78).

L'héparine non fractionnée à dose préventive a fait l'objet de plusieurs publications contradictoires dans la prophylaxie du SOS. Une méta-analyse de 12 études n'a pas réussi à démontrer son bénéfice (RR 0,90 95 % IC 0,62-1,29)(145). Son emploi n'est pas recommandé dans ce contexte(9,132).

Le seul traitement ayant obtenu l'AMM est le défibrotide. Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides purifié à base de muqueuse intestinale de porc. Son mode d'action reposerait sur des propriétés anti-inflammatoires, anti-ischémiques et protectrice de l'endothélium(118,146). Globalement, il a été observé une diminution de l'activité pro-coagulante et une augmentation des propriétés fibrinolytiques des CS stimulés sans augmentation du risque de saignement systémique(118).

Un essai de phase III multicentrique contrôlé randomisé en ouvert a inclus 356 enfants autogreffés ou allogreffés avec les conditionnements myéloablatifs à haut risque de SOS (un ou plusieurs facteurs de risque de SOS)(147). Le groupe ayant reçu du défibrotide prophylactique a une incidence diminuée de SOS par rapport au groupe placebo (12 % versus 20 %, $p=0,049$ en avec le Z test et $p=0,051$ avec le test du log-rank) sans bénéfice de survie globale. Les limites de cette étude sont multiples : les critères diagnostiques utilisés et la faible validité externe (enfants à très haut risque avec un conditionnement MAC ce qui concerne une minorité des allo-CSH actuellement). Une étude testant le défibrotide en prophylaxie chez des patients à haut risque (adultes et enfants) vient d'être arrêté de façon prématurée pour futilité(148).

Actuellement, le traitement curatif est principalement symptomatique avec l'arrêt des hépatotoxiques, la gestion de la surcharge volémique par baisse des apports sodés et l'utilisation de diurétiques (spironolactone, furosémide)(132). Le défibrotide à 25 mg/kg/j est le seul traitement curatif validé dans les formes sévères de SOS par la FDA et l'EMA sur des études de faible niveau de preuve(149,150). La principale étude est une étude comparant les patients avec un SOS basé sur le score de Baltimore ayant une défaillance multiviscérale(149). Les patients de l'étude ont reçu du défibrotide (n=102) et étaient comparés à des contrôles historiques (n=32), issus des archives des centres sur les quinze années précédant l'emploi du défibrotide. Il n'a pas été jugé éthique de randomiser le défibrotide. Dans cette étude, l'utilisation du défibrotide était associé à un bénéfice de survie à J+100 après ajustement sur score de propension (38 % versus 25 %, p=0,01). Ce bénéfice de survie n'est pas retrouvé à J+180 (32 % versus 25 %, p=0,08). La principale limite de cette étude est un biais majeur de sélection en rapport avec l'emploi de contrôle historique. Le nombre de contrôles étant faible par rapport à la période de temps étudié (15 ans) en faveur d'un biais de sélection des témoins. Également, il est possible que le bénéfice soit lié à une amélioration de la survie par les autres avancées de l'allo-CSH au cours du temps(2). Ces études ont conduit à une ATU en France à partir de 2009, puis plus récemment à son AMM pour les formes modérées ou sévères(140,151). L'introduction précoce de défibrotide (< deux jours par rapport au diagnostic) est associée à une augmentation de 25 % de la survie à J100 (52 % contre 27 %, p=0,005) dans le SOS sévère(152). Ces données ont été confirmées dans une étude coréenne avec un délai de cinq jours(141). L'utilisation d'un shunt intrahépatique par voie transjugulaire et de greffe hépatique ont été reporté de façon anecdotique sans démontrer de bénéfice en matière de survie(153,154).

1.3.2 La GvH aigüe hépatique

La GvH aigüe survient chez 30 à 50 % des patients allogreffés(155). Elle est la première cause de mortalité non liée à la rechute en post allo-CSH précoce (< 100 jours)(155,156). Il s'agit d'une maladie complexe résultant de la reconnaissance par les lymphocytes T du donneur des différences antigéniques qui existent entre les cellules du donneur et celles du receveur. La physiopathologie de la GvH aigüe est attribuée à un processus en plusieurs étapes(58). Le conditionnement crée initialement des lésions tissulaires entraînant la libération des PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) et DAMP (*damage associated molecular patterns*) favorisant l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et l'activation, puis la prolifération des lymphocytes T allo-réactifs du donneur par ces dernières. Cette étape est suivie d'une phase effectrice caractérisée par des dommages cytotoxiques et le relargage de cytokines (IL-1, TNF- α) pouvant entraîner des lésions tissulaires à l'origine des signes de GvH aigüe. L'induction de cette dernière est modulée par les cellules régulatrices que sont les lymphocytes T régulateurs, les lymphocytes NK et les cellules suppressives d'origine myéloïde.

La GvH aigüe est la conséquence d'une réponse allo-immune dont le principal facteur de risque est l'existence d'une incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur(156). Les greffes non apparentées, l'âge du donneur, les donneurs de sexe féminin pour les receveurs de sexe masculin, la source cellulaire du greffon et l'intensité du conditionnement sont d'autres facteurs de risque de GvH(57). Dans la forme aigue, les organes touchés sont la peau, le tube digestif et le foie. Dans les années 1970, la classification de Glucksberg a été définie à partir d'une cohorte de 60 patients ayant reçu un conditionnement MAC pour standardiser l'évaluation de la GvH aigüe(157,158). Pour les trois organes, un stade est déterminé de 0 (absent) à 4

(sévère). La combinaison de ces différents stades permet de déterminer un grade de I (débutant) à IV (risque vital), associé à la mortalité non liée à la rechute(157). Vingt ans plus tard, un consensus d'experts a revu cette classification sur près de 6000 patients et a confirmé la valeur pronostique de cette classification à J+100(159). Toutefois, trois modifications ont été apportées : (I) intégration des formes hautes de GvH digestive (nausées, anorexie) en stade 1 digestif (si confirmé par biopsie), (II) la GvH aiguë digestive stade 4 doit être basée sur les douleurs sévères, les saignements et l'iléus et non sur un volume de selle, (III) le statut OMS n'est plus utilisé dans la classification au vu de l'origine plurifactorielle de ces variations. L'ensemble de ces modifications ont permis la création la classification de Glucksberg modifiée (**Tableau 6&7**)(159).

Plus récemment, le score MAGIC a été proposé par l'équipe du Mont Sinaï avec quelques modifications(160). Les stades 4 cutanés nécessitent la présence d'ulcérations ou de lésions bulleuses sur au moins 5 % de la surface corporelle. Les stades 4 digestifs doivent être considéré comme suffisants pour classer dans le grade IV au vu de leur pronostic défavorable. La classification de la GvH digestive est changée par la modification des seuils des formes hautes (définition précise des signes sans nécessité de biopsie) et basses (nombre d'épisodes de diarrhée et/ou volume moyen par épisode).

Le traitement de la GvH aiguë de grade 2 ou supérieur repose sur la corticothérapie systémique à 2 mg/kg/j d'équivalent de méthyl-prednisone avec une décroissance progressive après l'obtention de la réponse complète(79). Une réponse complète est obtenue dans la moitié des cas avec une proportion moins importante dans les formes les plus sévères, justifiant la prise en charge précoce(161). La résistance aux corticoïdes est définie soit par (I) la progression d'une atteinte d'organe dans les 3-5

jours sous 2 mg/kg/j de corticoïdes ou équivalent, (II) l'échec d'amélioration dans les 5-7 jours après le début du traitement ou (III) la réponse incomplète après 28 jours de traitement immunosuppresseur(79). La cortico-résistance est associée à une augmentation de la mortalité non liée à la rechute(57).

Tableau 6. Stades de la GVH aigüe selon Glucksberg modifiée(159)

Stade	Cutané	Hépatique	Digestif
1	Erythème < 25 % de la surface corporelle	Bilirubine entre 34 et 50 µmol/L	Diarrhée entre 500 et 1000 mL/j ou forme haute prouvée par biopsie
2	Erythème entre 25 et 50 % de la surface corporelle	Bilirubine entre 51 et 102 µmol/L	Diarrhée entre 1000 et 1500 mL/j
3	Erythème > 50 % de la surface corporelle	Bilirubine entre 103 et 255 µmol/L	Diarrhée ≥ 1500 mL/j
4	Erythrodermie + décollement cutané / bulles	Bilirubine ≥ 255 µmol/L	Douleurs abdominale intense ± iléus

Tableau 7. Grades de la GvH aigüe selon Glucksberg modifiée(159)

Grade	Stade cutané	Stade hépatique	Stade digestif
I	1 à 2	0	0
II	2 à 3	1	1
III	2 à 3	2 à 3	2 à 3
IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4

L'atteinte hépatique de la GvH aigüe concerne 10 % des patients allogreffés et elle est quasi systématiquement associée aux autres formes de GvH aigüe (98 %)(162). Elle se présente classiquement sous la forme d'une cholestase ictérique isolée(162). Le patient ne présente généralement pas d'hypertension portale ou de fièvre. Parfois, elle se présente sous la forme d'une hépatite cytolytique après J+100 ou après injection de lymphocyte du donneur chez des patients recevant une faible immunosuppression ou n'en recevant pas(163,164).

La GvH hépatique aigüe est caractérisée par l'atteinte des canalicules biliaires à l'origine de l'ictère. En histologie, les canalicules biliaires sont entourés d'un infiltrat lymphocytaire(3). Les autres signes histologiques associés sont l'élargissement des noyaux, un pléomorphisme, une vacuolisation cytoplasmique et une perte de la polarité nucléaire des cellules de l'épithélium biliaire(165). Ces atteintes peuvent évoluer vers une ductopénie et une fibrose péri-portale(166). L'imagerie est peu informative pour le diagnostic de GvH hépatique, elle permet d'éliminer des diagnostics différentiels comme l'obstruction des voies biliaires ou les thromboses(167). Les signes échographiques décrits dans la littérature sont une dilatation des voies biliaires(168) et un épaississement de la paroi de la vésicule biliaire(127). La VPP de ces anomalies est faible (10-20%). Il n'existe pas de signe spécifique de la GvH au niveau du scanner en dehors de la présence de lésions du tube digestif en faveur d'une GvH digestive associée(123).

La GvH hépatique est associée à un excès de mortalité non liée à la rechute ainsi qu'à une baisse de la survie globale(169). La prophylaxie de la GvH hépatique est réalisée par le traitement immunosuppresseur post-greffe et l'AU(3,144). Le traitement de la GvH hépatique aigüe repose sur la corticothérapie intraveineuse à forte dose

(2 mg/kg/j d'équivalent méthyl-prednisolone) comme les autres formes de grade II ou supérieur de GvH aigüe(79).

1.3.3 Toxicité médicamenteuse

Les toxicités médicamenteuses sont définies par l'augmentation des marqueurs hépatiques après l'exposition à un médicament connu pour entraîner une toxicité hépatique(170). Selon les recommandations de l'*European Association for Study of Liver*, une toxicité médicamenteuse doit être évoqué en cas de : (I) élévation des ALAT > 5 fois la normale, (II) élévation des PAL > 2 fois la normale (particulièrement associée à l'élévation des GGT sans cause osseuse d'élévation des PAL), (III) ALAT > 3 fois la normale et bilirubine totale > 2 fois la normale(170). La toxicité médicamenteuse est désignée comme hépatocellulaire si les ALAT sont supérieurs à 5 fois la normale de façon isolée ou que le ratio ALAT/PAL est supérieur à 5. La toxicité est dite cholestatique si les PAL sont supérieures à 2 fois la normale de façon isolée ou que le ratio ALAT/PAL est inférieur à 2. Avec un ratio ALAT/PAL entre 2 et 5, le trouble est considéré comme mixte. Ce diagnostic étant un diagnostic d'élimination, il dépend de la capacité à démontrer l'absence d'autres causes (infectieuses et notamment virales, GvH, SOS). Les toxicités médicamenteuses peuvent être liées à des effets dose-dépendants ou à des mécanismes idiosyncrasiques avec des lésions diverses (lésions des hépatocytes, cholestases, hépatites de type « auto-immune », obstructions veineuses)(170). Les réactions idiosyncrasiques sont indépendantes de la dose, touchant une faible proportion de patients et peuvent avoir une certaine latence par rapport aux effets doses-dépendants. La plupart de ces complications sont imprévisibles, mais majoritairement de faible gravité. Elles sont augmentées chez les femmes, en cas de consommation d'alcool, d'hépatites chroniques du VHB et VHC. Certaines toxicités sont associée à des locus HLA(170).

Les principaux médicaments incriminés après une allo-CSH sont les chimiothérapies du conditionnement (cyclophosphamide, busulfan)(171), le sérum anti-lymphocytaire, les dérivés azolés et les traitements immunosuppresseurs (inhibiteurs de calcineurine, méthotrexate). Les compléments alimentaires et certaines plantes peuvent être à l'origine de toxicité hépatique(170).

Les chimiothérapies et la radiothérapie sont à l'origine de lésions hépatiques le plus souvent transitoires avec prédominance de cytolyse hépatique modérée, parfois des tableaux de cholestase ictérique et rarement des formes sévères(80). Pour le cyclophosphamide, l'augmentation d'exposition à un de ces métabolites, le o-carboxyethyl-phosphoramidate, est associée à une augmentation de la toxicité hépatique, de la mortalité non liée à la rechute et de la mortalité globale(172).

Les dérivés azolés comme le voriconazole ou le posaconazole sont une cause fréquente de cytolyse hépatique(173). Le dosage de ces médicaments peut aider à adapter le traitement. Les hépatotoxicités peuvent toutefois arriver à dose adéquate. Il est parfois difficile de différencier les manifestations toxiques des dérivés azolés, de la GVH hépatique ou des traitements de la GvH au vu de leur utilisation de façon concomitante.

La nutrition parentérale prolongée (> 2 semaines) est à l'origine de cholestase ictérique dans 15 % à 30 % des adultes sans que la cause soit clairement identifiée(174). Les hypothèses principales sont liées à un apport excessif de lipides (supérieur à 1 g/kg/jour chez l'adulte) ou de glucides(175). Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. L'absence d'apport entérale, le sepsis, les déficits en nutriments sont des facteurs favorisant cette toxicité(174).

Les inhibiteurs de calcineurine avec la ciclosporine et le tacrolimus peuvent être à l'origine de toxicité hépatique lors de surdosage, mais également pour la ciclosporine d'une cholestase ictérique sans cytolyse par inhibition du transport dans les canaux biliaires(3).

1.3.4 Les causes infectieuses

1.3.4.1 Infection virale

L'augmentation rapide des transaminases parfois associée à une hyperbilirubinémie doit faire rechercher une cause virale avec la réalisation des PCR sanguines des virus hépatotropes (virus de l'hépatite A [VHA], VHB, VHC, VHE), des herpès virus (herpès virus simplex [HSV] de type 1 et 2, virus de la varicelle et du zona [VZV], cytomégalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV], Human herpès virus 6 [HHV6]) et de l'adénovirus.

La prise en charge des hépatites du VHB et VHC a déjà été présenté dans la section consacrée à la prise en charge pré-greffe. Le VHE est décrit comme une cause non rare d'hépatite chez les patients immunodéprimés(176). Les infections à VHE sont à risque d'hépatopathie chronique (40 % chez les transplantés d'organe et les allogreffés)(86,177). En plus des transmissions alimentaires (viande de porc, cerf, fruits de mer), les transfusions sanguines peuvent être à l'origine de transmission du virus, car la recherche systématique du virus n'est pas réalisée de façon systématique en France. De rare cas de réactivation sont également décrits(177,178). La PCR VHE doit faire partie du bilan d'anomalie du bilan hépatique en post allo-CSH, car le tableau clinico-biologique peut être confondu avec d'autres complications hépatiques(90). La ribavirine utilisée précocement dans une série rétrospective européenne a montré une diminution de la morbi-mortalité du VHE en post allo-CSH(86).

L'infection par l'adénovirus peut se présenter sous la forme de virémie asymptomatique, de diarrhée, de pneumopathie, de troubles hépatiques ou d'une association de ces différents signes. La recherche de cette infection est une urgence au vu de sa gravité. Un traitement par cidofovir est recommandé dans ce cadre(179).

Les virus herpès (HSV-1 et 2, VZV, CMV, EBV et HHV-6) peuvent également provoquer des cytolyses hépatiques en association avec d'autres signes : troubles digestifs et oculaires pour le CMV, lymphome post-transplantation pour l'EBV, éruption cutanée pour les HSV-1, 2, VZV et HHV6. Une prophylaxie par aciclovir ou valaciclovir est réalisée au cours de la greffe pour limiter les réactivations virales de l'HSV-1, 2 et VZV(180). Depuis l'introduction de cette prophylaxie, les hépatites fulminantes précoces à VZV ont disparu(80). Le letermovir vient d'obtenir l'AMM pour la prophylaxie primaire du CMV chez les patients à haut risque(181).

1.3.4.2 Infection fongique

En raison du déficit immunitaire prolongé après une allo-CSH, les patients allogreffés sont à risque d'infections fongiques invasives, qui peuvent potentiellement se manifester par des localisations hépatiques. Lors de la phase précoce de l'allogreffe, la neutropénie est un facteur de risque d'infection à levures(182). La candidose hépato-splénique se présente sous la forme de micro-abcès multiples du foie et de la rate(182). L'imagerie est un outil pour le diagnostic(182,183). Les infections à Candida se présentent sous la forme de micro-abcès visibles à l'échographie, au scanner ou en IRM(184). En échographie, les nodules (< 1cm) peuvent être hypo-échogène homogène avec parfois un renforcement acoustique postérieur, ou échogène entouré d'un anneau hypo-échogène ou parfois hypo-échogène avec une couronne plus échogène puis une seconde couronne hypo-échogène. En scanner, il est décrit des

lésions arrondies multiples de petite taille (<1 cm) disséminés hypodense avec rehaussement central et anneau périphérique hyperdense (aspect en cible). En IRM, les lésions sont typiquement hyposignal T1, hypersignal T2 avec un anneau en hyposignal T2.

Par ailleurs, en raison du déficit de l'immunité adaptative, les patients allogreffés sont également à risque de développer des infections liées à des champignons filamenteux (aspergillose ou mucorale principalement)(182). Ces infections angio-invasives peuvent être à l'origine d'infarctus mycotiques touchant le foie(182). L'exploration nécessite un bilan mycologique contenant des marqueurs indirects comme le β -D-glucane, l'antigénémie aspergillaire voire une PCR spécifique(182). Les hémocultures peuvent également aider au diagnostic pour les candidoses.

Le diagnostic des infections fongiques invasives est basé sur les critères de l'EORTC avec trois catégories dépendant du critère mycologique : prouvé, probable et possible(184). Un critère d'hôte (contexte favorisant l'infection comme l'allo-CSH) et un critère clinique-radiologique (nodule hépatique par exemple) sont nécessaires au diagnostic. En présence d'un marqueur direct mycologique (histologie ou culture positive), le patient est classé en infection prouvée. En cas de présence d'un critère mycologique indirect (β -D-glucane, antigénémie aspergillaire), le patient est classé en probable. En l'absence de marqueur direct et indirect, le patient est classé en possible.

Les patients à haut risque sont principalement les greffes de sang placentaire, non-apparentés avec une incompatibilité HLA ou haplo-identique, ainsi que les patients ayant un antécédent d'infection fongique invasive(185). Des prophylaxies sont mises en place par fluconazole afin de prévenir le risque d'infection à levure ou par voriconazole chez les patients à haut risque(182). En cas de GvH aigüe nécessitant

de fortes doses d'immunosuppresseurs, une prophylaxie primaire par posaconazole est recommandée(72).

1.3.4.3 Cholangitis lenta et choc septique

Les sepsis bactériens sont à l'origine de 20% des cas d'ictères dans la population générale, soit dans le cadre du cholangitis lenta ou du choc septique(186). La cholangitis lenta est une cholestase secondaire à un sepsis. Elle est induite par les endotoxines produites par les bactéries à gram négatif lors de certains sepsis. Ces endotoxines vont induire la production de cytokines (IL-6 et le TNF- α) par les cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie)(187,188). Ces cytokines sont responsables d'une dysfonction hépatocytaire avec limitation de la sécrétion biliaire. La destruction de la muqueuse digestive lors du sepsis, favorise la translocation d'endotoxines des bactéries digestives pouvant expliquer l'absence de bactériémie dans certains cas de cholangitis lenta(187).

Ce phénomène se présente souvent sous la forme d'une cholestase ictérique et parfois d'une cytolyse modérée débutante dans les 2 à 7 jours en moyenne du début du sepsis(187). Des abcès hépatiques ou des pathologies biliaires peuvent en être la cause, mais cela est également retrouvé dans les infections d'origine digestive, pulmonaire, urinaire ou cutanée(189). Cette complication ne comporte aucun signe clinique ou radiologique spécifique. Sur le plan histologique, les lésions sont caractérisées par une cholestase intra-hépatique avec une hyperplasie des cellules de Kupffer, une infiltration portale de cellules mononuclées et une perte localisée d'hépatocytes. Cette cholangitis lenta est rapidement réversible après le contrôle de l'infection.

Dans les états de choc, une hépatite d'origine ischémique survient dans 50 % des cas par défaut de perfusion hépatique(190). Il est souvent retrouvé une part de dysfonction cardiaque droite dans ce contexte(191). Le tableau biologique associe une cytolyse hépatique élevée (> 10 ULN dans les 24 heures suivant l'épisode de choc) de correction rapide suivie par une cholestase ictérique d'augmentation lente dans les jours suivants. Ce phénomène est également appelé « foie de choc » et il peut être retrouvé dans d'autres types de défaillance hémodynamique (cardiogénique, hypovolémique, etc.).

1.3.5 Tumorale

L'atteinte hépatique liée à des hémopathies malignes peut être asymptomatique ou se présenter sous forme de trouble du bilan biologique hépatique, ictère voire de défaillance hépatique(192,193). Des atteintes sinusoidales et des fibroses sont également décrites au cours des hémopathies(194).

Les patients peuvent présenter une hématopoïèse extra-médullaire de localisation hépatique principalement dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs ou d'hémoglobinopathies. Ces atteintes peuvent être asymptomatiques ou se présenter sous la forme d'une hépatomégalie ou d'une hypertension portale(195). Il s'agit également d'un facteur de risque de complications hépatiques post-allo-CSH(76).

Les lymphoproliférations post-transplantation sont principalement liées à l'EBV et sont favorisées par l'immunosuppression. Elles surviennent dans 4 % des allo-HSCT, ce risque augmentant jusqu'à 10 % selon les facteurs de risques : incompatibilité HLA, sérologie EBV négative pour le receveur et positive pour le donneur, conditionnement RIC, GvH grade II-IV(196). Ces lymphoproliférations peuvent se présenter sous la

forme d'adénopathies, de signes B ou d'atteinte extra-ganglionnaire dont des localisations hépatiques(197).

1.3.6 Obstruction biliaire

Les pathologies des voies biliaires sont une cause classique de troubles hépatiques. Le sludge est un amas de bile épaisse constitué soit d'agrégats de cristaux de cholestérol soit, plus rarement, de granules de pigments biliaires. Le sludge est retrouvé dans la vésicule biliaire à l'échographie, est favorisé par le jeun, l'obésité et les anémies hémolytiques chroniques. Ce sludge peut se compliquer par la formation de calculs biliaires, présents dans 80% de la population générale de façon asymptomatique et ne nécessitant pas de prise en charge(198). Ces calculs peuvent être à l'origine de colique biliaire, cholécystite aigüe, angiocholite aigüe voir de pancréatite aigüe pour 2 à 4 % de la population. L'échographie abdominale, examen de référence, montre un épaissement de la paroi vésiculaire (> 4 mm), la présence d'un liquide péri-vésiculaire, une douleur au passage de la sonde sur l'aire vésiculaire (signe de Murphy radiologique), une image de calcul intra-vésiculaire dans le cadre de la cholécystite aigüe et une dilatation des voies biliaires (> 8-12 mm) en cas d'angiocholite.

Les pathologies des voies biliaires sont fréquentes au cours de l'allo-CSH. Soixante-dix pour cent des allogreffés présentent un sludge en rapport avec le jeun et l'emploi fréquent de nutrition parentérale(199). Dans une série de 600 allogreffés, l'incidence de la cholécystite est de l'ordre de 1 %(200). Le diagnostic peut être compliqué par la présence de forme alithiasique, ainsi que par les autres causes pouvant favoriser les anomalies de la vésicule biliaire, comme le SOS et la GvH(123).

1.4 Diagnostic étiologique des troubles hépatiques

L'ensemble des pathologies décrites précédemment ont des présentations cliniques proches et peuvent coexister chez un même patient, ce qui rend le diagnostic complexe(201). Le recours à des examens paracliniques comme l'imagerie ou la PBH peuvent être utiles pour aider au diagnostic étiologique.

Par exemple, pour différencier le SOS des autres troubles hépatiques, des scores diagnostiques basés sur l'échodoppler ont été développés(11,12). Nous avons développé dans le chapitre SOS le score de Lassau(11), basé sur 7 critères échographiques et 7 critères doppler qui présente les limites d'avoir été réalisé sur une cohorte de patients hétérogènes (auto-CSH/allo-CSH, enfants/adultes) avec des conditionnements myélo-ablatifs ce qui ne reflète plus la pratique actuelle.

En utilisant les critères de Lassau(11), Nishida et al. ont proposé un score simplifié basé sur 10 critères échographie-doppler (HokUS-10) en pré-greffe et à J+14 avec les performances suivantes (sensibilité 100 %, spécificité de 96 %, VPP 71 % et VPN 100 %) sur 10 SOS dans une cohorte de 142 adultes allogreffés avec exclusion secondaire de 36 patients pour examen manquant à J+14 (25 %)(12). Le diagnostic de SOS était basé sur le score de Seattle modifié ou Baltimore sans confirmation par PBH, une limite majeure de cette étude. Les autres limites sont le nombre élevé de patient exclus et l'exclusion des SOS tardifs (prise en compte uniquement des formes avant 21 jours post-greffe). Ces données nécessitent également une cohorte de validation.

Certains signes échographiques ne sont pas spécifiques et sont retrouvés dans plusieurs diagnostics différentiels du SOS(127). Ainsi, il a été retrouvé la même incidence d'hépatomégalie et d'augmentation du diamètre de la veine portale dans les SOS et les GvH hépatiques(11). Certains signes doppler nécessitent un haut niveau

d'expertise pour les mesures limitant leur applicabilité, expliquant possiblement des résultats négatifs lors d'autres essais uniquement chez des patients allogreffés(124,126,202). Les signes les plus spécifiques sont d'apparition tardive (baisse de la vitesse portale ou flux portal inversé) ne permettant pas un diagnostic précoce(127,192,203). Les limites de l'échographie-doppler sont liées à l'hétérogénéité des résultats obtenus et la non-reproductivité des résultats. Des biais de mesure sont possibles au vu des mesures de ces critères majoritairement qualitatives, opérateur dépendante ainsi que de l'utilisation de « gold standard » de faible qualité(100).

Le scanner a été évalué dans une étude qui a comparé 18 malades ayant un diagnostic par PBH de GvH hépatique (n=6) ou de SOS (n=5) ou GvH+SOS (n=7)(123). Il n'a pas été retrouvé de différence pour l'hépatomégalie et le diamètre du tronc porte entre SOS et GvH. L'œdème péri-portal, la réduction du calibre de la veine hépatique droite et l'ascite sont des arguments en faveur du diagnostic de SOS.

Dans l'état actuel des connaissances, l'imagerie conventionnelle n'est pas capable de différencier de façon suffisamment précise les complications hépatiques, par conséquent d'autres approches doivent être développées(122,127).

Récemment, une étude rétrospective a analysé 54 PBH chez 45 patients allogreffés, réalisées pour des troubles hépatiques inexplicables(6). Avec 94 % de rentabilité diagnostique grâce à l'histologie, il a été identifié 30 % de GvH et 5 % de SOS. Les hypothèses diagnostiques pré-biopsies n'ont été confirmées par la PBH que dans seulement 65 % des cas. Le résultat de la PBH a modifié le traitement administré au patient dans 65 % des cas, de façon similaire à l'étude de Shulman datant des années 1990 (n=60)(6,134). Malgré une bonne sensibilité, les scores cliniques (Seattle, Baltimore et EBMT) pour le SOS ont obtenu des résultats faibles en matière de

spécificité (67-86 %) et de valeur prédictive positive (13-33 %)(6). Pour le diagnostic des troubles hépatiques, la PBH par voie trans-jugulaire est l'examen de référence permettant à la fois une analyse histologique du tissu hépatique et une mesure d'HVPG, mais elle nécessite la réalisation de biopsies multiples de tailles suffisantes pour en améliorer la rentabilité(6,134). Toutefois, elle comporte des limitations en termes de faisabilité avec seulement 3 % des patients allogreffés sur la période de l'étude qui ont réalisé une PBH alors qu'il existe 30-40 % de patients avec des troubles hépatiques graves(4,5). L'existence de complications graves de la procédure (2 %) avec la possibilité de décès (<1 %) est une autre limitation chez des patients altérés physiquement et thrombopéniques(136). Dans l'étude de Ruggiu, 35 % des patients avaient une thrombopénie inférieure à 50 G/L de plaquettes et ont nécessité de transfusion de plaquettes sans complication hémorragique majeure(6). Dans l'étude de Shulman sur 60 PBH, il y a eu 3 (5 %) décès hémorragiques(134).

En conclusion, la clinique, la biologie et l'imagerie sont mal corrélées aux différents troubles hépatiques, ce qui peut engendrer un retard de prise en charge et des erreurs diagnostiques qui sont préjudiciables au regard de la mortalité associée à ces complications(136,152). Dans l'étude de Ruggiu, la corrélation histologie-clinique était faible avec aucun signe spécifique en clinique ou en biologie associé aux diagnostics des troubles hépatiques avec 35 % de diagnostic erroné(6). Les performances des critères diagnostiques sont faibles pour la GvH hépatique (sensibilité 27 %, spécificité 85 %, VPP 40 % et VPN 75 %) et de SOS avec le score de l'EBMT (sensibilité 100 %, spécificité 86 %, VPP 30 % et VPN 100 %). Il est nécessaire de trouver un test non invasif, fiable, reproductible, spécifique, facilement réalisable et peu coûteux pour différencier les diagnostics hépatiques en post-allo-CSH.

1.5 L'élastographie tissulaire

Depuis des millénaires, les cliniciens utilisent la palpation pour détecter les pathologies (première description par Imhotep près de 2600 ans avant JC)(204). La présence d'un tissu plus dur est un signe d'alerte pour certaines pathologies comme une masse mammaire ou la palpation d'un nodule dur prostatique lors du toucher rectal. La palpation d'un bord inférieur hépatique dur ou tranchant lors de l'inspiration profonde est un argument en faveur d'une hépatopathie voir d'une fibrose hépatique. L'utilisation de cette technique clinique nécessite d'avoir une zone de palpation superficielle et large. Le développement des méthodes décrites ci-dessous sont une extension de ce principe.

L'élastographie est une technique basée sur la mesure de la déformation d'un tissu induite par une force. C'est une technique d'imagerie non invasive permettant de mesurer de façon quantitative les propriétés mécaniques des tissus avec sa dureté sur une surface jusqu'à 100 fois supérieure à la zone évaluée par une PBH(14). Elle est validée dans l'évaluation et le suivi pour l'évaluation de la fibrose hépatique et de la cirrhose permettant de limiter l'utilisation des PBH en hépatologie(205). Dans la fibrose hépatique et la cirrhose, il existe une augmentation de la dureté tissulaire se traduisant par une augmentation de la vitesse de propagation des ondes(15,205). Une mesure par la technique d'élastographie transitoire supérieure à 13 kPA doit évoquer une cirrhose, toutefois le seuil exact varie selon les étiologies de la cirrhose(206). Les mesures de l'élastographie sont indirectement corrélées à l'HVPG, à l'hypertension portale et remplace de plus en plus la mesure de l'HVPG en pratique courante(207). Le seuil de 21 kPA pour l'hypertension portale a une spécificité de 90 %(208).

Différentes techniques d'élastographie ont été développées et sont basées sur différentes méthodes de mesure de la déformation tissulaire : l'élastographie

transitoire (ET avec Fibroscan®), le point Shearwave en mode « *acoustic radiation force impulse* » (ARFI) et le 2D Shearwave (2D-SWE)(14). Après l'impulsion de l'onde, une mesure doppler permet de déterminer la vitesse de l'onde dans le tissu étudié. Les résultats sont rendus en vitesse mesurée en m/s, peuvent être convertis par le module de Young ($E = 3pv^2$ avec v la vitesse de l'onde et p la densité du tissu qui est considéré comme constante) en kiloPascals (kPa). Les tissus les plus durs sont associés à des vitesses plus élevées. Une comparaison des techniques est décrite dans le **tableau 8**(14,209,210).

Les avantages de ces techniques non invasives sont leur reproductibilité, leur caractère non invasif, la facilité de réalisation et la mesure quantitative(14). Les limites possibles sont les échecs ou les mesures de qualité insuffisante chez les obèses ou en cas d'ascite(14). En fonction des hépatopathies, les seuils d'élastographie pathologiques varient(14). Il existe une différence de distribution du collagène selon l'origine de la fibrose pouvant expliquer en partie les variations de seuil observées(211). Toutefois, ces différences sont insuffisantes pour permettre de différencier les étiologies de fibrose/cirrhose(206). Dans des situations aiguës, il a été observé des variations de mesures en cas d'hypertension portale, d'inflammation ou de décompensation d'hépatopathie(212,213). Dans l'allo-CSH, nous émettons l'hypothèse qu'en raison des différences de physiopathologie, les mesures d'élastographie pourraient varier différemment selon les diagnostics hépatiques. Toutefois, nous manquons de données dans l'évaluation des troubles hépatiques dans le cadre de l'allo-CSH.

Tableau 8. Description et comparaison des techniques d'élastographie⁽¹⁴⁾

Technique	Elastographie transitoire (ET)	Point-Shearwave en mode ARFI	2D-Shearwave (2D-SWE)
Technique d'impulsion	Externe Mécanique	Interne Ultrason	Interne Ultrason
Zone de mesure	Surface de 50 mm ²	Surface de 40 mm ²	Surface 3-700 mm ²
Nombre de mesures	10 mesures	10 mesures	3 mesures
Normes (sujet sain)	5.49+/-1.59kPa	1,07 – 1,16 m/s	5.19+/-1.03kPa
Critères de qualité	IQR/médiane < 0,3	ND	ND
Avantages	Technique la plus étudiée, critère de qualité validé	Choix de la zone d'étude	Choix de la zone d'étude, acquisition en temps réel avec cartographie
Limites	Mesure en aveugle de la zone étudiée, 10 % des mesures non valides ou échec de mesure	Zone étudiée de petite taille, résultat en différé de quelques secondes sans cartographie, pas de critère de qualité validé. Faible range de valeur	Technique la moins étudiée Pas de critère de qualité validé. 10 % d'échecs de mesure

ARFI : acoustic radiation force impulse, IQR : interquartile, ND : non disponible

Objectif de l'étude

La procédure d'allogreffe s'est améliorée au cours des années. La mortalité non liée à la rechute de la procédure, une cause majeure de décès précoce, a diminué. Toutefois, les complications hépatiques sévères (40 % des patients allogreffés) demeurent une cause importante de décès (5 % des décès). Les causes possibles de ces troubles sont multiples. Pour les différencier, une série de classifications clinico-biologiques ont été proposées. L'imagerie a également été utilisée pour différencier les étiologies. Après analyse de la littérature, aucun signe n'est suffisamment spécifique pour confirmer le diagnostic, en dehors de la PBH. La PBH permet d'établir un diagnostic histologique de certitude, mais n'est pas réalisable chez tous les patients en raison de son caractère invasif et du risque de complication hémorragique. Entre les deux études sur la PBH de Shulman et de Ruggiu (plus de 20 ans de différence), aucune amélioration franche n'a été constatée quant à la performance des scores clinico-bio-radiologiques dans le diagnostic des troubles hépatiques post-greffe. Certaines complications comme le SOS ou la GvH ont un pronostic dépendant du délai de prise en charge. Ces erreurs et les retard de prise en charge sont préjudiciables pour la survie des patients. Un test facilement réalisable, reproductible, fiable, non-invasif, peu coûteux et spécifique permettant de différencier les troubles hépatiques est recherché.

L'élastographie hépatique est une technique non invasive utilisée pour l'évaluation de la fibrose et cirrhose hépatique en phase chronique. Dans des contextes aigus, il a été observé des variations des mesures d'élastographie. Dans cette étude, nous avons fait l'hypothèse que les variations des mesures d'élastographie hépatique pourraient être associées spécifiquement à certains troubles hépatiques et ainsi améliorer leur diagnostic.

Notre objectif principal est d'évaluer l'intérêt des mesures d'élastographie pour le diagnostic précoce des complications hépatiques post allogreffe précoce (< 100 jours) par rapport aux scores validés.

Nos objectifs secondaires sont d'évaluer la faisabilité de ces mesures chez les patients allogreffés et les limites de cette procédure.

Matériels et méthodes

3.1 Patients

Notre étude a été proposée de façon prospective à l'ensemble des patients allogreffés dans le service d'hématologie adulte de Greffe de moelle osseuse de l'hôpital Saint Louis (Paris, France). Entre juillet 2017 et juin 2019, 212 patients ont été allogreffés dans le service. Durant cette période, les patients ont reçu un écho doppler et des mesures d'élastographie avant allo-CSH (mesure initiale), à J+7 et J+14 après l'allogreffe (**Figure 4**). Les critères d'inclusion étaient la réalisation d'une allo-CSH à Saint Louis sans restriction sur le type de donneur. Les critères d'exclusion de notre étude étaient l'absence d'examen écho doppler et d'élastographie avant allo-CSH ou absence complète d'écho doppler et d'élastographie de suivi. Les données médicales des patients ont été extraites des dossiers médicaux papiers et informatisés. Cette étude a été réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont donné leur consentement écrit pour l'enregistrement des données cliniques et biologiques (Commission nationale de l'informatique et des libertés [CNIL] n°2093819). Les données ont été collectées et utilisées dans une étude spécifique après anonymisation et autorisation de la CNIL (CNIL n°2211540). Cette étude a bénéficié de l'autorisation du comité d'éthique de l'INSERM (n°00003835).

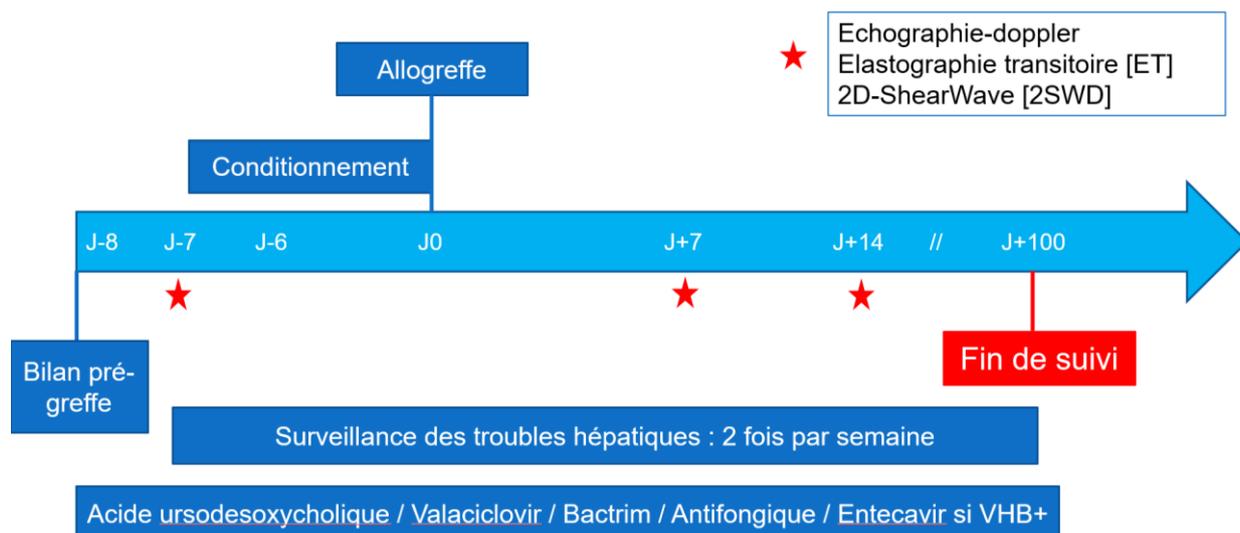


Figure 4. Protocole détaillée de l'étude

Le patient était surveillé cliniquement, biologiquement avec réalisation d'imagerie et d'élastographie à J-7, J+7 et J+14. Les prophylaxies des complications hépatiques sont explicitées dans le paragraphe suivant. Les patients étaient suivis jusqu'à J+100.

3.2 Procédure globale de greffe

En prévention du SOS, les patients ont reçu de l'AU (15 mg/kg/j) du début du conditionnement à J+100 puis une décroissance progressive est instaurée. Aucun patient n'a reçu de défibrotide en prophylaxie du SOS. Les prophylaxies anti-infectieuses ont été réalisées par valaciclovir, triméthoprime/sulfaméthoxazole et par antifongiques (fluconazole ou voriconazole selon le risque individuel d'infection fongique déterminé en pré-greffe). Une surveillance par PCR des virus CMV et EBV a été réalisée deux fois par semaine pendant l'hospitalisation initiale puis une fois par semaine de J+30 jusqu'à J+100. Pour les patients ayant un antécédent d'infection par le virus de l'hépatite B ou avec un donneur séropositif pour le VHB, une prévention par entecavir a été réalisée jusqu'à l'arrêt des immunosuppresseurs. Les femmes en âge de procréer ont reçu de l'acétate de nomégestrol, qui ne contient pas de noréthistérone. Le bilan hépatique a été surveillé de façon régulière, au moins 2 fois par semaine jusqu'à J+100 et plus si jugé nécessaire.

Les données cliniques et biologiques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux : âge, sexe, sérologie CMV donneur et receveur, hémopathie sous-jacente, antécédents d'auto-CSH ou allo-CSH ou radiothérapie, type de donneur, source du greffon, déplétion in vivo des lymphocytes T par du sérum anti-lymphocytaire, prophylaxie de la GVH, présence de GVH et son grade, date et statut au dernier suivi. L'intensité du conditionnement a été classée selon la classification de Bacigalupo(45). Nous avons basé le risque de rechute des hémopathies sur le « *disease risk index* »(214).

3.3 Réalisation technique des échographies et de l'élastographie

L'échographie-doppler et les mesures d'élastographie ont été réalisées avant le conditionnement (mesure initiale), à J+7 et à J+14, après un minimum de 4h de jeun, par un des trois radiologues expérimentés impliqués dans l'étude (Pierre Bourrier, Anne-Marie Zagdanski, Morgane De Boutiny). Les radiologues n'avaient pas accès aux données cliniques et biologiques des patients au moment de l'examen. Deux méthodes d'élastographie ont été utilisées : l'élastographie transitionnelle (ET) par Fibroscan® (Echosens, Paris, France) et le shearwave 2D en temps réel (2D-SWE ; Aixplorer, SuperSonic Imaging SA, Aix-en-Provence, France). La sonde d'échographie utilisée était une sonde convexe de 3,5 MHz (SXC 6-1), adaptée à l'examen de l'ensemble de l'abdomen, ainsi qu'une sonde linéaire de 7,5 MHz (SL 10-2), de résolution spatiale supérieure, pour l'examen de la vésicule biliaire.

Les mesures ont été réalisées dans l'espace intercostal droit en décubitus dorsal avec le bras droit en extension pendant une pause respiratoire de 5 secondes en position intermédiaire.

Pour l'ET, dix acquisitions ont été réalisées à chaque examen et une médiane de ces valeurs était réalisée. Les mesures d'ET étaient considérées comme valides, de qualité insuffisante ou en échec. Une sonde XL a été utilisée pour les patients obèses.

Les mesures valides étaient définies par un ratio de l'interquartile (IQR) sur la médiane (M) des mesures avec un ratio $IQR/M < 30\%$ associé à la réussite d'au moins 60 % des mesures réalisées, d'après les classifications internationales(215). L'échec est défini par l'incapacité à obtenir une valeur.

Pour le 2D-SWE, trois acquisitions étaient réalisées et la médiane était calculée en utilisant la fonction « multi Q box » pour sélectionner la zone d'intérêt dans une zone homogène. La zone d'intérêt était positionnée dans le parenchyme hépatique, à plus de 2 cm de la capsule de Glisson et en évitant les principales structures vasculaires avec une région d'intérêt fixée à 100 mm². Les mesures de 2D-SWE étaient classées en valide ou échec. L'échec était défini par l'impossibilité d'obtenir une mesure avec moins de 50 % de zone étudiée colorée.

Pour l'échographie-doppler, les critères suivants étaient évalués par les radiologues ayant réalisé la mesure d'élastographie : taille du foie (pré-aortique et axe vertical en médio-claviculaire), de la rate (trois axes orthogonaux), mesure de la paroi vésiculaire, présence et degré d'ascite (absente, débutante dans la loge de Morrison, modérée péri-hépatique et profuse), diamètre de la veine portale, direction du flux porte et vitesse maximale du flux porte, type de flux dans la veine porte (triphase, biphasique et monophasique). Un score basé sur ces mesures était réalisé sur sept critères : (I) hépatomégalie (augmentation de deux des trois mesures, plus de deux cm par rapport à la valeur initiale), (II) splénomégalie (plus d'un cm par rapport à la valeur initiale du plus grand axe), (III) épaissement de la paroi vésiculaire (> 6 mm), (IV) dilatation de la veine portale (> 12 mm), (V) présence d'ascites, (VI) diminution de la vitesse moyenne de la veine portale (< 10 cm/s), (VII) flux monophasique hépatofuge ou absence de flux dans la veine portale. En cas d'anomalies hépatiques

cliniques ou biologiques, un examen supplémentaire associant échographie-doppler et élastographie pouvait être réalisé à la discrétion du clinicien.

3.4 Définition des troubles hépatiques

Avant l'allo-CSH, une évaluation complète à la recherche de comorbidités hépatiques était réalisée à partir de l'examen clinique, historique médical (dont consommation excessive d'alcool : 21 verres par semaine pour un homme et 14 verres par semaine pour une femme selon l'OMS), biologie (mesure des ALAT, ASAT, GGT, PAL, bilirubine, albumine, temps de prothrombine, ferritinémie, recherche d'anticorps anti-nucléaire, PCR et sérologie pour les hépatites B, C et E). Les facteurs de risques des complications hépatiques sévères étaient recueillis incluant l'âge, les sérologies CMV du donneur et receveur, le type de donneur, le sexe du donneur et receveur, l'hémopathie sous-jacente, l'utilisation de gemtuzumab ozogamycine, inotuzumab ozogamycine ou d'oxaliplatine, ferritinémie, cytolysse ou hyperbilirubinémie avant le conditionnement et la source cellulaire(107,216).

Durant l'hospitalisation, un trouble hépatique était considéré comme significatif en présence d'une élévation des enzymes hépatiques et/ou d'une hyperbilirubinémie. L'élévation des enzymes hépatiques était définie par une augmentation des ALAT ou des ASAT supérieure à deux fois la normale sur deux prélèvements consécutifs. L'hyperbilirubinémie était définie par deux mesures supérieures à 17 $\mu\text{mol/L}$ sur deux prélèvements consécutifs. La cholestase isolée sans hyperbilirubinémie ou cytolysse n'était pas considérée comme un trouble hépatique significatif dans notre étude.

En cas de présence de deux épisodes de troubles hépatiques pendant la période, le trouble hépatique le plus sévère en matière d'anomalies clinico-biologiques était sélectionné pour l'analyse.

La GvH était gradée selon la classification de Glucksberg modifiée(159). La GvH hépatique était diagnostiquée en l'absence de cause infectieuse (pas de documentation bactérienne, fongique ou de documentation virale avec les analyses PCR pour le VHA, VHB, VHC et VHE ainsi que les virus de la famille herpès), une imagerie hépatique normale sans signe clinique de SOS (prise de poids, ascite, hépatomégalie douloureuse) et sans argument pour une toxicité hépatique d'origine médicamenteuse. Si le diagnostic n'était pas certain, une PBH était réalisée afin de confirmer le diagnostic.

En cas de suspicion clinique de SOS, les scores de Seattle, de Baltimore et de l'EMBT étaient calculés comme précédemment décrits(7–9). Le diagnostic était retenu s'il était prouvé sur la PBH ou par les critères échographiques/doppler. En l'absence de PBH, le diagnostic de SOS était considéré seulement en l'absence des autres causes identifiées (infection, toxique et/ou de GvH).

Les toxicités médicamenteuses étaient définies selon les recommandations de l'EASL(170) : le diagnostic est retenu si après exposition au médicament connu pour être hépatotoxique (comme les chimiothérapies du conditionnement, les azolés et les inhibiteurs de calcineurine), avec une imagerie normale pour éliminer les stéatoses ou les pathologies biliaires, sans hépatite virale avec une amélioration du bilan hépatique après l'arrêt du traitement.

Les dossiers médicaux étaient analysés rétrospectivement pour déterminer le diagnostic final des troubles hépatiques biologiques en aveugle des mesures d'élastographie. Cette analyse est basée sur l'examen clinique, les résultats de laboratoire (biochimie, virologie et microbiologie), imagerie (écho doppler et scanner), l'HVPG et la PBH à partir des critères internationaux spécifiques à chaque complication selon les recommandations du STARD(217).

3.5 Analyses statistiques

Les données étaient présentées sous forme de médiane pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence et de pourcentage pour les variables qualitatives. Les comparaisons entre deux groupes étaient réalisées par le test de Wilcoxon-Mann-Whitney avec correction de Dunn pour les comparaisons multiples. Dans les cadres de variable de distribution normale et variances équivalentes, un test ANOVA bilatéral suivi par la correction de Dunnett a été utilisé pour les comparaisons multiples. Les courbes ROC ont été construites pour les variables continues avec calcul d'aire sous la courbe (AUC) pour le diagnostic de SOS. Le seuil optimal a été déterminé par l'index Youden. Les performances des scores ont été calculées grâce à une approche diagnostique en table 3x2 avec l'hypothèse du biais maximal pour limiter la surestimation des performances du test(217,218). Les comparaisons d'analyse de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Les corrélations entre les variables ont été analysées par la méthode de Pearson. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de première espèce alpha égal à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels R v3.6.0 et Prism v7.0a (GraphPad).

Résultats

4.1 Population étudiée

Sur une période de 2 ans (juillet 2017-juin 2019), 146 (91 %) sur 161 patients allogreffés de façon consécutive ont pu être analysés (**Figure 5**). Quinze patients (9 %) ont dû être exclus de l'analyse du fait de l'absence d'évaluation pré-greffe (n=13) ou de l'absence d'évaluation post-greffe (n=2). Cinq (33 %) des 15 patients exclus ont présenté une complication hépatique (quatre toxicités du conditionnement et une toxicité de type hépatite toxique à l'acide clavulanique, confirmée par PBH).

L'âge médian à l'allo-CSH était de 53 ans (range 21-72) (**Tableau 9**). Le suivi médian était de 9,2 mois (rang, 3-19). Dix-sept patients (12 %) avaient un IMC > 29 kg/m² dont 1 avec un IMC > 39 kg/m². Cinq donneurs avaient un antécédent de VHB, mais aucun n'avait une réplication virale au moment de la collection du greffon. Aucun receveur n'avait une réplication virale active du VHB ou VHC au moment de la greffe. Vingt-huit (19 %) patients avaient une comorbidité hépatique avant l'allo-CSH. Deux patients avaient une cirrhose Child-Pugh A (antécédent d'infection à VHB et téloméropathie). Aucun patient n'avait d'antécédent de SOS avant le conditionnement de l'allo-CSH. Dix-huit (12 %) et sept (5 %) des patients avaient dans leurs antécédents une cholécystectomie ou une splénectomie respectivement, ce qui limitait l'évaluation échographique d'une partie des critères de l'étude.

Pour l'allo-CSH, 53 % des patients ont reçu une allogreffe non apparentée HLA-compatible, avec des cellules souches périphériques (90 %) et avec un conditionnement de type RIC (68 %) (**Tableau 10**).

Pendant le suivi, 32 patients (22 %) sont décédés dont 16 (11 %) de façon précoce pendant les 100 premiers jours post-greffe. Huit (57 %) des 14 patients ayant eu un pic de bilirubine > 68 $\mu\text{mol/L}$ en post allogreffe sont décédés durant le suivi. Les patients avec une hyperbilirubinémie > 68 $\mu\text{mol/L}$ en post-greffe avaient une survie diminuée à J+100 (50 % versus 93 %, $p < 10^{-5}$). La principale cause de décès précoce était la mortalité non liée à la rechute (93 %, $n=15$). Sur ces quinze décès précoces non liés à la rechute, trois étaient secondaires à un SOS et deux à une GvH hépatique.

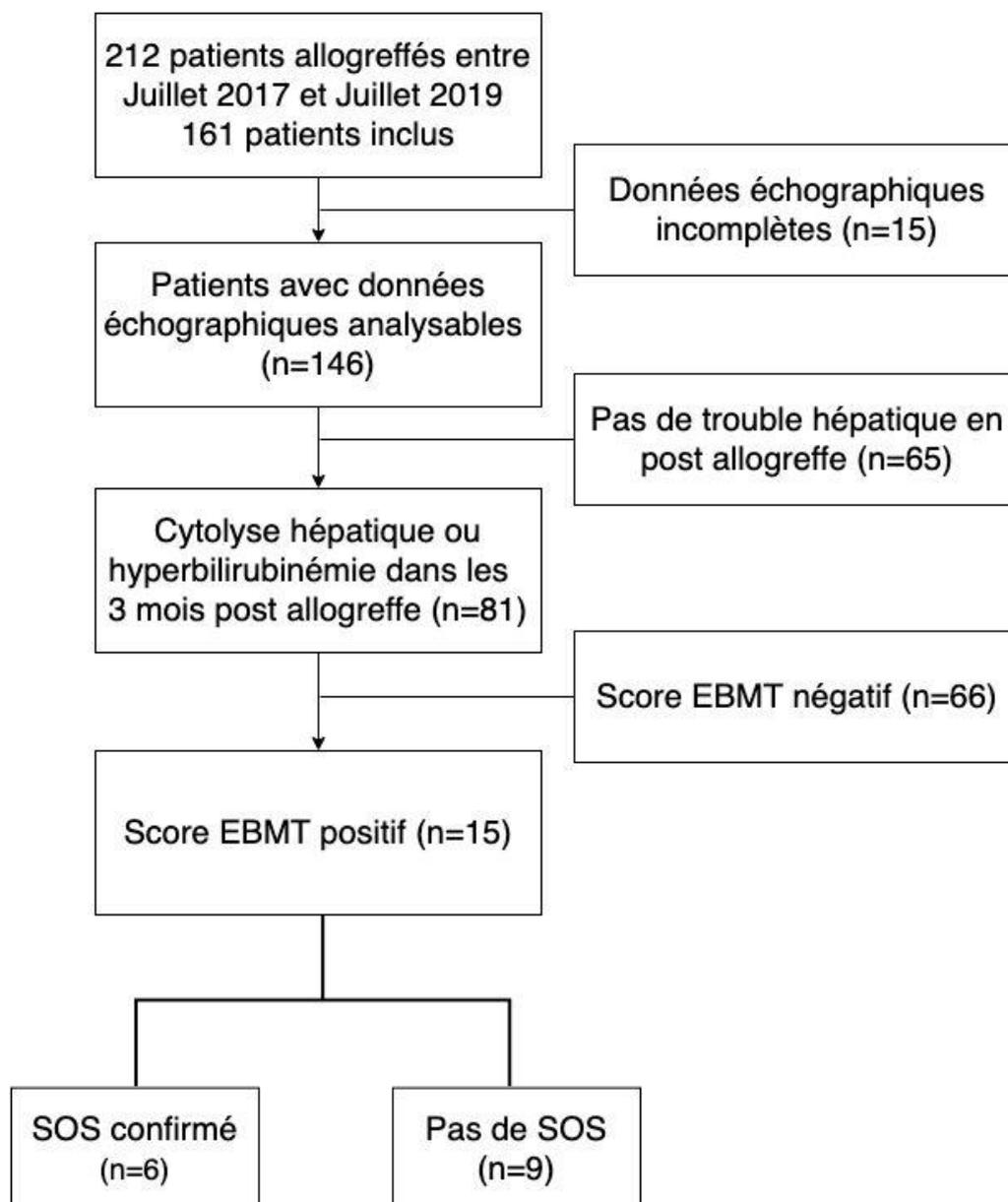


Figure 5. Flow chart de l'étude

Tableau 9. Caractéristiques des patients avant allogreffe

Caractéristiques	n = 146 (n., %)
Sexe (Homme/ Femme)	86 (59 %) / 60 (41 %)
Age à l'allo-CSH (années, médiane, range)	53 (21-72)
Suivi médian (mois, range)	9,2 (2,5-19)
Index de masse corporelle (médiane, range)	24,5 (16,5-42)
Comorbidité hépatique	28 (19 %)
Cirrhose	2 (1 %)
Consommation excessive d'alcool selon OMS	6 (4 %)
ATCD d'hépatite B guérie (anticorps anti-Hbc et anti-HBs positif)	9 (6 %)
ATCD de radiothérapie abdominale	2 (1 %)
Atteinte hépatique de l'hémopathie	10 (7 %)
ASAT ou ALAT > 1,5 fois la norme avant allo-CSH	6 (4 %)
Bilirubine > 34 µmol/L (2 mg/L) avant allo-CSH	1 (1 %)
Ferritine > 1000 ng/mL	74 (51 %)
Traitement reçu avant allo-CSH	
Gemtuzumab ozogamycine	12 (8 %)
Oxaliplatine	5 (3 %)
ATCD d'auto-CSH*	7 (5 %)
ATCD d'allo-CSH	5 (3 %)
Hémopathie	
Leucémie aigüe myéloblastique	51 (35 %)
Leucémie aigüe lymphoblastique	12 (8 %)
Syndrome myélodysplasique	27 (18 %)
Lymphome	12 (8 %)
Lymphome T cutanée	8 (5 %)
Syndrome myéloprolifératif	20 (14 %)
Aplasie médullaire idiopathique	11 (8 %)
Myélome	1 (1 %)
Autres**	4 (3 %)
Score « Disease risk index (DRI) »	
1	10 (7 %)
2	89 (61 %)
3	31 (21 %)
4	3 (2 %)
Non applicable	13 (9 %)
Etat général - Statuts OMS	
0-1	130 (89 %)
2	4 (3 %)
Données manquantes	12 (8 %)
Elastographie transitoire (kPa) (médiane, interquartile)	5,4 (4,1-6,8)
Elastographie 2D Shearwave (kPa) (médiane, interquartile)	6,0 (4,9-7,8)

ATCD : antécédents, CSH : cellules souches hématopoïétiques, kPa : kilo Pascal

*un patient a eu deux auto-CSH avant l'allo-CSH **deux leucémies lymphoïdes chroniques, une leucémie plasmacytoïde à cellules dendritiques et une leucémie pro-lymphocytaire T.

Tableau 10. Caractéristiques des patients pendant l'allogreffe

Caractéristiques	n= 146, n.(%)
Type de donneur	
Greffe géno-identique	39 (27 %)
Greffe phéno-identique 10/10	77 (53 %)
Greffe phéno-identique 9/10	5 (3 %)
Greffe haplo-identique	18 (12 %)
Greffe de sang placentaire	1 (1 %)
Source	
Cellule souche périphérique	132 (90 %)
Moelle osseuse	13 (9 %)
Sang de cordon placentaire	1 (1 %)
Donneur	
Age (médiane, range)	30 (18-67)
Homme / Femme	91 (62 %) / 55 (38 %)
Sérologie CMV positive	70 (48 %)
Conditionnement	
MAC	28 (19 %)
Séquentiel	6 (4 %)
RIC	100 (68 %)
Non myélo-ablatif	12 (8 %)
Irradiation corporelle totale	16 (11 %)
Sérum anti-lymphocytaire	95 (65 %)
Prophylaxie de la GvH	
CSA+MTX	37 (25 %)
CSA+MMF	82 (56 %)
CSA+MMF+Cy	20 (14 %)
CSA	6 (4 %)
Autre*	1 (1 %)
GvH aigüe	
Grade II-IV	61 (42 %)
Grade III-IV	20 (14 %)

CMV : cytomégalovirus, CSA : ciclosporine, Cy : cyclophosphamide post greffe, GvH : réaction du greffon contre l'hôte, MAC : myélo-ablatif, MMF : mycophénolate mofetil, MTX : méthotrexate, RIC : conditionnement d'intensité réduite

*Association de Tacrolimus et d'un médicament protocolaire (KRP-203)

4.2 Incidence des troubles hépatiques après l'allo-CSH

Quatre-vingt-un patients (55 %) ont présenté un trouble hépatique défini par une élévation des transaminases (> 2 fois la normale à 2 reprises de façon consécutive) ou de la bilirubine (> 17 µmol/L à 2 reprises de façon consécutive) dans les 100 jours suivant l'allo-CSH (**Figure 6**).

Une GvH hépatique a été diagnostiquée chez 11 patients (dont 3 prouvées par PBH) et étaient associées à une GvH cutanée ou digestive dans tous les cas sauf un. Les anomalies du bilan hépatique se sont améliorées pour six patients après le traitement de la GvH.

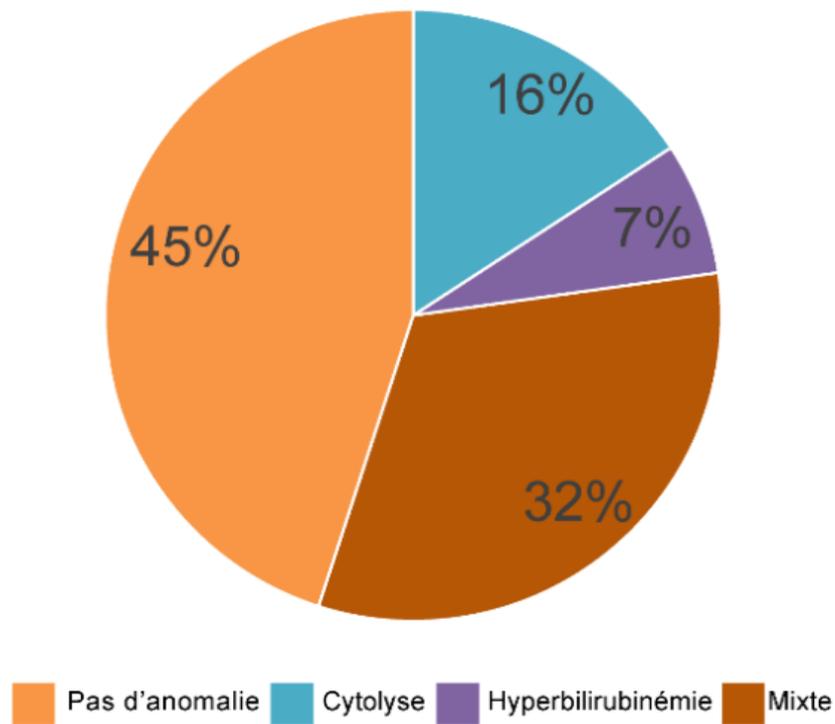
Le diagnostic de SOS a été suspecté quand les patients ont présenté les critères cliniques de Baltimore (n=12), Seattle (n=27) ou de l'EBMT (n=15). Le diagnostic a été confirmé par PBH (n=3) ou de façon rétrospective par l'adjonction des données d'imageries et de suivi ainsi que l'absence d'autres causes (GvH, infections ou toxicités médicamenteuses) (n=3).

Les toxicités hépatiques médicamenteuses ont été observées chez 48 patients après exposition au conditionnement (n=32), aux dérivés azolés (n=12) ou à la ciclosporine (n=4). Ces cas ont été confirmés par la présence d'une imagerie normale, l'absence de signe de SOS ou de GvH et l'absence de causes infectieuses. Tous les troubles hépatiques se sont améliorés après l'arrêt du médicament incriminé.

Dix patients ont présenté des états de choc : cinq d'origine septique et cinq d'origine cardiaque. Aucune pathologie biliaire n'a été à l'origine de trouble hépatique. Une cholécystite aiguë sans anomalie du bilan hépatique associé a été traitée efficacement par antibiotiques.

Dix patients (7 %) ont bénéficié d'une PBH pour l'exploration de troubles hépatiques inexpliqués par la clinique, la biologie et l'imagerie. L'examen anatomopathologique du tissu hépatique a permis le diagnostic de SOS (n=3), de GvH (n=3), de toxicité médicamenteuse (n=1), d'infection à VHE (n=1) et de cholangitis lenta (n=1). Une PBH était non concluante. Sur les huit PBH faites par voie transjugulaire, six avaient eu une mesure du HVPG < 10 mmHg (pas de cas de SOS) tandis que deux avec un HVPG > 10 mmHg avaient un SOS confirmé par l'anatomopathologie. Il n'y a pas eu de complications hémorragiques sévères ou de décès lié à la réalisation de la PBH.

A



B

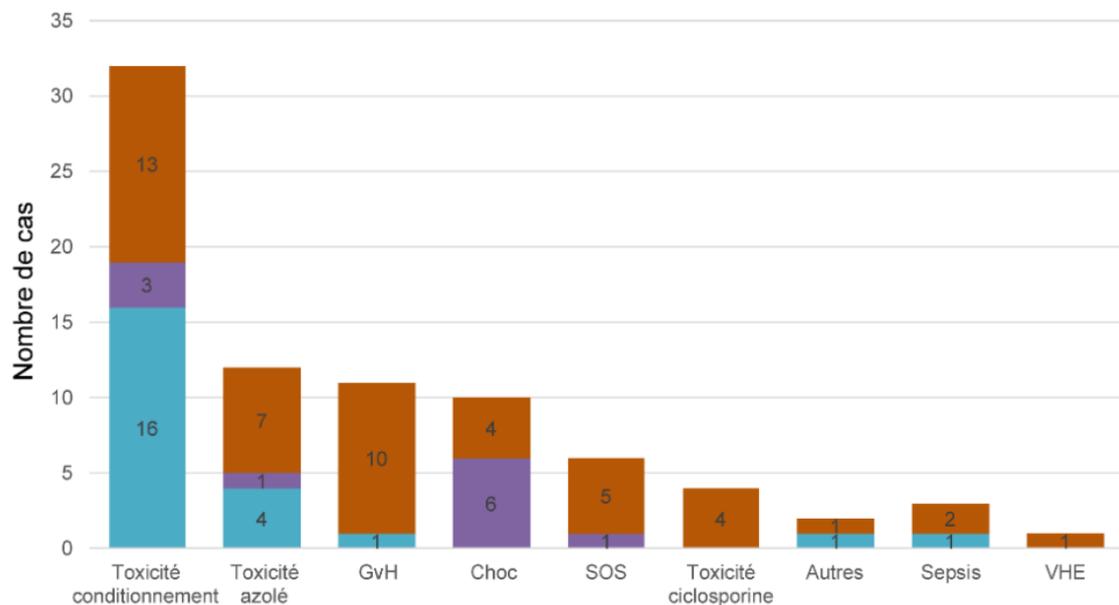


Figure 6. Descriptions des anomalies du bilan hépatique durant les 100 premiers jours post-greffe

A : Diagramme circulaire représentant les fréquences des troubles hépatiques biologiques (cytolyse, hyperbilirubinémie ou mixte). B : Distribution des diagnostics selon le type de trouble hépatique biologique (cytolyse, hyperbilirubinémie ou mixte). Les autres sont une infiltration hépatique de l'hémopathie (n=1) et une hépatite auto-immune post-aplasie (n=1).

4.3 Les valeurs d'élastographie pré-greffe ne sont pas associées à la survenue de troubles hépatiques en post-allo-CSH

Les valeurs médianes en pré-greffe étaient de 5,4 kPa [IQR 4,1-6,8] pour l'élastographie transitoire (ET) et de 6,0 kPa [IQR 4,9-7,8] pour le 2D-SWE (**Figure 7A**). La moyenne des mesures d'élastographie obtenue par chacun des trois radiologues n'étaient pas différentes entre elles, ce qui suggère l'absence d'impact de l'opérateur ($p=0,39$, **Figure 8**). Il n'y a pas eu d'effet indésirable lié à la réalisation des mesures d'élastographie. L'ET a pu être mesuré dans 413 (96 %) des procédures sur 432 (deux échecs en pré-greffe, cinq à J+7 et douze à J+14). Les mesures d'ET n'avaient pas atteint le standard de qualité ($IQR/M < 0,3$) dans 10,8 % des procédures ($n=45$), pourcentage équivalent aux données de la littérature(14). Pour le 2D-SWE, des mesures ont été obtenues dans 414 (96 %) sur 432 procédures (sept échecs en pré-greffe, six à J+7 et cinq à J+14). L'obésité ($IMC > 29 \text{ kg/m}^2$) est associée aux échecs de mesure du 2D-SWE ($p=0,004$), mais pas à celles de l'ET ($p=0,09$). L'obésité n'est pas associée aux mesures d'ET de qualité insuffisante ($p=0,71$). Vingt-sept mesures (6 % des procédures) d'élastographie ont été réalisées en présence d'ascite : 19 (4,4 %) avec une ascite débutante dans la loge de Morrison et 7 (1,6 %) avec une ascite plus abondante péri-hépatique. L'ascite n'est pas associée au risque d'échec de mesure pour l'ET ($p=0,09$) et le 2D-SWE ($p=0,1$). Il n'y avait pas de corrélation entre le niveau de cytolysse pré-greffe et les mesures initiales de 2D-SWE ($R^2=0,12$) et d'ET ($R^2=0,12$).

Les patients ayant un antécédent de comorbidité hépatique avant l'allogreffe ont une mesure d'élastographie moyenne supérieure à celles des patients sans comorbidité pour l'ET (7,9 versus 5,25 kPa, $p=0,0003$) et le 2D-SWE (9 versus 5,7kPa, $p=0,004$). Par ailleurs, la moyenne des valeurs pré-greffe n'est pas significativement différente

entre les patients qui ont développés un trouble hépatique post-greffe et ceux qui n'en ont pas développé pour l'ET (6,4 versus 6,0 kPa, $p=0,71$) et le 2D-SWE (7,0 versus 6,8 kPa, $p=0,70$) (**Figure 7B**).

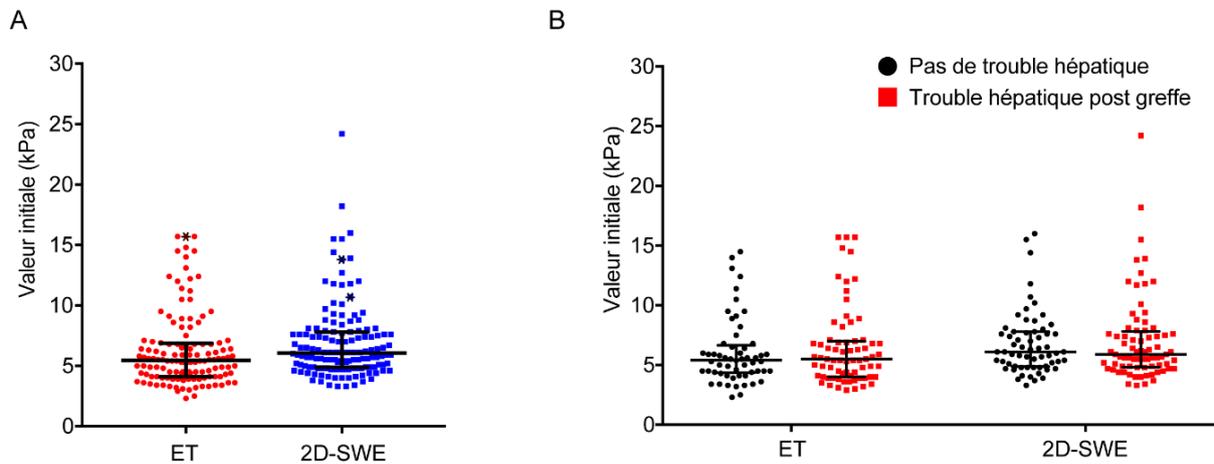


Figure 7. Valeurs initiales d'élastographie par ET et 2D-SWE

A : Mesure initiale individuelle d'ET (5,4kPa [4,1-6,8]) et 2D-SWE (6,0kPa [4,9-7,8]) avec médiane et interquartile. Les étoiles représentent les mesures chez les patients avec cirrhose. B : Pas de différence significative entre les valeurs initiales (médiane et interquartile) des patients avec (rouge) et sans (noir) trouble hépatique (T test non apparié avec correction de Holm-Sidak pour les tests multiples)

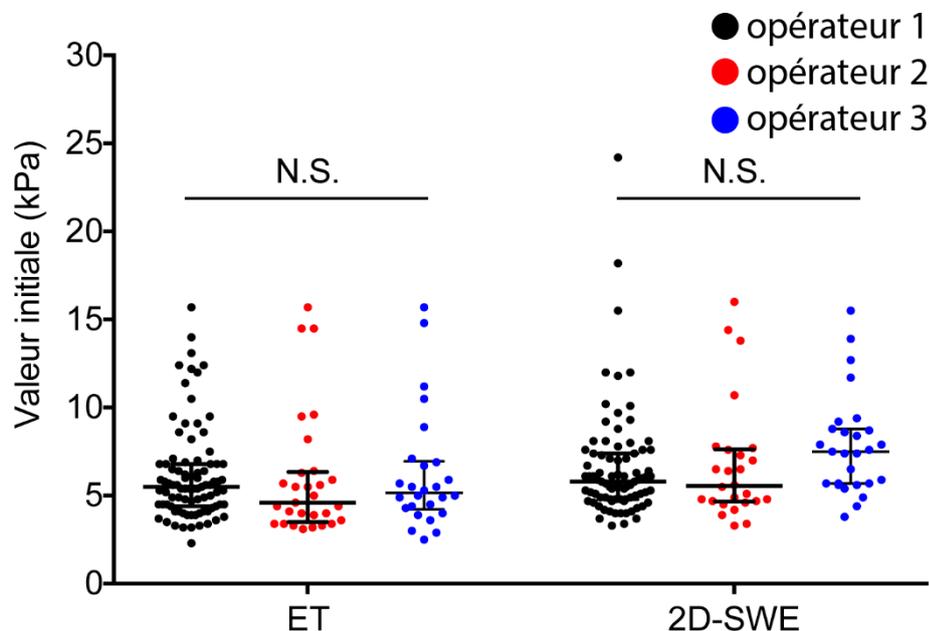


Figure 8. Mesures d'ET et 2D-SWE ne sont pas opérateurs dépendants

Les mesures initiales d'ET et 2D-SWE ont été réalisées par trois radiologues expérimentés. Les valeurs entre opérateurs ne sont pas différentes de façon significative (ANOVA avec correction de Tukey pour comparaisons multiples).

4.4 Le diagnostic de SOS est associé à une élévation de l'élastographie par 2D-shearwave

Pour déterminer si les mesures répétées d'élastographie sont associées ou ont précédé le diagnostic clinique des troubles hépatiques, des mesures additionnelles d'ET et de 2D-SWE ont été réalisées de façon systématique à J+7 et J+14 après l'allo-CSH. Huit patients (5 %) avaient une mesure manquante. Trois patients avaient un examen manquant à J+7 pour cause de transfert en Réanimation (n=1) pour insuffisance rénale aigüe (pas de trouble hépatique) ou en raison d'examens manquants (pas de trouble hépatique). Cinq patients avaient un examen manquant à J+14 pour cause de transfert en Réanimation (n=3) dont trois en raison de décès précoces avant J+14 (1 SOS, 1 GvH hyper-aigüe/insuffisance cardiaque et une mucormycose). Deux patients avaient un examen manquant et avaient une GvH hépatique (une confirmée par PBH et une associée à une GvH digestive, confirmée par une biopsie du tube digestif et améliorée par les immunosuppresseurs). Six mesures (4 à J+7 et 2 à J+14) étaient associées à une cytolyse supérieure à plus de cinq fois la normale. Les mesures d'élastographie par ET ou 2D-SWE ne sont pas différentes à J+7 et J+14 entre les patients présentant des troubles hépatiques ou non en post-allo-CSH (**Figure 9**). De façon similaire, il n'y a pas de changement avec la mesure d'élastographie à J+7 ou J+14 par rapport à la mesure initiale avec ET ou 2D-SWE.

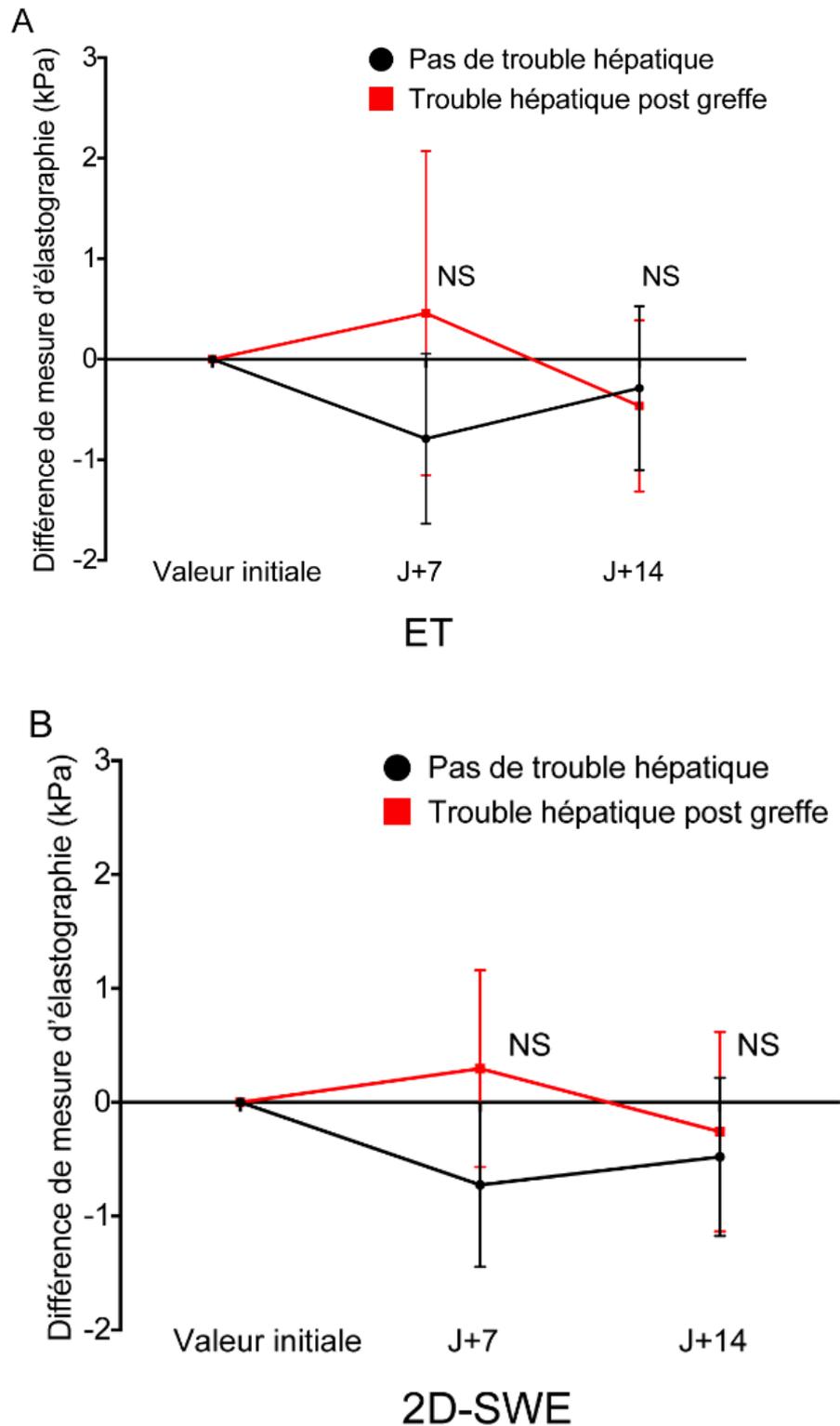


Figure 9. Valeurs séquentielles d'élastographie

A, B : Evolution séquentielle des mesures d'élastographie comparée à la mesure initiale (moyenne et 95 % IC). Pas de différence significative entre les patients avec (ligne rouge) ou sans (ligne noire) trouble hépatique pour l'ET (A) et 2D-SWE (B) pour le J+7 ou le J+14 (t test non apparié avec correction d'Holm-Sidak). Pour chaque groupe, il n'a pas été démontré de différence significative entre la valeur initiale, J+7 et J+14 (ANOVA avec correction de Dunnet pour comparaisons multiples).

Nous avons comparé les mesures d'élastographie de la valeur initiale aux mesures à J+7 et J+14 selon le type de pathologie hépatique (**Figure 10**). Seuls les patients ayant développé un SOS présentait une augmentation significative des mesures de 2D-SWE à J+14 par rapport aux patients n'ayant pas de trouble hépatique (+4,2 kPa versus -0,5k Pa, $p=0,02$). Cette différence était également significative entre les patients avec SOS et ceux qui ont développé d'autres troubles hépatiques pour le 2D-SWE à J+14 (+4,2 kPa versus -0,6 kPa, $p=0,018$). Ces différences n'étaient pas significatives pour l'ET ($p=0,45$ à J+7 et $p=0,42$ à J+14).

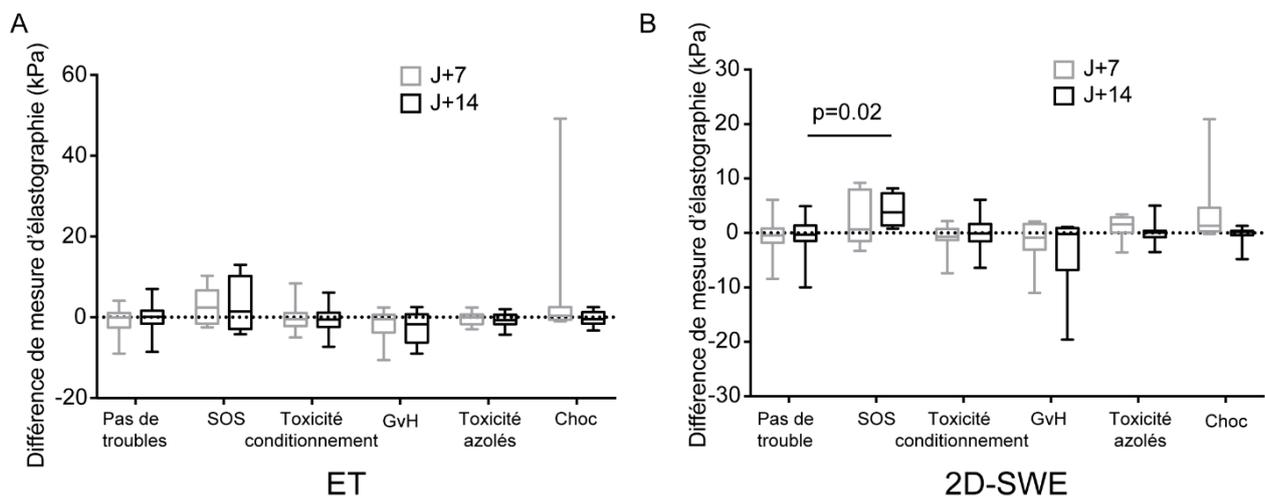


Figure 10. Mesures séquentielles d'élastographie selon les troubles hépatiques

Comparaison du delta de l'ET (A) et 2D-SWE (B) (différence entre la mesure et la valeur initiale) selon le diagnostic de troubles hépatiques (les boîtes représentent les médianes et l'interquartile, les moustaches présentent les valeurs minimales et maximales) (ANOVA avec correction de Dunnet pour comparaisons multiples). Les valeurs de 2D-SWE ont significativement augmenté chez les patients avec un SOS en comparaison aux patients sans trouble hépatique.

4.5 L'élastographie par 2D-SWE améliore la valeur prédictive positive des scores de diagnostic de SOS

Quinze patients (10 %) remplissaient les critères de l'EBMT pour le SOS(9) mais seulement 6 (4 %) avaient un diagnostic confirmé de SOS après relecture du dossier médical (comme décrit dans les méthodes) incluant deux formes tardives (**Figure 11 & Tableau 11**). Deux (6 %) et quatre (3,5 %) avec un SOS ont reçu un conditionnement MAC et RIC, respectivement. Trois des quatre patients (75 %) avec SOS et conditionnement RIC sont finalement décédés dans les 100 jours post-greffe. Les autres diagnostics étaient une GvH hépatique (n=3), un sepsis (n=2), une toxicité de la ciclosporine (n=1), une infection à VHE (n=1), une GvH hépatique avec insuffisance cardiaque aigüe (n=1) et une poussée d'hépatite auto-immune associée à une toxicité hépatique du posaconazole (n=1). Pour le score de Seattle, 27 patients (18 %) remplissaient les critères de diagnostic de SOS(137) avec seulement cinq cas confirmés (**Figure 10**). Douze patients (8 %) ont présenté les critères du SOS de Baltimore(8) avec seulement quatre cas confirmés (**Figure 10**).

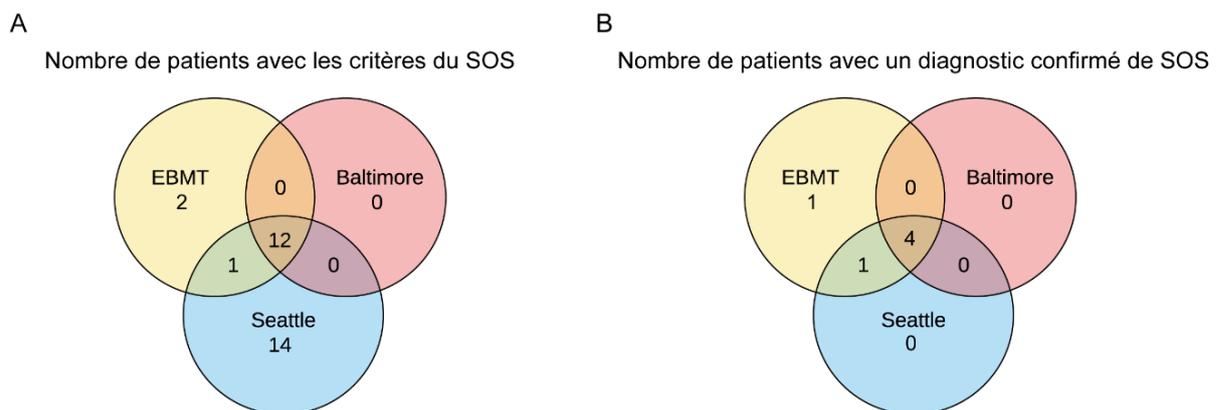


Figure 11. Répartition des scores diagnostiques sur les SOS suspectés et confirmés

Diagramme de Venn représentant la distribution des patients avec les scores de l'EBMT, Seattle et/ou Baltimore pour l'ensemble des patients (A) ou ceux dont le diagnostic de SOS est finalement retenu (B).

Tableau 11. Résumé des caractéristiques des patients ayant les critères du score EBMT et leur diagnostic final

N°	Sexe, Age	Date des signes	Signes cliniques	Max Cytolyse (x N)	Max Bilirubine (µmol/L)	Imagerie	Mesures 2D-SWE		Données complémentaires	Biopsie hépatique	Traitement	Devenir à J+100	Diagnostic final
							Initiale	J+7 J+14					
1	Femme, 62a	J+13	Bilirubine, prise de poids, HMG douloureuse	200	91	Non réalisée	6,1 5,7	D	Pas de signe de GvH	SOS (Post mortem)	Aucun	Décès à J+14 de défaillance multiviscérale	SOS très sévère
2	Homme, 21a	J+6	Bilirubine, prise de poids, ascite, HMG douloureuse	2	157	HSMG, ascite, flux	9,3 18,5	13,9	Pas de signe de GvH	Non réalisée	Défibrotide	Amélioration sous Défibrotide	SOS très sévère
3	Homme, 48a	J+12	Bilirubine, prise de poids, ascite, HMG douloureuse	1,5	355	HMG, ascite, vitesse, flux	6,1 13,7	E	Pas de signe de GvH	Non réalisée	Aucun	Décès de défaillance multiviscérale	SOS très sévère
4	Femme, 61a	J+21	Prise de poids, ascite, HMG douloureuse	2	23	HSMG, ascite, vitesse	6 8	14,5	HVPG 10 mmHg	SOS	Défibrotide	Amélioration sous Défibrotide puis décès par sepsis	SOS sévère
5	Homme, 45a	J+15	Bilirubine, prise de poids, ascite	20	50	Ascite	6,1 5,2	9,1	Pas de signe de GvH	Non réalisée	None	Amélioration spontanée	SOS modéré
6	Homme, 61a	J+22	Prise de poids, ascite, HMG douloureuse	2	17	HSMG, ascite	12 8,7	12,8	HVPG 12 mmHg	SOS	Défibrotide	Amélioration sous Défibrotide	SOS débutant
7	Homme, 67a	J+23	Bilirubine, prise de poids, ascite	12	155	HMG, ascite	9,4 9,6	10,5	HVPG 4 mmHg, GvH digestive	GvH hépatique	IS	Amélioration sous IS	GvH
8	Homme, 61a	J+39	Bilirubine, prise de poids, ascite	2	90	Ascite	12,7 7,6	8	GvH cutanée et digestive	Non réalisée	IS	Décès par GvH réfractaire	GvH
9	Femme, 67a	J+36	Bilirubine, prise de poids, ascite	12	420	Ascite	2,4 E	4,6	GvH cutanée et digestive	Non réalisée	IS	Amélioration sous IS	GvH
10	Femme, 67a	J+5	Bilirubine, prise de poids, ascite, HMG douloureuse	1	250	HMG, ascite, signes d'IC	7,4 28,3	D	GvH cutanée et digestive	Non réalisée	IS Furosemide	Amélioration initiale puis décès par GvH réfractaire	GvH / IC
11	Femme, 25a	J+24	Bilirubine, prise de poids, ascite	3	53	Ascite	4,8 4,9	E	Rejet primaire de greffe	Non réalisée	ATB	Décès par sepsis	Sepsis
12	Femme, 33a	J+11	Bilirubine, prise de poids, ascite	1,5	113	HMG, ascite	4,4 4,4	4,8	Choc septique	Non réalisée	ATB	Amélioration sous ATB	Choc septique
13	Femme, 27a	J+8	Bilirubine, ascite, HMG douloureuse	6	53	HSMG, ascite	4,1 3,5	5,3	HVPG 4 mmHg, PCR VHE positive	Lésions inflammatoires	Aucun	Amélioration après diminution des IS	Infection VHE
14	Homme, 34a	J+9	Bilirubine, prise de poids, HMG douloureuse	3,5	135	HMG	4,9 7,4	3,9	Pas de signe de GvH	Non réalisée	Aucun	Amélioration après arrêt de la ciclosporine	Toxicité ciclosporine
15	Homme, 26a	J+35	Bilirubine, ascite	3	49	HMG, ascite, vitesse, ↑ diamètre veine portale	12 9,5	7,6	Rechute d'hépatite post aplasie médullaire, candidémie et aspergillose traitée par caspofungine et posaconazole	Non réalisée	Prednisone Switch anti-fongique	Amélioration après corticothérapie et arrêt du posaconazole	Hépatite lobulaire / toxicité azolés

ATB : antibiotiques, D : décédé avant mesure, E : échec de mesure, Flux : flux pseudo-portal, GvH : réaction du greffon contre l'hôte, HMG : hépatomégalie, HSMG : hépatosplénomégalie, HVPG : gradient de pression veino-hépatique, IC : insuffisance cardiaque
 IS : traitement immunosuppresseur, SOS : syndrome d'obstruction sinusoidal, Vitesse : diminution de la vitesse ou inversion du flux portal, 2D-SWE : 2D Shearwave
 Les critères de l'EBMT utilisés sont : bilirubine > 34 µmol/L, prise de poids > 5%, ascite and hépatomégalie douloureuse, hémodynamique (HVPG > 10 mmHg), échographie-doppler (HMG, ascite and vitesse)

Le délai médian entre l'allo-CSH et le diagnostic de SOS était de 14 jours (rang, 6-22 jours). Les patients étaient suivis jusqu'au J+100 et aucun autre cas de SOS retardé n'a été identifié. Huit patients, incluant les deux SOS tardifs, ont bénéficié d'examens d'imageries supplémentaires. Les deux patients avec SOS tardifs avaient une élévation de la mesure d'ET à 36 kPa (versus 12,4 kPa initialement) et 72 kPa (versus 6,2 kPa initialement). Il n'y avait pas de mesure supplémentaire disponible de 2D-SWE pour ces deux patients. Les patients sans SOS (n=6) avaient une médiane de 2D-SWE à 4,3 kPa et une médiane d'ET à 6,2 kPa lors des examens supplémentaires.

Parmi les patients ayant les critères de l'EBMT, la majorité avec un diagnostic de SOS avaient une élévation du 2D-SWE à J+7 et J+14. Pour quatre patients, l'élévation de 2D-SWE est apparue en six jours en médiane (rang, 1-8 jours) avant les signes cliniques de SOS (**Figure 12**). Un patient a eu l'élévation un jour après les signes cliniques et le dernier est décédé le lendemain du diagnostic clinique de SOS.

Parmi toutes les mesures réalisées en échographie, doppler et élastographie à J+7 et J+14, le 2D-SWE à J+14 étaient le meilleur marqueur pour le diagnostic de SOS avec un seuil optimal estimé avec l'index de Youden à 8,1 kPa ($p=0,004$) et un index de concordance à 0,84 (AUC ROC = 0,84 [0,69-0,95]) (**Figure 13A**). En comparaison, l'ET est moins performante (seuil déterminé à 8,2 kPa, AUC ROC = 0,78 [0,61-0,91]) (**Figure 13B**).

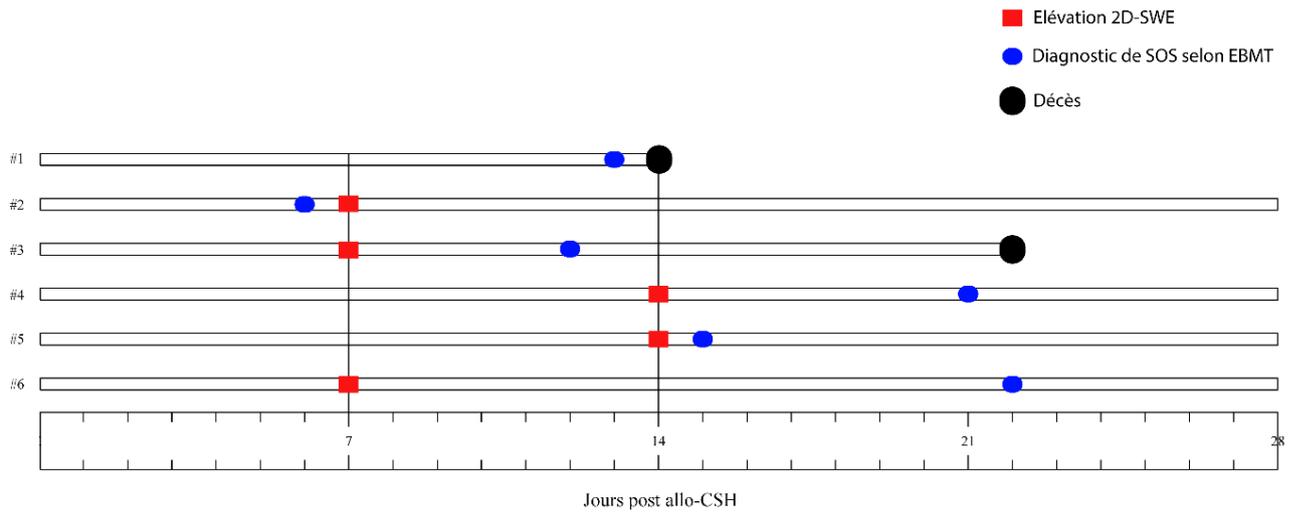


Figure 12. Élévation du 2D-SWE précède le diagnostic clinique de SOS

Frise chronologique représentant l'évolution des patients ayant eu un diagnostic confirmé de SOS avec repère de l'élévation du 2D-SWE (rouge), le diagnostic de SOS selon score EBMT (bleu) et le décès (noir). Le patient #4 est décédé à J+72.

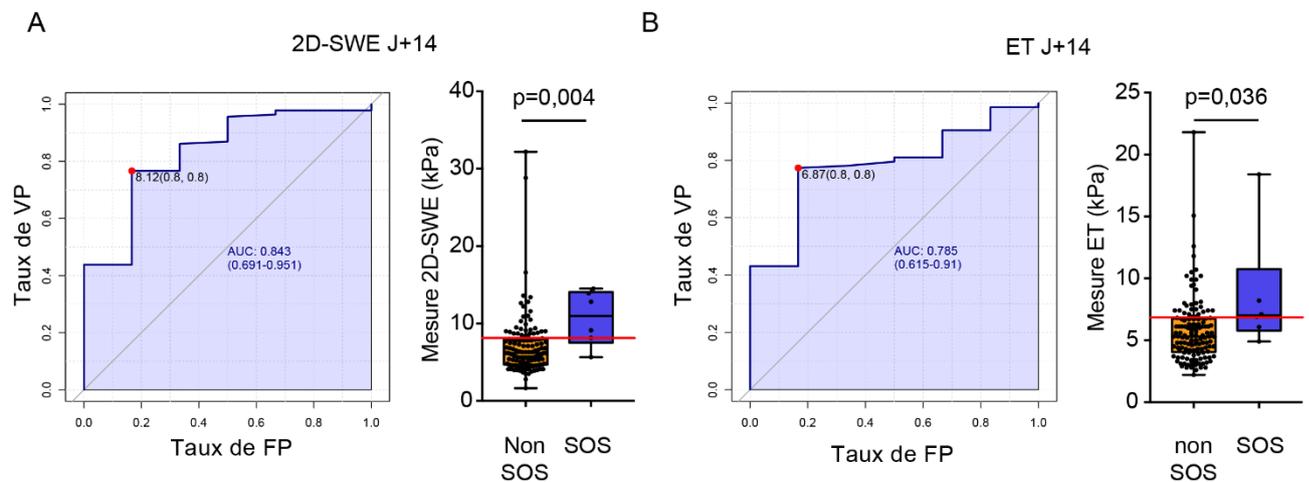


Figure 13. Détermination du seuil optimal d'élastographie pour le diagnostic de SOS

Courbes ROC pour les mesures de 2D-SWE et ET à J+14 et boîte à moustache des valeurs individuelles (les boîtes représentent la médiane et les interquartiles, les moustaches les valeurs minimales et maximales) des patients avec (bleu) ou sans SOS (jaune) pour le 2D-SWE (A) et l'ET (B) comparaison avec le Test de Mann-Whitney. VP : vrai positif, FP : faux positif

Il est observé une corrélation intermédiaire initiale ($R^2=0,61$) entre les mesures d'ET et de 2D-SWE, stable à J+7 ($R^2=0,68$). La corrélation des mesures d'élastographie par ET et 2D-SWE diminue à J+14 ($R^2=0,28$) (**Figure 14**).

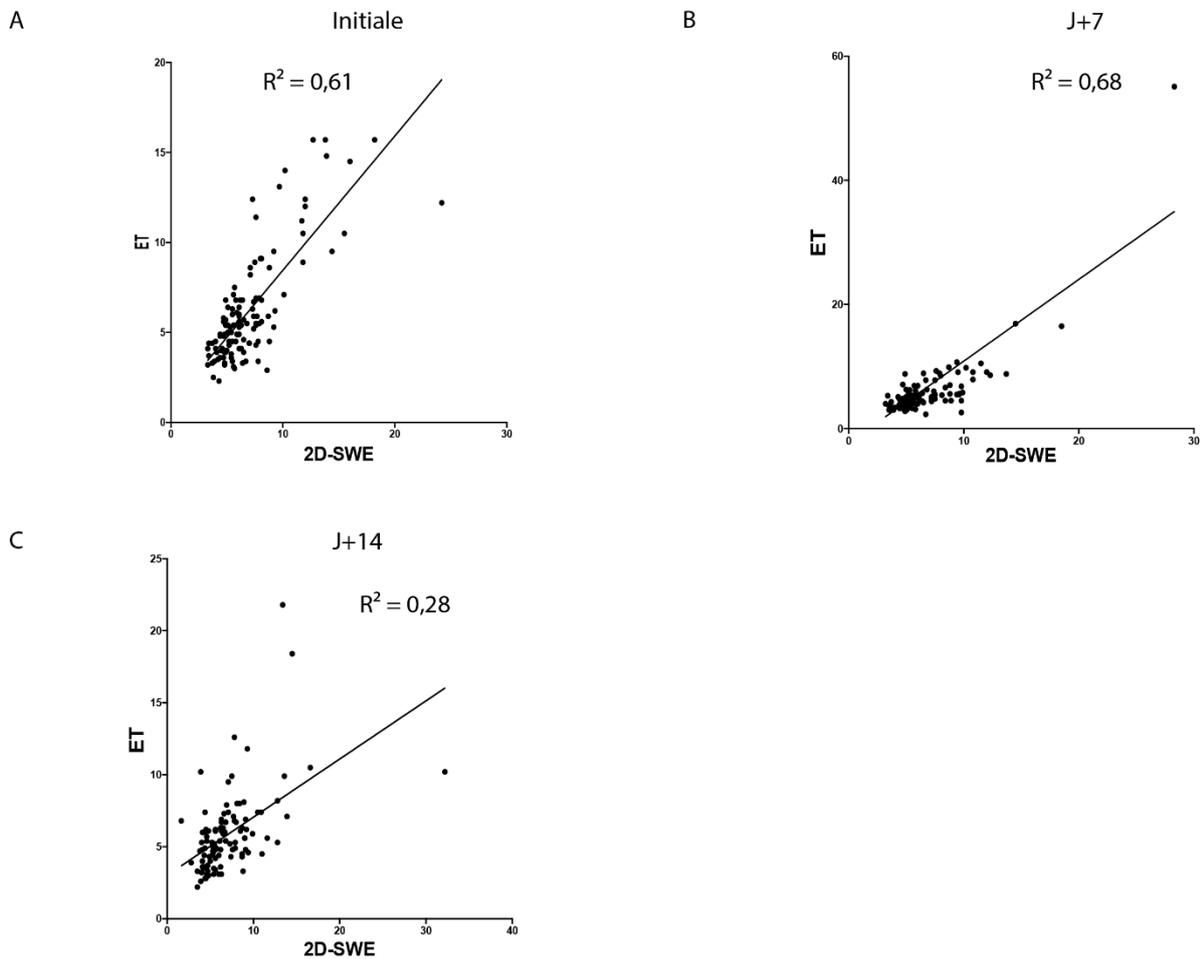


Figure 14. Corrélation des mesures entre les techniques d'élastographie

Coefficient de corrélation selon la méthode de Pearson à la valeur initiale (A), J+7 (B) et J+14 (C). La corrélation diminue à J+14 par rapport à la valeur initiale et J+7.

Les critères d'échographie-doppler pour le SOS ont fréquemment été observés chez les patients avec le score de l'EBMT, mais ces critères n'ont pas été capables de différencier les patients avec un SOS de ceux qui n'en avaient pas (**Figure 15**). Le signe le plus fréquemment observé en échographie-doppler chez les patients avec un SOS était l'ascite à J+14.

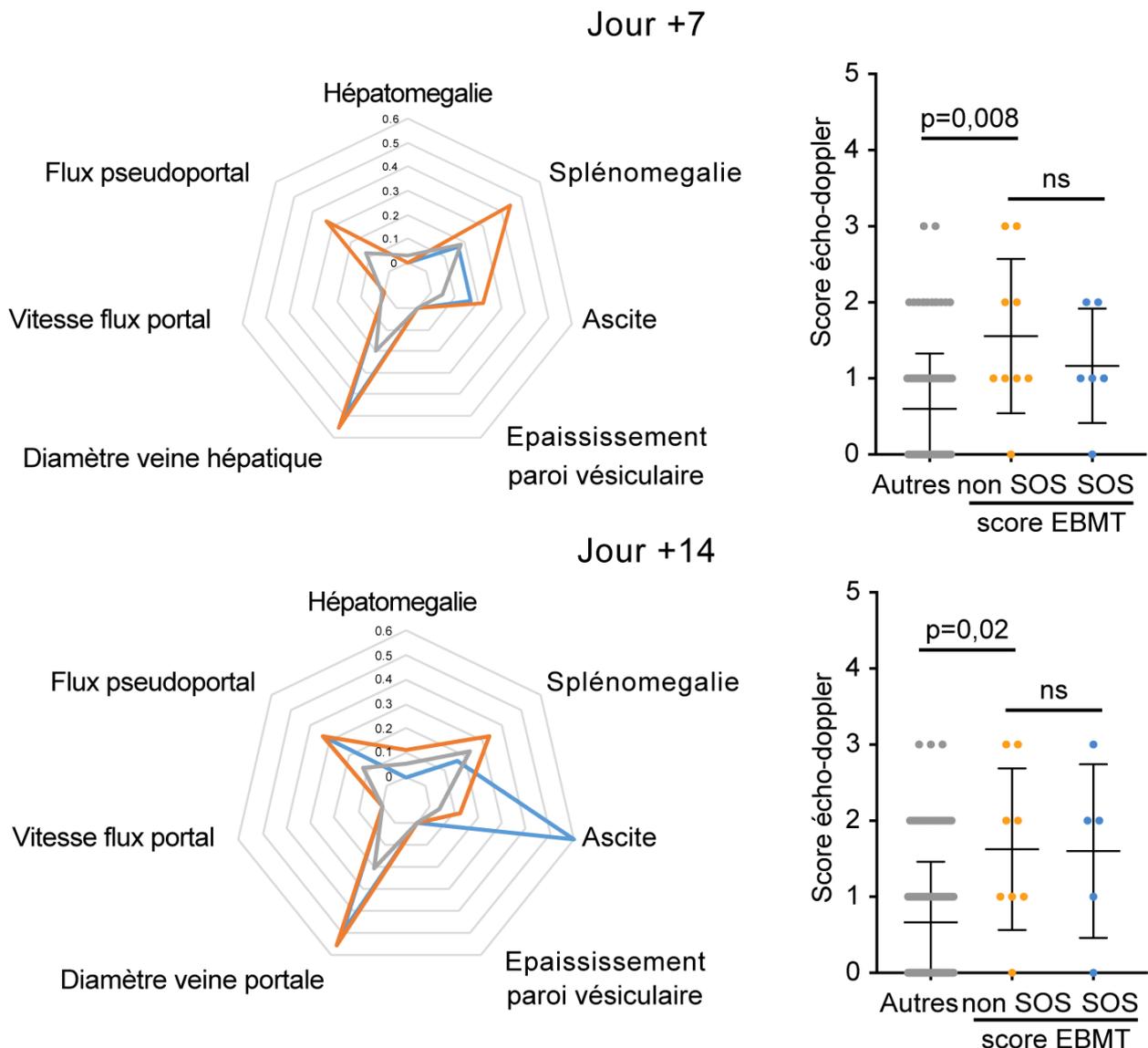


Figure 15. Performances diagnostiques du score échographie-doppler

A gauche : Diagramme en radar des critères individuels d'écho doppler et à droite, un diagramme en boîte du score écho doppler (calculé en ajoutant 1 point par critère) pour les patients n'ayant pas les critères de l'EBMT (gris), ceux avec les critères de l'EBMT sans (orange) ou avant un diagnostic final de SOS (bleu). Les comparaisons sont faites avec le test de Kruskal Wallis avec correction de Dunn pour les tests multiples.

Pour déterminer l'intérêt des mesures de 2D-SWE pour améliorer la VPP des scores actuels de SOS, nous avons utilisé une table 3x2 en intention de diagnostic pour calculer la sensibilité, spécificité et VPP du 2D-SWE combiné aux scores cliniques(217,218). Habituellement, les tables 2x2 sont réalisées après exclusion des mesures non évaluables de 2D-SWE ce qui surestime les performances du test en éliminant les échecs de mesure(217,218). Pour limiter cet aspect, les tables 3x2 ont été construites pour déterminer la valeur des mesures de 2D-SWE en intention de diagnostic, avec l'hypothèse du pire scénario possible en cas d'échec de mesure de 2D-SWE (l'absence de diagnostic de SOS pour les patients avec un SOS confirmé et un diagnostic positif de SOS pour les patients n'ayant pas de SOS confirmé) (**Tableau 12**). Cela permet d'être plus proche de la réalité des performances diagnostiques des tests utilisés en vie réelle. Les valeurs de 2D-SWE supérieures à 8,1 kPa en combinaison avec les scores cliniques de SOS ont amélioré l'efficacité diagnostique du score de l'EBMT avec une meilleure spécificité (99 %) et VPP (60 %) (**Figure 16**). L'ajout du 2D-SWE a amélioré la VPP du score de Seattle de 19 % à 38%, du score de Baltimore de 33 % à 50 % et de l'EBMT de 40 % à 60 %. Pour l'association du score EBMT et du 2D-SWE supérieur à 8,1 kPa, les rapports de vraisemblance positive et négative étaient respectivement de 75 et de 0,25. L'association du score de l'EBMT et du 2D-SWE est 75 fois plus souvent positive chez les patients avec SOS que chez les autres. L'association du score de l'EBMT et du 2D-SWE est quatre fois plus souvent négative chez les patients non SOS que chez les patients avec SOS.

Tableau 12. Performances des tests diagnostiques avec le calcul de table 3x2 en incluant les mesures non-évaluables sur l'ensemble de la population

	Table 3x2						Performances diagnostiques			
	Table 2x2				Résultats non-évaluable pour le 2D-SWE		Se	Sp	VPP	VPN
	Vrai positif	Faux positif	Faux négatif	Vrai négatif	Non évaluable (positif)	Non évaluable (négatif)				
2D-SWE > 8,1kPa	4	29	0	97	1	11	80%	71%	9%	99%
EBMT	6	9	0	131	NA	NA	100%	94%	40%	100%
EBMT + 2D-SWE > 8.1kPa	3	1	0	135	1	1	75%	99%	60%	99%
Baltimore	4	8	2	132	NA	NA	67%	94%	33%	99%
Baltimore+ 2D-SWE >8.1kPa	3	2	2	132	1	1	50%	98%	50%	98%
Seattle	5	22	1	118	NA	NA	83%	84%	19%	99%
Seattle + 2D-SWE >8.1kPa	3	3	1	131	1	2	60%	96%	38%	99%

2D-SWE : 2D- Shearwave, EBMT : *European Bone Marrow Transplantation*, NA : Non applicable, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité, VPP : Valeur prédictive positive, VPN : Valeur prédictive négative

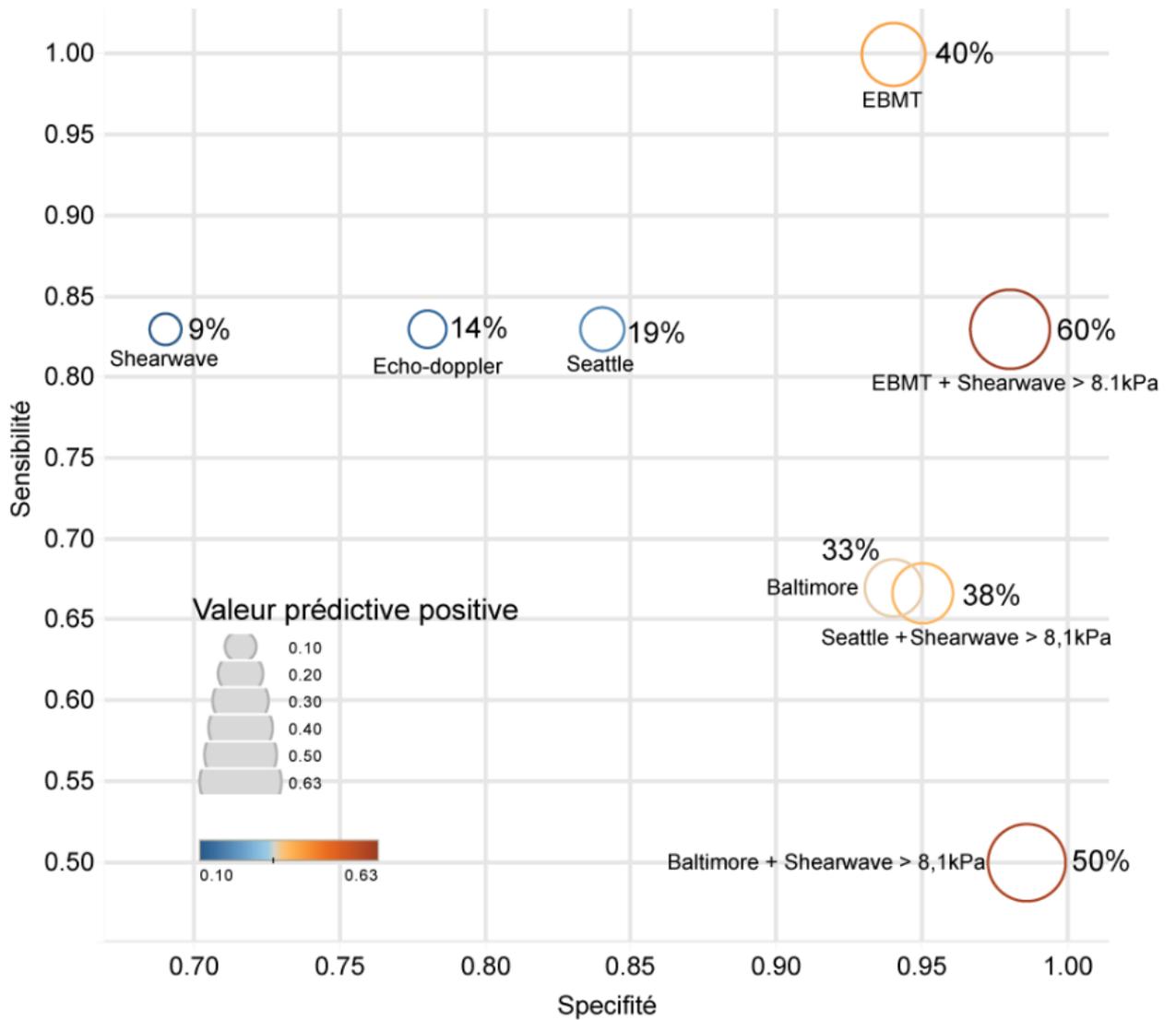
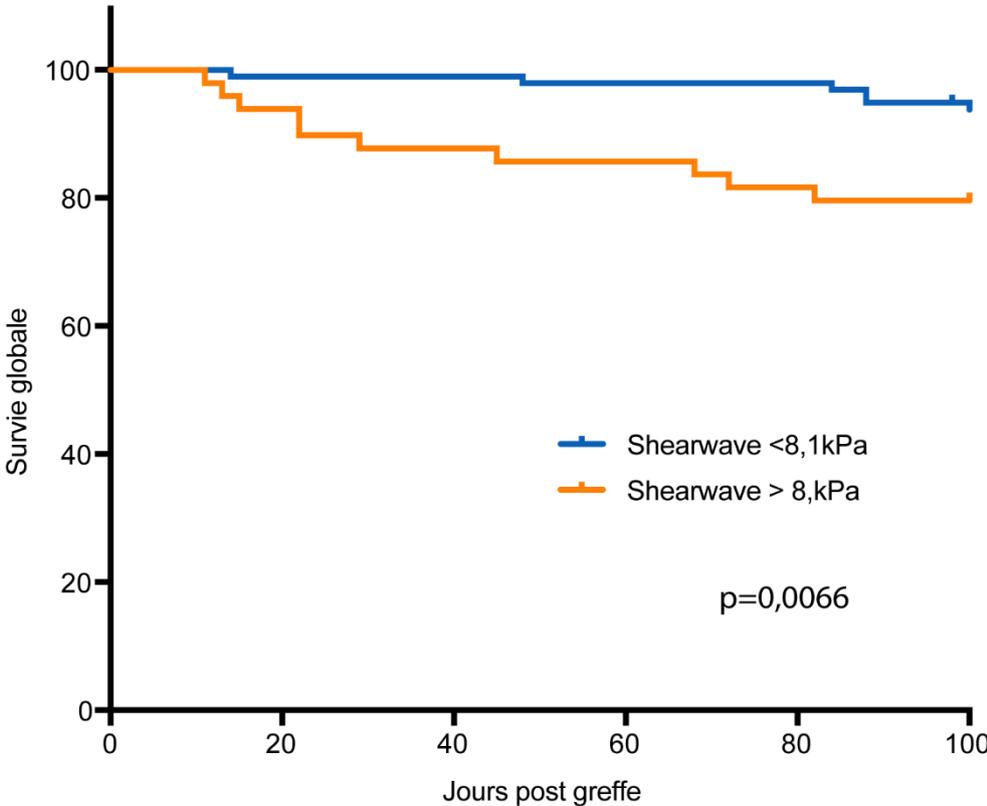


Figure 16. Amélioration de la VPP des scores cliniques par l'ajout de l'élastographie par 2D-SWE

Représentation de la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive (voir les cercles en couleur, les cercles larges et rouges sont associés à une meilleure valeur prédictive positive).

Les patients ayant une mesure de 2D-SWE à J+14 > 8,1kPa avaient une survie globale diminuée à J+100 par rapport aux autres patients (p=0,0066) (**Figure 17**).



Nombre à risque		0	20	40	60	80	100
Shearwave < 8,1kPa	97	97	97	97	96	96	91
Shearwave > 8,1kPa	49	47	44	43	43	41	39

Figure 17. Survie globale selon la mesure de 2D-SWE à J+14.

Courbes de Kaplan-Meier de survie globale chez les patients à J+14 ayant une mesure de 2D-SWE inférieure (orange) ou supérieure (bleue) à 8,1 kPa (p=0,0066 avec test du log-rank).

Discussion

Dans l'allo-CSH, les complications hépatiques sont une cause majeure de décès précoce(2–5,219). Un diagnostic précoce et précis est la pierre angulaire du traitement personnalisé et efficace de ces complications. Notre étude, d'une cohorte de 146 patients allogreffés de façon consécutive, a montré que les mesures d'élastographie augmentent de façon significative et spécifique chez les patients développant un SOS. En association avec les scores classiques de SOS, le 2D-SWE a augmenté la spécificité et la valeur prédictive positive, de ces scores ce qui pourrait diminuer le risque de recours à des traitements coûteux comportant des effets indésirables potentiels.

Dans cette cohorte, les anomalies biologiques hépatiques étaient fréquentes après une allo-CSH. Près de 40 % des patients ont développé une hyperbilirubinémie, ce qui correspond à une incidence équivalente à celles décrites dans les études précédentes(4,5). L'hyperbilirubinémie est prédictive de la mortalité non liée à la rechute(2) et les complications hépatiques sont associées à une mortalité élevée après allo-CSH(80,219). Enfin, il a précédemment été montré que la concordance clinico-biologique pour le diagnostic des troubles hépatiques est faible et seule la PBH est une approche efficace chez une faible proportion des patients (3%) dans l'étude de Ruggiu(6). Dans notre cohorte, 7 % des patients ont eu une PBH alors que 39 % des patients ont présenté les troubles hépatiques sévères en post allo-CSH. L'amélioration du diagnostic des troubles hépatiques reste un challenge et nous manquons de marqueurs reproductibles et spécifiques, facilement réalisables pour tous les patients.

5.1 Importance de la mesure initiale d'élastographie

L'élastographie a été largement développée comme un outil non-invasif et quantitatif pour l'évaluation des complications hépatiques, principalement la fibrose et la cirrhose(220). Les valeurs initiales mesurées dans notre étude étaient proches de celles décrites pour les sujets sains publiés précédemment pour l'ET (5.49+/-1.59kPa)(209) ou pour le 2D-SWE (5.19+/-1.03kPa)(210). Toutefois, une proportion significative des patients de notre étude a des valeurs initiales élevées d'élastographie avant allo-CSH en particulier chez les patients avec une pathologie hépatique préexistante(219), justifiant la réalisation d'une mesure initiale pour interpréter les mesures post-greffe.

5.2 Comparaison aux études d'élastographie en allo-CSH

L'élastographie a fait l'objet de plusieurs études préliminaires dans les greffes de CSH(192,203,219,221–223).

La première étude sur l'élastographie concernait deux cas cliniques de SOS et a été publiée en 2011 par Fontanilla et al(221). Une augmentation de la vitesse mesurée en point-SWE avec ARFI est observée chez deux patients dont un patient ayant réalisé une allo-CSH avant de développer un SOS. Une amélioration de la vitesse a été notée après le traitement du SOS et de façon concomitante à l'amélioration des signes cliniques. Dans une série de trois cas en pédiatrie, il a également été observé une élévation de l'ET au diagnostic de SOS, puis une baisse progressive sous défibrotide(224). Néanmoins, l'utilisation de l'élastographie pour l'évaluation de la réponse au traitement nécessite d'être explorée dans des études plus larges afin d'en confirmer l'intérêt.

Dans une étude incluant des auto-CSH (n=37) et allo-CSH (n=30), l'évaluation initiale de l'ET pouvait prédire l'occurrence d'hyperbilirubinémie sévère en post-greffe avec un seuil à 8 kPa(222).

Karlas et al. ont étudié l'ET et le point-SWE avec ARFI chez 106 patients en réalisant une mesure pré-greffe(219). Seize patients (15 %) dont 9 SOS (8 %) ont présenté une complication sévère hépatique de grade IV et V du CTCAE (complication mettant en jeu le pronostic vital ou encéphalopathie hépatique ou décès)(225). La présence d'une mesure pré-greffe de l'ET > 7 kPa ou du point-SWE avec ARFI du foie droit > 1,34 m/s (seuil choisi selon les données sur la cirrhose) était associée à la survenue de complications hépatiques à J+100 avec un HR 3,2 (95 % IC 1,8–14,6 ; p = 0,0022) et 4,4 (95 % IC 1,6–11,9 ; p = 0,0042), respectivement. Les patients avec SOS (n=9) avaient des valeurs plus élevées initialement pour l'ET (8,2 versus 4,6 kPa, p = 0,031) et une tendance pour le point-SWE du foie droit (1,67 versus 1,29 m/s, p = 0,087) par rapport aux autres patients.

D'autres études (série italienne de 79 patients(207) et la nôtre) n'ont pas retrouvé cette association entre la valeur initiale d'élastographie avec la survenue des troubles hépatiques post-greffe sévères, mais la réalisation de la mesure initiale est importante pour l'interprétation des mesures post-greffe.

Plusieurs techniques d'élastographie ont été testées pour le diagnostic de SOS en post-greffe (**Tableau 13**)(192,203,223). Dans une série pédiatrique de 22 patients, la mesure séquentielle de l'ET en post-greffe (J+7-10, J+17-20 et J+27-30) a montré une élévation de l'ET de trois à six jours avant les signes cliniques de SOS dans cinq cas basés sur la classification de Baltimore ou de Seattle(223). Dans une seconde série pédiatrique de 25 patients incluant 17 allo-CSH, la mesure de vitesse du 2D-SWE à J+5 et J+14 était plus élevée chez les patients avec SOS (n=5) que dans le reste de

la population(192). Chez les adultes, une étude monocentrique de 78 patients allogreffés avec 67 % de conditionnement de type MAC avait évalué l'intérêt des mesures séquentielles d'ET pour le diagnostic de SOS(203). L'ET augmentait de façon significative chez quatre patients avec SOS avant l'apparition de signes cliniques ou échographiques.

Notre étude a confirmé l'intérêt de l'élastographie pour le diagnostic de SOS en étant la première étude à évaluer la technique de 2D-SWE. Une élévation précoce de la mesure de 2D-SWE (médiane à six jours) est observée avant le tableau clinique. Ces données confirment l'intérêt de l'élastographie, car l'importance du traitement précoce par défibrotide du SOS a été démontrée(141,152).

Nous avons montré qu'une élévation du 2D-SWE au-delà de 8,1 kPa était associée à une survie à J+100 diminuée. Dans l'étude de Karlas et al, l'élévation initiale de l'ET (OS à 1 an : 25 % versus 80 %, $p = 0,0038$) ou du p-SWE avec ARFI (OS à 1 an : 40 % versus 80 %, $p < 0,001$) était associée à la survie globale post allo-CSH(219).

Tableau 13. Résumé des études sur les mesures séquentielles d'élastographie pour le diagnostic de SOS

Auteurs [ref]	Méthode d'élastographie	Population étudié	Prévalence SOS	Gold standard utilisé	Seuil défini	Se (%)	Spé (%)	VPP (%)	VPN (%)
Séries pédiatriques									
Reddivalla ¹⁸⁴	ET (I, J+5, J+14)	Allo-CSH (17), Auto-CSH (8)	20%	Score Seattle	↑ 0,44 m/s (J14)	80	93	80	95
Colecchia ²¹³	ET (I, J+7, J+17, J+27)	Allo-CSH (19), Auto-CSH (3)	18%	Score Seattle/Baltimore	↑ versus valeur initiale	100	88	NF	NF
Séries adultes									
Colecchia ¹⁹⁷	ET (I, J+9, J+15, J+22)	Allo-CSH (78)	5%	Score EBMT	↑ versus valeur initiale	75	99	NF	NF
Notre série	ET/2D-SWE (I, J+7, J+14)	Allo-CSH (146)	4%	Score EBMT+suivi	EBMT+ 2D-SWE > 8,1 kPa (J14)	75	99	60	99

I : mesure initiale, D : mesure au moment du diagnostic, NF : non fourni, Se : sensibilité, Spé : spécificité, VPP : valeur prédictive positive,

VPN : valeur prédictive négative

5.3 Performances de l'élastographie pour le diagnostic de SOS

Le diagnostic de SOS était basé sur des critères cliniques avec un faible niveau de spécificité. A notre connaissance, il n'existe pas de publication récente sur la sensibilité, la spécificité, ou la valeur prédictive positive des scores de l'EBMT, Seattle ou Baltimore, utilisant la PBH comme gold standard pour la confirmation du diagnostic de SOS. La seule étude disponible est une étude monocentrique sur 217 patients (136 allo-CSH et 81 auto-CSH) datant de 1993 où la sensibilité était de 53 % et la spécificité de 92 % pour le score de Seattle et de Baltimore, en se basant sur la PBH comme examen de référence(10). Dans notre cohorte, un tiers des maladies avec les critères de l'EBMT ont eu une PBH et la revue systématique des dossiers médicaux ont permis de mieux estimer la valeur prédictive de chacun des scores cliniques de SOS avec VPP à 40 % pour l'EBMT, cohérente avec l'étude précédente de Ruggiu et al(6).

Nous avons observé 11 % de mesures qui ne remplissaient pas les critères de qualités et 3 % d'échecs pour l'ET ainsi que 4 % d'échecs pour le 2D-SWE, proche des données de la littérature(226). Les facteurs principaux d'échecs ou de qualité insuffisante décrits dans la littérature dans l'ET et le 2D-SWE sont l'obésité (IMC > 29 kg/m²) et la présence d'une ascite péri-hépatique(227–229). L'obésité, et tout particulièrement l'augmentation du périmètre abdominal, augmente l'épaisseur de la couche de graisse sous cutanée au-dessus de la capsule hépatique limitant la pénétration des ondes ultrasonores. La diminution de la puissance des ondes empêche la génération d'onde de façon fiable et est à l'origine de l'échec ou de mesure de qualité insuffisante des mesures d'élastographie. Dans notre étude, l'obésité était associée aux échecs du 2D-SWE, mais pas aux échecs ou de valeurs de qualité insuffisante de l'ET. L'utilisation de la sonde XL pour la mesure d'ET a permis de limiter l'impact de l'obésité. Nous n'avons pas observé d'impact sur les mesures

d'élastographie de l'ascite probablement en rapport avec la faible incidence d'ascite péri-hépatique (1,6 % des procédures). D'autres facteurs modifiables ont été pris en compte dans notre méthodologie, car pouvant influencer les mesures d'élastographie comme la prise alimentaire(230), la respiration(231), la localisation de la mesure (> 2 cm de Gleason et à distance des structures vasculaires)(227). Nous n'avons pas observé de différence entre les moyennes des mesures effectuées par les trois opérateurs de l'étude, ce qui est en faveur de l'absence ou d'une faible variabilité inter-opérateur. Au total, l'applicabilité dans un contexte de complications aiguës était excellente, de 86 % pour l'ET et de 96 % pour le 2D-SWE, ce qui est proche des données dans les situations stables (85-90 %) pour lesquelles cet examen est habituellement réalisé (hépatopathie chronique)(229) et meilleur que dans le contexte d'admissions en soins intensifs avec des patients plus instables (71 %)(213).

Notre analyse en intention de diagnostic a permis de mieux estimer l'amélioration apportée par l'élastographie aux critères cliniques pour le diagnostic de SOS. Nos résultats ont confirmé l'intérêt des mesures d'élastographie avec l'augmentation de la VPP des scores cliniques de SOS. L'augmentation de la VPP est critique pour éviter de traiter inutilement des patients avec un traitement potentiellement toxique.

5.4 Diagnostic différentiel d'élévation de mesure de l'élastographie

Cette étude a montré que la mesure de l'élastographie hépatique n'était pas associée aux diagnostics de GvH hépatique, toxicité hépatique médicamenteuse ou complication infectieuse. Le SOS était la seule complication associée avec une augmentation significative du 2D-SWE par rapport aux valeurs initiales. Des élévations de l'élastographie ont été également décrites lors de la toxicité sinusoïdale de l'oxaliplatine(232). Dans un modèle de SOS chez le rat, la vitesse du point-SWE avec l'ARFI était plus élevée chez les animaux avec SOS en comparaison au groupe

contrôle(233). Cette élévation était corrélée avec des scores histologiques de SOS plus élevés d'inflammation et de congestion, mais pas avec la fibrose. Différents facteurs ont été décrits comme pouvant augmenter les mesures d'élastographie et doivent être pris en compte comme les hépatites (virale, auto-immune, etc.)(234,235), l'obstruction biliaire(236), l'insuffisance cardiaque droite(212) et l'infiltration tumorale (lymphoïde(237,238), leucémie aigüe lymphoblastique(203) ou tumeur solide(239)) ou amyloïde(240,241). Une cytolysé hépatique pourrait également faire augmenter les mesures d'élastographie(242). Dans une étude de 512 patients avec une mesure d'élastographie par ET et une biopsie hépatique pour l'évaluation d'une suspicion de fibrose hépatique, le seuil pour la cirrhose était augmenté pour les patients ayant une cytolysé entre 1,1 et 5 fois la normale (12,3 kPa) versus les patients sans cytolysé (9,1 kPa), indépendamment de l'origine de la cytolysé. Il a également été montré qu'en clampant la veine cave inférieure chez le porc, l'augmentation de pression veineuse centrale était corrélée de façon linéaire à la mesure d'élastographie hépatique(243).

Une hépatite virale et cinq épisodes d'insuffisance cardiaque ont été observés au cours de l'étude. Deux patients (une hépatite virale et une insuffisance cardiaque) ont réuni les critères de l'EBMT pour le SOS. Le patient avec l'insuffisance cardiaque avait également une élévation du 2D-SWE à 28,3 kPa correspondant au seul faux positif de notre score (score EBMT+2D-SWE > 8,1 kPa). Pour limiter cet aspect, l'association de la clinique et de l'échographie-doppler permet de rechercher des signes associés à ces complications (obstruction biliaire, insuffisance cardiaque, masse tumorale) couplé à la réalisation de PCR pour les hépatites virales. La stéatose peut également augmenter les mesures d'élastographie d'où l'importance de la mesure initiale pour interpréter les variations(244). Le niveau de cytolysé hépatique n'était pas corrélé aux

valeurs initiales d'élastographie et il a été constaté une faible prévalence de cytolysse importante (> 5 fois la normale) ne permettant pas d'étudier son impact.

Globalement, il ne faut pas interpréter seul la mesure de l'élastographie, mais l'ensemble du tableau clinico-bio-radiologique(14). Cela justifie l'intérêt de notre score composite (score clinique et mesure d'élastographie). L'élastographie apporte un complément aux scores diagnostiques existants en réduisant le risque de faux positifs.

5.5 Comparaison entre les deux techniques d'élastographie

Plusieurs études semblent en faveur de meilleures performances diagnostiques du 2D-SWE par rapport à l'ET dans la cirrhose(245,246) et l'hypertension portale(247). Nous avons observé des meilleures performances diagnostiques du 2D-SWE par rapport à l'ET pour le diagnostic de SOS. Nous avons plusieurs hypothèses pour expliquer cette différence. L'ET mesure principalement la dureté du tissu. La mesure de 2D-SWE mesure la dureté du tissu, mais aussi sa viscosité(248). La diminution de la corrélation à J+14 entre les mesures d'ET et de 2D-SWE est un argument pour l'impact de la viscosité dans ce contexte. Le SOS est une pathologie vasculaire du foie caractérisée par une obstruction progressive des vaisseaux sinusoïdaux, pouvant affecter la viscosité tissulaire. Ceci pourrait expliquer la meilleure sensibilité du 2D-SWE par rapport à l'ET. Une zone d'étude plus grande (100 mm² pour le 2D-SWE versus 50 mm² pour l'ET) pourrait également expliquer cette différence au vu du caractère hétérogène du SOS(244,249). L'acquisition des images en temps réel permet la sélection d'une zone adéquate et limite l'impact des structures adjacentes. La meilleure applicabilité du 2D-SWE contre l'ET pourrait être une raison supplémentaire à cette différence de performance(244). Dans l'étude de Karlas(250), il n'a pas été démontré de différence entre l'ET et le point-SWE. Toutefois l'étude avait

une puissance plus faible que la nôtre (n=78 avec 2 SOS) et le point-SWE avait une zone d'étude (40 mm²) équivalente à celle de l'ET (50 mm²).

5.6 Limites de l'étude

Les limites de cette étude étaient la faible incidence de SOS et le diagnostic des troubles hépatiques. L'incidence de SOS dans notre étude (4 %) était inférieure aux séries historiques (10 à 15 %)(102). Au vu de la faible prévalence, cela peut diminuer les valeurs prédictives du test à l'essai expliquant les différences observées de VPP avec les études pédiatriques(192,223). Notre série était constituée de sujets adultes ayant reçu en majorité des conditionnements RIC où l'incidence de SOS est connue pour être plus faible(251). Notre incidence est comparable aux études récentes sur le diagnostic de SOS chez l'adulte(104,203). Dans une série monocentrique de 271 patients consécutifs conditionnés par RIC, l'incidence de SOS est de 8,8 % selon les critères de Seattle avec 1,4 % de forme sévère(104). L'ensemble des patients avec un SOS sévère sont décédés dans cette série. Les conditionnements RIC devient de plus en plus prépondérant chez l'adulte et le SOS reste une cause de morbi-mortalité non négligeable, il semble important également d'évaluer les procédures diagnostiques (51,252). Par ailleurs, le manque de spécificité des critères diagnostiques utilisés dans les études plus anciennes peut également expliquer la surestimation de l'incidence réelle du SOS après une greffe de CSH.

Deux tiers des patients ayant les critères du score de l'EBMT n'ont pas eu de confirmation diagnostique par la PBH. Ainsi, il s'agit d'une autre potentielle limite de notre étude. Toutefois, il ne semble pas éthique de réaliser un geste invasif à l'ensemble des patients ayant un trouble hépatique sévère en post allo-CSH (39 % de la cohorte) au vu du risque encouru de complications graves et de décès(133). Cela justifiant l'utilisation de critères diagnostiques alternatifs comme les données de suivi,

alternative proposée par les recommandations internationales sur les essais diagnostiques (STARD)(217). L'évaluation du diagnostic des complications hépatiques à partir des éléments du dossier médical et le suivi a permis de reclasser près de 60 % des patients ayant les critères de l'EBMT vers une autre cause plausible, équivalente aux résultats de l'étude de Ruggiu(6). Une étude rétrospective finlandaise sur 300 patients adultes allogreffés de façon consécutive retrouve le même taux de reclassement avec 16 patients sur 41 (63 %) ayant les critères de Seattle avec une autre cause retrouvée après relecture du dossier et prise en compte des données de suivi(253). Dans cette étude, l'incidence de SOS confirmée est de 5 %, équivalente à notre étude.

Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons montré que la mesure séquentielle de l'élastographie hépatique par 2D-SWE apporte des arguments prometteurs sur son intérêt pour permettre un diagnostic précoce et plus fiable de SOS en post-allo-CSH. Nos résultats ont permis de montrer que la mesure de 2D-SWE a de meilleures performances diagnostiques que l'ET et est réalisable chez la majorité des patients avec comme seule limite l'obésité. L'intérêt de l'élastographie réside également dans la reproductibilité des mesures, qui ne sont pas dépendantes de l'opérateur. Nous avons montré que les mesures initiales ne semblent pas associées au risque de survenue des troubles hépatiques, mais sont nécessaires pour interpréter les variations en post-allo-CSH. L'élévation des mesures de 2D-SWE après une allo-CSH est observée plus fréquemment chez les patients atteints de SOS que dans les autres complications hépatiques principales (GvH, toxicité médicamenteuse et infection). Cette élévation survient plusieurs jours avant le diagnostic clinique de SOS et permet ainsi d'améliorer la précocité du diagnostic. Ainsi, la combinaison des mesures de 2D-SWE avec les scores cliniques diagnostiques permet d'améliorer leur performance pour un diagnostic précis de SOS. L'amélioration de la valeur prédictive positive de l'association mesure de 2D-SWE et du score clinique de l'EBMT permet d'éviter de traiter inutilement des patients avec un traitement potentiellement toxique. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour confirmer ses résultats et pour évaluer de façon plus large l'intérêt de la mesure d'élastographie dans le diagnostic et la gestion des complications hépatiques post allo-CSH.

Bibliographie

1. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, directeurs. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. Fifth edition. Chichester, West Sussex, United Kingdom Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016.
2. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(22):2091-101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383
3. McDonald GB. Hepatobiliary Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 Years On. *Hepatology*. 2010;51(4):1450-60. DOI: 10.1002/hep.23533
4. Hogan WJ. 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
5. Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch HG, McDonald GB. Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2005;41(2):345-52. DOI: 10.1002/hep.20529
6. Ruggiu M, Bedossa P, Rautou PE, Bertheau P, Plessier A, Peffault de Latour R, et al. Utility and Safety of Liver Biopsy in Patients with Undetermined Liver Blood Test Anomalies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Monocentric Retrospective Cohort Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(12):2523-31. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.037
7. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118(4):255-67. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003
8. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44(6):778-83. Doi: 10.1097/00007890-198712000-00011.
9. 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 Transplantation*. 2016;51(7):906-12. DOI: 10.1038/bmt.2016.130
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179-202. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
11. Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow

- transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology*. 1997;204(2):545-52. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240551
12. Nishida M, Kahata K, Hayase E, Shigematsu A, Sato M, Kudo Y, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(9):1896-900. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.05.025
 13. Teefey SA, Brink JA, Borson RA, Middleton WD. Diagnosis of venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: value of duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(6):1397-401. DOI: 10.2214/ajr.164.6.7754881
 14. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2015;41(5):1126-47. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009
 15. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
 16. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491-6. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102
 17. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet Haematology*. 2015;2(3):e91-100. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9
 18. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. 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(6):778-85. DOI: 10.1038/bmt.2016.18
 19. Appelbaum FR. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2007;357(15):1472-5. DOI: 10.1056/NEJMp078166
 20. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*. 1970;9(6):571-87. DOI: 10.1097/00007890-197006000-00006
 21. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol*. 1958;20(1-4):156-66. DOI: 10.1159/000205478
 22. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92673-1

23. Agence nationale de biomédecine [En ligne]. Activité nationale de greffe de CSH. [cité le 10 septembre 2020]. Disponible: <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh>
24. Bacigalupo A. Matched and mismatched unrelated donor transplantation: is the outcome the same as for matched sibling donor transplantation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. American Society of Hematology*; 2012;2012(1):223-9. DOI: 10.1182/asheducation.V2012.1.223.3798305
25. Lu D-P, Dong L, Wu T, Huang X-J, Zhang M-J, Han W, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood. American Society of Hematology*; 2006;107(8):3065-73. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2146
26. 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):511-33. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751/>
27. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1980;303(10):565-7. DOI: 10.1056/NEJM198009043031007
28. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 2014;371(4):339-48. DOI: 10.1056/NEJMsa1311707
29. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386
30. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*. 1995;86(7):2856-62. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7670120/>
31. 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*. 2008;14(6):641-50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005
32. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*; 1979;300(19):1068-73. DOI: 10.1056/NEJM197905103001902
33. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorrow ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1530-8. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0247

34. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. American Society of Hematology; 1990;75(3):555-62. DOI: 10.1182/blood.V75.3.555.555
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. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3310002/>
36. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2004;4(5):371-80. DOI: 10.1038/nrc1365
37. Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, Dreger P, Mohty M, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2014;28(11):2235-40. DOI: 10.1038/leu.2014.145
38. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Haematopoietic Chimera in Man After Allogeneic (Homologous) Bone-marrow Transplantation. *Br Med J*. 1963;2(5373):1633-5. Doi: 10.1136/bmj.2.5373.1633
39. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009;114(20):4327-36. DOI: 10.1182/blood-2009-06-204669
40. Warren EH, Deeg HJ. Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies. *Tissue Antigens*. 2013;81(4):183-93. DOI: 10.1111/tan.12090
41. Perreault C, Gyger M, Boileau J, Bonny Y, Cousineau S, Lacombe M, et al. Acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Can Med Assoc J*. 1983;129(9):969-74. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1875857/>
42. Chao NJ, Sullivan KM. Pharmacologic Prevention of Acute Graft-Versus-Host Disease. Dans: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, directeurs. *Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation*. Fifth edition. Chichester, West Sussex, United Kingdom Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016. p. 990-1003
43. Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, Zhu X, Akpek G, Bolwell BJ, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2015;29(8):1754-62. DOI: 10.1038/leu.2015.75
44. Valcárcel D, Sureda A. Graft Failure. Dans: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, directeurs. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 303-13
45. 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*. 2009;15(12):1628-33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004

46. Gratwohl A, Hermans J, Goldman J, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *The Lancet*. 1998;352(9134):1087-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03030-X
47. SEER [En ligne]. Leukemia - Cancer Stat Facts [cité le 14 mai 2020]. Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
48. 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):756-63. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9446633/>
49. 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*. 1997;89(12):4531-6. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9192777/>
50. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*. 2011;306(17):1874-83. DOI: 10.1001/jama.2011.1558
51. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-56. DOI: 10.1038/bmt.2015.6
52. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1979;301(11):597-9. DOI: 10.1056/NEJM197909133011109
53. Blume KG, Beutler E, Bross KJ, Chillar RK, Ellington OB, Fahey JL, et al. Bone-Marrow Ablation and Allogeneic Marrow Transplantation in Acute Leukemia. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 1980;302(19):1041-6. DOI: 10.1056/NEJM198005083021901
54. 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*. 1990;76(12):2462-5. Doi: 10.1182/blood.V76.12.2462.2462
55. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *British Journal of Haematology*. 2016;175(3):496-504. DOI: 10.1111/bjh.14260
56. Lima M de, Giralt S, Thall PF, Silva L de P, Jones RB, Komanduri K, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010;116(23):5420-31. DOI: 10.1002/cncr.25500
57. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265
 58. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. Longo DL, directeur. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2167-79. DOI: 10.1056/NEJMra1609337
 59. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2565-79. DOI: 10.1056/NEJMra1703472
 60. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67(4):1172-5. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3513869/>
 61. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood*. 1989;73(6):1729-34. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2653461/>
 62. Socié 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*. American Society of Hematology; 2011;117(23):6375-82. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329821
 63. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, Horwitz ME, Johnston L, Patnaik MM, et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4003-11. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.8177
 64. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2016;374(1):43-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1506002
 65. Kuball J, Boelens JJ. Clinical and Biological Concepts for Mastering Immune Reconstitution After HSCT: Toward Practical Guidelines and Greater Harmonization. Dans: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, directeurs. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p.69-74
 66. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016;7. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507

67. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324(15):1005-11. DOI: 10.1056/NEJM199104113241501
68. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis.* Oxford Academic; 2015;61(1):31-9. DOI: 10.1093/cid/civ215
69. Averbuch D. Bacterial Infections. Dans: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, directeurs. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p.265-72
70. Maertens JA. Invasive Fungal Infections. Dans: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, directeurs. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p.273-80
71. for the Acute and Chronic Leukemia Working Parties and the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, 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):757-69. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705140
72. 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.* 2007;356(4):335-47. DOI: 10.1056/NEJMoa061098
73. Yokoe D, Casper C, Dubberke E, Lee G, Muñoz P, Palmore T, et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant.* Nature Publishing Group; 2009;44(8):495-507. DOI: 10.1038/bmt.2009.261
74. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med.* 2000;108(6):481-6. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00318-1
75. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, et al. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):529-36. DOI: 10.1038/bmt.2012.172
76. 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.* 2012;18(10):1589-99. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.011
77. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2006;130(3):715-20. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029

78. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Veno-occlusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(2):206-17. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.09.012
79. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168-73. DOI: 10.1038/bmt.2013.107
80. 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):441-7. DOI: 10.1038/bmt.2009.56
81. Locasciulli A, Alberti A, de Bock R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, et al. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group--Infectious Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14(5):833-7. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7534164/>
82. Detrait M, de Berranger E, Dulery R, Ménard A-L, Thépot S, Toprak SK, et al. Complications hépatobiliaires dans le contexte de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2020;107(1, Supplement):S18-27. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.02.005
83. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004
84. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: A cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology*. 1999;29(6):1893-9. DOI: 10.1002/hep.510290609
85. Hui C-K, Lie A, Au W-Y, Leung Y-H, Ma S-Y, Cheung WWW, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2005;106(2):464-9. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0698
86. von Felden J, Alric L, Pischke S, Aitken C, Schlabe S, Spengler U, et al. The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study. *J Hepatol*. 2019;71(3):465-72. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.022
87. 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*. 2006;12(5):506-10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.01.004

88. Barba P, Piñana JL, Fernández-Avilés F, Perez-Simón JA, Martino R, López-Guerrero E, et al. Pretransplantation Liver Function Impacts on the Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study of 455 Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1653-61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.009
89. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B Virus Reactivation following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(9):1049-59. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.001
90. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):606-17. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00118-3
91. Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B. Légifrance [En ligne]. [cité le 10 septembre 2020] Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024614015>
92. Lau GKK, He M-L, Fong DYT, Bartholomeusz A, Au W, Lie AKW, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36(3):702-9. DOI: 10.1053/jhep.2002.35068
93. Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG, Békássy AN, Brinch L, Espigado I, et al. Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group; 2012;47(9):1217-21. DOI: 10.1038/bmt.2011.238
94. Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itälä-Remes MA, Majhail NS, et al. Iron Overload in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcome: A Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(8):1248-51. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.024
95. Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, Sockel K, von Bonin M, Schönefeldt C, et al. MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2012;18(23):6460-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1683
96. Sivgin S, Baldane S, Akyol G, Keklik M, Kaynar L, Kurnaz F, et al. The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier; 2013;49(2):295-301. DOI: 10.1016/j.transci.2013.07.004
97. Jaspers A, Bouhya S, Belaiche S, Chevallier P, Hermet E, Hospital-Gustems C, et al. Évaluation et prise en charge de la surcharge en fer post-greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2016;103(11, Supplement):S255-66. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.09.003

98. Barba P, Martino R, Perez-Simón JA, Fernández-Avilés F, Piñana JL, Valcárcel D, et al. Incidence, characteristics and risk factors of marked hyperbilirubinemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group; 2012;47(10):1343-9. DOI: 10.1038/bmt.2012.25
99. McDonald GB, Evans AT, McCune JS, Schoch G, Ostrow JD, Gooley TA. Mortality outcomes after busulfan-containing conditioning treatment and haemopoietic cell transplantation in patients with Gilbert's syndrome: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(11):e516-25. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30149-1
100. DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49(5):1729-64. DOI: 10.1002/hep.22772
101. Selzer G, Parker RGF. Senecio Poisoning Exhibiting as Chiari's Syndrome. *Am J Pathol*. 1951;27(5):885-907. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937275/>
102. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Venous Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(2):157-68. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024
103. 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 Transplantation*. 2016;51(3):403-9. DOI: 10.1038/bmt.2015.283
104. Tsigotou PD, Resnick IB, Avni B, Grisariu S, Stepensky P, Or R, et al. Incidence and risk factors for moderate-to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2014;49(11):1389-92. DOI: 10.1038/bmt.2014.168
105. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The Incidence of Venous Occlusive Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Has Diminished and the Outcome Improved over the Last Decade. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1713-20. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.06.006
106. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998;92(10):3599-604. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9808553/>
107. 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 Transplantation*. 2015;50(6):781-9. DOI: 10.1038/bmt.2015.52

108. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Venous Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):400-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024
109. Hägglund H, Remberger M, Klaesson S, Lönnqvist B, Ljungman P, Ringdén O. Norethisterone Treatment, a Major Risk-Factor for Venous Occlusive Disease in the Liver After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood*. American Society of Hematology; 1998;92(12):4568-72. DOI: 10.1182/blood.V92.12.4568
110. Battipaglia G, Labopin M, Candoni A, Fanin R, Cheikh JE, Blaise D, et al. Risk of sinusoidal obstruction syndrome in allogeneic stem cell transplantation after prior gemtuzumab ozogamicin treatment: a retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(4):592. DOI: 10.1038/bmt.2016.302
111. Tallman MS, McDonald GB, DeLeve LD, Baer MR, Cook MN, Graepel GJ, et al. Incidence of sinusoidal obstruction syndrome following Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin): a prospective observational study of 482 patients in routine clinical practice. *Int J Hematol*. 2013;97(4):456-64. DOI: 10.1007/s12185-013-1275-2
112. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(8):e387-98. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30103-5
113. McDonald GB, Freston JW, Boyer JL, DeLeve LD. Liver Complications Following Treatment of Hematologic Malignancy With Anti-CD22-Calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin). *Hepatology*. 2019;69(2):831-44. DOI: 10.1002/hep.30222
114. Debureau P-E, Nailly DLF de, Tavernier E, Bedoui M, Kuhnowski F, Tamburini J, et al. Sinusoidal obstruction syndrome: a warning about autologous stem cell transplantation preceded by regimens containing oxaliplatin. *Bone Marrow Transplant*. 2020;1-3. DOI: 10.1038/s41409-020-0796-6
115. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 1996;24(4):830-7. DOI: 10.1002/hep.510240414
116. 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*. 1999;29(6):1779-91. DOI: 10.1002/hep.510290615
117. 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*. 1996;23(3):589-99. DOI: 10.1002/hep.510230326
118. Vion A-C, Rautou P-E, Durand F, Boulanger C, Valla D. Interplay of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Bone Marrow Transplantation: Focus on Hepatic Venous

- Occlusive Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(06):629-43. DOI: 10.1055/s-0035-1556728
119. Eissner G, Kohlhuber F, Grell M, Ueffing M, Scheurich P, Hieke A, et al. Critical involvement of transmembrane tumor necrosis factor-alpha in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin. *Blood*. American Society of Hematology; 1995;86(11):4184-93. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4184.bloodjournal86114184
 120. Fusté B, Mazzara R, Escolar G, Merino A, Ordinas A, Díaz-Ricart M. Granulocyte colony-stimulating factor increases expression of adhesion receptors on endothelial cells through activation of p38 MAPK. *Haematologica*. 2004;89(5):578-85. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136221/>
 121. Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood*. American Society of Hematology; 2002;100(1):334-40. DOI: 10.1182/blood.V100.1.334
 122. Dietrich CF, Trenker C, Fontanilla T, Görg C, Hausmann A, Klein S, et al. New Ultrasound Techniques Challenge the Diagnosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018;44(11):2171-82. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.06.002
 123. Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert CA, Glickman JN, Oliva M-R, Ros PR, et al. CT Features of Hepatic Venocclusive Disease and Hepatic Graft-Versus-Host Disease in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(6):1497-501. DOI: 10.2214/AJR.05.0539
 124. Herbetko J, Grigg AP, Buckley AR, Phillips GL. Venocclusive liver disease after bone marrow transplantation: findings at duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(5):1001-5. DOI: 10.2214/ajr.158.5.1566656
 125. Sharafuddin MJ, Foshager MC, Steinbuch M, Weisdorf DJ, Hunter DW. Sonographic findings in bone marrow transplant patients with symptomatic hepatic venocclusive disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1997;16(9):575-86. DOI: 10.7863/jum.1997.16.9.575
 126. Hommeyer SC, Teefey SA, Jacobson AF, Higano CS, Bianco JA, Colacurcio CJ, et al. Venocclusive disease of the liver: prospective study of US evaluation. *Radiology*. Radiological Society of North America; 1992;184(3):683-6. DOI: 10.1148/radiology.184.3.1509050
 127. 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):660-71. DOI: 10.1148/radiol.10100025
 128. Yang S, Wu J, Lei S. CT Features of Hepatic Veno-occlusive Disease: A Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2018;25(3):328-37. DOI: 10.1016/j.acra.2017.10.012

129. van den Bosch MAAJ, van Hoe L. MR imaging findings in two patients with hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Eur Radiol*. 2000;10(8):1290-3. DOI: 10.1007/s003300000330
130. Dumont C, Lambert M, Van Beers B. MR imaging findings in a patient with hepatic veno-occlusive disease. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2004;67(2):236. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285583/>
131. Gauthé M, Bozec L, Bedossa P. Diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome by positron emission tomography/computed tomography: Report of two cases treated by defibrotide. *Hepatology*. 2014;60(5):1789-91. DOI: 10.1002/hep.27132
132. 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*. 2013;163(4):444-57. DOI: 10.1111/bjh.12558
133. Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11(1):21-6. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8431707/>
134. 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;59(7):1015-22. DOI: 10.1097/00007890-199504150-00017
135. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*. 1994;19(5):1171-81. DOI: 10.1002/hep.1840190515
136. Kis B, Pamarthi V, Fan C-M, Rabkin D, Baum RA. Safety and Utility of Transjugular Liver Biopsy in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013;24(1):85-9. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.011
137. 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):116-22. DOI: 10.1002/hep.1840040121
138. 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 Transplantation*. Nature Publishing Group; 2018;53(2):138-45. DOI: 10.1038/bmt.2017.161
139. Corbacioglu S, Kernan NA, Pagliuca A, Ryan RJ, Tappe W, Richardson PG. Incidence of Anicteric Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome and Outcomes With Defibrotide Following Hematopoietic Cell Transplantation in Adult and Pediatric Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020; DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.011
140. Richardson PG. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure:

- response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002;100(13):4337-43. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1216
141. Yoon J-H, Yoo KH, Sung KW, Jung CW, Kim JS, Hahn SM, et al. Validation of treatment outcomes according to revised severity criteria from European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD). *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(8):1361-8. DOI: 10.1038/s41409-019-0492-6
 142. 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*. 1998;128(12 Pt 1):975-81. DOI: 10.7326/0003-4819-128-12_part_1-199806150-00002
 143. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2000;64(1):32-8. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(200005)64:1<32::aid-ajh6>3.0.co;2-n
 144. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100(6):1977-83. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0159
 145. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2006;37(7):677-86. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705297
 146. 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*. American Society of Hematology; 2016;127(13):1719-27. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676114
 147. 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;379(9823):1301-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7
 148. Jazz Pharmaceuticals. Pr News Wire [En ligne]. Jazz Pharmaceuticals Stops Enrollment in Phase 3 Study Evaluating Defibrotide for the Prevention of Veno-Occlusive Disease [cité le 22 mai 2020]. Disponible: <https://www.prnewswire.com/news-releases/jazz-pharmaceuticals-stops-enrollment-in-phase-3-study-evaluating-defibrotide-for-the-prevention-of-veno-occlusive-disease-301049642.html>
 149. 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*. 2016;127(13):1656-65. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676924
 150. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive

- disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol.* 2018;181(6):816-27. DOI: 10.1111/bjh.15267
151. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the Treatment of Severe Hepatic Venous Occlusive Disease and Multiorgan Failure after Stem Cell Transplantation: A Multicenter, Randomized, Dose-Finding Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(7):1005-17. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.009
 152. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 2017;178(1):112-8. DOI: 10.1111/bjh.14727
 153. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Hargreaves GM, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Nature Publishing Group; 2000;25(9):987-92. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702386
 154. Membreno FE, Ortiz J, Foster PF, Wright F, Ostrower VS, Metter JD, et al. Liver transplantation for sinusoidal obstructive syndrome (veno-occlusive disease): case report with review of the literature and the UNOS database: Liver transplant for sinusoidal obstructive syndrome. *Clinical Transplantation.* 2008;22(4):397-404. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2008.00814.x
 155. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3
 156. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. Dans: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, directeurs. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p.323-30
 157. 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 HLA-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974;18(4):295-304. DOI: 10.1097/00007890-197410000-00001
 158. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(16):832-43. DOI: 10.1056/NEJM197504172921605
 159. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(6):825-8. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7581076/>
 160. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(1):4-10. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001

161. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(7):387-94. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12171485
162. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-50. DOI: 10.1182/blood-2015-10-612747
163. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, Hallick JP, Torbenson M, Jacobsohn DA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100(12):3903-7. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0857
164. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, Reddy R, Margolis DA, Prumbaum M, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology*. 2000;32(6):1265-71. DOI: 10.1053/jhep.2000.20067
165. 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
166. 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):463-70. DOI: 10.1002/hep.1840080305
167. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging Evaluation of Pulmonary and Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *RadioGraphics*. 2005;25(2):305-17. DOI: 10.1148/rg.252045037
168. Ketelsen D, Vogel W, Bethge W, Werner M, Dietz K, Claussen CD, et al. Enlargement of the Common Bile Duct in Patients With Acute Graft-Versus-Host Disease: What Does It Mean? *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(3):W181-5. DOI: 10.2214/AJR.08.1953
169. Modi D, Ye JC, Surapaneni M, Singh V, Chen W, Jang H, et al. Liver Graft-Versus-Host Disease is associated with poor survival among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol*. 2019;94(10):1072-80. DOI: 10.1002/ajh.25575
170. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*. 2019;70(6):1222-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
171. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Seminars in Oncology*. 2006;33(1):50-67. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002
172. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalthorn TF, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101(5):2043-8. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1860
173. Mihăilă R-G. Voriconazole and the liver. *World J Hepatol*. 2015;7(14):1828-33. DOI: 10.4254/wjh.v7.i14.1828

174. Xu Z-W, Li Y-S. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2012;11(6):586-93. DOI: 10.1016/S1499-3872(12)60229-X
175. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):525-32. DOI: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00003
176. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, Joseph M, Thuraiajah PH, Warshow U, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1429-35. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x
177. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, de Man RA, Maaskant J, Schipper MEI, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. American Society of Hematology; 2013;122(6):1079-86. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492363
178. Xhaard A, Roque-Afonso A-M, Mallet V, Ribaud P, Nguyen-Quoc S, Rohrlich P-S, et al. Hepatitis E and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A French Nationwide SFGM-TC Retrospective Study. *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;11(7):622. DOI: 10.3390/v11070622
179. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transplant Infectious Disease*. 2012;14(6):555-63. DOI: 10.1111/tid.12022
180. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, Camara R de la, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2009;43(10):757-70. DOI: 10.1038/bmt.2008.386
181. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(25):2433-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1706640
182. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
183. Mortelé KJ, Segatto E, Ros PR. The Infected Liver: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. Radiological Society of North America; 2004;24(4):937-55. DOI: 10.1148/rg.244035719
184. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

- (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21. DOI: 10.1086/588660
185. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268151
 186. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut*. 2001;48(3):409-13. DOI: 10.1136/gut.48.3.409
 187. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of Disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(10):574-85. DOI: 10.1038/ncpgasthep0602
 188. Vee ML, Lecureur V, Stieger B, Fardel O. Regulation of Drug Transporter Expression in Human Hepatocytes Exposed to the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α or Interleukin-6. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(3):685-93. DOI: 10.1124/dmd.108.023630
 189. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45(1):230-41. DOI: 10.1002/hep.21480
 190. Strassburg CP. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(3):369-81. DOI: 10.1016/s1521-6918(03)00025-8
 191. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(6):392-406. DOI: 10.1097/01.md.0000101573.54295.bd
 192. 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*. 2020;55(3):523-30. 2018;1-8. DOI: 10.1038/s41409-017-0064-6
 193. Shetty S, Holt AP, Syn W-K, Fox CP, Gunson B, Neil D, et al. Haematological malignancies presenting with acute liver injury: a single-centre experience. *QJM*. 2008;101(12):949-53. DOI: 10.1093/qjmed/hcn121
 194. Scheimberg IB, Pollock DJ, Collins PW, Doran HM, Newland AC, van der Walt JD. Pathology of the liver in leukaemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. *Histopathology*. 1995;26(4):311-21. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00192.x
 195. La Fianza A, van der Byl G, Maccabelli G, Torretta L, Calliada F. CT and MR findings in extramedullary haematopoiesis with biliary system encasement: a case report. *J Radiol Case Rep*. 2010;4(11):1-8. DOI: 10.3941/jrcr.v4i11.462
 196. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99(2):346-52. DOI: 10.3324/haematol.2013.087338

197. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. Longo DL, directeur. *N Engl J Med*. 2018;378(6):549-62. DOI: 10.1056/NEJMra1702693
198. Gurusamy KS, Samraj K. Cholecystectomy versus no cholecystectomy in patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006230. DOI: 10.1002/14651858.CD006230.pub2
199. Teefey SA, Hollister MS, Lee SP, Jacobson AF, Higano CS, Bianco JA, et al. Gallbladder sludge formation after bone marrow transplant: Sonographic observations. *Abdom Imaging*. 1994;19(1):57-60. DOI: 10.1007/BF02165864
200. Jardines LA, O'Donnell MR, Johnson DL, Terz JJ, Forman SJ. Acalculous cholecystitis in bone marrow transplant patients. *Cancer*. 1993;71(2):354-8. DOI: 10.1002/1097-0142(19930115)71:2<354::aid-cnrc2820710214>3.0.co;2-1
201. McDonald GB, Frieze D. A problem-oriented approach to liver disease in oncology patients. *Gut*. BMJ Publishing Group; 2008;57(7):987-1003. DOI: 10.1136/gut.2007.131136
202. McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Goloubeva O, Kauffman WM. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatric Radiology*. 2001;31(2):102-5. DOI: 10.1007/s002470000373
203. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, Alemanni VL, Dajti E, Marasco G, et al. Liver Stiffness Measurement Allows Early Diagnosis of Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Monocentric Prospective Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(5):995-1003. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.019
204. E. Lewison. Breast cancer and its diagnosis and treatment. *British Journal of Surgery*. 1955;43(179):333-333. Disponible: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.18004317927>
205. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705-13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
206. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008
207. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(3):646-54. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.035
208. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022

209. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008;48(4):606-13. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.020
210. Petzold G, Hofer J, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S. Liver Stiffness Measured by 2-Dimensional Shear Wave Elastography: Prospective Evaluation of Healthy Volunteers and Patients With Liver Cirrhosis. *J Ultrasound Med.* 2019;38(7):1769-77. DOI: 10.1002/jum.14866
211. Xu J, Liu X, Koyama Y, Wang P, Lan T, Kim I-G, et al. The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies. *Front Pharmacol.* 2014;5:167. DOI: 10.3389/fphar.2014.00167
212. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology.* 2010;257(3):872-8. DOI: 10.1148/radiol.10100013
213. Koch A, Horn A, Dückers H, Yagmur E, Sanson E, Bruensing J, et al. Increased liver stiffness denotes hepatic dysfunction and mortality risk in critically ill non-cirrhotic patients at a medical ICU. *Critical Care.* 2011;15(6):R266. DOI: 10.1186/cc10543
214. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;123(23):3664-71. DOI: 10.1182/blood-2014-01-552984
215. Jenssen C, Gilja OH, Serra AL, Piscaglia F, Dietrich CF, Rudd L, et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Policy Document Development Strategy – Clinical Practice Guidelines, Position Statements and Technological Reviews. *Ultrasound Int Open.* 2019;05(1):E2-10. DOI: 10.1055/a-0770-3965
216. 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.* 2011;117(11):3214-9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
217. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012799. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012799
218. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ.* 2012;345:e6717. DOI: 10.1136/bmj.e6717
219. Karlas T, Weiße T, Petroff D, Beer S, Döhring C, Gnatzy F, et al. Predicting hepatic complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using liver stiffness measurement. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(11):1-9. DOI: 10.1038/s41409-019-0464-x
220. Dighe M, Bruce M. Elastography of Diffuse Liver Diseases. *Seminars in Roentgenology.* 2016;51(4):358-66. DOI: 10.1053/j.ro.2016.05.002

221. Fontanilla T, Hernando CG, Claros JCV, Bautista G, Minaya J, Vega M del C, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography and Contrast-Enhanced Sonography of Sinusoidal Obstructive Syndrome (Veno-occlusive Disease). *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(11):1593-8. DOI: 10.7863/jum.2011.30.11.1593
222. Auberger J, Graziadei I, Clausen J, Vogel W, Nachbaur D. Non-invasive transient elastography for the prediction of liver toxicity following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(1):159-60. DOI: 10.1038/bmt.2012.113
223. Colecchia A, Marasco G, Ravaioli F, Kleinschmidt K, Masetti R, Prete A, et al. Usefulness of liver stiffness measurement in predicting hepatic veno-occlusive disease development in patients who undergo HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):494-7. DOI: 10.1038/bmt.2016.320
225. Zama D, Bossù G, Ravaioli F, Masetti R, Prete A, Festi D, et al. Longitudinal evaluation of liver stiffness in three pediatric patients with veno-occlusive disease. *Pediatric Transplantation*. 2019;23(5):e13456. DOI: 10.1111/ptr.13456
226. National Institutes of Health. CTEP Cancer [En ligne]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [cité le 10 septembre 2020]. Disponible: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
226. Kim DW, Suh CH, Kim KW, Pyo J, Park C, Jung SC. Technical Performance of Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Measuring Liver Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2019;20(6):880-93. DOI: 10.3348/kjr.2018.0812
227. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34(2):169-84. DOI: 10.1055/s-0033-1335205
228. Lee SM, Lee JM, Kang H-J, Yang HK, Yoon JH, Chang W, et al. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2017;12(5):e0177264. DOI: 10.1371/journal.pone.0177264
229. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35. DOI: 10.1002/hep.23425
230. Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2009;29(10):1500-6. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x
231. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1458-67. DOI: 10.3109/00365521.2011.610004

232. Oki E, Kakeji Y, Taketomi A, Yamashita Y, Ohgaki K, Harada N, et al. Transient Elastography for the Prediction of Oxaliplatin-Associated Liver Injury in Colon Cancer Patients : A Preliminary Analysis. *J Gastrointest Canc.* 2008;39(1):82-5. DOI: 10.1007/s12029-009-9063-1
233. Park SH, Lee SS, Sung J-Y, Na K, Kim HJ, Kim SY, et al. Noninvasive assessment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome using acoustic radiation force impulse elastography imaging: A proof-of-concept study in rat models. *Eur Radiol.* 2018;28(5):2096-106. DOI: 10.1007/s00330-017-5179-z
234. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2007;47(2):380-4. DOI: 10.1002/hep.22007
235. Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, Sun H, Xu C, Wang W. Two-dimensional Shear-Wave Elastography Performance in the Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: Comparison with Serum Fibrosis Indexes. *Radiology. Radiological Society of North America;* 2016;283(3):873-82. DOI: 10.1148/radiol.2016160131
236. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology.* 2008;48(5):1718-23. DOI: 10.1002/hep.22577
237. Ichikawa K, Narita Y, Ota Y, Komatsu N, Koike M. Transient elastography-derived liver stiffness measurements were found to be useful for predicting liver infiltration in a case of mature T-cell neoplasm involving liver dysfunction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):4220-6. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4467002/>
238. Takyar V, Kleiner DE, Koh C. A Wolf in Sheep's Clothing in the Era of Non-Invasive Staging: Non-Hodgkin's Lymphoma Masquerading as Serologic HCV Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):398-9. DOI: 10.1038/ajg.2016.550
239. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Goto T, et al. Assessing liver tumor stiffness by transient elastography. *Hepatol Int.* 2007;1(3):394-7. DOI: 10.1007/s12072-007-9012-7
240. Loustaud-Ratti VR, Cypierre A, Rousseau A, Yagoubi F, Abraham J, Fauchais A-L, et al. Non-invasive detection of hepatic amyloidosis: FibroScan, a new tool. *Amyloid.* 2011;18(1):19-24. DOI: 10.3109/13506129.2010.543443
241. Trifanov DS, Dhyani M, Bledsoe JR, Misdrabi J, Bhan AK, Chung RT, et al. Amyloidosis of the liver on shear wave elastography: case report and review of literature. *Abdom Imaging.* 2015;40(8):3078-83. DOI: 10.1007/s00261-015-0519-4
242. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Digestive and Liver Disease.* 2013;45(9):762-8. DOI: 10.1016/j.dld.2013.02.008

243. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol.* 2010;52(2):206-10. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.018
244. Poynard T, Pham T, Perazzo H, Munteanu M, Luckina E, Elaribi D, et al. Real-Time Shear Wave versus Transient Elastography for Predicting Fibrosis: Applicability, and Impact of Inflammation and Steatosis. A Non-Invasive Comparison. *PLOS ONE.* 2016;11(10):e0163276. DOI: 10.1371/journal.pone.0163276
245. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* 2012;56(6):2125-33. DOI: 10.1002/hep.25936
246. Bavu E, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(9):1361-73. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.016
247. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC, et al. Real-time shear-wave elastography: Applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology.* Elsevier; 2015;62(5):1068-75. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.007
248. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017;38(4):e16-47. DOI: 10.1055/s-0043-103952
249. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2013;94(5):515-34. DOI: 10.1016/j.diii.2013.02.005
250. Karlas T, Weber J, Nehring C, Kronenberger R, Tenckhoff H, Mössner J, et al. Value of liver elastography and abdominal ultrasound for detection of complications of allogeneic hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):806-11. DOI: 10.1038/bmt.2014.61
251. Pol RR, Russell N, Das-Gupta E, Watson L, Rachael L, Byrne J. Incidence and management of hepatic severe veno-occlusive disease in 273 patients in a single centre with defibrotide. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1262-4. DOI: 10.1038/bmt.2016.99
252. Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2017;10(4):321-6. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.002
253. Volin L, Niittyvuopio R, Heiskanen J, Lindström V, Nihtinen A, Sahlstedt L, et al. Diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome of the liver: problems of interpretation. *Bone Marrow Transplant.* Nature Publishing Group; 2016;51(12):1633-5. DOI: 10.1038/bmt.2016.237

Table des figures

Figure 1. Historique et incidence de l'allogreffe de 1957 à nos jours*	15
Figure 2. Physiopathologie du syndrome d'obstruction sinusoidale (Vion et al.) ¹¹⁸	31
Figure 3. Histologie hépatique d'un patient atteint de SOS*	35
Figure 4. Protocole détaillée de l'étude*	64
Figure 5. Flow chart de l'étude*	71
Figure 6. Descriptions des anomalies du bilan hépatique durant les 100 premiers jours post-greffe*	76
Figure 7. Valeurs initiales d'élastographie par ET et 2D-SWE*	78
Figure 8. Mesures d'ET et 2D-SWE ne sont pas opérateurs dépendants*	78
Figure 9. Valeurs séquentielles d'élastographie*	80
Figure 10. Mesures séquentielles d'élastographie selon les troubles hépatiques*	81
Figure 11. Répartition des scores diagnostiques sur les SOS suspectés et confirmés*	82
Figure 12. Élévation du 2D-SWE précède le diagnostic clinique de SOS*	85
Figure 13. Détermination du seuil optimal d'élastographie pour le diagnostic de SOS*	85
Figure 14. Corrélation des mesures entre les techniques d'élastographie*	86
Figure 15. Performances diagnostiques du score échographie-doppler*	87
Figure 16. Amélioration de la VPP des scores cliniques par l'ajout de l'élastographie par 2D-SWE*	90
Figure 17. Survie globale selon la mesure de 2D-SWE à J+14*	91

*Création personnelle

Table des tableaux

Tableau 1. Principaux facteurs de risques de SOS chez les adultes allogreffés(108)...	29
Tableau 2. Critères diagnostiques échographies et doppler pour le diagnostic de SOS avec leur performance diagnostique individuelle (Lassau et al(11)).....	33
Tableau 3. Critères diagnostic de SOS de Seattle modifié et de Baltimore(7,8).....	37
Tableau 4. Critères EBMT du SOS(9)	38
Tableau 5. Classification pronostique du SOS de l'EBMT(9)	40
Tableau 6. Stades de la GVH aigüe selon Glucksberg modifiée(159)	45
Tableau 7. Grades de la GvH aigue selon Glucksberg modifiée(159)	45
Tableau 8. Description et comparaison des techniques d'élastographie(14)	60
Tableau 9. Caractéristiques des patients avant allogreffe	72
Tableau 10. Caractéristiques des patients pendant l'allogreffe	73
Tableau 11. Résumé des caractéristiques des patients ayant les critères du score EBMT et leur diagnostic final.....	83
Tableau 12. Performances des tests diagnostiques avec le calcul de table 3x2 en incluant les mesures non-évaluables sur l'ensemble de la population.....	89
Tableau 13. Résumé des études sur les mesures séquentielles d'élastographie pour le diagnostic de SOS.....	96

*Création personnelle

Annexe 1: Article publié dans *Haematologica*

Debureaux P-E, Bourrier P, Rautou P-E, Zagdanski A-M, Boutiny MD, Pagliuca S, et al. Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell transplantation. 1. 2020; DOI: 10.3324/haematol.2019.245407

Title: Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell transplantation

Running head: Elastography in sinusoidal obstruction syndrome

Authors: Pierre-Edouard Debureau^{1*}, Pierre Bourrier^{2*}, Pierre Emmanuel Rautou^{3,4}, Anne-Marie Zagdanski², Morgane De Boutiny², Simona Pagliuca¹, Aurélien Sutra de Galy¹, Marie Robin¹, Régis Peffault de Latour^{1,4}, Aurélie Plessier³, Flore Sicre de Fontbrune¹, Aliénor Xhaard¹, Pedro Henrique Prata¹, Dominique Valla^{3,4}, Gérard Socie^{1,4**}, David Michonneau^{1,4**}

¹Hematology and transplantation unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, France

²Radiology unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, France

³DHU 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

⁴Université de Paris, INSERM U976, F-75010, Paris, France.

*PED and PB contributed equally to this work

**GS and DM shared last authorship

Corresponding author:

David Michonneau, MD, PhD

Saint Louis Hospital, Hematology and transplantation unit

1 avenue Claude Vellefaux, 75010, Paris, FRANCE

Phone: 00 33 1 42 49 96 39

Mail: david.michonneau@aphp.fr

Abstract: 251 words

Main text: 3298 words

Figure: 4

Table: 3

Supplementary data file: 1

Abstract (250 words)

Significant morbidity and mortality have been associated with liver complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Causes and consequences of these hepato-biliary complications are various and might be life-threatening. A high misdiagnosis rate has been reported because of a weak correlation between clinical, laboratory and imaging data. Liver elastography, a liver stiffness measure, is able to assess liver fibrosis and portal hypertension in most liver diseases, but data after allo-HSCT are scarce. Our aim was to determine the interest of sequential liver stiffness measurements for the diagnosis of early hepatic complications after allo-HSCT.

Over a two years period of time, 161 consecutive adult patients were included and 146 were analyzed. Ultrasonography and elastography measurements were performed before transplantation, at day+7 and day+14 by three different experienced radiologists unaware of patients' clinical status.

Eighty-one (55%) patients had liver involvements within the first 100 days after allo-HSCT. Baseline elastography was not predictive for the occurrence of overall liver abnormalities. A significant increase in 2D real-time shearwave elastography (2D-SWE) was found in patients with sinusoidal obstruction syndrome (SOS). Fifteen patients (10%) fulfilled EBMT score criteria and twelve (8%) reached Baltimore criteria for SOS diagnosis, but only six (4%) had a confirmed SOS. 2D-SWE at day+14 allowed early detection of SOS (AUROC=0.84, p=0.004) and improved sensibility (75%), specificity (99%) and positive predictive value (60%) over the Seattle, Baltimore or EBMT scores.

A 2D-SWE measurement above 8.1kPa at day+14 after allo-HSCT seems a promising, non-invasive, and reproducible tool for early and accurate diagnosis of SOS.

Introduction

Over the past two decades, overall survival rate after allo-HSCT has improved¹. However, transplantation-related mortality (TRM) remains a significant cause of death, with a reported 15 to 35% rate in the current era¹. Hepato-biliary complications lead to significant morbidity and TRM after allo-HSCT². They include liver graft-versus-host disease (GvHD), sinusoidal obstruction syndrome (SOS), drug-induced hepatotoxicity, cholangitis lenta, malignant infiltration, iron overload, hemodynamic modification and biliary obstruction². Previous studies have reported a higher TRM rate in patients who had a high level of bilirubinemia (above 4 mg/dL or 68 µmol/L) after allo-HSCT³. More recently, even after reduced-intensity conditioning (RIC), 20 to 26% of patients were reported to have a bilirubin peak above 4 mg/dL, which was also associated with poor outcomes^{1,4}. Clinical, biological and imaging data are weakly correlated and can lead to delayed or wrong diagnoses⁵. Although liver biopsy is useful to establish diagnosis, it has limitations including its feasibility in severely-ill patients and bleeding risk in case of severe thrombocytopenia⁵. Several clinical scores have been developed to diagnose SOS after allo-HSCT^{6,7} but currently lack of specificity and sensibility⁸. We previously observed that among patients who fulfilled clinical criteria for SOS diagnosis, less than a half had a final diagnosis of SOS after liver biopsy⁵. Pitfall associated with ultrasonography and Doppler are due to heterogeneity and lack of reproducibility^{8,9} and to the late onset of some radiological signs (e.g., reverse flow in the portal vein) that can occur in SOS. There is currently no early ultrasonography specific signs that are able to discriminate these various hepatic complications⁸. Liver stiffness measurement using elastography is widely used and recommended for the assessment of liver fibrosis, cirrhosis and portal hypertension^{11,12}. Different techniques have been described: transient elastography (TE with FibroScan®), point Shear wave with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), and 2D real-time

shear wave (2D-SWE)^{11,13}. The objective of this study was to determine the feasibility and interest of sequential measures of liver elastography for the diagnosis of early hepatic complications after allo-HSCT.

Methods

Patients

Between July 2017 and July 2019, 212 patients underwent an allo-HSCT in Saint Louis Hospital (Paris, France). A total of 161 patients were included. This study has been conducted in compliance with the Declaration of Helsinki. All patients gave their written consent for the registration of clinical and biological data (CNIL number 2093819), were collected and processed anonymously in a dedicated study (CNIL number 2211540), with authorization of the IRB 00003888 (study number 20-697).

Ultrasonography and elastography

Ultrasonography, Doppler, and elastography were performed at baseline, at day+7, and at day+14. Two methods were used for Elastography for all patients: transient elastography with Fibroscan® (Echosens, Paris, France) and 2D real time shear wave (Aixplorer, SuperSonic Imaging SA, Aix-en-Provence, France) with a 3.5MHz convex ultrasound probe (SCX-6-1) and a 7.5Mhz linear ultrasound probe (SL-10-2). For all ultrasonography and Doppler examination, the following criteria, were assessed: liver and splenic measurements, measurement of the gallbladder wall, ascites, portal vein diameter, portal vein direction flow and maximal flow velocity, spectral waveforms of the hepatic veins. Based on Lassau et al⁶, and EBMT classification, an ultrasound-Doppler score based on 7 criteria was performed: (1) Hepatomegaly, (2) Splenomegaly, (3) Gall bladder wall thickening, (4) Dilatation of main portal vein, (5) Ascites, (6) Decrease mean velocity of portal vein, (7) Hepatofugal flow or no flow in

portal vein. An additional ultrasonography and elastography could be performed at the discretion of the physician.

Liver test and definition of liver involvements

Liver involvement was considered if increased serum AST or ALT level above twice the upper limit of normal values or hyperbilirubinemia (above 17 μ mol/L) occurred in two consecutive measures. All medical records were retrospectively reviewed to determine the final liver diagnosis. GvHD was graded according to the modified Glucksberg's classification¹⁷. When patients had no other organ involvement than suspected liver GvHD, a biopsy was performed to ascertain the diagnosis (n=3). SOS diagnosis was suspected when EBMT, Baltimore or modified Seattle clinical criteria were present in patients¹⁸⁻²⁰. Diagnosis was retained only if proven on liver biopsy (n=3), or using ultrasonography and Doppler criteria, as described in EBMT classification²⁰. If not proven on biopsy or ultrasonography, SOS diagnosis was considered only in the absence of infectious disease, drug toxicity or GvHD (n=3), as recommended by EASL guidelines^{8,21}. Drug-induced liver injury (DILI) was defined according to EASL guidelines²².

Statistical analysis

Two-group comparisons were performed with Mann-Whitney U test and multiple comparisons were performed with Kruskal-Wallis test followed by a Dunn's correction for multiple comparisons. Two-way ANOVA test followed by Dunnett correction was used for multiple comparisons of data with normal distribution and equal variance. ROC curves were built for continuous variable and area under the ROC curve (AUROC) was calculated for SOS diagnosis using all ultrasound and doppler criteria, 2D-SWE and TE measurements at baseline, day+7 and day+14. Best cut-off value was determined using Youden index. Scores

performance were calculated using an intention to diagnose approach using 3x2 table, as previously described to assess performance of diagnostic tests^{21,23}. All statistical tests were two-tailed with a significance level of 0.05.

Results

Population overview

Over two years, 146 patients out of 161 consecutive patients were analyzed (**figure 1**). Fifteen patients were excluded for analysis due to incomplete ultrasonography evaluations. Main patient, disease and transplant features are summarized in **Table 1** and **Table 2**. Median follow-up was 9.2 months (range, 3-19). Five donors had prior HBV hepatitis, but none had viral replication at the time of stem cell collection. None of the patients had detectable HBV DNA or HCV RNA. Two patients had Child-Pugh A cirrhosis (previous HBV infection and telomeropathy, one each). Eighteen (12%) and seven (5%) patients had prior cholecystectomy or splenectomy, respectively and could not be evaluated for all the ultrasonography criteria. During follow-up, 32 patients (22%) died, including 16 (11%) early deaths (before day+100). The leading cause of early death was TRM (93%), including three patients with SOS and two with liver GvHD who had all received a RIC regimen.

Incidence of hepatic involvements after allo-HSCT

Eighty-one (55%) patients had a hepatic involvement defined by an elevation of liver enzymes and/or hyperbilirubinemia during the first 100 days after allo-HSCT (**figure 2**). Hepatic GvHD was diagnosed in 11 patients (including 3 cases that were proven after liver biopsy) and were associated with skin or gut GvHD in all cases but one. Liver tests improved after GvHD treatment in six cases. SOS diagnosis was suspected when patients had clinical criteria based

on classifications (EBMT, Seattle and Baltimore). SOS diagnosis was retrospectively retained when proven on liver biopsy (n=3) or in patients with usual ultrasonography and Doppler criteria (n=3), in the absence of other causes (GVHD, infectious or drug-related) and according to the clinical evolution. Drug-induced liver injury was observed in 48 patients after exposure to drugs within the conditioning regimen (n=32), azole antifungal therapy (n=12) or cyclosporine A (n=4), with normal imaging, no clinical sign for SOS or GvHD, and no positive biological test for infectious disease. All improved after drug withdrawal. A liver biopsy was performed in 10 (7%) patients when liver blood test abnormalities were not explained by clinical, laboratory or imaging results. Diagnosis was established after pathology analysis in nine patients: SOS (n=3), GvHD (n=3), DILI (n=1), HEV infection (n=1) and cholangitis lenta (n=1). One biopsy was not conclusive. Out of the eight patients in whom liver biopsy was performed using the transjugular route, six had a hepatic venous pressure gradient (HVPG) <10 mmHg and did not have a SOS, while the 2 with an HVPG > 10 mmHg had a confirmed SOS in biopsy.

Elastography baseline values are not associated with the occurrence of liver involvements after allo-HSCT

Median basal values before transplantation were 5.4 kPa [IQR 4.1-6.8] for transient elastography and 6.0 kPa [IQR 4.9-7.8] for 2D-SWE (**figure 3A**). Mean elastography measures from the three radiologists were not significantly different, suggesting that they were not dependent of the operator (p=0.39, **supplementary figure 1**). Transient elastography (TE) measure was obtained in 413 out of 432 procedures (2 failures at baseline, 5 at day+7 and 12 at day+14). TE measures did not reach quality criteria (IQR/M < 0.3) from international

guidelines¹⁶ and were excluded from analysis in 10.8% of procedures (n=45). A 2D real time shear wave (2D-SWE) measure was obtained in 414 procedures out of 432 (7 failures at baseline, 6 at day+7 and 5 at day+14). Overweight (BMI > 29kg/m²) was associated with 2D-SWE failure (p=0.004) but not with TE failure (p=0.21). Ascites did not influence the risk of 2D-SWE (p=0.1) or TE (p=0.09) failure. Patients with history of liver abnormalities before transplantation had significantly higher baseline values than other patients for TE (7.9 versus 5.25 kPa, respectively, p=0.0003) and 2D-SWE (9 versus 5.7kPa, respectively, p=0.004). However, mean baseline value of elastography was not significantly different between patients who developed liver involvements after transplantation and those who did not, for both TE (6.4 versus 6.0kPa, respectively, p=0.71) and 2D-SWE (7.0 versus 6.8kPa, respectively, p=0.71) (**figure 3B**).

SOS diagnosis is associated with an increase in 2D-shear wave elastography

To determine if repeated measures of elastography could improve or precede clinical diagnosis of liver disease, additional measures of TE and 2D-SWE were systematically performed at day+7 and day+14 after allo-HSCT. Eight (5%) patients were not evaluable at all time points. Three patients had missing exam at day+7 related to ICU transfer (n=1) for acute renal failure (without hepatic disorder) or to 2 missing imaging (without hepatic disorder). Five patients had missing examination at day+14 related to ICU transfer (n=3) with early death before day+14 (1 SOS, 1 GvHD/congestive heart failure and 1 with invasive fungal infection) or because of missing data (n=2) for 2 patients with hepatic GvHD (one confirmed by hepatic biopsy and the others with gut GvHD confirmed with pathologic gut biopsy and improvement after immunosuppressive treatment). Liver stiffness value measured using TE or 2D-SWE was

neither different at day+7 nor at day+14 between patients developing or not hepatic complications after allo-HSCT (**figure 3C and 3D**). Similarly, change in liver stiffness value measured using TE or 2D-SWE between baseline and day+7 or day+14 was not associated with hepatic complications after allo-HSCT. We then compared liver stiffness change from baseline value to day+7 or day+14 according to each type of liver disease and observed a significant increase only in patients who developed SOS using 2D-SWE at day+14 (+4.15kPa versus -0.5kPa in patients without liver involvement, $p=0.02$) (**figure 3E and 3F**). We also observed a significant increase in patients who developed SOS versus other liver complications using 2D-SWE at day+14 (+4.15kPa versus -0.57kPa, $p=0.018$).

2D-SWE improves positive predictive value of SOS diagnosis scores

Fifteen patients (10%) fulfilled EBMT criteria for SOS diagnosis²⁰, but only 6 (4%) had a confirmed SOS diagnosis after retrospective review of medical history (as described in Methods section) including 2 late-onset SOS (**supplementary table 1**). The other diagnoses were liver GvHD ($n=3$), sepsis ($n=2$), cyclosporine cholestasis ($n=1$), HEV infection ($n=1$), liver GvHD with congestive heart failure ($n=1$), and aplastic anemia-related hepatitis with drug induced liver injury ($n=1$). According to the Seattle score, twenty-seven (18%) patients had criteria for SOS diagnosis²⁴, which was confirmed in only 5. Twelve patients (8%) fulfilled SOS criteria according to the Baltimore score¹⁹, including 4 confirmed SOS (**figure 4A and 4B**). Median time between allo-HSCT and SOS diagnosis was 14 days (range, 6-22 days). Two (6%) and four (3.5%) patients with SOS received MAC and RIC regimens, respectively. Three of the four SOS patients with RIC regimen ultimately died. Patients were followed until day+100 after allo-HSCT and no other late-onset SOS was detected. Eight patients, including the 2 late-onset

SOS, had a supplementary ultrasound-Doppler. The higher ultrasonography-doppler score in patient with SOS diagnosis were 2 (n=3), and 3 (n=3, including the 2 late SOS), respectively. The 2 late-onset SOS patients had an increase of TE value at 36 kPa (versus 12.4 kPa at baseline) and 72 kPa (versus 5.4 kPa at baseline). No 2D-SWE was available for these 2 patients. Patients without SOS (n=6) had a median 2D-SWE value at 4.3kPa and a median TE value at 6.15kPa. Among patients with EBMT criteria, most patients with a SOS diagnosis presented an increase of TE and 2D-SWE measures at day+7 or day+14. In four patients, increased 2D-SWE was recorded at a median of 6 days (range, 1-8 days) before clinical signs of SOS. 2D-SWE increased one day after SOS diagnosis in one patient. Among all ultrasonography, Doppler and elastography measures performed at day+7 or day+14, 2D-SWE value at day+14 was the best marker for SOS diagnosis, with a best cut-off value estimated with Youden index at 8.1kPa (p=0.004) and a concordance index calculated at 0.84 (AUROC=0.84 [0.69-0.95]) (figure 4C). By comparison, TE was less efficient (best cut-off at 8.2kPa, AUROC=0.78 [0.61-0.91]) (figure 4D). Ultrasonography and Doppler criteria for SOS were more frequently observed in patients with EBMT criteria but were not able to differentiate SOS and non-SOS patients (figure 4E).

To determine the interest of 2D-SWE measure to improve the predictive value of current score for SOS diagnosis, we used 3x2 tables as an intention to diagnose method to calculate sensibility, specificity and positive predictive value of 2D-SWE combined to clinical criteria^{21,25}. Classical 2x2 tables (after exclusion of non-evaluable measures of 2D-SWE) and 3x2 tables were built to determine 2D-SWE measures value in intention to diagnoses (table 3). A worse-scenario approach was calculated, where all non-evaluable measures are classified in the wrong category (absence of SOS diagnosis for patients with SOS and positive SOS diagnosis for patients without SOS). When combined with the EBMT, Baltimore or Seattle scores, a 2D-SWE

value higher than 8.1 kPa improved the ability the EBMT score to efficiently diagnose SOS, with a better sensibility (75%) and specificity (99%) for SOS diagnosis ([figure 4F](#)). The addition of 2D-SWE improved positive predictive value of Seattle score from 19% to 38%, of Baltimore score from 33% to 50% and of EBMT score from 40% to 60%.

Discussion

After allo-HSCT, liver injury is a major cause of early mortality^{3,4,23,24}. Accurate and early diagnosis is the cornerstone for personalized treatment. This study presents a large real-life cohort of 146 consecutive adult patients who underwent allo-HSCT. In our study, elastography was significantly and specifically increased in patients who developed a SOS. In association with standard SOS scores, 2D-SWE improved the specificity of these scores and their positive predictive value (thus decreasing the risk of over treating patients with expensive drugs with potential side-effects).

In this patient cohort, liver biological abnormalities were frequent after transplantation. Around 39% of patients developed a hyperbilirubinemia, an incidence similar to what has previously been described after allo-HSCT^{3,4}. Hyperbilirubinemia has been shown to be predictive of TRM³ and liver injury is associated with high mortality rate after transplantation²⁶. We previously reported that clinical and biological features are poorly predictive of liver lesions and that liver biopsy is a useful approach to improve diagnosis of liver involvements in selected patients⁵. Improving accuracy of liver involvements after allo-HSCT is challenging and we currently lack reproducible and specific markers easily available for all patients. Elastography has been widely developed as a non-invasive and quantitative tool for liver involvements, especially fibrosis and cirrhosis²⁷. Baseline value measured in this study were quite similar to those of healthy subjects previously published for TE (5.49+/-1.59kPa)²⁸ or 2D-SWE (5.19+/-1.03kPa)²⁹. However, a significant proportion of patients had higher basal value before transplantation, especially in those with pre-existing liver involvements. In a smaller mixed cohort of patients who underwent autologous (n=37) or allo-HSCT (n=30), baseline transient elastography values could predict the occurrence of

hyperbilirubinemia after transplantation³⁰. In addition, it has been shown that transient elastography and point Shear wave values before allo-HSCT were higher in patients developing severe or life-threatening liver complications after allo-HSCT³¹. Our study did not identify baseline values as a marker for subsequent liver injury after allo-HSCT, but baseline measures might help interpretation of post-transplantation measures.

This study was initially designed to explore elastography interest for the diagnosis of all early liver complications occurring during the first 100 days after transplantation. In our study, liver stiffness measure was not significantly increased in patients with GvHD, DILI or infectious disease. SOS was the only complication in which 2D-SWE measures were significantly increased as compared to baseline values. Only 6 cases of SOS were confirmed in this cohort, a low incidence that limits the interpretation of our data on 2D-SWE measures for early diagnosis of SOS. In rat models of SOS, point Shearwave velocity with ARFI was increased in animals with SOS as compared to controls and was correlated with a high SOS histological score, inflammation and congestion, but not with fibrosis³². Inflammation or congestion due to viral hepatitis³³, biliary obstruction³⁴, cardiac failure³⁵, and acute lymphoid leukemia relapse³⁶ have been reported to be associated with elevated TE. TE value mainly depends on tissue stiffness with region of interest (ROI) of 40-50 mm². By contrast, 2D-SWE measure depends on tissue stiffness and viscosity with ROI of 100mm² or more¹⁶. As SOS is a heterogeneous vascular liver disease characterized by progressive sinusoid vessel obstruction that could affect viscosity, it could explain why 2D-SWE was more efficient than TE diagnose SOS. The incidence of unreliable TE measure (> 10%) could decrease diagnosis performance in comparison to 2D-SWE. Finally, 2D-SWE was not operator-dependent in our study as in others³⁷.

Many techniques of elastography have been proposed to predict hepatic complications^{30,31} or to diagnose SOS after allo-HSCT^{36,38,39}. In a pediatric cohort of 22 patients, sequential measures of TE after allo-HSCT showed increased TE measures three to six days before clinical signs in five SOS cases (based on Seattle or Baltimore classification)³⁸. In a second pediatric series of 25 patients, sequential 2D-SWE velocity at day+5 and day+14 in five SOS patients was higher than in the control population³⁹. In the adult setting, one single center study including 78 patients after allo-HSCT evaluated the usefulness of sequential measures of TE for SOS diagnoses³⁶. TE significantly increased in four patients with SOS.

Currently, SOS diagnosis relies on clinical criteria that have low specificity. To our knowledge, there is no published evaluation of the sensibility, specificity or predictive value of EBMT, Seattle or Baltimore criteria, using liver biopsy as gold standard method for SOS diagnosis⁸. In our cohort, one third of patients with EBMT criteria had a liver biopsy and the systematic retrospective review of medical history helped us to better estimate the predictive value of each clinical score⁴⁰. For patients who did not have a biopsy, the final diagnosis relied on a retrospective analysis of all medical data, of clinical evolution with treatments, and on consensual diagnosis criteria if available. However, the lack of gold standard criteria for most of diagnoses, such as GvHD, SOS or DILI, could bias conclusions as there is currently no reliable tool to avoid misdiagnoses. Unreliable value of TE or 2D-SWE is classically estimated to be included between 5 and 10%, a range very similar to what was observed in our cohort⁴¹. Using an intention to diagnose approach helped us to estimate the betterment of liver stiffness measurement to clinical criteria for SOS diagnosis. Our results confirm the interest of liver stiffness measures and strongly suggest that 2D-real time shear wave significantly improved positive predictive value of clinical scores for SOS diagnosis after allo-HSCT. Increasing positive

predictive value of current criteria for SOS is critical to avoid useless and potentially toxic treatment in patient with comorbidities.

Thus, 2D-SWE appears as a promising, non-invasive, quantitative, safe, and reproducible technique allowing an early and accurate diagnosis of SOS. 2D-SWE measures combined with classical scores such as Baltimore or EBMT criteria could significantly help discriminating SOS from other post-transplantation early liver injury. Prospective multicentric trials would be necessary to confirm these results and to broadly evaluate the impact of liver stiffness measures on management and treatment of liver involvements after allo-HSCT.

Authorship Contributions:

P.E.D and D.M. collected, analyzed data and performed statistics analysis; P.B., A.M.Z and M.D.B performed ultrasonography, Doppler and elastography measurements; P.E.R, S.P, A.S.G, M.R., R.P.L, A.P, F.S.F, A.X., P.H.P and D.V. provided data and commented manuscript ; P.E.D, G.S and D.M. wrote the manuscript; G.S and D.M. conceived the project and supervised the work; all authors approved the manuscript.

Disclosure of Conflict of interest:

The authors declare no competing financial interests.

Funding: None

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.
2. McDonald GB. Hepatobiliary Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, 40 Years On. *Hepatology* 2010;51(4):1450–1460.
3. 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.
4. Hogan WJ. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood* 2004;103(1):78–84.
5. Ruggiu M, Bedossa P, Rautou PE, et al. Utility and Safety of Liver Biopsy in Patients with Undetermined Liver Blood Test Anomalies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Monocentric Retrospective Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(12):2523–2531.
6. Lassau N, Leclère J, Auperin A, et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology* 1997;204(2):545–552.
7. Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2018;24(9):1896–1900.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179–202.
9. Teefey SA, Brink JA, Borson RA, Middleton WD. Diagnosis of venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: value of duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(6):1397–1401.
10. McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Goloubeva O, Kauffman WM. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2001;31(2):102–105.
11. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(5):1126–1147.
12. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63(1):237–264.
13. Dietrich CF, Trenker C, Fontanilla T, et al. New Ultrasound Techniques Challenge the Diagnosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(11):2171–2182.
14. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning

- regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628–1633.
15. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(4):905–913.
 16. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 2017;38(4):e16–e47.
 17. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.
 18. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255–267.
 19. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44(6):778–783.
 20. 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.
 21. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016;6(11):e012799.
 22. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–1261.
 23. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ* 2012;345:e6717.
 24. 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.
 25. Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ*;345.
 26. 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.
 27. Dighe M, Bruce M. Elastography of Diffuse Liver Diseases. *Semin Roentgenol* 2016;51(4):358–366.
 28. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic

- syndrome. *J Hepatol* 2008;48(4):606–613.
29. Petzold G, Hofer J, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S. Liver Stiffness Measured by 2-Dimensional Shear Wave Elastography: Prospective Evaluation of Healthy Volunteers and Patients With Liver Cirrhosis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2019;38(7):1769–1777.
 30. Auberger J, Graziadei I, Clausen J, Vogel W, Nachbaur D. Non-invasive transient elastography for the prediction of liver toxicity following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(1):159–160.
 31. Karlas T, Weiße T, Petroff D, et al. Predicting hepatic complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using liver stiffness measurement. *Bone Marrow Transplant* 2019;1–9.
 32. Park SH, Lee SS, Sung J-Y, et al. Noninvasive assessment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome using acoustic radiation force impulse elastography imaging: A proof-of-concept study in rat models. *Eur Radiol* 2018;28(5):2096–2106.
 33. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2007;47(2):380–384.
 34. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48(5):1718–1723.
 35. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 2010;257(3):872–878.
 36. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, et al. Liver Stiffness Measurement Allows Early Diagnosis of Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Monocentric Prospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(5):995–1003.
 37. Poynard T, Pham T, Perazzo H, et al. Real-Time Shear Wave versus Transient Elastography for Predicting Fibrosis: Applicability, and Impact of Inflammation and Steatosis. A Non-Invasive Comparison. *PLOS ONE* 2016;11(10):e0163276.
 38. Colecchia A, Marasco G, Ravaioli F, et al. Usefulness of liver stiffness measurement in predicting hepatic veno-occlusive disease development in patients who undergo HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):494–497.
 39. Reddivalla N, Robinson AL, Reid KJ, et al. Using liver elastography to diagnose sinusoidal obstruction syndrome in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2018;1–8.
 40. Volin L, Niittyvuopio R, Heiskanen J, et al. Diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome of the liver: problems of interpretation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(12):1633–1635.
 41. Kim DW, Suh CH, Kim KW, Pyo J, Park C, Jung SC. Technical Performance of Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Measuring Liver Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2019;20(6):880–893.

Table 1: patients' characteristics before transplant

Patients' characteristics	n=146 (no., %)
Gender (Male/Female)	86 (59%) / 60 (41%)
Age at allogeneic HSCT (years, median, range)	53 (21-72)
Median follow-up (months, range)	9.2 (2.5-19)
Body mass index (median, range)	24.5 (16.5-42)
Hepatic comorbidities	
Cirrhosis	2 (1%)
Alcohol misuse	6 (4%)
Prior resolved HBV infection (anti-Hbc and anti-HBs antibodies)	9 (6%)
Prior abdominal radiotherapy	2 (1%)
Hematologic disorders-related hepatomegaly	10 (7%)
AST or ALT > 1.5 ULN before allogeneic HSCT	6 (4%)
Bilirubin > 2 mg/dL (34 µmol/L) before allogeneic HSCT	1 (1%)
Ferritin > 1000 ng/mL	74 (51%)
Treatment before allogeneic HSCT	
Gemtuzumab ozogamycin	12 (8%)
Oxaliplatin	5 (3%)
Prior autologous HSCT*	7 (5%)
Prior allogeneic HSCT	5 (3%)
Diagnosis	
Acute myeloid leukemia	51 (35%)
Acute lymphoid leukemia	12 (8%)
Myelodysplastic syndrome	27 (18%)
Lymphoma	12 (8%)
Cutaneous T cell lymphoma	8 (5%)
Myeloproliferative neoplasm	20 (14%)
Severe aplastic anemia	11 (8%)
Myeloma	1 (1%)
Others**	4 (3%)
Disease risk index (DRI) score	
1	10 (7%)
2	89 (61%)
3	31 (21%)
4	3 (2%)
Not applicable	13 (9%)
OMS status	
0-1	130 (89%)
2	4 (3%)
Missing	12 (8%)
Fibroscan® transient elastography (kPa) (median, interquartile)	5.4 (4.1-6.8)
2D shear wave elastography (kPa) (median, interquartile)	6.0 (4.9-7.8)

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, HBV: hepatitis B virus, kPa: kilo Pascal

*one patient received 2 auto HSCT before allo-HSCT **two chronic lymphoid leukemia, one plasmacytoid dendritic cell leukemia, one prolymphocytic leukemia.

Table 2: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation characteristics

Transplantation characteristics	N= 146, No (%)
Donor	
HLA-matched-related	39 (27%)
HLA-matched-unrelated	77 (53%)
HLA-mismatched unrelated	5 (3%)
Haplo-identical	18 (12%)
Umbilical cord blood	1 (1%)
Source	
Peripheral blood stem cells	132 (90%)
Bone marrow	13 (9%)
Umbilical cord blood	1 (1%)
Donor	
Age (median, range)	30 (18-67)
Male/Female	91 (62%) / 55 (38%)
CMV seropositivity	70 (48%)
Conditioning	
Myeloablative	28 (19%)
Sequential	6 (4%)
Reduced intensity	100 (68%)
Non myeloablative	12 (8%)
TBI-based conditioning	16 (11%)
Anti-thymocyte globulin	95 (65%)
GvHD prophylaxis	
CSA+MTX	37 (25%)
CSA+MMF	82 (56%)
CSA+MMF+Cy	20 (14%)
CSA	6 (4%)
Other	1 (1%)
GvHD grading	
Grade II-IV	61 (42%)
Grade III-IV	20 (14%)

TBI: total body irradiation, GvHD: Graft-versus-host disease, CSA: cyclosporin, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil, Cy: post transplantation cyclophosphamide, CMV: cytomegalovirus

Table 3: Analyzed results with recalculated 3x2 tables including non-evaluable measures

	3x2 table						Score performance			
	2x2 table				Non-evaluable results at patient level for 2D-SWE		Se	Sp	PPV	NPV
	True-positive	False-positive	False-negative	True-negative	Non-evaluable (positive)	Non-evaluable (negative)				
2D-SWE > 8.1kPa	4	29	0	97	1	11	80%	71%	9%	99%
EBMT	6	9	0	131	NA	NA	100%	94%	40%	100%
EBMT + 2D-SWE > 8.1kPa	3	1	0	135	1	1	75%	99%	60%	99%
Baltimore	4	8	2	132	NA	NA	67%	94%	33%	99%
Baltimore + 2D-SWE >8.1kPa	3	2	2	132	1	1	50%	98%	50%	98%
Seattle	5	22	1	118	NA	NA	83%	84%	19%	99%
Seattle + 2D-SWE >8.1kPa	3	3	1	131	1	2	60%	96%	38%	99%

2D-SWE: 2D-real time Shearwave; EBMT: European Bone Marrow Transplantation; NA: Not applicable, Se: Sensibility; Sp: Specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value

Figures

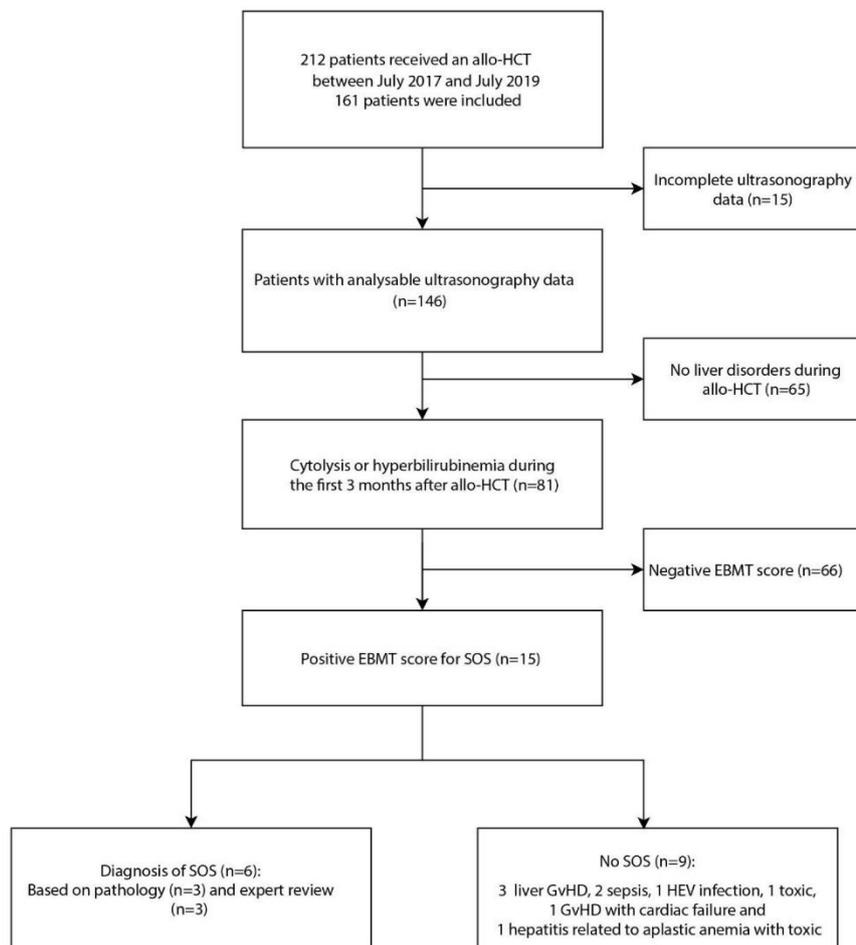


Figure 1: Patients flowchart.

Out of 212 patients, 161 patients consented to the study and were transplanted between July 2017 and July 2019, 146 had a baseline evaluation followed by sequential ultrasonography and elastography measures at day+7 and day+14. 81 patients developed liver blood tests disorders, among which 15 fulfilled EBMT criteria for SOS diagnosis, including 6 with a proven SOS.

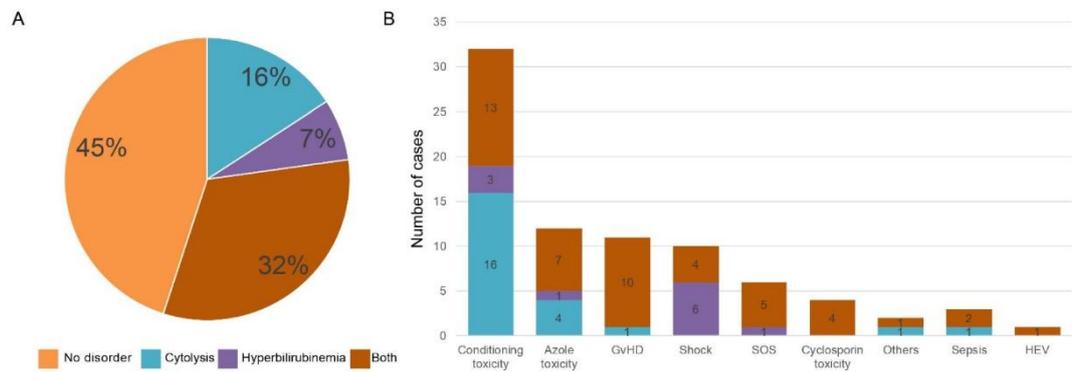


Figure 2. Description of liver blood tests involvement during the first 100 days after allo-HSCT. A: Pie chart representing frequency of hepatic biological involvements (cytolysis, hyperbilirubinemia, or both). B: Distribution of diagnoses according to hepatic biological disorders (cytolysis, hyperbilirubinemia, or both). Others are malignant infiltration (n=1) and aplastic anemia-related autoimmune hepatitis (n=1).

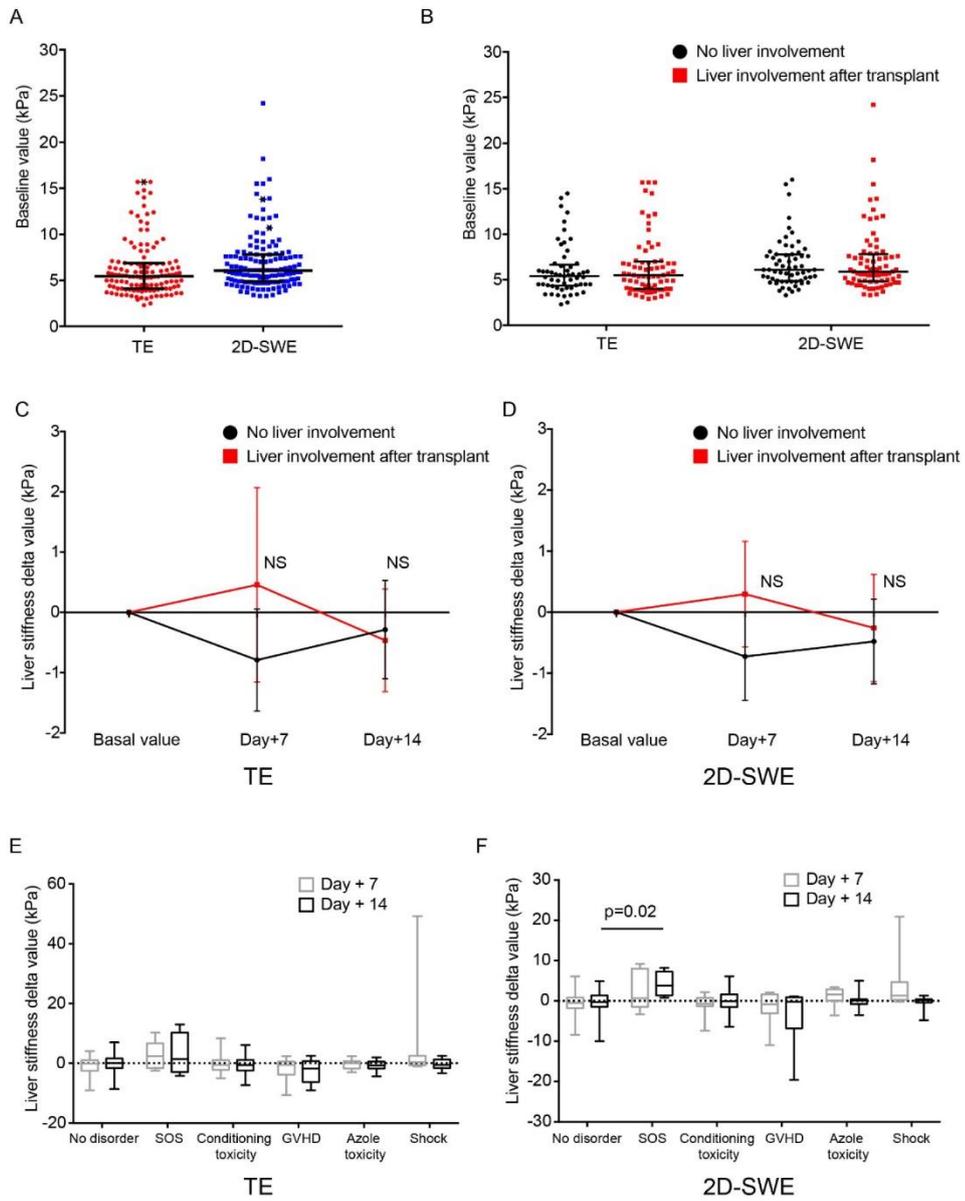


Figure 3. Baseline and evolution of TE and 2D-SWE after allo-HSCT.

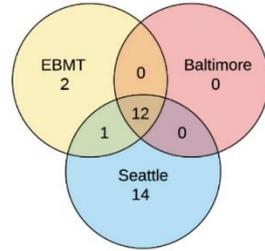
A: Individual baseline measure for TE (5.4kPa [4.1-6.8]) and 2D-SWE (6.0kPa [4.9-7.8]) with median and interquartile value. Stars represent a patient with fibrosis before transplantation.

B: No significant difference was observed between baseline value (median and interquartile) of patients with (red) or without (black) liver involvements (unpaired t test with Holm-Sidak corrections for multiple testing).

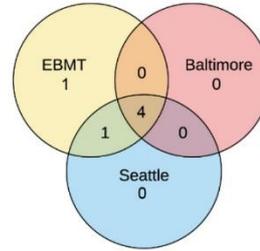
C, D: Sequential evolution of elastography measures compared with baseline with mean and 95% CI. No significant difference was observed between patients with (red line) or without (black line) liver involvements for TE (C) and Shearwave (D) at day +7 or at day+14 (unpaired t test with Holm-Sidak correction). For each group, difference between baseline, day+7 and day+14 were not significant (Two-way ANOVA with Dunnet correction for multiple comparison).

E, F: Comparison of elastography delta value (difference between measure and baseline) according to liver diagnosis (box represents median and interquartile, whiskers are min and max values) for TE (E) and Shearwave (F) (Two-way ANOVA with Dunnet correction multiple comparison). 2D-SWE values were significantly increased in patients with SOS by comparison with those without liver involvements.

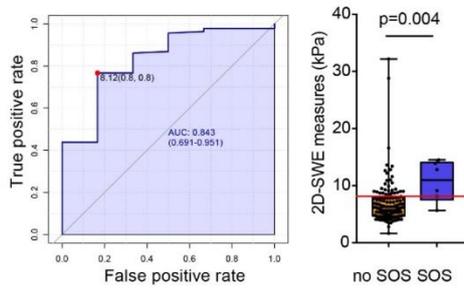
A Number of patients with SOS criteria



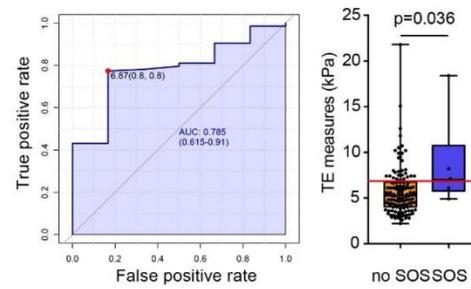
B Number of patients with final SOS diagnosis



C 2D-Shear wave Day+14



D Transient elastography Day +14



E Day +7

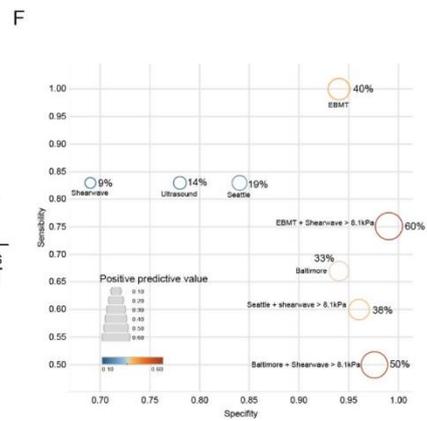
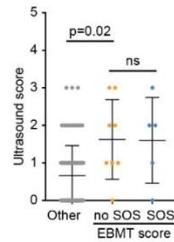
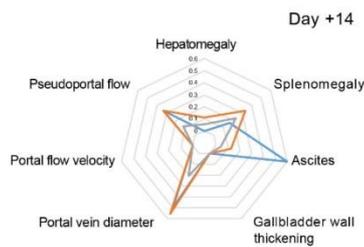
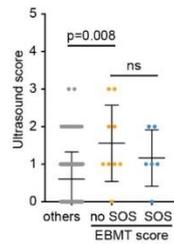
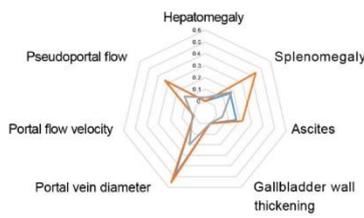


Figure 4: 2D-SWE measures improve SOS diagnosis.

A, B: Venn diagram representing the distribution of patients with EBMT, Seattle and/or Baltimore Criteria in this cohort (A) and those with final diagnosis of SOS in each group (B).

C, D: ROC curves for day+14 2D-SWE and TE measures, and box plot of individual values (box represents median and interquartile, whiskers are min and max values) in patients with (blue) or without SOS (yellow) for Shearwave (A) and TE (B) compared with Mann-Whitney U test.

E: Radar plot of individual ultrasound criteria and box plot of ultrasonography scores (calculated by adding 1 point per criteria) for patients with no EBMT criteria (gray lines) and with EBMT criteria without (orange lines) or with SOS diagnosis (blue lines) compared with Kruskal Wallis test and Dunn's correction for multiple testing.

F: Representation of sensibility, specificity, and positive predictive rate (PPR) (color circle, large and red circle are associated with greatest PPR). Addition of 2D-SWE measure with a cut-off value at 8.1kPa improved PPR value of Seattle score from 19% to 38%, of Baltimore score from 33% to 50% and of EMBT score from 40% to 60%.

Supplementary materials for:

Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell transplantation

Pierre-Edouard Debureaux^{1*}, Pierre Bourrier^{2*}, Pierre Emmanuel Rautou^{3,4}, Anne-Marie Zagdanski², Morgane De Boutiny², Simona Pagliuca¹, Aurélien Sutra de Galy¹, Marie Robin¹, Régis Peffault de Latour^{1,4}, Aurélie Plessier³, Flore Sicre de Fontbrune¹, Aliénor Xhaard¹, Pedro Henrique Prata¹, Dominique Valla^{3,4}, Gérard Socie^{1,4**}, David Michonneau^{1,4**}

¹Hematology and transplantation unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, France

²Radiology unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, France

³DHU 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

⁴Université de Paris, F-75010, Paris, France.

*PED and PB contributed equally to this work

**GS and DM shared last authorship

Online Methods

Patients

Between July 2017 and July 2019, 212 patients underwent an allo-HSCT in the adult hematology and transplantation unit at Saint Louis Hospital (Paris, France). As a standard care, all patients had ultrasonography, Doppler, TE and 2D-SWE elastography before transplantation and at day+7 and day+14 after allo-HSCT. A total of 161 patients were included. All patients received ursodeoxycholic acid (15 mg/kg/day) as SOS prophylaxis, from conditioning initiation until day+100. Prophylaxis for infections included valgacyclovir, trimethoprim/sulfamethoxazole, and antifungal therapy (fluconazole or voriconazole). CMV and EBV monitoring was performed twice weekly during hospitalization and weekly until day+100. In patients with prior HBV infection, reactivation was prevented by entecavir treatment until withdrawal of all immunosuppressive drugs. Liver blood tests were routinely performed at least twice a week until day+100 and more frequently if needed. Clinical data were extracted from medical records and included gender, age, CMV serological status, underlying hematological disease, previous history of autologous or allo-HSCT or radiotherapy, HLA matching, stem cell source, T-cell depletion, GvHD prophylaxis, GvHD status and grade if any, date and medical status at the last follow-up. The intensity of conditioning regimen was based on the Bacigalupo classification¹⁴. Disease risk index (DRI) was used to risk-stratify patients¹⁵. This study has been conducted in compliance with the Declaration of Helsinki. All patients gave their written consent for the registration of clinical and biological data (CNIL number 2093819). Data were collected and processed anonymously in a dedicated study after authorization of the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL number 2211540) and of the IRB 00003888 (study number 20-697).

Ultrasonography and elastography

Ultrasonography, Doppler, and elastography were performed at baseline (before conditioning regimen), at day+7, and at day+14, by one experienced radiologist (PB, AMZ or MDB) after 4-hour fasting period. Radiologists were blinded for biological or clinical status of patients at the time of examination. Two methods were used for Elastography: transient elastography (TE) with Fibroscan® (Echosens, Paris, France) and 2D real time shear wave (2D-SWE; Aixplorer, SuperSonic Imaging SA, Aix-en-Provence, France) with a 3.5MHz convex ultrasound probe (SCX-6-1) for abdominal exam and a 7.5Mhz linear ultrasound probe (SL-10-2) for gallbladder exam. For TE, 10 measurements were obtained. TE measurements were considered unreliable when they showed a interquartile (IQR) / median (M) ratio > 30%, according to international consensus criteria¹⁶. We defined measure failure as the impossibility to obtain reliable value. For the 2D-SWE, 3 acquisitions were obtained and mean value was calculated using “multi Q box” function. The box was positioned within the liver parenchyma, placed at more than 2 cm beneath the Glisson capsule and avoiding the big vascular structures, with a region of interest (ROI) of 100 mm². Failure measure of 2D-SWE was defined by impossibility to obtain any value, with < 50% fill-in color in the elastogram box. For all ultrasonography and Doppler examination, the following criteria, were assessed by radiologists: liver (preaortic and midclavicular vertical axis) and splenic (3 orthogonal axis) measurements, measurement of the gallbladder wall, ascites (none, mild, moderate, profuse), portal vein diameter, portal vein direction flow and maximal flow velocity, spectral waveforms of the hepatic veins (triphasic, biphasic, monophasic). Based on Lassau et al⁶, and EBMT classification, an ultrasound-Doppler score based on 7 criteria was performed: (1) Hepatomegaly (increase of 2 of 3 measures, greater than 2 cm relative to baseline measure), (2) Splenomegaly (increase greater than 1 cm relative to the baseline measure of greatest axis), (3) Gall bladder wall thickening (> 6 mm),

(4) Dilatation of main portal vein (> 12 mm), (5) Ascites, (6) Decrease mean velocity of portal vein (less than or equal to 10 cm/sec), (7) Hepatofugal flow or no flow in portal vein. In case of liver blood test abnormalities or when a liver involvement was suspected, additional ultrasonography and elastography could be performed at the discretion of the physician.

Liver test and definition of liver involvements

Before allo-HSCT, previous history of liver disease was explored by analyzing medical history and liver blood tests: serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin, albumin, prothrombin time, ferritinemia, nuclear antigen testing, viral load and serology for hepatitis B, C and E viruses.

During hospitalization, liver involvement was considered if increased serum AST or ALT level above twice the upper limit of normal values (ULN) in two consecutive measures, hyperbilirubinemia (above 17 $\mu\text{mol/L}$) in two consecutive measures, or both, occurred. Cholestasis without hyperbilirubinemia or elevated aminotransferase was not considered.

All medical records were retrospectively reviewed to determine the final liver diagnosis, based on clinical examination, laboratory results, medical imaging (ultrasonography, CT scan), hepatic venous portal gradient (HVPG) and pathological reports (if any) and clinical evolution under treatment.

GvHD was graded according to the modified Glucksberg's classification¹⁷ and liver GvHD diagnosis was considered in patients without evidence of infectious disease (no bacterial, fungal or viral documentation, including A, B, C and E hepatitis and herpes virus plasma viral load), normal imaging, without clinical sign for SOS (i.e. increased weight, ascites, or painful

hepatomegaly) or drug-induced liver toxicity. When patients had no other organ involvement than suspected liver GvHD, a biopsy was performed to ascertain the diagnosis (n=3).

SOS diagnosis was suspected when EBMT, Baltimore or modified Seattle clinical criteria were present in patients¹⁸⁻²⁰. Diagnosis was retained only if proven on liver biopsy (n=3), or using ultrasonography and Doppler criteria, as described in EBMT classification²⁰. If not proven on biopsy or ultrasonography, SOS diagnosis was considered only in the absence of infectious disease, drug toxicity or GvHD (n=3), as recommended by EASL guidelines^{8,21}. Retrospective review of medical history was used to adjudicate the final diagnosis according to clinical evolution and treatment efficiency, blinded about elastography measures.

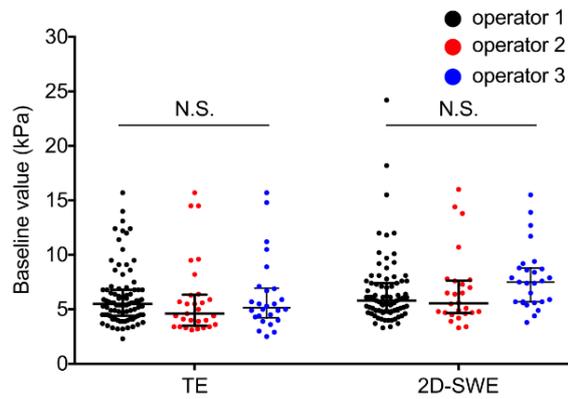
Drug-induced liver injury (DILI) was defined according to EASL guidelines²² after exposure to a drug already known to be associated with hepatotoxicity, with normal imaging to exclude steatohepatitis or biliary tract disease, no infectious disease (including A, B, C, E hepatitis and herpes virus nucleic acid detection), and if liver blood tests improved after drug was withdrawn. Biopsy confirmed DILI diagnosis in one case in which a SOS was first suspected.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, and continuous variables as median and interquartile range (IQR). All statistical tests were performed using Prism v7.0a (GraphPad) or R v3.6.0. Two-group comparisons were performed with Mann-Whitney U test and multiple comparisons were performed with Kruskal-Wallis test followed by a Dunn's correction for multiple comparisons. Two-way ANOVA test followed by Dunnet correction was used for multiple comparisons of data with normal distribution and equal variance. ROC curves were built for continuous variable and area under the ROC curve (AUROC) was

calculated for SOS diagnosis using all ultrasound and doppler criteria, 2D-SWE and TE measurements at baseline, day+7 and day+14. Best cut-off value was determined using Youden index. Scores performance were calculated using an intention to diagnose approach using 3x2 table, as previously described to assess performance of diagnostic tests^{21,23}. All statistical tests were two-tailed with a significance level of 0.05.

Supplementary Figure 1, Debureau et al.



Supplementary figure 1: TE and 2D-SWE measures are not operator dependent

Baseline TE and 2D-SWE were performed by three experienced radiologists. The comparison of values between operators did not show any significant difference (two-way ANOVA with Tukey test for multiple comparison).

Supplementary table 1. Characteristics, diagnosis and outcomes of positive EBMT patients

N°	Gender, age	Date of onset	Clinic signs	Max Cytolysis (ULN)	Max Bilirubin (µmol/L)	Imaging	2D-SWE measures			Additional data	Liver biopsy	Treatment	Outcomes at day+100	Final diagnosis
							B	D+7	D+14					
1	Female, 62y	D+13	Bilirubin, weight gain, painful HMG	200	91	Not done	6.1	5.7	D	No GvHD sign	SOS (Post mortem)	Death at D+14 from multiorgan failure	Very Severe SOS	
2	Male, 21y	D+6	Bilirubin, weight gain, ascites, painful HMG	2	157	HSMG, ascites, flow	9.3	18.5	13.9	No GvHD sign	Not done	Improvement with defibrotide	Very severe SOS	
3	Male, 48y	D+12	Bilirubin, weight gain, ascites, painful HMG	1.5	355	HMG, ascites, velocity, flow	6.1	13.7	F	No GvHD sign	Not done	Death from multiorgan failure	Very severe SOS	
4	Female, 61y	D+21	Weight gain, ascites, painful HMG	2	23	HSMG, ascites, velocity	6	8	14.5	HVPG 10 mmHg	SOS	Improvement with defibrotide then death from sepsis	Severe SOS	
5	Male, 45y	D+15	Bilirubin, weight gain, ascites	20	50	Ascites	6.1	5.2	9.1	None	Not done	Resolved without treatment	Moderate SOS	
6	Male, 61y	D+22	Weight gain, ascites, painful HMG	2	17	HSMG, ascites	12	8.7	12.8	HVPG 12 mmHg	SOS	Improvement on defibrotide	Mild SOS	
7	Male, 67y	D+23	Bilirubin, weight gain, ascites	12	155	HMG, ascites	9.4	9.6	10.5	HVPG 4 mmHg, Gut GvHD	liver GvHD	Improvement on IS	GvHD	
8	Male, 61y	D+39	Bilirubin, weight gain, ascites	2	90	Ascites	12.7	7.6	8	Skin and gut GvHD	Not done	Death from refractory GvHD	GvHD	
9	Female, 67y	D+36	Bilirubin, weight gain, ascites	12	420	Ascites	2.4	F	4.6	Skin and gut GvHD	Not done	Improvement on IS	GvHD	
10	Female, 67y	D+5	Bilirubin, weight gain, ascites, painful HMG	1	250	HMG, ascites, CHF signs	7.4	28.3	D	Skin and gut GvHD	Not done	Initial improvement then death from refractory GvHD	GvHD / CHF	
11	Female, 25y	D+24	Bilirubin, weight gain, ascites	3	53	Ascites	4.8	4.9	F	Graft failure	Not done	Death from sepsis	Sepsis	
12	Female, 33y	D+11	Bilirubin, weight gain, ascites	1.5	113	HMG, ascites	4.4	4.4	4.8	Septic shock	Not done	Improvement on antibiotics	Septic shock	
13	Female, 27y	D+8	Bilirubin, ascites, painful HMG	6	53	HSMG, ascites	4.1	3.5	5.3	HVPG 4 mmHg, positive HVE PCR	Inflammatory lesions	Decreased of IS and resolved without specific treatment	HVE infection	
14	Male, 34y	D+9	Bilirubin, weight gain, painful HMG	3.5	135	HMG	4.9	7.4	3.9	No GvHD sign	Not done	Improved after the withdrawal of cyclosporin without any treatment	Cyclosporin cholestasis	
15	Male, 26y	D+35	Bilirubin, ascites	3	49	HMG, ascites, velocity, portal vein	12	9.5	7.6	release of hepatitis post-AA, candidemia, and aspergillosis treated by caspofungin and posaconazole	Not done	Improved after prednisone treatment and withdrawal of posaconazole	Lobular hepatitis / Drug injury	

AA: aplastic anemia; B: baseline; CHF: congestive heart failure; D: deceased before measure; F: measure failure; Flow: pseudo portal flow; GvHD: Graft-versus-host-disease; HMG: hepatomegaly; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HSMG: hepatosplenomegaly; HVPG: hepatic venous pressure gradient; IS: immunosuppressive treatment; Ix: immunoglobulin; K: kidney; L: liver; M: measure; MUD: mismatched unrelated donor; N: none; P: portal vein; PSC: peripheral blood stem cells; Portal vein: portal vein; TBI: total body irradiation; V: velocity; Vmax: maximum velocity; W: weight; Wmax: maximum weight; Y: year; Z: Z-score; 2D-SWE: 2D real-time shear wave EBMT criteria used: bilirubin > 34 µmol/L, weight gain > 5%, ascites and painful HMG, hemodynamical (HVPG > 10 mmHg), ultrasound Doppler (HMG, ascites and velocity)

Abstract

Significant morbidity and mortality have been associated with multiple liver complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). A high misdiagnosis rate has been reported because of a weak correlation between clinical, laboratory and imaging data. Liver elastography, a liver stiffness measure, is able to assess liver fibrosis and portal hypertension in most liver diseases, but data after allo-HSCT are scarce. Our aim was to determine the interest of sequential liver stiffness measurements for the diagnosis of hepatic complications after allo-HSCT.

Over a two years period of time, 161 consecutive adult patients were included and 146 were analysed. Elastography measurements were performed before allo-HSCT (baseline), at day+7 and day+14 by three experienced radiologists unaware of patients' clinical status.

Eighty-one (55 %) patients had early liver involvements. Baseline elastography was not predictive for the occurrence of overall liver abnormalities. However, a significant increase in 2D shearwave elastography (2D-SWE) was only found in patients with sinusoidal obstruction syndrome (SOS). Fifteen patients (10 %) fulfilled EBMT score for SOS diagnosis, but only six (4%) had a confirmed SOS. 2D-SWE at day+14 allowed early detection of SOS (AUROC=0.84, p=0.004) and improved positive predictive value (60 %) over the EBMT score.

A 2D-SWE measurement above 8.1kPa at day+14 after allo-HSCT seems thus a promising, non-invasive, and reproducible tool for early and accurate diagnosis of SOS.

English keywords (MeSH):

[bone marrow transplantation, liver diseases, hepatic veno-occlusive disease, diagnosis, elasticity imaging techniques]

Permis d'imprimer

VU :

Le Président de thèse

Université de Paris

Le Professeur Gérard SOCIE

VU :

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Université de Paris

Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Professeur Gérard SOCIE

Service Hématologie Greffe

Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux - 75476 PARIS Cedex 10

Secrétariat : Tél. : 01 42 49 96 39 - Fax : 01 42 49 96 36

e-mail : gerard.socie@sls.aphp.fr

Date :

25/08/2020

Vu et Permis d'imprimer

Vu, la Présidente d'Université de Paris
Professeur Christine CLERICI

Pour la Présidente et par délégation,
Le Doyen Philippe RUSZNIEWSKI



Intérêt de l'élastographie pour le diagnostic des troubles hépatiques précoces dans l'allogreffe : Une étude monocentrique de 146 patients

Résumé :

Une morbi-mortalité importante est associée aux multiples complications hépatiques en post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH). Un taux élevé de diagnostics incorrects est rapporté en rapport avec la faible corrélation entre les signes clinico-bio-radiologiques et les diagnostics. L'élastographie hépatique, mesurant la dureté du foie, sert à l'évaluation de la fibrose et l'hypertension portale. Les données sont limitées dans l'allo-CSH. Notre objectif est de déterminer l'intérêt des mesures d'élastographies séquentielles pour le diagnostic de complications hépatiques en post-allo-CSH.

Sur une période de deux ans, 161 adultes ont été inclus de façon consécutive dont 146 patients ont pu être analysés. Les mesures d'élastographie ont été réalisées avant greffe (initiale), à J+7 et à J+14 par trois radiologues expérimentés en aveugle du statut clinique du patient.

Quatre-vingt-un patients (55 %) ont présenté une complication hépatique précoce. L'élastographie initiale n'était pas prédictive de la présence d'une anomalie hépatique en post greffe. Toutefois, une élévation significative de l'élastographie par Shearwave 2D (2D-SWE) a été observée uniquement dans le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). Quinze patients (10 %) remplissaient le score de l'EBMT, mais seulement six (4 %) avaient un diagnostic confirmé de SOS. La mesure de 2D-SWE à J+14 a permis un diagnostic précoce du SOS (AUROC 0,84, $p=0,004$) en améliorant la valeur prédictive positive (60 %) du score de l'EBMT.

Les mesures de 2D-SWE $> 8,1$ kPa à J+14 en post-greffe semblent être un outil prometteur, non invasive et reproductible pour le diagnostic précoce et fiable de SOS.

Mots clés français (fMeSH) :

[Transplantation de moelle osseuse, maladies du foie, maladie veno-occlusive hépatique, diagnostic, imagerie d'élasticité tissulaire]

English keywords (MeSH):

[bone marrow transplantation, liver diseases, hepatic veno-occlusive disease, diagnosis, elasticity imaging techniques]

**Université de Paris
Faculté de santé– Site Bichat
16, rue Henri Huchard
75018 Paris**