



Entretien avec l'expert

Un entretien avec le Professeur George B. McDonald, du Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

An interview with Professor George McDonald of the Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA

George B. McDonald^a

Emeritus Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Member Emeritus, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington USA

@ Correspondance : G. McDonald, V. Mallet
vincent.mallet@aphp.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1748

Cher George, d'abord merci d'avoir accepté de nous prendre par la main pour élaborer ce dossier thématique. À l'aube d'une deuxième vie, pourriez-vous regarder en arrière, et nous retracer votre parcours. Comment êtes-vous venu à la gastroentérologie ?

Rétrospectivement, les influences sur la carrière d'un individu deviennent évidentes – parfois, la chance et des opportunités inattendues rendent obsolètes les plans les plus élaborés. En premier cycle universitaire, mes matières principales étaient la chimie et la biologie, encadrées par une robuste formation en philosophie et en mathématiques. J'ai passé un été à travailler au département de chimie médicale de l'Université du

Kansas, à tenter (sans succès) de synthétiser du 5-fluorométhyluracile, une alternative potentielle au 5-FU. Mon projet était de suivre des études de troisième cycle en chimie organique. C'est à l'université de Washington à Saint-Louis, dans le Missouri, que j'ai bifurqué vers la médecine.

J'ai eu la chance de rencontrer au cours de ce cursus des lauréats du prix Nobel et quelques-uns des chefs de file de la médecine américaine qui m'ont orienté vers la recherche. La suite fut un internat en médecine interne à l'Université de Washington à Seattle, dans l'État de Washington. Après une interruption militaire obligatoire de trois ans à San Vito dei Normanni, en Italie, j'ai débuté mon internat en gastroentérologie. Mes recherches, obligatoires et financées par le NIH, portaient à l'époque sur la physiologie intestinale et hépatique, notamment sur l'absorption et le transport des lipides vers le foie.

C'est durant cette période que le hasard a changé ma carrière. J'étais dans mon deuxième mois de clinat en 1972 lorsque j'ai reçu un appel de E. Donnell Thomas, qui devait plus tard recevoir le prix Nobel pour ses travaux sur la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Je devais donner mon avis sur un patient qui, selon lui, souffrait d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) hépatique. Je ne savais rien de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques ni de la GVH, et, pour éviter de passer pour un imbécile, je me suis précipité à la bibliothèque médicale pour ne rien trouver sur l'un ou l'autre sujet. Rien dans l'Index Medicus, la source pré-informatique de toutes les publications biomédicales, hormis quelques vagues papiers décrivant les greffes de cellules hématopoïétiques allogéniques dans des modèles animaux. Le patient en question avait un ictère, un foie douloureux et une ascite – avec le recul, ces signes étaient typique d'un syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) et non d'une GVH hépatique aiguë, mais à l'époque, on ne savait rien sur le foie des patients d'hématologie en général et du receveur de cellules hématopoïétiques allogéniques en particulier.

^a Propos recueillis et traduits par Vincent Mallet.

Ŋ Vous êtes, sans doute, l'hépatogastroentérologue ayant le plus contribué à la connaissance dans le domaine des toxicités digestives de la greffe de cellules hématopoïétiques. Est-ce que vous pouvez nous raconter comment vous avez pu démêler, avec vos collègues, toutes ces maladies intriquées ?

J'ai intégré un poste académique en 1975 et, tout en poursuivant mes études en physiologie, j'ai entrepris des recherches sur le diagnostic et la physiopathologie des complications hépatiques et gastro-intestinales de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. E. Donnell Thomas avait créé une équipe qui comportait presque toutes les spécialités médicales, anatomo-pathologie, maladies infectieuses, pneumologie, néphrologie, ORL, nutrition, pharmacologie, oncologie, biostatistiques, gastro-entérologie et hépatologie. En collaboration avec chacun de ces médecins spécialistes, nous avons réalisé de nombreuses recherches sur les trois grandes complications associées à la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques : la toxicité des schémas chimiothérapeutiques, les infections et la GVH. Nos premiers travaux ont consisté à décrire et à comprendre les mécanismes sous-tendant les complications post-greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques (par exemple, ictère, insuffisance hépatique fulminante, diarrhée, nausée/vomissements/anorexie, dysphagie). Plus tard, nous avons approfondi nos recherches dans le domaine de la prévention des lésions hépatiques et intestinales associées à la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques : un objectif largement atteint.

La toxicité hépatique des conditionnements avant greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques s'est révélée difficile à éliminer. On pensait, dans les débuts de la greffe, que ce conditionnement, qui comportait une chimiothérapie à forte dose et de la radiothérapie, était nécessaire pour contrôler le cancer et que la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques ne servait qu'à restaurer l'hématopoïèse. Ce n'est que lorsque l'effet greffon contre leucémie (GVL) a été découvert qu'on a commencé à diminuer l'intensité des conditionnements. La première étude à définir le SOS comme entité nosologique est une série autopsique de patients avec hépatomégalie, ascite, prise de poids, jaunisse et défaillance multiviscérale après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Ce travail est vraiment le premier à montrer que le terme « maladie veino-occlusive » est inexact et que le *primum movens* est une lésion sinusoidale et non veinulaire. Nous avions initialement pensé que l'hyperbilirubinémie des patients atteints de SOS était secondaire à la nécrose des

hépatocytes dans la zone 3 de l'acinus hépatique. C'est plus tard que nous avons montré que c'était dû à la nécrose de la muqueuse intestinale post-conditionnement, à la translocation de bactéries et d'endotoxines, entraînant la libération de cytokines dans le foie (notamment IL-6 et le TNF-alpha) qui inhibent le transport de la bilirubine diglucuronide par ABC2/3. Les prophylaxies par acide ursodésoxycholique (AUDC) ont largement diminué l'incidence de l'ictère après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Avec nos collègues pharmacologues, nous avons étudié le métabolisme du cyclophosphamide (CY) au cours des conditionnements CY/irradiation corporelle totale (TBI) et observé que le métabolisme du CY était très variable d'un individu à l'autre (jusqu'à 15 fois) et que la fréquence du SOS mortel était étroitement liée au métabolisme du CY et à la dose de TBI. Avec des modèles bayésiens, nous avons pu baisser les doses de CY et diminuer le risque de métabolisme aberrant du CY et le SOS. Nous avons également observé que le busulfan (BU), un autre agent de conditionnement donné avec le CY, influençait l'élimination du CY en diminuant les taux de glutathion hépatocytaires. Lorsque l'ordre d'administration de ces médicaments fut inversé (CY/BU et non BU/CY) une toxicité hépatique moindre était observée, confirmant les conclusions de Meresse *et al.*, selon lesquelles l'ordre des médicaments est associé à la fréquence du SOS. À la suite de ces études, les schémas chimiothérapeutiques fixes à base de CY et les doses de TBI > 12 Gy ont progressivement été remplacés par des schémas beaucoup moins susceptibles de donner un SOS. Le résultat global de ces recherches est que la fréquence du SOS est passée de plus de 50 % dans les années 1980 à des cas occasionnels aujourd'hui. Cependant, de nouvelles thérapies, telles que le CY post-greffe pour la prévention de la GVH et les anticorps immunoconjugués (par exemple gemtuzumab ozogamicine et inotuzumab ozogamicine) peuvent être associées au SOS et à la collagénisation des sinusoides, à l'instar de l'oxaliplatine.

Les infections furent longtemps la première cause de mortalité dans les premiers jours de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Alors que l'incidence de la mortalité sans récurrence après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques ne représente qu'une fraction de ce qu'elle fut dans le passé, l'infection reste toujours la première cause de décès. L'essor de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques est, avec certitude, associé à celui des traitements antiviraux et antifongiques préventifs et à celui des techniques de détection moléculaire des agents infectieux. Avec des infectiologues et des anatomopathologistes, nous avons étudié les mécanismes des atteintes hépatiques et intestinales de patients après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Les infections à HSV et à CMV contribuaient à environ la moitié des causes de nausées/vomissements/anorexie, ces infections ont disparu avec les traitements préventifs par aciclovir et ganciclovir. Les diarrhées infectieuses surve-

nant à J+20 d'une greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques étaient dues à des infections dans 13 % des cas : astrovirus, adénovirus et *Clostridium difficile*. Les entérites hémorragiques ont également disparu avec la mise en place systématique des prophylaxies antivirales et antifongiques. Les virus VZV, HSV, certains sérotypes d'adénovirus, VHB et maladies lymphoprolifératives provoquées par EBV ont largement contribué aux insuffisances hépatiques mortelles des premiers âges de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Ce sont aujourd'hui des raretés. Les prophylaxies antifongiques ont également permis de faire quasiment disparaître les abcès hépatiques à levures. L'hépatite C était autrefois très courante chez les patients arrivant pour une greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques et les donneurs infectés transmettaient systématiquement le VHC. Si l'hépatite chronique C s'est avérée être une maladie relativement bénigne chez le receveur de cellules hématopoïétiques allogéniques, elle demeurait la principale cause de cirrhose chez les survivants de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Ce n'est que plus récemment que nous avons identifié des fibroses hépatiques cholestasiantes mortelles lorsqu'une immunosuppression par mycophénolate mofétil était donnée aux patients. La disparition du VHC dans les produits sanguins labiles et l'avènement des antiviraux à action directe fera que l'hépatite chronique C deviendra une rareté chez les receveurs de cellules hématopoïétiques allogéniques. Il en est de même pour le VHB.

Le problème des GVH aiguës et chroniques s'est révélé être plus difficile à résoudre. Dès le début de l'histoire, nous nous sommes rendu compte que le Rasoir d'Occam était jetable dans le domaine des complications après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Nous avons pu établir des critères diagnostiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques pour identifier la GVH au milieu d'un ensemble de pathologies intriquées. Les signes typiques de GVH aiguës digestives sont une apoptose des cholangiocytes dans les petits canaux biliaires ; une apoptose des cellules souches de la base des cryptes intestinales ; un œdème de la muqueuse intestinale ; une entéropathie exsudative avec perte de protéines, associée à une modification de la biologie des jonctions serrées ; et des lésions iléocoliques associée à une entéropathie exsudative. Une étude prospective a permis de montrer que la mucite post-greffe était, en général, résolutive J+16 post-greffe, permettant d'affirmer le diagnostic de GVH lorsqu'un œdème muqueux et des cellules apoptotiques étaient présents sur les biopsies digestives J+20 post-greffe.

Nous avons, par la suite, décrit, avec des études de cohorte, des formes « atypiques » d'atteinte digestive post-greffe associant nausées, vomissements, anorexie et hépatite aiguë sans cause « classique » identifiable. Les herpès virus et la GVH affectant l'intestin supérieur (principalement l'épithélium gastrique) étaient à l'origine

de ces symptômes. Depuis l'introduction systématique des prophylaxies antivirales, la GVH est la cause la plus fréquente de ces symptômes. Les glucocorticoïdes oraux (dipropionate de bécloéthasone) sont efficaces pour contrôler ces atteintes digestives supérieures et permettaient une épargne cortisonique.

Les élévations rapides des ALT et de la bilirubine totale, à distance de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques, se sont révélées être des présentations atypiques de la GVH hépatique, différente de la forme cholestatique classique qui survient rapidement après la greffe. Ce type d'hépatite qui suit, en général, une baisse des anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus), a une présentation histologique distincte de la GVH classique, et est, en général, traitée efficacement en reprenant l'immunosuppression.

Les travaux sur l'AUDC dans la CBP nous ont incité, même si le mécanisme et l'histologie de la GVH hépatique est distinct de celui de la CBP, à étudier ce médicament chez des patients avec une GVH hépatique sévère. Un essai pilote a montré une chute rapide des taux sériques des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique totale. Des études randomisées ultérieures menées par Ruutu et ses collaborateurs ont montré que l'AUDC à titre prophylactique avait un effet profond sur l'ictère post-greffe et une amélioration de la survie. Aujourd'hui, l'incidence de la GVH intestinale sévère est d'environ 5 à 7 % et l'ictère associé à la GVH hépatique a presque disparu.

Les dernières études ont cherché à développer des modèles pour prédire le phénotype de la GVH aiguë. Nous avons développé un modèle inspiré du CDAI, l'indice d'activité de la maladie de Crohn. Le critère d'évaluation de ce modèle était la mortalité sans rechute J+200 après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques, et quatre paramètres pondérés ont fourni des informations pronostiques. Nous avons ensuite cherché des biomarqueurs au début de la GVH ou J+10 post-greffe. Un paramètre simple, l'albumine sérique, s'est avéré utile : les chutes abruptes dans les semaines précédant l'apparition de la GVH clinique étaient corrélées à la sévérité de la GVH. Nous avons, par la suite, observé dans notre file active une prévalence croissante des GVH chroniques se traduisant par des syndromes de fibrose gastro-intestinale (affectant principalement l'œsophage), et des maladies hépatiques chroniques (hépatite allo-immune, GVH, cirrhose, hyperplasie régénérative nodulaire).

Et après toutes ces recherches, comment voyez-vous le futur de la spécialité ?

Je pense que les avancées de ces cinquante dernières années dans le domaine des greffes de cellules

hématopoïétiques allogéniques soulignent parfaitement l'importance de la pluridisciplinarité. Ce modèle doit être poursuivi. L'hématologie et la thérapie génique sont des domaines en pleine expansion : les indications de la greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques vont bientôt largement dépasser le domaine de la cancérologie pour s'étendre aux maladies gastro-intestinales (comme la maladie de Crohn ou les maladies de stockage) qui peuvent contribuer – par elles-mêmes – aux pathologies digestives post-greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Les anticorps immunoconjugués peuvent provoquer des SOS similaires à ceux après greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques. Les cellules CAR-T provoquent un syndrome de libération de cytokines. De nombreux protocoles de thérapie génique utilisent des Adeno-Associated Virus (AAV) comme vecteurs, qui peuvent donner des hépatites. Autant de

sujets à étudier pour de jeunes gastroentérologues. À mon avis, l'avenir est fait d'équipes multidisciplinaires, et non plus de Géants Solitaires de la médecine. Ces équipes seront essentielles pour permettre à la recherche en biologie cellulaire et en génétique moléculaire de passer de la paillasse au lit du malade sans risque.

/// Les avancées de ces cinquante dernières années dans le domaine des greffes de cellules hématopoïétiques allogéniques soulignent parfaitement l'importance de la pluridisciplinarité ///

 Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.