

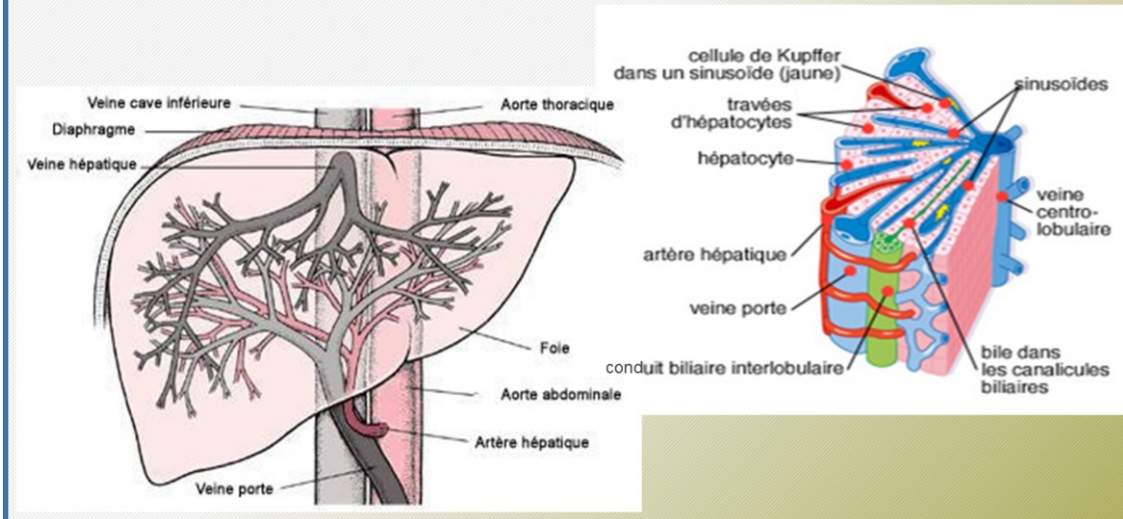


SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOIDALE

Yasmina CHOUIK, AFEF 2016

Vascularisation du foie

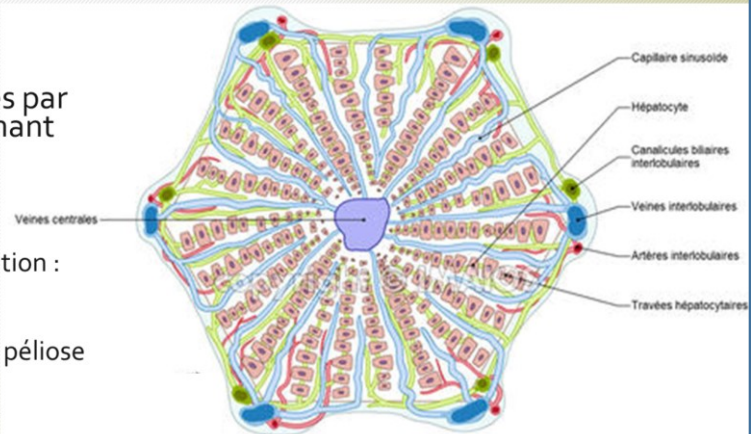
Capillaires sinusoides: perfusion
des hépatocytes par le sang portal



- Veine porte** => veinules portales => capillaires sinusoidaux => veine centro-lobulaire/centrale => veines sus-hépatiques
- apport minime par le sang artériel

Capillaires sinusoidaux

- **Spécifiques** : capillaires fenêtrés et discontinus, sans lame basale
- Vaisseaux **hautement spécialisés**
- Séparés des hépatocytes par **espace de Disse**, contenant matrice extra-cellulaire particulière
- Lésions variées :
 - phénomène de capillarisation : fibrose
 - néo-vaisseaux : CHC
 - dilatation des capillaires : péliose
 - destruction : **syndrome d'obstruction sinusoidale**
 - ...



- Capillaires sinusoidaux différents des autres capillaires de l'organisme (habituellement continus et avec lame basale)
- Matrice extra-cellulaire de composition particulière (dépourvue de laminine mais riche en fibronectine, ténascine et collagène XVIII), traduisant un lieu d'échange hautement spécialisé

<http://www.medix.free.fr/sim/physiologie-vaisseaux-hepatique.php>

Image tirée de :

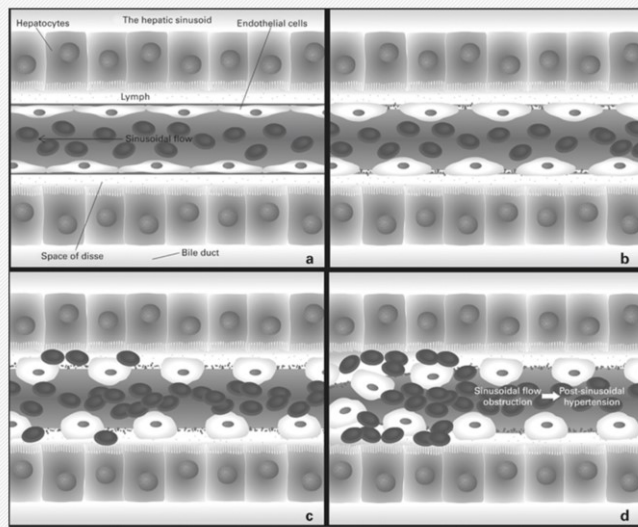
<https://alimentationintelligente.com/2016/03/18/les-proteines-effet-de-mode-ou-utilite-concrete-pour-lorganisme/>

Syndrome d'obstruction sinusoidale

- Anciennement **maladie veino-occlusive**
- Définition:
 - histologique : **lésions des cellules sinusoidales** +/- avec **obstruction** partielle ou totale des **veinules**
 - nécessité d'éliminer une thrombose ou lésion des **veines sus-hépatiques**
 - engendrées par **cause toxique**, principalement les xénothérapies

- lésions similaires dans l'HTP idiopathique non cirrhotique mais ne rentre pas dans le cadre du SOS car cause « idiopathique »

Physiopathologie



(a) Capillaire sinusoidale normale
 (b) Lésions des cellules sinusoidales entraînant des brèches dans la barrière endothéliale
 (c) Afflux de débris cellulaires et d'éléments nucléés du sang dans l'espace de Disse
 (d) Embolisation des débris et des cellules sinusoidales dans la veine centrale

Mohty M et al, 2015

- Secondairement :
 - nécrose ischémique des hépatocytes adjacents
 - fibrose des capillaires
 - sclérose des veinules avec diminution de leur lumière
 - développement HNR
- Également lésions des précurseurs médullaires des cellules endothéliales hépatiques dans les modèles animaux Harb, 2009

-Hypothèse : lésions des cellules endothéliales => accumulation d'érythrocytes, de déchets cellulaires et non cellulaires dans l'espace de Disse entraînant un obstacle au flux sanguin dans les veines centrolobulaires.

-HNR: hyperplasie nodulaire régénérative

-Mohty M, et al, Sinusoidal obstruction

syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Bone Marrow Transplant 2015

-Harb et al., Bone marrow progenitor cells repair rat hepatic sinusoidal endothelial cells after liver injury, Gastroenterology 2009

Etiologies: 4 grandes causes

- **Alcaloïdes de pyrrolizidine** (contenus dans plusieurs plantes médicinales): première description dans les années 1920 en Afrique du Sud ; sert dans les modèles animaux actuellement (monocrotaline)
- Hématologie : **greffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Chimiothérapie néo-adjuvante** dans le cancer colo-rectal
- **Médicaments**
- *Génétique* : description de cas de SOS associé à un déficit immunitaire combiné sévère par mutation SP110 (Wang, 2012)

Hématologie: le mieux décrit

- **Fréquent** : 10 à 15% lors d'une allogreffe après conditionnement myélosuppresseur **Mohty et al. 2015**
- Et **grave** : mortalité 3 à 45% **DeLeve, 2009**
- Va de la forme asymptomatique à l'hépatite aigue fulminante:
 - forme **légère**: 8%, ne nécessitant pas de traitement
 - **forme modérée**: 64%, traitement nécessaire mais résolutif spontanément
 - **forme sévère**: 28%, persistant après J100 ou conduisant au décès
- Facteurs de mauvais pronostic: **DeLeve, 2009**
 - cytolyse importante
 - hyperbilirubinémie majeure
 - prise de poids rapide
 - gradient portocave élevé
 - thombose porte
 - syndrome de réponse inflammatoire systémique
 - défaillance multiviscérale

-L.D. DeLeve *et al.* Vascular disorders of the liver, Hepatology 2009

-Mohty *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

Diagnostic

Critères de Seattle modifiés (Shullan & Hinterberger, 1992)	Critères de Baltimore (Jones <i>et al</i> , 1987)
2 des critères suivants présents dans les 20 jours suivant la greffe:	Bilirubine > 34,2 µmol/l (2mg/dl) dans les 21j post greffe <u>et</u> 2 des critères suivants présents:
Bilirubine > 34,2 µmol/l (2mg/dl)	Hépatomégalie
Hépatomégalie ou douleur de l'hypochondre droit	Ascite
Prise de poids > 2%	Prise de poids > 5%

- Eliminer **diagnostics différentiels**:
 - maladie du greffon contre l'hôte
 - sepsis
 - cholestase induite par médicaments
- **diagnostic de certitude histologique**, mais PBH non recommandée si tableau typique (par **voie trans-jugulaire+++**)

- Critères de référence en hématologie
- PBH si doute diagnostic ou nécessité élimination diagnostic différentiel mais complications possibles (0,5% de mortalité)

Radiologie

- Aide au diagnostic mais aucun examen spécifique
- **Echo-doppler hépatique :**
 - ascite, HMG, SMG, oedème péri-portal, épaissement paroi vésiculaire
 - élimine diagnostics différentiels** : obstacle sur les voies biliaires, tumeur, abcès hépatique, thrombose porte ou des veines sus-hépatiques...
- Scanner à éviter (néphrotoxicité)
- **Gradient porto-cave >10mmHg** spécifique du SOS en hématologie, mais examen invasif [Shulman HM, 1995](#)

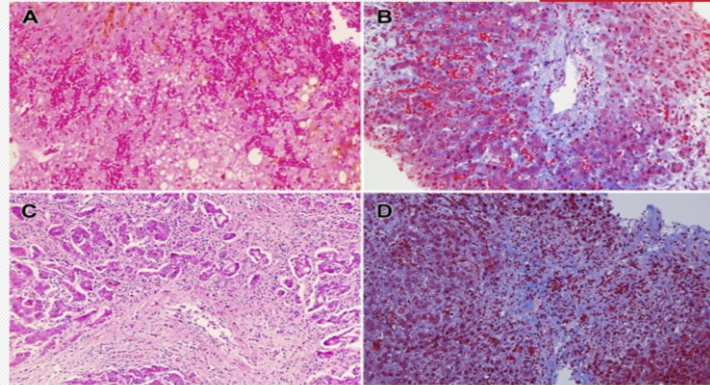
-HMG: hépatomégalie

-SMG: splénomégalie

-Shulman HM *et al*, Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients, Transplantation 1995

Histologie

- **Dilatation congestive des capillaires sinusoidaux** prédominant en centro-lobulaire 30–65%
- **Fibrose péri-sinusoidale** 35–40% et/ou centro-lobulaire 30%
- **Atrophie des travées hépatocytaires**
- **Hyperplasie nodulaire régénérative** 12-20%
- PBH chez greffé CSH à distance : lésions d'HNR ou de fibrose péri-portale possibles (séquelles SOS)



Fan et Crawford, 2014

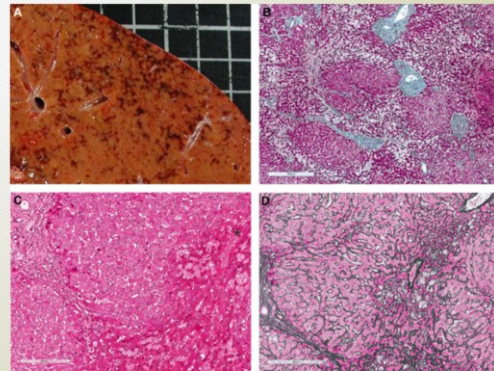
- (A) SOS à la phase initiale: dilatation et congestion des sinusoides, et disparition des veines centrales. Hématoxyline et éosine, 100X.
(B) Rétrécissement de la lumière de la veine centrale, avec dépôts intraluminaux de matrice extra-cellulaire et d'érythrocytes. Trichrome de Masson, 100X.
(C) Destruction extensive du parenchyme hépatique avec dépôt de tissu fibreux, inflammation et obstruction partielle de la lumière de la veine centrale. Hématoxyline et éosine, 100X.
(D) Disparition des veines centrales, extravasation intra-parenchymateuse des érythrocytes, et fibrose centro-lobulaire diffuse. Trichrome de Masson, 100X.

- PBH: ponction biopsie hépatique
- CSH: cellules souches hématopoiétiques
- Image tirée de : Fan CQ. and Crawford JM., Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Venous Occlusive Disease) J Clin Exp Hepatol. 2014

Sources: Valla DC et Cazals-Hatem D, Sinusoidal obstruction syndrome, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2016

Chimiothérapies cancer colo-rectal métastatique

- Découverte lors examen anapathomologique du foie sain après chirurgie des métastases hépatiques
- Agents responsables:
 - Oxaliplatine : incidence SOS estimé jusqu'à 75%
 - Irinotecan : 25 à 40% [Vigano, 2013](#)
 - 5-FU: indépendant de l'effet de l'oxaliplatine
- **Avastin**: facteur protecteur [Hubert, 2013](#)
- Passerait par voie du VEGF et de l'interleukine 6, et potentiellement par l'inflammation tumorale chimio-induite [Robinson, 2013](#)
- Conséquences cliniques:
 - ne semble pas avoir de traduction clinique en pré-opératoire: biais des études?
 - augmentation **morbidité post-opératoire** d'origine hépatique si lésions de SOS [Soubrane, 2010](#), mais études contradictoires
 - pas de différence retrouvée en terme de **mortalité** [Vigano, 2013](#)



Valla 2016

A: section d'hépatectomie pour métastase hépatique CCR
B: coloration au trichrome de Masson
C: coloration HES (hémateine-éosine-safran)
D: coloration argentique

- Aspect macroscopique de « noix de muscade ».
- Lésions histologiques avec congestion des sinusoides, dilatations veineuses, fibrose.
- C. Hubert, *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) related to chemotherapy for colorectal liver metastases: factors predictive of severe SOS lesions and protective effect of bevacizumab, HPB 2013
- S.M. Robinson, *et al.* Pathogenesis of FOLFOX induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model, J Hepatol 2013
- O. Soubrane, *et al.* Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy

outcome, Ann Surg, 2010

- L. Vigano, et al. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival, Ann Surg, 2013
- Dominique-Charles Valla, Dominique Cazals-Hatem, Sinusoidal obstruction syndrome, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2016

Médicaments

- 6-mercaptopurine
 - 6-thioguanine
 - Actinomycine D
 - Azathioprine
 - Busulfan
 - Cytosine arabinoside
 - Cyclophosphamide
 - Dacarbazine
 - Gemtuzumab-ozogamicine
 - Melphalan
 - Oxaliplatin
 - Urethane
- Points communs médicaments inducteurs de SOS :
 - métabolisées dans le foie
 - détoxifiées par conjugaison avec le **glutathion**
 - entraînent déplétion en glutathion dans les cellules sinusoidales
 - Polymorphismes génétiques pour enzymes métabolisantes hépatiques : **susceptibilité inter-individuelle variable** au SOS

Valla D and *al.* Budd-Chiari Syndrome and Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome, Gut 2008

Traitement préventif (1)

- **Identification patients à risque:** McDonald, 2002 et DeLeve, 2009
 - hépatopathie sous-jacente (traduite par élévation transaminases)
 - type de greffe (allo>autogreffe) et zème greffe
 - intensité et type du conditionnement pré-greffe
 - myélofibrose avec hématopoïèse extra-médullaire
 - ttt récent par gemtuzumab
 - ttt par oestro-progestatifs pour les femmes
 - ATCD de SOS
- Puis **adaptation des thérapeutiques:** exclusion cyclophosphamide, moindres doses d'irradiation corps entier (<12 Gy)
- Quid du cancer colo-rectal?

Aucune recommandation si découverte pré-opératoire ou post opératoire de SOS en cancer colo-rectal. Les facteurs de risque ne sont pas non plus connus.

L.D. DeLeve et *al.* Vascular disorders of the liver, Hepatology 2009

Mohty M, and *al.* Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Bone Marrow Transplant 2015

Traitement préventif (2)

• Défibrotide:

- oligonucléotide à activité anti-thrombotique, anti-ischémique et anti-inflammatoire.
- efficacité modérée: **incidence SOS à J30 12% vs 20%** dans groupe placebo, sans effet sur mortalité liée au SOS à J100 [Corbacioglu 2012](#)
- moins de GVH (mécanisme?)
- bonne tolérance

➔ **Recommandé dans la prévention du SOS chez les enfants à risque** [Dignan, 2013](#)

➔ Suggéré chez les adultes (attente étude randomisée)

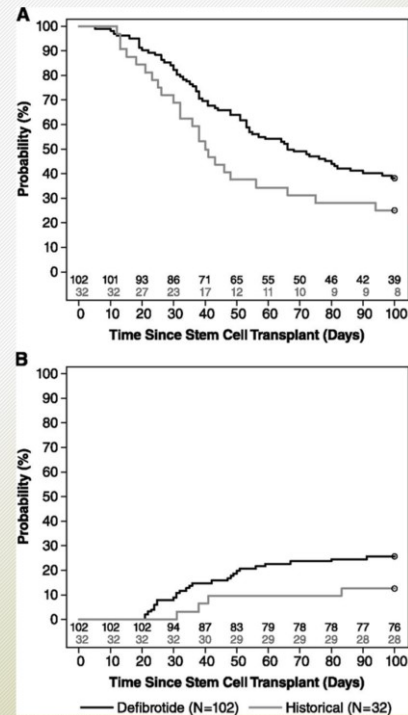
- **Anticoagulation préventive:** inefficace d'après une méta-analyse [Imran, 2006](#)
- **Acide urso-désoxycholique** : résultats discordants sur incidence SOS, mais serait bénéfique sur mortalité globale [Ruutu 2002](#), [Ohashi 2000](#), [Gooley 2010](#)
- Prostaglandine E₁, pentoxyfylline, antithrombine, N-acétyl-cystéine : inefficaces
- Thrombolyse : dangereux [DeLeve, 2009](#)

- défibrotide: aiderait à la restauration des cellules endothéliales et de la balance anti/pro-coagulation.
- GVH: graft versus host disease
- Ruutu *et al*, Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation, *Blood* 2002
- L.D. DeLeve *et al*. Vascular disorders of the liver, *Hepatology* 2009
- 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
- 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. Lancet. 2012

Traitement curatif

- **Symptomatique** principalement: diurétiques (aldactone et furosémide), ponctions d'ascite évacuatrice, hémodialyse si défaillance rénale...
- **Défibrotide**: indiqué depuis 2014 à 25mg/kg/j dans le traitement du SOS sévère dans les greffes de CSH. Améliore taux de réponse complète, survie globale et taux de SOS persistants à J100 [Richardson 2013 et 2016](#)
- **TIPPS** si échec traitement médical mais dangereux [Azoulay, 2000](#)
- **Transplantation hépatique** dans les formes les plus sévères



[Richardson, 2016](#)

A: survie globale à J100

B: taux de réponse complète à J100

- Taux de réponse complète à J100: 25,5% dans groupe défibrotide vs 12,5% dans groupe placebo avec patients historiques
- 38,2% de survie globale à J100 dans le groupe défibrotide vs 25% dans le groupe placebo historique
- CSH: cellules souches hématopoïétiques
- Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Arai S, et al. Results of the large prospective study on the use of defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Early intervention improves outcome - updated results of a treatment IND (T-IND) expanded access protocol. ASH Annual Meeting

Abstracts. 2013

- Richardson PG, Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure, Blood 2016
- 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. 2000