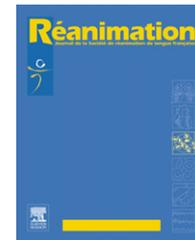




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive)

Sinusoidal obstruction syndrome (Veno-occlusive disease)

F. Kuhnowski^a, S. Camps^b, B. Terris^c, P. Sogni^{d,*}

^a Unité d'hématologie, université Paris-5, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^b Pharmacie, université Paris-5, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^c Service anatomopathologie, université Paris-5, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^d Service hépatogastroentérologie, université Paris-5, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Disponible sur Internet le 24 septembre 2007

MOTS CLÉS

Syndrome
d'obstruction
sinusoïdale ;
Maladie
veino-occlusive ;
Greffe de moelle ;
Hypertension portale

KEYWORDS

Sinusoidal obstruction
syndrome;

Résumé Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) ou maladie veino-occlusive (MVO) se définit habituellement par une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales, puis à une obstruction des veines centrolobulaires. Historiquement les premiers cas ont été décrits par toxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine. Des cas de SOS ont été décrits comme associés à de nombreux médicaments. Parmi ceux-ci, l'oxaliplatine utilise, notamment, dans le traitement du cancer colorectal, a été récemment incriminé. La cause la plus fréquente reste la greffe de moelle avec dans les cas typiques, la survenue d'un ictère cholestatique, d'une ascite et d'une hépatomégalie douloureuse dans les 20 jours postgreffe. Ces critères clinicobiologiques simples permettent le diagnostic dans la majorité des cas. La biopsie hépatique par voie transjugulaire est nécessaire dans les formes atypiques. Le pronostic est variable, corrélé à l'importance des manifestations clinicobiologiques et au degré d'hypertension portale. La mortalité est élevée dans les formes graves. Il n'y a pas de consensus pour le traitement du SOS postgreffe de moelle. Le traitement préventif fait appel aux anticoagulants, à l'acide ursodésoxycholique, au défibrotide ou aux précurseurs du glutathion. L'intérêt du défibrotide ou des anticoagulants dans le traitement curatif reste à démontrer.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The sinusoidal obstruction syndrome (SOS or veno-occlusive disease) usually corresponds to lesions of hepatic sinusoidal cells followed by an obstruction of centrolobular veins. Historically, the first cases were described with the toxicity of pyrrolizidine alkaloids. SOS cases have been described associated with a lot of drugs. Among them, oxaliplatin, an anticancerous drug used for the treatment of colorectal cancers has been recently incriminated. Nevertheless,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.sogni@cch.aphp.fr (P. Sogni).

Veno-occlusive disease;
Bone marrow transplantation;
Portal hypertension

the most frequent situation is after bone marrow transplantation with typically an icteric cholestasis, an ascites and a painless hepatomegaly for 20 days post-transplantation. These simple clinico-biological criteria are usually sufficient for the diagnosis in the majority of cases. However, the liver biopsy by transjugular route is necessary in atypical forms. The prognosis is variable, correlated with the degree of clinico-biological manifestations and of portal hypertension. The mortality is elevated in the severe forms. There is no clear consensus for the treatment of SOS. Preventive treatments call for anticoagulation drugs, ursodeoxycholic acid, defibrotide and precursors of glutathion. The benefit of defibrotide or anticoagulation drugs for curative treatments have to be demonstrated.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Parmi les atteintes vasculaires du foie, le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) est le nouveau nom donné à la maladie veino-occlusive (MVO) (Tableau 1). Cette nouvelle terminologie est sans doute plus appropriée car d'une part, l'atteinte sinusoidale peut se développer sans atteinte des veines centrolobulaires et d'autre part, il a été montré dans des modèles animaux que l'atteinte initiale se situait au niveau des cellules endothéliales sinusoidales [1]. Historiquement, cette pathologie a d'abord été décrite après ingestion de dérivés de pyrrolizidine [2] avant que d'autres causes ne soient reconnues. Parmi celles-ci, le SOS après greffe de moelle a été le plus décrit de part sa fréquence et sa gravité.

Anatomopathologie et physiopathologie du syndrome d'obstruction sinusoidale (Figs. 1 et 2)

Le SOS correspond à une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales et des hépatocytes prédominant en zone centro-lobulaire du lobule hépatique. Dans les modèles animaux murins, la lésion initiale est une atteinte des cellules

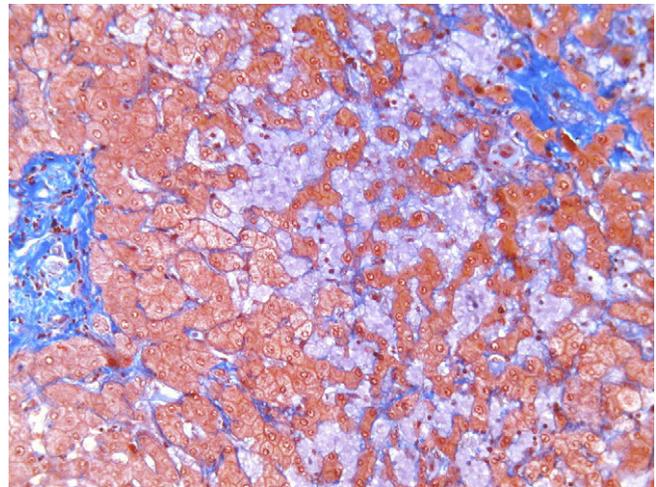


Figure 1 Syndrome d'obstruction des sinusoides : importante dilatation des sinusoides systématisée au pourtour des veines centrolobulaires (trichrome de Masson).

endothéliales sinusoidales et de l'espace de Disse. Histologiquement, les sinusoides apparaissent d'abord congestifs avec éventuellement des lésions de péliose. Ensuite, une fibrose centrolobulaire va pouvoir se développer entraî-

Tableau 1 Atteintes vasculaires du foie.

Localisations anatomiques	Lésion initiale	Lésions anatomo-pathologiques hépatiques ou syndromes	Conséquences cliniques principales
Tronc porte et grosses branches	Thrombose ou compression	—	Hypertension portale
Veinules portes	Thrombose	Hyperplasie nodulaire régénérative Sclérose hépatoportale	Hypertension portale
Sinusoides et veines centro-lobulaires	Lésions endothéliales	Dilatations sinusoidales	Hypertension portale
	Thrombose	Péliose Syndrome d'obstruction sinusoidale Hyperplasie nodulaire régénérative	Insuffisance hépatocellulaire
Veines hépatiques	Thrombose ou sténose	Syndrome de Budd-Chiari	Hypertension portale Insuffisance hépatocellulaire

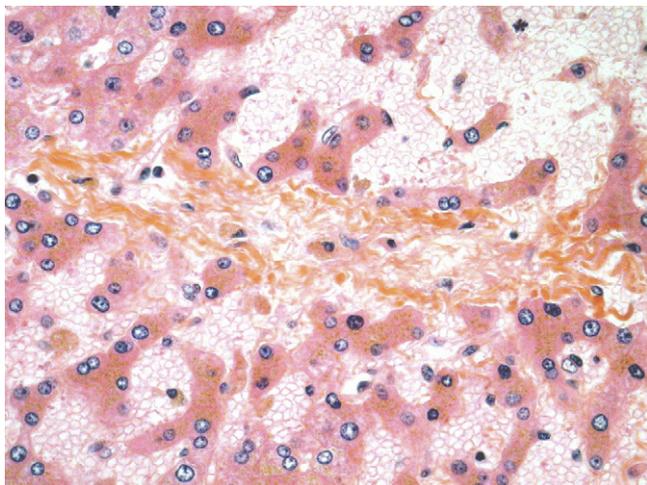


Figure 2 Syndrome d'obstruction des sinusoides : obstruction fibreuse de la lumière d'une veine centrolobulaire (HES).

nant une atteinte des veines centro-lobulaires qui vont s'oblitérer. Il est probable que ces remaniements vasculaires puissent conduire ensuite au développement d'une hyperplasie nodulaire régénérative [3–6]. (Figs. 1 et 2).

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs hypothèses non mutuellement exclusives ont été avancées, faisant apparaître la cellule endothéliale sinusoidale comme la cible privilégiée [6–9]. Un déficit en glutathion des cellules endothéliales sinusoidales et des hépatocytes pourrait entraîner une sensibilité accrue aux toxiques au niveau de la zone péri-centrolobulaire. Des troubles de la coagulation au niveau de la microcirculation ont été rapportés comme éventuel facteur causal. Un déficit en protéine C et en antithrombine III a été décrit chez un certain nombre de malades. Le rôle des cytokines pro-inflammatoires et du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ont également été avancés notamment dans le déclenchement de la fibrinogénèse. Ces hypothèses servent de soutien au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Le syndrome d'obstruction sinusoidale parmi les complications hépatiques de la greffe de moelle

Le diagnostic est suspecté sur l'association d'un ictère, d'une ascite, d'une hépatomégalie ou d'une douleur de l'hypochondre droit, ou d'une prise de poids inexpliquée survenant dans les 30 jours qui suivent la greffe de moelle. Une thrombopénie précoce et réfractaire aux transfusions attire fréquemment l'attention. Dans les cas les plus graves une défaillance multiviscérale, notamment, rénale et pulmonaire, plus souvent qu'une insuffisance hépato-cellulaire peut être fatale. Quelques cas de diagnostic plus difficile ont été rapportés plus tardivement entre 35 et 65 jours postgreffe. Des critères diagnostiques simples ont été établis (Tableau 2) [10,11]. Ces critères ont généralement une bonne spécificité mais une faible sensibilité. Les techniques d'imagerie permettent surtout d'éliminer une autre cause d'atteinte hépatique. Dans une majorité de cas le diagnostic est posé sur ces critères clinicobiologiques. Cependant,

Tableau 2 Critères diagnostiques d'un syndrome d'obstruction sinusoidale postgreffe de moelle.

Critères de Seattle modifiés [10]	Critères de Baltimore [11]
Apparition de 2/3 des critères suivants dans les 20 jours postgreffe :	Hyperbilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ avant le 21 jour postgreffe et 2/3 des critères suivants :
Hyperbilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/l}$	Hépatomégalie tendue
Hépatomégalie ou hépatalgies	\uparrow poids $\geq 5\%$
\uparrow poids inexpliquée ($>2\%$) en rapport avec une rétention hydrosodée	Ascites

la méthode diagnostique de référence reste la biopsie hépatique réalisée le plus souvent par voie transjugulaire, étant donné les troubles de la coagulation associés [12]. Le cathétérisme des veines hépatiques permet de plus, la mesure du gradient de pression hépatique qui est la différence entre la pression hépatique bloquée (ou occluse) et la pression hépatique libre. Un gradient normal est ≤ 4 mmHg. Un gradient >10 mmHg a une bonne spécificité dans ce contexte [13].

Parmi les facteurs favorisant le SOS postgreffe (Tableau 3), l'utilisation du cyclophosphamide, de busulfan à des concentrations plasmatiques importantes, associé à une irradiation corporelle totale semblent être des facteurs de risque majeurs. L'élévation des SGOT avant la greffe serait également un facteur de risque important.

Même si l'incidence du SOS postgreffe a diminué durant les 15 dernières années [14] en rapport avec la prise en charge de malades initialement moins graves, des conditionnements moins à risque et éventuellement l'utilisation de traitements préventifs, le pronostic des formes sévères reste mauvais (Tableau 4). Son incidence varie entre 3 et 50% selon les modalités du diagnostic et les caractéristiques des greffes considérées. La gravité de la maladie et donc le pronostic est corrélé à la prise de poids, au taux de bilirubine, à l'importance de l'ascite et au degré d'hypertension portale mesuré par le gradient de pression hépatique [9]. Un gradient >20 mmHg semble être associé à un pronostic

Tableau 3 Facteurs favorisant potentiels de la survenue d'un syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle.

Maladie du foie préexistante (hépatite C, alcool...)
Exposition préalable à des traitements myélosuppresseurs
Antécédents de syndrome d'obstruction sinusoidale
Dose d'irradiation corps-entier
Utilisation d'un traitement contenant du cyclophosphamide
Utilisation d'un traitement contenant du busulfan (associé au cyclophosphamide, dose non adaptée à la concentration plasmatique, utilisation orale)
Greffe de moelle tardive dans l'évolution de l'hémopathie
Transfusion de plaquettes contenant du plasma ABO incompatible
Porteurs de la mutation C282Y

Tableau 4 Critères de gravité du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle [10].

Formes	Mineure	Modérée	Sévère
Critères	Pas de traitement	Traitements spécifiques (antalgiques, diurétiques. . .)	Durée >100 jours décès
Mortalité à 100 j	3%	20%	98%

particulièrement grave [15]. Le décès survient habituellement dans un contexte de défaillance multiviscérale.

Les autres causes de maladies hépatiques aiguës post-greffe sont représentées par la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) en cas d'allogreffe, les toxicités médicamenteuses, le sepsis, les infections virales (hépatite herpétique, réactivation virale B) et fongiques. La nutrition parentérale en soi à l'heure actuelle n'est plus habituellement responsable d'atteinte hépatique, étant donné l'utilisation de formules nutritives équilibrées. L'imagerie, comportant un écho-doppler hépatique systématique dans un premier temps, complétée si besoin par d'autres techniques, permet également d'éliminer d'autres causes d'hypertension portale aiguë ou d'obstacle au retour veineux : thrombose porte, syndrome de Budd-Chiari et péricardite constrictive [16,17].

Les autres causes de syndrome d'obstruction sinusoidale

D'autres causes de syndrome d'obstruction sinusoidale ont été décrites essentiellement toxiques ou médicamenteuses (Tableau 5). Parmi celles-ci, citons la toxicité de la pyrrozilidine et celle récemment décrite à l'oxaliplatine.

Toxicité de la pyrrozilidine [2, 18]

Les alcaloïdes de la pyrrozilidine se retrouvent dans un grand nombre de plantes et souvent en plus forte concentration dans les racines. Elles interviennent dans la composition de certains remèdes de médecine traditionnelle que ce

Tableau 5 Causes rapportées du syndrome d'obstruction sinusoidale.

Toxiques	Alcaloïdes de la pyrrozilidine Monocrotaline Herbes traditionnelles Moisissures de céréales
Radiothérapie	Irradiation corps-entier Irradiation hépatique
Médicaments	Actinomycine D, cytosine arabinoside, 6-thioguanine, busulfan, dacarbazine, cyclophosphamide, urethane, melphalan, carmustine, azathioprine, mitomycine C, terbinafine, anti-CD33 (Mylotarg), oxaliplatine
Causes multiples	Greffe de moelle Tumeur de Wilms
Autres	Lupus érythémateux disséminé Transplantation hépatique Transplantation rénale

soit en Amérique, en Afrique ou en Chine. Ces alcaloïdes sont essentiellement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 CYP-3A et les modulateurs du CYP-3A peuvent donc modifier l'intensité de l'expression clinique. Le tableau clinique associe typiquement une hépatomégalie sensible, de l'ascite, un ictère et dans les cas graves, une insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic repose essentiellement sur la biopsie hépatique qui permet d'évoquer le diagnostic de maladie vasculaire du foie et donc de rechercher, le plus souvent a posteriori, une cause toxique à l'interrogatoire.

Toxicité de l'oxaliplatine

De façon récente, l'oxaliplatine a été rapporté comme pouvant être responsable d'une atteinte vasculaire hépatique [3]. Initialement dans cette étude, à partir de 153 résections hépatiques pour métastases de cancers colorectaux, 29% des patients avaient des lésions hépatiques du foie non-tumoral correspondant le plus souvent à des lésions vasculaires du foie s'intégrant dans un SOS. La fréquence allait de 0% pour les patients sans chimiothérapie préopératoire à 51% pour ceux ayant reçu une chimiothérapie préopératoire, atteignant 79% pour ceux ayant reçu une chimiothérapie préopératoire contenant de l'oxaliplatine. Le rôle d'un effet synergique du 5-FU et de l'oxaliplatine a pu être évoqué. Habituellement, cette atteinte vasculaire hépatique est asymptomatique se traduisant biologiquement par une cholestase isolée. Elle pose cependant la question de son rôle dans la morbidité postopératoire après résection hépatique majeure¹. Rarement l'atteinte peut être symptomatique avec des signes d'hypertension portale pouvant faire évoquer à tort une progression tumorale [19]. Les signes les plus fréquents sont alors une ascite ou une hémorragie digestive par gastrite hypertensive ou rupture de varice œsophagienne avec parfois une évolution fatale par insuffisance hépatocellulaire [19,20].

Traitements du syndrome d'obstruction sinusoidale postgreffe de moelle (Tableau 6) [8, 17]

Traitement préventif

Il n'y a pas de traitement préventif de référence. L'héparine et surtout les dérivés de bas poids moléculaires pourraient avoir un bénéfice malgré le risque hémorragique [21]. Les précurseurs du glutathion n'ont pas été testés

¹ Schouten van der Velden AP, Punt CJ, Van Krieken JH, Derleyn VA, Rues TJ. Eur J Surg Oncol 2007 (in press).

Tableau 6 Approches thérapeutiques du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle.

Traitements à visée préventive	Traitements à visée curative
Héparine	Activateur du plasminogène tissulaire
Acide ursodésoxycholique	Antithrombine III
Précurseurs du glutathion (N-acétyl-cystéine, L-glutamine)	Défibratide
Défibratide	Corticostéroïdes
Antithrombine III	TIPS
	Transplantation hépatique

TIPS : *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*.

à large échelle dans des études contrôlées. De même, le défibratide a été utilisé en traitement préventif dans quelques cas (cf. traitement curatif). En revanche, une méta-analyse récente reprenant les études contrôlées de l'acide ursodésoxycholique utilisé en traitement préventif du SOS postgreffe, a montré un bénéfice en terme de survie d'un SOS (RR=0,36) et en terme de mortalité liée à la greffe (RR=0,58) [22]. Dans cette méta-analyse, l'acide ursodésoxycholique n'avait aucun effet sur la mortalité globale ou sur le risque de survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (Tableau 6).

Traitement curatif

Les molécules à activité thrombolytique ou antithrombotique n'ont pas fait clairement la preuve de leur efficacité et surtout de leur innocuité dans cette pathologie. Les corticostéroïdes à forte dose ont été testés chez un petit nombre de patients. Le défibratide, oligonucléotide d'origine porcine, a montré des résultats encourageants dans des études de phase I/II avec des taux de réponse complète de 36 à 60% et des taux de survie à plus de 100 jours compris entre 32 et 50% [23]. Les effets secondaires rapportés étaient limités [23]. Ce médicament, actuellement disponible en France en ATU, fait l'objet d'une large étude prospective internationale de phase III, dont les résultats ne sont pas encore disponibles. Le TIPS a été utilisé pour traiter l'hypertension portale associée au SOS [24]. Il permet une résolution de l'ascite et des hépatalgies mais ne semblent pas modifier la mortalité. Enfin, de rares cas de transplantation hépatique ont été rapportés.

Conclusion

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (ou maladie veino-occlusive) est une complication qui reste fréquente après greffe de moelle. D'un point de vue histologique, de nouvelles causes, comme la toxicité de chimiothérapie pour tumeur solide ont été récemment décrites même si la symptomatologie clinique reste habituellement plus fruste. De nombreuses pistes pour le traitement préventif ou curatif ont été développées sans apporter pour l'instant la preuve de leur efficacité dans les formes graves.

Références

- [1] DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002;22:27–42.
- [2] Bras G, Jeliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. *Arch Pathol* 1954;57:285–300.
- [3] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–6.
- [4] Geller SA, Dubinsky C, Poordad FF, Vasiliauskas EA, Cohen AH, Abreu MT, et al. Early hepatic nodular hyperplasia and submicroscopic fibrosis associated with 6-thioguanine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1204–11.
- [5] Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004;75:225–30.
- [6] 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;29:1779–91.
- [7] Wang X, Kanel GC, DeLeve LD. Support of sinusoidal endothelial cell glutathione prevents hepatic veno-occlusive disease in the rat. *Hepatology* 2000;31:428–34.
- [8] Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where we are going? *Bone Marrow Transplant* 2001;27:113–20.
- [9] Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003;10:451–62.
- [10] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255–67.
- [11] Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778–83.
- [12] Carreras E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rozman C. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:21–6.
- [13] 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 recipients. *Transplantation* 1995;59:1015–22.
- [14] Kalayoglu-Besisik S, Yenerel MN, Caliskan Y, Ozturk S, Besisik F, Sargin D. Time-related changes in the incidence, severity, and clinical outcome of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation patients during the past 10 years. *Transplant Proc* 2005;37:2285–9.
- [15] Bearman SI, Anderson G, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver. Development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1993;11:1729–36.
- [16] Levitsky J, Sorrell MF. Hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:60–5.
- [17] McDonald GB. Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:341–52.
- [18] Chojkier M. Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J Hepatol* 2003;39:437–46.
- [19] Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3202–4.

- [20] Arotçarena R, Calès V, Berthelémy P, Parent Y, Malet M, Etcharry F, et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy? *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1313–6.
- [21] 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* 2006;37:677–86.
- [22] Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled trials on the use of ursodeoxycholic acid for prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:206–17.
- [23] Ho VT, Linden E, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: review and update on the use of defibrotide. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:373–88.
- [24] Senzolo M, Cholongitas E, Patch D, Burroughs AK. TIPS for veno-occlusive disease: is the contraindication real? *Hepatology* 2005;42:240–1.