

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) / maladie veno-occlusive (VOD)

Définition

Perte de l'intégrité de la paroi sinusoidale, caractérisée par l'obstruction concentrique, non thrombotique, des sinusoides et de la lumière des veines hépatiques, en l'absence de thrombose des veines hépatiques.

Le SOS/VOD est notamment une complication hépatique des schémas thérapeutiques de myéloablation utilisés dans la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). Un grand nombre de médicaments (voir tableau 1) et de toxines ont également été associés au SOS.

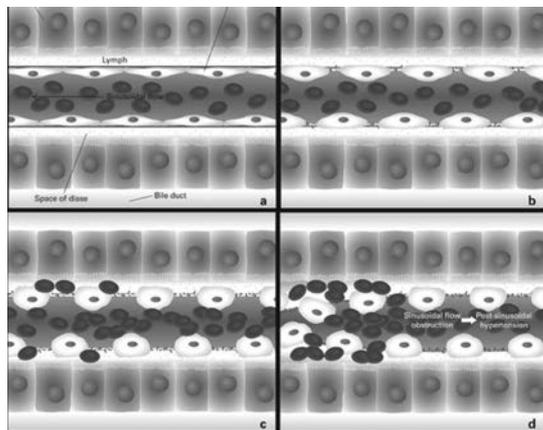
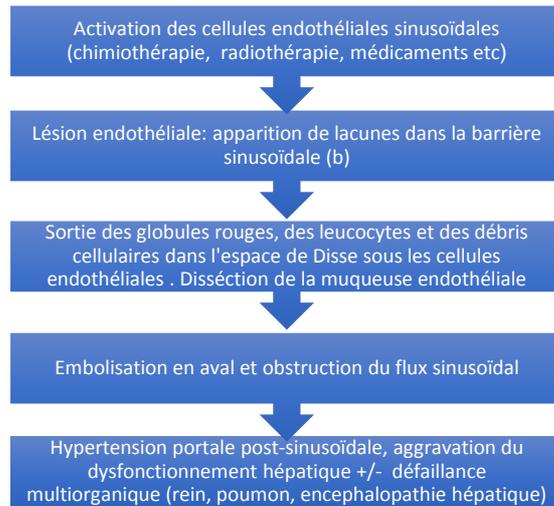
Epidémiologie

- Incidence varie en fonction de l'étiologie et des critères diagnostiques utilisés. 10-15% pour les patients post HSCT.¹
- SOS/VOD avec défaillance multi-organique dans 30 à 40% des patients après HSCT avec taux de mortalité supérieur à 80%¹

Tableau 1. Facteurs de risque

Facteurs liés à la greffe
<ol style="list-style-type: none">1. Allogreffe plus à risque que l'autogreffe2. Conditionnement myéloablatif ou séquentiel3. 2ème greffe4. Irradiation corporelle totale ou hépatique5. Donneur HLA non compatible6. Réactivation du cytomégalovirus (CMV)7. Transfusion plaquettaire ABO incompatible
Facteurs liés aux médicaments
<ol style="list-style-type: none">1. Alcaloïdes de la pyrrolizidine : nombreuses plantes2. Agents chimiothérapeutiques :<ul style="list-style-type: none">• agents à base de platine : oxaliplatine, cisplatine, carboplatine• agents alkylants : busulfan, cyclophosphamide, dacarbazine, carmustine, mitomycine, melphalan3. Thiopurines : azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine4. Antimetabolites : cytosine arabinoside5. Antifongiques : terbinafine6. Anticorps monoclonaux : gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin
Facteurs liés au patient et à sa maladie
<ol style="list-style-type: none">1. Patients âgés2. Score de Karnofsky < 90 %3. Syndrome métabolique4. Maladie réfractaire ou en rechute5. Thalassémie6. Femme sous traitement progestatif de noréthistérone7. Facteurs génétiques (polymorphisme GSTM1, allèle C282Y, haplotype MTHFR)
Facteurs hépatiques
<ol style="list-style-type: none">1. Transaminases pré-greffe > 2,5 N2. Bilirubine totale pré-greffe > 1,5 N3. Cirrhose4. Hépatite virale active5. Fibrose hépatique6. Surcharge martiale7. Médicaments hépatotoxiques

Figure 1. Physiopathologie



Tiré de Bone Marrow Transplant. 2015 Jun; 50(6): 781-789.

Manifestations

Symptômes non spécifiques : prise de poids +/- ascite, hépatomégalie, douleurs hypochondre droit, ictère, encéphalopathie hépatique. Parfois maladie initialement pauci-symptomatique évoluant vers une défaillance multi-viscérale.

Tableau 2. Critères diagnostiques selon EBMT

SOS classique (< 21 jours après TCSH)	SOS retardé (> 21 jours après TCSH)

<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine > 34 µmol/L (2 mg/dl) <p>ET ≥ 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatomégalie douloureuse - Gain pondéral > 5 % - Ascite 	<ul style="list-style-type: none"> - Critères du SOS classique ≥ 21 jours (15-20%) ou - Présence 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubine ≥ 34 µmol/L (2 mg/dl) • Hépatomégalie douloureuse • Gain pondéral > 5 % • Ascite <p>ET Arguments hémodynamiques (HVPG > 10 mm Hg) ou échographiques de SOS ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preuve histologique
---	---

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation ; **TCSH** : transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Diagnostic : pas d'outils diagnostiques spécifiques. Nouveaux critères diagnostiques (Tableau 2) de l'EBMT (European society for Blood and Marrow Transplantation) avec inclusion du SOS retardé (> 21 jours post- greffe). Thrombopénie souvent associée mais ne fait pas partie des critères diagnostiques.

- **US abdominal** : pas des signes spécifiques. Hépatomégalie, splénomégalie, épaissement de la paroi de la vésicule biliaire, ascite, diminution de la vitesse ou inversion du flux de veines hépatiques (surviennent tard dans la maladie), diminution calibre veines hépatiques, dilatation veine porte (> 12 mm). CEUS échogénéicité « patchy ».
- **Imagerie par résonance magnétique (IRM) et scanner** : utile pour DD. Image du foie en mosaïque avec injection de produit de contraste, caractéristique mais non spécifique. Œdème péri-portal, ascite, diminution diamètre v. hépatique droite, hétérogénéité parenchyme hépatique.
- **PBF à effectuer par voie transjugulaire** (thrombopénie, ascite) + **mesure du gradient de pression veineuse hépatique**. Anomalies histologiques peuvent être hétérogènes. Épaississement de la paroi des veines centrolobulaires, fibrose sinusoidale, péliose, dilatation sinusoidale, HNR.
- **Élastographie** : pas encore validée. Augmentation significative de la rigidité chez les patients avec SOS. Eventuellement diagnostic précoce au stade préclinique.

Diagnostic différentiel : infection fongique, sepsis, toxicité médicamenteuse (ciclosporine, azolés, Bactrim®...), insuffisance cardiaque, hépatopathies virales, GVHD, Budd-Chiari syndrome.

Tableau 3. Critères de sévérité selon EBMT

	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère/ défaillance multiorganique
Temps depuis début symptômes jusqu'au diagnostic	> 7 jours	5-7 jours	≤ 4 jours	N'importe quel nombre de jours
Bilirubine (µmol/L)	≥ 34 et < 51	≥ 51 et < 85	≥ 85 et < 136	> 136
Cinétique de bilirubine	-	-	Doublement dans 48 h	-
Transaminases	≤ 2x N	>2 et ≤5 x N	>5 et ≤ 8 X N	

Augmentation de poids	< 5 %	≥ 5 et < 10%	≥ 5 et < 10%	> 10 %
Fonction rénale	< 1.2 X valeur de base	≥ 1.2 et < 1.5 X valeur de base	≥ 1.5 et < 2 x valeur de base	< 2 x valeur de base ou autres signes défaillance multi-organique

Minimum 2 critères. Si ≥ 2 critères dans > 2 catégories => Très sévère. Si présence de plusieurs facteurs de risque « upgrade » 1 stade. Envisager traitement précoce.

Prévention

Identifier les patients à risque avant HSCT ou instauration ttt toxique. Réduire au maximum l'intensité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Considérer : chélation du fer en cas de surcharge martiale, traitements antiviraux pour HBV, HCV. Défibrotide (voir ci-dessous).

Traitement

- **Mesures générales** en cas de forme légère à modérée : régime sans sel, diurétiques, arrêt des médicaments hépato et néphrotoxiques, paracentèse, surveillance étroite de la fonction rénale.
- **Défibrotide (oligonucléotide d'origine porcine)** 25 mg/ kg/ jour i.v en 4 doses pour une durée ≥ 14-21 jours pour le SOS sévère. A discuter pour l'atteinte modérée en cas de situations à risque (hépatopathie préexistante, 2ème allogreffe, conditionnement myélo-ablatif comprenant du busulfan, utilisation en pré- greffe de gemtuzumab-ozogamicin, etc.). Mécanisme d'action peu clair. Effet anti-toxique, anti-inflammatoire, antithrombotique, fibrinolytique et angiogénique. Bénéfice pour survie à J100 post-greffe en faveur du défibrotide (32 % versus 25 %, p < 0,01). Taux de survie supérieur lorsque le traitement est instauré le plus tôt possible. Effet indésirable diarrhée, hypotension, risque hémorragique (viser PL 35-50 G/L). Pas d'intérêt pour prophylaxie primaire.
- **Acide ursodéoxycholique (UDCA)**, 12 mg/kg /j p.o.s. J-1 du conditionnement jusqu'au J90 TCSH. Données contradictoires. Diminution du nombre de patients avec une bilirubine ou ALAT élevée post TCSH. Pas d'influence sur la survie.
- **TIPS** : en cas d'échec du traitement médical de l'hypertension portale sévère associée à la VOD / SOS
- **Transplantation hépatique** à discuter en cas de SOS sévère en fonction du pronostic de la pathologie hématologique ou en cas de SOS sévère toxique comme thérapie de sauvetage.
- Héparine, traitement fibrinolytique et methylprednisone, pas recommandés.

Références

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64:179–202.
2. Bone Marrow Transplant. 2019 Feb 25. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS).
3. Int J Hematol Oncol. 2017 Nov;6(3):75-93. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure.
4. Bone Marrow Transplant. 2016 Jul;51(7):906-12; 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.
5. Bone Marrow Transplant. 2015 Jun; 50(6): 781–789. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).