

**La Maladie Veino-occlusive – syndrome d’obstruction sinusoidale**  
**Mise à jour 2014**

<i>Responsable</i>	Ali Bazarbachi
<i>Participants</i>	Jérôme Cornillon Rémy Dulery Phaktra Fedele-Sok Thierry Guillaume Yosr Hicheri Hélène Labussière-Wallet Stavroula Masouridi-Levrat
<i>Expert</i>	
<i>Lecteurs</i>	Francis Bauters Stéphanie Girault Florent Mallard Stéphanie Nguyen Cécile Pautas Ibrahim Yakoub-Agha
<i>Questions posées</i>	Reprendre les textes des ateliers de 2010 pour mettre à jour les données

## ETAT ACTUAL DE LA QUESTION

Le diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) du foie est essentiellement clinique (critères de Mc Donald ou de Baltimore). Pour un diagnostic précoce, on recommande de s'appuyer sur les critères de Mc Donald. La rentabilité des examens complémentaires reste faible. *L'échodoppler hépatique reste recommandé afin d'éliminer un autre diagnostic et de rechercher une inversion du flux porte.* La prophylaxie par l'acide ursodésoxycholique jusqu'à J90 est efficace (étude randomisée) avec une diminution de la TRM (transplant related mortality) et une augmentation de la survie à un an. L'héparine n'apporte pas de bénéfice (méta-analyse). Le défibrotide en prévention est efficace chez l'enfant avec une diminution d'incidence du SOS et de la mortalité. Son association avec l'acide ursodésoxycholique dans les greffes à risque élevé de SOS est mentionnée chez les adultes dans les recommandations anglaises. Les facteurs de risque (surcharge martiale, hépatite virale..) doivent être maîtrisés dans la mesure du possible avant la greffe. Le traitement par défibrotide reste le seul procédé thérapeutique curatif à recommander dans les formes sévères, et il possède AMM dans cette indication. Il est à envisager en cas de formes minimales ou modérées rapidement évolutives. Le traitement symptomatique reste, par ailleurs, indispensable.

Recommandations SFGM-TC en 2010. Depuis, 2 études randomisées : acide ursodésoxycholique mise à jour à 10 ans, et défibrotide en prévention. Obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du défibrotide.

## **METHODOLOGIE**

L'atelier s'est basé sur les recommandations de la SFGM-TC édictées en 2010 et sur une revue de la bibliographie récente (2010-2014) (indexation PubMed). Les principales données récentes que nous avons retenues sont :

- 1- Défibrotide en prévention: étude randomisée multicentrique chez l'enfant (1).
- 2- Acide ursodésoxycholique en prévention : étude randomisée avec administration jusqu'à J90 ; suivi à long terme (10 ans) concluant la diminution de la TRM et à l'augmentation de la survie à un an (2).
- 3- Guidelines Britanniques (3).
- 4- Octobre 2013 : AMM Européenne pour Defitelio® (défibrotide) dans le cadre du traitement des MVO (maladie veino occlusive) sévères post greffe chez l'adulte et l'enfant.
- 5- Revue récente dans Blood (4) et le BJH (5).
- 6- Commission de transparence HAS 2014.

## **RECOMMANDATIONS**

## I Facteurs de risque de SOS (Table 1)

### 1) Facteurs de risque majeurs (6-10)

Antécédents hépatiques prégreffe:

- Cirrhose,
- Fibrose hépatique préexistante,
- Surcharge martiale importante (Ferritine > 1000 ng/ml) (RR=1.78 ; 95% CI, 1.02-3.08) (11).
- Hépatite virale active,
- Altération du bilan hépatique (transaminases > 2,5 fois la normale ou bilirubine > 1,5 fois la normale sur deux prélèvements successifs).

Type de greffe :

- Allogreffe comportant un conditionnement myéloablatif par rapport à une allogreffe précédée d'un conditionnement atténué et à une autogreffe,
- Conditionnement myéloablatif avec BuCy ou TBI-cyclophosphamide,
- Seconde greffe myéloablative (même après autogreffe),
- Conditionnement séquentiel.

Autres :

- Antécédents d'irradiation abdominale (pour un neuroblastome notamment),

- Antécédents de traitement par anticorps anti-CD33, gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®),
- En pédiatrie : lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique, ostéopétrose, leucodystrophie métachromatique, poids < 9 kg, âge < 2 ans,
- Maladie à un stade avancé (> RC2 ou réfractaire).

## 2) Facteurs de risque mineurs

- Progestatif de synthèse (utilisation déconseillée),
- Déficit en AT-III, t-PA et résistance à la protéine C activée,
- Obésité.

## II Diagnostic

Le délai moyen d'apparition est de 3 semaines et l'incidence estimée pour l'ensemble des greffes est de 14% (10-20%). Avec les conditionnements atténués de type FluBU-ATG, l'incidence estimée d'après une étude récente est de l'ordre de 13% pour le busulfan oral et 5% pour le busulfan IV (12).

### 1) Clinico-biologique :

*Critères diagnostiques de Mc Donald (6,13) :*

Survenue avant J21 (la survenue d'un tableau de SOS après J21 n'exclut pas pour autant le diagnostic) d'au moins deux des anomalies suivantes:

- hyperbilirubinémie > 34 µmol/L,
- hépatomégalie ou douleur de l'hypocondre droit,
- ascite et/ou prise de poids > 2 % du poids corporel consécutive à des oedèmes.

*Critères de Baltimore (14) :*

Survenue avant J21 d'une hyperbilirubinémie > 34 µmol/L associée à deux des signes suivants :

- hépatomégalie,
- prise de poids > 5 %,
- ascite.

*Diagnostic différentiel (5,14)*

- Infection,
- GVHD aiguë,
- Toxicité hépatique d'un médicament (ciclosporine, azolés, sulfamides, autres, alimentation parentérale),
- Autres causes d'épanchements : insuffisance cardiaque, pancréatite, hypoalbuminémie profonde, syndrome de fuite capillaire...
- Infiltration hépatique (tumorale, stéatose, etc.),
- Hépatopathie virale.

2) Biologie utile au diagnostic (15-18)

- Hémogramme : thrombopénie avec absence d'efficacité des transfusions de plaquettes,
- Ionogramme sanguin : hémodilution, hyponatrémie,
- Bilan hépatique complet : cholestase,
- Hémostase : allongement du TCA, diminution de certains facteurs de coagulation (VII, X et ATIII, protéine C activée). L'interprétation de ces biomarqueurs d'hémostase nécessite de disposer d'une valeur de référence. L'augmentation de PAI-1 est un marqueur qui peut apporter une aide au diagnostic encore que cette anomalie puisse être retrouvée dans d'autres dysfonctionnements hépatiques. Elle ne fait donc pas encore partie des tests de routine dans le SOS (3,19).

Autres marqueurs non utilisables en routine : TNF, N-terminal propeptide type III collagen, acide hyaluronique, évaluation des cellules endothéliales circulantes (20).

### 3) Examens complémentaires

#### a) Écho-Doppler (21-24)

Cet examen est recommandé pour le diagnostic différentiel de SOS et pour mettre en évidence une hypertension portale (HTP). Les critères de diagnostic échographique sont :

- hépatomégalie,

- atténuation du flux dans les veines hépatiques,
- splénomégalie,
- reperméabilisation de la veine para-ombilicale,
- épaissement de la paroi de la vésicule biliaire,
- modification de l'index de résistance de l'artère hépatique,
- inversion du flux portal,
- complication : thrombose porte,
- tardivement : dysmorphie.

En cas d'hypertension portale : éliminer une insuffisance cardiaque droite, une cirrhose, une thrombose ou un obstacle. Un écho-doppler normal n'exclut pas le diagnostic de SOS

#### b) IRM et scanner

Ils ne sont pas recommandés pour le diagnostic (25).

#### c) Ponction-biopsie hépatique (26)

Elle n'est pas systématique. Elle est à discuter en cas de doute diagnostique. Cependant, il existe des risques de complications (7 à 18 %), voire de décès (jusqu'à 3 %). La voie transjugulaire est **l'abord à privilégier**.

Les lésions anatomopathologiques sont hétérogènes selon le moment de réalisation de la biopsie.



- Précocement: oedème sous-endothélial des veinules hépatiques, dilatation et congestion sinusoidale, nécrose hépatocytaire dans la zone périveinulaire.
- Tardivement: apparition d'une fibrose autour des sinusoides et des veinules, occlusion et épaissement des veinules centrolobulaires.
- Très tardivement : hyperplasie nodulaire régénérative.

L'absence de signes histologiques spécifiques de SOS n'exclut pas le diagnostic.

La mesure du gradient de pression hépatique s'effectue par voie transjugulaire et doit être associée à la biopsie hépatique si celle-ci est effectuée par cette voie. La mesure du gradient est un geste peu invasif et peut être effectuée isolément si la biopsie semble à très haut risque. Un gradient de pression des veines hépatiques > 10 mmHg signe une hypertension portale et est évocateur de SOS (> 20mmHg : HTP sévère) : valeur prédictive positive 85 %, spécificité 90 %. A discuter de la faisabilité dans ce contexte avec un opérateur entraîné (5).

### **III Pronostic**

D'après les critères de Bearman et de Mac Donald et Richardson :

- stade 1 (index de gravité minimale) : évolution spontanément résolutive.
- stade 2 (index de gravité modéré): au moins un des critères suivants : bilirubine > 102  $\mu\text{mol/L}$  (60 mg/l), ALAT > 5N, prise de poids > 5 %, ascite.

- stade 3(index de gravité sévère) : il existe un tableau de défaillance multiviscérale : détresse respiratoire ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ), syndrome hépatorénal, encéphalopathie, insuffisance rénale sévère (créatinine supérieure au double de la valeur de base), bilirubine  $> 340 \mu\text{mol/L}$  (ou  $200 \text{ mg/L}$ ).

La sévérité est difficile à apprécier initialement. Cependant, l'évolution initiale peut être évocatrice de gravité :

- apparition rapide après la greffe,
- aggravation rapide, notamment doublement de la bilirubine en moins de 24 heures,
- défaillance multi-viscérale.

Une gradation récente peut aider à apprécier la gravité et à poser les indications thérapeutiques (Table 2) (4).

## **IV Traitement**

### **1) Prophylactique**

a) Agir sur les facteurs de risque réversibles avant la greffe, dans la mesure du possible :

- Surcharge martiale : chélation
- Hépatite B: traitement antiviral,
- Hépatite C: traitement antiviral si charge virale positive.

Si l'on ne peut pas intervenir sur certains facteurs de risque, par exemple du fait du risque de rechute dans les hémopathies malignes, il faut envisager de diminuer l'intensité du conditionnement et éviter certaines associations (comme Bu-Cy).

## b) Médicamenteux

### *i. Héparine :*

Récemment, l'intérêt de l'héparine (non-fractionnée ou bas poids moléculaire) à l'ère de l'acide ursodésoxycholique et du défibrotide est moins pertinent:

- Risque hémorragique,
- Méta-analyse sur 12 études (2782 patients): pas de diminution significative du risque de SOS/MVO (RR 0.90; IC 95%, 0.62-1.29). Les études comportaient des héparines non fractionnées (HNF) et de bas poids moléculaire (HBPM) (27).
- EBMT handbook 2012: « sodium heparine ineffective and dangerous ».

Les HNF ne sont plus recommandées dans cette indication.

Dans certaines situations, on peut discuter l'utilisation d'une HBPM (notamment si antécédent thrombotique).

*ii. Acide ursodésoxycholique :*

Récemment, de nouvelles données ont été publiées (2,3,28). Notamment, une étude randomisée avec mise à jour récente (recul de 10 ans) retrouve une diminution de la NRM (non-relapse mortality) (28 contre 41%) et une augmentation de la survie globale (48% contre 38%) qui se confirme et se maintient à distance. L'acide ursodésoxycholique était utilisé jusqu'à J90. Cependant, l'étude ne retrouvait pas clairement de modification directe de l'incidence de MVO mais une diminution du nombre de patients présentant une augmentation importante de la bilirubine. L'administration était faite dans le cadre de la greffe myéloablative (2).

Compte tenu de ces données et de la faible toxicité de ce produit, on recommande son utilisation dans les conditionnements myéloablatifs et son administration doit être discutée dans les greffes à conditionnement atténué et chez l'enfant. La durée proposée du traitement est jusqu'à J90. La posologie est de 10 à 15 mg/kg/j, sans dépasser 1 gramme par jour. Il convient de le débiter au moment du conditionnement voire, si possible, 14 jours avant ce conditionnement, comme il est mentionné dans l'étude.

*iii. Défibrotide:*

L'efficacité dans la prévention du SOS chez l'enfant, en présence de facteurs de haut risque, a été démontrée dans une étude randomisée multicentrique à la posologie de 25 mg/Kg/j en 4 injections (1,29).

Il n'y a pas d'étude randomisée chez l'adulte. Cependant, il existe deux études retrouvant des résultats similaires à ceux de l'enfant. Ces publications ne rapportent pas d'augmentation du risque hémorragique (30,31). Il existe dans les guidelines britanniques des recommandations d'utilisation chez les adultes à haut risque (maladie hépatique, seconde greffe myéloablatrice, leucémie au-delà de la deuxième rechute, conditionnement avec busulfan, traitement antérieur par gemtuzumab, ozogamicin, syndrome d'activation macrophagique, adrénoleucodystrophie ou ostéopétrose). Pour l'instant, dans sa commission de transparence 2014, l'HAS rappelle que l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été accordée en préventif (32).

Au vu de ces données, nous proposons de discuter l'utilisation du défibrotide en prophylaxie, dans les conditionnements myéloablatifs en cas de maladie hépatique comportant les facteurs de haut risque décrits précédemment.

De plus, il convient de discuter au cas par cas son utilisation :

- dans des conditionnements atténués avec, par exemple, des facteurs de risque majeurs ou un antécédent de 1<sup>ère</sup> greffe myéloablatrice ;
- en cas de conditionnement comportant du busulfan à dose myéloablatrice et en association avec du melphalan ou de

l'endoxan, en cas de présence d'autres facteurs de risque, même mineurs.

La dose recommandée est de 25 mg/kg/j en 4 fractions. Une dose moindre pourrait être envisagée (10 mg/kg/j en 2 fractions (31)). Selon les recommandations anglaises, la durée d'administration est de 14 jours à partir du début du conditionnement ou jusqu'à la prise de greffe. Pas de données autres que pédiatrique pour une utilisation plus prolongée.

*iv. Autres thérapeutiques :*

Les molécules suivantes ne sont pas recommandées : N-acétylcystéine, prostaglandine E1, glutamine, pentoxifylline, danaparoïde, antithrombine, t-PA. (33-37).

*v. Mesures thérapeutiques non médicamenteuses :*

- Pharmacocinétique : le monitoring du busulfan pour les enfants de moins de 9 kg est recommandé,
- Reconsidérer le type de conditionnement en cas de :
  - Deuxième allogreffe,
  - Facteurs de risque majeurs,
- Limiter l'emploi de produits hépatotoxiques (arrêt 2-3 semaines avant la greffe des inhibiteurs de tyrosine kinase, éviter les azolés pendant le conditionnement) (28),
- Limiter la surcharge hydrique (28).

## 2) Curatif

Une intervention thérapeutique se décide en fonction de la sévérité et/ou de la rapidité d'évolution. Les mesures symptomatiques restent indiquées quelle que soit la situation (4,5).

### a) Défibrotide (Defitelio®):

AMM (avec une amélioration du service médical rendu mineure, ASMR IV) disponible depuis 2013 pour les formes sévères à la posologie de 25 mg/kg/j en 4 injections, pendant au moins 21 jours et à poursuivre jusqu'à ce que les symptômes et les signes de SOS sévères se soient amendés. En cas de résolution rapide, on peut envisager de raccourcir la durée d'utilisation à 14 jours (5,32).

Cependant, il apparaît nécessaire d'envisager l'utilisation de ce produit pour les SOS modérés mais d'évolution rapide ou stables au bout de 2-3 jours malgré la mise en place de thérapeutiques de support, et donc de ne pas attendre le stade de défaillance viscérale pour le mettre en œuvre.

Dans les autres situations, il convient de rester sur une attitude « watch and wait ».

### b) Autres thérapeutiques :

Aucune autre modalité thérapeutique n'est recommandée.

c) Traitements de support :

Ils sont indispensables.

- En l'absence d'insuffisance rénale et d'hyponatrémie : restriction sodée et diurétiques.
- Restriction hydrique uniquement en cas d'hyponatrémie,
- Maintien d'une pression artérielle suffisante (transfusions, albumine en particulier en cas d'anasarque associé à une hypoalbuminémie sévère ou d'insuffisance rénale fonctionnelle ou de sepsis),
- Dialyse à discuter au cas par cas, rarement indiquée étant donné le pronostic péjoratif des formes très sévères associées à une insuffisance rénale terminale,
- Alimentation parentérale: arrêt des lipides, maintien des apports en acides aminés et en glucose,
- Ponctions d'ascite si celle-ci est compressive,
- Arrêt des médicaments néphrotoxiques et hépatotoxiques.
- Eviter les médicaments psychotropes
- Adapter l'immunosuppression.

*Gestion de la thrombopénie et des risques hémorragiques :*

La question de savoir si le défibrotide augmente le risque hémorragique reste controversée. Il y a eu environ 25% d'évènements hémorragiques dans l'étude 2005-01, et 15% dans les données groupées des 4 études réalisées au cours du développement, soit 419 patients. Cependant, ce risque pourrait être attribué à la MVO-elle-même car les études en



prophylaxie n'ont pas retrouvé d'augmentation des phénomènes hémorragiques. Néanmoins, selon la commission (2014) de transparence de l'HAS, il convient de maintenir si possible les plaquettes à un taux minimal (35-50 giga/l) lors des traitements à visée curative (32).

### **QUESTIONS RESIDUELLES A EXPLORER**

- Étude randomisée du défibrotide prophylactique pour les adultes à haut risque,
- Dose optimale de défibrotide en prophylaxie (10 vs 25 mg/kg/j) (31),
- Place du treosulfan dans les situations à haut risque en remplacement du busulfan,
- Comment évaluer la surcharge martiale en prégreffe : taux de ferritine seuil et place de l'IRM (séquence T2\*) et quel objectif de correction.
- Place de l'acide ursodésoxycholique en pédiatrie.
- Monitoring du busulfan à partir d'une certaine dose d'utilisation ?
- Faut-il maintenir les plaquettes à un certain seuil en cas d'utilisation préventive du défibrotide.

### **Déclaration d'Intérêt**

La SFGM-TC recoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, , Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

## REFERENCES

1. 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 Apr 7;379(9823):1301–9.
2. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jan;20(1):135–8.
3. 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 Sep 17;163(4):444–57.
4. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014 Jun 26;123(26):4023–6.
5. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2014 Nov 17;;n/a–n/a.
6. 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 Jan;4(1):116–22.
7. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomas JF, Häggglund 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 Nov 15;92(10):3599–604.
8. Frickhofen N, Wiesneth M, Jainta C, Hertenstein B, Heymer B, Bianchi L, et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood*. 1994 Apr 1;83(7):1998–2004.
9. Ozkaynak MF, Weinberg K, Kohn D, Sender L, Parkman R, Lenarsky C. Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplantation*. 1991 Jun;7(6):467–74.
10. Sorror ML. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.

11. Maradei SC, Maiolino A, De Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Aug 6;114(6):1270–5.
12. Tsirigotis 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. *Nature Publishing Group*; 2014 Jul 28;:1–4.
13. 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 Feb 15;118(4):255–67.
14. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 Dec;44(6):778–83.
15. Faioni EM, Krachmalnicoff A, Bearman SI, Federici AB, Decarli A, Gianni AM, et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venoocclusive disease of the liver. *Blood*. 1993 Jun 15;81(12):3458–62.
16. Lee J-H, Lee K-H, Kim S, Lee JS, Kim WK, Park CJ, et al. Relevance of proteins C and S, antithrombin III, von Willebrand factor, and factor VIII for the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplantation*. 1998 Nov;22(9):883–8.
17. Tabbara IA, Ghazal CD, Ghazal HH. Early drop in protein C and antithrombin III is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother*. 1996 Feb;5(1):79–84.
18. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, Akiyama H, Sasaki T, Kaku H, et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplantation*. 2000 Oct;26(8):881–6.
19. Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2184–8.
20. Moiseev IS, Babenko EV, Sipol AA, Vavilov VN, Afanasyev BV. Measurement of circulating endothelial cells to support the diagnosis of veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2014 Aug;36(4):e27–9.
21. Hashiguchi M, Okamura T, Yoshimoto K, Ono N, Imamura R, Yakushiji K, et

- al. Demonstration of reversed flow in segmental branches of the portal vein with hand-held color Doppler ultrasonography after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2005 Dec;36(12):1071–5.
22. Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis J-H, 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 Aug;204(2):545–52.
  23. 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 Feb;31(2):102–5.
  24. 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 Jun;164(6):1397–401.
  25. Mortelet KJ, Tuncali K, Cantisani V, Shankar S, vanSonnenberg E, Tempany C, et al. MRI-guided abdominal intervention. *Abdom Imaging*. 2003 Nov;28(6):756–74.
  26. Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Larrea CF de, Martínez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplantation*. 2010 Nov 1;45(9):1417–22.
  27. 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 Transplantation*. 2006 Apr;37(7):677–86.
  28. Johnson DB, Savani BN. How can we reduce hepatic veno-occlusive disease-related deaths after allogeneic stem cell transplantation? *Experimental Hematology*. ISEH - Society for Hematology and Stem Cells; 2012 Jul 1;40(7):513–7.
  29. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol*. 2012 Aug;3(4):253–65.
  30. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004 May;10(5):347–54.
  31. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow*

- Transplantation. 2007 Jul;40(1):79–82.
32. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DEFOTELIO. HAS. 2014 Jul 29;1–18.
  33. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2008 May;41(9):785–90.
  34. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, Hill HA, McDonald GB. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1993 Aug;84(4):724–30.
  35. Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML, Devergie A, Traineau R, Bourdeau-Esperou H, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver venoocclusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1990 Mar;74(3):277–81.
  36. Clift RA, Bianco JA, Appelbaum FR, Buckner CD, Singer JW, Bakke L, et al. A randomized controlled trial of pentoxifylline for the prevention of regimen-related toxicities in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1993 Oct 1;82(7):2025–30.
  37. Yoon J-H, Min W-S, Kim H-J, Kim JH, Shin S-H, Yahng S-A, et al. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? *Nature Publishing Group*; 2013 Jul 29;48(12):1562–8.

**Table 1** : Facteurs de risque d'un syndrome d'obstruction sinusoidal

---

**Facteurs de risque majeur**

*Antécédents hépatiques prégreffe:*

- Cirrhose,
- Fibrose hépatique préexistante,
- Surcharge martiale après transfusions massives,
- Hépatite virale active,
- Altération du bilan hépatique (transaminases > 2,5 fois la normale ou bilirubine > 1,5 fois la normale sur deux prélèvements).

*Type de greffe :*

- Allogreffe MAC > allogreffe RIC et autogreffe.
- Conditionnement myéloablatif avec BuCy ou TBI-end.
- Seconde greffe myélo-ablative.
- Conditionnement séquentiel

*Autres :*

- Antécédents d'irradiation abdominale (neuroblastomes notamment).
- Antécédents de traitement par Ac anti-CD33 (Mylotarg®).
- En pédiatrie : lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique, ostéopétrose, leucodystrophie métachromatique, poids inférieur à 9 kg, âge < 2 ans.
- Maladie à un stade avancé (> RC2 ou réfractaire).

**Facteurs de risque mineur**

- Progestatif de synthèse (utilisation déconseillée).
  - Déficit en AT-III, t-PA et résistance à la protéine C activée.
  - Obésité
-

**Table 2:** Grade des SOS (d 'après (4))

	Minime	Modérée	Sévère
Bilirubine mg/ml	< 5	5.1 - 8	> 8
Transaminases	<3x N	3-8 N	> 8 x N
Fonction rénale	Normale	< 2 x N	> 2 x N
Evolution des modifications	Lente (6-7 jours)	Modérée (4-5 jours)	Rapide (2-3 jours)