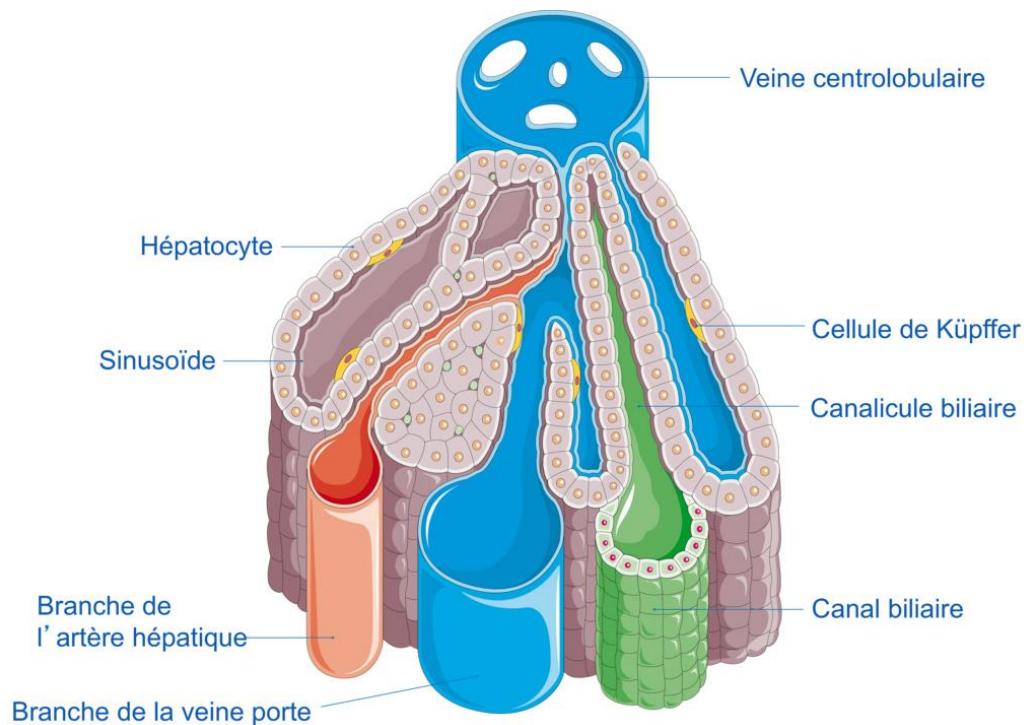


Maladie veino-occlusive chez l'allogreffé

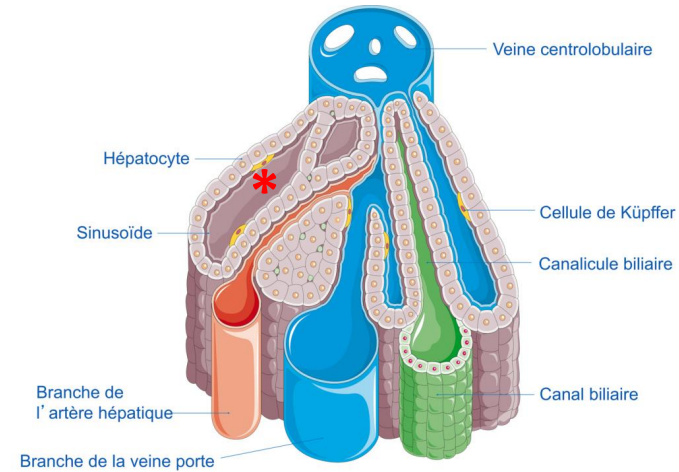
DESC de Réanimation Médicale et DESMIR
Séminaire de Besançon 5 et 6 Avril 2018

Le lobule hépatique



La maladie veino-occlusive

- Atteinte toxique de l'endothélium sinusoidal
- Obstruction des veines centro-lobulaires



Le processus physiopathologique

Domage endothéliaux/hépatocytes

- Chimiothérapie/Rx
- Terrain prédisposé (hémochromatose)

Thombose

Fibrinolyse

Inflammation

Altération cytosquelette

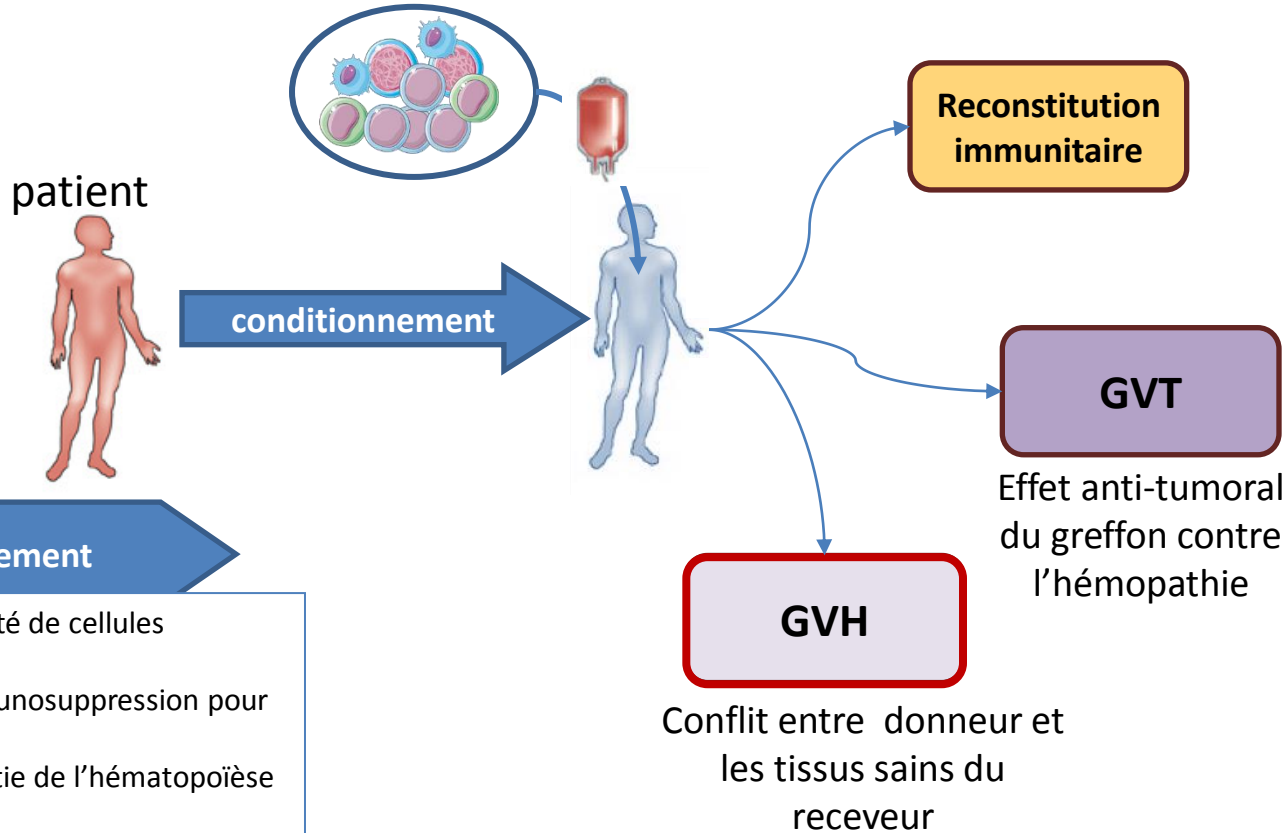
Diminution diamètre sinusoides

VOD

Hépatopathie
« congestive »

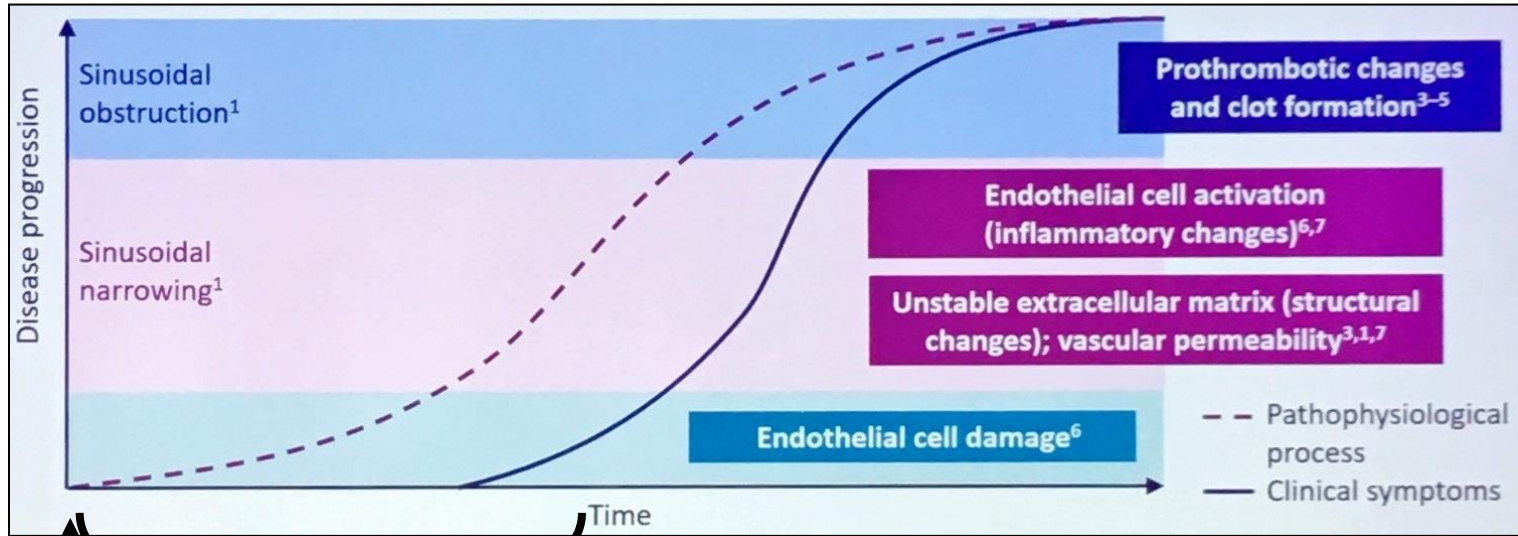
Procédure d'allogreffe

Greffon allogénique



Physiopathologie - chronologie

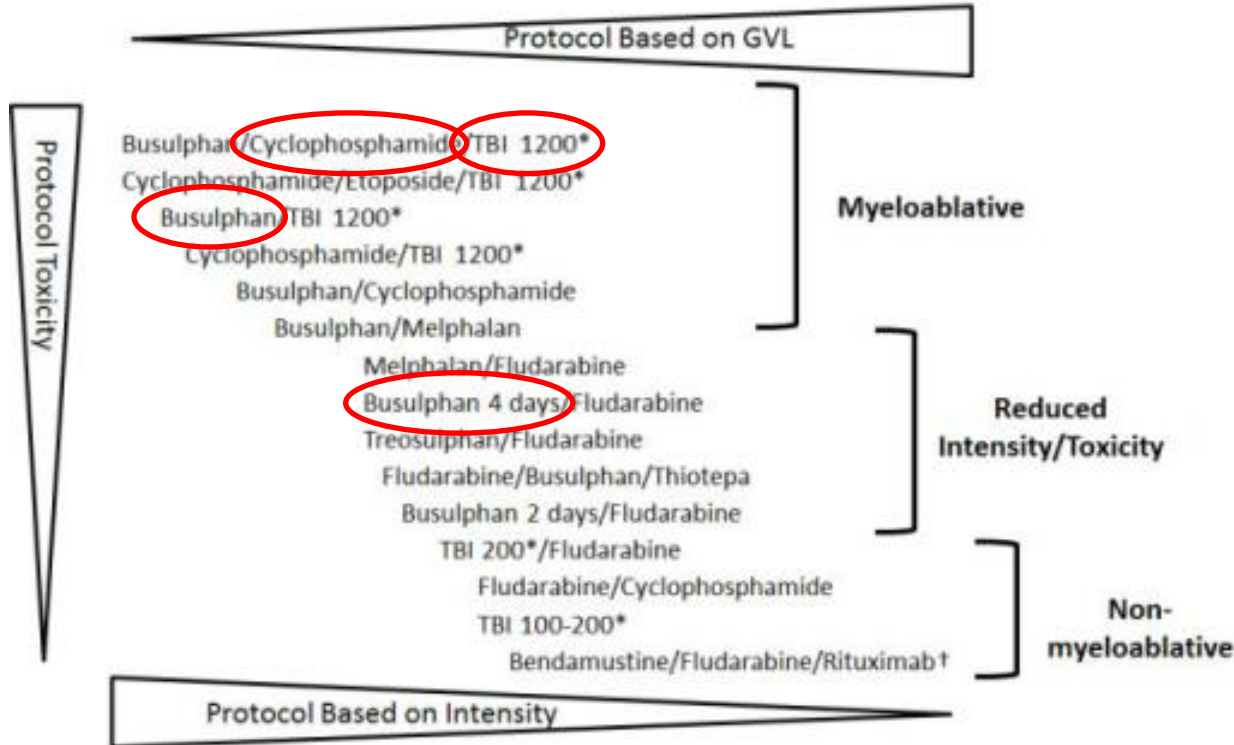
Les lésions cellulaires endothéliales surviennent avant les signes cliniques



Environ 30 jours (possible +)

J0 = injection greffon

Les conditionnements pré-greffe et le risque de MVO



- TBI
- Cyclophosphamide
- Busulphan

L'antériorité de chimiothérapie ne suffit pas pour définir le risque de MVO...

Patient and disease-related factors

- Older age
- Karnofsky score below 90%
- Metabolic syndrome
- Female receiving norethisterone
- Advanced disease (beyond second CR or relapse/refractory)
- Thalassemia
- Genetic factors (GSTM1 polymorphism, C282Y allele, MTHFR 677CC/1298CC haplotype)

Hepatic-related

- Transaminases > 2.5 ULN
- Serum bilirubin > 1.5 ULN
- Cirrhosis
- Active viral hepatitis
- Abdominal or hepatic irradiation
- Previous use of gemtuzumab ozogamicin or inotuzumab ozogamicin
- Hepatotoxic drugs
- Iron overload

Transplant-related factors

- Unrelated donor
- HLA-mismatched donor
- Non T-cell-depleted transplant
- Myeloablative-conditioning regimen
- Oral or high-dose busulfan-based regimen
- High-dose TBI-based regimen
- Second HCT

Les critères diagnostiques

Table 1. Clinical Criteria for the Diagnosis of VOD

Original Seattle Criteria [4]	Baltimore Criteria [6]
Presence before day 30 post-SCT of 2 or more of the following: <ul style="list-style-type: none">• Bilirubin ≥ 2 mg /dL (≈ 34 μmol/L)• Hepatomegaly, right upper quadrant pain• Ascites with or without unexplained weight gain of $>2\%$ over baseline	Bilirubin ≥ 2 mg/dL before day 21 post-SCT and at least 2 of the following: <ul style="list-style-type: none">• Hepatomegaly (usually painful)• Ascites• Weight gain $>5\%$ over baseline
The modified Seattle criteria [5] require presentation of the clinical features of VOD before day 20 post-SCT.	

**« Cirrhose décompensée »
 ≤ 30 jours suivant l'allogreffe
de moelle**

MAIS

- Sans cirrhose!
- Hépatalgie
- Echographie anormale

Les critères de l'EBMT (européens)

Classical SOS/VOD
In the first 21 days after HSCT

Late onset SOS/VOD
> 21 Days after HSCT

Bilirubin ≥ 2 mg/dL and two of the following criteria must be present:

Painful hepatomegaly

Weight gain > 5%

Ascites

Classical VOD/SOS beyond day 21

OR

Histologically proven SOS/VOD

OR

Two or more of the following criteria must be present:

Bilirubin ≥ 2 mg/dL (or 34 $\mu\text{mol/L}$)

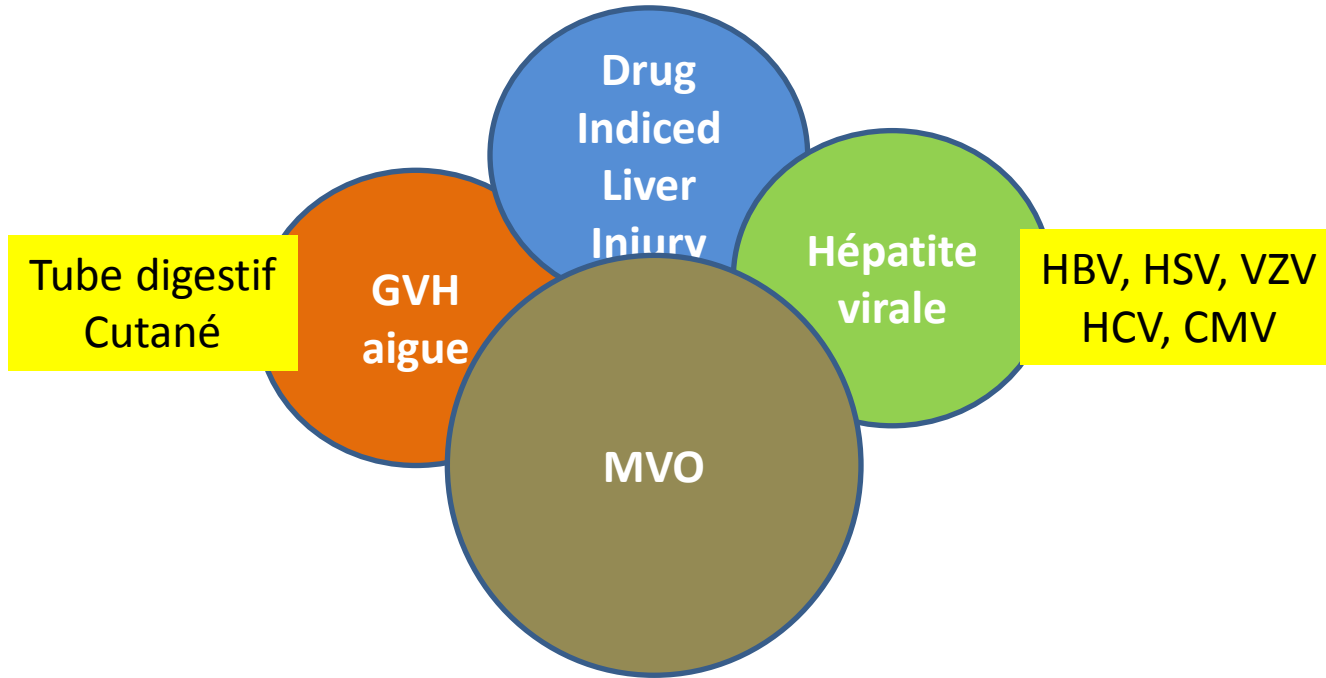
Painful hepatomegaly

Weight gain > 5%

Ascites

AND Hemodynamical or/and ultrasound evidence of SOS/VOD

Diagnostic différentiel



DIAGNOSTIC

- 1) Contexte
+
- 2) Clinique
+
- 3) Echographie

Incidence de la MVO

Table 2. Descriptive Statistics for VOD Incidence from 135 Publications

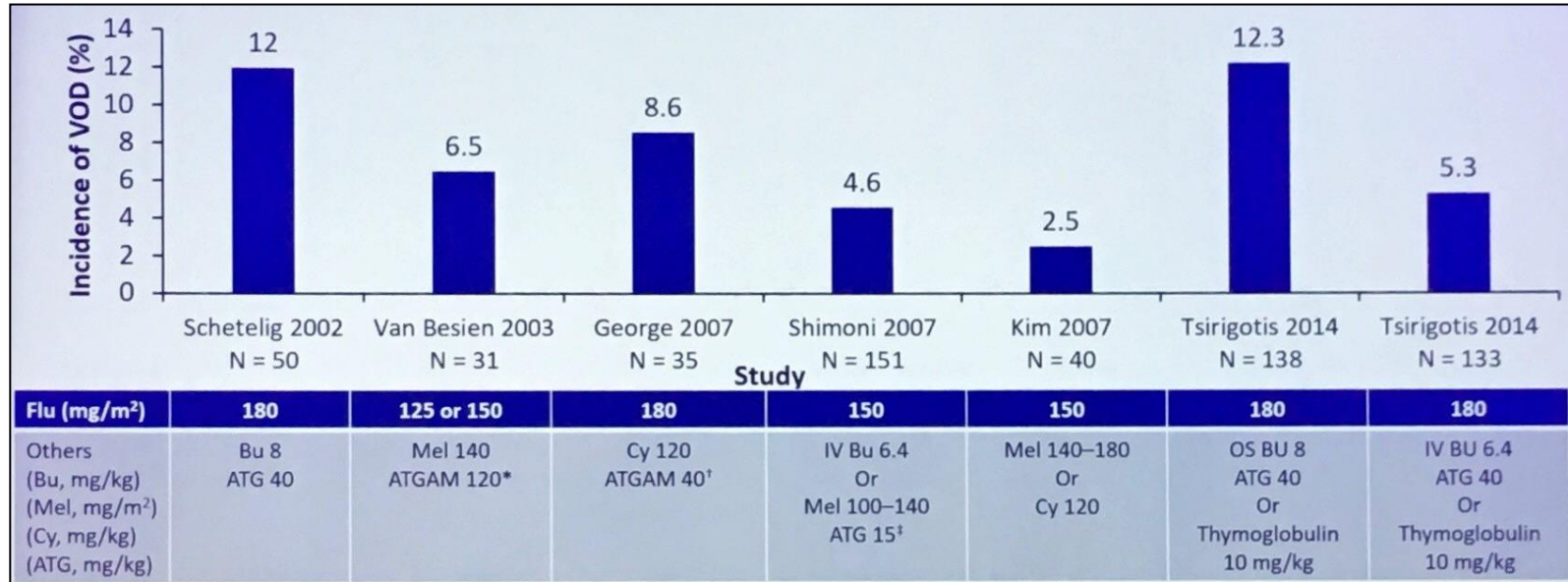
Group	Number of Studies	Total Number of Patients	Number of Patients with VOD	Mean Incidence, %	95% CI	Min, %	Max, %	Median, %
1. All patients	135	24,920	3425	13.7%	13.3-14.1	0	62.3	13.3
2. Baltimore	33	5261	503	9.6%	8.8-10.4	0	28.9	8.6
3. Seattle	78	14,798	2565	17.3%	16.7-17.9	0	62.3	17.0
4. Auto-SCT	19	3967	344	8.7%*	7.8-9.4	1.5	44.1	6.2
5. Allo-SCT	67	11,285	1453	12.9%*	12.3-13.5	0	62.3	12.0
6. Pre-1994	50	10,943	1260	11.5†	10.9-12.1	1	62.3	9.3
7. Post-1994	74	12,234	1805	14.6†	14.0-15.2	0	53.3	15.4

* $P < .001$.

† $P < .05$.

L'incidence varie selon les critères diagnostiques utilisés et le type de greffe

Incidence de la MVO avec les conditionnements atténués



Que deviennent les patients?

- L'incidence de la MVO "sévère" est rapportée dans 42 des études (parmi 135)
- La mortalité est documentée dans 19 études
 - Mortalité 84% (95% CI 79 – 88)
 - 15 études rapportent une mortalité > 75% lorsque seuls des soins de support sont disponibles

Table 3. Historical Patients with Severe VOD: CR and Mortality Correlation at Day +100 Post-SCT (n = 38)

	Number of Patients	Survived to Day +100
Patients with CR	4/38 (11%)	4/4 (100%)
Nonresponders	34/38 (89%)	4/34 (12%)

La sévérité de la MVO (critères EBMT)

	<i>Mild</i> ^a	<i>Moderate</i> ^a	<i>Severe</i>	<i>Very severe - MOD/MOF</i> ^b
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD ^c	> 7 Days	5-7 Days	≤ 4 Days	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 and < 3	≥ 3 and < 5	≥ 5 and < 8	≥ 8
Bilirubin (μmol/L)	≥ 34 and < 51	≥ 51 and < 85	≥ 85 and < 136	≥ 136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	≤ 2 × normal	> 2 and ≤ 5 × normal	> 5 and ≤ 8 × normal	> 8 × Normal
Weight increase	< 5%	≥ 5% and < 10%	≥ 5% and < 10%	≥ 10%
Renal function	< 1.2 × baseline at transplant	≥ 1.2 and < 1.5 × baseline at transplant	≥ 1.5 and < 2 × baseline at transplant	≥ 2 × baseline at transplant or others signs of MOD/MOF

Résumé (intermédiaire)

- Cause importante de NRM (toxicité) après la greffe
- L'identification des facteurs de risque/patients peut aider à guider le traitement
- Le diagnostic rapide/précoce est fondamental pour améliorer le pronostic

Place de l'échographie abdominale

Travaux du Dr LASSAU (IGR)

- Etude Prospective : 100 patients
- 39 enfants/ 61 adultes
- 35 greffes allogéniques/65 greffes autologues

Place de l'échographie abdominale

Suivi par Echo-Doppler en chambre stérile

- Baseline et toutes les semaines
- 7 critères échographiques
- 7 critères Doppler

Les critères échographiques

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Ascite
- Epaissement de la paroi vésiculaire
- Diminution du diamètre des veines sus-hépatiques
- Élargissement du diamètre du tronc porte
- Visualisation de la veine para-ombilicale

Les critères doppler

- Dans le tronc porte :
 - Perte de la modulation
 - Diminution de la densité spectrale
 - Vitesse < 10 cm/s ou flux hépatofuge
 - Index de congestion > 0.1
- Dans l'artère hépatique :
 - Index de résistance > 0.75
- Dans les veines sus-hépatiques :
 - Flux monophasique

Résultats

Table 2

Value of Seven Gray-Scale US Morphologic Criteria for Diagnosis of HVOD

Gray-Scale Criteria	Patients without HVOD (n = 75)	Patients with HVOD (n = 25)	P Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Hepatomegaly	53	24	<10 ⁻²	96	29	31	96
Splenomegaly	30	21	<10 ⁻⁴	88	59	41	94
Gallbladder wall thickening greater than 6 mm	4	16	<10 ⁻⁴	64	95	80	89
Portal vein diameter greater than 8* or 12† mm	31	18	<10 ⁻²	72	59	37	86
Hepatic vein diameter less than 3 mm	5	16	<10 ⁻⁴	64	93	76	89
Ascites	1	18	<10 ⁻⁴	72	99	95	91
Visualization of paraumbilical vein	2	14	<10 ⁻⁴	56	97	88	87

Table 3

Value of Seven Doppler Criteria for Diagnosis of HVOD

Doppler Criteria	Patients without HVOD (n = 75)	Patients with HVOD (n = 25)	P Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Flow demodulation in portal vein	40	23	<10 ⁻³	92	47	37	95
Decrease in spectral density	25	21	<10 ⁻⁴	84	67	46	93
Reversed flow or Vmax* less than 10 cm/sec	5	13	<10 ⁻⁴	52	93	72	85
Portal vein CI 0.1 or greater	23	17	10 ⁻³	68	69	43	87
Hepatic artery RI 0.75 or greater	37	20	<10 ⁻²	83	49	35	90
Monophasic flow in the hepatic veins	18	16	<10 ⁻³	67	76	47	88
Flow recorded in paraumbilical vein	1	13	<10 ⁻⁴	52	99	93	86

Résultats

Statistical Comparison of Maximum Scores between Patients with and Those without HVOD

Score	Patients without HVOD (n = 75)	Patients with HVOD (n = 25)	P Value*
Gray-scale	1.6 ± 1.2	4.9 ± 1.6	<.0001
Doppler	1.7 ± 1.3	4.6 ± 1.7	<.0001
Total	3.1 ± 2.2	9.3 ± 3.4	<.0001

Place de l'échographie abdominale

Diagnostic au lit du malade

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Ascite
- Vésicule épaissie
- Flux portal ralenti ou inversé

Traitement : Defibrotide

DEFITELIO®

- AMM: traitement curatif de la MVO sévère, adulte/enfant
- 25 mg/kg/j, 4 perfusions/j, \geq 21 jours jusqu'à résolution

Efficacité du Defibrotide[®]

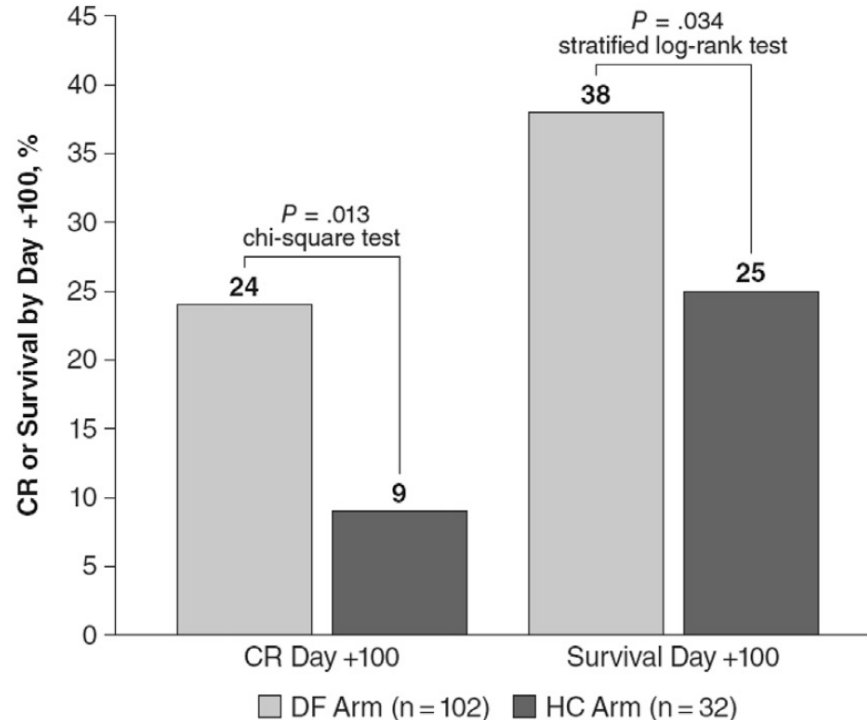
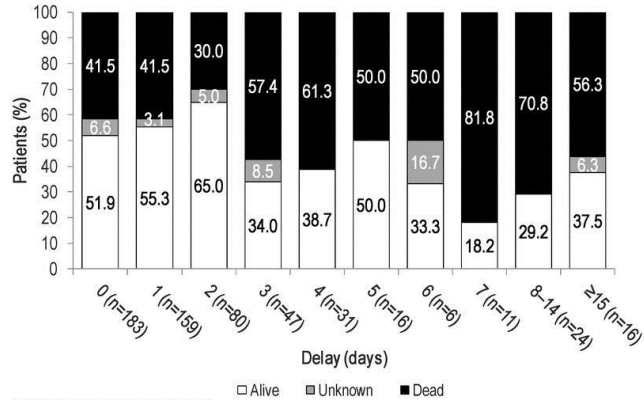


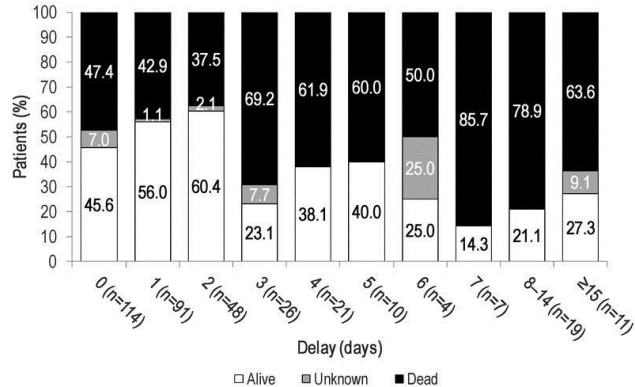
Figure. Day +100 Survival by Day of Dosing

VOD/SOS



$P < .001$ Cochran-Armitage test for trend

VOD/SOS with MOD



$P < .001$ Cochran-Armitage test for trend

Le délai d'instauration du Defibrotide® impacte sur la survie

Defibrotide

Prophylaxie ?

- Hors AMM
- Etude Phase III en cours



Merci pour votre
attention...

Des questions!