

Jeudi 5 novembre 2015 - de 9h à 17h

# Pathologie du sinusöide

Christophe Bureau  
Hôpital Purpan CHU Toulouse

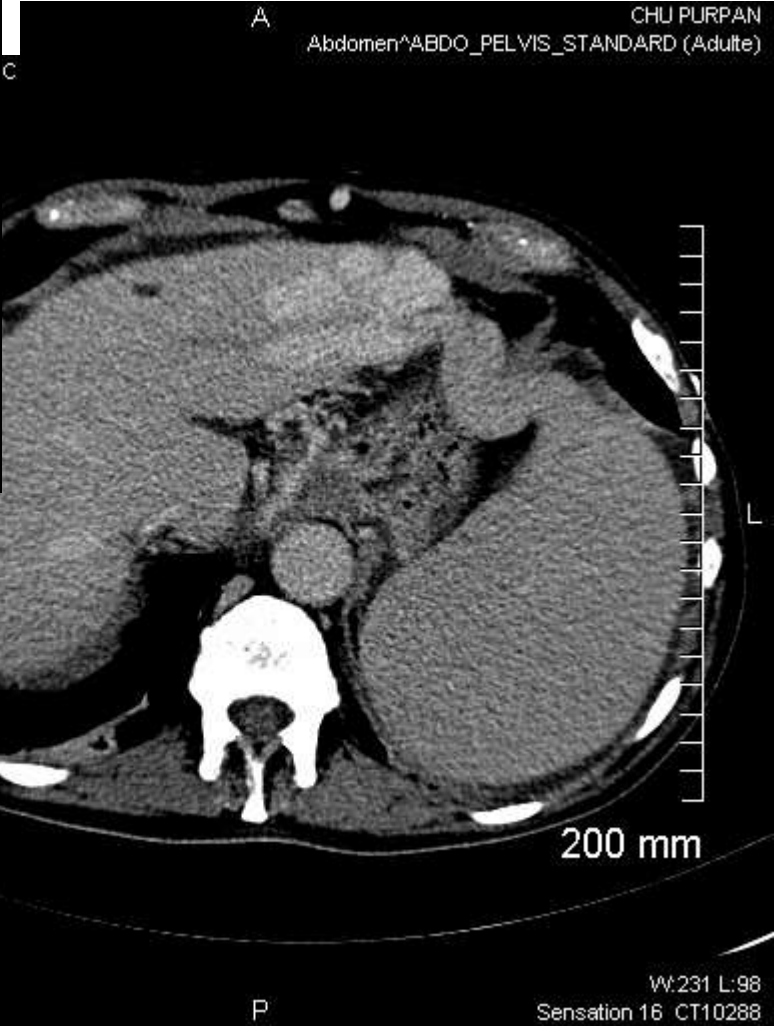
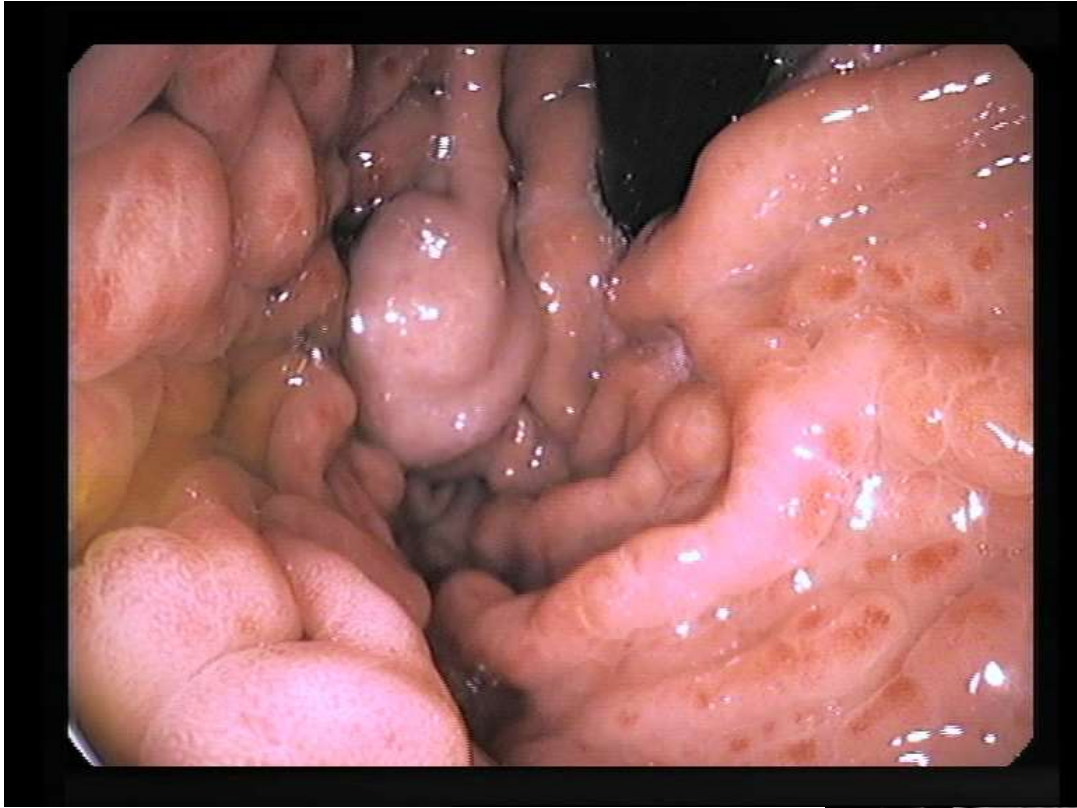
# Atteinte du sinusoiïde hépatique

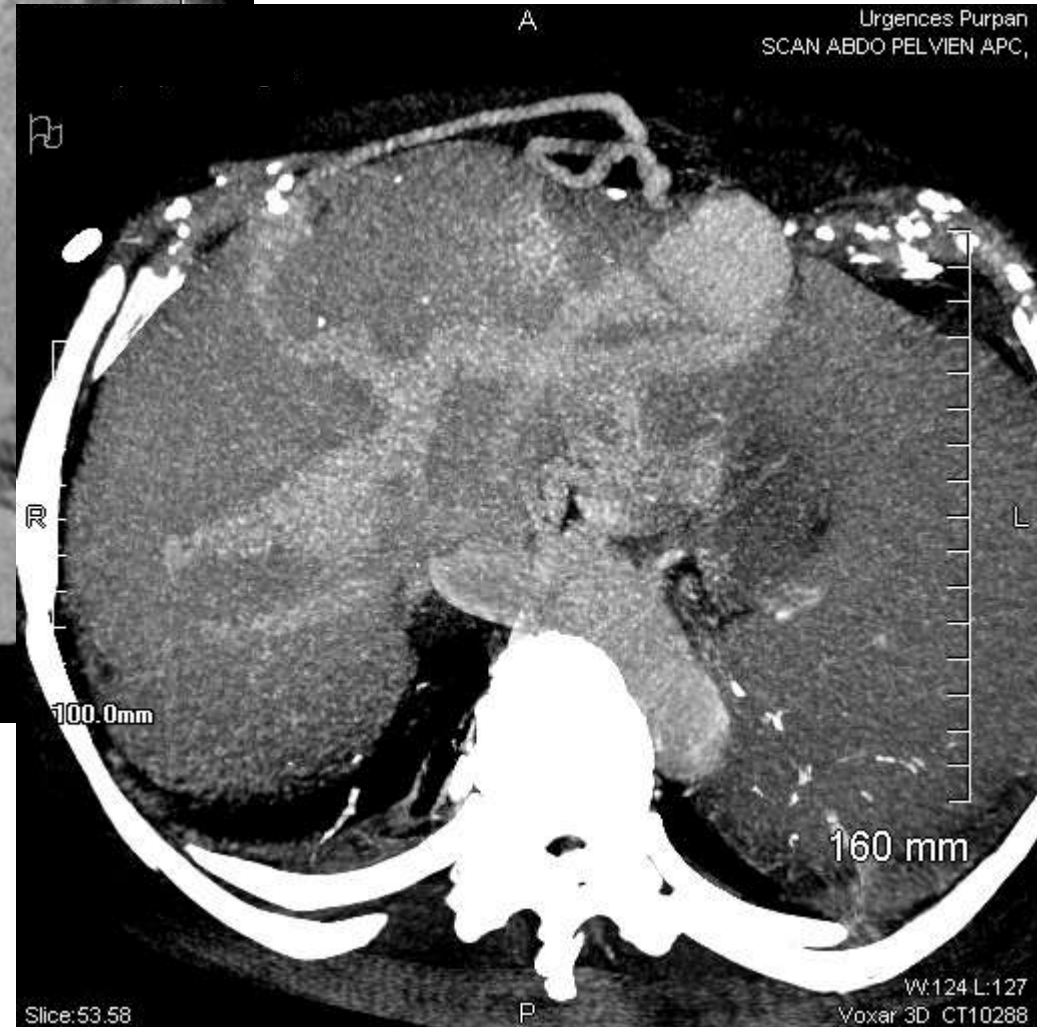
Capillarisation des sinusoiïdes

Atteinte de l'endothélium sinusoiïdal

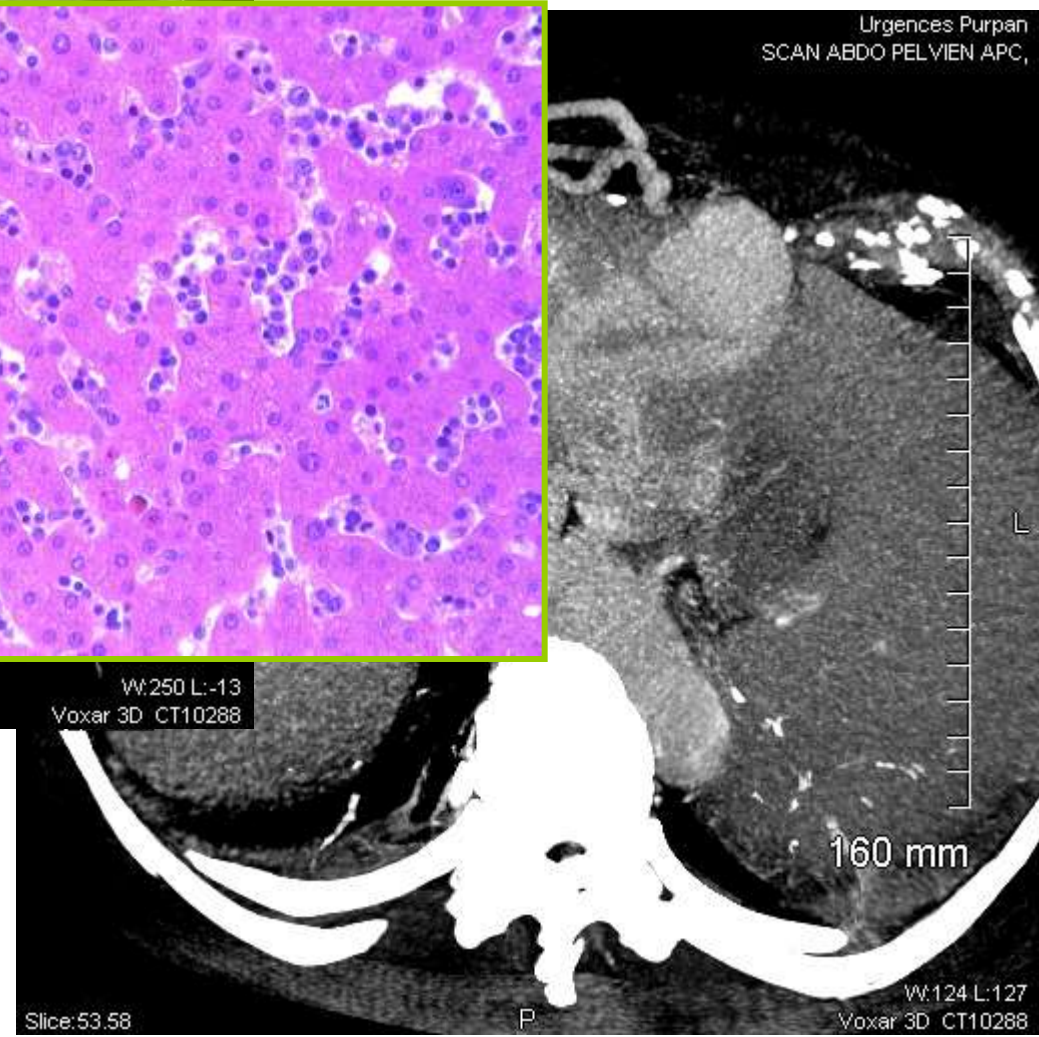
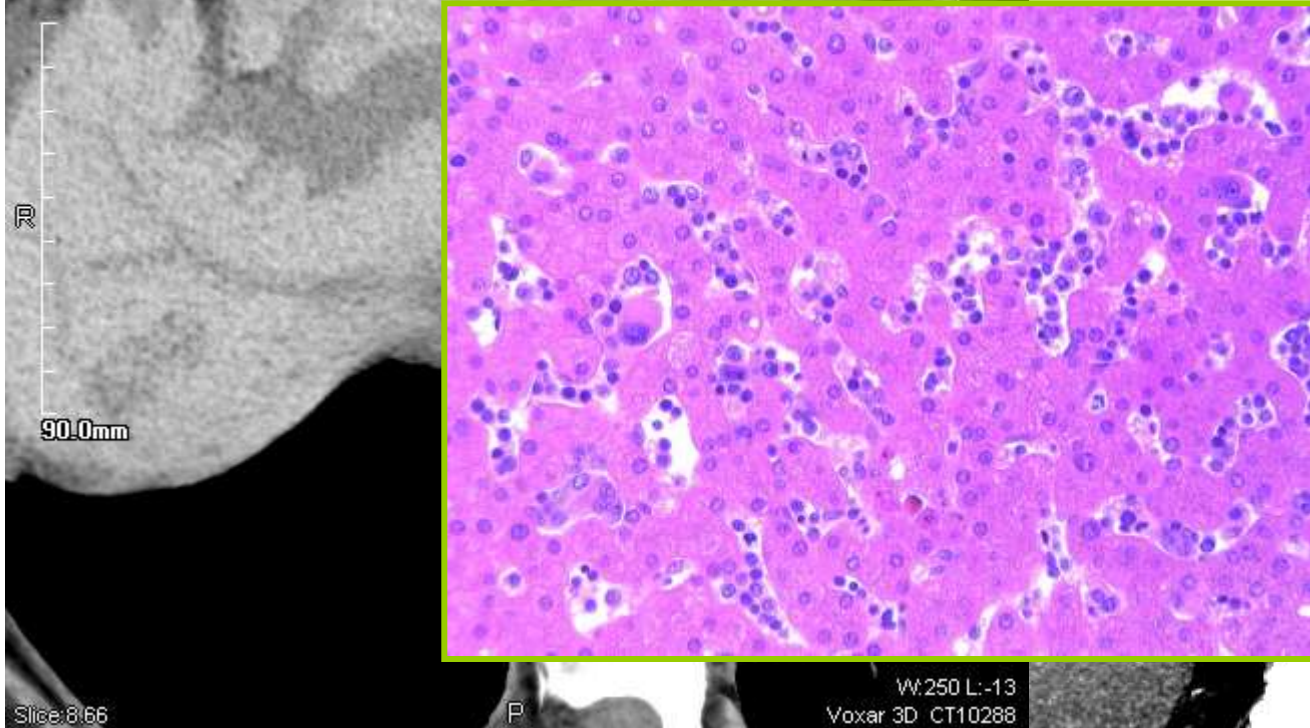
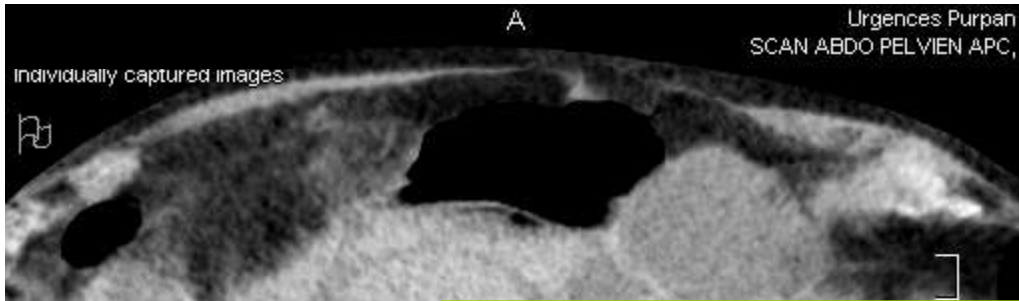
Dilatation des sinusoiïdes

Dépôts au niveau des sinusoiïdes

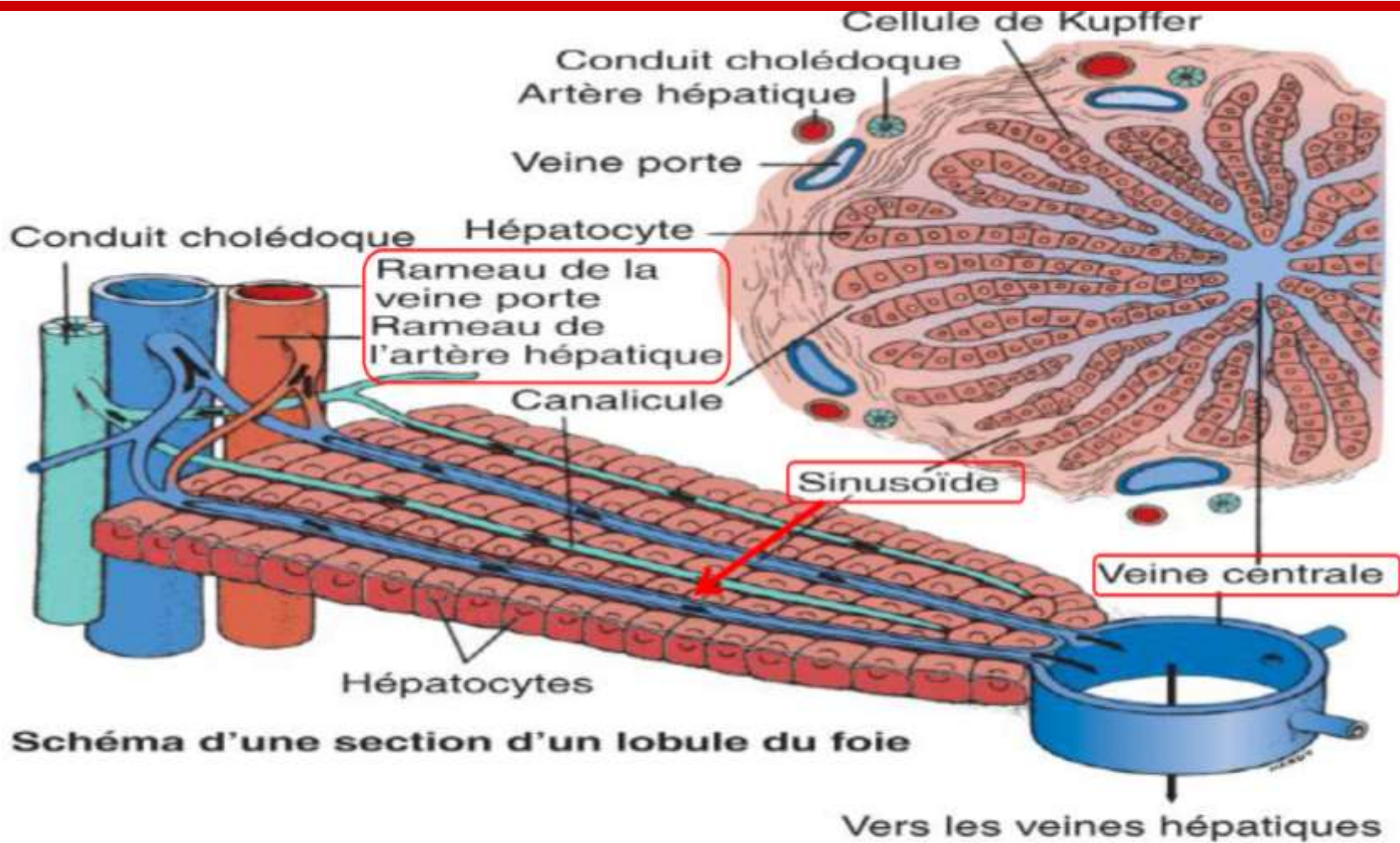








**« Toute HTP n' est pas une cirrhose »**



★ Bloc pré- sinusoïdal

★ Bloc i sinusoïdal

★ Bloc post- sinusoïdal

# Le sinusoïde et la région perisinusoïdale

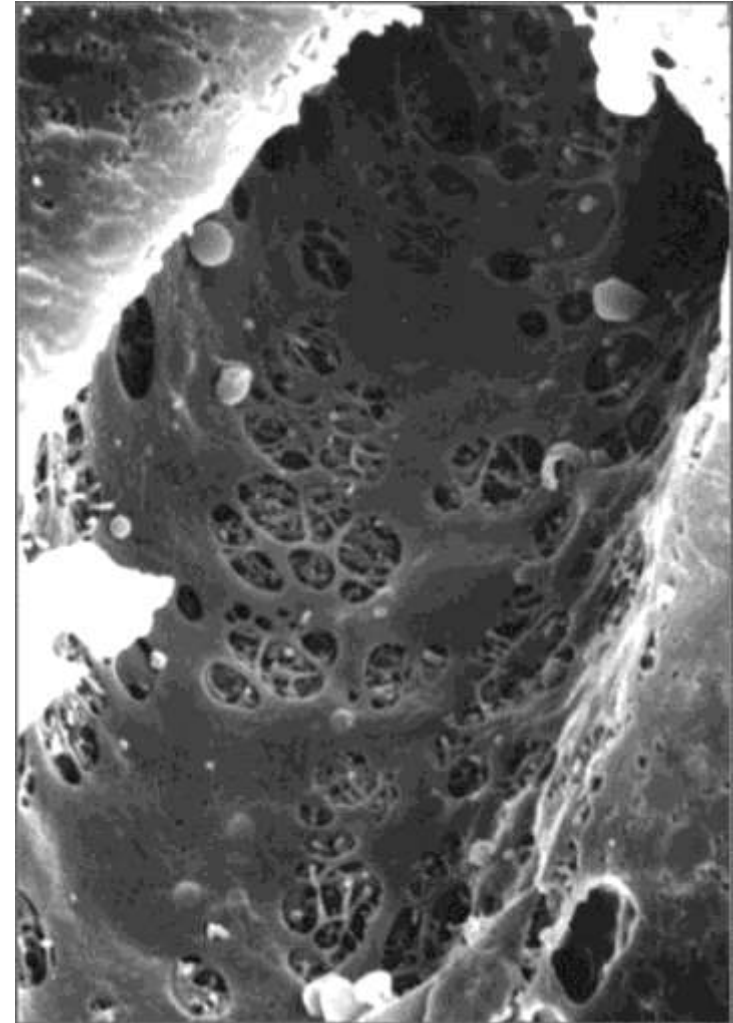
**Capillaire sinusoïde hépatique**

**#**

**Capillaire sanguin**

- Pores intra- et inter-cellulaires +++ (100 nm)
- Pas de membrane basale péri-capillaire :

→ fonction d' échange et  
d' oxygénation





# Atteinte du sinusoiïde hépatique

Capillarisation des sinusoiïdes

Atteinte de l'endothélium sinusoiïdal

Dilatation des sinusoiïdes

Dépôts au niveau des sinusoiïdes

# Capillarisation des sinusoides



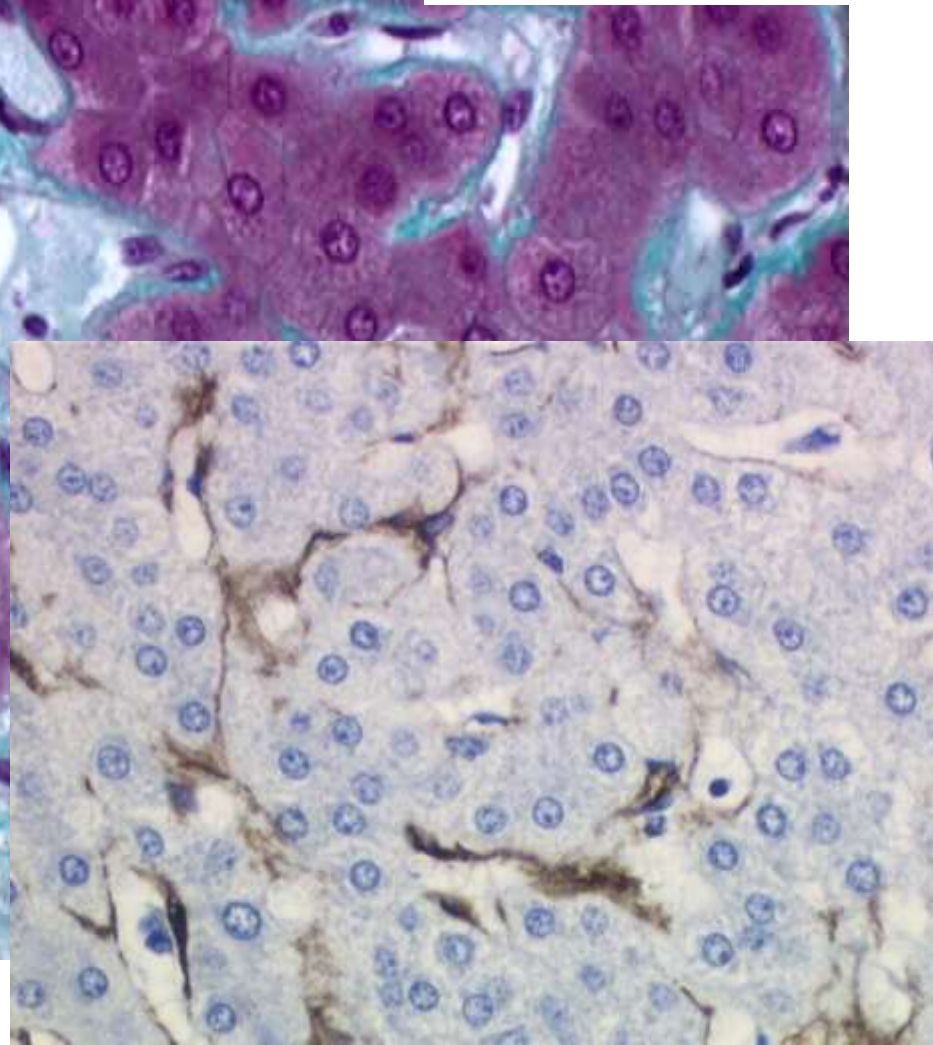
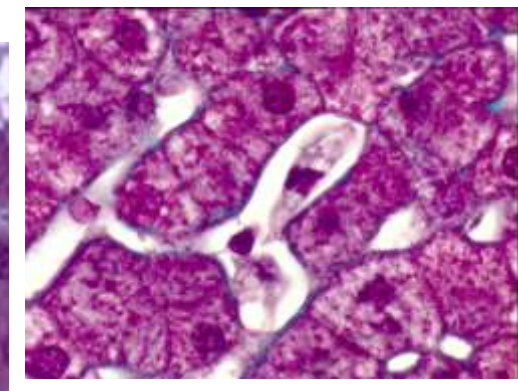
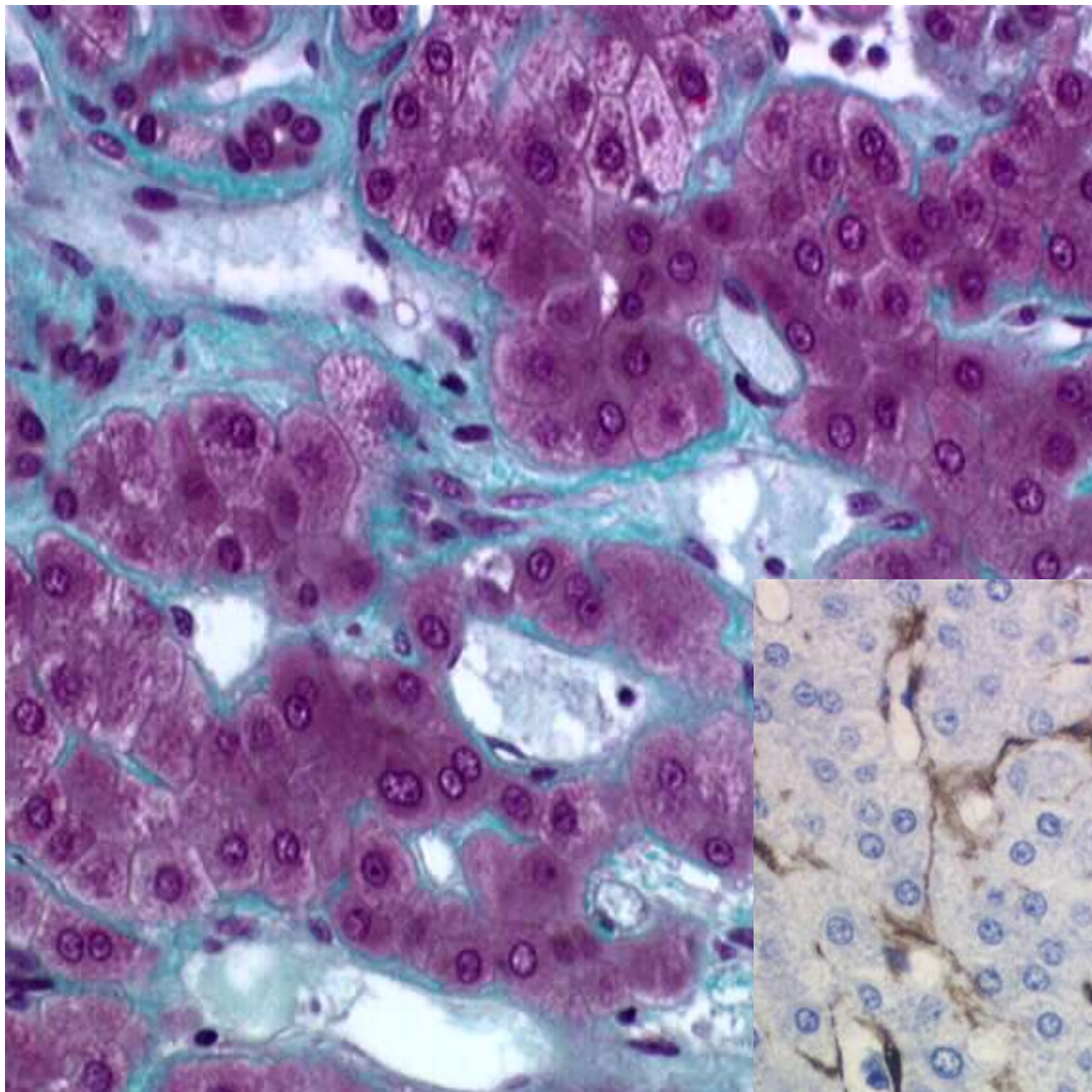
Modifications du microenvironnement (stress oxydant, cytokines...)

Endothelium fenêtré → Endothelium continu

Fibrose perisinusoidale et développement d'une membrane basale

C.E.F. → Myofibroblastes contractiles (pericytes)

**Capillaire sinusoidé hépatique → Capillaire sanguin**

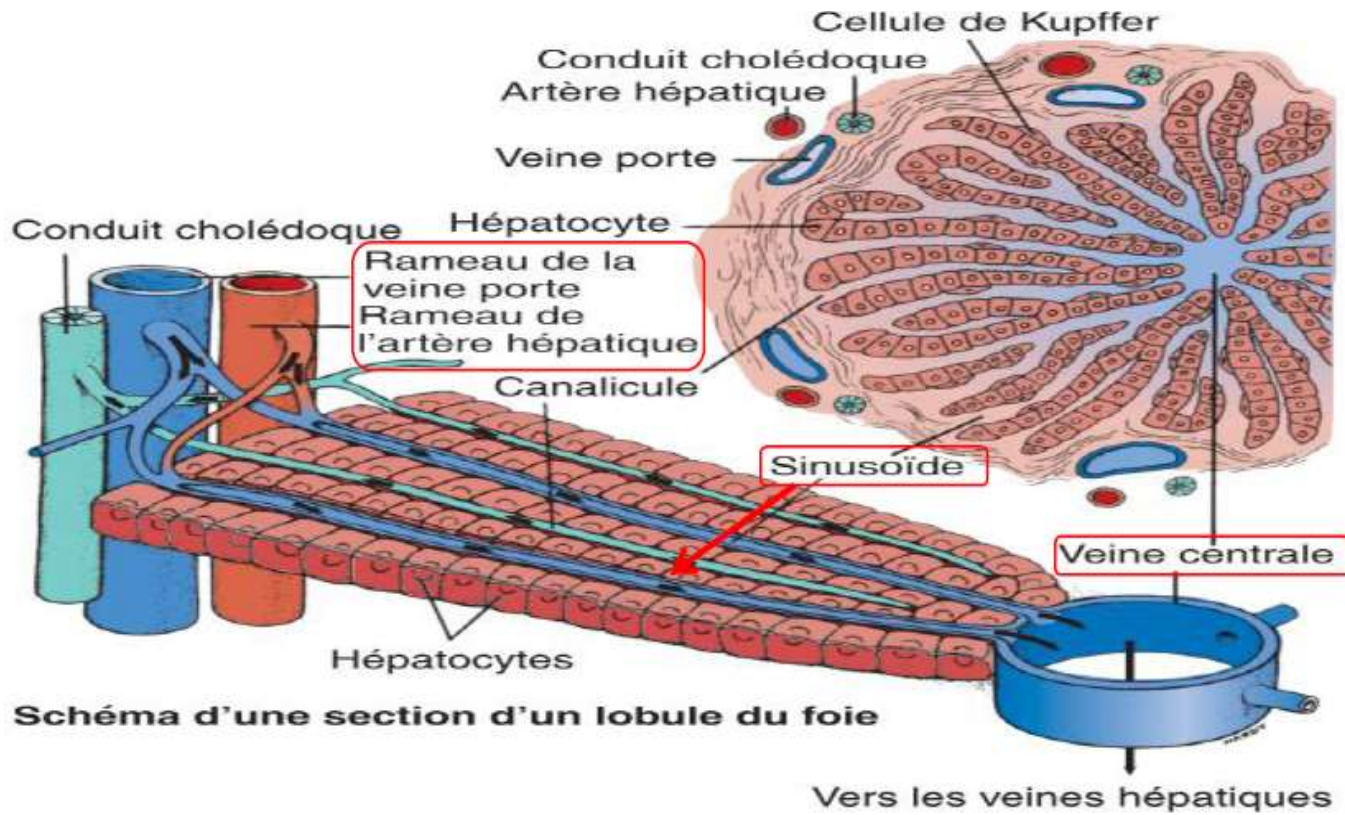




# Capillarisation des sinusoides

Conséquences :

- ↘ diffusion trans-endothéliale
- ↘ oxygénation des hépatocytes
- ↗ tonus vasculaire



★ Bloc pré- sinusoidal

★ Bloc i sinusoidal

★ Bloc post- sinusoidal

Pas d' ascite

Ascite riche en protides

Ascite pauvre en protide



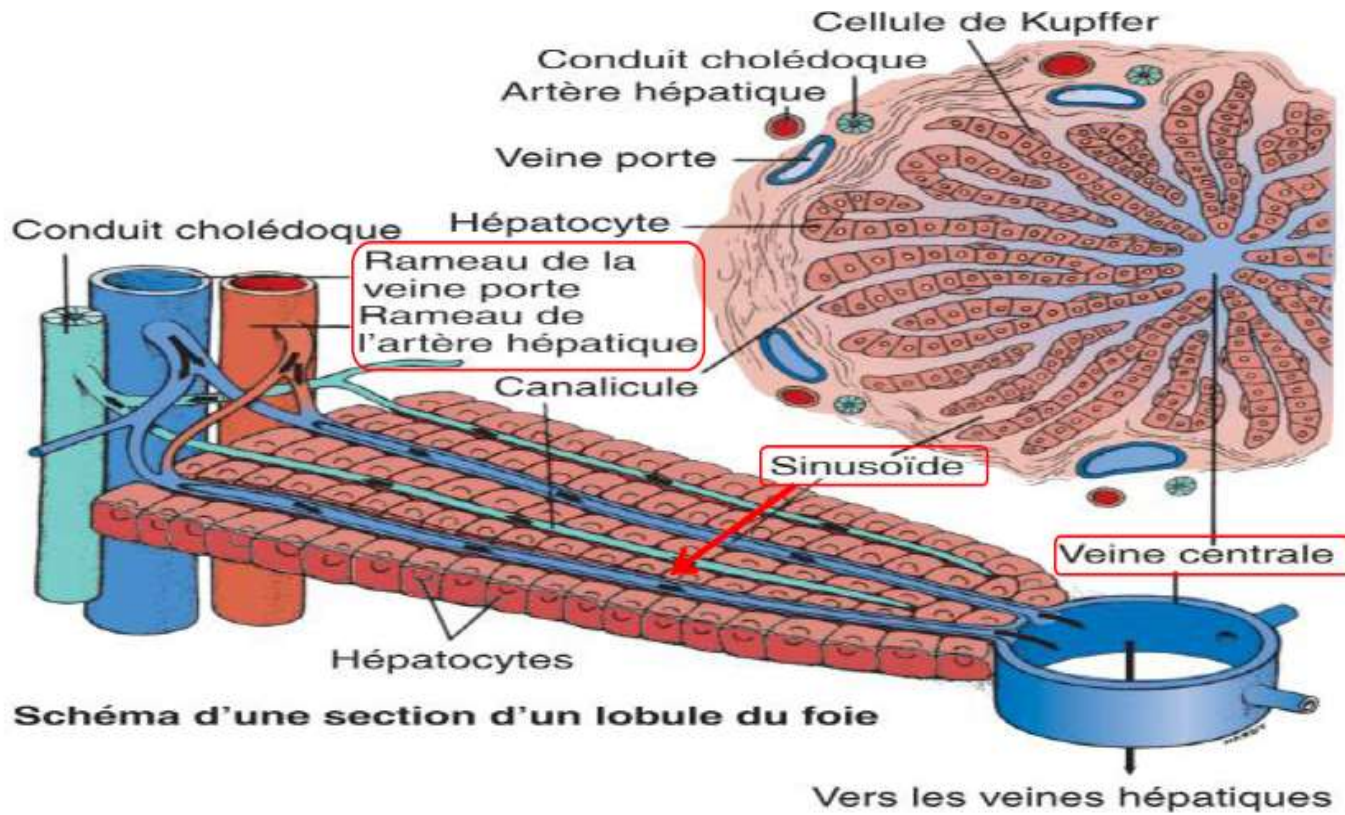


Schéma d'une section d'un lobule du foie

★ Bloc pré- sinusoidal

★ Bloc i sinusoidal

★ Bloc post- sinusoidal

- Bilharziose/Granulomatose
- Fibrose hépatique congénitale
- Veinopathie Portale Oblitérante

Syndrome d'Obstruction des Sinusoïdes

- Infiltration des sinusoides
- Hyperplasie Nodulaire Régénérative

# Atteinte du sinusoiïde hépatique

Capillarisation des sinusoiïdes

Atteinte de l'endothélium sinusoiïdal

SOS  
Autres HTPNC  
Pélioïse

Infiltration des sinusoiïdes

Dilatation des sinusoiïdes

# S O S

= syndrome d'obstruction des sinusoides

1905 : 1<sup>er</sup> cas décrit par un médecin Pragois : syphilis

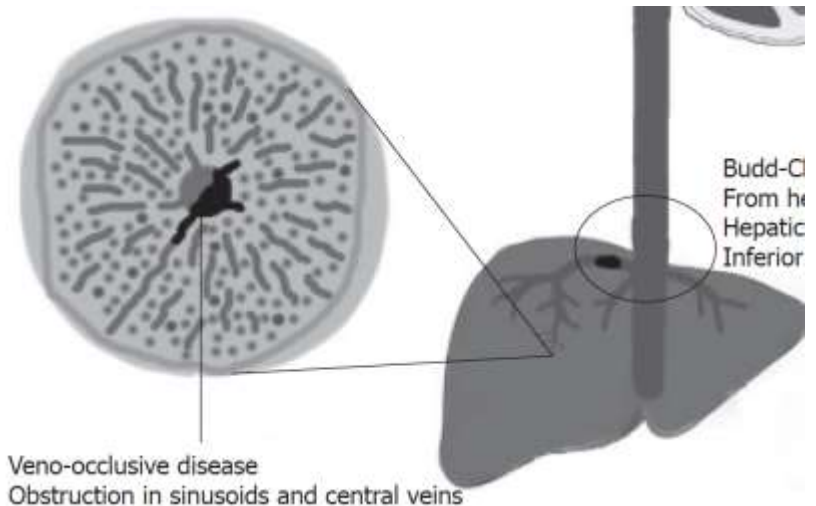
1954 : Jamaïcains empoisonnés aux alcaloïdes = *Maladie veino-occlusive*

1960 : Effets des radiations ionisantes

1970 : Greffe de moelle



House of Bob Marley 1945-1981



En 2002 : **SOS** car atteinte première des cellules endothéliales sinusoidales zone centrolobulaire

*Hes Am J Sci 1905*

*Bras et al. Arch Pathol 1954*

*DeLeve et al. Semin Liver Dis 2002*

# S O S

## Forme classique (ancienne MVO)

3 semaines après transplantation cellule souches

Hépatomégalie congestive avec hépatalgie 80%

Prise de poids/ rétention hydro-sodée 40%

Puis ictère

↗ des transaminases et des PAL

13 % des Greffes cellules souches actuellement

S O S

## Diagnostic différentiel

GVH aiguë

Hépatite virales (Herpes, réinfection virale B)

Hépatites toxiques

Infiltration tumorale

Infections fongiques

Budd Chiari



# S O S

## Diagnostic

Echo-Doppler hépatique

Biopsie hépatique +++

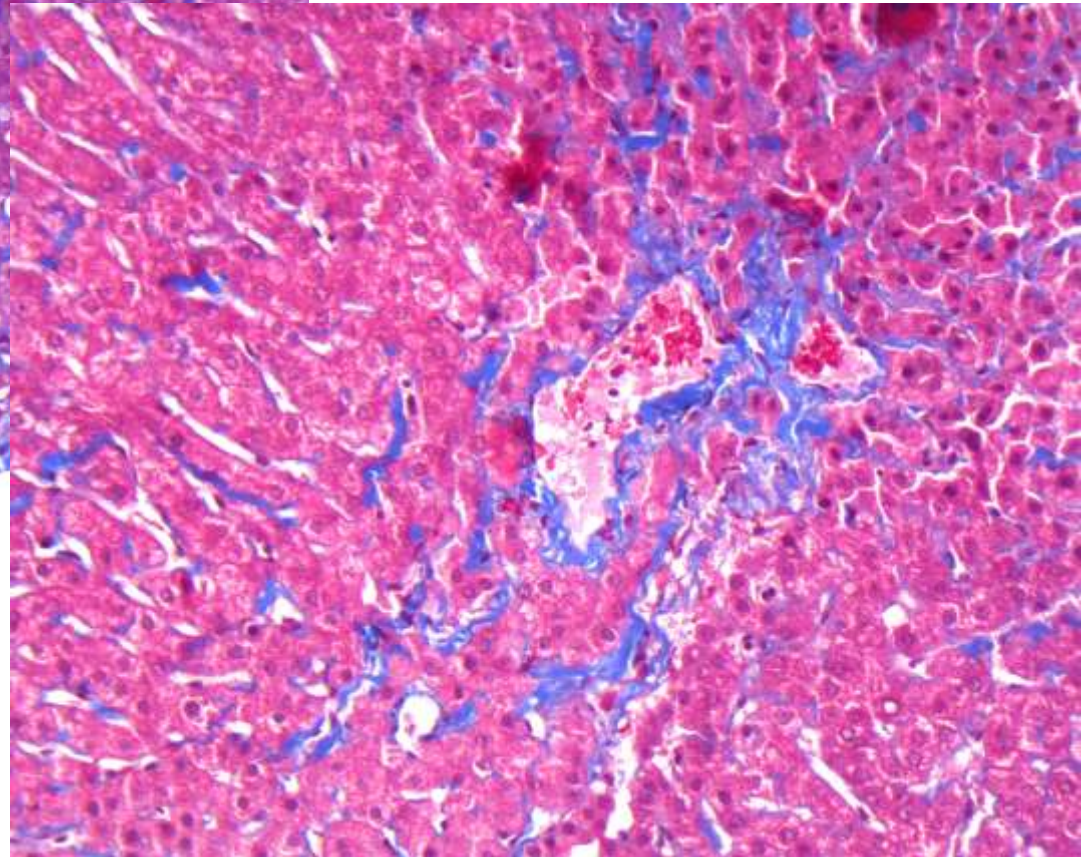
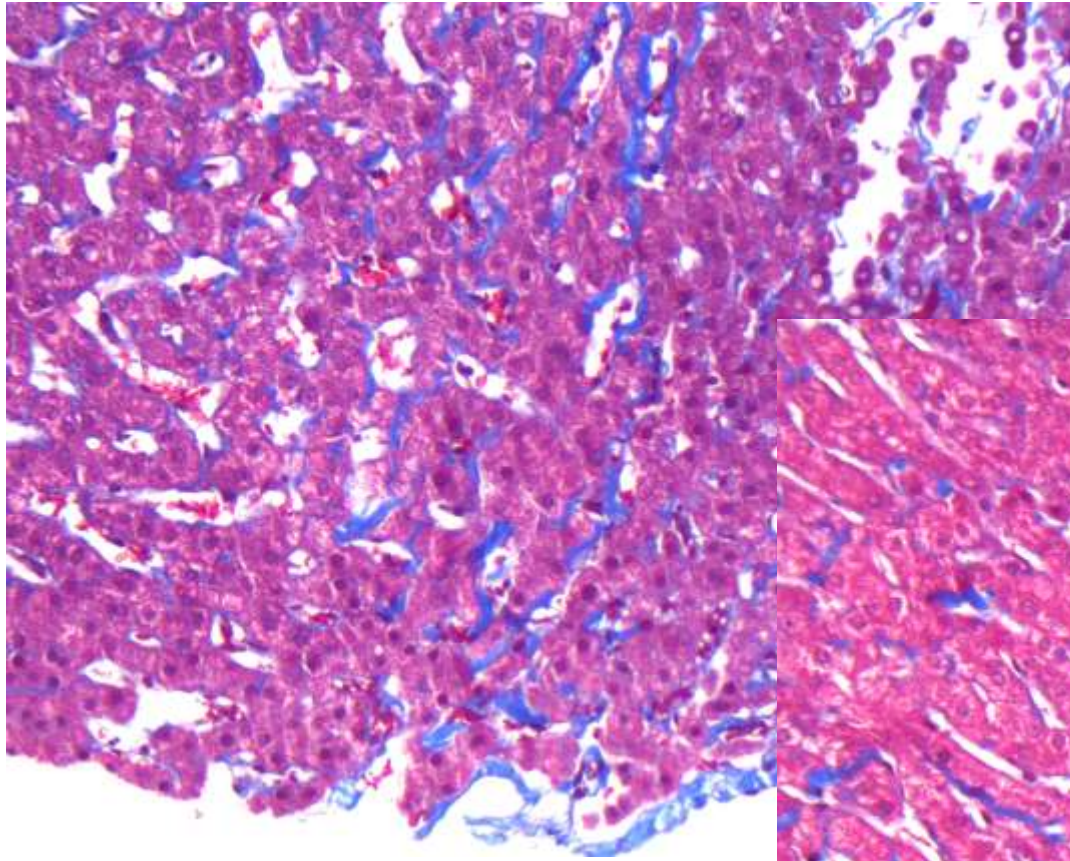
Épaississement de la paroi des veines centrolobulaires

Rétrécissement de la lumière

Fibrose sinusoidale

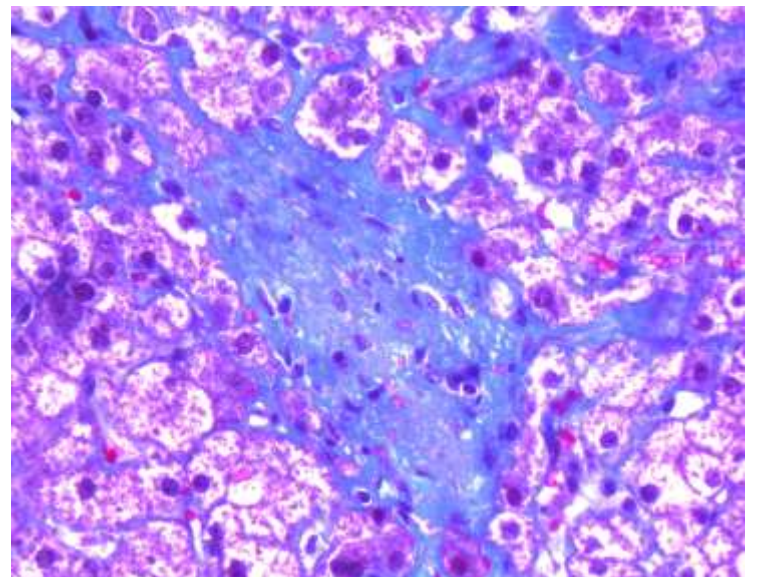
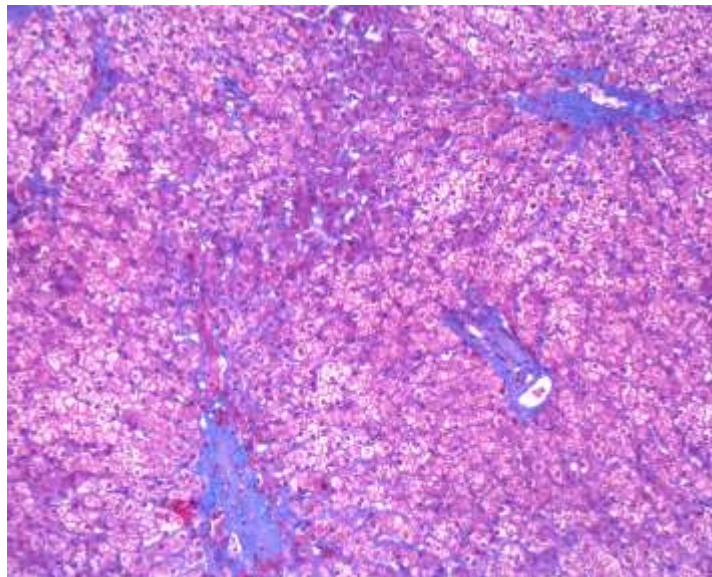
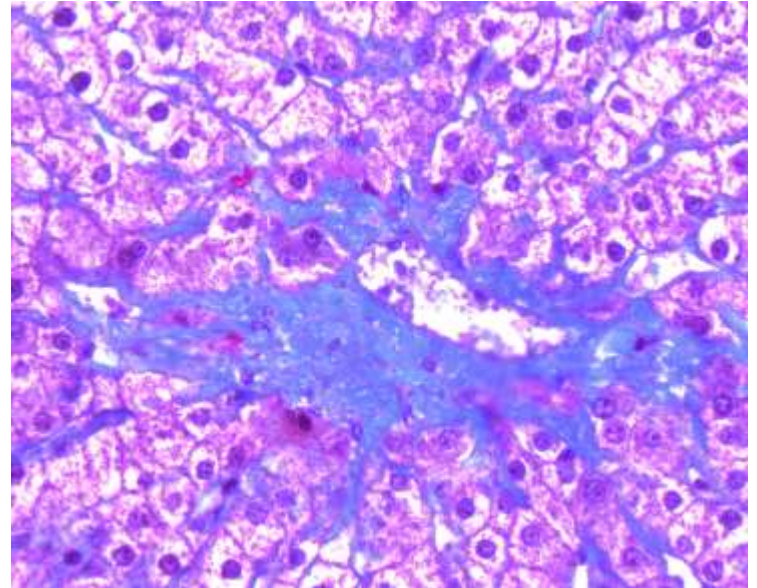
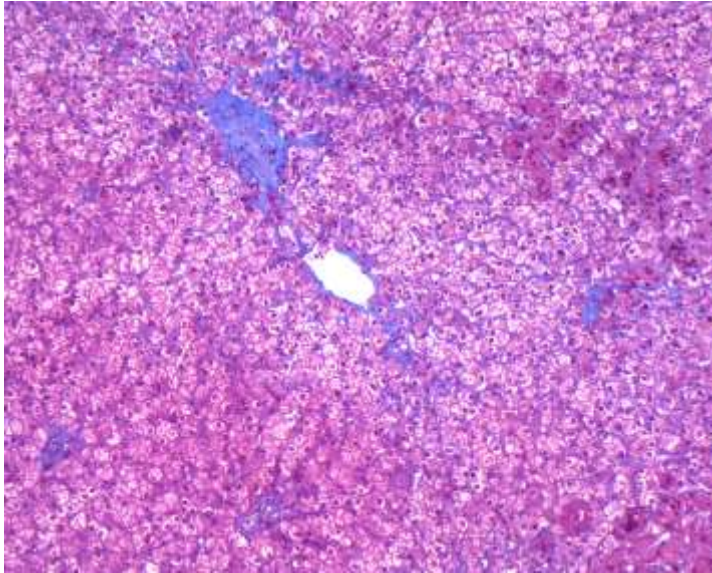
Pélioïse - Dilatation sinusoidale - HNR

S O S



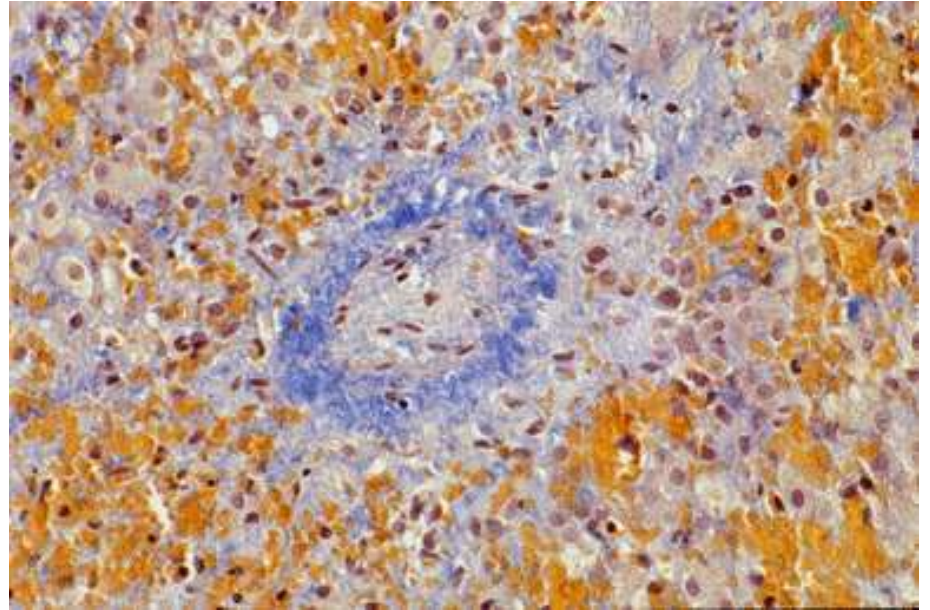
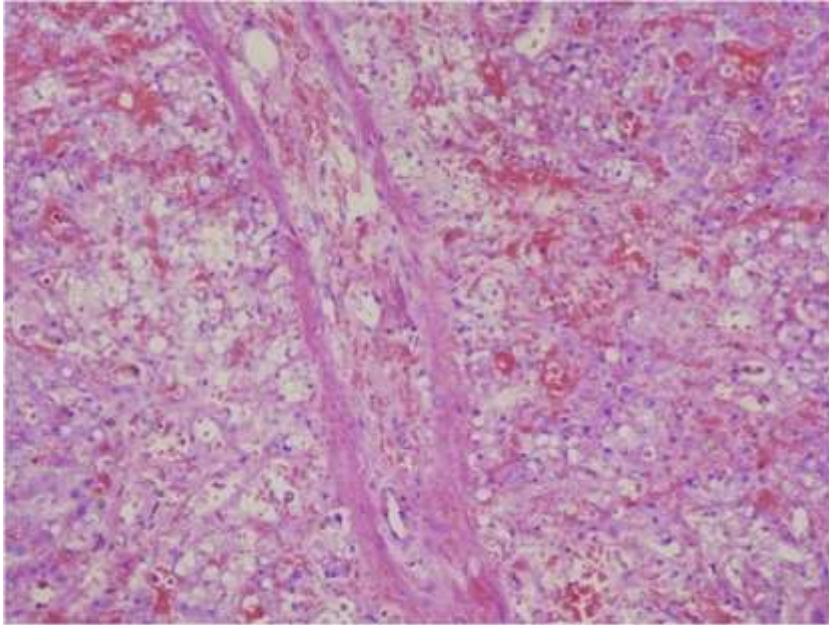


# S O S





# S O S



- Obstruction des veines centro-lobulaires
- Obstruction des veines centro-lobulaires + atteinte sinusoidale
- MVO après Greffe de moelle: atteinte sinusoidale >> atteinte VCL
- SOS = Atteinte sinusoidale (incluant la MVO)

# S O S

## Mécanismes

Atteinte toxique des C.E.S.



Gonflement et détachement des C.E.S.



Congestion / Passage des hématies dans l'espace de Disse



Nécrose des hépatocytes



Obstruction par hématies et débris cellulaire, coagulation



Hépatopathie « congestive »



Résolution possible, fibrose perisinusoïdale CL, régénération, HNR



# S O S

## Mécanismes

Toxicité sélective des drogues pour les cellules endothéliales  
sinusoïdales >> hépatocytaire

Exposition à fortes concentrations des drogues absorbées par  
voie digestive

Métabolisme de certaines drogues par les C.E.S. (Cyt P-450)

Déplétion des C.E.S en glutathion, NO et augmentation de MMP9

S O S

## Pronostic

Risque d'ascite réfractaire = mauvais pronostic

Risque d'insuffisance hépatocellulaire

Risque de syndrome hépato rénal

# S O S

## Traitement

**Préventif +++:** éviter cyclophosphamide et adapter busulfan - pas de radiothérapie totale

**Symptomatique +++**

Régime sans sel, diurétiques, paracentèses, stop hépatotoxiques.

**70-80% de guérison spontanée**

**Curatif :** Défibrotide

# S O S

## Traitement

Defibrotide is suggested at a dose of 6.25 mg/kg intravenously four times daily for the prevention of VOD (SOS) in adults undergoing allogeneic stem cell transplantation with the following risk factors: pre-existing hepatic disease, second myeloablative transplant, allogeneic transplant for leukaemia beyond second relapse, conditioning with busulfan-containing regimens, prior treatment with gemtuzumab ozogamicin, diagnosis of primary haemophagocytic lymphohistiocytosis, adrenoleucodystrophy or osteopetrosis (2B).

**Préventif +++:** éviter cyclophosphamide et adapter busulfan - pas de radiothérapie totale

**Symptomatique +++**

Régime sans sel, diurétiques, paracentèses, stop hépatotoxiques.

**70-80% de guérison spontanée**

**Curatif :** Défibrotide

- Defibrotide is recommended in the treatment of VOD (SOS) in adults and children (1B).

# S O S

## Autres causes

- **Oxaliplatine**: jusqu' à 70 % de lésions histologiques: tableau de cholestase souvent - toute ascite ≠ carcinose !!!
- **Toxiques**: Alcaloïdes de la pyrrozilidine (> 6000 plantes), actinomycine D, 6-thioguanine, mephalan, azathioprine, mitomycine, Opg, Dacarbazine, Gemtuzumab,
- **Greffe de foie**: toute ascite ≠ récursive de cirrhose
- Greffe de rein
- Radiothérapie



# H N R

## Physiopathologie

1. Anomalie portale  
± dilatation, fibrose sinusoidale

2. Lésion de l'endothélium du sinusoiide

Redistribution du flux  
sanguin hépatique



Atrophie des zones  
hypo-perfusées  
Hypertrophie des zones  
normo-perfusées

# H N R

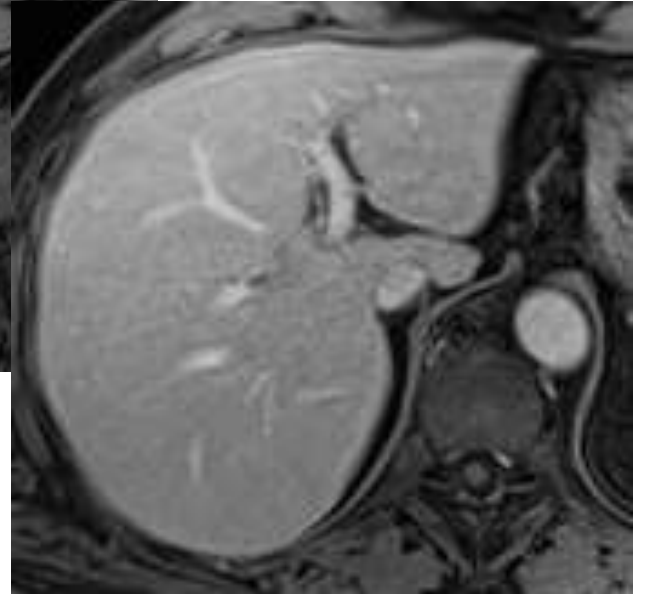
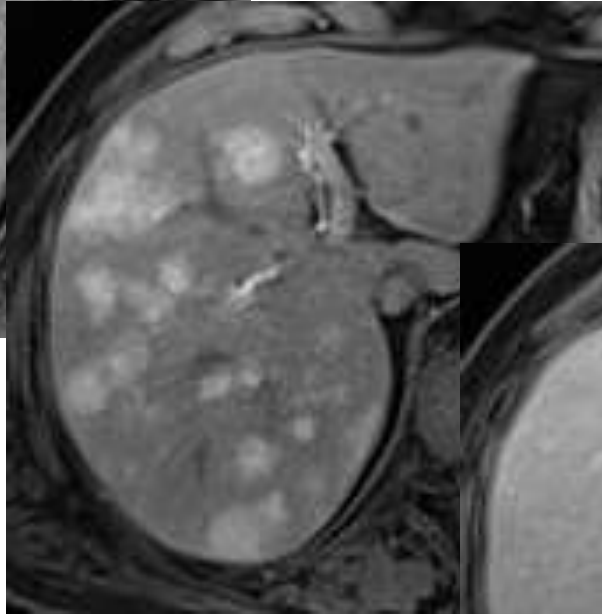
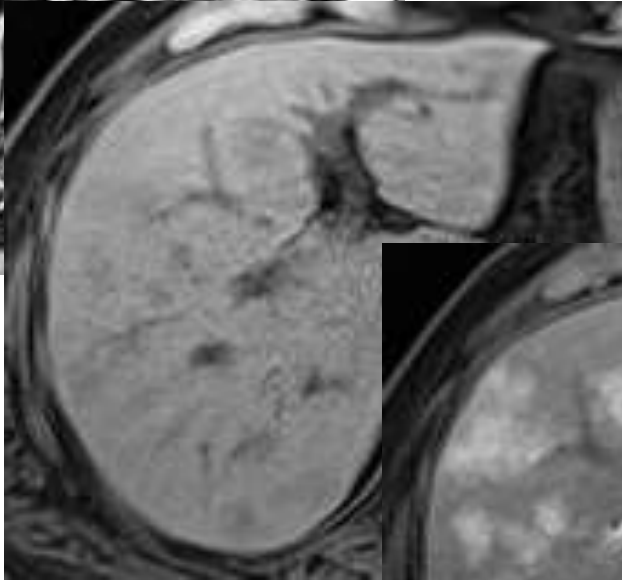
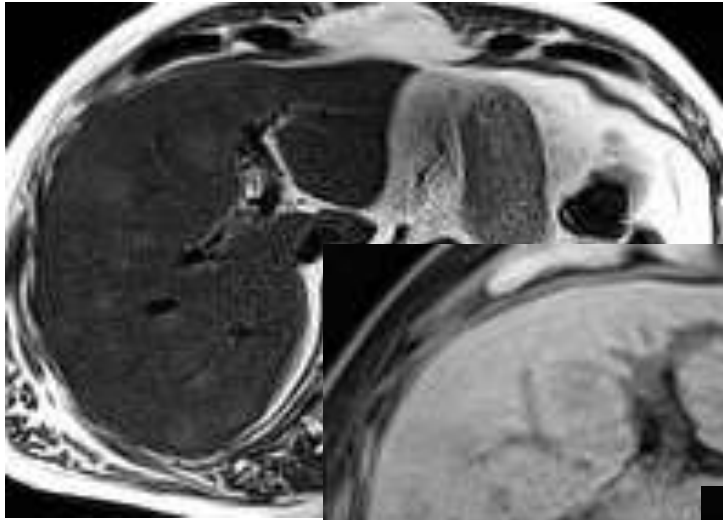
## Causes

1. **Maladies Inflammatoires chroniques:** MICI, LED, PR, Sclérodermie, granulomatoses ...
2. **Toxiques:** Aza, 6- MP, 6TG, cyclophosphamide, antirétroviraux, oxaliplatine...
3. **Hématologiques:** SMP, SLP, SAPL, thrombopathies et déficits immunitaires, ...

# H N R

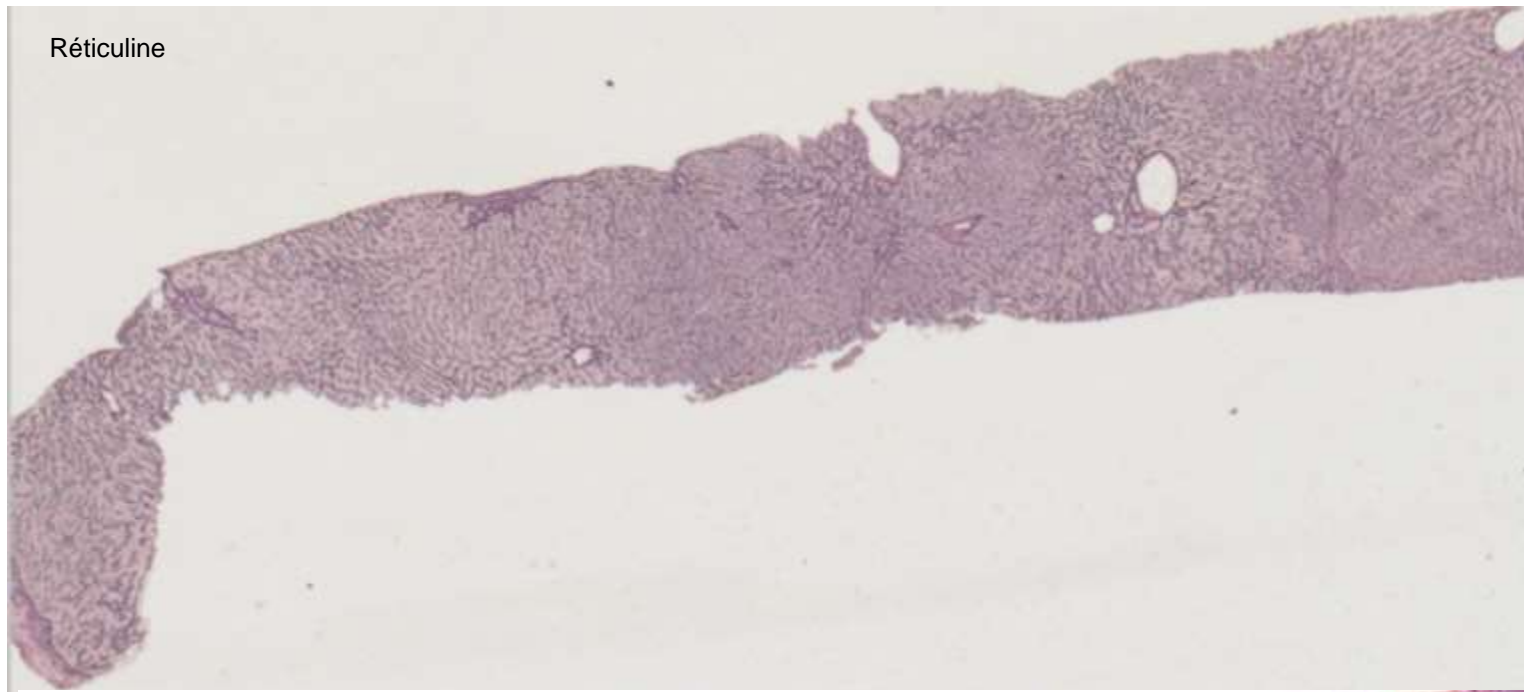
## Diagnostic

Nodulation diffuse et irrégulière du parenchyme hépatique,  
SANS FIBROSE annulaire ou septale,

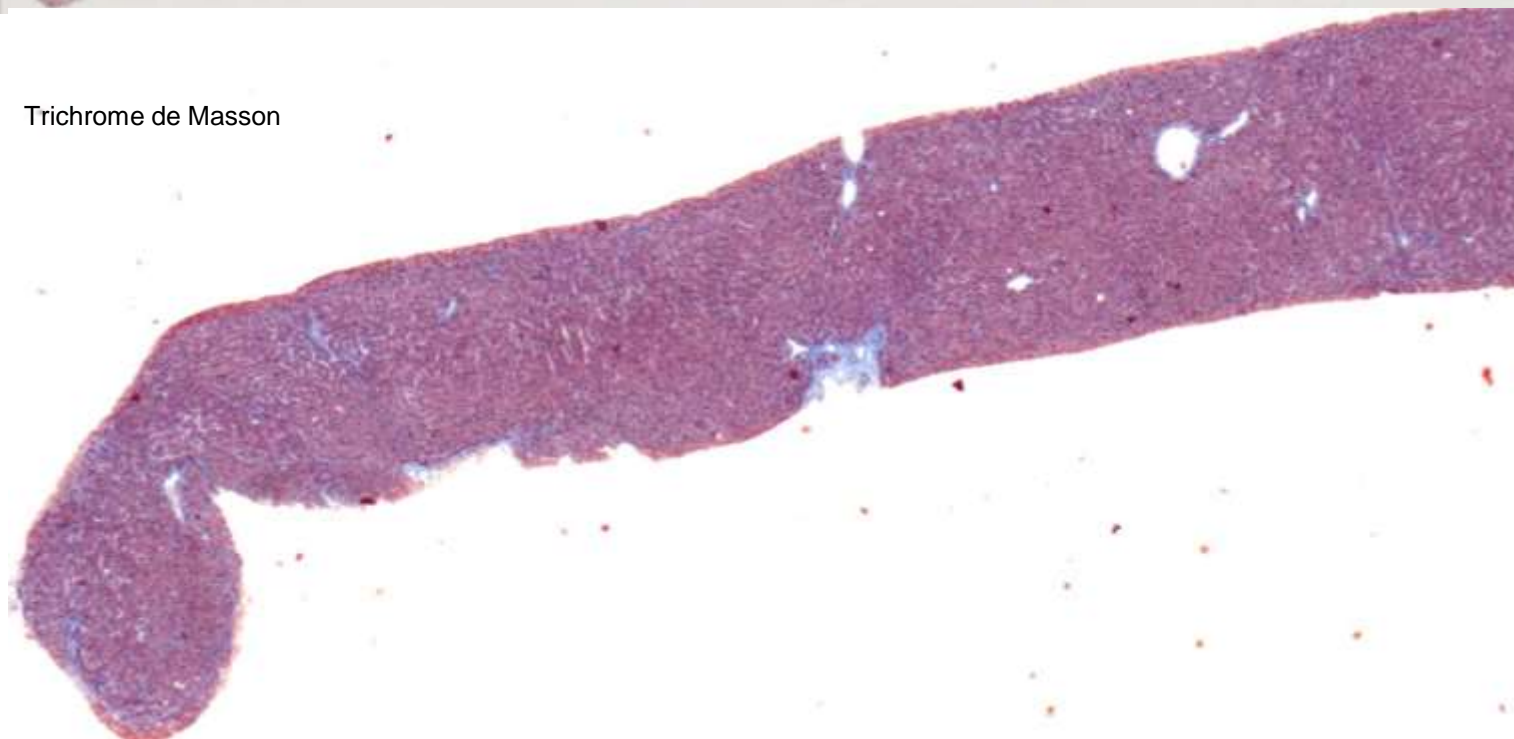




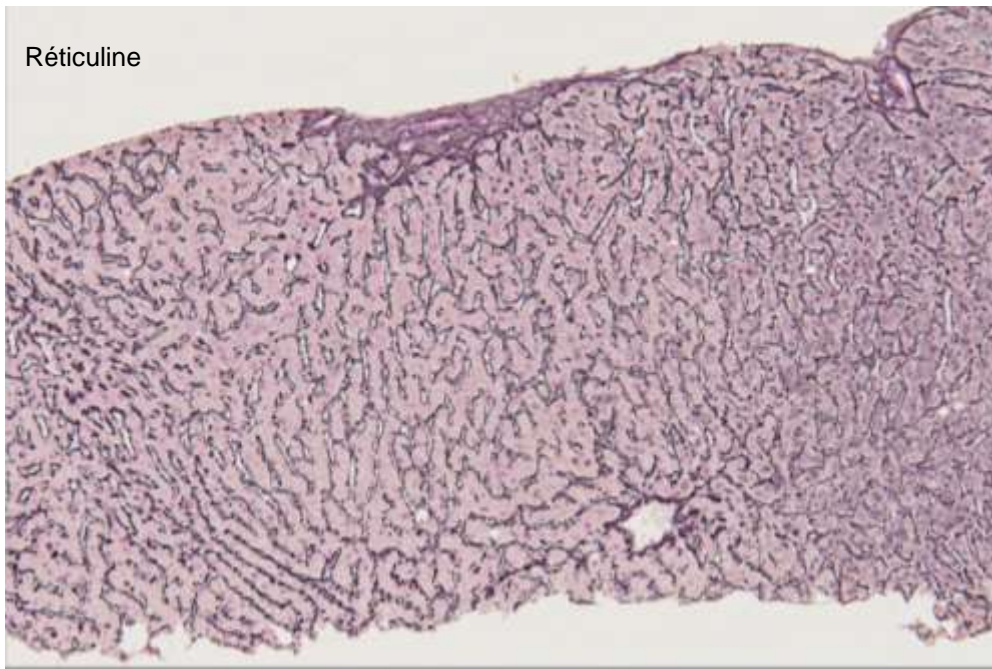
Réticuline



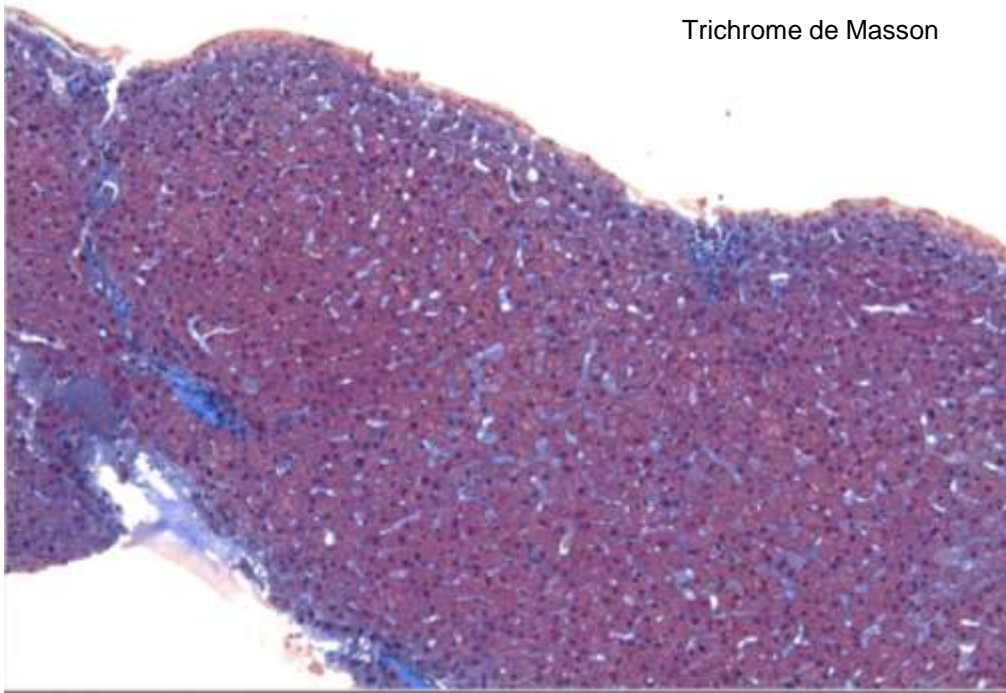
Trichrome de Masson



Réticuline



Trichrome de Masson

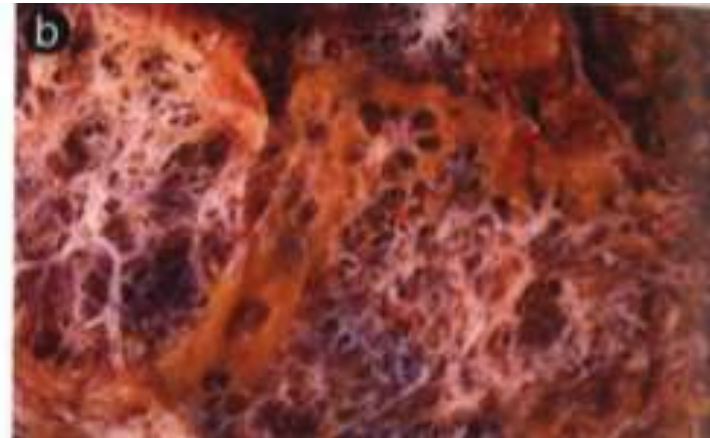
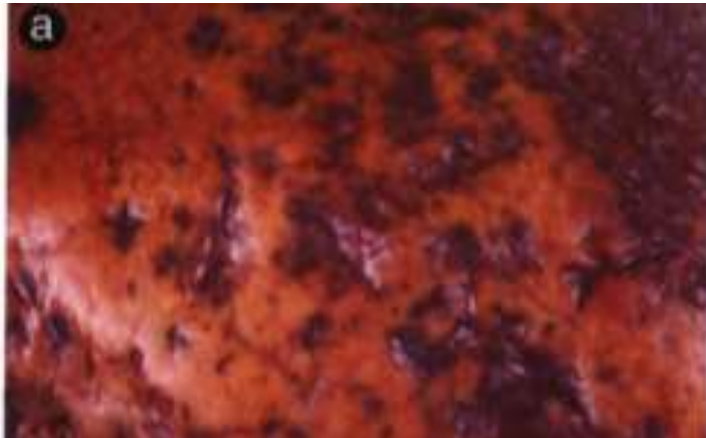


# Pélioïse

Maladie rare ?

Rate, ganglions

Distension kystique, focale, non systématisée des sinusoides,  
de taille variable (F. macroscopique ou microscopique)



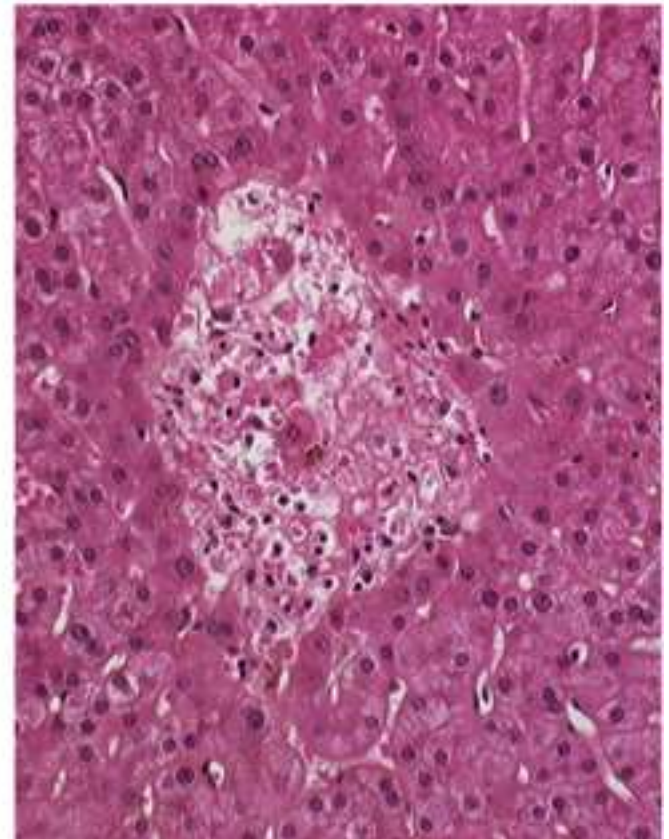
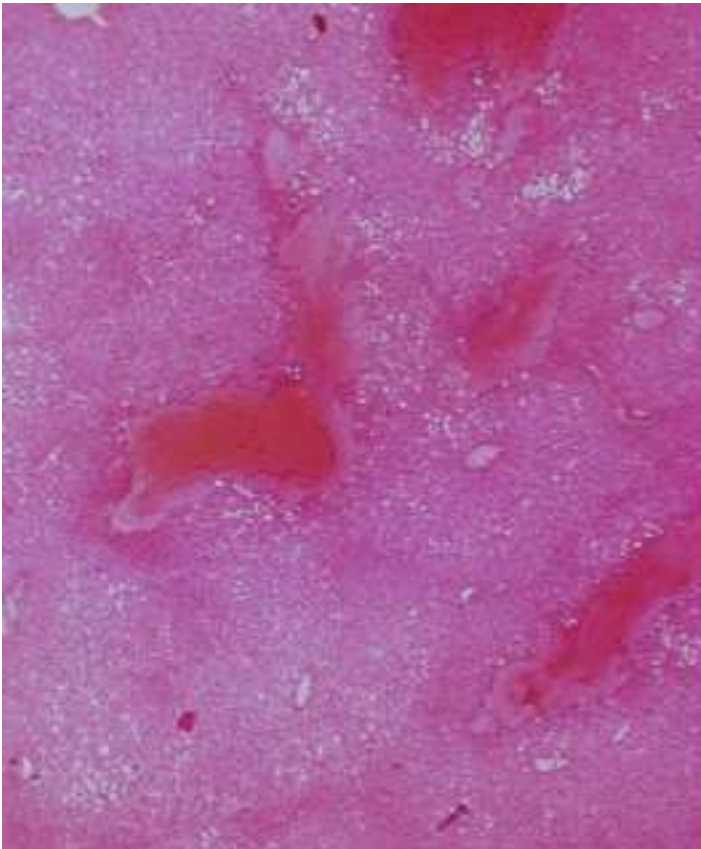
Description originale chez patients traités par androgènes et tuberculeux



# Pélioze hépatique

Destruction initiale de la barrière endothéliale

Contenu: hématie  $\pm$  fibrine  $\pm$  débris



# Péliose hépatique

- Agents Toxiques :
  - Azathioprine, oxaliplatine, 6-thioguanine, .....
  - Stéroïdes anabolisants, Og, corticostéroïdes, Vitamine A,
- Tumeurs solides, leucémies et état cachectique
- Agents Infectieux : VIH, Tuberculose, lèpre, Angiomatose bacillaire (*Rochalimaea henselae*), Mal des griffes du chat



# Atteinte du sinusoiïde hépatique

Capillarisation des sinusoiïdes

Atteinte de l'endothélium sinusoiïdal

**Dilatation des sinusoiïdes**

Dépôts au niveau des sinusoiïdes

# Dilatation sinusoidale

↗ calibre sinusoidal

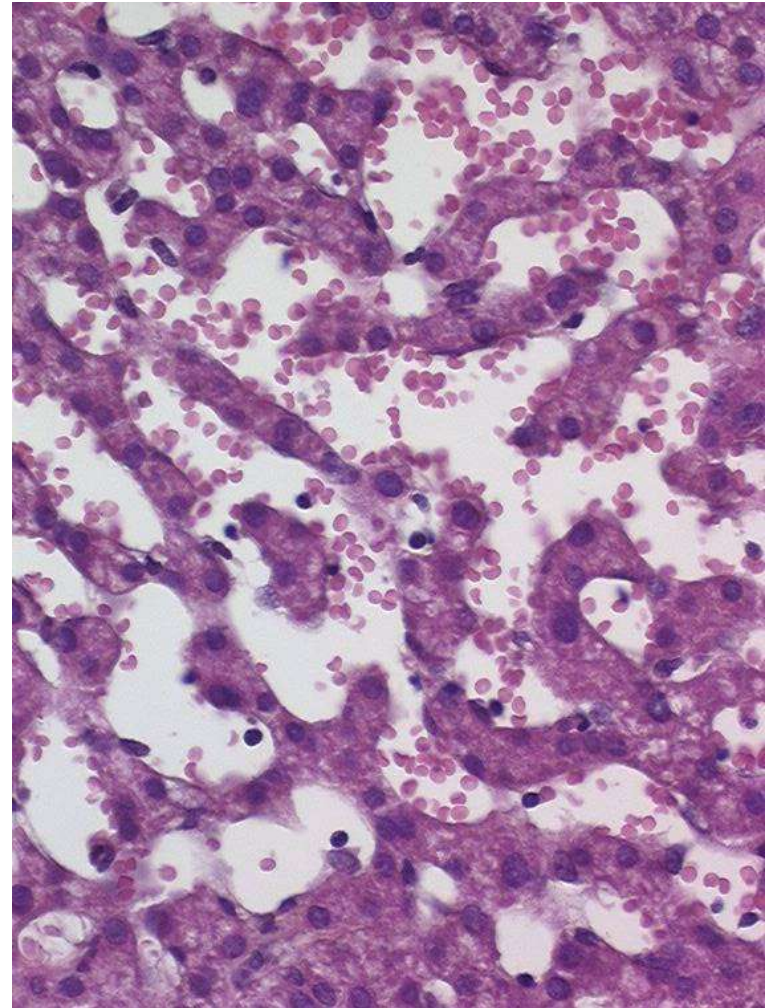
Pas d'atteinte de l'endothelium

± hématies (congestion)

Atrophie hépatocyttaire

Topographie zonale / azonale

(étiologie)



# Dilatation sinusoidale



# Dilatation sinusoidale

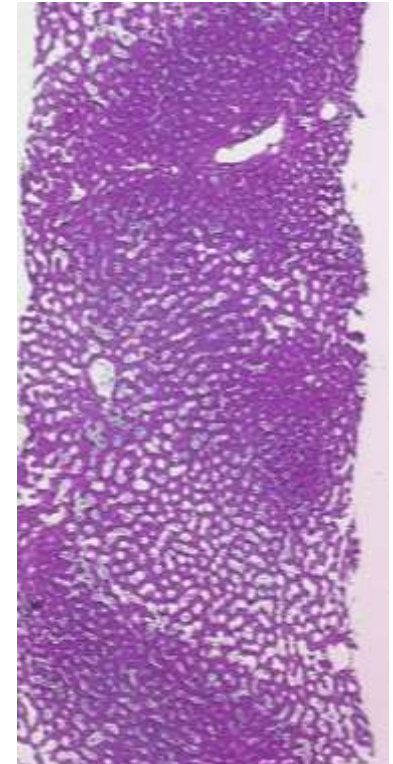
Centro-lobulaire: Obstacle circulation sus-hépatique:

Cardiopathie congestive

Pericardite chronique constrictive

Sd de Budd-Chiari

Imurel Vit A





# Dilatation sinusoidale

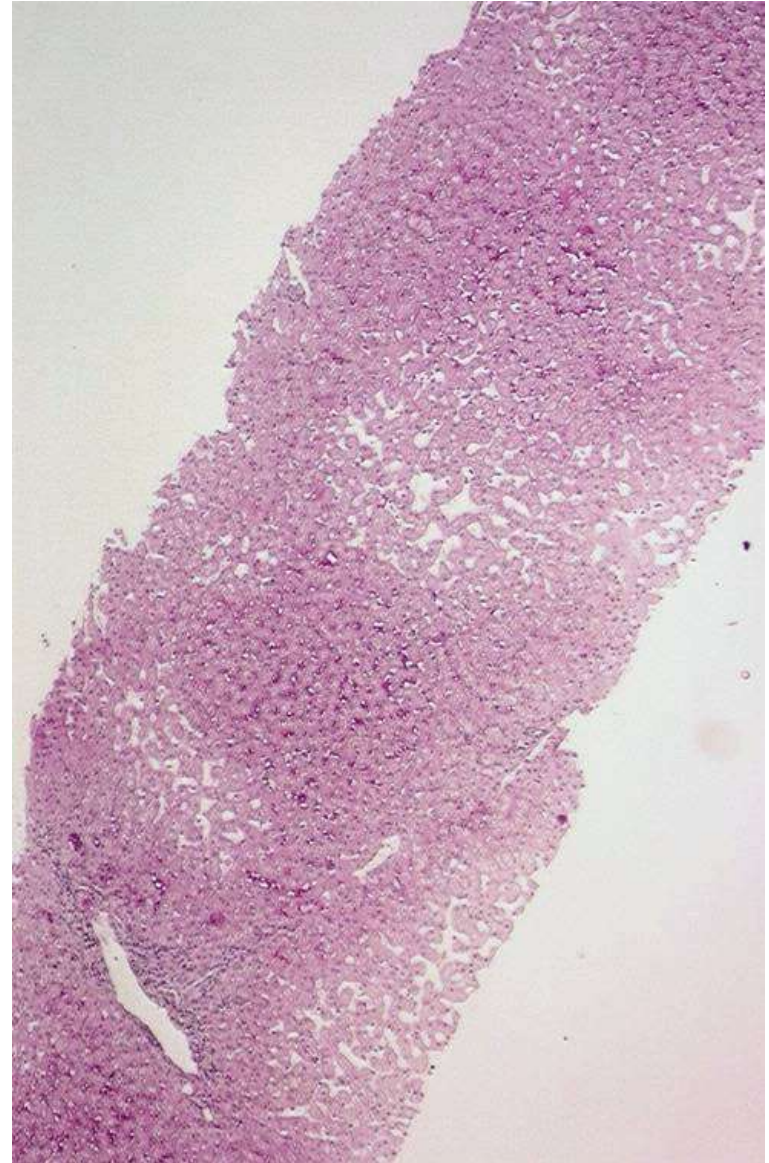
Périportale / médiolobulaire

C.O

VPO et thrombose porte

Eclampsie, HELLP syndrom

SAPL, C.I.V.D.





# V P O

**VPO = Oblitération primitive des veinules portales**

*sans inflammation, sans cirrhose, sans néoplasie...*

branches portales de moyen calibre < 3mm

veinules portales pré-terminales

Hypertension portal idiopathique (Japon)

Sclérose hépato-portale

«Cirrhose» septale incomplète

*Mikkelsen WP, 1965*

*Popper H, 1966*

Fibrose portale non-cirrhotique (Inde)

*Nayak NC et al. Arch Pathol 1969; 87:359*

*Wanless IR. et al. Medicine 1980, 59:367*

# V P O

## VPO = présentation

Age 40 ans - Homme = 66%

HTP isolée dans > 50 % des cas

PVT présente dans 20 %

Anomalies des test hépatiques 20 % des cas

Fortuite 5 %

# V P O

= diagnostic histologique +++

## Anomalies des espaces portes

Phlébo-sclérose des veinules (=VPO)

«Cavernome intra-hépatique » par shunts vasculaires

fibrose péri-portale: septa fins, courts...

Vaisseaux « aberrants » péri-portaux

## Désorganisation lobulaire

Répartition inégale des espaces porte / veines CL

Régénération à type d' HNR / Transformation nodulaire partielle péri-hilaire

## Anomalies sinusoïdales: dilatation, fibrose...

*Ohbu M. Hepatology 1994*

*Bernard PH et al. J Hepatol 1995*

*Krasinskas AM Liver Transplant 2005*

# V P O

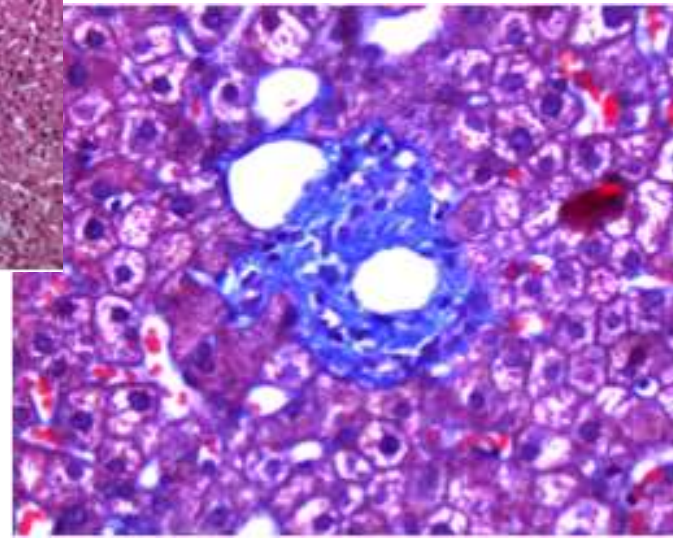
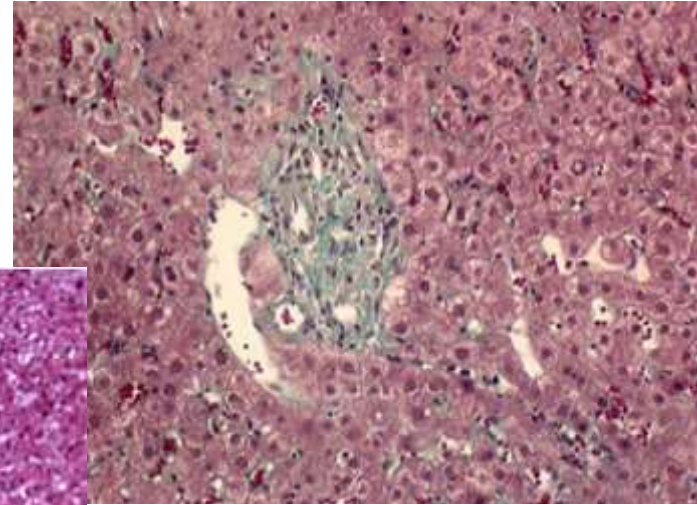
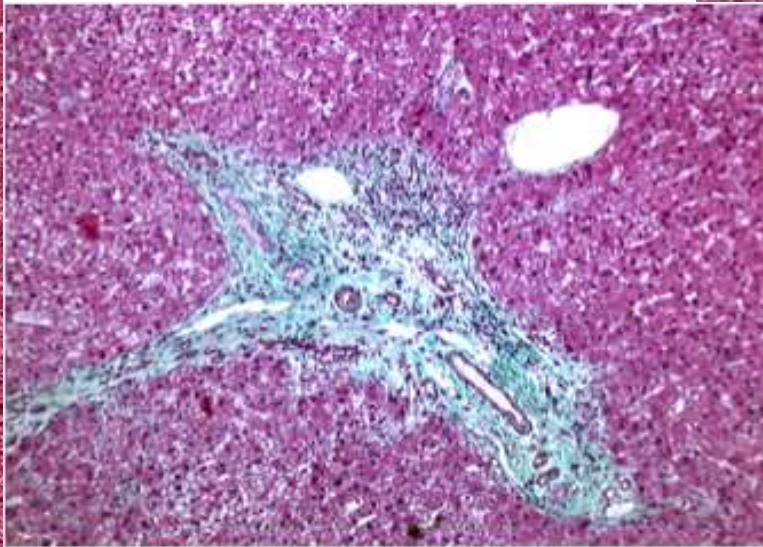
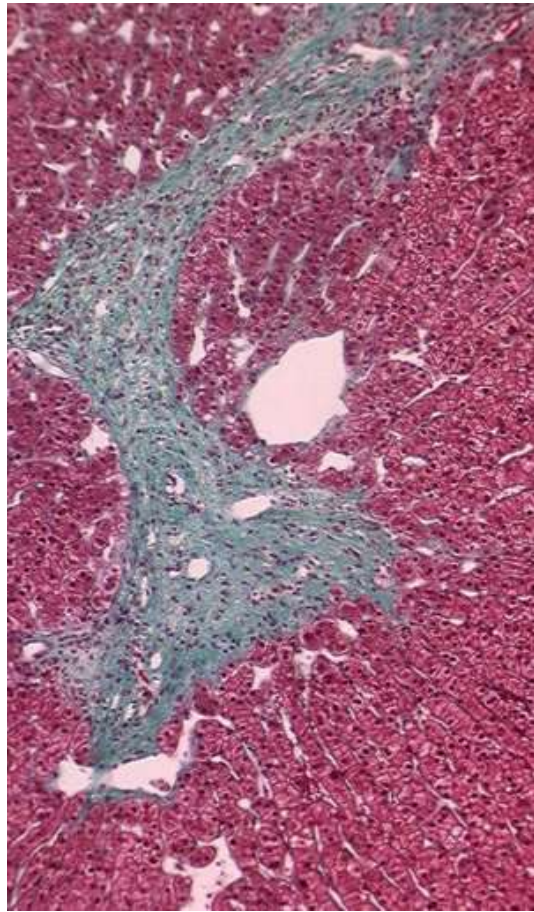
## Histologie

---

Histological lesions	Biopsy specimen N = 82 (%) Mean size°= 13.7mm [5-30]
Obliteration of portal venules	79* (96)
Nodular regenerative hyperplasia	57 (70)
Perisinusoidal fibrosis	47 (57)
Sinusoidal dilatation	34 (41)
Aberrant vessels	31 (38)
Extensive portal fibrosis $\alpha$ (>F1)	25 (30)

*Ohbu M. Hepatology 1994  
Bernard PH et al. J Hepatol 1995  
Krasinskas AM Liver Transplant 2005*

# V P O





# V P O

## Autoimmunité / dysimmunité

Auto-Ac sériques dans 12 %\*

Hyper $\gamma$ globulinémie monoclonale dans 26 %

PR, LED, sclérodermie, cryoglobulinémie, ...

HIV+++ (DDI et déficit acquis en prot S)

## Médicaments, toxiques

Chlorure de Vinyle, sulfate de cuivre, arsenic, syndrome de l'huile toxique, alcaloïde de la pyrrolizidine...

Chimiothérapie et immunosuppresseurs (6TG, aza ...)

Hypervitaminose A...

# Dilatation sinusoidale

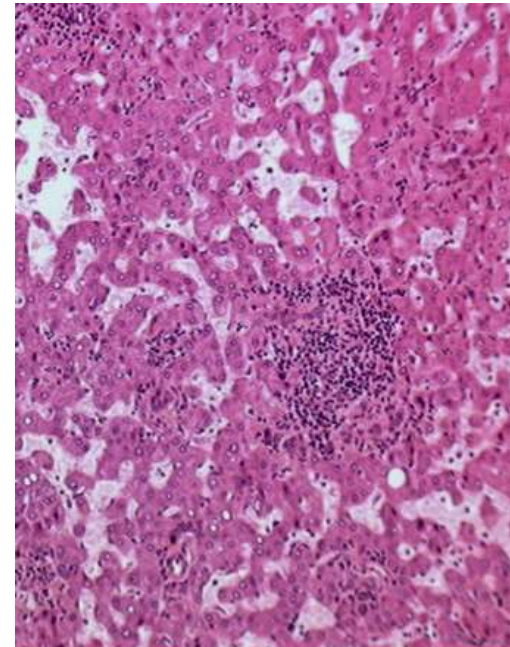
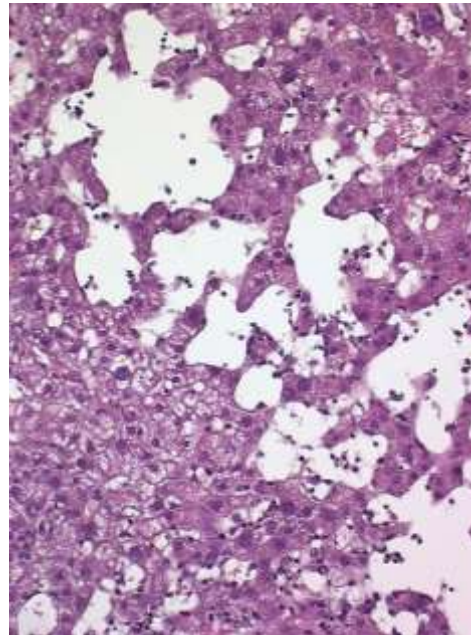
Diffuse ou azonale :

Maladies Infl systémiques : PR, Crohn, sarcoidose ...

Maladies infectieuses (brucellose, BK)

Sd Paranéoplasiques (cancer rein, Maladie de Castelman)

Adénomes (Tel, Infl)



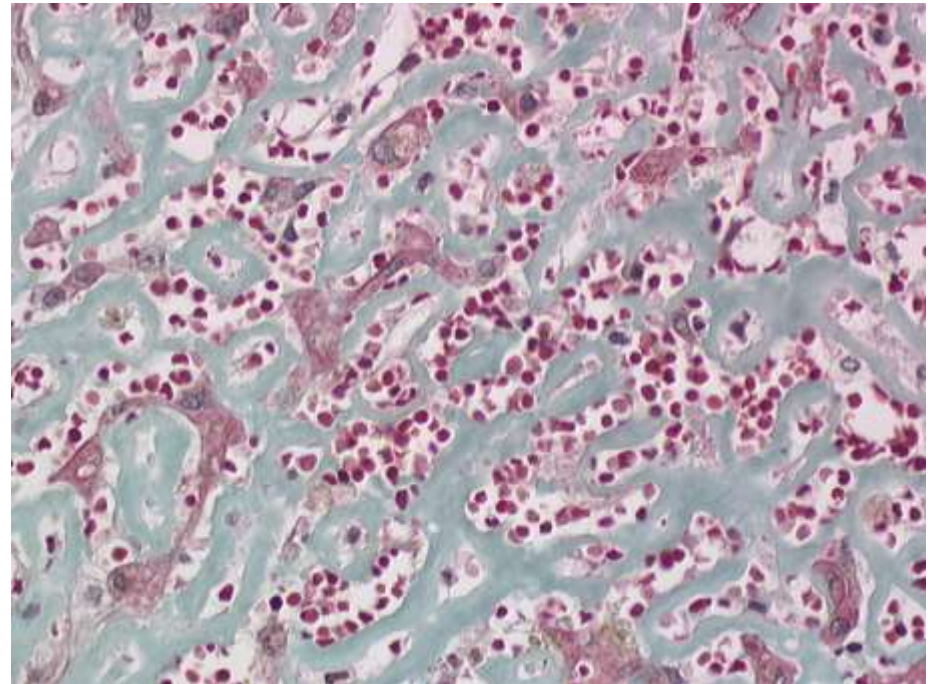
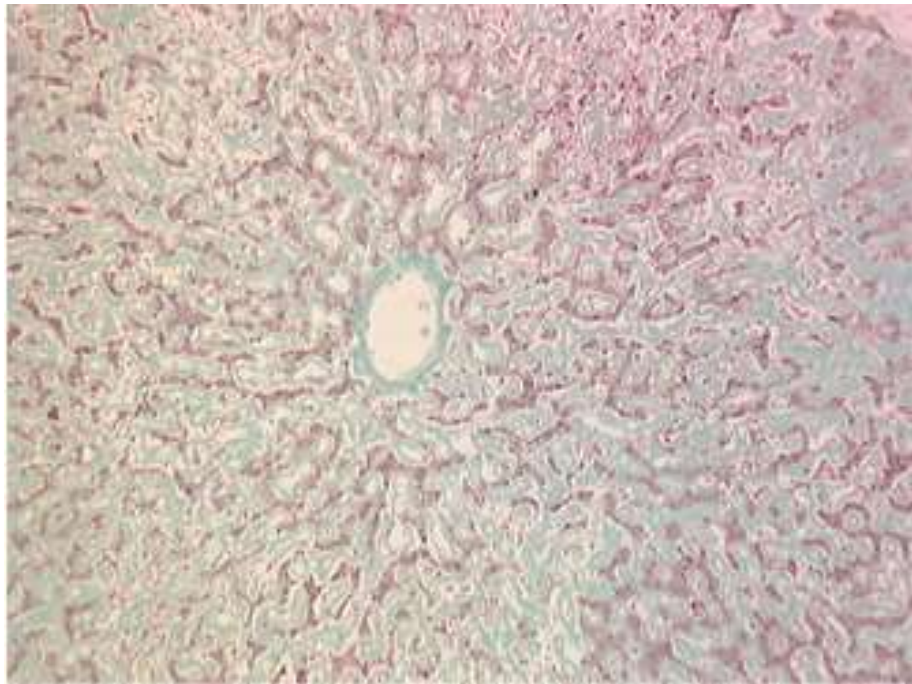
# Atteinte du sinusoiïde hépatique

Capillarisation des sinusoiïdes

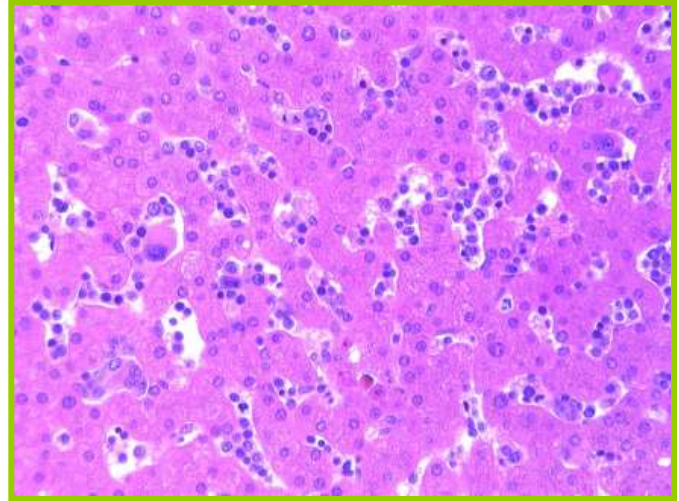
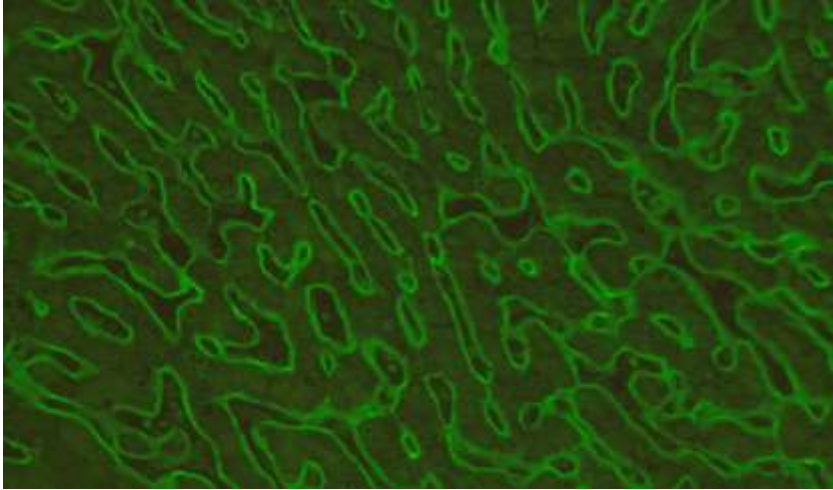
Atteinte de l'endothélium sinusoiïdal

Dilatation des sinusoiïdes

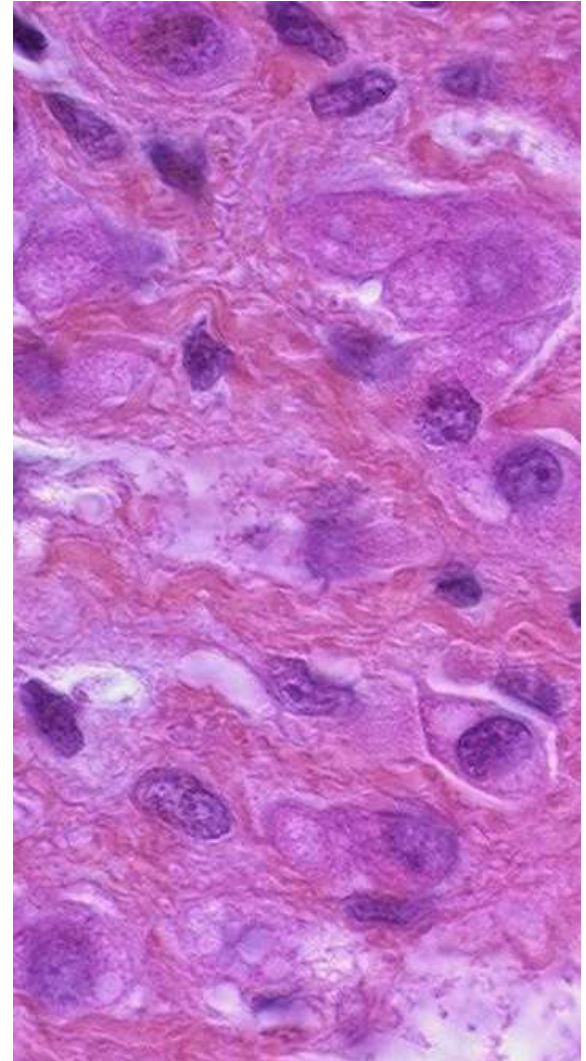
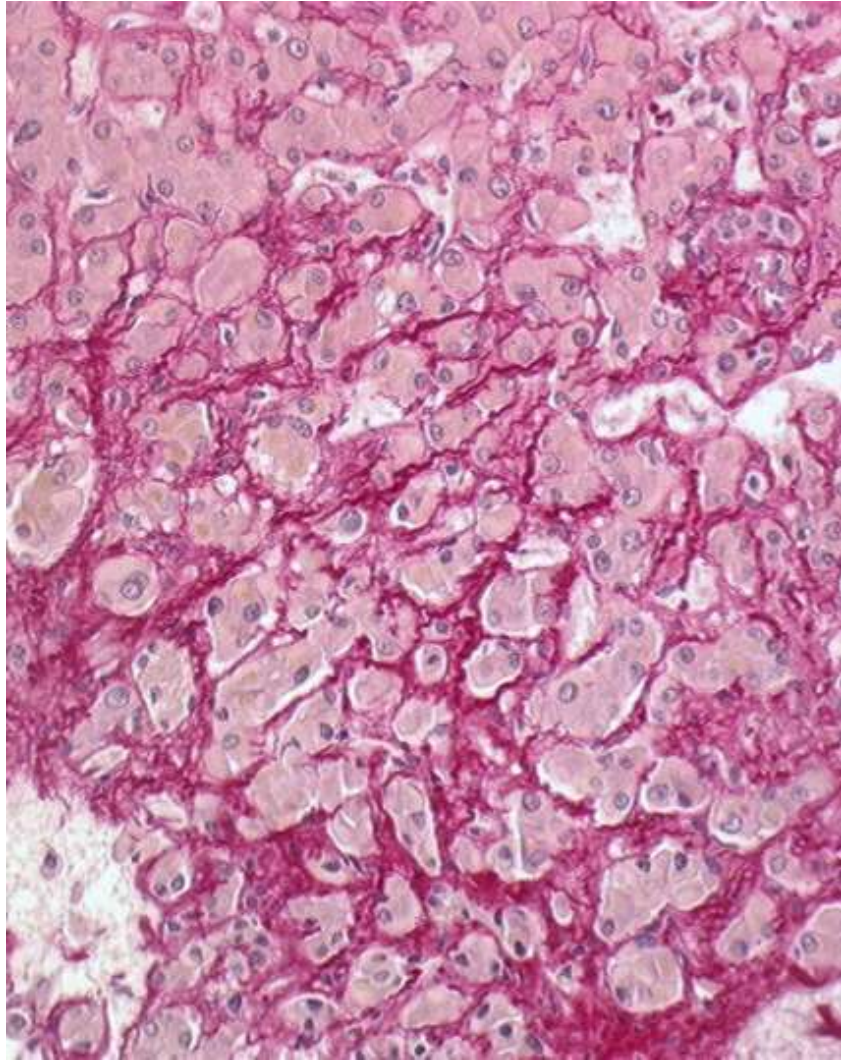
Dépôts au niveau des sinusoiïdes

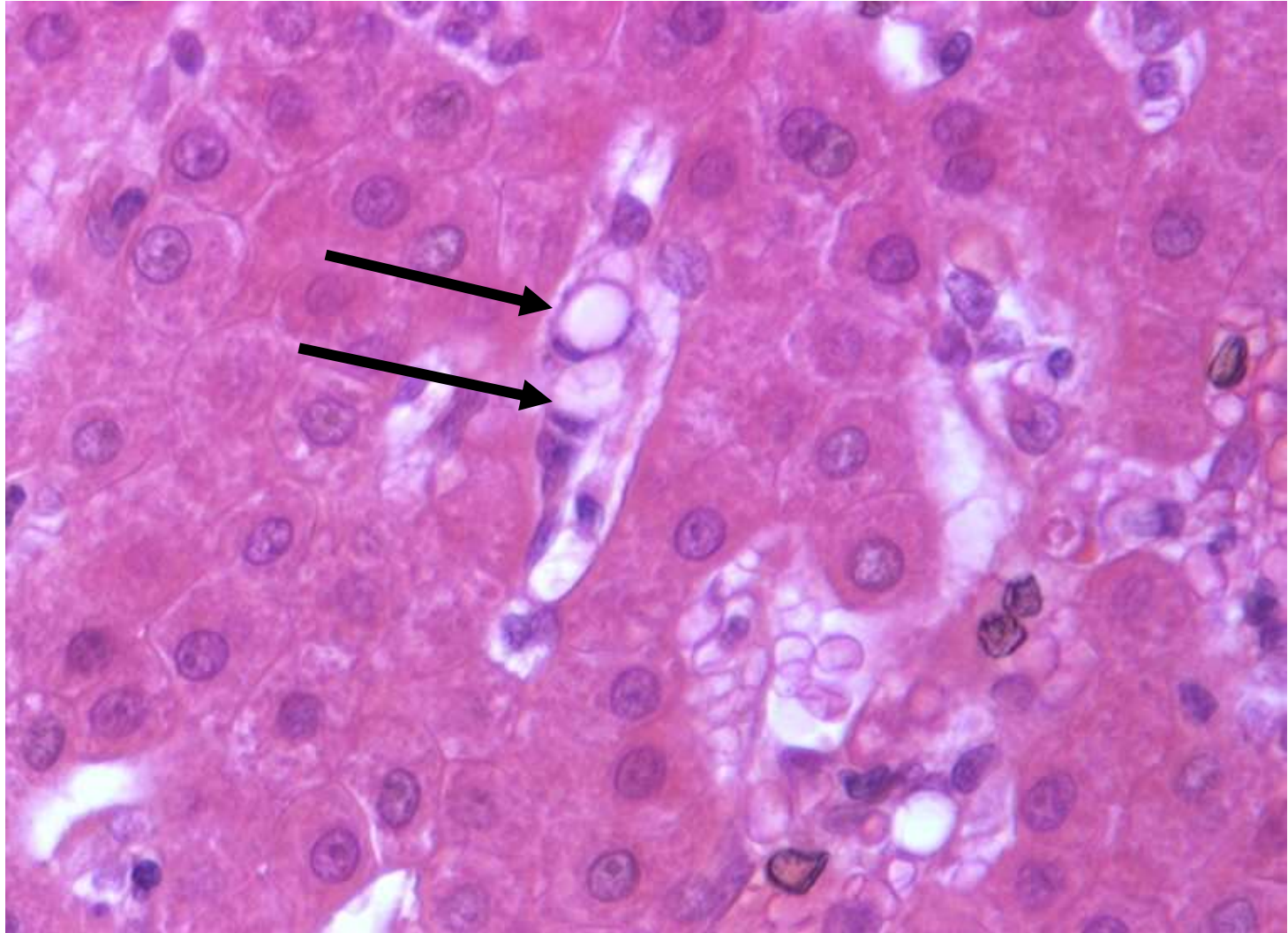




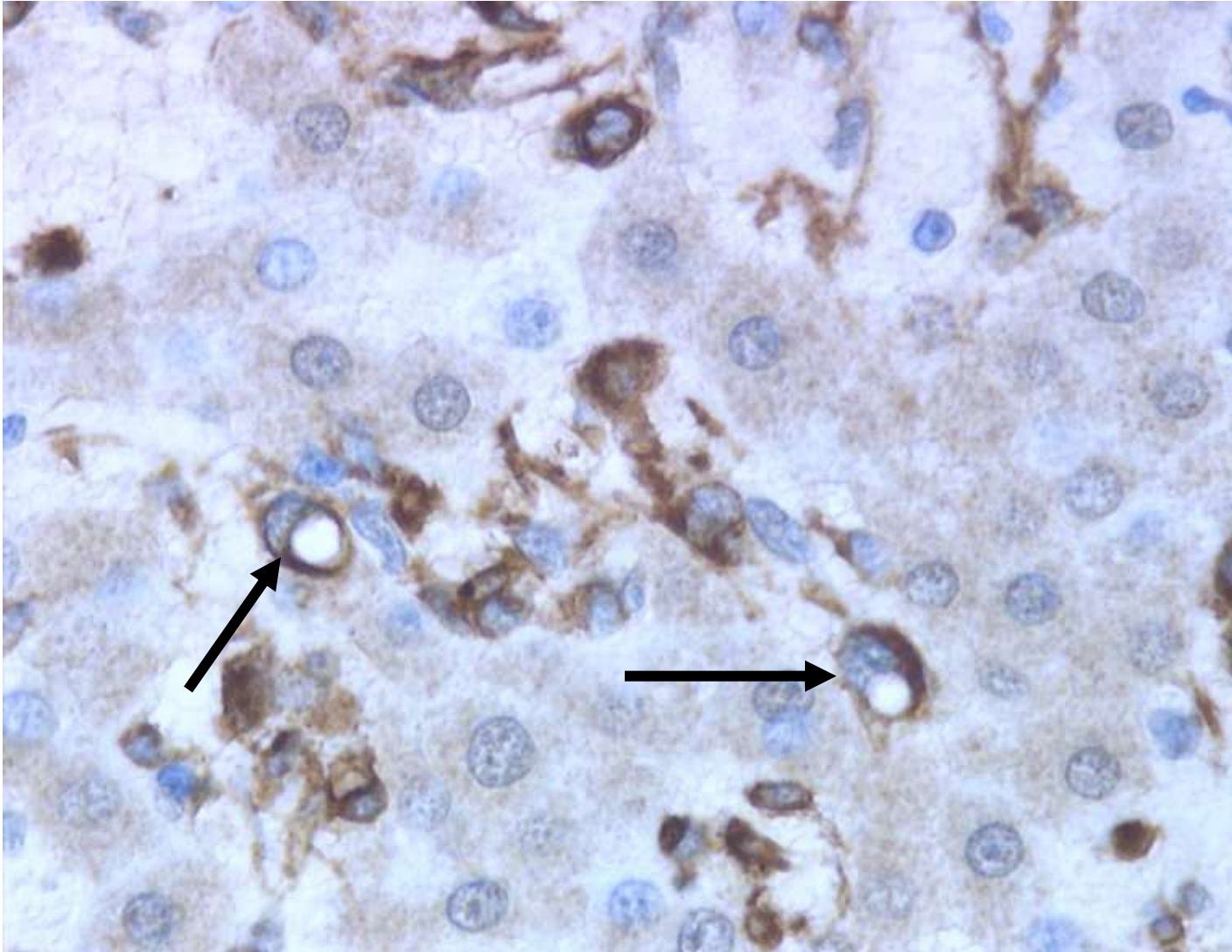












# Pathologie du sinusoïde

L' endothélium sinusoïdal est une cible privilégiée pour de nombreux toxiques

Découverte fortuite Rx ou Histologique

Toute HTP n' est pas une cirrhose

Evoquer le Diagnostic

= souvent maladie « vasculaire du foie »

Age jeune  
Maladie inflammatoire chronique  
Toxiques ou chimiothérapie  
HIV – maladie hématologique

Biopsie hépatique +++

Enquête étiologique commune : Hem ToX InF Obstacles