

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE & DIGESTIVE

Revue officielle de FMC



Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Volume 25

Supplément 2

Septembre 2018



Les maladies vasculaires du foie *Recommandations 2018 de l'AFEH (Société Française d'Hépatologie)*

www.jle.com



ISSN : 2115-3310

HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

Revue officielle de FMC de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastroentérologie),
de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) et de la FFCD
(Fédération Francophone de Cancérologie Digestive)

Directeur scientifique :

Pr PHILIPPE LÉVY, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France

Directeurs scientifiques honoraires :

Pr JEAN PAUL GALMICHE

Pr DOMINIQUE VALLA

Rédacteurs en chef :

Hépatologie : Pr SÉBASTIEN DHARANCY, CHRU de Lille, France

Gastroentérologie : Pr DOMINIQUE LAMARQUE, Hôpital Ambroise Paré,
Boulogne-Billancourt, France

Oncologie digestive : Pr ASTRID LIÈVRE, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Comité de rédaction :

Dr LAURENT ABRAMOWITZ, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

Dr MARC BARTHET, Hôpital Nord, Marseille, France

Pr JEAN-FRÉDÉRIC COLOMBEL, Mount Sinai Hospital, New York, USA

Pr AIMERY DE GRAMONT, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Dr VINCENT DE PARADES, Hôpital Saint Joseph, Paris, France

Dr JACQUES DENIS, Centre hospitalier Sud francilien, Evry, France

Pr JEAN-LUC FAUCHERON, CHU de Grenoble, Grenoble, France

Pr JEAN-FRANÇOIS FLEJOU, Hôpital Saint Antoine, Paris, France

Dr DENIS GRASSET, Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France

Dr HERVE HAGÈGE, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, France

Dr THIERRY HELBERT, Hôpital Ambroise Paré, Marseille, France

Pr PATRICK MARCELLIN, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Dr STÉPHANE NAHON, CHI Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France

Dr BERTRAND NAPOLÉON, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon, France

Dr LAURENT PALAZZO, Clinique du Trocadéro, Paris, France

Pr YVES PANIS, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France

Pr VALÉRIE PARADIS, Hôpital Beaujon, Clichy-La-Garenne, France

Pr JEAN-MICHEL PAWLOSTKY, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Pr JEAN-MARC PHELIP, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

Pr THIERRY PICHE, CHU de Nice, Hôpital Archet 2, Nice, France

Dr PATRICE PIENKOWSKI, Clinique Du Pont De Chaume, Montauban, France

Pr STANISLAS POL, Hôpital Cochin, Paris, France

Pr THIERRY PONCHON, CHU de Lyon, Lyon, France

Pr FRÉDÉRIC PRAT, Hôpital Cochin, Paris, France

Pr XAVIER ROBLIN, CHU de Saint-Etienne, Saint Etienne, France

Pr PHILIPPE RUSZNIEWSKI, Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France

Pr JEAN-YVES SCOAZEC, CHU de Lyon, Lyon, France

Pr JEAN-FRANÇOIS SEITZ, Hôpital La Timone, Marseille, France

SABRINA SIDALI, Présidente de l'AFIHGE (Association Française des Internes
d'Hépatogastro-Entérologie)

Pr LAURENT SIPROUDHIS, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Pr JULIEN TAIEB, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

Pr VALÉRIE VILGRAIN, Hôpital Beaujon, Clichy-La-Garenne, France

Pr FABIEN ZOULIM, CHU de Lyon, Lyon, France

Comité de lecture :

Membres des Conseils d'administration de la Société Nationale Française de
Gastroentérologie, de l'Association Française pour l'Etude du Foie et de la
Fédération Francophone de Cancérologie Digestive disponibles sur les sites
suivants :

www.snfge.org

www.afef.asso.fr/la_vie_de_afef/administration/conseiladministration/index.phtml

www.ffcd.fr/

SNFGE

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris, France

Tél. : +33 (0)1 83 95 48 07

secretariat@snfge.org

www.snfge.org

AFEF

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris, France

Tél. : (331) 45 48 05 86

Fax : (331) 45 48 09 55

E-mail : afef@afef.asso.fr

www.afef.asso.fr

FFCD - CRGA

Faculté de Médecine - 7, Bd Jeanne D'arc BP 87900 - 21079 Dijon cedex

Secrétariat : Tél. : +33(0) 3 80 66 80 13 - Fax : +33(0) 3 80 38 18 41

www.ffcd.fr

Directeur de la publication

Gilles Cahn

Éditeur :

John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge, France

Tél. : 01 46 73 06 60 - Fax : 01 40 84 09 99

www.hepatogastro.fr

Secrétaire général de la rédaction

Laurent Macaire <laurent.macaire@jle.com>

Secrétaire

Valérie Toulgoat <valerie.toulgoat@jle.com>

Département Partenariats et Publicités

Brigitte Chantrelle, <brigitte.chantrelle@jle.com>

David Laifer, <david.laifer@jle.com>

Marketing

Béregère Brun <berengere.brun@jle.com>

Prépresse

Thomson Digital (Mauritius) Ltd,

Île Maurice

Impression

Corlet Imprimeur S.A.

Z.I. route de Vire

14110 Condé-sur-Noireau, France

N°

Abonnements

ABOSIRIS

Service abonnements John Libbey

11 rue Gustave Madiot

91070 Bondoufle - France

Tél. +33 (0)1 84 18 10 50

<abonnements@jle.com>

Copyright © John Libbey Eurotext

Tous droits de reproduction par tous procédés
réservés pour tout pays.



Papier certifié PEFC (fibres issues
de forêts gérées durablement)



Origine du papier : Allemagne
Taux de fibres recyclées : 0 %
Eutrophisation : 0,01 kg/T

Revue adhérente au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé)

Références : Hépatogastro et Oncologie Digestive est indexée dans EMBASE/Excerpta Medical/Scopus

Revue mensuelle : 10 numéros + 1 e-N° par an. Tarifs France Institutions : 323 euros TTC – ISSN : 2115-3310 – ISSN : (en ligne) : 2115-5631.

Voir conditions et tarifs complets sur la page d'abonnement insérée dans ce numéro. Devis institutions : institutions@jle.com

Recevez l'alerte sommaire de cette revue en vous inscrivant sur www.hepatogastro.fr

Commission paritaire n° 0918 T 81276

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro, les résumés des articles publiés dans *Hépatogastro et Oncologie Digestive* ainsi que les archives sont disponibles sur le site Internet de la revue : www.hepatogastro.fr

Annonces : Surcouverture : AbbVie ; 2^e de couverture : MSD France SAS ; 4^e de couverture : Gilead.

Premières recommandations francophones des maladies vasculaires du foie (AFEF 2018)

(coordonnées par Christophe Bureau et Aurélie Plessier)

PARTIE 1 : ÉTIOLOGIE DES MALADIES VASCULAIRES DU FOIE

Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose	3
D. Debray, J. Soret, F. Sicre de Fontbrune, E. De Raucourt	
Maladies vasculaires du foie et médicaments	15
D. Larrey, L. Meunier	

PARTIE 2 : ATTEINTES VEINEUSES ET SINUSOÏDALES

Syndrome de Budd-Chiari	24
P. Potier, A. Coilly, P. Broué	
Thrombose porte récente non cirrhotique	31
A. Heurgué, A. Payancé, D. Habes, S. Franchi-Abella	
Cavernome porte ou thrombose porte chronique	37
L. Elkrief, P. Housset-Debry, O. Ackermann, S. Franchi-Abella, S. Branchereau	
Thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose	43
A. Abergel, A. Lebreton, C. Hordonneau, C. Duron, F. Nery	
Maladie vasculaire porto-sinusoïdale	49
P. Bedossa, P.E. Rautou	
Syndrome d'obstruction sinusoïdale	55
V. De Ledinghen, A. Villate	

PARTIE 3 : ATTEINTES ARTÉRIELLES ET FISTULES

Cholangiopathies ischémiques	61
O. Gorla, I. Archambeaud	
Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler	68
C. Silvain, T. Thévenot, I. Colle	
Fistules porto-systémiques congénitales	75
F. Guérin, S. Franchi-Abella	

PARTIE 4 : PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE

Prise en charge de l'anticoagulation chez les patients adultes atteints d'une maladie chronique parenchymateuse ou vasculaire du foie	83
I. Ollivier-Hourmand et A. De Gottardi	
Maladies vasculaires hépatiques et grossesse	96
A. Payancé et P.F. Ceccaldi	
Prise en charge de l'enfant à l'adulte : démarches médico-sociales et administratives	103
A. Plessier, E. Le Beux, C. Brault	
Liste des coordonnées utiles	109
Liste des relecteurs	111
Liste des liens d'intérêts	112

PARTIE 1 : Étiologie des maladies vasculaires du foie

Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose

Introduction

Les facteurs de risque des maladies vasculaires du foie (MVF) sont locaux et systémiques. Un facteur systémique est retrouvé dans plus de 50 % des cas et plusieurs dans plus d'un tiers des cas. Les facteurs de risque systémiques les plus fréquents et/ou impliquant une prise en charge thérapeutique spécifique doivent donc être recherchés de façon systématique. Il est surprenant de constater qu'un facteur local est plus rarement mis en évidence, en particulier pour le territoire veineux hépatique (syndrome de Budd-Chiari), et peut être associé à une cause systémique. Il y a une spécificité de site de thrombose en fonction du facteur prothrombotique et cette spécificité est encore inexplicée. En particulier, comparativement à la population générale, la surreprésentation des syndromes myéloprolifératifs est considérable pour le système veineux hépatique, mais moindre pour le système porte extrahépatique et pour la microcirculation hépatique. La mutation du facteur V Leiden est surreprésentée en cas de thrombose de la veine cave inférieure et la mutation du facteur II Leiden en cas de thrombose de la veine porte. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est fortement associée à la thrombose des veines hépatiques de petite taille et la maladie de Behçet à la thrombose de la veine cave inférieure. Chez l'enfant, les thromboses veineuses abdominales sont rares : d'après des données d'un registre aux États-Unis portant sur 4 538 thromboses veineuses abdominales pédiatriques, 4,4 % concernaient la veine cave inférieure, 36 % la veine porte, 11 % les veines hépatiques [1].

Les facteurs de risque systémiques fréquents chez l'adulte (tableau 1)

Syndromes myéloprolifératifs chromosome Philadelphie négatifs (SMP)

Les SMP sont les facteurs de risque les plus fréquents de thrombose splanchnique. Ils sont retrouvés chez 30 à 50 % des patients présentant un syndrome de Budd-Chiari (SBC) ou une thrombose veineuse porte extrahépatique (TVPEH) [2-6] et dans 5 à 20 % des maladies porto-sinusoidales (MPS) [7-9]. Les SMP sont des proliférations clonales de cellules hématopoïétiques, aboutissant à l'hyperplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes. Il en résulte une augmentation dans le sang des cellules matures (hématies et taux d'hémoglobine, plaquettes, et/ou granuleux). Il s'y associe possiblement une hyperplasie des populations fibroblastiques et l'évolution vers la fibrose médullaire et/ou une hématopoïèse extramédullaire, avec métaplasie myéloïde (principalement dans le foie et la rate). Les trois principales catégories de SMP sont la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive.

Le principal risque à court terme des SMP est le risque thrombotique artériel et/ou veineux, avec une incidence rapportée jusqu'à 40 % [10]. La physiopathologie des

D. Debray¹, J. Soret², F. Sicre de Fontbrune², E. De Raucourt³

¹ Unité d'hépatologie pédiatrique, APHP-Hôpital Necker

² Centre d'Investigations Cliniques, APHP Hôpital Saint-Louis

³ Service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

Relecteurs :

J.J. Kiladjian⁴, D. Saadoun⁵, R. Peffault de Latour⁶, D. Valla⁷, S. Hillaire⁸,

D. Dutheil⁹, C. Bureau¹⁰, A. Plessier⁷

⁴ Centre d'investigations cliniques, APHP Hôpital Saint-Louis

⁵ Médecine interne, APHP, Hôpital La Pitié-Salpêtrière

⁶ Service d'hématologie et animateur de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques, APHP, Hôpital Saint-Louis

⁷ Service d'hépatologie, APHP, Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁸ Service de Gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁹ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

¹⁰ Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Toulouse

thromboses est incomplètement élucidée et multifactorielle : hyperviscosité, phénotype pro-thrombotique des cellules anormales (notamment hyper-agrégabilité plaquettaire), résistance acquise à la protéine C activée et augmentation de la génération de thrombine, inflammation, activation des cellules endothéliales [11-13]. Au niveau hépatique, il a même été décrit des cellules endothéliales, porteuses de la mutation JAK2 [14].

Les anomalies de la numération de la formule sanguine (NFS) qui sont habituellement à l'origine du diagnostic de ces SMP et qui font habituellement partie des critères diagnostiques [15] sont souvent masquées par l'hypertension portale en cas de thrombose splanchnique [16]. La découverte de la mutation JAK2 V617F en 2005 a modifié les pratiques pour le diagnostic des SMP. Elle est présente chez 95 % des patients avec une polyglobulie de Vaquez, 65 % des patients avec une myélofibrose et 55 % des patients avec une thrombocytémie essentielle [17].

Une méta-analyse récente a rapporté une prévalence des SMP et de la mutation JAK2 V617F respectivement de 40,9 % et de 41,1 % chez les patients présentant un SBC et de 31,5 % et de 27,7 % chez les patients avec une TVPEH [18]. Chez les patients sans anomalie de la NFS évocatrice de SMP, la recherche de la mutation JAK2 V617F permet d'identifier un SMP sous-jacent chez 17,1 % des patients avec SBC et 15,4 % des patients avec TVPEH. Il est donc recommandé d'inclure la recherche de la mutation JAK2 V617F dans les examens à réaliser en première intention chez les patients avec thrombose splanchnique [19].

D'autres marqueurs moléculaires sont associés aux SMP. La mutation somatique du gène codant pour la calréticuline (CALR), décrite en 2013, est retrouvée chez 30 à 40 % des patients avec thrombocytémie essentielle ou myélofibrose mais pas en cas de polyglobulie de Vaquez [20, 21]. Chez les patients avec thrombose splanchnique, sa prévalence est estimée entre 0,7 et 2 % ; si on ne considère que les patients avec diagnostic de SMP elle augmente entre 2 et 7,5 %, et si l'on ne considère que les SMP sans mutation JAK2 V617F entre 9 et 40 % [22-24]. Une étude récente portant sur 521 patients atteints de thrombose splanchnique [25] montre que tous les patients avec mutation CALR avaient une splénomégalie supérieure à 16 cm de grand axe et des plaquettes supérieures à 200 G/L (valeur prédictive négative VPN 100 %).

La mutation MPL W515K a été recherchée dans plusieurs séries de patients avec thrombose splanchnique et était rarement retrouvée, à l'exception de rares cas où le diagnostic de SMP était par ailleurs confirmé par biopsie ostéo-médullaire [5, 26]. La mutation de l'exon 12 de JAK2 n'a par contre jamais été retrouvée chez des patients avec thrombose splanchnique [5, 26-28].

Dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2016 (OMS 2016), le critère histologique est un critère majeur du diagnostic de la polyglobulie de Vaquez, comme de la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose. [15] Dans le contexte de thrombose splanchnique, la biopsie ostéo-médullaire permet d'une part de classer plus précisément le SMP chez des patients qui n'ont pas forcément les caractéristiques spécifiques à la NFS, et d'autre part d'identifier des patients n'ayant pas la mutation JAK2 V617F (en fonction des séries, chez 7 à 28 % des patients sans diagnostic moléculaire, le diagnostic de SMP était porté ainsi) [5]. Inversement, la mutation JAK2 V617F a été retrouvée respectivement chez 6 % et 18 % des patients avec une biopsie ostéo-médullaire normale. Cela traduit les limites de la biopsie ostéo-médullaire : hétérogénéité médullaire et limite d'un prélèvement localisé, grande variabilité d'interprétation inter-individuelle [29].

La masse sanguine peut aider à préciser le type de SMP en cas d'érythrocytose masquée [5]. Cependant, elle n'est pas utile en l'absence de mutation de JAK2 et avec une biopsie ostéo-médullaire normale.

La recherche de pousse spontanée des progéniteurs hématopoïétiques n'est plus recommandée.

Importance du diagnostic de SMP sous-jacent pour le traitement

À la phase aiguë, le traitement anticoagulant des thromboses splanchniques ne diffère pas, qu'il existe ou non un SMP sous-jacent. Le risque de thrombopénie induite par

l'héparine (TIH) étant augmenté dans cette population, il est recommandé d'utiliser des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), et non des héparines non fractionnées (HNF). Une anticoagulation efficace devra être poursuivie au long cours, possiblement à vie [30].

Certains patients avec thrombose splanchnique sont candidats à la transplantation hépatique. Il est important de noter que la présence d'un SMP n'affecte pas la survie post-transplantation hépatique, mais augmente le risque de complications thrombotiques et hémorragiques [27, 31].

L'aspirine est habituellement indiquée en prévention du risque cardiovasculaire artériel en cas de polyglobulie de Vaquez ou thrombocytémie essentielle. Sous anticoagulation efficace, l'utilité de l'aspirine pour diminuer le risque de récurrence thrombotique *versus* la majoration du risque de saignement reste pour l'instant non résolue.

La survenue d'une thrombose est une indication de traitement cytoréducteur chez les patients porteurs de SMP [32] : l'association traitement cytoréducteur et anticoagulant améliore la survie et diminue le risque de complications hépatiques chez les patients avec thrombose splanchnique. [33] Il n'y a par contre pas de données sur l'intérêt d'un traitement cytoréducteur chez les patients avec thrombose splanchnique et mutation JAK2 V617F mais ne remplissant pas les critères de SMP [14].

Le traitement cytoréducteur proposé pourra être l'hydroxyurée, l'Interféron alpha, ou le ruxolitinib [32, 34]. Hors contexte de thrombose splanchnique, l'objectif du traitement cytoréducteur est la normalisation des chiffres de NFS. L'hématocrite doit être ramené inférieur à 45 % et les plaquettes à moins de 400 000/mm³ [35]. Au cours de la thrombose splanchnique, la NFS peut être normale malgré un SMP confirmé. Dans notre expérience, chez les patients avec thrombose splanchnique, des objectifs plus stricts, prenant en compte l'hypersplénisme et l'hémodilution, sont souvent utilisés : hématocrite inférieur à 42 % et plaquettes inférieures à 250 G/L.

Thrombophilie

Les anomalies biologiques prédisposant à un risque thrombotique sont multiples, les plus couramment explorées sont les déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS), la mutation du facteur V (FV) Leiden qui induit une résistance à la protéine C activée, et la mutation G20210A de la prothrombine, ainsi que les anomalies acquises : anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant (ACC), anticorps anti-bêta-2-GP1 et anticardiolipides).

La prévalence des déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation est difficile à évaluer chez les patients ayant une maladie vasculaire du foie car ces inhibiteurs sont diminués en cas d'atteinte hépatique ; de plus, les PC et PS sont vitamines K dépendantes et donc diminuées lors des traitements par anti-vitamines K (AVK).

Selon plusieurs études, la prévalence du déficit en AT varie de 0 à 5 % en cas de syndrome de Budd-Chiari (SBC) ou de thrombose de la veine porte, celle du déficit en PC de 4 à 20 % dans le SBC et de 0 à 7 % dans la thrombose de la veine porte, et celle du déficit en PS de 0 à 7 % dans le SBC et de 0 à 30 % dans la thrombose de la veine porte [2-4, 36-38]. Ces prévalences étant nettement augmentées comparées à la population générale, les déficits en AT, PC et PS sont reconnus comme facteur étiologique du SBC et de la thrombose de la veine porte et sont recherchés lors du diagnostic ; cependant, en cas d'insuffisance hépatique, les résultats doivent être interprétés en fonction des résultats du bilan d'hémostase.

Chez les patients atteints de SBC, la prévalence de la mutation du FV Leiden varie de 7 % à 32 %, la très grande majorité de ces mutations sont retrouvées à l'état hétérozygote. Certains cas de mutation à l'état homozygote ont été rapportés [39]. Les patients porteurs de la mutation à l'état homozygote ont un risque nettement supérieur de thrombose veineuse profonde comparé aux hétérozygotes, cela n'a pas pu être confirmé dans le SBC. La prévalence de la mutation du FV Leiden au cours des thromboses de la veine porte est inférieure à celle retrouvée en cas de SBC, avec des valeurs variant de 3 à

9 %. Les porteurs de la mutation du FV Leiden ont une augmentation du risque estimé de quatre à onze fois en cas de SBC et de deux fois en cas de thrombose de la veine porte. La mutation G20210A de la prothrombine est au contraire plus fréquemment retrouvée en cas de thrombose de la veine porte que de SBC. Une méta-analyse rapporte une augmentation du risque de thrombose de la veine porte estimé entre 4 et 5 fois chez les porteurs de la mutation G20210A de la prothrombine et de deux fois du SBC. La signification de ces différences de prévalence des mutations du FV Leiden et du gène de la prothrombine dans la thrombose de la veine porte et le SBC n'est pas élucidée.

La prévalence des anticorps anti-phospholipides dans la thrombose de la veine porte et le SBC a été estimée entre 5-15 % [40]. Cependant, les critères de diagnostic sont souvent mal définis : seuil de positivité des anticorps, techniques de dépistage des anticoagulants circulants. De plus, la plupart des études ne rapportent qu'une seule détermination alors qu'une confirmation à douze semaines est recommandée avant de poser le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides. Un syndrome des antiphospholipides est confirmé si les patients ont : anticorps anti-cardiolipides et/ou anticorps anti-B2GPI et/ou un anticoagulant circulant de type lupique positif, confirmé(s) sur deux prélèvements distants d'au moins douze semaines.

D'autres anomalies moins fréquemment recherchées ont été décrites comme l'augmentation du facteur VIII chez les patients ayant une thrombose de la veine porte [40, 42], l'augmentation de la génération de thrombine au cours des thromboses splanchniques, et ceci quel que soit le facteur pro-thrombotique sous-jacent [42, 43], et des anomalies de la fibrinolyse.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

L'HPN est une affection rare puisque la prévalence en France est estimée à 1/80 000 habitants. L'HPN est due à une mutation somatique acquise clonale du gène *PIGA* dans une ou plusieurs cellules souches hématopoïétiques. Cette mutation est responsable d'un déficit partiel ou complet de synthèse de l'ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) et donc d'expression d'un certain nombre de protéines à la surface des cellules d'origine hématopoïétique. L'expansion de ce clone HPN se fait dans le contexte d'une pathologie hématologique (aplisie médullaire idiopathique patente ou latente principalement, et plus rarement syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif). Parmi ces protéines, figurent le CD59 et le CD55 qui ont un rôle de régulation de la phase effectrice de la cascade du complément. Le déficit de ces deux protéines à la surface des érythrocytes est responsable d'une hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie. Cette hémolyse est permanente associée à des paroxysmes en particulier en cas d'infections. Si l'anémie et la dystonie liées à l'hémolyse intravasculaire sont responsables d'une altération de la qualité de vie, le pronostic particulièrement sombre – sans traitement – de cette pathologie est lié aux thromboses artérielles et veineuses observées chez 30 % de ces patients non traités. La physiopathologie des thromboses est incomplètement élucidée et multifactorielle : l'hémolyse joue un rôle important et le blocage de cette dernière réduit le risque thrombotique [44].

Le SBC représente 50 % des événements thrombotiques chez les patients HPN en l'absence de traitement par eculizumab (Soliris[®]) : le risque de décès chez ces patients est 15 fois supérieur à ceux n'ayant pas thrombosé. Le fait de recevoir un traitement anticoagulant avant l'ère de l'eculizumab était retrouvé comme un facteur de risque et non protecteur de thrombose [45]. Les dernières données incluant des patients pris en charge depuis que l'eculizumab est disponible montrent que l'incidence cumulative des événements thrombotiques est actuellement réduite entre 0,8 et 3 % [46]. Les données des trois études d'enregistrement de l'eculizumab ont montré que débuter l'eculizumab limitait le risque de récurrence et d'extension des thromboses et la survenue d'une thrombose chez un patient avec HPN est une indication à débuter l'eculizumab en urgence [47].

La prévalence de l'HPN dans le SBC varie entre 1,4 et 19 % selon les séries et les pays [2, 48]. Pour les autres formes de thrombose splanchnique, la prévalence semble être nettement moindre. Les patients avec SBC et HPN ont des cytopénies plus prononcées,

Tableau 1. Facteurs de risque identifiés et prévalence dans les maladies vasculaires du foie de l'adulte.

Facteurs de risque	SBC (%) [2]	Thrombose de la veine porte (%) [3]	MPS (%) [7]	Diagnostic
Syndrome myéloprolifératif	40-50	21-31	10-15	Mutations JAK2 V617F, CALR Rate > 16 cm et Plq > 250 × 10 ⁹ /L BOM
Syndrome des antiphospholipides	4-25	8-12	4-8	Anticorps antiphospholipides Anticorps anti-B2GP1 Anticoagulant lupique
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0-4	0-2	NA	Déficit protéines GPI ancrées : CD55 et CD59
Maladie de Behçet	0-33	12-22	NA	Imagerie injectée cérébrale et thoracique, typage HLA, CRP
Mutation du facteur V Leiden	6-32	3-5	0	rPCA et mutation gène facteur V
Mutation du gène G202101 de la prothrombine	5-7	10-14	3	Mutation gène G202101 de la prothrombine
Déficit en protéine C	4-30	1	3	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Déficit en protéine S	3-20	5	3	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Déficit en antithrombine	3-23	2	0	Activité diminuée/autres facteurs de coagulation
Grossesse récente	6-12	6-30	3	Risque majeur 6 semaines post-partum
Contraception orale récente	6-60	44	NA	
Hyperhomocystéinémie	11-37	15-22	NA	Dosage homocystéinémie sérique
Maladie systémique	4	23	17	Anticorps transglutaminase
Cause locale	6	21	0	Imagerie injectée ± coloscopie et endoscopie digestive haute en particulier dans la thrombose porte aiguë
> 1 facteur de risque	45	50	5-15	

des LDH (lactate deshydrogénase) plus élevées et des thromboses associées porte ou splanchnique plus fréquentes [49]. La recherche d'un clone HPN en présence d'un SBC doit être systématique, et ce, d'autant plus que chez ces patients les stigmates d'hémolyse peuvent être masqués par l'hypertension portale ou d'interprétation difficile.

La thrombose est une indication absolue de traitement par eculizumab [47]. Le traitement anticoagulant seul ne réduit pas le risque thrombotique chez les patients présentant une HPN [45].

Les autres facteurs de risque chez l'adulte [50]

Généralités

Les antécédents familiaux et personnels de thrombose ont été identifiés comme facteur de risque de thrombose veineuse profonde. Ils augmentent d'un facteur 2 le risque de thrombose [51]. Peu d'études ont analysé ce point au cours de la thrombose porte ou le SBC. Il a été cependant rapporté dans deux études au cours de la thrombose porte aiguë ou chronique que 14 à 30 % des patients avaient un antécédent personnel ou familial de

thrombose extrasplanchnique [3, 52]. De même, dans la thrombose mésentérique, 20 % des patients avaient un antécédent de thrombose extramésentérique [53].

Une étude épidémiologique italienne récente [54] a par ailleurs analysé spécifiquement l'incidence du genre montrant que la thrombose porte est plus fréquente pour le sexe masculin et augmente avec l'âge, alors qu'il n'y a pas de différence pour le syndrome de Budd-Chiari. Ceci est en contradiction avec la majorité des études publiées où le sex-ratio est plutôt de 2 hommes/3 femmes au cours des SBC.

Il n'y a pas d'étude publiée sur l'influence du groupe sanguin sur le risque de thrombose porte en dehors de la cirrhose, ni de SBC, par opposition à la thrombose veineuse profonde.

L'association du SBC avec la contraception orale a été évaluée dans deux études cas-témoins sur deux périodes différentes : 1970-1983 (OR 2,37, IC 95 % (1,05-5,34)) et 1985-2000 (OR 2,4, IC 95 % (0,9-6,2)). La contraception orale a été associée à une augmentation du risque de thrombose des veines hépatiques, à une époque où son contenu en œstrogène était beaucoup plus élevé. Le rôle étiologique de la grossesse est plus solidement étayé pour les veines hépatiques (en raison de la relation chronologique) que pour le territoire de la veine porte extrahépatique.

Enfin, l'obésité centrale et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque de thrombose de la veine porte idiopathique puisque la circonférence abdominale et la prévalence de syndrome métabolique étaient plus élevées respectivement dans la thrombose de la veine porte idiopathique de 105 cm contre 93 cm et de 47 % contre 26 % par rapport à un groupe de thrombose de la veine porte avec autre cause, et également plus élevées que dans une population témoin de 105 cm contre 92 cm et 47 % contre 18 % [55]. De même, dans une étude épidémiologique récente, 50 % des patients ayant un SBC idiopathique avaient un BMI (Body Mass index) > 25 kg/m² contre seulement 27 % quand une cause était identifiée [56].

Les facteurs de risque locaux

Un facteur de risque local (infection territoire splanchnique, inflammation territoire splanchnique, chirurgie territoire splanchnique, cancer territoire splanchnique...) est fréquent et souvent associé à un facteur de risque systémique dans la thrombose de la veine porte. À l'inverse, les facteurs de risque locaux qui induisent un SBC ne sont pas identifiés dans la plupart des cas. Les traumatismes fermés de l'abdomen, les abcès amibiens et bactériens, la polykystose hépatique peuvent être un facteur de risque de SBC primitif. Cependant, ces facteurs locaux ne sont présents que chez une minorité des patients avec une thrombose des veines hépatiques ou de la veine cave.

La prédisposition particulière de certaines maladies vasculaires pour la vascularisation hépatique, fait suspecter une action locale au niveau de ces vaisseaux dans certaines pathologies comme le SMP, l'HPN ou la maladie de Behçet. Au cours du SMP, les arguments pour une action locale dans les cellules endothéliales veineuses hépatiques sont :

- la prévalence significativement plus élevée de SMP JAK2 V617F+, dans les veines splanchniques qu'au cours des autres thromboses veineuses profondes ;
- la mutation JAK2 est présente dans les cellules endothéliales des patients avec un SMP JAK2 V617F+, en particulier des veines hépatiques [57].

Maladies acquises rares

Parmi les autres facteurs de risque possibles de maladies vasculaires du foie figurent des maladies acquises rares, comme la maladie de Behçet, les syndromes hyperéosinophiliques, les veinulites granulomateuses, la rectocolite hémorragique, la maladie cœliaque.

• Maladie de Behçet

Le syndrome de Budd-Chiari est associé à 2,4 % des maladies de Behçet. Il existe une prévalence plus élevée dans le bassin méditerranéen avec un diagnostic de maladie de

Behçet dans 5,9 % et 13 % des SBC, en Europe de l'Ouest, Turquie et Égypte. Le diagnostic de la maladie de Behçet est particulièrement difficile. Le sexe masculin, l'atteinte de la veine cave inférieure, d'autres localisations veineuses ou artérielles, et un syndrome inflammatoire persistant sont fortement associés à ce diagnostic dans le syndrome de Budd-Chiari. L'allèle HLA B 51 ne constitue pas un marqueur diagnostique car il est présent dans 20 % de la population générale et chez seulement 50 % des patients ayant une maladie de Behçet. Le traitement par corticoïdes et immunosuppresseur permet de traiter les complications de la vascularite. Il doit être discuté rapidement car il améliore le pronostic des patients et permet le plus souvent de surseoir aux gestes vasculaires plus invasifs [58].

- **Maladie cœliaque**

Le diagnostic de maladie cœliaque est fréquent en Afrique du Nord, révélé chez 11 % des patients ayant un SBC. Encore une fois, il existe des arguments pour un impact positif du régime sans gluten sur l'évolution de la maladie hépatique [59].

- **Infections virales et expositions aux toxiques**

Certaines infections virales sont associées aux MVF comme l'infection à cytomégalo-virus (CMV), associée à la thrombose de la veine porte, ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fréquemment associée à la MPS et à la thrombose de la veine porte [60]. La première hypothèse pour expliquer cette association infection VIH/MPS est l'exposition à la didanosine, un antirétroviral pour lequel une utilisation prolongée a été associée au développement d'une MPS via une possible toxicité mitochondriale [61]. La deuxième hypothèse physiopathologique est une diminution acquise de l'activité de la protéine S, ciblée par des auto-anticorps, qui contribuerait à la veinopathie de la MPS [60].

En plus de la didanosine, l'exposition à certains agents, tels que la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, l'oxaliplatine et l'arsenic, a été associée au développement d'une MPS. En ce qui concerne les analogues des purines, le plus souvent administrés lors du traitement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, l'association causale n'a pas été bien démontrée, surtout lorsque l'on considère la faible proportion de malades développant une MPS parmi tous ceux exposés à ces médicaments. Outre l'infection par le VIH, certains problèmes immunitaires dont le déficit immunitaire commun variable et diverses maladies auto-immunes ont aussi été associés à la MPS.

Gènes identifiés pouvant être associés aux maladies vasculaires du foie (*tableau 2*)

Une série pédiatrique française de maladie porto-sinusoidale rapporte 40 % de pathologie syndromique (syndrome de Noonan, Turner...) et 16 % d'atteinte familiale, dont certaines présentent des mutations faux sens de *Notch1*, gène impliqué dans le remodelage vasculaire [62, 63]. Une étude récente rapporte dans deux familles avec six maladies porto-sinusoidales, une nouvelle mutation du gène *familial obliterative portal venopathy* « FOPV » localisé dans le chromosome 4, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable [64].

Chez l'adulte, la maladie porto-sinusoidale est également rapportée au cours de pathologies syndromiques comme le syndrome de Turner, de maladies génétiques comme la mucoviscidose, mais aussi au cours de téloméropathies dans le spectre des dyskératoses congénitales [65, 66].

Il semble important de penser à rechercher ces mutations lorsque le contexte clinique est évocateur. Petite taille, stérilité pour le syndrome de Turner, atteinte pulmonaire, pancréatique ou antécédents familiaux de mucoviscidose, thrombopénie, pancytopénie, macrocytose, fibrose pulmonaire, dyskératose, ostéoporose fracturaire précoce, hypergammaglobulinémie inexpliquée, canitie précoce, pour les mutations des gènes des télomérases.

Tableau 2. Anomalies génétiques associées à la MPS.

Pathologie	Diagnostic	Clinique
Turner [67]	Caryotype	Petite taille, stérilité
Mucoviscidose [66]	Gène CFTR chromosome 7	Atteinte pulmonaire, pancréatique ou antécédants familiaux de mucoviscidose
Téломéropathie [65]	Gènes DKC1, TERC, TERT, TINF2, RTEL1, PARN... Discuter mesure taille des télomères	Thrombopénie, pancytopenie, macrocytose, fibrose pulmonaire, dyskératose, ostéoporose fracturaire précoce, hypergammaglobulinémie inexpliquée, cannicite précoce
Familial OPV [64]	Gène FOPV chromosome 4	MPS familiale

Les facteurs de risque chez l'enfant

Contrairement à l'adulte, les déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation semblent rares de même que les anomalies acquises (syndrome des anticorps anti-phospholipides). Néanmoins, peu d'études ont été réalisées. Une diminution des facteurs anticoagulants tels que la protéine C ou S et l'antithrombine 3 est difficile à interpréter mais semble plus souvent acquise et secondaire à la thrombose que primitive [68-70].

La grande majorité des maladies vasculaires du foie sont primitives ou congénitales. Les maladies les plus fréquentes bien que rares (*tableau 3*) sont en ordre décroissant :

- Les fistules porto-caves ou porto-sushépatiques congénitales d'origine malformative, parfois associées à d'autres malformations vasculaires cardiaques, hétérotaxie, polysplénie... [71, 72].

- La thrombose porte extrahépatique avec développement d'un cavernome dont la cause la plus fréquente est un cathétérisme veineux ombilical en période néonatale. Dans cette situation, le risque de thrombose porte est majoré par le mauvais positionnement du cathéter en sous-hépatique, la réalisation d'une transfusion de culot globulaire ou la perfusion d'une solution hypertonique via ce cathéter, et la survenue de complications infectieuses [68, 69, 74]. Aucune cause n'est identifiée dans environ 50 % des cas [75].

- Les anomalies de la microcirculation hépatique (veinopathie portale oblitérante) dont les causes chez l'enfant sont : génétiques, avec notamment l'identification récente du gène FOPV (*Familial Obliterative Portal Venopathy*) à l'origine de formes familiales de transmission autosomique dominante [76], ou syndromiques (syndromes de Turner, Noonan, d'Adams Olliver (associé à des mutations du gène *Notch1*) et syndrome des télomères courts) [77-80]. Quelques observations ont également été rapportées chez l'enfant en cas de mucoviscidose [81].

- Le syndrome d'obstruction sinusoidale dont les causes toxiques ou médicamenteuses sont identiques à celles de l'adulte. Il existe cependant des formes rares de la maladie liées à des mutations du gène SP110 de transmission autosomique récessive et associées à un déficit immunitaire combiné T et B [82].

- Le syndrome de Budd-Chiari qui est très rare chez l'enfant et qui impose la même enquête étiologique que chez l'adulte à la recherche d'un facteur favorisant prothrombotique, d'un syndrome myéloprolifératif (mutation JAK2 V617F) et d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne, exceptionnelle chez l'enfant [69, 83, 84], et chez le jeune adolescent une maladie de Behçet.

Conclusion

L'identification d'un ou plusieurs facteurs étiologiques est cruciale car il permet lorsqu'il peut être traité d'améliorer le pronostic de l'atteinte hépatique et de limiter le risque de récurrence ou d'extension de la thrombose [33, 58]. ■

Tableau 3. Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie de l'enfant.

Maladies vasculaires de l'enfant	Incidence estimée	Cause ou facteurs prédisposants
Fistules porto-cave congénitale	1/30 000	– Malformative isolée ou malformations congénitales associées : hétérotaxie, cardiopathie congénitale, syndrome de polysplénie (avec ou sans atrésie des voies biliaires associée)
Obstruction porte (cavernome)	1,3/100 000	– Cause locale : cathétérisme veineux ombilical (30-40 % des cas) ; sepsis, omphalite – Malformations congénitales associées : 17-24 % – Anomalie de développement de la veine porte ? – Déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation rare – Splénectomie, chirurgie abdominale, pancréatite
Veinopathie portale oblitérante	Pas de données épidémiologiques en pédiatrie	– Génétique : récurrence familiale (FOVP, autres) – Anomalies de développement du système porte ? – Syndromique : Turner, Noonan, Adams Oliver, télomeres courts – Déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation rare
Syndrome d'obstruction sinusoidale	Pas de données épidémiologiques en pédiatrie 1/2 500 dans la population libanaise	– Toxiques et médicamenteux (chimiothérapie, immunosuppresseurs, conditionnement pré-greffe de moelle) – Génétique : associé à un déficit immunitaire combine T et B et (mutations du gène <i>SP110</i>) :
Syndrome de Budd Chiari	Pas de données épidémiologiques en pédiatrie	– Déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation – Syndrome myélorolifératif, hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie de Behçet – Cause locale ou malformative ?

Recommandations chez l'adulte

- En cas de syndrome de Budd-Chiari (SBC) ou thrombose de la veine porte (TVP) chercher les facteurs de risque locaux et systémiques figurant dans le *tableau 1*. L'identification d'un facteur de risque ne doit pas empêcher de chercher les autres (A1).
- Adresser les malades atteints de SBC ou thrombose de la veine porte à un spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase (A1).
- Interpréter les anomalies des tests de coagulation à la lumière des modifications non spécifiques induites par les maladies du foie et de l'hypertension portale (A1).
- Chercher la mutation JAK2 V617F chez tous les patients. (A1) Chercher un clone HPN chez tous les patients atteints de SBC (A1) et de TVP non associée à une cirrhose (B2).
- Adresser les malades atteints de SBC ou thrombose de la veine porte à un hématologue et/ou à un interniste, y compris en l'absence d'anomalie de la NFS, ou de mutation JAK2 V617F (A1).
- Contrôler sans délai les facteurs de risque corrigeables (B1).
- Adapter la contraception et anticiper les questions posées par la grossesse (B2).
- Discuter l'arrêt ou la poursuite de l'anticoagulation, en concertation pluridisciplinaire, en fonction du(des) facteur(s) de risque, du territoire et des comorbidités (B1).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States : a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 258-264.
2. Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 167-175.
3. Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 ; 51 : 210-218.
4. Smalberg JH, Darwish MS, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1712-1713.
5. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis : a report on 241 cases. *Blood* 2008 ; 111 : 4922-4929.
6. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007 ; 110 : 2768-2769.
7. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy : portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011 ; 54 (3) : 455-61.
8. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival : results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 (12) : 1424-33.
9. Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension : natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014 ; 59 (6) : 2276-85.
10. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012 ; 87 (3) : 285-293.
11. Marchetti M, Castoldi E, Spronk H, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, Rosing J, et al. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008 ; 112 : 4061-4068.
12. Landolfi R, Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2011 ; 96 (2) : 183-186.
13. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology* 2012 ; 571-581.
14. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms : molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thrombosis and Haemostasis* 2016 ; 115 (2) : 240-249.
15. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M, Bloomfield C. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-2405.
16. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 553-560.
17. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005 ; 7 (4) : 387-97.
18. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : a meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 : 4921-4928.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 (1) : 179-202.
20. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2379-2390.
21. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2391-2405.
22. Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 72-74.
23. Plompen EP, Valk PJ, Chu I, Darwish MS, Plessier A, Turon F, et al. Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica* 2015 ; 100 (6) : e226-e228.
24. Marzac C, Plessier A, Kiladjian JJ, Andreoli A, De Raucourt E, Gorla O, et al. CALR somatic mutations in a prospective cohort of 308 patients with splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015 ; 62 : S230.
25. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, Turon F, Cassinat B, De Raucourt E, et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis : A prospective cohort study. *J Hepatol* 2017 ; 67 (3) : 501-507.
26. Bergamaschi GM, Primignani M, Barosi G, Fabris FM, Villani L, Reati R, et al. MPL and JAK2 exon 12 mutations in patients with the Budd-Chiari syndrome or extrahepatic portal vein obstruction. *Blood* 2008 ; 111 : 4418.
27. Westbrook RH, Lea NC, Mohamedali AM, Smith AE, Orr DW, Roberts LN, et al. Prevalence and clinical outcomes of the 46/1 haplotype, Janus kinase 2 mutations, and ten-eleven translocation 2 mutations in Budd-Chiari syndrome and their impact on thrombotic complications post liver transplantation. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 819-827.
28. Fiorini A, Chiusolo P, Rossi E, Za T, De Ritis DG, Ciminello A, et al. Absence of the JAK2 exon 12 mutations in patients with splanchnic venous thrombosis and without overt myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2009 ; 84 : 126-127.

29. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, García M, Climent F, García-Pallarols F, Angona A, et al. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms : reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol* 2014 ; 166 : 911-919.
30. Hoekstra J, Bresser E, Smalberg J, Spaander M, Leebeek F, Janssen H. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thrombosis Haemostasis* 2011 ; 9 : 2208-2214.
31. Oldakowska-Jedynak U, Ziarkiewicz M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Dwilewicz-Trojaczek J, Górnicka B, Nyckowski P, et al. Myeloproliferative neoplasms and recurrent thrombotic events in patients undergoing liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A single-centre experience. *Ann Transplant* 2014 ; 19 : 591-597.
32. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 761-770.
33. Chagneau-Derrode C, Roy L, Guilhot J, Gorla O, Ollivier-Hourmand I, Bureau C, et al. Impact of cytoreductive therapy on the outcome of patients with myeloproliferative neoplasms and hepato-splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2013 ; 58 : 1335.
34. Pieri L, Paoli C, Arena U, Marra F, Mori F, Zucchini M, et al. Safety and efficacy of Ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 187-195.
35. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 22-33.
36. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults : the role of multipleconcurrent factors. *Hepatology* 2000 ; 31 : 587-591.
37. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : results of a case-control study. *Blood* 2000 ; 96 : 2364-2368.
38. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005 ; 41 : 603-608.
39. Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in apatient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998 ; 102 : 929-931.
40. Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosisand splanchnic vein thrombosis : similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 485-493.
41. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 675-682.
42. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 916-922.
43. Raffa S, Reverter JC, Seijo S, Tassies D, Abraldes JG, Bosch J, et al. Hypercoagulability in patients with chronic non cirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 72-78.
44. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017 ; 3 : 17028.
45. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : natural history of disease subcategories. *Blood* 2008 ; 212 : 3099-3106.
46. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 366-370.
47. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 62-73.
48. Ahluwalia J, Naseem S, Sachdeva MU, Bose P, Bose SK, Kumar N, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria is rare cause for thrombosis of the intra-abdominal veins in the ethnic Indian population - results from FLAER-based flowcytometry screening. *Eur J Haematol* 2014 ; 92 : 435-443.
49. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome : findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 696-706.
50. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 179-202.
51. Bezemer ID, Van Der Meer FJ, Eikenboom JC. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 (6) : 610-
52. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis : increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000 ; 32 (3) : 466-70
53. Zarrouk M, Salim S, Elf J, Gottsäter A, Acosta S. Testing for thrombophilia in mesenteric venous thrombosis - Retrospective original study andsystematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 ; 31 : 39-48.
54. Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 794-800.
55. Bureau C, Laurent J, Robic MA, Christol C, Guillaume M, Ruidavets JB, et al. Central obesity is associated with non-cirrhotic portal-vein thrombosis. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 427-432.
56. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Morello R, Chagneau-Derrode C, Dumortier J, Gorla O, et al. Epidémiologie et caractéristiques du syndrome de Budd-Chiari en France en 2010. *JFHOD* 2015 ; Abstract#CO8.
57. Teofili L, Martini M, Iachininoto MG, Capodimonti S, Nuzzolo ER, Torti L, et al. Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2 (V617F) mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011 ; 117 : 2700-2707.

58. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M et al. Behcet's disease in budd-chiari syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014 ; 9 : 1044
59. Afredj N, Guessab N, Nani A, Faraoun SA, Ouled Cheikh I, Kerbouche R, et al. Aetiological factors of Budd-Chiari syndrome in Algeria. *World J Hepatol* 2015 ; 7 : 903-909.
60. Mallet VO, Varthaman A, Lasne D, Viard JP, Gouya H, Borgel D, et al. Acquired protein S deficiency leads to obliterative portal venopathy and to compensatory nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients. *Aids* 2009 ; 23 : 1511-1518.
61. Cotte L, Benet T, Billioud C, Miaillhes P, Scoazec JY, Ferry T, et al. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients : A case control study. *J Hepatol* 2010 ; 54 : 489-496.
62. Stittrich AB, Lehman A, Bodian DL, Ashworth J, Zong Z, Li H, et al. Mutations in NOTCH1 cause Adams-Oliver syndrome. *Am J Hum Genet* 2014 ; 95 : 275-284.
63. Dill MT, Rothweiler S, Djonov V, Hlushchuk R, Tornillo L, Terracciano L, et al. Disruption of Notch1 induces vascular remodeling, intussusceptive angiogenesis, and angiosarcomas in livers of mice. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 967-977.
64. Besmond C, Valla D, Hubert L, Poirier K, Grosse B, Guettier C, et al. Mutations in the novel gene FOPV are associated with familial autosomal dominant and non-familial obliterative portal venopathy. *Liver Int* 2017 ; 1-7.
65. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrumpp DS, Peterson NR, Pons V, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PloSOne* 2009 ; 4 : e7926.
66. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O, de Miranda S, Grenet D, Poté N, et al. Liver transplantation in adult cystic fibrosis : Clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl* 2017 ; 23 : 1342-1347.
67. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004 ; 39 : 239-47.
68. Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, Bujanover Y, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 4968-4972.
69. Kumar R, Kerlin BA. Thrombosis of the Abdominal Veins in Childhood. *Front Pediatr* 2017 ; 5 : 188.
70. Pai N, Ghosh K, Shetty S. Acquired and Heritable Thrombophilia in Indian Patients With Pediatric Deep Venous Thrombosis (DVT). *Clin Appl Thromb Hemost* 2014 ; 20 : 573-576.
71. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, Pariente D, Gauthier F, Jacquemin E. Congenital portosystemic shunts in children : recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 273-287.
72. McElhinney DB, Marx GR, Newburger JW. Congenital portosystemic venous connections and other abdominal venous abnormalities in patients with polysplenia and functionally univentricular heart disease : a case series and literature review. *Congenit Heart Dis* 2011 ; 6 : 28-40.
73. Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, Hellmann J. Portal vein thrombosis in the neonate : risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 735-739.
74. Gauthier F. Recent concepts regarding extra-hepatic portal hypertension. *Semin Pediatr Surg* 2005 ; 14 : 216-225.
75. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED, Liu SM, Roquete ML, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents : 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol* 2012 ; 49 : 69-76.
76. Besmond C, Valla D, Hubert L, Poirier K, Grosse B, Guettier C, Bernard O, et al. Mutations in the novel gene FOPV are associated with familial autosomal dominant and non-familial obliterative portal venopathy. *Liver Int* 2018 ; 38 : 358-364.
77. Franchi-Abella S, Fabre M, Mselati E, De Marsillac ME, Bayari M, Pariente D, Jacquemin E, et al. Obliterative portal venopathy : a study of 48 children. *J Pediatr* 2014 ; 165 : 190-193 e192.
78. Girard M, Amiel J, Fabre M, Pariente D, Lyonnet S, Jacquemin E. Adams-Oliver syndrome and hepatportal sclerosis : occasional association or common mechanism? *Am J Med Genet A* 2005 ; 135 : 186-189.
79. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, Sopha SC, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest* 2015 ; 148 : 1019-1026.
80. Southgate L, Sukalo M, Karountzos ASV, Taylor EJ, Collinson CS, Ruddy D, Snape KM, et al. Haploinsufficiency of the NOTCH1 Receptor as a Cause of Adams-Oliver Syndrome With Variable Cardiac Anomalies. *Circ Cardiovasc Genet* 2015 ; 8 : 572-581.
81. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, Boeck KD, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1064-1065.
82. Cliffe ST, Bloch DB, Suryani S, Kamsteeg EJ, Avery DT, Palendira U, Church JA, et al. Clinical, molecular, and cellular immunologic findings in patients with SP110-associated veno-occlusive disease with immunodeficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 735-742 e736.
83. Kathuria R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Baijal SS. Budd-Chiari syndrome in children : clinical features, percutaneous radiological intervention, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 26 : 1030-1038.
84. Nobre S, Khanna R, Bab N, Kyraana E, Height S, Karani J, Kane P, et al. Primary Budd-Chiari Syndrome in Children : King's College Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 65 : 93-96.

D. Larrey, L. Meunier

Service d'hépatogastroentérologie, CHU
Montpellier

Relecteurs :

D. Valla², S. Hillaire³,

D. Dutheil⁴, C. Bureau⁵, A. Plessier²

² Service d'hépatologie, APHP, Hôpital Beaujon
et centre de référence des maladies vasculaires
du foie

³ Service de Gastro-entérologie hépatologie,
Hôpital Foch, Paris

⁴ Association des malades des vaisseaux du
foie (AMVF)

⁵ Service d'hépatogastroentérologie, CHU
Toulouse

Maladies vasculaires du foie et médicaments

Introduction

L'hépatotoxicité des xénobiotiques comprenant les médicaments, les plantes médicinales et les agents chimiques constitue un véritable défi pour les médecins, l'industrie pharmaceutique, les agences de santé et un problème majeur de santé publique [1-6]. Pour les médecins, le challenge est double : au niveau du diagnostic pour éviter que le patient ait une aggravation de sa maladie générée par un médicament et au niveau du remplacement du produit en cause pour assurer la prise en charge de la maladie concernée [1-6]. En dépit des progrès importants en toxicologie et malgré la qualité croissante des essais cliniques en matière de sécurité, la fréquence des hépatopathies médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dernières années et constitue la principale cause de mortalité liée aux médicaments et de retrait du marché [5, 6]. Les lésions hépatiques induites par les xénobiotiques sont très variées [1-6]. En effet, toutes les cellules présentes dans le foie peuvent être atteintes. Ainsi, les xénobiotiques peuvent reproduire pratiquement l'ensemble de la pathologie hépatique [1-6]. Les maladies vasculaires du foie induites par les médicaments sont relativement méconnues car elles sont beaucoup moins fréquentes que les hépatites aiguës [1-6]. Tous les niveaux du système vasculaire du foie peuvent être atteints. En cas de thrombopénie ou d'anomalie des tests hépatiques dans un contexte d'exposition à des xénobiotiques, il faut évoquer une maladie vasculaire porto-sinusoidale.

Ces lésions vasculaires impliquent non seulement plus de 1 300 médicaments classiques [1-6] mais aussi des plantes médicinales [7-9], des agents récréatifs [5] et des agents industriels [5, 10]. Tout cas de maladie vasculaire du foie secondaire à l'exposition à ces agents doit être déclaré à la Pharmacovigilance. Les principaux agents responsables sont présentés ci-dessous.

Lésions de la veine porte et de ses branches

Une thrombose de la veine porte peut être observée après la prise de contraceptifs oraux par œstroprogestatifs (CO) ou les dérivés arsenicaux [2, 11, 12]. Cependant, plusieurs études montrent une prévalence de CO non différente par rapport à une population contrôle [13]. Les OR étaient de 3.3 en cas de thrombose des membres inférieurs vs. 0,8 en cas de thrombose porte. Il semble donc difficile d'imputer la CO comme un risque fort de thrombose porte, même s'il est recommandé de les interrompre au moment du diagnostic [13].

Lésions de l'artère hépatique et de ses branches

Les contraceptifs oraux peuvent induire une hyperplasie de l'intima de l'artère hépatique [2, 11, 12]. Cette lésion non spécifique à cette artère est généralement asymptomatique. Elle peut être associée à une obstruction des grosses et/ou des petites veines sus-hépatiques [12].

Une angéite nécrosante de l'artère hépatique a été observée chez des toxicomanes prenant de la méthamphétamine. La responsabilité du médicament n'est pas définitivement établie [2, 5, 12].

Fibrose périsinusoidale

La fibrose périsinusoidale résulte de l'accumulation dans l'espace de Disse, de fibres de collagène synthétisées normalement par les hépatocytes, les cellules périsinusoidales et

les cellules endothéliales. Habituellement, la fibrose péri-sinusoïdale est associée à une fibrose portale et périportale [2, 12]. Les lésions sont asymptomatiques ou se manifestent par une hépatomégalie et/ou une hypertension portale [2, 11, 12]. Les médicaments ou produits chimiques responsables de cette lésion sont indiqués dans le *tableau 1*. L'administration prolongée de vitamine A est la principale cause iatrogène de fibrose péri-sinusoïdale [2, 5, 7]. Cette lésion est alors associée à une hyperplasie des cellules péri-sinusoïdales et parfois à une dilatation sinusoïdale [2, 7]. Une concentration élevée de vitamine A peut être retrouvée dans le tissu hépatique [2, 7]. Une hyperplasie des cellules de péri-sinusoïdales a également été observée dans la fibrose péri-sinusoïdale due au méthotrèxate [2, 11].

Dilatation sinusoïdale

Cette lésion est caractérisée par une dilatation des sinusoïdes en l'absence d'obstruction des vaisseaux efférents du foie [2, 11, 12]. Sa cause principale est la prise de contraceptifs oraux [2, 5, 7, 12]. Elle prédomine alors dans la région périportale. Cette lésion est souvent asymptomatique. Elle peut cependant entraîner une fièvre et une hépatomégalie, des douleurs de l'hypochondre droit qui peuvent être confondues avec celles d'une cholécystite aiguë [2, 11, 12]. Les tests hépatiques sont normaux ou modérément perturbés. La dilatation sinusoïdale a également été rapportée après l'administration d'azathioprine [2, 5] et d'acide chénodesoxycholique [12]. Cependant, ces lésions sont également présentes au cours de pathologies dysimmunitaires, comme les maladies inflammatoires intestinales, en l'absence d'azathioprine. Il peut être difficile de faire la part des choses entre l'imputabilité de la maladie causale, et celle de la toxicité du médicament. La relation chronologique avec la prise de l'azathioprine et l'amélioration après interruption du médicament aide l'imputabilité.

Pélioïse

La pélioïse est caractérisée par l'existence de cavités intralobulaires remplies de sang, distribuées au hasard dans le parenchyme hépatique, sans prédominance zonale [2, 11, 12]. Quand les lésions sont modérées, la maladie est souvent asymptomatique. Quand elles sont marquées, elles peuvent se manifester par une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale, ou d'insuffisance hépatocellulaire, un ictère, voire un hémopéritoine [2, 11, 12]. Les principaux médicaments ou agents chimiques responsables de pélioïse sont les stéroïdes androgéniques et anabolisants [1-6], l'azathioprine [5], le chlorure de vinyle et les dérivés arsenicaux [5, 7, 10] (*tableaux 1, 2, 3 et 5*).

Obstruction des petites veines sus-hépatiques : syndrome d'obstruction sinusoïdale

Ce syndrome, anciennement appelé « maladie veino-occlusive », est caractérisée par une perte de l'intégrité de la paroi sinusoïdale induisant une obstruction congestive sinusoïdale. Il s'y associe une dilatation sinusoïdale et une atrophie et/ou une nécrose des hépatocytes dans la région centrolobulaire [2, 11]. On distingue trois formes cliniques : une forme aiguë caractérisée par des douleurs abdominales aiguës et une ascite, et évoluant vers la guérison, ou bien vers une insuffisance hépatocellulaire mortelle ; une forme subaiguë résultant d'une guérison incomplète ; une forme chronique cliniquement similaire à une cirrhose [2, 11, 12]. Il est principalement décrit après l'ingestion de plantes médicinales, en particulier les dérivées comprenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine [7-9]. Les principales plantes impliquées appartiennent aux espèces *Crotalaria*, *Senecio* et *Heliotropium* et dans diverses préparations médicinales chinoises [7-9] dont celles contenant *Gynarum segetum* [8, 9]. Pour cette plante, un test diagnostique a été mis au point [9]. Le syndrome d'obstruction sinusoïdale est aussi

Tableau 1. Lésions vasculaires induites par les médicaments, les plantes médicinales et les agents industriels.

Lésions de la veine porte et de ses branches
<i>Thrombose de la veine porte</i>
– Contraceptifs oraux par œstroprogestatifs
– Dérivés arsenicaux**
Lésions des artères hépatiques et de leurs branches
<i>Hyperplasie de l'intima</i>
– Contraceptifs oraux
<i>Angéite nécrosante</i>
– Méthamphétamine**, cocaïne**
Fibrose péri-sinusoïdale
– Vitamine A
– Azathioprine
– 6-mercaptopurine
– Méthotrexate
– Dérivés arsenicaux
– Sulfate de cuivre
– Dioxyde de thorium
– Uréthane
Dilatation sinusoidale
– Contraceptifs oraux
– Azathioprine
– Acide chénodésoxycholique**
Pélioïse
– Stéroïdes androgéniques et anabolisants
– Azathioprine
– Dérivés arsenicaux
– Dioxyde de thorium
– Contraceptifs oraux**
– Corticostéroïdes**
– Médroxyprogestérone**
– Tamoxifène**
– Sulfate d'estrone**
Obstruction des petites veines sus-hépatiques syndrome d'obstruction sinusoidale
– Azathioprine
– 6-thioguanine
– 6-mercaptopurine

Tableau 1. (Suite)

Lésions de la veine porte et de ses branches
– Dacarbazine
– Uréthane
– Mitomycine**
– Adriamycine**
– Vincristine**
– Indicine N-oxyde**
– BCNU**
– Vitamine E intraveineuse**
– Progestatifs**
– Cystéamine
– Plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine
– Diverses préparations médicinales chinoises contenant <i>Gynarum segetum</i>
Thrombose des grosses veines sus-hépatiques syndrome de Budd-Chiari
– Contraceptifs oraux par œstroprogestatifs
– Dacarbazine
– Doxorubicine**
– Vincristine**
– Cyclophosphamide**
Maladie porto-sinusoïdale : sclérose hépatoportale/hyperplasie nodulaire régénérative
– Vitamine A
– Azathioprine
– Méthotrexate
– Dérivés arsenicaux
– Sulfate de cuivre
– Dioxyde de thorium
– Stéroïdes androgéniques et anabolisants
– Contraceptifs oraux
– Corticostéroïdes**
– Didanosine
– Azathioprine

** Médicaments pour lesquels la relation de cause à effet avec l'atteinte vasculaire n'est pas clairement établie.

observé due à la radiothérapie et à la chimiothérapie pour greffe de moelle [11, 12]. Il est également observé en l'absence de toute radiothérapie avec certains médicaments, en particulier avec les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine), l'uréthane, la mitomycine, le BCNU et l'indicine N-oxyde [2, 5] (tableau 1).

Thrombose des grosses veines sus-hépatiques : syndrome de Budd-Chiari (SBC)

La prise de contraceptifs oraux et plus particulièrement d'œstrogènes double le risque de développer un SBC [2, 11]. Il semble que les contraceptifs oraux agissent principalement en exacerbant le risque de thrombose chez les sujets ayant une autre maladie thrombogène, en particulier un syndrome myéloprolifératif latent [11]. Le syndrome de Budd-Chiari a également été attribué à l'administration de certains médicaments anti-néoplasiques [2, 5, 11, 12] (tableau 1).

Maladie porto-sinusoïdale : veinopathie portale oblitérante/sclérose hépatoportale/hyperplasie nodulaire régénérative

Elle se manifeste essentiellement par une hypertension portale. Divers médicaments ou agents chimiques responsables de fibrose périsinusoïdale ont été incriminés dans la sclérose hépatoportale [11] (tableau 1).

L'hyperplasie nodulaire régénérative est caractérisée par des nodules de petites tailles faits d'hépatocytes, distribués dans tout le foie, en l'absence ou avec une fibrose minime. Cette lésion se manifeste essentiellement par une hypertension portale et pourrait être due à une vascularisation hétérogène du foie [2, 11]. L'hyperplasie nodulaire régénérative peut être associée à une péliose [2]. Elle a été observée après l'administration de certains médicaments, en particulier l'azathioprine (tableau 3) et les autres thiopurines (tableau 4, tableau 1).

Mécanismes

Plusieurs de ces maladies vasculaires sont dues à des médicaments ou des agents chimiques similaires. Pour certaines, il a été démontré que les lésions des cellules endothéliales étaient dues la formation de métabolites toxiques. Cela est bien illustré pour l'azathioprine [2] (tableau 3) et les autres thiopurines [2] ainsi que pour les plantes comprenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine [2, 5]. Il n'y a pas d'intérêt en pratique à doser les métabolites de l'azathioprine, aucune corrélation entre hépatotoxicité et déficit en thiopurine méthyl transférase (TPMT) n'a été démontrée. ■

Revue de la littérature

Tableau 2. Maladie vasculaire du foie et plantes médicinales.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Plantes (n)	Histologie (n)	Clinique (n)
Wang <i>et al.</i> [14]	2015	84	Tusanqi (84)	Syndrome d'obstruction sinusoïdale	Hépatomégalie, ascite, splénomégalie, hyperbilirubinémie
Lin <i>et al.</i> [15]	2011	51	Tusanqi (51)	Syndrome d'obstruction sinusoïdale	Ascite, hépatomégalie, décès (5), transplantation hépatique (2)
Gao <i>et al.</i> [16]	2012	5	Tusanqi (5)	Syndrome d'obstruction sinusoïdale	Ascite, hépatomégalie, ictère
Mohabbat <i>et al.</i> [17] et Tandon <i>et al.</i> [18]	1976/1978	7 200	<i>Senecio</i> , <i>Crotalaria</i> (22,6 %)	Anomalies vasculaires parmi les 21 échantillons hépatiques	Hépatites
Kakar <i>et al.</i> [19]	2012	266	Alcaloïdes de la pyrrolizidine (67)	Maladie veino-occlusive	Ascite

Tableau 3. Maladie vasculaire du foie et azathioprine.

Référence	Année	Nombre de patients	Maladie (%)	Traitements	HNR (histologique)	Clinique	Incidence/prévalence HNR
Bouhnik <i>et al.</i> [20]	1996	157	MC : 100 %	Azathioprine Mercaptopurine	Non précisé	Non précisé	0,30 %
Dubinsky <i>et al.</i> [21]	2003	111	MC : 69 % RCUH : 27 %	Azathioprine : 6 Mercaptopurine : 85 Les 2 : 10	16	Perturbations du bilan hépatique Thrombopénie	
Vernier-Massouille <i>et al.</i> [22]	2007	37	MC : 84 % RCUH : 16 %	Azathioprine	37	Hypertension portale (31/37)	Prévalence : 0,5 % à 5 ans et 1,25 % à 10 ans
Seksik <i>et al.</i> [23]	2011	1888	MC : 77,1 % RCUH : 19,4 %	Azathioprine	15	Hypertension portale	Incidence : 0,64 % à 5 ans et 1,28 % à 10 ans
Lopez-Martin <i>et al.</i> [24]	2011	377	MC : 55 % RCUH : 42 %	Azathioprine ou Mercaptopurine	1	Perturbations du bilan hépatique Hypertension portale	0,3 %
Mesonero <i>et al.</i> [25]	2013	538	Non précisé	Azathioprine	2	Perturbations du bilan hépatique Thrombopénie	1,11 %

Tableau 4. Maladie vasculaire du foie et didanosine.

Référence	Année	Nombre de patients	Traitements (n)	Histologie (n)	Clinique
Maida <i>et al.</i> [26]	2006	3 200	Didanosine ± stavudine	Fibrose F3F4 (10/17)	Hypertension portale non cirrhotique (9/17)
Mallet <i>et al.</i> [27]	2007	178	Didanosine	Hyperplasie nodulaire régénérative (8)	Hypertension portale non cirrhotique
Saifee <i>et al.</i> [28]	2008	11	Didanosine	Hyperplasie nodulaire régénérative (10/11) Veinulopathie portale (5/11)	Hypertension portale non cirrhotique
Chang <i>et al.</i> [29]	2009	8	Didanosine (7/8)	– Pas d'hyperplasie nodulaire régénérative – Fibrose péri-sinusoïdale – Anomalie vasculaire veine porte	Hypertension portale non cirrhotique, rupture de VO (5/8)
Mendizabal <i>et al.</i> [30]	2009	6	Didanosine (4/6)	– Hyperplasie nodulaire régénérative (5/6) – Sclérose hépato-portale (4/6)	Hypertension portale non cirrhotique, rupture de VO (5/6), TIPS (2/6)
Kovari <i>et al.</i> [31]	2009	90 étude cas-contrôle	Didanosine OR 3,4	– Hyperplasie nodulaire régénérative (1/15) – Dilatation sinusoïdale (1/15) – Fibrose péri-portale (10/15) – Fibrose péri-sinusoïdale (1/15)	15 patients avec hypertension portale non cirrhotique, 4 décès de complication hépatique
Cotte <i>et al.</i> [32]	2010	91 étude cas-contrôle	Didanosine stavudine OR 3,7	13 cas d'hyperplasie nodulaire régénérative	Hypertension portale non cirrhotique (11/13) Thrombose portale (5/13)
Vispo <i>et al.</i> [33]	2010	2 600	Combinaison d'anti-rétroviraux	Hyperplasie nodulaire régénérative (3/12) Sclérose hépato-portale (7/12)	Hypertension portale non cirrhotique (12)
Cachay <i>et al.</i> [34]	2011	8 460	Didanosine	Hyperplasie nodulaire régénérative (8/8)	Hypertension portale non cirrhotique (8)
Scourfield <i>et al.</i> [35]	2011	17	Didanosine	– Hyperplasie nodulaire régénérative (4/17) – Fibrose péri-portale (13/17)	Hypertension portale non cirrhotique (17/17)

Tableau 5. Maladie vasculaire du foie et oxaliplatine.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Traitements (n)	Histologie (n)	Clinique (n)
Rubbia Brandt <i>et al.</i> [36]	2004	153	Oxaliplatine (43)	Dilatations sinusoidales, fibrose péri-sinusoidale et veino-occlusive (44/87 post-chimiothérapie, 34/43 post-oxaliplatine)	Non analysé
Aloia <i>et al.</i> [37]	2006	92	Oxaliplatine	Lésions vasculaires 28 dont 2 hyperplasies nodulaires régénératives, 18 nécroses centrolobulaires, 16 pélioses et 10 lésions sinusoidales	Plus de transfusion, de reprise opératoire et augmente la durée d'hospitalisation pour oxaliplatine
Kandutsch <i>et al.</i> [38]	2008	50	Oxaliplatine néoadjuvant (Folfox4 ou Xelox)	Dilatation sinusoidale (11/50)	Pas d'augmentation de la morbidité post-opératoire
Mehta <i>et al.</i> [39]	2008	173	Oxaliplatine (70)	Dilatation sinusoidale associée à oxaliplatine : 43 (52,8 %)	Plus de transfusion (34 %) et complications biliaires (16 %) pour les patients avec oxaliplatine
Nakano <i>et al.</i> [40]	2008	90	Oxaliplatine (62)	Lésions sinusoidales (32/62 post-oxaliplatine vs. 6/28)	Augmente mortalité et durée d'hospitalisation
Rubbia Brandt <i>et al.</i> [41]	2010	274	Oxaliplatine ± bévécizumab	Syndrome d'obstruction sinusoidale (54 %), péliose (10,6 %), hyperplasie nodulaire régénérative (24,5 %), fibrose péri-sinusoidale (47 %)	Non analysé
Ryan <i>et al.</i> [42]	2010	349	Oxaliplatine (30)	117 lésions vasculaires, association significative avec oxaliplatine	Non analysé
Wicherts <i>et al.</i> [43]	2011	208	Oxaliplatine ± bévécizumab ± LV, 5-FU (56)	Syndrome obstruction sinusoidale (11/16 avec oxaliplatine), péliose (13), hyperplasie nodulaire régénérative (8),	Pas de complication post-résection hépatique de métastases de cancer colorectal

Recommandations

- Devant une maladie vasculaire du foie, chercher une consommation de plantes, médicaments ou une exposition à des toxiques (A1), en particulier listés dans le *tableau 1*.
- La contraception orale par œstroprogestatifs est déconseillée au cours des maladies vasculaires du foie.
- Évoquer une maladie vasculaire porto-sinusoidale en cas de thrombopénie ou d'anomalie des tests hépatiques, en cas d'exposition à des médicaments ou plantes ou toxiques.
- Déclarer à la Pharmacovigilance tout cas de maladie vasculaire du foie secondaire à l'exposition à des médicaments, des plantes ou des toxiques.

Références

1. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Sem Liv Dis* 2002 ; 22 : 145-155.
2. Pessayre O, Larrey D. Drug-induced Liver injury. In : Rodes J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M, editors. *Textbook of Hepatology*. Blackwell 3rd edition, 2007 : 1211-1268.

3. Kaplowitz N, DeLeve LD. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed ; Elsevier : Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New-york, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2013.
4. LiverTox. Available online : [http:// livertox.nlm.nih.gov](http://livertox.nlm.nih.gov)
5. Larrey D, Ursic-Bedoya J, Meunier L. Drug-Induced hepatotoxicity. In: *Schiff Diseases of the Liver*, 12th ed, 2017 (sous presse).
6. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, *et al*. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; 89 : 806-815.
7. Larrey D. Complementary and alternative medicine hepatotoxicity. *Permanyer publications*. Hepatotoxicity. Raul J. Andrade. 2007. 125-135.
8. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity : A new step with development of specific markers. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 599-601.
9. Rolf Teschke, Dominique Larrey, Dieter Melchart and Gaby Danan. Traditional Chinese Medicine (TCM) and Herbal Hepatotoxicity : RUCAM and the Role of Novel Diagnostic Biomarkers Such as MicroRNAs. *Biomedicine* 2016.
10. Larrey D. Hepatotoxicity of drugs and chemicals. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : 1136-1146.
11. Valla D, Benhamou JP. Drug-induced vascular and sinusoidal lesions on the liver. *Baillière Clin Gastroenterol* 1988 ; 2 : 481-500.
12. Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeaux D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch. Intem Med* 1983 ; 143 : 494-502.
13. Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic Vascular Involvement Related to Pregnancy, Oral Contraceptives, and Estrogen Replacement Therapy. *Semin Liv Dis* 2008 ; 28 : 315-327.
14. Wang X, Qi X, Guo X. Tusanqi-Related Sinusoidal Obstruction Syndrome in China : A Systematic Review of the Literatures. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 (23) : e942.
15. Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, *et al*. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol* 2011 ; 54 (4) : 666-73.
16. Gao H, Li N, Wang JY, Zhang SC, Lin G. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids. *J Dig Dis* 2012 ; 13 (1) : 33-9.
17. Mohabbat O, Younos MS, Merzad AA, Srivastava RN, Sediq GG, Aram GN. An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in north-western Afghanistan. *Lancet* 1976 ; 2 (7980) : 269-71.
18. Tandon HD, Tandon BN, Mattocks AR. An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in Afghanistan. Pathologic features. *Am J Gastroenterol* 1978 ; 70 (6) : 607-13.
19. Kakar F, Akbarian Z, Leslie T, Mustafa ML, Watson J, van Egmond HP, *et al*. An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in Western afghanistan associated with exposure to wheat flour contaminated with pyrrolizidine alkaloids. *J Toxicol* 2010 ; 2010 : 313280.
20. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, *et al*. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996 ; 347 (8996) : 215-9.
21. Dubinsky MC, Vasiliasukas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, *et al*. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003 ; 125 (2) : 298-303.
22. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, *et al*. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007 ; 56 (10) : 1404-9.
23. Seksik P, Mary JY, Beaugerie L, Lémann M, Colombel JF, Vernier-Massouille G, *et al*. Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 (2) : 565-72.
24. López-Martín C, de la Fuente-Fernández E, Corbatón P, Sánchez MC, Gisbert JP. Nodular regenerative hyperplasia : azathioprine-induced hepatotoxicity in a patient with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 34 (1) : 16-9.
25. Mesonero F, Martínez-González J, Parejo S, Busto V, Rodríguez-Gandía M.A, Garrido E, *et al*. Nodular regenerative hyperplasia due to thiopurines in patients with inflammatory bowel disease : Retrospective review in a hospital series. Poster presentations : Clinical : Therapy and observation 2012.
26. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, *et al*. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 42 (2) : 177-82.
27. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, *et al*. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007 ; 21 (2) : 187-92.
28. Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, *et al*. Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 (10) : 1167-9.
29. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al*. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1707-14
30. Mendizabal M, Craviotto S, Chen T, Silva MO, Reddy KR. Noncirrhotic portal hypertension : another cause of liver disease in HIV patients. *Ann Hepatol* 2009 ; 8 (4) : 390-5.
31. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, *et al*. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 (4) : 626-35.
32. Cotte L, Bénét T, Billioud C, Mialhes P, Scoazec JY, Ferry T, *et al*. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients : a case control study. *J Hepatol* 2011 ; 54 (3) : 489-96.
33. Vispo E, Moreno A, Maida I, Barreiro P, Cuevas A, Albertos S, *et al*. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients : unique clinical and pathological findings. *AIDS* 2010 ; 24 (8) : 1171-6.

34. Cachay ER, Peterson MR, Goicoechea M, Mathews WC. Didanosine Exposure and Noncirrhotic Portal Hypertension in a HIV Clinic in North America : a Follow-up Study. *Br J Med Med Res* 2011 ; 1 (4) : 346-355.
35. Scourfield A, Waters L, Holmes P, Panos G, Randell P, Jackson A, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2011 ; 22 (6) : 324-8.
36. 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 (3) : 460-6.
37. Aloia et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (31) : 4983-90.
38. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008 ; 34 (11) : 1231-6.
39. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008 ; 34 (7) : 782-6.
40. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008 ; 247 (1) : 118-24.
41. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010 ; 56 (4) : 430-9.
42. Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton CA, Gallinger S, et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer : semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 (6) : 784-91.
43. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Saenz Corrales E, Gorden DL, Lévi F, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg* 2011 ; 98 (3) : 399-407.

PARTIE 2 : Atteintes veineuses et sinusoidales

P. Potier¹, A. Coilly² et P. Broué³

¹ Service d'hépatogastroentérologie, CHR Orléans

² Centre hépatobiliaire, APHP-Hôpital Paul Brousse

³ Service d'hépatologie pédiatrique, CHU Toulouse

Relecteurs :

D. Valla⁴, S. Hillaire⁵, V. Lambert⁶,
D. Dutheil⁷, C. Bureau⁸, A. Plessier⁴

⁴ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁵ Service de Gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁶ Médecin généraliste, Angers

⁷ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁸ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Syndrome de Budd-Chiari

Introduction

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est caractérisé par une obstruction du flux veineux hépatique dans l'espace vasculaire situé entre les veinules hépatiques et la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite, excluant donc les causes d'amont (syndrome d'obstruction sinusoidale) et d'aval (causes cardiaques) [1]. Dans les pays occidentaux, le SBC résulte le plus souvent d'une obstruction veineuse par thrombose révélant un état pro-thrombotique sous-jacent (*cf.* chapitre « Facteurs de risque des maladies vasculaires hépatiques »). Les causes secondaires de SBC par compression ou envahissement d'étiologie tumorale ou parasitaire sont exclues du champ de cette recommandation.

Épidémiologie adulte

L'épidémiologie du SBC n'est connue que de façon partielle, variable selon les régions du globe. Une enquête nationale française, menée en 2010 dans 48 centres de compétence du réseau national (maladies rares) des maladies vasculaires du foie, mesurait une incidence de 0,68 nouveaux cas et une prévalence de 4,04 cas par million d'habitants [2]. Une prédominance féminine (70 %) et un âge moyen de 38,6 ans caractérisaient la population étudiée. Une étude basée sur le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) enregistré en 2012 une incidence de 2,17 par million d'habitants.

Épidémiologie pédiatrique

Le syndrome de Budd-Chiari est très rare chez l'enfant : moins de 0,1 % des hépatopathies chroniques de l'enfant dans les pays occidentaux, mais jusqu'à 16 % dans certains pays d'Asie [3]. Il peut s'observer à tout âge pédiatrique et peut être soupçonné devant une ascite fœtale.

Faire le diagnostic

Manifestations cliniques

• Chez l'adulte

L'obstruction veineuse sus-hépatique induit, d'une part, une congestion sinusoidale responsable d'une augmentation de volume du foie et, d'autre part, une ischémie et une nécrose hépatocytaire. Une hyperplasie nodulaire régénérative peut survenir, de même qu'une fibrose centrolobulaire susceptible d'évoluer vers une cirrhose. Le segment I du foie, de par son drainage veineux indépendant des veines hépatiques, est fréquemment le siège d'une hypertrophie compensatrice. Des lésions hépatocytaires bénignes ou malignes peuvent survenir au cours de l'évolution du SBC.

Le développement de réseaux veineux de dérivations collatérales limitant l'impact parenchymateux de la congestion veineuse explique l'existence de formes infra-cliniques. À l'opposé, le SBC peut se manifester de façon très aiguë, notamment en cas d'obstruction simultanée des trois veines hépatiques, par un tableau d'insuffisance hépatique aiguë associée à une encéphalopathie hépatique. Il s'agit d'une situation rare représentant moins de 1 % des hépatites aiguës graves mais qui engage le pronostic vital. La présence d'une hépatomégalie, inhabituelle au cours d'une hépatite aiguë grave, ainsi qu'un ratio aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase supérieur à 1 pourraient orienter vers un SBC [4]. Entre ces deux présentations extrêmes, le SBC répond à une grande variété de tableaux cliniques, l'association d'une hépatomégalie et d'une ascite constituant les circonstances les plus fréquentes de diagnostic. La fréquence relative des symptômes révélateurs a été évaluée : ascite 83 %, hépatomégalie 67 %, douleurs abdominales 61 %, présence de varices œsophagiennes 58 %, hémorragie digestive 5 % [1]. La survenue d'un ictère ou d'une encéphalopathie hépatique semble moins fréquente. Une circulation collatérale thoracique sous-cutanée constitue un symptôme spécifique mais peu sensible de SBC par thrombose de la veine cave inférieure. Une thrombose porte associée est constatée dans 15 % des cas.

• Chez l'enfant

La majorité des syndromes de Budd-Chiari de l'enfant se présente tardivement et reflète une évolution chronique : hépatomégalie ferme avec bilan hépatique normal ou peu perturbé jusqu'à un tableau de cirrhose avec hypertension portale, ascite, ictère, retard de croissance voire encéphalopathie. Plus rarement le tableau est aigu avec ascite, œdèmes, douleurs abdominales, hépatomégalie et progression rapide vers une insuffisance hépatique parfois fulminante [5].

Outils diagnostiques

• Chez l'adulte

Le taux de protéines dans l'ascite varie mais une concentration de plus de 30 g/L est évocateur d'un SBC en dehors d'une cause cardiaque ou péricardique. La faible spécificité du tableau clinique et sa grande variabilité conduisent à recommander de suspecter un SBC dans toute situation de maladie du foie aiguë ou chronique, notamment lorsque la recherche des causes habituelles s'avère infructueuse.

L'échographie-doppler hépatique constitue l'exploration de première intention en raison d'une sensibilité supérieure à 75 %, à la condition d'un opérateur expérimenté et sensibilisé à l'hypothèse d'un SBC [1]. Les critères diagnostiques considérés comme spécifiques comprennent l'absence ou des perturbations du flux sanguin dans une veine hépatique, la détection d'un réseau veineux collatéral intrahépatique ou sous-capsulaire. Une imagerie en coupe, notamment la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peut aussi montrer un aspect en toile d'araignée remplaçant l'image habituelle de veine hépatique au voisinage de l'ostium, une image hyperdense à l'emplacement habituel d'une veine hépatique, la survenue de troubles de la perfusion hépatique, aspect dit « en mosaïque » ou « en feuille de fougère » souvent attribué à la congestion et à la dilatation sinusoidale, un rehaussement du segment I du foie lors de l'acquisition précoce après l'injection de produit de contraste. Elle permet également la recherche de nodules hépatiques (*figures 1 et 2*).

L'opacification percutanée directe des veines hépatiques est l'examen invasif historique de référence. Elle garde une place en cas de doute diagnostique et pour réaliser l'étude anatomique pré-thérapeutique immédiate. Les performances diagnostiques de l'IRM seraient cependant supérieures à celles de l'opacification veineuse pour la détection des veines collatérales. La biopsie hépatique n'est habituellement pas nécessaire lorsqu'une obstruction des gros troncs veineux a été diagnostiquée. En dehors de ce cas, elle peut permettre le diagnostic de SBC limité aux veinules hépatiques. Les résultats de l'élastométrie

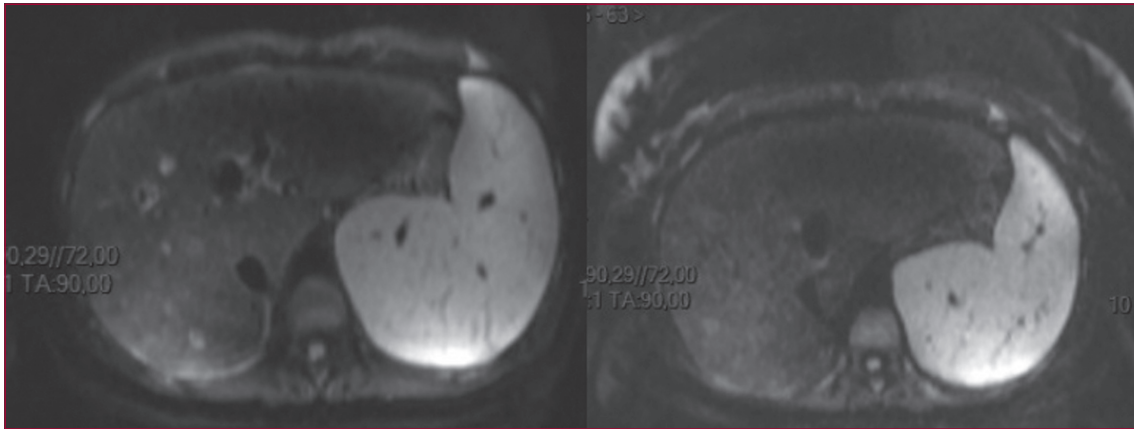


Figure 1. Exemple de plusieurs nodules bénins caractérisés par IRM dans un contexte de SBC.

impulsionnelle sont modifiés par la congestion hépatique secondaire au SBC, limitant son utilisation pour évaluer le degré de fibrose hépatique. L'élastométrie pourrait cependant contribuer à apprécier l'évolution de cette congestion après traitement instrumental [6].

• Chez l'enfant

Comme chez l'adulte, le diagnostic est le plus souvent établi par l'échographie mais nécessite un opérateur entraîné [3, 5, 7]. Les imageries en coupes permettent de compléter le diagnostic et de préciser les lésions : obstruction isolée des trois veines

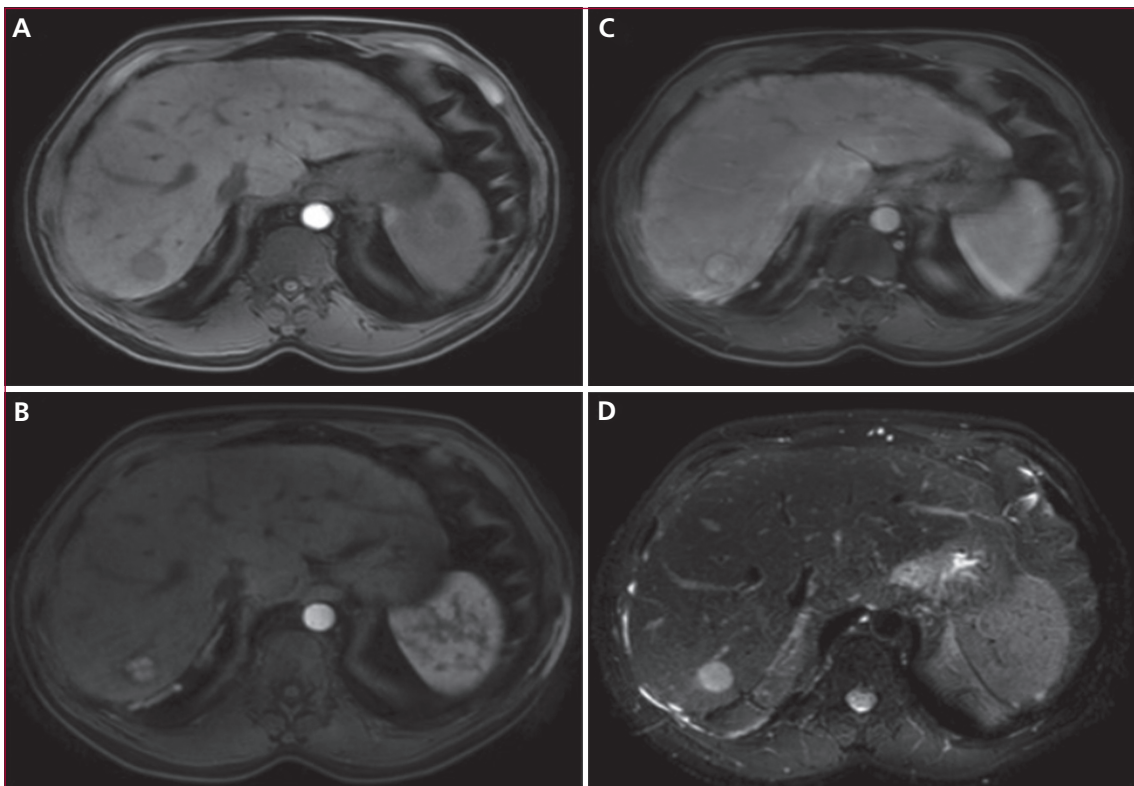


Figure 2. Patient ayant un SBC et un nodule malin unique du secteur postérieur, caractérisé à l'IRM (A : T1 fat sat sans injection ; B : T1 fat sat au temps artériel C : T1 fat sat au temps tardif ; D : séquence T2).

hépatiques (deux tiers des cas), ou combinée avec celle de la veine cave supérieure (un quart des cas). L'enquête étiologique est la même que chez l'adulte et doit rechercher, minutieusement, une maladie thrombogène [3, 5]. Les risques de complication tumorale sont identiques, y compris l'hépatocarcinome [8].

La prise en charge thérapeutique

Prise en charge thérapeutique chez l'adulte

Une fois le diagnostic de SBC établi, trois objectifs diagnostiques complémentaires peuvent être définis : identifier la situation de thrombophilie sous-jacente ou la maladie favorisante (Cf. le chapitre « *Facteurs de risque des maladies vasculaires hépatiques* »), établir le pronostic (fibrose avancée ou cirrhose, réponse au traitement, ascite réfractaire, dénutrition), caractériser d'éventuelles lésions hépatiques focales associées. Cette évaluation initiale contribue à déterminer le programme personnalisé de soin, fondé sur une stratégie par étape [9,10].

La décision de changer de stratégie est fondée sur la présence de trois critères qui définissent une réponse, réévaluée chaque semaine : (1) baisse de la bilirubine, (2) augmentation du facteur V, (3) disparition de l'ascite, y compris sous régime peu salé et faible dose de diurétiques. La diminution de la créatininémie et l'augmentation de la natrémie constituent également des critères de réponse au traitement.

• Première étape : évaluer le pronostic

Si plusieurs scores prédictifs d'évolution ont été étudiés comme le score de Child-Pugh, le score MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) ou des scores plus spécifiques comme les scores de Clichy, de Rotterdam, ou le score BCS-TIPS (*Budd-Chiari Syndrome-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*), la prédiction individuelle du pronostic reste difficile. Le taux de survie spontanée à trois ans décrit comme défavorable dans les études anciennes (10 %) s'avère en nette amélioration dans les études plus récentes associées à la mise en œuvre des traitements recommandés, de l'ordre de 85 % à cinq ans [4]. Dans le cas de la grossesse, le pronostic maternel au cours de la grossesse apparaît excellent en cas de SBC bien contrôlé. Le pronostic foetal est caractérisé par un risque accru d'accouchement prématuré qui surviendrait dans trois quarts des cas. Le risque malformatif associé aux anti-vitamines K justifie avant six semaines d'aménorrhée un relai précoce par héparine de bas poids moléculaire [1].

• Deuxième étape : traitement de la maladie causale et anticoagulation

En premier lieu, un traitement de la maladie causale doit être entrepris sans délai. Les avantages d'un traitement précoce de la cause (syndrome myéloprolifératif sous-jacent, maladie de Behcet, etc.) ont été suggérés dans deux analyses de cohorte rétrospective françaises [11].

Un traitement anticoagulant doit être débuté sans délai après le diagnostic et poursuivi au long cours avec comme objectif de réduire l'extension de la thrombose mais aussi de prévenir la survenue d'un nouvel événement thromboembolique. L'anticoagulation doit être curative, basée sur une héparine de bas poids moléculaire en première intention, puis relayée par les anti-vitamines K (cf. le chapitre « *Prise en charge de l'anticoagulation chez les patients adultes atteints d'une maladie chronique parenchymateuse ou vasculaire du foie* »). Un taux élevé de complications hémorragiques en cas d'anticoagulation (de 17 % à 50 % des patients) a été rapporté dans des séries rétrospectives et une série prospective [12]. Pour éviter cette complication, il convient de prendre en charge rapidement les symptômes liés à l'hypertension portale (ascite, varices). En l'absence d'étude dédiée, les recommandations de la cirrhose sont appliquées [13]. Une prise en charge collaborative avec des spécialistes du traitement anticoagulant est souhaitée, en particulier lorsque des gestes invasifs dont la ponction d'ascite, sont envisagés.

• Troisième étape : recanalisation

En l'absence de recanalisation spontanée ou sous anticoagulant, deux stratégies ont été étudiées : la thrombolyse chimique et l'angioplastie, parfois couplées. Même si de bons résultats de la thrombolyse, couplée à l'angioplastie, ont été publiés, particulièrement en cas de thrombose récente, la survenue d'événements indésirables graves voire mortels (hémorragie) fait que cette stratégie doit être évaluée au cas par cas [14]. L'angioplastie, plus ou moins couplée à la mise en place de prothèses, est à réserver aux sténoses partielles et localisées, présentes chez un tiers des patients. Le risque de récurrence de la sténose peut être prévenu par la mise en place d'une prothèse mais peut compliquer la prise en charge ultérieure (TIPS, transplantation). Finalement, ces gestes de recanalisation sont efficaces chez moins de 10 % des patients occidentaux à long terme [10]. De bien meilleurs résultats ont été récemment rapportés dans une cohorte asiatique [15].

• Quatrième étape : dérivation

Les techniques de dérivation comprennent le TIPS et les shunts chirurgicaux. Historiquement, le shunt chirurgical a été la première technique, par interposition d'un greffon veineux jugulaire ou de prothèse, reliant le système porte au système cave (mésentérico-cave, le plus souvent). Plusieurs shunts sont cependant possibles et la décision technique doit être remise à une équipe experte. Les shunts chirurgicaux n'ont cependant pas démontré de bénéfice en termes de survie dans plusieurs séries anciennes (avant 2000) [16]. Aujourd'hui, les shunts chirurgicaux sont supplantés par le TIPS, lorsqu'il est techniquement faisable. En effet, le TIPS a un taux de morbi-mortalité plus faible que la chirurgie. Une étude européenne rétrospective multicentrique, incluant 124 patients traités par TIPS, a montré une excellente survie sans transplantation à 1 et 5 ans (88 % et 78 %, respectivement) et confirmée par une étude prospective [10, 17]. Un TIPS couvert doit être préféré car il permet de réduire la récurrence et limite le risque de thrombose. Il est souvent nécessaire de ré-intervenir sur le TIPS (42 % des patients dans une étude récente), en particulier en cas de SMP, le TIPS doit être mis en place dans un centre expert du TIPS et des maladies vasculaires du foie [18].

• Cinquième étape : transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être réservée aux patients en échec des traitements précédents. Cependant, elle doit être discutée d'emblée en cas de présentation fulminante en particulier si l'évolution s'avère rapidement défavorable malgré le traitement anticoagulant [4]. Certains patients pourraient certainement tirer aussi bénéfice d'une transplantation plus précoce mais le niveau de preuve est faible et des études seraient à conduire pour établir les facteurs prédictifs. Le score TIPS-BCS a été développé pour prédire la survie sans transplantation à 1 an des patients ayant un TIPS et validé dans une cohorte indépendante [10, 17]. Il est défini comme suit : $0,08 \times \text{âge (années)} + 0,16 \times \text{bilirubine (mg/dL)} + 0,63 \times \text{INR (International Normalized Ratio)}$. Un score ≤ 7 points a une très bonne valeur prédictive négative. La décision de transplantation repose sur l'appréciation de plusieurs éléments : (1) le pronostic de la maladie causale, (2) les chances d'amélioration sans recours à la transplantation, (3) la présence d'un carcinome hépatocellulaire. La survie globale est de 71 % à 5 ans et 68 % à 10 ans après transplantation, dans une série pourtant ancienne de l'ELTR (*European Liver Transplant Registry*) [19]. Une étude récente a suggéré que le pronostic vital à 10 ans d'une transplantation hépatique pour SBC n'était pas modifié par la présence ou l'absence d'un syndrome myélo-prolifératif (SMP) lors du diagnostic [20]. Le problème peut être la récurrence de la maladie initiale après transplantation qui justifie de poursuivre le traitement de la maladie causale et une anticoagulation curative à vie (qui peut être discuté si l'état prothrombotique a été corrigé par la transplantation).

Prise en charge thérapeutique chez l'enfant

En raison du faible nombre de publications et de cas pédiatriques, il est difficile d'étayer une stratégie thérapeutique spécifique pour l'enfant. Ainsi la prise en charge du syndrome de Budd-Chiari de l'enfant s'oriente franchement vers celle proposée chez l'adulte [3, 7, 8]. Les techniques de radiologie interventionnelle (angioplastie, pose de stent, TIPS) sont possibles à tout âge pédiatrique par des opérateurs entraînés [5, 7, 8]. La petite taille des vaisseaux, la disponibilité de matériel adapté et la poursuite de la croissance vasculaire limitent la faisabilité, le succès et la pérennité du résultat dans le temps. Un syndrome hépato-pulmonaire peut survenir chez 20 % des patients [8]. Les traitements anticoagulants au long cours exposent à plus de complications chez l'enfant. Les dernières données suggèrent de tenter rapidement, si les délais le permettent, une anticoagulation, voire une thrombolyse puis une plastie vasculaire ou un TIPS après traitement symptomatique de l'ascite et de l'hypertension portale [3, 5, 7, 8]. En cas d'impossibilité, d'échec, de syndrome hépato-pulmonaire ou si le patient est en insuffisance hépatique avancée d'emblée, il faut réaliser rapidement une transplantation hépatique dans les pays occidentaux [3].

La surveillance chez l'adulte

Il n'existe pas d'étude permettant de définir avec précision le rythme de surveillance, une fois le diagnostic posé et le patient stabilisé. Cependant, le risque de dégénérescence devrait amener à une consultation tous les six mois, avec une imagerie hépatique. L'incidence cumulée à cinq ans du carcinome hépato-cellulaire (CHC) est de 4 % [1]. Le diagnostic peut être difficile compte tenu de la présence de nodules bénins dits de régénération chez plus de 60 % des patients. Les nodules bénins font habituellement moins de 4 cm, souvent multiples et disséminés dans le parenchyme hépatique, hypervasculaires de sémiologie non spécifique en imagerie en coupe. Selon les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*), une biopsie hépatique devrait être proposée si la taille du nodule est supérieure à 3 cm, s'il est hétérogène ou se lave au temps portal, si sa taille se modifie ou devant une élévation du taux d'alpha-fœtoprotéine [1]. Une étude récente a montré l'intérêt de l'analyse par immunohistochimie de ces nodules. Tous les sous-types d'adénomes sont retrouvés, avec un risque accru de transformation maligne pour tous ces sous types [21]. Compte tenu de la coexistence possible de multiples nodules de nature variée, les critères de greffe pour carcinome hépatocellulaire, lorsque celui-ci est confirmé, ne sont pas définis dans le cadre du SBC. Les critères du score AFP (alpha-fœto-protéine) ne sont pas validés dans cette population. En attendant, une analyse multidisciplinaire par des anatomopathologistes, radiologues, chirurgiens et hépatologues experts est nécessaire, avec quelquefois la nécessité de faire appel à une exception au score de MELD. ■

Les recommandations chez l'adulte

- Évoquer le diagnostic de SBC au cours de toute maladie aiguë ou chronique du foie (A).
- Pour établir le diagnostic, faire une échographie-doppler hépatique par un opérateur averti et entraîné. Compléter l'évaluation par TDM et/ou IRM injectées (A). Ne pas faire de biopsie hépatique pour établir le diagnostic si le SBC est confirmé par les examens d'imagerie (C).
- Débuter sans délai une anticoagulation curative, sauf contre-indication majeure (A). Surveiller le traitement anticoagulant avec l'aide des spécialistes de l'hémostase.
- Contacter un centre de compétence du réseau des maladies vasculaires du foie pour définir les modalités de la prise en charge (B).
- Appliquer les recommandations de la cirrhose à la prise en charge des complications de l'hypertension portale (C).

- Dépister le CHC avec une échographie et une alpha-fetoprotéine sérique tous les 6 mois. Caractériser les nodules par une IRM. Discuter la prise en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de tumeurs hépatiques dans un centre de compétence (B).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e., EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 (1) : 179-202.
2. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derrode C, Gorla O, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis* 2018 Apr 12. pii : S1590-8658(18)30701-1.
3. Nobre S, Khanna R, Bab N, Kyrana E, Height S, Karani J, et al. Primary Budd-Chiari Syndrome in Children : King's College Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 65 (1) : 93-96.
4. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, Friedman D, Lee WM ; Acute Liver Failure Study Group. Budd-Chiari syndrome causing acute liver failure : A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017 ; 23 (2) : 135-142.
5. Kathuria R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Bajjal SS. Budd-Chiari syndrome in children: clinical features, percutaneous radiological intervention, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 26(9) : 1030-8.
6. Mukund A, Pargewar SS, Desai SN, Rajesh S, Sarin SK. Changes in Liver Congestion in Patients with Budd-Chiari Syndrome following Endovascular Interventions : Assessment with Transient Elastography. *J Vasc Interv Radiol* 2017 ; 28 (5) : 683-687.
7. Singh SK, Sen Sarma M, Yadav R, Kumar S, Prasad R, Yachha SK, et al. Prognostic scoring systems and outcome of endovascular radiological intervention of chronic Budd-Chiari Syndrome in children. *Liver Int* 2018 ; 38 (7) : 1308-1315..
8. Sharma VK, Ranade PR, Marar S, Nabi F, Nagral A. Long-term clinical outcome of Budd-Chiari syndrome in children after radiological intervention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 (5) : 567-75.
9. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006 ; 44 (5) : 1308-1316.
10. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013 ; 57 (5) : 1962-1968.
11. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Behcet's disease in Budd-Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; 9 : 104.
12. Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebrech D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011 ; 54 (1) : 56-63.
13. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension : Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ; 63 (3) : 743-52.
14. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattinama PM, van Buuren HR, van den Berg B, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 (6) : 1084-8.
15. Tripathi D, Sunderraj L, Vemala V, Mehrzad H, Zia Z, Mangat K, et al. Long-term outcomes following percutaneous hepatic vein recanalization for Budd-Chiari syndrome. *Liver Int* 2017 ; 37 (1) : 111-120.
16. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: A multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999. 30 (1) : 84-9.
17. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome : long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008 ; 135 (3) : 808-15.
18. Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, et al. Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2017 ; 283 (1) : 280-292.
19. Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006 ; 44 (3) : 520-8.
20. Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, et al. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015 ; 35 (8) : 2042-9.
21. Sempoux C, Paradis V, Komuta M, Wee A, Calderaro J, Balabaud C, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015 ; 63 (5) : 1173-80.

A. Heurgué¹, A. Payancé², D. Habes³,
S. Franchi-Abella⁴

¹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Reims

² Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

³ Service d'hépatologie pédiatrique, APHP-Hôpital Bicêtre

⁴ Service radiologie pédiatrique, APHP-Hôpital Bicêtre

Relecteurs :

B. Condat⁵, D. Valla⁶, S. Hillaire⁷,
D. Debray⁸, D. Dutheil⁹, C. Bureau¹⁰,
A. Plessier⁶

⁵ Service d'hépatologie, Centre hospitalier de Polynésie française

⁶ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁷ Service de Gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁸ Service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

⁹ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

¹⁰ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Thrombose porte récente non cirrhotique

Introduction

La thrombose récente de la veine porte correspond à la survenue récente d'un thrombus dans la veine porte et/ou dans les branches portales droite ou gauche. Le thrombus peut s'étendre aux veines mésentériques ou à la veine splénique. L'occlusion peut être totale ou partielle, et survenir chez des patients ayant déjà une obstruction ancienne d'une partie du système veineux portal.

L'incidence de thrombose de la veine porte récente ou chronique chez l'adulte est évaluée à 0,7/100 000 habitants/an et la prévalence à 3/100 000 habitants en Europe [1, 2]. Chez l'enfant la thrombose porte est plus rare, le diagnostic est le plus souvent fait au stade chronique de cavernome porte (cf. le chapitre « *Cavernome porte ou thrombose porte chronique* »).

Ce chapitre traite de la thrombose récente de la veine porte survenant en l'absence de cirrhose et/ou de malignité.

Diagnostic et évaluation initiale

Causes de la thrombose récente de la veine porte

La recherche d'une cause est indispensable pour une prise en charge optimale du patient. La thrombose récente de la veine porte est souvent causée par une combinaison de facteurs de risque locaux et généraux. Une affection prothrombotique générale et un facteur local est mis en évidence chez environ 60 % et 30 % des patients respectivement. Plusieurs facteurs peuvent être mis en évidence chez un même patient mais dans un tiers des cas, aucune cause n'est identifiée [3, 4]. La recherche d'une thrombophilie doit être la règle et fait appel aux mêmes tests qu'en cas de thrombose ancienne découverte au stade de cavernome (voir ce chapitre). Idéalement, le bilan de thrombophilie doit être effectué avant le début des anticoagulants sans toutefois retarder la mise en place de ce traitement. La recherche d'une cause locale se fait par la relecture attentive du scanner initial qui a permis le diagnostic (recherche de signe d'appendicite, ou d'une pathologie intestinale, gastrique, biliaire ou pancréatique) et par la réalisation d'une coloscopie à distance de la thrombose aiguë. En l'absence de cause identifiée, une ponction biopsie hépatique a permis d'identifier une maladie porto-sinusoïdale chez 20 % des patients ayant eu une biopsie hépatique dans ce contexte, en particulier lorsque les tests hépatiques étaient modifiés ou en cas de dysmorphie hépatique initiale.

Il existe peu de données dans la littérature traitant de la thrombose récente de la veine porte chez l'enfant. Il s'agit essentiellement de cas isolés [5-7]. En période néonatale, la survenue d'une thrombose récente de la veine porte est favorisée par une omphalite, un cathétérisme veineux ombilical, un sepsis intra-abdominal, une déshydratation et exceptionnellement par une malformation vasculaire à type d'abouchement anormal de la veine ombilicale ou d'un retour veineux pulmonaire anormal. Chez le grand enfant, les principales causes sont la pyléphlébite, la colectomie (dans un contexte de maladie inflammatoire du tube digestif), la splénectomie, l'embolisation de la rate, la drépanocytose et le traitement par l'asparaginase. Même si des cas de thrombophilie associée à des thromboses récentes de la veine porte ont été rapportés aussi bien chez le nouveau-né que chez le grand enfant, le rôle des facteurs de thrombophilie dans la thrombose récente de la veine porte est probablement moins important chez l'enfant que chez l'adulte [8].

Manifestations cliniques

La plupart des patients atteints de thrombose récente de la veine portent présentent une douleur abdominale aiguë. Toutefois l'intensité des symptômes est très variable d'un patient à l'autre. De ce fait, le diagnostic peut être méconnu et établi seulement au stade de cavernome portal. Cette présentation semble plus fréquente chez l'enfant. Les anomalies des tests hépatiques sont habituellement modérées et transitoires. Un syndrome de réponse inflammatoire systémique est souvent présent en cas de thrombose récente de la veine porte mais une infection locale ou systémique est objectivée chez seulement 20 % de ces cas. Une ascite transitoire, souvent de faible abondance et visible en imagerie, est présente chez la moitié des patients [3]. En raison de la diffusion de l'imagerie non-invasive, le diagnostic de thrombose récente de la veine porte est maintenant établi dans la grande majorité des cas au stade aigu chez l'adulte [1].

Complications immédiates

L'infarctus mésentérique est la complication immédiate la plus sévère de la thrombose veineuse porto-mésentérique récente. Le taux de mortalité est élevé, autour de 60 % en l'absence de traitement anticoagulant. La résection étendue d'intestin grêle est parfois nécessaire avec un risque de syndrome de grêle court. Chez l'adulte, l'initiation précoce du traitement anticoagulant a été associée à une incidence très faible de l'infarctus mésentérique [3]. Les données manquent chez l'enfant.

Le diagnostic de l'infarctus mésentérique veineux est difficile car les manifestations cliniques, biologiques et radiologiques ne sont pas spécifiques. Des douleurs abdominales sévères, persistantes malgré un traitement anticoagulant à dose curative ; une défaillance d'un organe (choc, insuffisance rénale, acidose métabolique, taux élevé de lactates artériels) ; une ascite importante ou des rectorragies doivent faire évoquer le diagnostic d'infarctus mésentérique. Le diabète de type 2 a été identifié comme un facteur de risque d'infarctus mésentérique [9]. Une étude récente montre que le risque de nécrose intestinale augmente lorsque les facteurs suivants sont associés : anse intestinale dilatée, taux de lactates > 2 mmol/L ou d'une défaillance d'organe [10].

Diagnostic

L'échographie-doppler est l'examen à réaliser de première intention dans le contexte de douleurs abdominales. Il permet de détecter une absence de flux dans la veine porte, ou un thrombus hyperéchogène dans la lumière de la veine porte mais ce dernier peut ne pas être visible [9]. La qualité et l'interprétation de l'échographie-doppler dépendent de l'expertise de l'opérateur, ce qui en constitue les limites. L'obstruction aiguë de la veine porte ainsi que son extension doivent être confirmés en urgence par scanner et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de produit de contraste avec acquisition d'images en phase portale [4]. Les images acquises lors de la phase artérielle tardive ne sont pas optimales pour le diagnostic de thrombose récente de la veine porte. En cas de flux ralenti dans la veine porte, un diagnostic de thrombose peut être porté de façon abusive en raison d'un défaut de remplissage de la veine. L'échographie-doppler et l'IRM ont une sensibilité plus faible que l'imagerie par scanner pour le diagnostic de thrombose récente de la veine porte.

Le scanner, à la phase portale, montre l'absence de rehaussement des veines thrombosées occupées par le thrombus. Seront évalués : l'extension du thrombus dans les veines du territoire splanchnique (veines mésentériques, veine splénique), un éventuel facteur local et des signes éventuels d'ischémie de l'intestin. Une occlusion distale de la veine mésentérique supérieure, un épaississement homogène ou hétérogène de la paroi intestinale, un hématome pariétal spontanément hyperdense, un rehaussement pariétal diminué, une pneumatose pariétale, une dilatation des anses digestives, des anomalies du mésentère (épaississement ou densification, aéromésentérie), une ascite abondante et la présence d'air dans la veine porte sont des signes d'ischémie de l'intestin plus fréquemment observés chez les patients nécessitant une résection intestinale [9].

Le scanner a également une meilleure sensibilité que l'échographie-doppler ou l'IRM pour rechercher une cause locale de thrombose récente de la veine porte (appendicite aiguë, diverticulite aiguë, cancer du côlon. . .).

La détermination précise de la date de survenue du thrombus n'est pas facile. Un thrombus récent peut être défini comme un thrombus se produisant dans le cadre d'une douleur abdominale aiguë et/ou d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique. Un caillot spontanément hyperdense dans la lumière de la veine porte sur un scanner non injecté peut suggérer que le thrombus date de moins de 30 jours après l'apparition des symptômes, mais ce signe radiologique est rare même en cas de caillot très récent. L'absence de cavernome portal est aussi utile. Même si un cavernome de petite taille peut être identifié dès 15 à 30 jours après le début des douleurs abdominales un cavernome volumineux associé à des varices œsophagiennes de grande taille signe une thrombose portale ancienne [11]. Toutefois, le cavernome portal est absent en cas d'obstruction unilatérale d'une branche portale et la thrombose aiguë peut se superposer à un cavernome ancien.

Prise en charge thérapeutique

Objectifs du traitement

L'objectif initial du traitement de la thrombose récente de la veine porte est de limiter l'extension de la thrombose et d'obtenir une recanalisation des vaisseaux thrombosés pour prévenir l'ischémie veineuse mésentérique à court terme et à plus long terme, prévenir l'apparition d'une hypertension portale et de ses complications [4, 7]. Le traitement de la cause et le traitement anticoagulant doivent être instaurés le plus rapidement possible.

Prise en charge thérapeutique

• Anticoagulation

La recanalisation spontanée est un événement rare chez l'adulte et le grand enfant [8]. Aussi, une anticoagulation à dose curative est recommandée chez les malades avec thrombose récente de la veine porte. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire est proposé à dose curative avec une surveillance de l'activité anti-Xa chez les patients à risque (obésité, insuffisance rénale, grossesse). Une initiation plus précoce d'un traitement anticoagulant semble être associée à un taux de recanalisation plus élevé. Une recanalisation complète est observée dans près de 50 % des cas quand le traitement anticoagulant a été débuté moins de 24 h après le diagnostic radiologique [12, 13]. En effet, dans une étude prospective de 95 patients, l'initiation précoce d'une anticoagulation à dose curative permettait une recanalisation à un an de la veine porte chez 39 %, de la veine splénique chez 80 % et de la veine mésentérique supérieure chez 73 % des patients [3]. Il a également été montré que l'obstruction de la veine splénique et la présence d'ascite au moment du diagnostic sont des facteurs associés à l'absence de recanalisation de la veine porte chez ces malades [3, 13]. Après une à deux semaines de traitement, un relais par anticoagulants oraux (anti-vitamines K) avec une cible d'INR (International Normalized Ratio) compris entre 2 et 3 peut être fait. La durée recommandée de traitement est de 6 mois [12]. Le traitement sera poursuivi au long cours s'il existe un état prothrombotique sous-jacent avec un risque élevé de récurrence de thrombose. Des manifestations initiales d'ischémie mésentérique ou la persistance d'une thrombose veineuse mésentérique constituent des arguments pour le maintien du traitement anticoagulant au long cours. Actuellement il n'existe pas de données concernant l'utilisation chez ces malades des nouveaux anticoagulants oraux. Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est en cours afin d'évaluer l'efficacité préventive du Xarelto[®] en termes de récurrence de thrombose veineuse profonde chez des patients avec un antécédent de thrombose porte aiguë ou ayant une thrombose

portale chronique mais sans facteur de risque élevé de récurrence de thrombose. Une étude italienne suggère que l'incidence de la thrombopénie induite à l'héparine (TIH) est plus élevée chez les patients avec une thrombose de localisation portale comparativement aux thromboses d'autres localisations [14]. Cette incidence de TIH semble plus faible chez les patients traités par héparine de bas poids moléculaire [14].

Chez l'enfant, le traitement anticoagulant est extrapolé des recommandations établies chez l'adulte bien que cette approche ne soit pas optimale compte tenu des spécificités diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques propres à l'enfant, en particulier chez le nouveau-né. Ces spécificités tiennent à un équilibre coagulolytique précaire propre à la période néonatale. L'utilisation des anticoagulants oraux (anti-vitamines K) est évitée avant l'âge de deux mois. La préférence est accordée à l'héparine de bas poids moléculaire qui est associée à un moindre risque hémorragique et de thrombopénie secondaire [15]. Certaines études chez le nouveau-né ont observé 70 % de recanalisation spontanée lorsque le thrombus est partiellement occlusif et 30 % lorsque le thrombus est complètement occlusif [16]. Le rôle du traitement anticoagulant reste assez controversé chez le nouveau-né et sa prescription relève d'une expertise médico-radiologique.

• Radiologie interventionnelle et exploration chirurgicale

La thrombolyse pourrait être discutée chez les malades dont les symptômes persistent malgré l'instauration précoce des anticoagulants, ou en cas de thrombose porto-mésentérique étendue avec ascite radiologique ayant peu de perspectives de reperméabilisation, ou malades non opérables et présentant des signes avant-coureurs d'un infarctus mésentérique. Cependant aucune recommandation ne peut être formulée car l'ensemble de la littérature ayant évalué cette technique représente moins d'une centaine de malades. Dans une étude rétrospective de 20 malades avec une thrombose récente porto-mésentérique, la réponse au traitement thrombolytique était bonne, quelle que soit la voie d'abord mais au prix d'un taux élevé de complications, en particulier des hémorragies sévères. Le plus souvent, il s'agissait d'accidents hémorragiques nécessitant une transfusion sanguine [17]. La voie transjugulaire pourrait être privilégiée pour aborder la veine porte du fait d'une possible diminution des risques de complications de la thrombolyse. Les données sont trop limitées pour évaluer cette approche [18].

Dans le contexte particulier des thromboses portales aiguës et mésentériques supérieures post-opératoires, l'angioplastie par ballon (avec ou sans insertion de stent) sans thrombolyse a récemment été rapportée pour avoir un faible taux de complication et une bonne efficacité pour la recanalisation [19]. Enfin, une exploration chirurgicale urgente doit être réservée aux malades présentant des signes de péritonite, d'infarctus intestinal ou de perforation, ou lorsque les facteurs suivants sont associés : anse intestinale dilatée, taux de lactates > 2 mmol/L, ou une défaillance d'organe.

• Antibiothérapie

En cas de pyléphlébite septique (thrombose septique de la veine porte se constituant au contact d'un foyer infectieux et se présentant cliniquement par un syndrome infectieux sévère, et en particulier des frissons), un traitement antibiotique initialement à large spectre même en l'absence de bactériémie positive doit être instauré. En cas d'abcès hépatique qui peut assez souvent accompagner une pyléphlébite septique, il est proposé de maintenir l'antibiothérapie pendant six semaines [20].

• Pronostic

Chez les patients sous anticoagulants, la recanalisation de la veine porte peut survenir jusqu'à 6 mois après la thrombose aiguë [3]. Cependant, dans la majorité des cas les vaisseaux non reperméabilisés à 3 mois resteront thrombosés par la suite. En cas de non-recanalisation, des signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes, hypersplénisme) ou des complications tardives plus rares peuvent survenir comme une biliopathie portale secondaire à une compression par le cavernome porte [11], un syndrome hépato-

pulmonaire, une hypertension porto-pulmonaire, une entéropathie exsudative. La survie à 5 ans de ces malades est généralement bonne, supérieure à 70 %. Les données de survie manquent chez l'enfant mais le pronostic à court terme semble plus favorable que chez l'adulte. ■

Recommandations

- Évoquer le diagnostic de thrombose de la veine porte (TVP) chez tout patient présentant des douleurs abdominales (B1).
- Dépister une thrombose de la veine porte chez les nouveau-nés à risque : sepsis sur cathétérisme de la veine ombilicale, omphalite et en cas de diagnostic anténatal de malformation vasculaire hépatique.
- Faire une échographie-doppler en première intention pour le diagnostic de thrombose récente de la veine porte. Confirmer le diagnostic de TVP récente par un scanner en urgence, évaluer l'étendue de la TVP et rechercher une cause locale et des signes d'infarctus intestinal (A1).
- Éliminer une cirrhose, un envahissement tumoral.
- Chercher une maladie vasculaire porto-sinusoidale (C1).
- Chercher les facteurs de risque de thrombose splanchnique (cf. chapitre *Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie chez l'adulte et l'enfant*).
- Suspecter un infarctus intestinal, en cas d'aggravation de l'état clinique, de douleurs abdominales sévères et persistantes, de rectorragies, d'ascite modérée à sévère ou de dysfonctionnement d'organe multiple et lorsque les facteurs suivants sont associés : anse intestinale dilatée, taux de lactates > 2 mmol/L, ou une défaillance d'organe (B1).
- Faire une laparotomie exploratrice pour résection éventuelle d'intestin nécrosé en cas d'infarctus mésentérique (B1).
- Initier un traitement anticoagulant dès confirmation du diagnostic de thrombose portale récente (A1). Les héparines de bas poids moléculaires doivent être préférées.
- Chez l'adulte, poursuivre le traitement anticoagulant 6 mois (A1).
- Chez l'enfant, la durée du traitement ne fait pas l'objet d'un consensus. Chez le nouveau-né, il est habituel de prescrire un traitement de 6 semaines à 3 mois selon les données de la surveillance échographique.
- L'anticoagulation au long cours est recommandée en cas d'antécédent d'infarctus intestinal, d'antécédents personnels ou familial au premier degré de maladie thromboembolique, d'état pro-thrombotique fort ou de thrombose récidivante (B1). Pour les autres situations, le dossier doit être discuté de façon multidisciplinaire avec un centre expert et en particulier chez l'enfant.
- Proposer un suivi dans une clinique des anticoagulants ou avec une équipe d'hémostase, lorsque c'est possible. Rechercher, et prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaires associés.
- L'inclusion dans un essai thérapeutique multicentrique doit être envisagée (B1).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 (4) : 794-800.
2. Rajani R, Bjornsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis : a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 32 : 1154-1162.
3. Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis : a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 ; 51 : 210-218.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 (1) : 179-202.
5. Fraser CJ, Newell F, Furmedge J, Campbell J, Savoia H, Monagle PT. Acute idiopathic Portal vein Thrombosis in a child : case report and literature review. *Thrombosis Research* 2006 ; 117 : 279-281.
6. Degano LA, El Kik SA, Rizzi A. Pylephlebitis in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr* 2014 ; 112 (4) : 163-166.
7. Di Francisco F, Del Prete L, Grimaldi C, Monti L, De Ville de Goyet J. Pancreatitis and portal vein Thrombosis in Children : The Chicken or the Egg Causality Dilemma. *J Pediatric Surg* 2015 ; 50 : 565-569.
8. Petrobattista A, Luciani M, Abralles JG, Candusso M, Pancotti S, Soldati M *et al.* Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents : influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 (48) : 6123-6127.
9. Elkrief L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014 ; 34 (9) : 1314-1321.
10. Nuzzo A, Maggiori L, Ronot M, Becq A, Plessier A, Gault N, Joly F, Castier Y, Vilgrain V, Paugam C, Panis Y, Bouhnik Y, Cazals-Hatem D, Corcos O. Predictive Factors of Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia : Prospective Study from an Intestinal Stroke Center. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 (4) : 597-605.
11. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012 ; 56 : S25-S38.
12. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis : increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000 ; 32 : 466-470.
13. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, *et al.* Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis : impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 1412-1417.
14. Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, Fabris F. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol* 2010 ; 123 (3) : 140-5.
15. Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2017 ; 67 : 41-47.
16. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 ; 219 : 645-650.
17. Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014 ; 4 (3) : 257-63.
18. Wang MQ, Liu FY, Duan F, Wang ZJ, Song P, Fan QS. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis : treatment by catheter-directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route. *Abdom Imaging* 2011 ; 36 (4) : 390-8.
19. Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon DI, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol* 2013 ; 54 (5) : 526-32.
20. Choudhry AJ, Baghdadi YMK, Amr MA, Alzghari MJ, Jenkins DH, Zielinski MD. Pylephlebitis : A Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg* 2016 ; 20 (3) : 656-661.

L. Elkrief¹, P. Houssel-Debry²,
O. Ackermann³, S. Franchi-Abella⁴,
S. Branchereau⁵

¹ Service d'hépatogastroentérologie et de transplantation, Hôpitaux Universitaires de Genève (Suisse)

² Service des maladies du foie, CHU Rennes

³ Service d'hépatologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

⁴ Service de radiologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

⁵ Service de chirurgie pédiatrique à orientation viscérale, APHP-Hôpital Bicêtre

Relecteurs :

D. Valla⁶, S. Hillaire⁷, D. Dutheil⁸,
C. Bureau⁹, A. Plessier⁶

⁶ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁷ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁸ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Cavernome porte ou thrombose porte chronique

Introduction

Après une thrombose aiguë de la veine porte (obstruction de la veine porte par un caillot) et en l'absence de recanalisation, un réseau de veines collatérales porto-porte, appelé « cavernome », se développe. Le cavernome est considéré comme la séquelle de la thrombose. Le terme cavernome est synonyme de thrombose chronique de la veine porte. Chez l'enfant, il existe des formes dans un contexte malformatif, après cathéter veineux ombilical ou omphalite. Environ 50 % restent idiopathiques [1].

Diagnostic et évaluation initiale

Manifestations

• Chez l'adulte

Le diagnostic est fait au cours du suivi d'une thrombose porte aiguë ou, dans 30 % des cas, de manière fortuite par un examen d'imagerie effectué pour une autre raison [2]. Les manifestations liées à l'hypertension portale (HTP) sont les plus fréquentes. Les varices œsophagiennes (VO) sont présentes chez un patient sur deux [2]. Les autres signes comprennent des varices rectales, une splénomégalie. La fonction hépatique reste préservée ce qui contraste avec des manifestations évidentes d'hypertension portale. Une bicytopenie est fréquente liée à l'hypersplénisme.

La cholangiopathie portale est caractérisée par des anomalies des voies biliaires intra- et extrahépatiques, en l'absence d'autre cause de cholangiopathie. Elle correspond à la compression extrinsèque des voies biliaires intra- ou extrahépatiques par les veines du cavernome et/ou une ischémie des voies biliaires par thrombose de veinules dédiées à l'arbre biliaire [3]. Des anomalies des voies biliaires sont présentes chez 77 % à 100 % des malades avec un cavernome [4, 5]. Le plus souvent, la cholangiopathie portale est asymptomatique ou se manifeste par des anomalies isolées des enzymes hépatiques. Les manifestations biliaires sévères (colique hépatique, cholécystite, ictère obstructif, angiocholite, pancréatite) sont rares, survenant dans seulement 5 à 30 % des cas [4, 5].

• Chez l'enfant

Les modes de révélation principaux sont la thrombopénie, la splénomégalie, les hémorragies inaugurales.

Les complications

Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie digestive liée à l'HTP, la récurrence d'une thrombose (préférentiellement dans le territoire splanchnique) et les complications biliaires.

Comme dans la cirrhose, le risque d'hémorragie est surtout présent en cas de VO de moyenne ou grande taille [6].

La récurrence de thrombose est souvent asymptomatique, donc sous-estimée et de conséquence mal évaluée. Ceci n'est pas observé chez l'enfant.

L'ascite, l'encéphalopathie hépatique, les infections bactériennes sont rares et le plus souvent transitoires. Elles surviennent préférentiellement au décours d'une hémorragie

digestive [7]. La fréquence de l'encéphalopathie hépatique minime serait néanmoins de 35 % [8], non évaluée chez l'enfant.

Des nodules hépatiques de type « HNF-like » sont fréquemment retrouvés à l'IRM chez l'adulte. En revanche, le risque de carcinome hépatocellulaire ne semble pas augmenter chez les malades atteints de cavernome [6].

Les complications cardiovasculaires à type de shunts intra-pulmonaires et d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportées [1].

Diagnostic

L'échographie-doppler hépatique, la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de produit contraste vasculaire permettent de poser le diagnostic. Le diagnostic repose sur l'absence de flux dans la veine porte et la visualisation d'un réseau veineux collatéral correspondant au cavernome. Une dysmorphie hépatique qui associe une hypertrophie des segments I et IV et une atrophie du secteur latéral gauche est un signe indirect [9]. La découverte d'un cavernome en échographie-doppler doit faire réaliser un examen en coupes. En effet, la tomодensitométrie et l'IRM avec injection de produit de contraste vasculaire permettent d'apprécier l'extension de la thrombose et les signes d'HTP.

La cholangio-IRM est l'examen de référence pour le diagnostic de cholangiopathie d'HTP [3].

Une biopsie hépatique ne doit être envisagée que si une maladie hépatique chronique est suspectée (en particulier une cirrhose ou une veinopathie portale oblitérante). Une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa permet d'exclure une cirrhose chez l'adulte [10].

Prise en charge thérapeutique

Prévention de l'extension et de la récurrence de TVP

Les recommandations sur l'intérêt du traitement anticoagulant au long cours chez les malades atteints de thrombose de la veine porte (TVP) chronique reposent sur des séries rétrospectives chez l'adulte [11-14]. Les anticoagulants ont été associés à une diminution du risque d'extension ou de récurrence de thrombose dans trois études [12-14], et à une amélioration de la survie dans une [15]. Les facteurs associés à la récurrence de la thrombose étaient la présence d'un état pro-thrombotique [5, 13, 14]. Enfin, chez les malades avec un antécédent d'infarctus intestinal, le traitement anticoagulant au long cours était associé à une diminution du risque de récurrence de thrombose [13]. Chez l'enfant, aucun traitement anticoagulant au long cours n'est institué.

Le traitement anticoagulant n'était associé à un risque augmenté d'hémorragie digestive par rupture de varices que dans une étude [14]. Les anticoagulants n'étaient jamais associés à la sévérité des hémorragies digestives.

Les anticoagulants les plus fréquemment utilisés sont les héparines (héparines non fractionnées (HNF) ou héparines de bas poids moléculaires (HBPM)) et les anti-vitamines K (AVK). Chez les malades atteints de TVP associée à un syndrome myélo-prolifératif (SMP) qui avaient reçu de l'HNF, la fréquence de la thrombopénie induite par l'héparine était accrue, allant jusqu'à 20 % [16]. L'utilisation des anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban et dabigatran) a été très peu évaluée : une série descriptive rétrospective de moins de 30 malades atteints de TVP non cirrhotique ne rapporte pas de surrisque hémorragique [17], mais ces résultats doivent être confirmés dans une étude contrôlée.

Prise en charge des complications de l'hypertension portale

• Chez l'adulte

Dans une étude récente ayant inclus 178 malades avec TVP, l'histoire naturelle des varices œsophagiennes semblait similaire à celle observée chez les malades atteints de

cirrhose [2]. Chez les malades sans VO initialement, le risque d'en développer était de 2 % à 1 an, et 22 % à 5 ans. Chez les malades avec de petites VO initialement, le risque de développer des VO moyennes ou grosses était de 13 % à 1 an et 54 % à 5 ans. Chez les patients avec des VO moyennes ou grosses, et qui recevaient une prophylaxie, le risque de saignement était de 9 % à 1 an, et 32 % à 5 ans. Les bêta-bloquants non cardiosélectifs étaient associés à une diminution du risque hémorragique dans une étude [12] et à une amélioration de la survie dans une autre [15]. La fréquence des hémorragies était similaire chez les malades traités par bêta-bloquants ou par ligatures (32 % et 25 % respectivement) [2]. Dans une étude randomisée, l'efficacité des bêta-bloquants et de la ligature des VO était similaire pour prévenir la récurrence hémorragique, chez des malades ne recevant pas d'anticoagulants [18]. Enfin, une étude évaluant 471 séances de ligature endoscopique, rapporte que la ligature de varices œsophagiennes (LVO) peut être effectuée sans surrisque hémorragique chez les patients traités par anticoagulant au cours du cavernome [19]. La pose d'un TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) chez les malades avec cavernome est possible sous certaines conditions mais la place du TIPS reste à préciser [20]. La recanalisation portale par voie radiologique associée ou non à un TIPS peut être discutée lorsque le traitement médical et endoscopique ne permet pas de traiter les complications symptomatiques de l'HTP [21].

• Chez l'enfant

Chez l'enfant aucune étude n'encourage l'utilisation des bêta-bloquants dans la prévention de l'hémorragie digestive [1]. En revanche, l'efficacité de la prophylaxie primaire endoscopique a été montrée [22].

Prise en charge de la cholangiopathie portale

Les recommandations sur le traitement de la cholangiopathie portale reposent sur des avis d'experts. Chez l'adulte, un traitement spécifique ne devrait être envisagé qu'en cas d'ictère, prurit, ou d'angiocholite [3]. Un traitement endoscopique est envisageable en cas de calculs de la voie biliaire principale ou de sténose biliaire. Le risque de saignement, lié à la présence de varices endobiliaires, doit être pris en compte. L'administration d'acide ursodéoxycholique après traitement endoscopique était associée à une absence de récurrence des symptômes dans 50 % des cas [4, 5, 23]. Aucune n'étude n'a comparé le traitement par acide ursodéoxycholique au traitement endoscopique. Un shunt chirurgical porto-systémique de décompression peut également être envisagé [24]. Le pronostic des malades avec une cholangiopathie portale est excellent après traitement endoscopique et/ou décompression portale [3]. Les anastomoses bilio-digestives ne sont pas recommandées en première intention, en raison du risque de complications sévères dans 30 % des cas (angiocholite et hémorragie péroperatoire) et de récurrence des symptômes dans 70 % des cas [25].

Chez l'enfant, la cholangiopathie portale survient dans environ 6 % des cas. Certains enfants restent asymptomatiques mais développent des anomalies radiologiques et/ou de la biologie hépatique. L'évolution vers la fibrose hépatique est quasi systématique et des cas de cirrhose biliaire secondaire sont décrits (1 cas sur 8 dans la série de Bicêtre). La survenue d'une cholangiopathie portale doit donc faire discuter un traitement chirurgical de l'HTP en raison du risque de cirrhose biliaire secondaire [26].

Traitement chirurgical

Les recommandations concernant les indications du traitement chirurgical reposent sur des avis d'experts.

• Chez l'adulte

Le shunt porto-cave reste une possibilité dans les rares cas de complications réfractaires de l'hypertension portale ou chez les patients présentant une cholangiopathie portale sévère. L'expérience de l'anastomose méso-Rex chez l'adulte est limitée à quelques cas cliniques.

• Chez l'enfant

La reperfusion portale par anastomose méso-Rex, quand elle est envisageable, est indiquée chez l'enfant dans la prophylaxie primaire et secondaire de l'hémorragie digestive, en cas de cholangiopathie portale ou de complication cardio-pulmonaire [27]. La reperfusion portale peut être envisagée avec un bon taux de succès (93 %) quand le recessus de Rex est perméable et en l'absence d'extension de la thrombose au réseau splénique et mésentérique [28]. Elle est le traitement physiologique de référence. La reperfusion portale est contre-indiquée en cas de non perméabilité du réseau porte gauche et en cas de suspicion de veinopathie portale oblitérante associée au cavernome. En l'absence de visualisation du système porte intrahépatique sur l'imagerie standard, la réalisation d'une phlébographie sus-hépatique bloquée est recommandée pour mettre en évidence des branches portes intrahépatiques hypoplasiques permettant la reperfusion portale [28].

La dérivation porto-systémique est indiquée en cas de persistance de complications hémorragiques malgré le traitement endoscopique, ou en cas de cholangiopathie symptomatique [29]. La dérivation n'est pas indiquée en cas de complications cardio-pulmonaires ou d'encéphalopathie hépatique. Dans ce dernier cas, la transplantation hépatique peut être envisagée [29]. Il existe plusieurs types de dérivations porto-systémiques chirurgicales, totales ou plus ou moins partielles [29]. Selon les études, on retrouve entre 53 % et 100 % de succès de ce type de chirurgie avec le risque de développer des complications cardio-pulmonaires, une encéphalopathie hépatique ou des nodules hépatiques [30, 31]. ■

Recommandations

- Évoquer le diagnostic de cavernome chez un patient présentant des signes d'hypertension portale ou des symptômes biliaires (A1).
- Faire le diagnostic par la réalisation d'au moins une imagerie en coupe injectée 4 temps (A1).
- Faire une biopsie hépatique en cas de suspicion de maladie hépatique associée ou avant reperfusion portale chez l'enfant (B1).
- Traiter par anticoagulation au long cours en cas d'antécédent d'infarctus intestinal, d'antécédents personnels ou familial au premier degré de maladie thromboembolique, d'état pro-thrombotique fort (B1). Dans les autres cas, les données disponibles ne permettent pas de faire de recommandations pour ou contre le traitement anticoagulant : la discussion du dossier peut être soumise à un centre de compétence pour concertation multidisciplinaire (C).
- La cholangio-IRM est l'examen de référence pour le diagnostic de cholangiopathie portale (B1).
- Effectuer une endoscopie de dépistage des varices œsogastriques chez tous les patients atteints de cavernome (B1). Ne pas faire de relai systématique chez les patients sous anticoagulants, pour le traitement endoscopique. Il n'y a pas de sur-risque hémorragique de la LVO sous AVK, lorsque l'INR (*International Normalized Ratio*) est dans les valeurs cibles.
- Chez l'adulte, appliquer les recommandations de la cirrhose à la prise en charge des complications de l'hypertension portale.
- Chez l'enfant, les bêta-bloquants ne sont pas recommandés (C2). Le traitement endoscopique est recommandé en prophylaxie secondaire et a montré son efficacité en prophylaxie primaire (B2).
- La reperfusion portale, quand elle est possible, est indiquée en cas de manifestations d'hypertension portale (B1).
- Le traitement endoscopique ou chirurgical de la cholangiopathie portale ne doit être envisagé qu'en cas d'obstruction biliaire symptomatique (B1).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Solange-Heller R, Nares-Cisneros J, Zárate-Mondragón F, González-Ortiz B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol* 2013 ; 12 : 3-24.
2. Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou P-E, et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis. *Hepato Baltim Md* 2016 ; 63 : 1640-1650.
3. Dhiman RK, Saraswat VA, Valla DC, Chawla Y, Behera A, Varma V, et al. Portal cavernoma cholangiopathy : consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol* 2014 ; 4 : S2-S14.
4. Llop E, Juan C de, Seijo S, García-Criado Á, Abalde JG, Bosch J, et al. Portal cholangiopathy : radiological classification and natural history. *Gut* 2011 ; 60 : 853-860.
5. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: A clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepato Baltim Md* 2003 ; 37 : 1302-1308.
6. Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein : prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 2074-2082.
7. Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003 ; 23 : 434-439.
8. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1406-1412.
9. Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakimé A, Plessier A, Cazals-Hatem D, et al. Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein : CT evaluation. *Radiology* 2006 ; 241 : 149-155.
10. Sharma P, Mishra SR, Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 2012 ; 263 : 893-899.
11. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis : a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 32 : 1154-1162.
12. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults : risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001 ; 120 : 490-497.
13. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2464-2470.
14. Spaander MCW, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FWG, Janssen HLA. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis : effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 452-459.
15. Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, et al. Chronic mesenteric venous thrombosis : evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 80-86.
16. Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol* 2010 ; 123 : 140-145.
17. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2016.
18. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1238-1245.
19. Guillaume M, Christol C, Plessier A, Corbic M, Péron JM, Sommet A et al. Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 30 (5) : 563-568.
20. Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, Marzano C, Boatta E, Merli M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 78-84.
21. Marot A, Barbosa JV, Denys A, Deltenre P. A new classification of chronic portal vein occlusion for assessing the feasibility of recanalization in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2017 ; 66 (suppl. 1) : S 133
22. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children : High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 320-327.
23. Perlemuter G, Béjanin H, Fritsch J, Prat F, Gaudric M, Chaussade S, et al. Biliary obstruction caused by portal cavernoma : a study of 8 cases. *J Hepatol* 1996 ; 25 (1) : 58-63.
24. Saraswat VA, Rai P, Kumar T, Mohindra S, Dhiman RK. Endoscopic management of portal cavernoma cholangiopathy : practice, principles and strategy. *J Clin Exp Hepatol* 2014 ; 4 : S67-76.
25. Franceschet I, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P, Senzolo M. Therapeutic approaches for portal biliopathy : A systematic review. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 : 9909.
26. Gauthier-Villars M, Franchi S, Gauthier F, Fabre M, Pariente D, Bernard O. Cholestasis in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2005 ; 146 (4) : 568-73.
27. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass : Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepato Baltim Md* 2016 ; 63 : 1368-1380.

28. Bertocchini A, Falappa P, Grimaldi C, Bolla G, Monti L, de Ville de Goyet J. Intrahepatic portal venous systems in children with noncirrhotic prehepatic portal hypertension : anatomy and clinical relevance. *J. Pediatr. Surg.* 2014 ; 49 : 1268-1275.
29. De Ville de Goyet J, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical Management of Portal Hypertension. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012 ; 21 (3) : 219-232.
30. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children : King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ; 47 (5) : 630-4.
31. Guérin F, Porras J, Fabre M, et al. Liver nodules after portal systemic shunt surgery for extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2009 ; 44 : 1337-43.

A. Abergel¹, A. Lebreton²,
C. Hordonneau³, C. Duron¹, F. Nery⁴

¹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU
Clermont-Ferrand

² Service d'hématologie biologique, CHU
Clermont-Ferrand

³ Service de radiologie, CHU Clermont-Ferrand

⁴ Unité de transplantation hépatique et
pancréatique, Centre Hospitalier Universitaire
de Porto, Portugal

Relecteurs :

C. Francoz⁵, D. Valla⁵,
S. Hillaire⁶, E. Rautou⁷, D. Dutheil⁸,
C. Bureau⁹, A. Plessier⁵

⁵ Service d'hépatologie, AHPH Hôpital Beaujon
et centre de référence des maladies vasculaires
du foie

⁶ Service de Gastro-entérologie hépatologie,
Hôpital Foch, Paris

⁷ Médecin généraliste, Bagneux

⁸ Association des malades des vaisseaux du foie
(AMVF)

⁹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU
Toulouse

Thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose

Introduction

La thrombose de la veine porte (TVP) correspond à la présence d'un thrombus, dans la lumière de la veine porte et/ou dans celle des branches portales droite et/ou gauche. L'obstruction du flux sanguin portal qui en résulte peut être partielle ou complète. Le thrombus peut s'étendre aux autres vaisseaux splanchniques, les veines mésentériques inférieure et supérieure et la veine splénique [1]. On distingue classiquement les TVP associées à une cirrhose, les TVP associées à une « thrombophilie » et les envahissements tumoraux de la veine porte, souvent appelés à tort « TVP tumorales » [1].

Facteurs de risque de survenue d'une TVP chez les patients cirrhotiques

Selon la théorie de Virchow, la survenue d'une thrombose vasculaire implique la présence d'un ou plusieurs élément(s) de la triade suivante : hypercoagulabilité, stase veineuse, lésions endothéliales. Ces trois éléments peuvent être impactés chez le patient cirrhotique.

État d'hypercoagulabilité

L'allongement du temps de Quick (TQ) (ou la baisse du taux de prothrombine, TP)) a longtemps conduit à considérer le patient cirrhotique comme à risque hémorragique et « naturellement anticoagulé » [2]. Ces dernières années, des études cliniques et biologiques ont remis en cause ce dogme. Les travaux récents ont démontré que dans certaines conditions expérimentales, il existait même un état d'hypercoagulabilité plasmatique chez le patient cirrhotique [2, 3]. Les principaux mécanismes incriminés sont une diminution acquise de la protéine C, un inhibiteur naturel de la coagulation, associé à une élévation du taux de FVIII. Le lien entre cet état d'hypercoagulabilité et le risque de survenue d'une thrombose a été peu étudié. Une étude cas-témoin a montré que l'augmentation du risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire était modeste de l'ordre de 1,7 (1,54-1,95) par rapport à un groupe contrôle sans cirrhose [5]. Une étude rétrospective a par contre montré que la résistance à la thrombomoduline augmentait de façon indépendante (HR = 8,4) le risque de survenue d'une TVP [6]. Une étude prospective est évidemment nécessaire pour conforter ces résultats.

La prévalence des facteurs biologiques de risque de thrombose (innés ou acquis) chez les patients cirrhotiques avec TVP est très variable d'une étude à l'autre [7, 8]. Elle ne semble toutefois pas plus importante que celle observée dans la population générale. La recherche systématique d'anomalies prothrombotiques ne peut pas être recommandée chez les patients cirrhotiques ayant une TVP.

Stase veineuse

Il semblerait que le principal mécanisme favorisant la constitution d'une TVP soit les modifications du flux portal : ralentissement du flux, existence d'un flux en va-et-vient ou son inversion. Les variations du flux portal sont la conséquence des modifications architecturales et de tonus vasculaire associées à la cirrhose [9-14]. Toutefois, le flux est difficile à mesurer en routine, la reproductibilité de la mesure entre les différents

appareils ainsi qu'entre opérateurs est faible et doit être améliorée avant de devenir la référence. Enfin, il a été montré que les bêta-bloquants utilisés au cours de l'hypertension portale pourraient provoquer un ralentissement du flux portal et augmenter le risque de TVP [15].

Lésions endothéliales

Il a été suggéré que des lésions endothéliales pré-existantes pourraient favoriser la survenue d'une TVP en favorisant localement l'activation de la coagulation. Les traitements des varices œsophagiennes par sclérothérapie [16], par cyanoacrylate [17] ou du carcinome hépato-cellulaire par injection percutanée d'éthanol [18] ou par radiofréquence [19] pourraient favoriser la survenue d'une TVP.

Épidémiologie, histoire naturelle et classification

La prévalence de la TVP au cours de la cirrhose est très variable dans la littérature. Les séries prospectives les plus récentes suggèrent que la TVP augmente avec la durée d'évolution de la cirrhose et que son incidence à 5 ans est de l'ordre de 10 à 20 % lorsque la TVP est recherchée de façon systématique par une échographie-doppler [2-4]. Les facteurs de risque associent une maladie sévère (cirrhose Child B ou C), un âge avancé et des antécédents d'hémorragie digestive par rupture de varices œso-gastriques [20].

La TVP chez les patients atteints de cirrhose est un événement le plus souvent asymptomatique. Dans plus de deux tiers des cas, la veine porte se reperméabilise spontanément, d'autant plus fréquemment que la thrombose est partielle [21]. À l'inverse, l'extension de la thrombose aux autres vaisseaux splanchniques survient, selon les séries, dans 6 à 48 % des cas. Alors que la TVP a longtemps été considérée comme un élément péjoratif au cours de l'histoire naturelle de la cirrhose, les études les plus récentes suggèrent que la TVP n'augmente pas le risque de décompensation et n'a pas d'influence sur la survie [2, 5, 6].

La classification de la TVP la plus utilisée est la classification anatomique de Yerdel. [22] Plus récemment, Sarin *et al.* ont proposé une nouvelle classification [1], qui prend en compte non seulement la localisation et l'extension du thrombus, mais également l'ancienneté de la thrombose, son mode de présentation et la maladie hépatique sous-jacente. L'objectif de cette classification (*tableau 1*) est d'harmoniser la prise en charge et de pouvoir comparer les études à venir entre elles.

Tableau 1. Classification anatomo-fonctionnelle de la TVP au cours de la cirrhose, de Sarin *et al.* [1].

Localisation de la TVP – (Type 1, 2a, 2b, 3).
<ul style="list-style-type: none"> – Type 1 : Au niveau du tronc uniquement – Type 2 : Au niveau de(s) branche(s) uniquement : <ul style="list-style-type: none"> 2a : une branche 2b : les deux branches – Type 3 : Au niveau du tronc et des branches
Degré d'occlusion du système veineux portal (O, NO)
<ul style="list-style-type: none"> – O : Occlusive : aucun flux visible dans la lumière de la veine porte à l'imagerie Doppler – NO : Non occlusive : flux visible dans la lumière de la veine porte par imagerie Doppler
Ancienneté et présentation (R, C)
<ul style="list-style-type: none"> – R : Récente (détectée pour la première fois sur une veine porte au préalable perméable (non thrombosé), présence d'un thrombus hyperdense à l'imagerie, circulation collatérale absente ou limitée, VP dilatée au niveau de l'occlusion) : <ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatique (As) - Symptomatique (S) : Caractéristiques de la TVP aiguës (avec ou sans ischémie intestinale aiguë)

Tableau 1. (Suite)

<ul style="list-style-type: none"> – Ch : Chronique (pas de thrombus hyperdense, préalablement diagnostiquée lors du suivi d'une TVP, cavernome portal et manifestations cliniques de l'hypertension portale (HTP)) : <li style="padding-left: 20px;">- Asymptomatique <li style="padding-left: 20px;">- Symptomatique : caractéristiques de l'hypertension portale (avec ou sans HTP)
Extension du thrombus (S, M, SM)
<ul style="list-style-type: none"> – Veine splénique (S), – Veine mésentérique (M) – ou les deux (SM)
Type et présence de maladie hépatique sous-jacente
<ul style="list-style-type: none"> – Cirrhotique – Maladie hépatique non cirrhotique, – Après une transplantation hépatique – Carcinome hépatocellulaire (CHC) – Tumeurs malignes locales – Et affections associées

Diagnostic

La TVP au cours de la cirrhose est le plus souvent découverte de façon fortuite. Les signes cliniques qui peuvent conduire au diagnostic sont non spécifiques et incluent une fièvre, des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements, une diarrhée parfois sanglante pouvant alors correspondre à une ischémie veineuse mésentérique associée. La TVP peut également être révélée à l'occasion d'une rupture de varices gastriques ou œsophagiennes [8]. Il n'existe aucune corrélation entre la présence de symptômes et l'extension de la thrombose [9]. Aucun examen biologique n'oriente vers le diagnostic de TVP. L'examen de première intention réalisé devant toute suspicion de TVP est l'échographie-doppler. Sa sensibilité est très bonne en cas de TVP complète mais beaucoup plus faible (50 %) lorsque la thrombose est partielle ou lorsqu'il s'agit d'une thrombose n'atteignant que la veine splénique ou la veine mésentérique supérieure [23, 24]. L'échographie-doppler doit obligatoirement être complétée par une tomodensitométrie (TDM) ou une IRM avec injection de produit de contraste (excellentes sensibilité et spécificité pour le diagnostic de TVP) [25]. Ces examens permettent (1) de préciser les arguments en faveur d'une cirrhose ainsi que de ses complications (foie à contours bosselés, dysmorphie hépatique avec atrophie du segment IV, ascite, voies de dérivations porto-systémiques), (2) de confirmer la nature fibrinocruorique du thrombus et (3) de préciser l'extension du thrombus dans les différents vaisseaux splanchniques ainsi que les conséquences ischémiques éventuelles que la thrombose peut avoir sur le tube digestif. Le diagnostic différentiel entre thrombus fibrinocruorique et obstruction portale tumorale est parfois difficile et nécessite une relecture spécialisée. Les arguments pour une obstruction tumorale sont un élargissement vasculaire et une prise de contraste endovasculaire à la phase artérielle. L'existence d'un nodule évocateur de carcinome hépatocellulaire à proximité de la thrombose ainsi que l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine sérique sont en faveur d'une obstruction tumorale. Dans les cas difficiles, l'échographie de contraste peut aider (prise de contraste intraluminaire évocatrice d'obstruction tumorale) et, en dernier recours, une biopsie peut être réalisée. De même, lorsque le diagnostic de cirrhose n'est pas certain, il est important de colliger les arguments pour ou contre une cirrhose en présence d'une thrombose porte. Dans une étude espagnole, la mesure de l'élasticité hépatique était significativement plus basse au cours de la thrombose porte sans cirrhose, ($6,4 \pm 2,2$ kPa), par rapport à un groupe contrôlé de patients avec cirrhose ($40,9 \pm 20,5$ kPa) [26]. Les signes orientant vers une

souffrance digestive [23-25] sur le scanner sont, en association à une occlusion distale de la veine mésentérique supérieure, des anomalies pariétales intestinales incluant un épaississement pariétal étendu avec œdème sous-muqueux, une infiltration du mésentère et un épanchement intra-abdominal [27].

Traitement

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ou une héparine de bas poids moléculaires peuvent être utilisés. Il faut toutefois souligner que les indicateurs habituels d'efficacité thérapeutique (INR (International Normalized Ratio) ou dosage de l'activité anti-Xa) chez les patients sans maladie du foie sont difficilement interprétables chez les patients avec une insuffisance hépatique.

L'efficacité des anticoagulants d'une part, et le risque hémorragique d'autre part, au cours de la TVP du cirrhotique ont été évalués dans de nombreuses séries. Les résultats d'une méta-analyse récente ont montré que le taux de recanalisation était de l'ordre de 70 % sous anticoagulants, comparé à 40 % sans traitement et que les anticoagulants diminuaient le risque d'extension de la thrombose (10 % chez les patients traités, contre 33 % chez les malades non traités). De plus, les anticoagulants n'exposaient pas les patients à un sur-risque hémorragique [28].

Le traitement anticoagulant est clairement indiqué chez les patients cirrhotiques avec TVP et candidats à une transplantation hépatique, l'objectif étant de recanaliser tout ou partie de la veine porte. En effet, l'existence d'une thrombose porte complique la transplantation hépatique en rendant difficile l'anastomose de la veine porte du greffon sur le territoire splanchnique du receveur. Les techniques alternatives sont plus complexes, et augmentent la morbidité et la mortalité après transplantation. En cas d'obstruction complète du système porte, la transplantation hépatique peut parfois être contre-indiquée [30].

Chez les patients non candidats à une transplantation hépatique, il n'y a pas d'indication d'anticoagulation en dehors de l'ischémie mésentérique [29]. Néanmoins, il a été également suggéré que l'administration prolongée d'anticoagulants pourrait diminuer le risque de décompensation et améliorer la survie chez des patients ayant une cirrhose sans TVP [31].

Dans deux études récentes chez des patients cirrhotiques, les anticoagulants oraux directs (rivaboxaban et apixaban) étaient aussi efficaces pour prévenir la récurrence d'un accident vasculaire cérébral que les AVK et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sans majorer le risque hémorragique, ni celui de défaillance hépatique [32, 33]. Comme en population générale, le taux d'hémorragies graves était moins important sous anticoagulants oraux directs (AOD) que sous anticoagulation standard. Chez les patients porteurs d'une cirrhose peu sévère (Child-Pugh A), il y a suffisamment de littérature pour recommander les AOD dans l'AC/FA (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) et les thromboses veineuses profondes (phlébite, embolie pulmonaire). Le niveau de preuve est cependant insuffisant pour formuler des recommandations concernant les AOD chez les patients avec une insuffisance hépatique (Child-Pugh B et C).

Le TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) a longtemps été contre-indiqué chez les patients cirrhotiques avec TVP. Toutefois, il a été montré récemment que le TIPS, pouvait aider à recanaliser tout ou partie de la veine porte et rétablir un flux portal satisfaisant. [34]. Une étude contrôlée randomisée a montré que dans une population très sélectionnée de patients cirrhotiques avec TVP ayant fait une hémorragie digestive par rupture de varices, le TIPS augmentait les chances de recanalisation de la veine porte sans augmenter le risque d'encéphalopathie ni de décès, comparé au traitement de référence : endoscopique + bêta-bloquants [35]. Ces résultats doivent toutefois être confirmés dans de plus grandes populations. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de TIPS pour une TVP isolée. Le TIPS peut être proposé chez les patients ayant une ascite réfractaire ou une hémorragie digestive non contrôlée par les traitements habituels [29], et en cas d'échec de reperméabilisation sous traitement anticoagulant ou en cas d'accident hémorragique sous anticoagulant.

Le TIPS est un traitement à réserver et à discuter en deuxième ligne après avis auprès d'un centre de compétence/référence dans les maladies vasculaires du foie et avec l'expertise du TIPS dans cette situation.

Conclusion

De nombreux progrès ont été faits au cours des dernières années concernant les connaissances sur la TVP au cours de la cirrhose. À l'heure actuelle, peu d'études prospectives ou de travaux multicentriques ont été réalisés. Ceux-ci pourraient permettre, dans un avenir proche, d'améliorer nos connaissances sur le sujet, en particulier de mieux identifier les patients à risque de développer une TVP, d'affiner les indications de traitement anticoagulant ainsi que de déterminer la place des anticoagulants oraux directs. ■

Recommandations

- Faire une échographie-doppler en première intention pour dépister une thrombose de la veine porte chez un patient atteint de cirrhose (C1).
- Faire un scanner 4 temps, pour confirmer le diagnostic, évaluer l'extension, et éliminer un envahissement tumoral (A1).
- À chaque échographie semestrielle de dépistage du CHC, une thrombose de la veine porte doit être recherchée par un examen doppler (A1).
- Traiter avec une prophylaxie adaptée l'HTP, en cas de thrombose porte (B2).
- L'intérêt du bilan de « thrombophilie » chez le patient cirrhotique porteur d'une TVP n'est pas établi (C2).
- Traiter tout patient avec une ischémie mésentérique (A1) par anticoagulant pendant au moins 6 mois.
- Traiter les patients cirrhotiques avec TVP en liste d'attente pour la greffe hépatique par HBPM ou AVK jusqu'à la greffe hépatique (B2).
- Discuter un traitement anticoagulant chez les patients cirrhotiques avec TVP et sans contre-indication définitive à la greffe (C2).
- Le niveau de preuve est trop faible pour recommander un anticoagulant par rapport à un autre (C2).
- Envisager un TIPS en cas de complication de l'HTP chez un patient ayant une cirrhose porteur d'une thrombose porte (B1).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016 ; 151 (4) : 574-7 e3.
2. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (2) : 147-56.
3. Lebreton A, Sinegre T, Pereira B, Lamblin G, Duron C, Abergel A. Plasma hypercoagulability in the presence of thrombomodulin but not of activated protein C in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 32 (4) : 916-24.
4. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013 ; 59 (2) : 265-70.
5. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease : a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 (1) : 96-101.
6. La Mura V, Tripodi A, Tosetti G, Cavallaro F, Chantarangkul V, Colombo M, et al. Resistance to thrombomodulin is associated with de novo portal vein thrombosis and low survival in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016 ; 36 (9) : 1322-30.

7. Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis : a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 (4) : e496.
8. Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 (11) : 1801-12 e7.
9. Ma J, Yan Z, Luo J, Liu Q, Wang J, Qiu S. Rational classification of portal vein thrombosis and its clinical significance. *PLoS One* 2014 ; 9 (11) : e112501.
10. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis : correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009 ; 51 (4) : 682-9.
11. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis : risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 27 (5) : 585-92.
12. Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, Fuster J, García-Criado A, Barrufet M, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016 ; 22 (3) : 352-65.
13. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis : results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015 ; 61 (2) : 660-7.
14. Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis : A matched case-control study. *Liver Int* 2018 ; 38 (1) : 94-101.
15. Qi XS, Bai M, Fan DM. Nonselective beta-blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 ; 20 (32) : 11463-6.
16. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients : role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002 ; 34 (7) : 535-8.
17. Chang CJ, Shiau YT, Chen TL, Hou MC, Sun CH, Liao WC, Lin HC, Lee SD. Pyogenic portal vein thrombosis as a reservoir of persistent septicemia after cyanoacrylate injection for bleeding gastric varices. *Digestion.* 2008 ; 78 (2-3) : 139-43.
18. Habu D, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, et al. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Indian J Gastroenterol* 2002 ; 21 : 162-3.
19. Francica G. Complications of radio-frequency thermal ablation. *Radiology* 2001 ; 220 : 554.
20. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis : predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 (4) : 568-8.
21. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012 ; 265 : 124-32.
22. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation : risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000 ; 69 (9) : 1873-81.
23. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013 ; 88 : 285-94.
24. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 (23) : 1683-8.
25. Margini C, Berzigotti A. Portal vein thrombosis : The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 (2) : 113-20.
26. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abralde JG, Bosch J, García-Pagán JC. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44 (10) : 855-60.
27. Elkrief L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014 ; 34 (9) : 1314-21.
28. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis : a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 480-7.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 (1) : 179-202.32.
30. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012 ; 57 (1) : 203-12.
31. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012 ; 143 (5) : 1253-60.
32. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017 ; 98 : 393-7.
33. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 (6) : 1721-7.
34. Zhao M, Yue Z, Zhao H, Wang L, Fan Z, He F, et al. Techniques of TIPS in the treatment of liver cirrhosis combined with incompletely occlusive main portal vein thrombosis. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 33069.
35. Luo X, Wang Z, Tsauo J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis : A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Radiology* 2015 ; 276 (1) : 286-93.

P. Bedossa¹ et P.E. Rautou²

¹ Anatomico-Pathologie, APHP Hôpital Beaujon

² Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

Relecteurs :

O. Gorja³, D. Valla⁴, V. Lambert⁵,
D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷, A. Plessier⁴

³ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Rouen

⁴ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁵ Médecin généraliste, Angers

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Maladie vasculaire porto-sinusoidale

Introduction

Le terme maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) regroupe diverses maladies caractérisées par des anomalies des petits vaisseaux du foie précédemment nommées d'un point de vue histologique « *hyperplasie nodulaire régénérative* », « *veinopathie portale oblitérante* », « *sclérose hépatoportale* », « *fibrose septale incomplète* », « *fibrose portale non cirrhotique* » ou d'un point de vue clinique « *hypertension portale idiopathique* », « *hypertension portale intrahépatique non cirrhotique* ». En effet, il y a un fort chevauchement entre toutes ces entités et à ce jour pas de conséquence pratique à les discriminer (*tableau 1*) [1].

Tableau 1. Définitions des différentes entités maintenant regroupées sous le terme de maladie vasculaire porto-sinusoidale [1].

Entité	Définition
Hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique	Augmentation de la pression porte due à des lésions hépatiques autres qu'une cirrhose, avec des veines porte et hépatiques perméables
Hypertension portale non cirrhotique	Augmentation de la pression porte due à des lésions hépatiques autres qu'une cirrhose due à des lésions intra ou pré-hépatiques
Hypertension portale idiopathique	Maladie de cause inconnue caractérisée par une splénomégalie, une anémie et une hypertension portale, en l'absence de cirrhose, de maladie hématologique, de parasite, d'occlusion des veines hépatiques ou de la veine porte, de granulome, ou de fibrose hépatique congénitale
Fibrose portale non cirrhotique	Hypertension portale idiopathique associée à des quantités variables de fibrose intrahépatique localisée essentiellement autour des espaces portes
Hyperplasie nodulaire régénérative	Transformation diffuse micronodulaire du parenchyme hépatique sans fibrose entre les nodules
Veinopathie portale oblitérante	Épaississement de l'intima avec rétrécissement de la lumière des branches portes intrahépatiques de gros, moyen ou petit calibre, en l'absence de cirrhose et de thrombose porte extrahépatique
Sclérose hépatoportale	Épaississement fibreux de la veine porte et de ses branches chez des malades avec hypertension portale non cirrhotique
Cirrrose septale incomplète	Cirrrose macronodulaire avec des septa fins et souvent incomplets qui délimitent des nodules de grande taille difficilement visibles

Il est en revanche utile de bien différencier la MVPS du syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) et de maladie veino-occlusive (MVO). Ces lésions sont primitivement sinusoidales s'étendant vers la veine centrolobulaire. Elles ont des causes différentes (toxicité des dérivés des alcaloïdes de la pyrozylidine, conditionnement de greffe de

moelle, oxaplatine) et une présentation clinique distincte avec notamment une plus grande fréquence de l'insuffisance hépatique. Le syndrome d'obstruction sinusoidal et la maladie veino-occlusive ne seront pas abordés ici.

Le diagnostic de MVPS est défini selon le Réseau européen des maladies vasculaires du foie VALDIG [2], par une des trois associations suivantes (tableau 2) :

- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe spécifique d'hypertension portale ;
- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe histologique spécifique de MVPS ;
- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate, et au moins un signe non spécifique d'hypertension portale et au moins un signe histologique non spécifique de MVPS.

Tableau 2. Critères à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS.

	Signes d'hypertension portale	Signes histologiques spécifiques de MVPS
Spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> – Varices gastriques, œsophagiennes ou ectopiques – Hémorragie digestive par hypertension portale – Collatérales porto-systémiques en imagerie 	<ul style="list-style-type: none"> – Veinopathie portale oblitérante (épaississement de la paroi veineuse portale, occlusion de la lumière veineuse portale, disparition des veinules portes) – Hyperplasie nodulaire régénérative – Fibrose/cirrhose septale incomplète
Non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> – Ascite – Taux de plaquettes < 150 000/mm³ – Taille de rate ≥ 13 cm dans le plus grand axe 	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalies des espaces portes (multiplication, dilatation des artérioles, vaisseaux périportaux, vaisseaux aberrants) – Architectural désorganisée : distribution irrégulière des espaces portes et des veines centrolobulaires – Dilatation sinusoidale non zonale – Fibrose périsinusoidale légère

Diagnostic

Quand évoquer le diagnostic de MVPS ?

Les deux modes de découvertes principaux de la MVPS sont des anomalies inexplicables des tests hépatiques et une hypertension portale sans cirrhose. Dans les deux cas, l'attention doit être attirée par l'absence de cause reconnue d'hépatopathie chronique, telles qu'une consommation excessive de boissons alcoolisées, un syndrome métabolique, une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, une hépatite auto-immune ou une obstruction des veines hépatiques.

Les altérations des tests hépatiques associées à la MVPS sont variées. Il s'agit chez les deux tiers des malades d'une élévation des transaminases le plus souvent modérée, chez la moitié des malades d'une élévation des phosphatases alcalines, parfois supérieures à 2 fois la limite supérieure de la normale, et chez les trois quarts des malades d'une élévation des γ -GT [3, 4]. Dans deux études récentes ayant inclus plus de 1 200 malades avec anomalies inexplicables du bilan hépatique, des lésions de MVPS étaient présentes dans 15 à 20 % des cas [5, 6]. Ces lésions de MVPS étaient fréquemment isolées, sans hypertension portale.

L'autre manifestation de la MVPS est l'hypertension portale (*tableau 2*). Outre l'absence de cause d'hépatopathie, les autres signes qui doivent alerter et pousser les investigations sont un contraste entre une hypertension portale franche et des tests de fonction hépatique normaux ou quasi normaux. Ainsi, le taux de prothrombine est généralement supérieur à 50 % chez les malades avec MVPS. L'autre tableau qui doit alerter est le contraste entre les signes d'hypertension portale et une élasticité hépatique basse (typiquement FibroScan[®] hépatique < 10 kPa mais aucun seuil validé à ce jour) [7]. Il faut noter que la thrombose de la veine porte est une conséquence de la MVPS possiblement en raison du ralentissement du flux porte induit par le bloc intrahépatique. Cependant, une obstruction porte chronique peut aussi causer des remaniements du parenchyme hépatique proche d'une MVPS. Ainsi, en pratique, devant un malade ayant une thrombose porte ancienne, il n'est pas possible de déterminer si la MVPS est la cause ou la conséquence de la thrombose porte.

Comment confirmer le diagnostic de MVPS ?

Une confrontation des données cliniques avec les résultats anatomopathologiques et radiologiques est nécessaire. La biopsie hépatique peut être réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire pour confirmer le diagnostic de maladie porto-sinusoidale.

Une biopsie hépatique est considérée comme adéquate si elle mesure plus de 20 mm de long et contient plus de 10 espaces portes et est peu/pas fragmentée ou bien est considérée adéquate par un anatomopathologiste expert.

Si la biopsie est effectuée par voie transjugulaire, le gradient de pressions veineuses hépatiques peut être mesuré. En raison du bloc présinusoidal, en cas de MVPS, le gradient de pressions veineuses hépatiques mesuré par voie transjugulaire n'est pas corrélé au gradient porto-systémique [8], ce qui a deux conséquences : (a) un gradient de pressions veineuses hépatiques à moins de 10 mmHg n'élimine pas la présence de varices gastro-œsophagiennes ; (b) un gradient de pressions hépatiques à moins de 10 mmHg chez un malade ayant des signes évidents d'hypertension portale constitue un argument de plus en faveur d'une MVPS. Des voies de dérivations veino-veineuses hépatiques doivent être systématiquement recherchées puisqu'elles sont souvent présentes et qu'elles faussent l'interprétation de la mesure de pression de la veine hépatique bloquée. Les signes histologiques spécifiques et non spécifiques sont rapportés dans le *tableau 2*.

Associations étiologiques

De nombreuses affections ont été rapportées associées à l'existence d'une MVPS. Elles sont résumées dans le *tableau 3*.

Tableau 3. États associés aux MVPS [3, 4, 13].

Infections :

- VIH
- Angiocholites à répétition (anastomose bilio-digestive)

Maladies dysimmunitaires ou de système :

- Déficit immun commun variable
- Maladie de Basedow
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome POEMS
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie de Wegener
- Syndrome de Sharp

Maladies hématologiques :

- Myélome multiple
- Maladie de Waldenstrom
- Syndrome myélodysplasique
- Syndrome myéloprolifératif
- Maladie de Hodgkin

Tableau 3. (Suite)

<ul style="list-style-type: none"> – Lymphome B marginal – Purpura idiopathique thrombocytopénique
<p>États prothrombotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mutation du gène du facteur II – Mutation du gène du facteur V – Syndrome des anticorps antiphospholipides – Déficit en protéine S – Déficit en protéine C
<p>Médicaments (tous débatus) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Didanosine – Azathioprine, – 6-thioguanine, – Arsenic
<p>Maladies génétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome d'Adams-Oliver – Syndrome de Turner – Mutation des gènes des télomérases (TERT/TERC) – Formes familiales – Mucoviscidose

Histoire naturelle

L'histoire naturelle des formes de MVPS sans hypertension portale n'est pas connue. Il est possible qu'une proportion importante de ces malades ne développe jamais de signes d'hypertension portale. Ainsi, deux séries autopsiques ont trouvé une prévalence de l'hyperplasie nodulaire régénérative de 2 à 3 % en population générale et la grande majorité de ces malades n'avaient pas de signes d'hypertension portale [6].

L'histoire naturelle des formes avec hypertension portale est mieux connue. L'hémorragie digestive par rupture de varices est l'événement clinique le plus fréquent, touchant près de la moitié des malades qui ne reçoivent pas de prophylaxie. Même lorsqu'une prophylaxie de la rupture de varices œsophagiennes est mise en place, le risque à 5 ans d'hémorragie digestive est de 25 %. La mortalité causée par une hémorragie digestive par rupture de varices demeure faible, soit 3 % à 6 semaines [4, 9]. L'ascite n'est habituellement pas présente et survient le plus souvent au cours d'événements intercurrents tels qu'une infection ou une hémorragie digestive. Sa présence témoigne d'un stade plus avancé de la maladie puisqu'elle était associée à un risque accru de décès [9].

L'encéphalopathie hépatique est une manifestation encore plus rare et elle est habituellement causée par des dérivations porto-systémiques de large calibre.

Le syndrome hépato-pulmonaire pourrait toucher jusqu'à 10 % des malades.

L'évolution vers une insuffisance hépatique avancée n'est pas habituelle, mais est possible.

La thrombose porte est fréquente en cas de MVPS avec hypertension portale, touchant un tiers des malades à 5 ans. Ceux qui ont une infection VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou dont le diagnostic de maladie du foie a été révélé par une rupture de varices sont particulièrement à risque [4]. Étant donné cette incidence, une surveillance radiologique de la perméabilité de la veine porte peut être proposée même s'il n'existe pas de littérature appuyant directement cette pratique.

Contrairement à la cirrhose, la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire est exceptionnelle en cas de MVPS.

Au long terme, la survie à 10 ans des malades avec MVPS et hypertension portale va de 56 à 82 %. La mortalité est liée aux maladies extrahépatiques associées à la MVPS plutôt qu'aux complications de la maladie hépatique [9].

Prise en charge thérapeutique

Dans les formes de MVPS sans hypertension portale, l'évolution n'étant pas connue, une simple surveillance peut être proposée. Cette surveillance biologique, par imagerie, voire par endoscopie, a pour but de dépister la survenue de signes d'hypertension portale qui modifieraient alors le suivi et la prise en charge.

Chez les malades avec hypertension portale, en l'absence d'étude concernant spécifiquement cette maladie, on propose que les varices gastro-œsophagiennes soient prises en charge comme chez les malades avec cirrhose [10, 11].

La mise en place d'une prothèse de dérivation porto-cave par voie trans-jugulaire (TIPS) peut être envisagée pour les malades avec hémorragie digestive non contrôlée par les traitements médicaux et endoscopiques. Les résultats sont alors favorables [8]. Lorsqu'il existe une ascite réfractaire, les résultats du TIPS sont moins bons, surtout lorsque la créatininémie est supérieure à 100 µmol/L et/ou qu'il y a des comorbidités importantes [8].

La transplantation hépatique est une option pour les malades avec ascite réfractaire ou insuffisance hépato-cellulaire avancée en l'absence de contre-indication. La survie à long terme rapportée après transplantation hépatique est bonne [12].

Étant donné la présence fréquente d'un état prothrombotique et la survenue d'une thrombose porte dans l'histoire naturelle de la maladie, un traitement systématique par anticoagulation a été évoqué, surtout lorsqu'un état procoagulant est mis en évidence. Cette stratégie mérite d'être évaluée dans des études prospectives. ■

Recommandations

- Le terme « maladie vasculaire porto-sinusoïdale » recouvre les entités précédemment nommées hyperplasie nodulaire régénérative, veinopathie portale oblitérante, sclérose hépatoportale, fibrose septale incomplète, fibrose portale non cirrhotique, hypertension portale idiopathique, hypertension portale intrahépatique non cirrhotique (C2).
- Évoquer une maladie vasculaire porto-sinusoïdale dans les situations suivantes : hypertension portale avec tests de fonction hépatique normaux ou quasi normaux ; hypertension portale avec élasticité hépatique basse ; anomalies inexplicables des tests hépatiques même sans hypertension portale (B1).
- Une élasticité hépatique basse ou un gradient de pressions hépatiques < 10 mmHg n'éliminent pas la présence de varices gastro-œsophagiennes en cas de maladie vasculaire porto-sinusoïdale (B2).
- Une biopsie hépatique de bonne qualité (> 20 mm) montrant l'absence de cirrhose est essentielle au diagnostic (C2).
- Chercher les affections qui ont été décrites comme associées à la maladie vasculaire porto-sinusoïdale (B1).
- Dépister les varices gastro-œsophagiennes par endoscopie digestive haute au diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoïdale. Au cours du suivi, la fréquence des endoscopies digestives hautes de dépistage des varices n'est pas codifiée (B1).
- Dans le suivi de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec signes d'hypertension portale, dépister la survenue de thrombose porte par une échographie couplée au doppler hépatique tous les six mois (B1).
- Aucune recommandation ne peut être donnée concernant l'anticoagulation en prophylaxie de la thrombose porte (C2).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl. 1) : S25-38.
2. Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side : definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018 ; 473 (1) : 3-13.
3. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, Francoz C, et al. Obliterative portal venopathy : Portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011 ; 54 (3) : 455-61.
4. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension : natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014 ; 59 : 2276-2285.
5. Barge S, Grando V, Nault JC, Broudin C, Beaugrand M, Ganne-Carrie N, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. *Liver Int* 2016 ; 36 : 1059-1066.
6. Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension : the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int* 2016 ; 36 : 325-327.
7. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012 ; 44 : 855-860.
8. Bissonnette J, Garcia-Pagan JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, et al. Role of the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Severe Complications of Portal Hypertension in Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension. *Hepatology* 2016 ; 64 (1) : 224-31.
9. Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival : results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 35 : 1424-1433.
10. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension : Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 743-752.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 179-202.
12. Radomski JS, Chojnacki KA, Moritz MJ, Rubin R, Armenti VT, Wilson GA, et al. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. *Am Surg* 2000 ; 66 : 1067-1070.
13. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011 ; 54 : 1071-1081.

V. De Ledinghen¹ et A. Villate²

¹ Service d'hépatologie, CHU Bordeaux

² Service hématologie, CHU Tours

Relecteurs :

M. Robin³, D. Valla⁴,

S. Hillaire⁵, D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷,

A. Plessier⁴

³ Service d'hématologie, APHP Hôpital Saint-Louis

⁴ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁵ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Syndrome d'obstruction sinusoidale

Introduction

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), autrefois appelé « maladie veino-occlusive », est la perte de l'intégrité de la paroi sinusoidale, caractérisée par l'obstruction concentrique, non thrombotique, des sinusoides et de la lumière des veinules hépatiques, en l'absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques. Initialement, les cellules endothéliales sinusoidales altérées se détachent de la paroi (dénudation de l'endothélium) et migrent vers les zones centrales des lobules hépatiques induisant une obstruction congestive sinusoidale. La nécrose hépatocellulaire centrolobulaire dépend du niveau d'obstruction. Le SOS peut être associé à d'autres lésions comme une fibrose périsinusoidale centrolobulaire, une péliose ou une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR).

Les premiers cas décrits en 1920 en Afrique du Sud étaient secondaires à l'ingestion de plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine (ergot de Seigle). Le SOS est une complication bien connue des transplantations de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). De nombreux médicaments et toxiques ont aussi été associés à la survenue d'un SOS comme par exemple les chimiothérapies ou les traitements immunosuppresseurs (*tableau 1*). Enfin, l'irradiation corporelle totale ou hépatique et la transfusion de plaquettes ABO incompatible sont aussi associées au SOS. La pathogénie du SOS n'est pas connue.

Tableau 1. Principaux facteurs de risque de SOS.

Facteurs liés à la greffe
<ul style="list-style-type: none"> - Allogreffe plus à risque que autogreffe - Conditionnement myéloablatif ou séquentiel plus à risque que conditionnement atténué - Deuxième greffe - Irradiation corporelle totale à fortes doses - Donneur haplo-identique - Réactivation du cytomégalovirus (CMV)
Facteurs liés aux médicaments (non exhaustif)
<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes pyrrolizidiniques - Azathioprine - Busulfan oral ou à fortes doses IV - Carmustine - Cytosine arabinoside - Cyclophosphamide - Dacarbazine - Gemtuzumab ozogamicine - Mitomycine - Oxaliplatine - Phytothérapie - Uréthane - Terbinafine - 6-mercaptopurine - 6-thioguanine
Facteurs liés au patient et à sa maladie
<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés - Score de Karnofsky < 90 % - Syndrome métabolique - Maladie réfractaire ou en rechute

Tableau 1. (Suite)

<ul style="list-style-type: none"> - Thalassémie - Facteurs génétiques (polymorphisme GSTM1, allèle C282Y, haplotype MTHFR)
Facteurs hépatiques
<ul style="list-style-type: none"> - Transaminases pré-greffe > 2,5 N - Bilirubine totale pré-greffe > 1,5 N - Cirrhose - Hépatite virale active - Irradiation hépatique - Surcharge martiale

L'incidence du SOS est très variable selon les études et diffère selon les facteurs de risque des patients, les médicaments, le nombre de cures de chimiothérapie, le type de conditionnement pré-greffe. L'incidence du SOS est estimée à 14 % après transplantation de moelle ou d'organe, mais avec de grandes différences selon les études et le conditionnement utilisé (0 % à 50 %).

Diagnostic

Manifestations

Les symptômes majeurs du SOS sont non spécifiques et comprennent la prise de poids (rétention hydro-sodée) avec ou sans ascite, l'hépatomégalie, l'hépatalgie et/ou l'ictère. Cependant, la présentation clinique peut être aussi bien peu symptomatique que conduire à une défaillance multiviscérale pouvant entraîner le décès du patient. Après TCSH, le SOS survient généralement durant les trois à quatre premières semaines post-greffe.

On décrit trois formes cliniques de SOS [1] :

- 1) Forme minimale : forme limitée ne nécessitant aucun traitement.
- 2) Forme modérée : forme résolutive grâce aux diurétiques.
- 3) Forme sévère : forme ne régressant pas après 100 jours malgré le traitement et pouvant conduire au décès du patient. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'élévation du taux de bilirubine, la prise de poids, la cytolyse, l'élévation du gradient de pression hépatique, l'insuffisance rénale et la défaillance multiviscérale.

La mortalité à 100 jours est de 9 % pour les formes minimales et de 100 % pour les formes sévères. La sévérité peut être difficile à appréhender initialement. L'évolution est souvent évocatrice de la gravité lorsque 1) le SOS apparaît rapidement après la greffe, 2) qu'il existe une aggravation rapide devant notamment un temps de doublement de la bilirubine < 24 h, 3) qu'apparaît une défaillance multiviscérale.

SOS à l'oxaliplatine

Le risque opératoire a été évalué dans plusieurs études après chimiothérapie à l'oxaliplatine, en particulier pour les métastases hépatiques de cancer du côlon. Dans ce contexte, le SOS est associé à une diminution de la détection des métastases hépatiques, un risque hémorragique opératoire plus élevé, une insuffisance hépatique post-opératoire, ou un retard à la régénération hépatique [2]. L'évolution à long terme du SOS dans ce contexte, après l'arrêt de la chimiothérapie n'est pas bien connue. Des résultats récents montrent que 10 % des patients traités par oxaliplatine, avaient à 6 mois, après en moyenne 5 cycles, une augmentation significative du volume de la rate et du diamètre de la veine porte, en faveur d'une hypertension portale, et 1 % avaient des varices oesophagiennes ou gastriques [3].

Les outils diagnostiques

L'absence d'outils diagnostiques spécifiques peut rendre l'identification d'un SOS difficile. Sa suspicion clinique reste basée sur les critères composites rétrospectifs de

Seattle modifié [4] et de Baltimore [5]. En 2016, l'EBMT (*European society for Blood and Marrow Transplantation*) a proposé de nouveaux critères diagnostiques (tableau 2) en proposant notamment d'inclure la définition de SOS retardé au-delà du 21^e jour post-greffe. L'élévation du taux de bilirubine est un marqueur sensible mais peu spécifique de SOS. D'autres marqueurs biologiques ont été proposés mais n'ont pas été validés (procollagène sérique, thrombopénie < 167 G/L, élévation du score APRI ou FIB-4). Les diagnostics différentiels à rechercher et corriger sont une infection, la toxicité hépatique d'un médicament (ciclosporine, azolés, bactrim, autres), les autres causes d'épanchements comme l'insuffisance cardiaque, la pancréatite, les infiltrations hépatiques, les hépatopathies virales (en particulier l'hépatite E...).

Tableau 2. Nouveaux critères EBMT pour le diagnostic du SOS chez l'adulte.

SOS classique dans les 21 premiers jours après TCSH	SOS retardé > 21 jours après TSCH
Bilirubine \geq 34 μ mol/L ET la présence de deux des critères suivants : – Hépatomégalie douloureuse – Gain pondéral > 5 % – Ascite	Critères du SOS classique au-delà du 21 ^e jour Ou SOS prouvé histologiquement Ou La présence de deux des critères suivants : – Bilirubine \geq 34 μ mol/L – Hépatomégalie douloureuse – Gain pondéral > 5 % – Ascite ET Arguments hémodynamiques ou échographiques de SOS

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation ; SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale ; TCSH : transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

L'échographie couplée au doppler hépatique peut être utile pour mettre en évidence une hypertension portale en lien avec le SOS et éliminer les diagnostics différentiels [6]. Les arguments en faveur du SOS comprennent : hépatosplénomégalie, ascite, reperméabilisation de la veine para-ombilicale, épaissement de la paroi de la vésicule biliaire, modification de l'index de résistance de l'artère hépatique, démodulation du flux dans les veines hépatiques, inversion du flux portal. Il est également important de rechercher des arguments pour des diagnostics différentiels comme une insuffisance cardiaque droite, une cirrhose, une thrombose, un obstacle sur les voies biliaires, des lésions infiltrantes du foie. Une échographie-doppler normale n'exclut pas le diagnostic de SOS.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le scanner ne sont pas recommandés, ils peuvent cependant parfois être utiles pour rechercher d'autres diagnostics différentiels notamment comme par exemple des foyers profonds de cause infectieuse lorsque l'échographie n'est pas contributive. L'injection de produit de contraste permet alors de voir des troubles de perfusion, avec une image assez caractéristique mais non spécifique, de foie en mosaïque, souvent hypodense sans injection, hyperdense à la phase artérielle et tardive [7].

La ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire associée à la mesure du gradient veineux hépatique est l'élément clef du diagnostic de SOS. Elle est souvent préférée à l'abord transcapsulaire compte tenu de la thrombopénie et/ou de l'ascite : elle permet la mesure hémodynamique du gradient de pression hépatique. Elle est cependant rarement réalisée, par crainte de complications hémorragiques et difficultés pratiques. Après transplantation de moelle, le gradient veineux hépatique > 10 mmHg a une sensibilité de 52 %, une spécificité de 91 % et une valeur prédictive positive > 85 % pour le diagnostic de SOS. Une étude rétrospective récente a analysé les résultats de 54 biopsies (dont 47 par voie transjugulaire) chez 45 patients après TCSH. Aucun effet secondaire de la biopsie n'est rapporté. Il y avait 5 % de SOS et 30 % de GVH (réaction du greffon contre

l'hôte). L'association entre les symptômes cliniques, biologiques, et de l'imagerie et le diagnostic final de la biopsie étaient mauvais. Seuls 34 % des hypothèses avant biopsie étaient confirmées par la biopsie [8]. Une étude ancienne renforce ces résultats et montre que la biopsie hépatique ne confirme le diagnostic évoqué de SOS que dans 58 % des cas, et à l'inverse qu'un SOS est présent dans 6 % des cas alors que le diagnostic n'était pas évoqué [9].

Les premières lésions sont présentes 6 à 8 jours après l'exposition à l'agent toxique. Il existe un élargissement oedémateux de l'espace sous-endothéliale, contenant des débris cellulaires et des erythrocytes fragmentés, entre la membrane basale et l'adventice des veines centro et médiolobulaires. Les sinusoides sont congestifs et dilatés, et la nécrose hépatocytaire centrolobulaire associée sont souvent plus étendues que l'atteinte de la veinule. Plus tardivement apparaît une fibrose autour des sinusoides puis un épaississement et une occlusion des veinules centrolobulaires. Au cours des SOS liés à l'oxaliplatine, la prévalence de cette occlusion est de 48% [10].

La sévérité clinique du SOS est proportionnelle à la présence, à l'extension et à l'association :

- de la nécrose hépatocytaire,
- de la fibrose sinusoidale,
- de l'épaississement excentré de l'espace sous-endothéliale de la veinule,
- de la phlébosclérose,
- de l'obstruction veineuse hépatique [11].

La plupart des études après TCSH décrivent une occlusion des veines centro-lobulaires observée chez 50 % des patients avec SOS minime ou modéré et 75 % des patients avec SOS sévère.

Enfin, plus tardivement une hyperplasie nodulaire régénérative est possible. L'absence de signes histologiques spécifiques de SOS n'exclut pas le diagnostic. Les anomalies histologiques peuvent être hétérogènes en fonction du site de ponction. Ces résultats méritent d'être confirmés et corrélés à l'évolution clinique car les critères diagnostiques de SOS dans ces études sont souvent des critères cliniques et non histologiques.

Prévention et traitement du SOS

La prévention du SOS

La recherche de facteurs de risque est essentielle pour la prévention du SOS.

Les facteurs de risque de SOS sont une maladie hépatique préexistante, un antécédent de SOS, un antécédent d'irradiation abdominale, de traitement par Mylotarg[®], une deuxième greffe, un âge adulte ou < 2 ans et en pédiatrie : lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique, ostéopétrose, leucodystrophie métachromatique. En cas de tumeur solide (en particulier les métastases hépatiques d'un cancer colorectal), une élévation de la gamma glutamyl-peptidase avant chirurgie, l'âge, le sexe féminin, le taux de rétention du vert d'indocyanine à 15 minutes, le nombre de cycles de chimiothérapie, et une période courte entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie digestive sont autant de facteurs de risque de SOS. Le meilleur traitement préventif du SOS dans ces situations est de réduire au maximum l'intensité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. D'autres mesures peuvent être instituées avant la greffe ou les traitements toxiques pour les sinusoides, comme la chélation du fer en cas de surcharge martiale, les traitements antiviraux de l'hépatite B et de l'hépatite C répliquative.

Les traitements du SOS

La prophylaxie par héparine n'a pas de bénéfice sur le SOS [12].

L'acide ursodésoxycholique en prophylaxie primaire jusqu'à J90 post-TCSH permet une diminution de la mortalité non liée à la rechute et une augmentation de la survie globale [13]. L'étude ne montre pas clairement une diminution de l'incidence de SOS mais une baisse du nombre de patients présentant une bilirubine élevée.

Le défibrotide (oligodésoxyribonucléotides simple brin extraits d'ADN de la muqueuse intestinale de porc) a de multiples propriétés antithrombotiques, fibronolytiques et angiogéniques. Son mécanisme d'action dans le SOS n'est pas complètement élucidé [14]. Son intérêt pour la prophylaxie primaire n'a été démontré que chez l'enfant dans un essai contrôlé randomisé de phase III après TCSH en présence de facteurs de haut risque [15]. En traitement curatif, le défibrotide (posologie : 25 mg/kg/j en 4 injections) a été évalué chez l'adulte présentant un SOS avec défaillance multiviscérale au cours d'une phase III contrôlée non randomisée comparant 102 patients traités par défibrotide de 2006 à 2008 *versus* 32 patients non traités d'un groupe historique de 1995 à 2007. L'analyse statistique soulignait un avantage en survie à J100 post-greffe en faveur du défibrotide (32 % *versus* 25 %, $p < 0,01$) sans données après cette période. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en 2014 (service médical rendu modéré, ASMR IV) dans les formes sévères à la posologie de 25 mg/kg/j en 4 injections pendant au moins 21 jours, éventuellement raccourci à 14 jours en cas de résolution rapide des symptômes [16]. Son utilisation dans les SOS modérés reste encore discutée étant donné le risque d'évolution rapide vers une forme sévère et la possibilité de réduire la mortalité à J100 post-greffe en cas d'initiation précoce du traitement [17, 18]. Les recommandations de la société britannique de greffe de moelle (BSBMT) réserve l'utilisation du défibrotide dans les SOS modérés en cas de situations à risque [19] (hépatopathie pré-existante, seconde allogreffe, conditionnement myélo-ablatif comprenant du busulfan, utilisation en pré-greffe de gemtuzumab-ozogamicin).

Le risque hémorragique sous défibrotide est estimé à 15 % chez les 419 patients des quatre études réalisées au cours de son développement. La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de maintenir si possible un taux de plaquettes entre 35-50 G/L en cas de traitement curatif. Enfin, le défibrotide reste un médicament orphelin dans cette indication dont l'impact pharmaco-économique reste à déterminer. Le traitement du SOS repose sur des soins de support des symptômes : traitement de la rétention hydrosodée par des diurétiques, maintien d'une pression artérielle suffisante (transfusion et albumine en cas d'anasarque), arrêt des lipides en cas d'alimentation parentérale, limiter les hépatotoxiques. Le shunt porto-systémique intrahépatique (TIPS), les dérivations chirurgicales ou la transplantation hépatique ont été décrits dans quelques cas. La transplantation hépatique peut être discutée en cas de SOS sévère en fonction du pronostic de la pathologie hématologique ou en cas de SOS sévère toxique (intoxication aux alcaloïdes de la pyrozilidine). ■

Recommandations

- Rechercher un SOS en cas d'anomalie du bilan sanguin hépatique après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur après transplantation d'organe, ou maladie inflammatoire de l'intestin (B).
- Rechercher un SOS en cas de prise de poids, avec ou sans ascite, hépatomégalie et ictère après exclusion d'autres causes (sepsis, toxicités médicamenteuses, GVH) (C).
- En cas de suspicion diagnostique, réaliser une ponction-biopsie hépatique par voie trans-jugulaire avec évaluation hémodynamique (C).
- Assurer le monitoring des facteurs de risque de SOS (B).
- Utiliser l'acide ursodésoxycholique en prophylaxie primaire dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques jusqu'à J90 (B).
- Utiliser le défibrotide en traitement curatif du SOS dans les formes sévères chez les patients adultes (C) et au cas par cas dans les formes modérées chez les patients à haut risque de SOS, si possible authentifié par une histologie, au cours des transplantations de cellules souches hématopoïétiques (C).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. 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. *Bone Marrow Transplant* 2016 ; 51 : 906-912.
2. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010 ; 56 : 430-9.
3. Gioia S. Non cirrhotic portal hypertension secondary to oxaliplatin therapy : Incidence and presentation. *J Hepatol* 2018 ; 68 (1) : 701.
4. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease–liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1992 ; 10 : 197-214.
5. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 ; 44 : 778-83.
6. Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, 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 ; 204 : 545-552.
7. Chiou SY, Lee RC, Chi KH, Chia-Hsien Cheng J, Chiang JH, et al. The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers. *Acta Radiol* 2001 ; 42 (5) : 526-31.
8. Michonneau D, Ruggiu M, Bedossa P, et al. Interest of liver biopsy for patients with misunderstood liver blood test anomalies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. In press.
9. Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 11 (1) : 21-6.
10. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 (3) : 460-6.
11. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation : histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994 ; 19 (5) : 1171-81.
12. 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 : 677-686.
13. 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 ; 20 : 135-138.
14. Palomo M, Mir E, Rovira M, Escolar G, Carreras E, Diaz-Ricart M. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood* 2016 ; 127 (13) : 1719-27.
15. 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 ; 379 : 1301-1309.
16. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016 ; 127 : 1656-1665.
17. Bazarbachi RA. La Maladie Veino-occlusive – syndrome d'obstruction sinusoidale Mise à jour 2014. *Hematologie* 2015 ; 21 (3) : 35-41.
18. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2017 ; 178 : 112-118.
19. 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 ; 163 : 444-457.

PARTIE 3 : Atteintes artérielles et fistules

Cholangiopathies ischémiques

O. Goria¹ et I. Archambeaud²

¹ Service hépato gastro-entérologie, CHU Rouen

² Service hépato-gastroentérologie, CHU Nantes

Relecteurs :

C. Silvain³, D. Valla⁴,

S. Hillaire⁵, E. Rautou⁶, D. Dutheil⁷,

C. Bureau⁸, A. Plessier⁴

³ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Poitiers

⁴ Service d'hépatologie, AHPH Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁵ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁶ Médecin généraliste, Bagneux

⁷ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁸ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Introduction

Les cholangiopathies ischémiques correspondent à des lésions focales ou étendues des canaux biliaires liées à un trouble de leur vascularisation¹. Les canaux biliaires sont en effet vascularisés par un réseau artériolaire et capillaire appelé plexus péri-biliaire provenant de(s) l'artère(s) hépatique(s). En dehors du foie transplanté, l'obstruction des artères hépatiques macroscopiques n'entraîne pas de lésions des canaux biliaires contrairement à l'occlusion des artérioles de diamètre inférieur à 200 µm [1]. La ligature des artères transcapsulaires périphériques au cours de l'explantation du foie supprime leur potentiel de transformation en collatérales.

Causes des cholangiopathies ischémiques

L'origine vasculaire de la cholangiopathie est bien établie pour certaines causes*, moins bien pour d'autres.

Principales causes de cholangiopathies ischémiques (CI) :

- Transplantation hépatique (TH)*
- Chimiothérapie intra-artérielle*
- Chimioembolisation artérielle*
- Radiothérapie dans l'aire de la voie biliaire principale (VBP)*
- Cholécystectomie compliquée d'atteinte artérielle
- Maladie de Rendu-Osler*
- Vasculite systémique/microangiopathie
- SIDA avancé*
- Séjour récent en soins intensifs (SI)

*Causes pour lesquelles l'origine ischémique est bien établie.

Cholangiopathie ischémique et transplantation hépatique

Une thrombose de l'artère hépatique survient chez 2 à 9 % des transplantés adultes [2-4]. Dans une série récente de 102 épisodes de thrombose de l'artère hépatique (incidence 7 %), 30 % survenaient dans les 21 premiers jours post-greffe [2]. La thrombose de l'artère hépatique se manifeste habituellement par des lésions

¹ La cholangiopathie portale, avec composante ischémique possible, a été exclue de ce chapitre car traitée dans un chapitre spécifique.

ischémiques biliaires sévères ; une angiocholite ou des abcès hépatiques volontiers à répétition, parfois avec choc septique et défaillance multiviscérale ; ou une dysfonction chronique du greffon liée à une cirrhose biliaire secondaire [4]. Cependant il existe également chez le transplanté, des cholangiopathies ischémiques sans sténose, ni thrombose de l'artère hépatique [5]. Une microangiopathie du plexus péri-biliaire du greffon, liée à des lésions d'ischémie-reperfusion, a été documentée [6]. Une durée prolongée d'ischémie augmente le risque de cholangiopathie ischémique [7]. Le recours à des greffons de donneurs à cœur arrêté a majoré ce risque de cholangiopathie ischémique depuis quelques années (par comparaison avec des donneurs en état de mort cérébrale sans arrêt circulatoire) [8]. Des lésions endothéliales et/ou épithéliales biliaires liées au cytomégalo virus [9, 10] et/ou immunomédiées (incompatibilité ABO, rejet, développement d'anticorps spécifiques du donneur) [11, 12] peuvent aussi contribuer à la survenue et l'entretien de ces cholangiopathies ischémiques du transplanté hépatique sans thrombose de l'artère hépatique.

Cholangiopathies ischémiques iatrogènes

- **Chimiothérapie intra-artérielle (CIAH)**

Une atteinte biliaire a été décrite chez 15 à 20 % des malades avec l'utilisation des fluoropyrimidines (FUDR) [1]. Depuis les années 90, de nouvelles drogues comme l'oxaliplatine (OXA) et l'irinotécan (IRI) ont été utilisées par voie intra-artérielle permettant de minorer les complications biliaires qui sont devenues exceptionnelles [13].

- **Chimioembolisation (CEL)**

La chimioembolisation peut se compliquer de lésions des canaux biliaires, dans 0 à 5 % des cas selon les études. La cholécystite post-CEL est la complication biliaire la plus fréquente. Elle est liée à l'embolisation de l'artère cystique, et survient dans 2 à 5 % des cas. Elle peut être évitée lors du positionnement du cathéter en aval de l'abouchement de cette artère lors du traitement des tumeurs du lobe hépatique droit [14]. L'autre complication classique post-CEL est la survenue d'abcès biliaires essentiellement en présence de facteurs prédisposants de type sphinctérotomie ou anastomose bilio-digestive antérieures [15].

- **Radioembolisation**

L'incidence des complications biliaires après radioembolisation est de moins de 10 %. Ces lésions peuvent être dues à l'embolisation du plexus péri-biliaire par les microsphères Y90 (20-60 microns) ou aux lésions radio-induites de l'épithélium biliaire. Dans la majorité des cas, elles sont asymptomatiques et de découverte fortuite sur les imageries de suivi. Ces complications semblent plus fréquentes en cas de traitement de métastases hépatiques. La cholécystite radique peut être prévenue par l'identification de l'artère cystique, et l'injection des microsphères en aval de cette artère. En cas de cholécystite radique, la cholécystectomie doit être discutée [16].

- **Radiothérapie**

La radiothérapie englobant dans son champ d'irradiation le cholédoque ou le hile hépatique peut entraîner une cholangiopathie ischémique avec risque de sténose secondaire. Le recours à de nouvelles techniques comme la radiothérapie stéréotaxique permettant de délivrer une dose moindre au hile, augmente la tolérance du traitement et permet la prise en charge de lésions néoplasiques hilaires [17].

- **Post-cholécystectomie**

Au cours de la cholécystectomie, il existe un risque de lésions des artères nourricières des voies biliaires qui peut se compliquer de sténoses biliaires, le plus souvent asymptomatiques [1].

Maladie de Rendu-Osler

La maladie de Rendu-Osler peut rarement se compliquer de cholangiopathie ischémique attribuée à un vol vasculaire aux dépens du plexus péri-biliaire par des fistules artérioveineuses ou artérioportales [18].

Vascularite systémique/microangiopathie

Certaines maladies systémiques peuvent rarement être à l'origine de troubles de la perfusion de la microcirculation biliaire essentiellement par vascularite/microangiopathie ou thrombose comme dans la périartérite noueuse [19], la drépanocytose, la maladie de Kawasaki, le purpura rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anti-phospholipides, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hyperéosinophilique [1, 20, 21].

Cholangiopathie liée au Sida

La cholangiopathie liée au Sida peut survenir aux stades avancés de la maladie. Son incidence a drastiquement diminué dans les pays disposant de multithérapies efficaces. Elle doit être suspectée en cas de douleurs de l'hypochondre droit, quasi constantes, associées à un syndrome cholestatique biologique, en particulier une forte élévation des phosphatases alcalines [22, 23]. À la cholangiographie par résonance magnétique (cholangio-IRM), l'aspect est celui d'une cholangite sclérosante secondaire avec une irrégularité diffuse des voies biliaires intra- et extrahépatiques, dans $\frac{3}{4}$ des cas. Les autres anomalies décrites sont une sténose terminale du canal cholédoque dite sténose papillaire avec dilatation des voies biliaires en amont, ou de longues sténoses, avec ou sans aspect de cholangite sclérosante associée [22, 23]. Les causes principales sont les infections opportunistes, dont les plus fréquentes sont les infections à cytomégalovirus (CMV) et *Cryptosporidium* ou *Microsporidium* mais aussi *Isospora*, *Mycobacterium avium* intracellulare [22] ou *Giardia*. L'atteinte biliaire pourrait être due à des lésions ischémiques secondaires à une vascularite infectieuse.

La cholangiopathie post-soins intensifs

Une forme rare de cholangiopathie, avec artère hépatique perméable, supposée ischémique, a récemment été décrite, essentiellement par les réanimateurs [24-26]. Ces malades, antérieurement indemnes de toute pathologie hépato-biliaire séjournent, ou ont séjourné en unité de soins intensifs (USI) pour des raisons variées : choc septique, polytraumatismes, brûlures étendues, chirurgie cardiaque, pneumopathies sévères ou autres infections. Le mécanisme de l'atteinte biliaire pourrait être une anoxie des voies biliaires déterminée par une hypotension prolongée, l'administration de vasopresseurs, l'hypoxémie.

Une cholangiopathie, de mécanisme inconnu, a été décrite en cas de mésusage prolongé de la kétamine dans un but récréatif chez des usagers de drogues [27]. Un éventuel impact de l'exposition répétée à la kétamine sur la survenue de la cholangiopathie, dans le cadre des soins des grands brûlés est possible.

Diagnostic de la cholangiopathie ischémique

Le diagnostic de cholangiopathie ischémique doit être évoqué face à des lésions focales ou extensives des canaux biliaires de gros calibre dans un contexte évocateur d'intervention impliquant l'artère hépatique ou de pathologie connue pour altérer l'apport artériel des voies biliaires via les plexus péri-biliaires. Les manifestations

cliniques varient de l'absence de symptômes au choc septique à point de départ biliaire ou à la cirrhose biliaire évoluée. L'ictère, la fièvre et les douleurs de l'hypochondre droit sont fréquents. Un prurit est possible. Les manifestations biologiques sont dominées par une cholestase, ictérique ou non, avec le plus souvent une augmentation majeure de l'activité des phosphatases alcalines. Sauf combinaison d'une thrombose artérielle et portale, les transaminases sont peu élevées. Un syndrome inflammatoire d'intensité variable peut être associé [28, 29]. En imagerie, tomодensitométrie (TDM) ou mieux, cholangio-IRM, les anomalies macroscopiques initiales sont : i) les moules biliaires (« casts »), correspondant à une précipitation dans la lumière de l'épithélium nécrotique desquamé et d'autres composants biliaires ; et ii) les bilomes, collections intrahépatiques provenant de la rupture, par nécrose transmurale, des voies biliaires intrahépatiques. Le diagnostic différentiel avec des calculs ou des abcès est difficile. Les anomalies observées plus tardivement sont une alternance de sténoses et de dilatations des voies biliaires intra- et extrahépatiques simulant une cholangite sclérosante primitive. La prédominance des sténoses au niveau du tiers moyen de la voie biliaire principale et de la convergence biliaire supérieure suggère une étiologie ischémique mais n'est pas spécifique [30, 31]. L'examen-clé pour le diagnostic des anomalies biliaires est la cholangio-IRM.

Dans le contexte de la greffe hépatique, dans une série de 25 thromboses de l'artère hépatique, parmi 522 transplantations hépatiques, l'échographie-doppler avait une sensibilité de 100 % pour la détection d'une thrombose précoce de l'artère hépatique et de 73 % pour la détection d'une thrombose tardive de l'artère hépatique [32]. Une diminution des indices de résistance artérielle suggère une sténose ou une occlusion artérielle, qui doit être confirmée par scanner avec reconstruction artérielle [4, 32]. En dehors du contexte de la greffe hépatique, l'artère hépatique et ses branches sont le plus souvent perméables suggérant que l'atteinte artérielle est distale, inaccessible au doppler et à l'angio-scanner hépatique.

Les arguments différentiels avec la cholangite sclérosante primitive, le cholangiocarcinome diffus ou encore la cholangite associée à la maladie à IgG4 incluent l'association à une intervention passée impliquant l'artère hépatique, une vascularite systémique, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une augmentation des IgG4 [28, 29].

Prise en charge thérapeutique

Traitement de la cholangiopathie ischémique

Il existe très peu de données dans la littérature en dehors du contexte de la greffe. Le traitement de la cholangiopathie ischémique doit être individualisé, en fonction des symptômes, du délai entre le diagnostic de l'atteinte biliaire et l'atteinte de l'artère hépatique si elle existe, du caractère aigu ou chronique des lésions, de la localisation des lésions biliaires et du contexte. Le traitement, multidisciplinaire, comporte deux volets : le traitement de la cause (vasculaire) s'il est possible et le traitement des complications biliaires. En ce qui concerne le volet vasculaire, et dans le contexte particulier de la greffe, une occlusion ou une sténose précoce de l'artère hépatique doit être traitée sans délai par reconstruction artérielle ou re-transplantation [2]. En cas d'obstruction plus tardive, une thrombolyse, une dilatation percutanée et/ou l'insertion d'un stent peuvent être discutées en fonction des constatations artériographiques [33, 34]. Dans le contexte des vascularites systémiques, un traitement anticoagulant, antiagrégant plaquettaire et/ou immunosuppresseur ont été utilisés [29].

En ce qui concerne le volet biliaire, en aigu, et chez les malades symptomatiques, les interventions percutanées de drainage de collections en association avec un traitement antibiotique ou antifongique adapté ou perendoscopique avec sphinctérotomie, drainage naso-biliaire en cas de « casts » ou de calculs, sont les approches privilégiées en première intention. À distance de la période aiguë, chez les malades symptomatiques, la dilatation et/ou la pose d'endoprothèses biliaires pour les sténoses prédominant au niveau de la convergence biliaire supérieure (canal hépatique commun, canaux biliaires droit et gauche) doivent être discutées [28, 29], souvent en association avec l'acide

ursodésoxycholique malgré l'absence de données d'efficacité de cette molécule dans ce contexte. Une anastomose bilio-digestive peut être discutée en cas d'échec. En cas de défaillance hépatique ou d'ictère/angiocholites récidivantes et de lésions canalaire diffuses, l'indication d'une transplantation hépatique doit être évaluée [28, 29]. Dans le contexte de la cholangiopathie ischémique liée au Sida, la cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec sphinctérotomie peut être indiquée pour analyse microbiologique de la bile et dans un but antalgique en cas de sténose papillaire [22, 23].

Évolution et pronostic de la cholangiopathie ischémique

Les données sont limitées. Le pronostic dépend de la cause et du contexte.

Dans le contexte de la greffe hépatique, dans une revue de la littérature de 2009, portant sur plus de 800 malades, la cholangiopathie ischémique post-transplantation hépatique avec thrombose de l'artère hépatique précoce était une complication sévère entraînant un taux de re-transplantation de 50 % et de mortalité de 34 % chez l'adulte [4]. Dans une étude plus récente, portant sur 102 épisodes de thrombose de l'artère hépatique, le taux de re-transplantation était également élevé (74 %) en cas de thrombose précoce, tandis que le taux de re-transplantation était de 41 % et le taux de mortalité de 32 % en cas de thrombose tardive [2]. Les taux de survie du greffon chez les patients atteints de thrombose de l'artère hépatique étaient respectivement de 52 %, 36 % et 27 % à 1, 3 et 5 ans de la greffe [2]. Les taux de survie chez les transplantés atteints de sténose de l'artère hépatique « menaçante », (sténose > 50 %), soumis à un traitement endovasculaire percutané (dilatation ± stent) dans une étude récente, étaient à 5 ans de 64,5 % pour le greffon et de 85 % pour les patients [34]. En l'absence de thrombose de l'artère hépatique, le taux de mortalité était de 37,5 % (6/16) pour les patients et le taux de re-transplantation de 31 % (5/16) [35].

En dehors du contexte de la greffe hépatique, les données sont encore plus limitées. Le pronostic des malades atteints de cholangiopathie liée au SIDA était davantage lié au Sida qu'à la cholangiopathie elle-même avant l'introduction des multithérapies efficaces [36]. La cholangiopathie ischémique post-soins intensifs a également un mauvais pronostic, du moins lorsqu'elle est diagnostiquée en réanimation, pouvant évoluer très rapidement vers une cirrhose biliaire. Dans les séries de réanimation, la survie sans transplantation est de 17 à 40 mois [37]. Dans une série française récente de malades survivant à un séjour en USI, diagnostiqués par des hépatologues, le pronostic était plus favorable puisque 11/16 malades étaient vivants sans transplantation avec un recul médian de 20,6 mois [31]. ■

Recommandations

- Évoquer le diagnostic de cholangiopathie ischémique en cas de lésions des canaux biliaires de moyen ou gros calibre, survenant dans un contexte à risque (tableau) (A1).
- Effectuer une cholangio-IRM pour mettre en évidence des anomalies des voies biliaires (B).
- Explorer l'artère hépatique par échographie-doppler et angio-scanner (A1).
- Discuter la prise en charge, et en particulier les traitements invasifs, dans un centre de compétence en concertation pluridisciplinaire (C).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 806-17.
2. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant* 2014 ; 20 : 713-723.

3. Yang Y, Zhao JC, Yan LN, Ma YK, Huang B, Yuan D, et al. Risk factors associated with early and late HAT after adult liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 (30) : 10545-10552.
4. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation : a systemic review of incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 746-757.
5. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Walstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992 ; 16 : 49-53.
6. Kupiec-Weglinski JW, Busuttill RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 1653-56.
7. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence and risk factors of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transplant Int* 2010 ; 23 : 14-22.
8. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, et al. Events in procurements as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transplant* 2012 ; 18 : 100-111.
9. Martelius T, Krogerus L, Höckerstedt K, Mäkisalo H, Brugeman C, Lautenschlager I. CMV causes bile duct destruction and arterial lesions in rat liver allografts. *Transplant Proc* 1997 ; 29 : 796-797.
10. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation : looking beyond ischemia. *Transplantation* 2011 ; 92 : 373-379.
11. Oguma S, Belle S, Starzl TE, Demetris AJ. A histometric analysis of chronically rejected human liver allografts : insights into the mechanisms of bile duct loss : direct immunologic and ischemic factors. *Hepatology* 1989 ; 9 : 204-209.
12. Haneku H, O'Leary JG, Banuelos N, Jenning LW, Susskind BM, Klintmalm GB, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J transplant* 2013 ; 13 : 1541-48.
13. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010 ; 251 (4) : 686-691.
14. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002 ; 359 (9319) : 1734-1739.
15. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2001 ; 12 (8) : 965-968.
16. Riaz A, Awais R, Salem R. Side Effects of Yttrium-90 Radioembolization. *Front Oncol* 2014 ; 4 : 198.
17. Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, Oku Y, Aoki Y, Shigematsu N, et al. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 (4) : 1006-1011.
18. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 2000 ; 343 : 931-36.
19. Goritsas C, Repanti M, Papadaki E, Lazarou N, Andonopoulos A. Intrahepatic bile duct injury and nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with polyarteritis nodosa. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 727-730.
20. Hillaire S, Gardin C, Attar A, Attasi M, Terris B, Belghiti J, et al. Cholangiopathy and intrahepatic stones in sickle cell disease : coincidence or ischemic cholangiopathy? *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 300-301.
21. Le Thi Huong D, Valla D, Franco D, Weschsler B, De Gramont A, Auperin A, et al. Cholangitis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : another instance of ischemic cholangiopathy? *Gastroenterology* 1995 ; 109 (4) : 1338-1343.
22. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy : spectrum of disease. *Am J Med* 1989 ; 86 (5) : 539-546.
23. Yusuf TE, Baron TH. AIDS Cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004 ; 7 (2) : 111-117.
24. Gelbmann C, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1221-1229.
25. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 214-218.
26. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, Guenter E, Ell C. Secondary sclerosing cholangitis after long term treatment in an intensive care unit : clinical presentation, endoscopic findings, treatment and follow up. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 730-34.
27. Seto WK, Mak SK, Chiu K, Vardhanabhuti V, Wong HF, Leong HT, et al. Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profiles of ketamine-related cholangiopathy in drug users. *J Hepatol* 2018 ; 69 (1) : 121-128.
28. Deltren P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *Seminars in liver disease* 2008 ; 28 : 235-246.
29. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012 ; S25-S38.
30. Shea W, Demas B, Goldberg H, et al. Sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial FUDR chemotherapy : radiographic-histologic correlation. *Am J Roentgenol* 1986 ; 146 : 717-21.
31. Laurent L, Lemaitre C, Minello A, Plessier A, Lamblin G, Poujol Robert A, et al. Cholangiopathy in critically ill patients surviving beyond the intensive care period : a multicentre survey in liver units. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 (11-12) : 1070-1076.
32. Horrow M, Blumenthal B, Reich D, Manzarbatia C. Sonographic diagnosis and outcome of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 189 : 346-51.

33. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver complications. *Transplant Int* 2005 ; 18 : 627-642.
34. Rajakannu M, Awad S, Ciaccio O, Pittau G, Adam R, Cunha AS, et al. Intention-to-treat analysis of percutaneous endovascular treatment of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation, *Liver Transplant* 2016 ; 22 : 923-933.
35. Nakamura N, Nishida S, Neff G. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation : an analysis of 1113 liver transplantations at a single center. *Transplantation* 2005 ; 79 : 427-432
36. Ko W, Cello J, Rogers S, Lecours A. Prognostic factors for the survival of patients with AIDS cholangiopathy. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2176-2181.
37. Gudnason H, Björnsson E. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients : current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017 ; 10 : 105-111.

C. Silvain¹, T. Thévenot² et I. Colle³

¹ Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Poitiers

² Service d'hépatologie, CHU Besançon

³ Service hépatogastroentérologie, Gand

Relecteurs :

S. Dupuis Girod⁴, E. Buscarini⁵, D. Valla⁶,

S. Hillaire⁷, D. Dutheil⁸, C. Bureau⁹,

A. Plessier⁶

⁴ Service de génétique et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, HCL-Hôpital Femme Mère Enfant

⁵ Gastro-entérologie et coordonnateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, Créma (Italie)

⁶ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁷ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁸ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler

Introduction

La maladie de Rendu-Osler-Weber ou télangiectasie hémorragique héréditaire (THH) est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par de multiples télangiectasies cutanéomuqueuses et viscérales. La prévalence estimée est de 1/5 000 à 1/10 000 naissances. En France, la prévalence de la THH est extrêmement variable selon les régions. On estime qu'il existe environ 10 000 patients toutes classes d'âge confondues répartis en quelques 2 000 familles répertoriées. La présentation clinique va de cas asymptomatiques à ceux mettant en jeu le pronostic vital, en fonction du nombre et de la localisation des malformations vasculaires (MV). Une prise en charge interdisciplinaire est nécessaire.

Diagnostic et évaluation initiale

Diagnostic clinique et génétique

La THH est caractérisée par de multiples MV cutanéomuqueuses et viscérales. Sa présentation clinique varie selon le nombre, le type et le siège de ces MV. Le diagnostic de THH repose sur la clinique, confirmé par l'étude génétique qui permet aussi le diagnostic chez les membres de la famille n'ayant pas forcément les critères de diagnostic clinique. Grâce aux critères de Curaçao (*tableau 1*), le diagnostic est dit certain si au moins 3 critères sont présents, possibles ou suspectés si 2 critères sont présents, improbable si un seul critère est présent à l'âge adulte [1].

Tableau 1. Les critères de Curaçao de télangiectasie héréditaire hémorragique :
diagnostic certain : ≥ 3 critères ; diagnostic possible : ≥ 2 critères ;
diagnostic peu probable : < 2 critères.

Critères cliniques	Description
1. Épistaxis	Spontanées et récidivantes
2. Télangiectasies	Multiples ; localisations typiques : lèvres, bouche, doigts, nez
3. Lésions viscérales	Malformations vasculaires (MV) gastro-intestinales, pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou spinales
4. Histoire familiale	Membre de la famille au premier degré avec un diagnostic certain de THH

Biologiquement, l'activité des transaminases est le plus souvent normale. L'activité de la GGT est souvent augmentée. Il n'existe habituellement pas d'insuffisance hépatocellulaire. Si cette dernière est présente en dehors d'une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque, il est nécessaire de rechercher une étiologie en dehors des MV hépatiques (MVH).

L'étude génétique est effectuée dans un premier temps chez le cas index et comprend le séquençage et l'analyse des exons codants du gène de l'endogline (ENG ; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 187300) responsable de la THH de type 1 et ceux du gène de l'activin A receptor type II-like 1 (ACVRL1 ou ALK1, OMIM 600376) responsable de la THH de type 2. Ces deux mutations sont responsables d'environ 90 %

des cas de THH symptomatiques. Les MVH sont surtout observées dans la THH de type 2. D'autres mutations plus rares ont été identifiées en particulier dans le gène MAHD4 codant pour le facteur de transcription Smad4 à l'origine d'un syndrome rare associant polypose juvénile et THH (JPHT ; OMIM 175050). La variation clinique intra-familiale ou entre les sujets porteurs de la même mutation suggère fortement l'influence du sexe, de l'âge et de la présence de gènes modificateurs [2]. Les recommandations sont de référer le cas index à la consultation de génétique pour l'étude de la THH afin d'identifier la mutation causale dans la famille confirmée THH sur le plan clinique et de proposer le diagnostic génétique aux apparentés qu'ils soient symptomatiques, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques [3].

Pathogénie des malformations vasculaires hépatiques

Les localisations hépatiques des MV sont les plus fréquentes, mais la plupart d'entre elles sont silencieuses. Les MVH sont diagnostiquées par échographie-doppler ou par tomodensitométrie chez 32 % à 84 % des patients ayant une THH de type 2 [3, 4]. La prévalence des MVH, symptomatiques ou non, est plus élevée dans la THH de type 2 avec une forte prédominance féminine. Les symptômes apparaissent le plus souvent après l'âge de 50 ans [5, 6]. Il n'y a pas de données publiées concernant l'histoire naturelle de la THH mais les MHV sont symptomatiques chez 10 % des patients [7].

Les shunts intrahépatiques sont diffus, allant de petites télangiectasies aux malformations vasculaires très larges et de différents types expliquant la grande variabilité symptomatique [8].

Il existe trois types de shunts qui coexistent :

- Les shunts artério-systémiques (artère hépatique vers veine hépatique) sont les plus fréquents (> 70 % des atteintes hépatiques symptomatiques) et peuvent entraîner un hyperdébit cardiaque puis une insuffisance cardiaque à haut débit puis une hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire après des années d'évolution et une augmentation du risque d'arythmie et de fibrillation atriale. Ces atteintes ont habituellement une progression lente sur plusieurs années [9, 10]. Le symptôme principal est l'apparition d'une dyspnée à l'effort puis au repos qui augmente très lentement dans le temps avant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque.
- Les shunts artério-portaux (artère hépatique vers veine porte) peuvent entraîner une hypertension portale avec ses risques évolutifs : ascite, hémorragies par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques.
- Les shunts porto-systémiques (veine porte vers veine hépatique) sont responsables d'encéphalopathie.

Tous les shunts de l'artère hépatique vers les veines porte ou hépatiques aboutissent à un syndrome de vol artériel mésentérique avec un risque d'ischémie intestinale. Les voies biliaires étant exclusivement vascularisées par l'artère hépatique, ces shunts artério-veineux peuvent causer une ischémie biliaire pouvant se compliquer de nécrose biliaire se manifestant par une cholestase, des sténoses, des extravasations biliaires formant des bilomes, et parfois une angiocholite.

Ainsi, on peut classer les manifestations hépatiques en trois grands groupes : débit cardiaque élevé, hypertension portale et atteinte biliaire [11].

Les MVH diffuses ou focales sont aussi responsables d'une augmentation de la perfusion artérielle et d'une diminution de la perfusion portale, ce qui augmente l'activité régénérative hépatique et conduit à la formation d'hyperplasie nodulaire focale et/ou d'hyperplasie nodulaire régénérative.

Diagnostic des MV hépatiques

Trois situations peuvent se présenter :

- 1) le diagnostic de THH est certain et le patient ne présente pas de signe évocateur de MVH. La recherche systématique des MVH est recommandée même si l'évolution n'est

symptomatique que dans 10 % des cas [12]. L'identification des MVH permet de dépister plus précocement leurs complications, notamment cardiaques, et ainsi de les traiter plus efficacement ;

2) le diagnostic de THH est peu probable ou suspecté selon les critères de Curaçao et la mise en évidence de MVH permet d'affirmer le diagnostic ;

3) le diagnostic de THH est certain, le patient présente des signes cliniques, le bilan des MVH va permettre la prise en charge la mieux adaptée.

Le dépistage des MVH doit être réalisé par une échographie-doppler car il s'agit d'un examen facile d'accès, non irradiant, peu coûteux avec une excellente sensibilité (86 à 97 %) et spécificité (100 %) [13]. Cependant, il n'existe pas d'études bien construites pour évaluer la valeur prédictive positive de l'échographie-doppler [3]. Les MVH peuvent aller de la simple petite télangiectasie à de larges malformations artérioveineuses. Il existe classiquement trois types de shunt comme décrit dans le chapitre « Pathogénie ». Les mesures du diamètre des vaisseaux hépatiques, de l'index de résistance et du pic de vitesse systolique de l'artère hépatique permettent de grader la sévérité des MVH (tableau 2, [14]).

Tableau 2. Sévérité des malformations vasculaires hépatiques (d'après [14]).

Grade de sévérité	
0+	<ul style="list-style-type: none"> – Diamètre de l'AH > 5 mm et < 6 mm et/ou – PVS > 80 cm/s et/ou – IR < 0,55 et /ou – Hyper-vascularisation périphérique hépatique
1	<ul style="list-style-type: none"> – Diamètre de l'AH > 6 mm, seulement extrahépatique, et/ou – PVS > 80 cm/s et/ou – IR < 0,55
2	<ul style="list-style-type: none"> – Dilatation de l'AH extra- et intrahépatique (aspect de double chenal) et PVS > 80 cm/s – Association possible à des anomalies modérées du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte
3	<ul style="list-style-type: none"> – Modification complexe de l'AH et de ses branches avec des anomalies marquées des flux associées à : <ul style="list-style-type: none"> – dilatations modérées de veines hépatiques et/ou de la veine porte – et/ou anomalies du flux des veines hépatiques et/ou de la veine porte
4	<ul style="list-style-type: none"> – Aggravation des shunts artérioveineux : <ul style="list-style-type: none"> – dilatation marquée des veines hépatiques et/ou de la veine porte – anomalies marquées des flux artériels et veineux

AH : artère hépatique ; PVS : pic de vitesse systolique ; IR : index de résistance.

Les études de screening rapportées dans les recommandations de 2011 [3] trouvent une prévalence des MVH de 32 % à 72 % à l'échographie-doppler et de 67 % à 78 % avec le scanner triple barrettes.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF), unique ou multiple, est une lésion hépatocytaire solide bénigne au diagnostic aisé en imagerie par scanner multi-barrettes, IRM ou échographie de contraste [12]. Elle est caractérisée par la présence dans le foie de multiples petits nodules de régénération en lien avec une perfusion hépatique hétérogène [8]. Elle a une prévalence élevée (2,9 %) dans la THH, 100 fois supérieure à celle observée dans la population générale (0,03 %) [15]. La confrontation de l'anamnèse, des données cliniques et des différentes imageries permet de porter un diagnostic certain dans la plupart des cas. La biopsie hépatique doit être évitée étant donné le risque hémorragique [3].

La sévérité des MVH semble bien corrélée à l'évolution clinique des patients. Le suivi pendant 44 mois (médiane) de 154 patients ayant une THH avec MVH révélait 8 décès

(5,2 %) dont 2 chez 13 (15 %) patients symptomatiques et 6 (4 %) chez 141 patients asymptomatiques à l'évaluation initiale de la maladie. De plus, tous les patients décédés présentaient des MVH de stade 4 [6]. Le degré de gravité des MVH permet de proposer un suivi adapté. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne seront utilisés que lorsqu'un traitement invasif (bevacizumab, transplantation hépatique) sera jugé nécessaire. L'échographie cardiaque est justifiée dans tous les cas d'atteinte hépatique afin de rechercher un hyper-débit cardiaque (mesure du débit cardiaque et de l'index cardiaque), d'adapter le suivi et d'informer le patient. En cas de MVH à degré de gravité élevé (supérieur à 2), elle permettra de dépister une surcharge volémique et/ou une insuffisance cardiaque débutante et éventuellement de débiter un traitement à visée cardiaque (bêta-bloquant, diurétiques. . .).

Prise en charge thérapeutique

Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est pluridisciplinaire. Dans les formes complexes, un avis du centre de référence ou de compétence est souhaitable.

Prise en charge thérapeutique

Lorsque le patient est asymptomatique, aucun traitement n'est nécessaire. Il n'existe pas de traitement prophylactique.

- **Hyperdébit cardiaque et insuffisance cardiaque**

L'apparition d'une dyspnée à l'effort doit faire rechercher un hyperdébit cardiaque en échographie avec estimation de l'index cardiaque (normalement $< 4,0 \text{ L/min/m}^2$), initialement isolé, mais qui justifiera une surveillance par échographies cardiaques. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque nécessite d'effectuer un bilan cardiopulmonaire avec discussion du cathétérisme droit afin d'évaluer l'atteinte cardiaque et de rechercher et de quantifier une éventuelle hypertension pulmonaire le plus souvent post-capillaire [16]. Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque dans l'HHT repose sur les mêmes classes thérapeutiques que celles de l'insuffisance cardiaque en général (restriction hydrosodée, diurétiques) avec un niveau de preuve inférieur pour le pronostic.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est controversée et plutôt déconseillée. L'utilisation de bêta-bloquants est justifiée par leur efficacité reconnue dans l'insuffisance cardiaque et par leur effet anti-arythmique. Ils diminuent le débit cardiaque mais peuvent aggraver la situation au stade terminal. En cas de fibrillation auriculaire, les anticoagulants ou antiagrégants seront proposés en fonction de la balance bénéfice/risque évaluée pour chaque patient dans un centre de compétence ou de référence pour la maladie de Rendu-Osler. Parmi les nouveaux anticoagulants, l'apixaban peut être utilisé [17].

- **Hypertension portale et encéphalopathie**

La prise en charge de l'hypertension portale n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le shunt intrahépatique par voie transjugulaire n'est pas recommandé en raison du risque d'aggravation du haut débit. L'encéphalopathie peut être traitée par lactulose et rifaximine [6].

- **Atteintes biliaires**

La prise en charge de la cholangite n'est pas différente de celle des patients sans HHT. Le traitement par acide ursodésoxycholique peut être proposé au cas par cas.

En cas de sténose biliaire, l'indication du cathétérisme rétrograde pour la pose d'une endoprothèse biliaire sera discutée dans un centre de compétence.

En cas d'indication de traitement chirurgical, le risque anesthésique devra être évalué au mieux dans un centre de compétence.

• Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est réservée aux formes en échec des traitements médicaux : insuffisance cardiaque à débit élevé, hypertension portale (HTP) sévère, cholangite ischémique avec insuffisance hépatocellulaire. Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant le moment optimal de la transplantation hépatique. La recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est nécessaire afin de la prendre en charge avant la transplantation. La mortalité péri- et post-opératoire varie de 10 à 20 % en raison des risques hémorragiques et de défaillance cardiaque. La survie à 5 ans et à 10 ans du patient et du greffon est de 83 à 92 % [18, 19].

• Traitements médicamenteux

Bévacizumab

La dérégulation de l'angiogenèse au cours de la THH explique l'élévation des taux plasmatiques de VEGF et de TGF- β . Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a été montré que ce traitement pouvait améliorer l'anémie liée aux saignements, l'hyperdébit cardiaque et les cholangites dans plusieurs études non randomisées. Il a été utilisé à la dose de 5 mg/kg en intraveineux toutes les 2 semaines, 3 fois, puis dans certaines études, une fois tous les 3 mois pour une durée totale de 12 mois [20, 21]. La rechute après traitement par bevacizumab est observée de 1 mois à 2 ans après la fin du traitement. Le bévacizumab peut être proposé soit chez les patients âgés qui ne sont plus candidats à la greffe hépatique ou soit chez des patients non candidats à la greffe du fait de la sévérité des complications. En cas d'amélioration sous bévacizumab, la greffe pourra être reconsidérée.

Le traitement par bévacizumab ne doit pas retarder une possibilité de transplantation hépatique chez un patient dont l'âge serait proche de la limite fixée par l'équipe de transplantation hépatique.

Autres

Les autres traitements tels que la thalidomide n'ont pas été validés spécifiquement chez les patients ayant des MVH.

• Embolisation

Le but de l'embolisation hépatique est de réduire le shunt artério-veineux hépatique ou artério-porte en embolisant une des branches de l'artère hépatique. La maladie de Rendu-Osler hépatique est diffuse et ne justifie pas ce traitement. De plus, ce type de traitement est temporaire, palliatif et comporte un risque de complication grave à type de nécrose hépatique ou biliaire. Il n'est donc pas recommandé. ■

Recommandations

- Évoquer le diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire en présence de malformations vasculaires hépatiques diffuses (A).
- Chercher des malformations vasculaires hépatiques en cas de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'échographie-doppler est l'examen de première intention pour le diagnostic de malformations vasculaires hépatiques. Le scanner 4 temps est une autre option (A).

- Faire une échographie cardiaque avec mesure de l'index cardiaque chez les patients avec atteinte hépatique au moment du diagnostic et pour le suivi (B).
- La biopsie hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic de télangiectasie hémorragique héréditaire (A).
- L'hyperplasie nodulaire focale doit être évoquée devant des lésions nodulaires hépatiques et son diagnostic est radiologique (B).
- La prise en charge et en particulier les traitements invasifs doivent être discutés dans un centre de compétence en concertation pluridisciplinaire (B).
- L'embolisation artérielle hépatique n'est pas recommandée en raison du risque de majoration de l'ischémie des voies biliaires (B).
- La transplantation hépatique doit être discutée dans les formes résistant aux traitements médicaux bien menés (insuffisance cardiaque à débit élevé, HTP sévère, cholangite ischémique) (B).
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Références

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjedsen AD, Planchu. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000 ; 90 : 66-7.
2. Gkatzis K, Thalgott J, Dos-Santos-Luis D, Martin S, Lamandé N, Carette MF, et al. Interaction between ALK1 signaling and Connexin 40 in the development of arteriovenous malformations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 ; 36 : 707-17.
3. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 73-87.
4. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, et al. Identifying the presence of clinically hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol* 2014 ; 61 : 124-31.
5. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : data from French-Italian HHT net work. *Genet Med* 2007 ; 9:14-22.
6. Buscarini E, Leandro G, Conte D, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 2166-78.
7. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004 ; 230 : 250-9.
8. Coremans L, Van den Bossche B, Colle I. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia or rendu Osler Weber syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 2015 ; 78 : 319-26.
9. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. How to manage patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015 ; 171 : 443-52.
10. Ginon I, Decullier E, Finet G, Cordier JF, Marion D, Saurin JC, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformation and cardiac consequences. *Eur J Intern Med* 2013 ; 24 : e35-e39.
11. Garcia-Tsao G, Korzenick JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 931-6.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 179-202
13. Buscarini E, Gebel M, Ocran K, et al. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008 ; 34 : 718-25.
14. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extending screening. *Ultraschall Med* 2004 ; 25 : 348-55.
15. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004 ; 30 : 1089-97.
16. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 499-507.
17. Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *W J Clin Cas* 2015 ; 3 : 330-7.
18. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 854-62.

19. Felli E, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Oncioiu C, Bachellier P. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia : a systematic review. *HPB* 2017 ; 19 : 567-572.
20. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012 ; 307 : 948-55.
21. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, Kirpalani A, Kim TK, Hirschfield GM, Faughnan ME. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013 ; 59 : 186-189.

F. Guérin¹, S. Franchi-Abella²

¹ Service de chirurgie viscérale pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

² Service de radiologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

Relecteurs :

E. Gonzales³, O. Ackermann³, M. Girard⁴, J.P. Cervoni⁵, L. Savale⁶, D. Valla⁷, S. Hillaire⁸, D. Dutheil⁹, C. Bureau¹⁰, A. Plessier⁷

³ Service d'hépatologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

⁴ Service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

⁵ Service d'hépatologie, CHU Besançon

⁶ Service de pneumologie, APHP Hôpital Bicêtre

⁷ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁸ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁹ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

¹⁰ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Fistules porto-systémiques congénitales

Avertissement : du fait de la rareté de cette entité et de l'absence d'études contrôlées ni même de registre en place, les recommandations actuelles ne se basent que sur des séries rétrospectives ou des cas rapportés avec revues de la littérature. Par conséquent, les grades de recommandations sont des avis d'experts et basés sur notre série personnelle non publiée de 145 patients.

Introduction

La fistule portosystémique congénitale (FPC) est une malformation congénitale définie par une ou plusieurs communications entre une veine du système veineux portal à destinée hépatique et une veine du système veineux cave à destinée systémique. D'autres terminologies existent dans la littérature, en particulier pour les communications extrahépatiques, comme la « malformation d'Abernethy ».

Son incidence est mal connue et estimée à 1/30 000 naissances vivantes [1]. Elle peut être associée à d'autres malformations ou syndromes (45 % dans notre série). Du fait de cette communication vasculaire non physiologique, la FPC peut conduire à l'apparition de complications extrahépatiques : encéphalopathie hépatique et maladies vasculaires pulmonaires (syndrome hépatopulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire). Elle peut également entraîner des complications hépatiques avec l'apparition de tumeurs bénignes ou malignes et des désordres biologiques et métaboliques.

Diagnostic

Variabilité diagnostique selon l'âge

- **Diagnostic prénatal**

Il est fait dans 42 % des cas. L'échographie prénatale peut montrer l'existence d'une FPC par la visualisation directe de la fistule. Les signes d'appel indirects rencontrés sont l'élargissement de la veine ombilicale et/ou de la veine cave inférieure et l'absence de ductus venosus ou son aspect anormalement large. La malformation vasculaire peut s'intégrer dans un tableau malformatif plus complexe et/ou être associée à une anomalie chromosomique (trisomie 21, syndrome de Noonan) [2].

Le retentissement sur le fœtus peut inclure un hyper-débit cardiaque avec une cardiomégalie voire une insuffisance cardiaque (minorité) et anasarque (rare) ; mais aussi un retard de croissance intra-utérin fréquent dans les formes intrahépatiques. Le pronostic est souvent lié aux éventuelles malformations associées notamment cardiaques.

La surveillance fœtale sera réalisée par échographie dans un centre spécialisé et sa fréquence sera adaptée au retentissement cardiaque et à la croissance [3] (Grade C1).

- **Diagnostic post-natal**

Dans notre expérience, la détection de la FPC est effectuée en période néonatale chez 50 % des patients devant un ictère à bilirubine conjuguée, des hypoglycémies, une hypergalactosémie, une thrombopénie, une hyperammoniémie, des troubles de l'hémostase, et/ou une insuffisance cardiaque.

Le diagnostic est réalisé de façon fortuite dans 15 % des cas, lors du bilan d'une complication dans 20 % des cas ou plus rarement (8 %) dans le cadre d'un bilan malformatif associé : cardiopathie congénitale, hétérotaxie, syndrome de polysplénie, trisomie 21, hémangiomes cutanés ou hépatiques.

Complications possibles des FPC

Elles sont présentes dans 30 % des cas. En dehors des complications *in utero* déjà décrites (insuffisance cardiaque et retard de croissance intra-utérin) la présence d'une communication non physiologique entre le système porte et le système cave en post-natal peut entraîner des complications :

- *cardiaques* : hypertension artérielle pulmonaire rapportée chez au moins 30 enfants avec FPC, quel que soit le type de shunt [4], hyper-débit, voire insuffisance cardiaque.
- *pulmonaires* : dilatation des capillaires pulmonaires avec shunt intra-pulmonaire ou syndrome hépatopulmonaire rapporté chez 32/265 patients.
- Hypertension artérielle pulmonaire et shunts peuvent être associés ou consécutifs.
- *hépatiques* : déséquilibre de la microvascularisation hépatique entraînant la formation de nodules intrahépatiques avec possible développement de tumeurs hépatocytaires bénignes ou malignes. Une étude japonaise a rapporté 16 nodules chez 5 patients ayant eu une transplanation hépatique pour FPC. Dix nodules étaient des hyperplasies nodulaires focales (HNF), 5 étaient des adénomes bêta-caténine mutés et 1 était un adénome HNF1 α [5]. Une étude française a rapporté chez 8 adolescents ou jeunes adultes de multiples nodules hypervasculaires, le plus souvent HNF, mais également des adénomes et de l'hyperplasie nodulaire régénérative, qui peuvent être associés chez un même patient, augmenter de taille ou apparaître de novo au cours du suivi. Cette étude montre également que le diagnostic de FPC peut être effectué à un âge adulte au cours de l'exploration de nodules hépatiques. [6]
- *métaboliques* : hypoglycémies néonatales, cholestases néonatales, hypergalactosémie, hyperammoniémie avec pour les enfants les plus âgés des troubles de la concentration ou des difficultés scolaires, troubles de l'hémostase, augmentation des sels biliaires sériques, accélération de la croissance staturale.

Des complications plus rares peuvent survenir comme les protéinuries secondaires à des glomérulonéphrites avec dépôts d'IgA.

Comment faire le diagnostic ?

Une évaluation clinico-biologique et radiologique complète est nécessaire lors de la suspicion d'une FPC.

• Diagnostic clinique

Le mode de diagnostic est variable selon l'âge (*tableau 1*). Des angiomes cutanés multiples sont présents dans 5 % des cas. Il n'y a pas d'hépatomégalie, en revanche une splénomégalie peut être présente même en l'absence d'hypertension portale.

Le bilan clinique biologique et radiologique à réaliser et ses justifications sont rapportés au *tableau 2*.

• Les examens d'imagerie

Plusieurs examens d'imagerie permettent d'effectuer le diagnostic et d'envisager les possibilités thérapeutiques [4] :

- *L'échographie-doppler hépatique et abdominale* est l'examen clef du diagnostic. Elle montre la présence d'une ou de plusieurs communications anormales entre le système porte et le système cave sans signe d'hypertension portale. Il existe généralement une hypoplasie voire l'absence de visualisation du réseau portal en aval de la FPC. L'examen précisera la localisation de la fistule, la taille de la communication, l'aspect du système porte d'aval, l'aspect du foie et notamment la présence de nodules. Il faudra rechercher par l'échographie abdominale la présence d'autres malformations vasculaires et/ou viscérales (Grade B1) [4].
- *L'angioscanner abdominal avec injection de produit de contraste* pour préciser et confirmer la FPC, sa localisation, son type anatomique. Il permet également de détecter les nodules hépatiques [4].

Tableau 1. Présentation clinique et complications selon l'âge de diagnostic chez 265 enfants [4].

Âge	Anomalie	Nombre de patients
Pré-natal	Échographie de dépistage anormale	27
Néonatal	Total	78
	Hypergalactosémie	55
	Anomalie cardiaque congénitale	12
	Cholestase néonatale	10
	Fortuits	1
1 mois	Total	158
	Complications*	117
	Fortuits à l'imagerie	29
	Tests hépatiques anormaux**	12

*Cholestase 13 %, tumeur hépatique 35 %, syndrome hépto-pulmonaire 17 %, HTAP 16 %, encéphalopathie 35 %, autres. **Transaminases (médiane 1,5 N), gGT (médiane 3 N), TP abaissé, albumine abaissée, hyperammoniémie et augmentation des acides biliaires.

– *L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique sans et éventuellement avec injection de produit de contraste* à la recherche de nodules hépatiques. Ils permettront de préciser l'anatomie vasculaire et de rechercher d'autres malformations associées. En IRM, l'injection de produit de contraste ne sera réalisée qu'en présence de nodule pour essayer de le caractériser (Grade C2) [4].

– *L'angiographie avec test d'occlusion et prise des pressions* est réalisée soit lorsque le système porte intrahépatique n'est pas visible en échographie ou sur le scanner et/ou à l'IRM, soit à visée thérapeutique pour fermer le shunt. Quand les branches portes ne sont pas visibles après opacification du shunt, un test d'occlusion du shunt par un ballonnet est réalisé. Une mesure de la pression porte est réalisée avant et après obstruction du shunt par le ballonnet pour évaluer la tolérance de la fermeture du shunt [7].

– *La biopsie hépatique* : il existe le plus souvent une atrophie hépatique sur explants de 45 à 65 % du volume hépatique au même âge. L'analyse histologique chez 62 enfants, montrait un foie normal chez 16/62, une stéatose sans fibrose chez 6/62, et une sclérose hépto portale plus ou moins caractéristique, chez 40/62 enfants. Elle est réalisée si possible, notamment en cas d'associations malformatives ou d'anomalies caryotypiques à la recherche d'une maladie porto-sinusoidale, pouvant constituer une cause d'hypertension portale après fermeture de la ou des fistules [4].

En cas de nodules hépatiques : une biopsie du nodule et du foie sain est nécessaire, avec typage en biologie moléculaire du/des nodules hépatiques et recherche de la mutation bêta-caténine dans le nodule biopsié [5, 6].

– *L'échographie cardiaque avec épreuve des bulles* : recherche des signes de retentissement cardiaque notamment sur les cavités cardiaques droites (dilatation oreillette droite et ventricule droit, hypertension artérielle pulmonaire) ainsi que la recherche de malformations cardiaques associées et de shunt hépto-pulmonaire.

– *La scintigraphie pulmonaire aux micros agrégats d'albumine marqués au Technétium* : est à discuter en cas d'ortodéoxie, d'anomalie à l'échographie cardiaque de contraste ou de dyspnée pour renseigner la présence de shunts pulmonaires (rapport crâne sur poumon > 0,33 %) et sa quantification éventuelle.

– *Le cathétérisme cardiaque* n'est à réaliser qu'en cas de signes d'hypertension artérielle pulmonaire.

– *L'IRM cérébrale et la spectro-IRM* recherchent des signes d'encéphalopathie porto-systémique, comme un hyper-signal des noyaux lenticulaires sur les séquences en

pondération T1, visible chez 35/42 enfants avec ou sans encéphalopathie cliniquement significative, ou d'anomalie vasculaire cérébrale associée [4].

À l'issue de ce bilan le patient est classé : symptomatique ou asymptomatique, la forme anatomique de la fistule est précisée : point de départ point d'arrivée, latéro-latérale et termino-latérale (réseau intrahépatique visible ou non lors du test d'occlusion).

Prise en charge thérapeutique

Prise en charge générale

En cas d'hyperammoniémie significative (\geq à 100 $\mu\text{mol/L}$) et/ou symptomatique, un régime pauvre en protides (maximum 1 g/kg par jour) et /ou un traitement hypoammonémiant (benzoate de sodium, phénylbutyrate) peuvent être proposés [8]. (Grade C2)

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit, une prise en charge spécialisée dans un centre expert est requise pour l'évaluation de la sévérité au diagnostic, la mise en place d'un traitement ciblé de l'hypertension artérielle pulmonaire (antagonistes des récepteurs de l'endothéline et/ou inhibiteur de la phosphodiesterase 5 et/ou analogues de la prostacycline) et le suivi de ce traitement et de la réponse au traitement médicamenteux (Grade B1).

En cas de syndrome hépatopulmonaire avec $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, une oxygénothérapie nasale est instituée (Grade A1).

Fermeture de la fistule

Il existe un bénéfice clairement établi à la fermeture de la fistule chez les patients symptomatiques.

En effet, la fermeture de la FPC entraîne :

- La restauration d'un flux portal intrahépatique [9].
- La régression voire la disparition de la plupart des nodules hépatiques [9, 10], sauf en cas d'adénome muté bêta-caténine pour qui la surveillance est nécessaire ou de tumeur maligne (résection concomitante ou transplantation hépatique) [5].
- La régression du syndrome hépatopulmonaire le plus souvent [11]
- L'effet de la fermeture de la fistule sur l'évolution de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est moins prévisible mais peut entraîner une stabilisation voire une amélioration de l'HTAP [12].
- L'amélioration des troubles de l'attention et de la concentration rapportée par les patients.
- La disparition/amélioration des hypersignaux IRM des noyaux lenticulaires [13].
- La régression de la protéinurie dans les glomérulopathies à IgA.
- La correction ou l'amélioration des anomalies de l'hémostase, de l'hyperammoniémie, des anomalies du bilan hépatique.

Le bénéfice d'une fermeture prophylactique de la fistule en l'absence de symptômes infracliniques ou cliniques n'est pas démontré. L'intérêt potentiel de la fermeture est d'éviter la déportation progressive du foie entraînant l'apparition de nodules et les complications cardio-respiratoires décrites plus haut et de prévenir l'encéphalopathie hépatique. Les arguments pour une obstruction du shunt sont que le syndrome hépatopulmonaire et l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent apparaître très précocement et la réversibilité de l'HTAP n'est pas systématique, l'encéphalopathie hépatique infraclinique peut avoir des conséquences sur le développement, le système porte intrahépatique pourrait avoir une plus grande plasticité à un âge jeune. Si une surveillance est décidée, celle-ci pourra être clinico-biologique et échographique tous les trois mois dans la première année puis tous les six mois (Grade C2).

La transplantation hépatique est devenue exceptionnelle ; elle est à envisager en cas d'échec des techniques précédemment décrites, de pathologie hépatique associée (fibrose intrahépatique), de nodules malins ou à fort potentiel de malignité (carcinome

hépatocellulaire, adénomes hépatocellulaires bêta-caténine mutés). Dans ce dernier cas, la fermeture de la FPC associée à une résection hépatique peut être discutée si le foie est sain. Dans tous les cas, en raison de la rareté de son indication, la transplantation hépatique sera à discuter avec un centre expert [10, 14] (Grade B1).

Deux techniques sont disponibles pour fermer les FPSC : le traitement endovasculaire par radiologie interventionnelle et le traitement chirurgical. Le traitement par radiologie interventionnelle sera préféré lorsqu'il est possible en raison de sa morbidité moindre et de son coût inférieur (Grade B2).

Traitement radiologique : le traitement par radiologie interventionnelle consiste à occlure la ou les communications anormales par des dispositifs endovasculaires (vascular plugs, coils, stents couverts). La faisabilité du traitement endovasculaire sera établie par le bilan d'imagerie pré-opératoire [9, 4].

Traitement chirurgical : réservé aux fistules non accessibles au traitement radiologique. (Grade B2). Il est réalisé par laparotomie (des approches mini invasives ont été décrites mais pour les formes habituellement accessibles par voie radiologique). La fistule est isolée et des tests de clampage incluant la prise des pressions dans une veine iléale, ainsi que l'inspection de la coloration du grêle 15 minutes avant et après clampage. Une échographie opératoire est réalisée afin de vérifier la bonne fermeture de la fistule. Selon la tolérance au clampage de la fistule, une fermeture en un ou deux temps (éventuellement au cours d'une deuxième hospitalisation) est décidée [10] (Grade B1). Dans tous les cas, une anticoagulation à dose préventive par héparine puis d'héparine de bas poids moléculaire est instaurée lors de la fermeture de la ou des fistules pour éviter la thrombose post-opératoire liée au ralentissement du flux portal.

Le suivi opératoire

La surveillance post-opératoire par échographie-doppler

Contrôle l'occlusion de la FPC, évalue la reperméabilisation du système porte intrahépatique et recherche une complication : thrombose d'un segment vasculaire normal, signe d'hypertension portale.

Une anticoagulation par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaires est instaurée pour prévenir une extension de la thrombose de la FPC au réseau vasculaire portal ou systémique « normal ». Sa durée sera adaptée en fonction de la présence ou non de complications (Grade C1). En cas de thrombus, l'anticoagulation sera prescrite à dose efficace. La durée du traitement anticoagulant sera adaptée à chaque patient.

Le bilan de suivi

Il comporte les éléments cliniques cités plus haut dans le cadre du bilan et des éléments de biologie :

- Bilan hépatique complet, hémostase, acides biliaires, ammoniémie à jeun, alpha-fœtoprotéine.
- Échographie-doppler hépatique/IRM hépatique ± cérébrale si anormale initialement.

Le contrôle de la résolution ou de la stabilisation des complications associées : Le suivi s'effectue à J21 après fermeture, 3 et 6 mois, puis un an ou tous les ans selon la présence et le suivi des complications. Si elles sont normales, les IRM hépatique et cérébrale ne doivent être faites qu'une seule fois, dans le suivi (Grade B1).

• FPC chez l'adulte

Une étude multicentrique européenne rapporte 45 patients ayant une FPC dont l'âge médian est de 22 ans et le patient le plus âgé a 66 ans. Les complications rapportées sont les mêmes que chez l'enfant. L'encéphalopathie hépatique peut être révélée après 50 ans. Des nodules hypervasculaires sont présents chez 75 % des patients dont 12 % de carcinome hépatocellulaire (CHC) [15]. ■

Recommandations

- Adresser les patients au plus vite vers l'un des centres de référence ou de compétence afin de faire le bilan de la FPC et d'établir le programme thérapeutique.
- Le diagnostic anténatal peut être fait devant la visualisation directe de la FPC ou des signes échographiques indirects (A1).
- Faire le diagnostic post-natal par échographie avec doppler. Compléter par un angioscanner et/ou une angio IRM pour chercher des nodules hépatiques associés (A2).
- Évoquer le diagnostic, en période néonatale, devant un ictère associé à l'un des éléments suivants : hyperbilirubinémie conjuguée, hypoglycémies, thrombopénie et troubles de l'hémostase, insuffisance cardiaque. Ces signes régressent dans la majorité des cas spontanément (B2).
- Chez l'enfant et chez l'adulte : surveiller l'apparition de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) et de complications extra hépatiques : encéphalopathie hépatique, maladies vasculaires pulmonaires, syndrome néphrotique (A1).
- Le diagnostic et le bilan tiennent compte de ces complications afin d'établir la meilleure stratégie de traitement. Chercher des malformations viscérales, cardiaques et vasculaires associées (A2).
- Traitement symptomatique des complications : l'hyperammoniémie, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'insuffisance cardiaque lorsqu'elles sont diagnostiquées (A2).
- Fermer la fistule lorsqu'elle est symptomatique. le traitement est soit endovasculaire (radiologie interventionnelle) soit chirurgicale afin de stopper l'évolution des complications et dans la plupart des cas de les faire disparaître. Envisager la transplantation hépatique en cas d'échec ou d'impossibilité de fermeture et après discussion avec un centre expert (A2).
- Discuter le traitement prophylactique de la FPC avec un centre expert. Si la fistule est asymptomatique et qu'une simple surveillance est effectuée : elle sera clinique, biologique et par échographie-doppler tous les 6 mois (C2).
- Poursuivre la surveillance des complications après fermeture de la fistule, en centre spécialisé, en coordination avec le médecin traitant ou l'hépatologue de proximité (C1).
- Le diagnostic de FPC passe parfois inaperçu dans l'enfance. Lorsqu'il est réalisé plus tardivement chez le jeune adulte, réaliser le même bilan complet cardiaque, neurologique et hépatologique, et discuter à l'aide de centres référents, en particulier pédiatriques, de la fermeture du shunt.
- Informer les patients de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic.

Tableau 2. Bilan clinico-biologique et radiologique à réaliser et justification.

		Justification
Bilan clinique	Poids, taille, fréquence cardiaque, tension artérielle, développement pubertaire, saturation capillaire en oxygène couchée puis debout, bilan de neuro-psychomotricité, niveau d'étude, scolarité, la présence d'hémangiomes cutanés chez les nourrissons de moins de 1 an.	<ul style="list-style-type: none"> – Retard staturo-pondéral – Insuffisance cardiaque, HTAP, syndrome hépato-pulmonaire – Encéphalopathie hépatique – Hémangiomes cutanés multiples
Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none"> – Hémostase : TP facteur V, TCA 	Abaisse chez 31/77 patients testés [4], à visée pré-thérapeutique
	<ul style="list-style-type: none"> – NFS et plaquettes – Acides biliaires sériques 	Augmentés chez 76/78 patients testés [4] : sont le témoin du passage porto-systémique des acides biliaires

Tableau 2. (Suite)

		Justification
		provenant de l'absorption intestinale. Leur dosage est un élément de suivi.
	Ammoniémie à jeun et post-prandiale	Augmentée chez 123/156 patients testés [4] : pour rechercher des arguments en faveur d'une encéphalopathie hépatique, en effet l'hyper ammoniémie est à la fois un témoin et un élément de suivi de la FPC
	Alpha-fœtoprotéine	En cas de nodules hépatiques en imagerie, dépistage de carcinome hépato-cellulaire.
	Protéinurie des 24 h, urée, créatinine, Cystatine C : Groupe et RAI à jour	Pour les explorations invasives
	Cycle glycémique avec dextrométrie du glucose	Pour le bilan des hypoglycémies néonatales et de l'hypergalactosémie
Examens d'imagerie	L'échographie-doppler hépatique et abdominale	<ul style="list-style-type: none"> – Examen-clé : rechercher la présence d'une ou de plusieurs communications anormales entre le système porte et le système cave sans signe d'hypertension portale. – Rechercher par l'échographie abdominale la présence d'autres malformations vasculaires et/ou viscérales
	L'angioscanner abdominal avec injection de produit de contraste	<ul style="list-style-type: none"> – Pour préciser et confirmer la FPC, sa localisation et son type anatomique. – Permet de détecter des nodules hépatiques.
	L'IRM hépatique : 1) sans injection de produit de contraste 2) avec injection	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pour rechercher des nodules hépatiques 2) Uniquement en présence de nodule pour le caractériser.
	Angiographie avec test d'occlusion et prise des pressions	<p>À réaliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> – soit lorsque le système porte intrahépatique n'est pas visible en échographie ou sur le scanner et/ou à l'IRM, – soit à visée thérapeutique pour fermer le shunt
	Biopsie hépatique	<ul style="list-style-type: none"> – À réaliser si possible, notamment en cas d'associations malformatives ou d'anomalies caryotypiques à la recherche d'une maladie porto sinusoidale, pouvant constituer une cause d'hypertension portale après fermeture de la ou des fistules [4] – En cas de nodules hépatiques : une biopsie du nodule et du foie sain est nécessaire
	Échographie cardiaque avec épreuve des bulles	<p>Pour rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des signes de retentissement cardiaque notamment sur les cavités cardiaques droites – des malformations cardiaques associées – un shunt hépato-pulmonaire
	Scintigraphie pulmonaire aux micro-agrégats d'albumine marqués au Technétium	À discuter en cas de désaturation debout/couché, d'anomalie à l'échographie cardiaque de contraste ou de dyspnée pour renseigner la présence de shunts pulmonaires et sa quantification éventuelle.
	Cathétérisme cardiaque	En cas de signes d'hypertension artérielle pulmonaire
	IRM cérébrale et spectro- IRM	Pour rechercher des signes d'encéphalopathie porto-systémique ou d'anomalie vasculaire cérébrale associée [4]

Références

1. Sakura N, Mizoguchi N, Eguchi T, Ono H, Mawatari H, Naitou K, Ito K. Elevated plasma bile acids in hypergalactosaemic neonates : a diagnostic clue to portosystemic shunts. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 716-718.
2. Achiron R, Kivilevitch Z. Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt : in-utero classification and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 ; 47 : 739-47.
3. Francois B, Lachaux A, Gottrand F, De Smet S. Prenatally diagnosed congenital portosystemic shunts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018 ; 31 (10) : 1364-1368.
4. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, Pariente D, Gauthier F, Jacquemin E. Congenital portosystemic shunts in children : recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 273-87.
5. Sanada Y, Mizuta K, Niki T, Tashiro M, Hirata Y, Okada N, et al. Hepatocellular nodules resulting from congenital extrahepatic portosystemic shunts can differentiate into potentially malignant hepatocellular adenomas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015 ; 22 (10) : 746-56.
6. Pupulum LF, Vullierme MP, Paradis V, Valla D, Terraz S, Vilgrain V. Congenital portosystemic shunts associated with liver tumours. *Clinical Radiology* 2013 ; 68 : 362-369
7. Kanazawa H, Nosaka S, Miyazaki O, Sakamoto S, Fukuda A, Shigeta T, et al. The classification based on intrahepatic portal system for congenital portosystemic shunts. *J Pediatr Surg* 2015 ; 50 : 688-95.
8. Matoori S, Leroux J-C. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2015 ; 90 : 55-68.
9. Franchi-Abella S, Branchereau S, Lambert V, Fabre M, Steimberg C, Losay J, et al. Complications of Congenital Portosystemic Shunts in Children : Therapeutic Options and Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 322-330.
10. Blanc T, Guerin F, Franchi-Abella S, Jacquemin E, Pariente D, Soubrane O, et al. Congenital Portosystemic Shunts in Children. *Ann Surg* 2014 ; 260 : 188-198.
11. Fu L, Wang Q, Wu J, Guo Y, Huang M, Liu T, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunt : an underdiagnosed but treatable cause of hepatopulmonary syndrome. *Eur J Pediatr* 2016 ; 175 : 195-201.
12. Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, Yuge T, Kanaya Y, Yamaki S, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Congenital Portosystemic Venous Shunt : A Previously Unrecognized Association. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 892-899.
13. da Rocha AJ, Braga FT, da Silva CJ, Maia AC Jr, Mourão GS, Gagliardi RJ. Reversal of parkinsonism and portosystemic encephalopathy following embolization of a congenital intrahepatic venous shunt : brain MR imaging and IH spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 1247-1250.
14. Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, et al. The role of operative intervention in management of congenital extrahepatic portosystemic shunt. *Surgery* 2012 ; 151 : 404-411.
15. Baiges Aznar A, Turon F, Simon-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): International observational study of clinical manifestations and outcome. *Hepatology* 2017 ; 66 : 265-266.

PARTIE 4 : Prise en charge spécifique

I. Ollivier-Hourmand¹ et A. De Gottardi²

¹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Caen

² Service d'hépatologie, Bern

Relecteurs :

D. Valla³, S. Hillaire⁴, E. De Raucourt⁵,
D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷, A. Plessier³

³ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁴ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁵ Service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Prise en charge de l'anticoagulation chez les patients adultes atteints d'une maladie chronique parenchymateuse ou vasculaire du foie

Introduction

Les perturbations de l'hémostase en cas de maladie chronique du foie, particulièrement en cas de cirrhose, sont complexes. Elles associent, d'une part, une diminution des plaquettes et de la plupart des facteurs procoagulants, et, d'autre part, une diminution des inhibiteurs de la coagulation. Il existe également une augmentation des taux du facteur VIII et du facteur Von Willebrand (FVW), ainsi que des troubles complexes de la fibrinolyse. Enfin, des signes d'activation de la coagulation avec augmentation des microparticules procoagulantes ont été rapportés. L'ensemble de ces modifications entraîne une balance hémostatique très instable au cours des atteintes hépatiques avec à la fois une augmentation du risque hémorragique et du risque thrombotique voire de coagulation intravasculaire disséminée. Plusieurs études suggèrent également un rôle profibrosant des micro-thromboses hépatiques ce qui renforce l'intérêt des anticoagulants dans la prévention de la maladie chronique du foie et de ses complications [1, 2].

Les tests de coagulation de routine utilisés pour la surveillance des traitements anticoagulants sont modifiés au cours des atteintes hépatiques, rendant leur utilisation complexe chez ces patients. L'évaluation du bénéfice/risque et le suivi d'un traitement anticoagulant sont donc particulièrement délicats chez les patients ayant une atteinte hépatique, en particulier lorsqu'elle est sévère.

Héparines

Héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés en dehors des maladies hépatiques

En l'absence de maladie chronique du foie le Collège américain des médecins thoraciques recommande une anticoagulation initiale par les anticoagulants oraux directs en cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse aiguë profonde [3]. En cas de thrombose splanchnique (mésentérique, portale ou hépatique), le niveau de preuve reste insuffisant et l'anticoagulation parentérale initiale reste la règle [4]. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux et le danaparoiide sodique, dont l'usage est réservé aux cas de thrombopénies à l'héparine, sont actuellement préférés aux HNF intraveineuses et sous-cutanées. Les héparines exercent leur action en catalysant l'inhibition de la thrombine et/ou du Facteur Xa par l'antithrombine endogène. Les HNF neutralisent à la fois le facteur Xa et la thrombine alors que les

HBPM, le fondaparinux et le danaparoiide sodique neutralisent principalement le FXa [5]. L'HNF administrée en intraveineuse ou par voie sous cutanée nécessite une surveillance du temps de céphaline activée (TCA). Selon le réactif utilisé, l'objectif thérapeutique du TCA peut varier et se situer entre 1,5 à 2,5 fois la valeur du témoin ou entre 2 à 3 fois cette valeur. De plus, la technique de dosage dépend non seulement du réactif mais également de l'automate utilisé. L'intervalle thérapeutique d'allongement du TCA correspond à un taux d'héparinémie compris environ entre 0,3-0,7 U/mL. Cependant l'efficacité de ces intervalles n'a pas été confirmée par des études contrôlées. Dans certains cas, notamment les anticoagulants circulants et les déficits en facteur contact, le TCA n'est pas utilisable et seule l'héparinémie permet d'adapter le traitement. Dans les situations complexes, il peut être utile d'associer le TCA et l'héparinémie. Les HNF sont réversibles rapidement par le sulfate de protamine. Cependant, compte tenu de ces contraintes et des complications associées aux HNF (thrombopénie induite par l'héparine, oséoporose, etc.), les HBPM ont largement remplacé les HNF en pratique courante.

Les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée une fois par jour à dose fixe en prophylaxie, ou 1 à 2 fois par jour en dose adaptée au poids en situation curative. Les HBPM n'allongent pas ou peu le TCA et ne nécessitent pas de surveillance biologique dans la plupart des situations. Dans la population générale, la mesure de l'activité anti-Xa est indiquée pour évaluer un éventuel surdosage, en situation curative la valeur attendue est au pic généralement comprise entre 0,5 et 1 U/mL mais varie selon la molécule. La surveillance par l'anti-Xa est réservée aux situations à risque comme les poids extrêmes et l'insuffisance rénale. Bien que l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) soit moins élevée avec les HBPM, leur utilisation nécessite également la surveillance des plaquettes [5].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

La diminution de l'antithrombine secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire pourrait s'associer à une diminution de l'efficacité des héparines. In vitro, l'effet anticoagulant du fondaparinux est diminué [6]. Une étude a évalué le danaparoiide sodique dans une série rétrospective de faible effectif de 26 patients cirrhotiques présentant une thrombose portale, et n'a pas montré d'effets secondaires hémorragiques particuliers dans cette population [7]. La problématique est de savoir si des doses d'HBPM, fixes en préventif ou adaptées au poids en curatif, sont aussi sûres et efficaces chez des patients atteints de cirrhose, et si une surveillance biologique est possible et nécessaire. L'expérience est encore insuffisante et se limite à quelques études non randomisées [8] et à des études in vitro utilisant des plasmas de patients cirrhotiques traités par HBPM [9-11]. En résumé, les études non randomisées ont montré que les HBPM sont efficaces à dose fixe (4 000 UI/jour SC) en prévention de la thrombose veineuse portale (TVP) et ne nécessitent pas de surveillance biologique [8]. Les résultats des études *in vitro* sont contradictoires. Le dosage de l'anti-Xa n'est pas optimal pour mesurer l'activité anticoagulante des HBPM car il est corrélé au taux d'antithrombine souvent abaissé en cas de maladie chronique du foie [10, 11]. Il faut toutefois systématiquement rechercher les situations à risque pour lesquelles l'anti-Xa reste indiqués, car elles sont fréquentes en cas de maladie chronique du foie (obésité, insuffisance rénale). En cas d'inefficacité d'un traitement par HBPM bien conduit, un anti-Xa faible doit faire suspecter une baisse de l'antithrombine qui peut éventuellement être dosée pour le confirmer. Les tests globaux de la coagulation tels que le test de génération de thrombine pourraient être plus adaptés, mais ne sont pas disponibles dans les laboratoires d'hémostase de routine et ne sont pas standardisés [9]. Enfin, malgré la diminution du taux d'antithrombine, le plasma des patients cirrhotiques semble plus sensible à l'effet des HBPM [10]. Le risque de thrombose veineuse profonde est probablement au moins égal sinon augmenté au cours des maladies chroniques du foie, en ajustant sur les facteurs de risque. Des facteurs de risque additionnels comme la chirurgie hépatique, le syndrome métabolique, le carcinome hépatocellulaire (CHC), augmentent ce risque. Le traitement préventif de la thrombose dans les situations à risque reste controversé au cours des maladies chroniques du foie. Plusieurs études ont

été publiées récemment et ne montrent pas de réel bénéfice sur le risque de thrombose veineuse profonde ni de sur-risque hémorragique dans le groupe anticoagulation, mais les effectifs sont faibles. Une étude rétrospective récente a comparé 300 malades hospitalisés dont 157 (52 %) recevaient une prophylaxie et 143 (48 %) n'en recevaient pas. Les patients recevant une prophylaxie avaient une maladie hépatique moins sévère et un score de risque de thrombose (« de Padou ») plus élevé. Il n'y avait pas de bénéfice sur l'apparition d'une thrombose ni de péjoration du risque hémorragique dans le groupe anticoagulation préventive. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec un score de Padou > 3 [12] (tableau 1). D'autre part les HBPM réduiraient l'hypertension portale en diminuant les résistances vasculaires intrahépatiques. Elles exerceraient un effet antifibrosant, en diminuant l'activation des cellules étoilées (périsinusoidale) et l'expression de la desmine [13]. À ce jour, une seule étude randomisée a montré que des doses fixes préventives d'HBPM peuvent prévenir la survenue d'une TVP et la décompensation de la cirrhose, sans complication hémorragique majeure [14].

Tableau 1. Facteurs de risque de thrombose : score de Padou.

Caractéristiques de base	Score
1. Cancer actif ¹	3
2. Thromboembolie veineuse antérieure (à l'exclusion de la thrombose veineuse superficielle)	3
3. Mobilité réduite ²	3
4. État thrombophilique déjà connu ³	3
5. Traumatisme et/ou chirurgie récent ($\leq 1^2$ mois)	2
6. Âge avancé (≥ 70 ans)	1
7. Insuffisance cardiaque et/ou respiratoire	1
8. Infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique	1
9. Infection aiguë et/ou trouble rhumatologique	1
10. Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30)	1
11. Traitement hormonal en cours	1

¹ Patients atteints de métastases locales ou à distance et/ou chez lesquels une chimiothérapie ou une radiothérapie ont été réalisées au cours des 6 derniers mois.

² Allitement avec autorisation d'aller aux toilettes (soit en raison de limitations du patient ou sur ordre du médecin) pendant au moins 3 jours.

³ Déficit en antithrombine, protéine C ou S, mutation du gène du facteur V Leiden ou mutation du gène de la prothrombine G20210A et syndrome des antiphospholipides.

Dans le cas particulier du syndrome de Budd-Chiari (SBC), une étude rétrospective a récemment montré que la TIH, dont le mécanisme est immuno-médié, serait plus fréquente qu'en population générale (28,1 % vs. 5,2 %, $p < 0,0001$). Bien que cela n'ait pas eu d'impact sur la mortalité, la durée d'hospitalisation, ni le taux de transplantation hépatique, une vigilance extrême doit être appliquée chez ce type de patients [15].

Anti-vitamines K (AVK)

En l'absence de maladie chronique du foie

Chez les patients non atteints de maladie chronique du foie, les AVK ont longtemps été le seul traitement anticoagulant oral disponible. Les AVK sont des substances

« *coumarine like* » qui interfèrent avec la carboxylation des facteurs de coagulation vitamine K dépendant, limitant ainsi leur activité. Du fait de l'étroite fenêtre thérapeutique, les AVK nécessitent un monitoring biologique strict pour ajuster leur posologie, afin de garantir le maintien dans l'intervalle de doses efficaces [16]. Le taux de prothrombine (TP) qui explore uniquement la voie exogène de la coagulation en milieu plasmatique, mesure le temps d'apparition de la fibrine en présence de facteur tissulaire (temps de Quick, TQ). Le TP est calculé en rapportant le temps de coagulation du plasma testé sur une courbe d'étalonnage d'un plasma référence à 100 %. Le TP permet d'explorer les FII, FVII, FX, FV et le fibrinogène, il est donc particulièrement sensible à l'insuffisance hépatique puisque tous les facteurs impliqués sont synthétisés par les hépatocytes. C'est donc le test de choix pour évaluer la fonction hépatique, sa diminution étant corrélée à la gravité de la maladie. L'INR (*International Normalized Ratio*) a été développé pour standardiser le TP au cours de la surveillance des traitements par antagonistes de la vitamine K. En effet les thromboplastines (facteur tissulaire présent dans les réactifs de laboratoire) ont des sensibilités variables aux facteurs produits sous anti-vitamines K (PIVKA), ce qui induit des temps de coagulation différents pour un même plasma. Pour lisser cet effet, chaque sensibilité du réactif est testée, permettant de déterminer un index de sensibilité International (ISI). L'INR = (Temps de coagulation patient/temps de coagulation du témoin) est un calcul permettant de diminuer l'effet du réactif sur le TP, en appliquant l'ISI comme facteur de correction. La surveillance des patients sous AVK est ainsi plus homogène d'un laboratoire à l'autre [17].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

En cas de cirrhose le TQ est souvent prolongé du fait de la baisse des facteurs de la coagulation en particulier le facteur V et le fibrinogène protéines non vitamine K dépendantes. De plus les mécanismes qui modifient le TQ et augmentent l'INR diffèrent de ceux responsables des mêmes effets sous AVK en l'absence d'hépatopathie. De ce fait l'INR pourrait ne pas bien représenter l'anticoagulation chez ces patients, les doses d'AVK nécessaires pour atteindre l'intervalle cible thérapeutique étant probablement moindres. Les patients atteints de cirrhose pourraient donc être sous dosés. L'application de l'index ISI comme facteur de correction est erronée puisque l'ISIAVK n'est pas adapté. La détermination d'un ISIfoie a été proposée [18-20], mais n'a pas été mis en place en pratique et ne permettrait d'ailleurs pas de résoudre le problème car chez le patient avec atteinte hépatique et un traitement AVK, il y a à la fois une diminution des facteurs liée à l'insuffisance hépatique (ISIfoie) et une diminution liée aux AVK (ISIAVK). En l'absence de données fiables, l'objectif de l'INR reste compris entre 2 et 3. Le niveau réel d'anticoagulation et la variabilité des résultats d'un laboratoire à l'autre rendent le suivi de l'anticoagulation par l'INR délicate chez ces patients en particulier dans les formes sévères. Lorsque la coagulopathie est importante (taux de FV < 50 %, fibrinogène < 1 g/L) ou INR avant traitement > 1,5, il est très difficile d'avoir une évaluation fiable de l'effet anticoagulant. L'évaluation du taux de FII peut apporter une aide à la prise en charge des patients (objectif 20 à 30 %), cependant il n'y a aucune étude qui permette de recommander cette attitude. Par ailleurs, l'hypertension portale observée au cours des maladies chroniques du foie, expose à un risque hémorragique, notamment en cas de geste invasif (chirurgie, ponction d'ascite...), ou de thrombopénie sévère (plaquettes inférieures à 50 000/mm³) [21]. Dans une étude cas témoins, Cerini *et al.* n'ont pas mis en évidence de surmortalité liée aux AVK chez des patients cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive par rapport à des patients non anticoagulés [22]. Dans une méta-analyse récente évaluant le traitement anticoagulant dans la thrombose de la veine porte associée à la cirrhose, les anticoagulants diminuaient le risque d'extension de la thrombose (9 % chez les patients traités, contre 33 % chez les malades non traités). De plus, les anticoagulants n'exposaient pas les patients à un sur-risque hémorragique (11 % dans les 2 groupes) [23]. *A contrario* les AVK, comme les

HBPM, pourraient d'après une étude de phase II non encore publiée, prévenir la fibrose à un an chez des patients transplanté pour hépatite chronique C [24].

Les anticoagulants oraux directs (AOD)

En l'absence de maladie chronique du foie

Les AOD sont des médicaments qui ciblent directement et de façon spécifique soit la thrombine (dabigatran) soit le facteur Xa (rivaboxaban ou apixaban, edoxaban). Les AOD ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et des embolies systémiques, au cours de l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) non valvulaire, dans le traitement préventif de la TVP dans la chirurgie orthopédique, et le traitement curatif et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire thromboembolique [25]. Les patients cirrhotiques, avec coagulopathie ou Child Pugh B et C et ou augmentation des transaminases (variable selon étude) étaient systématiquement exclus des essais de phase III et, bien qu'ils puissent avoir certains avantages théoriques par rapport aux héparines et AVK [26], peu d'informations sont actuellement disponibles sur AOD et cirrhose. Les patients atteints de cirrhose Child A n'étaient pas exclus mais la proportion de ces patients dans les études n'est pas connue. Dans une étude récente en population, quel que soit l'âge, l'apixaban était moins responsable d'hémorragies gastro-intestinales que le dabigatran et le rivaboxaban [27].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

Le métabolisme des AOD est modifié en cas d'insuffisance rénale et hépatique et de façon différente selon les molécules [28, 29]. Le principal avantage des AOD est qu'ils ne nécessitent pas d'ajustement de dose par des tests de laboratoire, ce qui permet de s'affranchir de la problématique de l'INR dans ce contexte. Cependant *in vitro*, l'effet anticoagulant du rivaboxaban est diminué alors que celui du dabigatran est possiblement augmenté [30]. Un seul d'entre eux, le dabigatran, a un antidote disponible, l'antidote pour les anti-Xa devrait être probablement disponible prochainement [31], cependant leur demi-vie courte d'environ 12 heures permet un contrôle rapide du risque hémorragique, et l'antidote est réservé aux situations d'hémorragies massives non contrôlées. Récemment, il a été rapporté que le traitement par rivaroxaban peut être associé à une défaillance hépatique sévère [32]. *A contrario*, dans deux études récentes chez des patients cirrhotiques, les AOD (rivaboxaban et apixaban) étaient aussi efficaces pour prévenir la récurrence d'un accident vasculaire cérébral que les AVK et les HBPM, sans majorer le risque hémorragique, ni celui de défaillance hépatique y compris chez des patients Child Pugh B et C. Comme en population générale, le taux d'hémorragies graves était moins fréquent sous AOD que sous anticoagulation standard [33, 34]. D'autres publications récentes plaident pour l'absence de majoration de risque de complication et l'efficacité des AOD en cas de cirrhose [35, 36]. Dans une série européenne récente, 94 patients dont 36 ayant une cirrhose et 58 une thrombose splanchnique, ont reçu des AOD avec un suivi de 15 et 26,5 mois respectivement [37]. Les indications étaient récurrence thrombotique sous traitement AVK bien conduit, inobservance et intolérance. Il n'a pas été observé de complications majeures sous AOD. Enfin, sur deux modèles murins, le rivaroxaban diminue l'hypertension portale en réduisant les résistances vasculaires, par effet antithrombotique, amélioration de la disponibilité du monoxyde d'azote, diminution du stress oxydatif, et désactivation des cellules stellaires [38]. Le niveau de preuve est cependant insuffisant pour formuler des recommandations solides concernant les AOD en cas de maladie chronique du foie avec coagulopathie ou Child B et C. En revanche, les patients atteints de cirrhose peu sévère (Child A) sans coagulopathie n'ont pas de contre-indication aux AOD dans l'AC/FA et les thromboses veineuses

profondes (phlébite, embolie pulmonaire), selon les recommandations en vigueur pour ces pathologies

Les antiagrégants plaquettaires (AAP)

En cas de cirrhose, on observe fréquemment une diminution du nombre de plaquettes circulantes. Les mécanismes menant à cette thrombopénie sont multiples. Il existe une augmentation de la clearance périphérique et une diminution de la thrombopoïèse résultat d'une diminution de la thrombopoïétine plasmatique, d'une éventuelle toxicité médullaire (alcool, déficit vitaminique), d'une séquestration splénique et de la présence d'autoanticorps à la surface des plaquettes qui pourraient majorer leur retrait de la circulation par la rate et le système réticulo-endothélial. La consommation des plaquettes par une activation intravasculaire de la coagulation, présente chez environ 30 % des patients cirrhotiques, peut participer également à la thrombopénie [39]. Il avait été rapporté des défauts des fonctions plaquettaires au cours de la cirrhose, les études plus récentes montrent au contraire une hyper-activation des plaquettes au cours de la cirrhose, cette hyper-activation pourrait être en partie liée à la présence de taux augmentés de lipopolysaccharides d'origine bactérienne. Par ailleurs, l'activation de l'endothélium observée au cours de la cirrhose s'accompagne d'une augmentation du facteur Von Willebrand (FVW) protéine permettant l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium au niveau de la brèche vasculaire. De plus, l'ADAMTS 13, protéase qui clive physiologiquement le FVW, transformant les multimères de très grandes tailles en produits de taille inférieure, moins actifs, permet de limiter le pouvoir adhésif du FVW vis-à-vis des plaquettes, est synthétisée par le foie. La diminution de l'ADAMTS 13 au cours de la cirrhose entraîne donc une augmentation du potentiel d'adhésion du FVW. Au total, l'hémostase primaire est donc généralement conservée au cours de la cirrhose [26, 40]. Ceci est vrai, tant que le nombre des plaquettes est suffisant, le seuil de criticité généralement retenu étant de 50 G/L. L'incidence des hémorragies digestives hautes et basses est plus élevée chez les patients traités par de l'aspirine au long court même à faibles doses [41]. Dans une étude, l'aspirine augmentait le risque d'hémorragie en cas de cirrhose [42]. En revanche, cela n'a pas été confirmé par une autre étude sur les AVC [43]. Les inhibiteurs de la pompe à protons exercent un effet bénéfique des hémorragies hautes mais pourraient favoriser les hémorragies basses en modifiant le microbiote intestinal si bien qu'ils ne peuvent être recommandés systématiquement [44]. Sur le plan rénal, de faibles doses d'aspirine au long court n'aggravent pas la fonction rénale ni la protéinurie en cas de diabète de type 2 [45], mais il n'y a pas d'étude spécifique chez les patients cirrhotiques. Bien que le rôle anti-fibrosant de l'aspirine ait été récemment suggéré [46], aucune étude n'a montré un effet préventif de l'aspirine sur les complications en cas de cirrhose. L'aspirine pourrait prévenir le carcinome hépatocellulaire sans augmenter le risque hémorragique [47, 48]. La littérature est pauvre en ce qui concerne l'usage des autres AAP chez le patient atteint de maladie chronique du foie. Le métabolisme du clopidogrel n'est pas significativement modifié en cas de cirrhose [49], et la cirrhose ne semble pas augmenter le risque d'hémorragies gastro-intestinales [50]. Aucune recommandation ni contre-indication ne peut être formulée concernant les AAP.

Gestion du traitement anticoagulant en cas de geste invasif

Le maintien ou l'arrêt du traitement anticoagulant en cas de geste invasif doit tenir compte :

- 1) du degré d'urgence ;
- 2) du risque hémorragique de la procédure ;
- 3) du risque thromboembolique ;
- 4) et du sur-risque hémorragique lié au terrain.

En l'absence de maladie chronique du foie

En cas d'urgence aucun retard ne doit être pris. Des antidotes ou des facteurs de la coagulation peuvent être administrés en urgence lorsqu'ils existent (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique, idarucizumab) en tenant compte du risque thromboembolique. L'intérêt du plasma frais congelé n'est pas démontré car la quantité et l'efficacité du facteur V contenu dans une poche de plasma est inconstante.

Le relai AVK-HBPM en cas de geste invasif, n'est pas systématique, et peut même être délétère en favorisant les accidents thromboemboliques dans la période de switch.

Le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) 2008/HAS recommandent pour les patients sous AVK, après évaluation du risque hémorragique de la procédure et du risque thrombotique du patient :

- 1) la poursuite du traitement anticoagulant si le geste est à faible risque hémorragique (*tableau 2*).
- 2) l'arrêt du traitement en pré-opératoire si le risque thrombotique est faible, et un relai pré-opératoire en cas de risque thrombotique élevé (*tableaux 1 et 3*).

**Tableau 2. Recommandations GEHT/HAS 2008 :
relai héparine/AVK péri-opératoire.**

Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK.

Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant)

Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique*
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire**
- certains actes d'endoscopie digestive***

Sites consultables : *www.rhumatologie.asso.fr, **www.societechirbuc.com, ***www.sfed.org.

**Tableau 3. Recommandations GEHT/HAS 2008 :
relai héparine/AVK péri-opératoire.**

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectifs : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| – ACFA sans antécédent embolique | – Valves mécaniques (tout type) |
| – MTEV à risque modéré | – ACFA avec antécédent embolique |
| | – MTEV à haut risque* |
-
- | | |
|---|---|
| – Arrêt des AVK sans relais pré-opératoire par héparine | – Arrêt des AVK et relais pré-opératoire par héparine à dose curative. |
| – Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** | – Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** |

*i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ($n \geq 2$, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure post-opératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention post-opératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire.

D'autres sociétés savantes ont émis depuis des recommandations en fonction de l'acte telles que la Société française de chirurgie orale en juillet 2015 (Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale), la British Society of Gastroenterology et l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy en mars 2016 (Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants : (BSG) and (ESGE) guidelines publiées dans *Gut*).

Lorsque les AVK sont justifiés par une AC/FA, la décision doit prendre en compte à la fois le risque thromboembolique cérébral (élevé si score CHADS2 5-6, score CHA2DS2-VASc ≥ 7 , ou accident vasculaire cérébral dans les 3 derniers mois). En plus du risque thromboembolique et du degré potentiellement hémorragique du geste, il faut aussi tenir compte des facteurs de risque liés au patient tels qu'un antécédent d'hémorragie grave dans les trois derniers mois, une anomalie qualitative ou quantitative des plaquettes, un INR au-dessus des zones thérapeutiques, ou un antécédent hémorragique au cours d'un relai ou d'une procédure similaire [51].

D'autres cardiopathies présentent un risque emboligène plus ou moins bien démontré. (*tableau 4*).

Tableau 4. Liste des principales cardiopathies potentiellement emboligènes.

Cardiopathie à risque embolique élevé	Cardiopathie à risque embolique modéré ou mal déterminé
<ul style="list-style-type: none"> - Prothèse valvulaire mécanique - Rétrécissement mitral avec AC/FA - AC/FA avec facteur de risque associé - Thrombus dans l'atrium ou le ventricule gauche - Maladie de l'atrium - Infarctus du myocarde récent (< 4 semaines) - Akinésie segmentaire étendue du ventricule gauche - Cardiomyopathie dilatée - Endocardite infectieuse - Myxome de l'atrium 	<ul style="list-style-type: none"> - Rétrécissement mitral sans AC/FA - Rétrécissement aortique calcifié - Calcifications annulaires mitrales - Bioprothèse valvulaire - Foramen ovale perméable - Anévrisme du septum interauriculaire - Endocardite non bactérienne

Lorsque les AVK sont justifiés par une MTEV, le relai n'est pas toujours nécessaire, voire accroît le risque hémorragique lorsque le risque thromboembolique est faible ce qui permet d'arrêter les AVK transitoirement (*tableau 5*) [52].

Tableau 5. Risque de récurrence de MTEV (d'après la 9^e édition des recommandations de l'American College sur les traitements antithrombotiques et la prévention de la thrombose).

Faible	Accident thromboembolique aigu remontant à plus de 12 mois ; pas d'autre facteur de risque
Haut	Accident thromboembolique aigu dans les 3 derniers mois ; thrombophilie sévère (déficit en protéine C, protéine S, ou antithrombine 3 ; syndrome des antiphospholipides ; ou association de plusieurs facteurs thrombophiliques)
Modéré	Accident thromboembolique aigu dans l'intervalle des 3-12 derniers mois ; thrombophilie à faible risque (mutation hétérozygote du facteur V Leiden, mutation 20210 du gène de la prothrombine, augmentation du facteur 8) ; accidents thromboemboliques récidivants ; ou cancer évolutif

En ce qui concerne les AOD, un arrêt du traitement est à faire en fonction du risque hémorragique de l'intervention et du risque thrombotique selon les recommandations du groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (tableau 6).

Tableau 6. Gestion AOD péri-opératoire.			
	Risqué hémorragique faible	Risque hémorragique élevé ²	
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif ¹	Rivaroxaban	Dernière prise à J-3
		Apixaban	
		Dabigatran	Cockcroft ≥ 50 mL/mn Dernière prise à J-4
		Cockcroft < 50 mL/mn	Dernière prise à J-5
		Pas de relai ³ Pas de dosage	
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » ⁴ au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée	
		Anticoagulant à dose « curative » ⁴ dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)	

¹ Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir).

² Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie...), une dernière prise à J-5 est proposée.

³ les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique < 1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.

⁴ Héparines ou AOD selon les situations (cas de chevauchement lors des changements de molécules).

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

Les mêmes paramètres et règles d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant qu'en l'absence de maladie chronique du foie sont applicables. Cependant la décision doit également intégrer les risques hémorragiques liés au terrain, ces patients ayant fréquemment des anomalies de la coagulation (thrombopénie, diminution du TP et/ou du fibrinogène).

En cas de cirrhose, un taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$ a été identifié comme à haut risque hémorragique, le rapport bénéfice/risque devant être particulièrement pesé dans cette situation [21]. Dans le cas particulier du syndrome de Budd Chiari (SBC), en cas de procédure invasive (notamment transplantation, *Transjugular Intra Hepatic Shunt* (TIPS), angioplastie, y compris ponction d'ascite) le risque hémorragique est tel, que l'arrêt des HBPM est préconisé pour une durée de 24 à 48 heures. En cas de syndrome des antiphospholipides une discussion préalable impliquant les internistes ou hémostasiens doit être réalisée en raison du risque thromboembolique majeur [53]. Même si le risque hémorragique paraît moindre dans la cirrhose, les mêmes précautions

sont applicables en l'absence d'urgence. Dans ces situations à risque, les mêmes règles d'arrêt que celle des HBPM sont applicables aux AVK et par analogie aux AOD.

Pour les gestes à faible risque hémorragique, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire sévère et de thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$, les mêmes précautions qu'en l'absence de pathologie du foie peuvent s'appliquer en tenant compte du niveau de risque thromboembolique. En cas de ponctions d'ascite répétées prévisibles de manière rapprochée dans la cirrhose (ascite réfractaire), le remplacement des AVK par les HBPM peut être réalisé. La biopsie hépatique par voie transjugulaire peut être réalisée sous AVK après évaluation étroite du rapport bénéfice risque. Son indication dans le syndrome de Budd-Chiari reste toutefois exceptionnelle grâce aux progrès de l'imagerie. La ligature de varices œsophagiennes peut se compliquer d'hémorragie que ce soit au moment du geste ou à distance au moment de la chute d'escarre. Une étude rétrospective française, non encore publiée, a montré que les AVK peuvent être maintenus en cours de programme de ligature de varices œsophagiennes secondaires à une thrombose portale sans sur-risque hémorragique par rapport aux patients sans AVK, sous réserve d'un contrôle de l'INR pour dépister un surdosage [54].

Éducation thérapeutique du patient (ETP) et outils

L'ETP est conçue pour améliorer la qualité de vie et optimiser le soin médical du patient, selon la Haute Autorité de Santé (HAS). L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Les maladies vasculaires du foie s'intègrent dans cette prise en charge par le caractère chronique de la pathologie, la prise en charge multidisciplinaire qui alourdit la prise en charge, l'utilisation fréquente d'une polymédication. L'ETP doit être associée à d'autres démarches dans le parcours de soin du patient incluant coordination et conciliation médicamenteuse.

De nombreux outils peuvent également aider cette prise en charge comme le pilulier, le smartphone avec alarmes, les applications telles que Medisafe Pill Reminder Dosecast, MyMeds, CareZone.

Conclusion

Avant de décider une anticoagulation chez un patient ayant une hépatopathie chronique, il faut bien peser le rapport individuel risque/bénéfice. Les facteurs de risque hémorragiques sont la présence de varices œsophagiennes et l'association d'une thrombopénie sévère. Le type et la durée de l'anticoagulation adaptés à chaque situation clinique sont discutés dans chaque chapitre de ces guidelines. L'indication doit être réévaluée au moins annuellement ou plus fréquemment en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'effet bénéfique des anticoagulants sur la fibrose, l'hypertension portale et la prévention des complications de la cirrhose mérite d'être confirmé.

Enquêtes futures : Une surveillance de laboratoire alternative devrait être développée et validée chez les patients cirrhotiques traités par HBPM ou AVK. Les essais randomisés en cours permettront d'évaluer l'efficacité et la sécurité des anticoagulants en cas de cirrhose ou autre pathologie chronique du foie. L'essai espagnol CIRROXABAN évalue celle du rivaroxaban au long cours sur la prévention des complications de la cirrhose, et l'essai français RIPORT celle des AOD dans la prévention de la récurrence de la TVP en l'absence de facteur de thrombophilie identifié. Une étude pilote italienne évalue la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban en cas de thrombose porte aiguë non cirrhotique, et le Réseau des Maladies Vasculaires du foie travaille sur la mise en place de l'étude RIPORT 2 dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban en cas de maladies vasculaires du foie équilibrée avec ou sans facteur thrombotiques dans la continuité de RIPORT. ■

Recommandations

- Éviter les héparines non fractionnées (A1).
- Discuter une prophylaxie par HBPM dans les situations thrombotiques à risque (C2).
- Débuter une héparine de bas poids moléculaire en cas de thrombose récente du système porte ou des veines hépatiques (B1).
- Réserver la surveillance du traitement par héparine de bas poids moléculaire par l'activité anti Xa aux situations suivantes : Insuffisance rénale modérée, ou d'obésité. (A1) ou lors de l'aggravation ou de l'inefficacité sur la thrombose lors d'un traitement bien conduit (C3).
- Avant tout geste invasif (*tableaux 2,3,4,5*) :
 - Poursuivre le traitement anticoagulant en cas de situation à haut risque thrombotique et de situation à faible risque hémorragique.
 - Arrêter le traitement anticoagulant dans les situations à risque thrombotique faible ou modéré, et les situations à risque hémorragique élevé liées au terrain, en particulier en cas de syndrome de Budd-Chiari, de thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$, et d'insuffisance hépatique sévère.
 - En cas de traitement AVK : faire un relai anticoagulant en cas de situation à haut risque thrombotique et de situation à risque hémorragique élevé (*tableau 5*).
- Les AVK, en l'absence de surdosage (INR < 3), peuvent être poursuivis au cours d'un programme de ligature de varices œsophagiennes (C3).
- Préférer une héparine de bas poids moléculaire permettant une fenêtre thérapeutique aux AVK en cas de ponctions d'ascite itératives pour ascite réfractaire (B2).
- Après un geste invasif : en cas de risque thrombotique faible, prendre en compte le risque hémorragique dans une fenêtre longue (plusieurs jours).
- Les AOD peuvent être envisagés dans la thrombose veineuse profonde et/ou l'embolie pulmonaire et l'AC/FA non valvulaire dans la cirrhose Child-Pugh A.
- Envisager les AOD dans la thrombose de la veine porte avec ou sans cirrhose Child Pugh A, après échec ou intolérance des AVK (C2).
- Plus de données sont nécessaires au cours de la cirrhose Child C. En plus de degrés d'insuffisance hépatique, caractériser les interactions médicamenteuses, l'insuffisance rénale, l'âge et le BMI avant prescription d'anticoagulant au cours d'une hépatopathie, en particulier avec les AOD.
- L'indication des ATC doit être réévaluée au moins tous les ans (A1).
- Proposer une consultation avec un spécialiste voir si possible un suivi dans une structure type clinique des anticoagulants, ayant un programme d'éducation thérapeutique. Adapter l'utilisation des outils disponibles (pilulier, smartphone, applications...) pour améliorer l'adhérence au traitement.

Références

1. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013 ; 59 (2) : 358-66.
2. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 2017 ; 66 (6) : 1313-1326
3. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 ; 149 (2) : 315-52.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e419S-e496S
5. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e24S-e43S.

6. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JCM, et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014 ; 9 (2) : e88390.
7. Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol* 2015 ; 45 (6) : 656-62.
8. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1465-76.
9. Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, et al. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost JTH* 2012 ; 10 (9) : 1823-9.
10. Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011 ; 31 (7) : 1063.
11. Bechmann LP, Wichert M, Kröger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011 ; 31 (7) : 1064.
12. Moorehead KJ, Jeffres MN, Mueller SW. A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *J Pharm Pract* 2017 ; 30 (1) : 58-63.
13. Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, García-Irigoyen O, García-Calderó H, Tripathi DM, et al. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2016 ; 64 (4) : 834-42.
14. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012 ; 143 (5) : 1253-1260.
15. Zaman S, Wiebe S, Bernal W, Wendon J, Czuprynska J, Auzinger G. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome : a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 (8) : 967-71.
16. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e44S-e88S.
17. Van den Besselaar AMHP, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Réveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost JTH* 2004 ; 2 (11) : 1946-53.
18. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007 ; 46 (2) : 528-34.
19. Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure : time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996 ; 24 (6) : 1392-4.
20. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007 ; 46 (2) : 520-7.
21. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 (7) : 776-83.
22. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015 ; 62 (2) : 575-83.
23. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017 ; 153 (2) : 480-487.
24. Dhar A, Tschotzisz E, Brown R, Manousou P, Millson C, Aldersley M, et al. LP11 : Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C (WAFT-C) : results at one year. *J Hepatol* 2015 ; 62 : S268-9.
25. Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012 ; 271 (6) : 554-65.
26. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (2) : 147-56.
27. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants : A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 ; 152 (5) : 1014-1022.e1
28. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016 ; 14 (2) : 247-56.
29. Graff J, Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Patients with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013 ; 52 (4) : 243-254.
30. Potze W, Adelmeijer J, Lisman T. Decreased in vitro anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015 ; 61 (4) : 1435-6.
31. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 511-520.
32. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 (10) : 1683-6.
33. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017 ; 98 (4) : 393-397.

34. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 (6) : 1721-7.
35. Yang H, Kim SR, Song MJ. Recurrent acute portal vein thrombosis in liver cirrhosis treated by rivaroxaban. *Clin Mol Hepatol* 2016 ; 22 (4) : 499-502.
36. Nagaoki Y, Aikata H, Daijo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018 ; 48 (1) : 51-58.
37. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017 ; 37 (5) : 694-699.
38. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila M, Reverter JC, et al. The anticoagulant Rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017 ; 65 (6) : 2031-2044.
39. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011 ; 54 (5) : 894-900.
40. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HLA, de Maat MPM, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006 ; 44 (1) : 53-61.
41. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanás A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin : A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016 ; 11 (8) : e0160046.
42. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding : a case-control study. *Gut* 1999 ; 44 (2) : 270-273.
43. Chen C-Y, Lee K-T, Lee CT-C, Lai W-T, Huang Y-B. Effectiveness and safety of antiplatelet therapy in stroke recurrence prevention in patients with liver cirrhosis : a 2-year follow-up study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 ; 21 (12) : 1334-43.
44. Lué A, Lanás A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding : Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 (48) : 10477-10481.
45. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. *PLoS One* 2016 ; 11 (1) : e0147635.
46. Jiang ZG, Feldbrügge L, Tapper EB, Popov Y, Ghaziani T, Afdhal N, et al. Aspirin use is associated with lower indices of liver fibrosis among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 (6) : 734-43.
47. Sahasrabudhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, Trabert B, Schwartz LM, Park Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 (23) : 1808-14.
48. Oh S, Shin S, Lee SH, Kim TS, Nam SJ, Park JM, et al. Aspirin and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol Suppl* 2017 ; 66 (1) : S629-S630.
49. Slugg PH, Much DR, Smith WB, Vargas R, Nichola P, Necciari J. Cirrhosis does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2000 ; 40 (4) : 396-401.
50. Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users : a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 (9) : 1119-28.
51. Garwood CL, Korkis B, Grande D, Hanni C, Morin A, Moser LR. Anticoagulation Bridge Therapy in Patients with Atrial Fibrillation : Recent Updates Providing a Rebalance of Risk and Benefit. *Pharmacotherapy*. 2017 ; 37 (6) : 712-724.
52. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, Metz KR, Delate T. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med* 2015 ; 175 (7) : 1163-8.
53. Rautou P-E, Douarin L, Denninger M-H, Escolano S, Lebrech D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011 ; 54 (1) : 56-63.
54. Christol C, Plessier A, Corbic M, Peron JM, Vinel JP, Valla D, et al. 659 Bleeding risk of endoscopic variceal ligation (evl) in patients with portal vein thrombosis (pvt) and anticoagulation : an analysis of 1235 procedures. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl. 2) : S261.

A. Payancé¹ et P.F. Ceccaldi²

¹ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

² Service de gynécologie obstétrique, APHP Hôpital Beaujon

Relecteurs :

**D. Valla³, S. Hillaire⁴, E. De Raucourt⁵,
D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷, A. Plessier³**

³ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁴ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁵ Service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Maladies vasculaires hépatiques et grossesse

Maladies vasculaires hépatiques et grossesse

Modifications hémodynamiques et facteurs de risque thrombotiques associés à la grossesse

Au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse, le volume cardiaque et l'index cardiaque augmentent de 30 à 50 %, la fréquence cardiaque augmente et la pression artérielle diminue. Ces modifications circulatoires rappellent celles associées à l'hypertension portale [1]. Il est donc licite de penser que lors de la grossesse, l'hypertension portale se majore. Cependant, les modifications existant dans le système porte en cas de grossesse normale ne sont pas bien caractérisées. Deux études des années 1970 suggèrent une augmentation ou une stabilité du flux artériel hépatique [1]. Par ailleurs, il existe une compression mécanique de la veine cave inférieure en particulier au 3^e trimestre. Mais, les données hémodynamiques portales manquent au cours de la grossesse chez des femmes en bonne santé comme en cas d'hypertension portale.

La grossesse est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde : le risque étant augmenté d'un facteur 2 à 4, avec un taux de thrombose d'environ 1/1 000 grossesses et majoré par l'accouchement par césarienne. Environ les deux tiers des thromboses sont observés en antépartum, et 40-60 % des embolies pulmonaires dans les 4 à 6 semaines du post-partum. L'embolie pulmonaire est une cause de mortalité maternelle avec un risque de 2/100 000 grossesses. Au cours de la grossesse, il y a une augmentation des facteurs pro-coagulants (fibrinogène et facteur II) sans modification importante des facteurs anticoagulants.

Thrombose de la veine porte et grossesse

Le diagnostic de thrombose de la veine porte pendant la grossesse ou le post-partum est rare, évalué entre 0 à 4 % des thromboses de la veine porte. L'ensemble des données de la littérature suggère que la grossesse à elle seule n'est pas un facteur de risque évident de thrombose de la veine porte. Un autre facteur précipitant, local ou systémique, doit être systématiquement envisagé [1].

Les trois séries les plus importantes, évaluant l'évolution des grossesses et les risques fœtaux chez des femmes avec thrombose de la veine porte, incluent au total 104 patientes [2-4]. Malgré des différences entre ces séries en termes d'état thromboembolique sous-jacent et de traitement anticoagulant, ces études suggèrent que le traitement anticoagulant chez ces femmes est bien toléré. En effet, il n'a pas été observé de décès maternel, 5 patientes ont présenté une hémorragie digestive par rupture de varices (3 n'avaient pas reçu de prophylaxie adéquate de l'hypertension portale), 6 ont présenté des saignements gynécologiques ou pariétaux survenus la plupart du temps en péri-partum (1 patiente était sous traitement anticoagulant). Sur ces 104 grossesses, deux événements thromboemboliques ont été enregistrés et aucun cas d'ischémie mésentérique ou thrombose veineuse profonde. Un taux plus élevé de plaquettes ou la présence d'une mutation JAK2 V617F étaient significativement associés à la survenue de complications au cours de la grossesse (fausses couches, naissance avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), complications obstétricales sévères, complications néonatales). Cela suggère que la maladie thrombotique sous-jacente, et plus particulièrement le syndrome myéloprolifératif, est en cause dans l'évolution défavorable de la grossesse [2].

Concernant les risques fœtaux, chez ces 104 femmes et en comparaison avec la population générale, il semble que les taux de fausse-couche et de naissance vivante soient similaires avec un taux élevé de naissance vivante chez les femmes avec thrombose de la veine porte (83 %). Cependant les taux de prématurité et de mort fœtale *in utero* semblent être plus élevés chez les femmes avec thrombose de la veine porte que dans la population générale (prématurité 2 % vs. 0,5 % et mort fœtale *in utero* 14 % vs. 6-10 % respectivement). Dans une de ces études évaluant 45 grossesses chez 24 femmes avec thrombose de la veine porte, 58 % des femmes accouchaient à terme d'un enfant vivant. Dans cette étude, toutes les fausses-couches spontanées survenaient avant la vingtième semaine de grossesse [2].

Syndrome de Budd-Chiari et grossesse

Chez environ 6 % des femmes une grossesse est en cours dans les 3 mois qui précède le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari [1]. La prévalence des femmes chez qui un syndrome de Budd-Chiari est découvert pendant la grossesse ou en post-partum est de 16 % et la plupart des syndromes de Budd-Chiari surviennent chez des femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques que la grossesse [1]. Les femmes avec un déficit en protéine S (diminué significativement en dehors de la grossesse) semblent être plus à risque de développer un syndrome de Budd-Chiari au cours de la grossesse. Les événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment après une grossesse compliquée (28 %), qu'après une grossesse non compliquée (3 %). Cela suggère qu'un facteur de risque commun pourrait être responsable à la fois de l'évolution péjorative de la grossesse et de la survenue de la thrombose. La grossesse semble donc être un facteur de risque pour le syndrome de Budd-Chiari chez des patientes présentant un état prothrombotique sous-jacent. La découverte d'un syndrome de Budd-Chiari pendant la grossesse ou le post-partum doit faire rechercher un autre facteur de risque de thrombose que la grossesse.

Les principales données concernant les risques maternels et fœtaux des grossesses chez les femmes avec un syndrome de Budd-Chiari sont issues de deux séries rétrospectives européennes incluant 40 grossesses chez 23 patientes [5, 6]. Dans ces études, toutes les patientes avaient une maladie compensée au moment de la conception, 29 patientes étaient traitées par héparine de bas poids moléculaire, 1 patiente par héparine non fractionnée. Concernant les risques maternels, aucun décès n'est survenu, 3 événements thrombotiques et 7 événements hémorragiques ont été observés. Il semble que la mutation du gène de la prothrombine soit associée à des complications au cours de la grossesse ou au voisinage de l'accouchement. Chez ces patientes, avant la 20^e semaine de grossesse, il a été observé 13 (33 %) fausses-couches. Après 20 semaines de grossesse, une mort fœtale *in utero* a été observée. Le taux de prématurité entre 32 et 36 semaines de grossesse était élevé mais aucune morbidité ou mortalité n'a été observée.

Au total, une prise en charge spécialisée et adaptée du syndrome de Budd-Chiari permet à un nombre croissant de femmes avec syndrome de Budd-Chiari d'envisager une grossesse et avoir un enfant en bonne santé sans compromettre l'évolution de leur maladie.

Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique

Les données concernant les complications des grossesses chez les patientes avec hypertension portale intrahépatique non cirrhotique sont issues d'une étude européenne qui a évalué 24 grossesses chez 16 patientes [7]. Au moment de la conception, le diagnostic était connu, la fonction hépatique était préservée et la majorité des patientes avaient une prophylaxie adaptée de l'hémorragie digestive, 4 au moyen d'un shunt porto-systémique intrahépatique. Chez ces patientes, le taux de fausses-couches était augmenté par rapport à la population générale mais proche de celui des femmes avec thrombose de la veine porte (environ 20 %). Il existait également une augmentation du taux de prématurité. Sur les 24 grossesses, 6 ont eu des complications en rapport avec l'hypertension portale : 2 majorations d'une ascite préexistante à la conception, 1 aggravation d'une hypertension

porto-pulmonaire également préexistante, 2 hémorragies digestives par rupture de varices et une thrombose porte. Contrairement aux femmes avec thrombose de la veine porte ou syndrome de Budd-Chiari, ces hémorragies sont survenues malgré une prophylaxie par traitement bêta-bloquant. Ainsi, une prophylaxie associant le traitement par bêta-bloquant et la ligature endoscopique systématique en pré-conceptionnel peut être discuté. Deux autres cas d'aggravation d'une hypertension artérielle portopulmonaire au cours de la grossesse chez ces malades ont été décrits. Ainsi, la recherche d'une dyspnée et la réalisation d'une échographie cardiaque systématique avant la conception semblent justifié. Chez ces patientes particulièrement à risque de thrombose porte, une échographie-doppler hépatique peut être réalisée à 3 mois et 6 mois du post-partum.

Autres troubles vasculaires du foie et grossesse

En cas de maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire, l'état hyper-hémodynamique existant au cours de la grossesse est un risque de décompensation de la maladie cardiaque. Quelques cas d'insuffisance cardiaque pendant la grossesse chez des patientes avec des malformations artério-veineuses hépatiques ont été rapportés.

Prise en charge des grossesses chez des patientes avec maladies vasculaires du foie

La consultation pré-conceptionnelle et le début de grossesse

La consultation préconceptionnelle a été proposée dans le schéma de suivi des grossesses depuis la disparition de l'examen prénuptial *de facto*, puisque plus d'une grossesse sur deux a lieu hors mariage en France. L'objectif est de définir au sein du couple la présence de pathologies chroniques, génétiques ou autres, ayant un retentissement potentiel sur la grossesse à venir. Ces pathologies chroniques peuvent avoir aussi une thérapeutique compromettant le bon développement fœtal.

Toutes les patientes traitées par anti-vitamines K (AVK) doivent être informées du risque de syndrome des anticoagulants (*Warfarin Fetal Syndrom*), qui survient dans 4 à 6 % des grossesses exposées à ce traitement. Ce syndrome associe des anomalies cérébrales (2 %) de type microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie des voies optiques et de la face [8]. Si la grossesse est diagnostiquée entre 6 et 9 SA (semaines d'aménorrhée) sous traitement, il faut surveiller échographiquement la croissance fœtale squelettique. En cas d'exposition après 9 SA, il convient d'informer le couple de ce risque, de le suivre dans le cadre d'une consultation de diagnostic anténatal avec la réalisation d'échographie et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale fœtale à la recherche des anomalies. En cas de désir de grossesse, il faut informer les patientes qu'un test de grossesse dès un retard de règles doit être réalisé. En cas de test positif, le traitement par AVK doit être immédiatement arrêté et remplacé par un traitement par héparine de bas poids moléculaires et ce, toujours avant la 6^e SA. En cas de cycles irréguliers, un remplacement des AVK par une héparine de bas poids moléculaires pré-conceptionnel peut être proposé.

Les anticoagulants oraux directs sont contre-indiqués pendant toute la grossesse et en cas d'allaitement, toute patiente en âge de procréer doit être informée, en cas de désir de grossesse de la nécessité d'un switch vers les AVK ou une héparine de bas poids moléculaire (HPBM).

En France, aucune héparine de bas poids moléculaire n'a d'autorisation de mise sur le marché, cependant le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes autorise l'utilisation de toutes les héparines de bas poids moléculaires en préventif et en curatif au cours de la grossesse et ce quel que soit le terme. Chez les patientes avec syndrome de Budd-Chiari, un traitement à dose curative est indiqué pendant la grossesse. Chez les

femmes avec thrombose de la veine porte, les pratiques sont le plus souvent guidées par les recommandations qui existent pour les femmes enceinte ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde [9]. Ainsi, pour les patientes avec thrombose de la veine porte traitées au long cours par anticoagulant un traitement à dose curative ou à au moins 75 % de la dose curative tout au long de la grossesse est indiqué. Pour les patientes habituellement non traitées par anticoagulant, un traitement à dose préventive pendant toute la grossesse doit être proposé. Pour les traitements à dose curative, le Lovenox[®] est administré en deux injections par jour espacées de 12 heures aux doses curatives. La nadroparine calcique (Fraxodi[®]) ou la tinzaparine (Innohep[®]) sont administrées en une injection par jour. La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée de façon systématique au cours de la grossesse, sauf en cas de situations particulières comme poids extrêmes, insuffisance rénale, et/ou de récurrence de thrombose. . . Le dosage de l'anti-Xa est à faire avec un bilan d'hémostase complet, en cas de maladie hépatique décompensée, d'insuffisance rénale, de trouble de l'hémostase, et son indication est avant tout la recherche d'une accumulation. De fait, il faut l'interpréter à l'aide d'un médecin de l'hémostase d'un centre de compétence. Il doit être réalisé après au moins 72 h de traitement, 4 h après une injection, le résultat est à interpréter en fonction de l'HBPM utilisée. À ces mesures de prévention du risque thromboembolique s'associe une contention veineuse de type 2.

Pour les patientes traitées par aspirine, il convient de discuter son maintien au cas par cas, à sa posologie la plus faible possible pendant la grossesse, soit maximum 160 mg/j. Les antécédents obstétricaux pouvant justifier cette prescription sont : plus de trois fausses couches spontanées, prééclampsie < 34 SA et/ou un retard de croissance intra-utérin < 5^e percentile dont l'origine vasculaire est probable (accord professionnel). Dans ces situations, l'aspirine doit être prise le soir ou au moins 8 heures après le réveil (grade B), avant 16 SA, à la dose de 100 à 160 mg/jour (grade A). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a rappelé récemment aux prescripteurs que l'aspirine prescrit à plus de 500 mg/j chez les patientes enceintes de six mois et plus est formellement contre-indiquée.

Les patientes ayant un traitement par avlocardyl 160 mg/j peuvent le poursuivre tout au long de la grossesse. Ce traitement traversant le placenta, un monitoring de l'enfant dès la naissance est nécessaire pour surveiller sa fréquence cardiaque et sa glycémie.

Pour les patientes traitées par l'hydroxycarbamide (hydroxyurée, Hydrea[®]) dans un contexte de thrombocytémie essentielle, il convient de l'arrêter dès le projet de grossesse évoqué et seulement si la maladie initiale est stabilisée. En effet, l'hydroxycarbamide est tératogène pour plusieurs espèces animales. Pour le conjoint, l'hydroxycarbamide est aussi source d'anomalies des paramètres spermatiques et il paraît justifier d'attendre trois mois sans traitement, soit un cycle de spermatogenèse, pour envisager une conception.

En cas d'incertitude et pour tous les autres traitements, une concertation du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, <https://lecrat.fr/>) permettra de s'assurer de l'absence de tératogénéicité des traitements en cours.

Cette consultation permet chez les patientes présentant une hypertension portale de proposer de façon systématique et avant la conception, une endoscopie digestive haute pour le dépistage et le traitement des varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires. La consultation pré-conceptionnelle permet enfin de demander les premiers examens du suivi habituel propre à la grossesse : sérologies de la toxoplasmose, de la rubéole, virus de l'immunodéficience humaine (VIH) proposé, carte de groupe et Rhésus du site d'accouchement et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). À l'issue de cette dernière, l'hépatologue ou le gynécologue-obstétricien, remettent à la patiente une ordonnance d'acide folique (spécifaldine, 0,4 mg/j, 3 mois renouvelables) en prévention du risque de non-fermeture du tube neural.

Le suivi obstétrical

Les patientes doivent être suivies dans une maternité adaptée, idéalement dans une structure présentant un service d'hépatologie, une consultation d'hémostase, un accès à la transfusion et un pédiatre sur place.

Les patientes doivent être vues en consultation mensuellement par l'obstétricien. Celui-ci s'assure du bon déroulement de la grossesse, recherche des signes de prééclampsie ou de HELLP syndrome, et vérifie l'absence de survenue de complications, spécialement thromboembolique.

Les patientes doivent être vues en consultation une fois par trimestre par l'hépatologue. Si le dépistage de varices œsophagiennes n'a pu être réalisé en pré-conceptionnel, il est habituellement recommandé par la plupart des auteurs de réaliser une endoscopie digestive haute, avec ligatures élastiques de varices œsophagiennes en cas de grosses varices et/ou signes rouges au cours du second trimestre. Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique dans ce contexte, il semble acceptable de proposer la même prise en charge de l'hémorragie digestive par rupture de varices chez les patientes avec maladies vasculaires et enceintes que les patients avec cirrhose. L'octréotide a été étudié au cours de grossesse chez des patientes avec des maladies endocriniennes et entre dans la catégorie B de la *Food and Drug Administration* (aucun risque dans les études animales, risque inconnu chez l'homme). Chez les patientes avec maladies vasculaires hépatiques aucune recommandation ne peut être faite concernant l'indication et la faisabilité d'un shunt intrahépatique porto-systémique par voie trans-jugulaire au cours de la grossesse.

Une surveillance mensuelle de l'hémostase ainsi qu'une consultation avec un spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase une fois par trimestre paraissent justifiées. Certaines patientes présentant un hypersplénisme ont dès le début de la grossesse une thrombopénie inférieure à 150 plaquettes G/L. Dans ce cas, il faut rechercher des manifestations hémorragiques et en particulier des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragie) et des ecchymoses aux injections d'héparine de bas poids moléculaire. Cette thrombopénie peut aggraver la thrombopénie gestationnelle qui concerne 5 à 8 % des patientes, mais habituellement ne touche pas la fonction plaquettaire. La présence de métrorragies dans cette situation fera rechercher en fonction de l'avancement de la grossesse un décollement placentaire au premier trimestre, cédant le plus souvent spontanément et un placenta praevia pour les deuxième et troisième trimestres.

La consultation d'anesthésie sera à prévoir au début du troisième trimestre. Elle a pour objectif d'informer la patiente sur les possibilités de l'analgésie obstétricale locorégionale et de ses alternatives en cas de contre-indication du fait d'une injection d'héparine de bas poids moléculaire de moins de 12 heures ou d'une thrombopénie inférieure à 80 000/mL.

Travail et accouchement

Il est habituellement considéré que l'augmentation de la pression intra-abdominale pendant la phase active du travail pourrait augmenter le risque de rupture de varices œsophagiennes. Cependant il existe très peu de cas rapportés d'hémorragie digestive sur rupture de varices liés à l'accouchement. De plus, parmi des séries récentes de grossesse chez des femmes avec maladies vasculaires du foie, trois cas d'hémorragie digestive par rupture de varices ont été rapportés sur 95 grossesses, et aucune n'est survenue au moment de l'accouchement [1].

Les risques théoriques de l'accouchement par voie vaginale doivent être pondérés avec ceux associés à la césarienne : 1) la césarienne est un facteur de risque d'événement thromboembolique en post-partum comparativement à l'accouchement par voie vaginale 2) il existe un risque d'hémorragie en rapport avec la lésion directe de collatérales pariétales porto-systémiques 3) il existe un risque de décompensation ascitique post-opératoire. Ainsi, en l'absence de contre-indication obstétricale (placenta recouvrant le col de l'utérus, utérus bicatriciel ou plus), il est possible de proposer aux patientes la possibilité d'accoucher par les voies naturelles. Dans ce but, elles sont adressées une fois par semaine aux explorations fonctionnelles à partir de 36 semaines d'aménorrhée pour juger de l'état de maturation cervicale utérine selon le score de Bishop [10] (*tableau 1*), surveiller la tension artérielle, le bien-être foetal et l'absence de manifestations thrombotiques. Pour un score de Bishop supérieur ou égal à 7, les

conditions locales cervicales utérines étant alors favorables, un déclenchement artificiel du travail peut être proposé, en accord avec la patiente.

Tableau 1. Score de Bishop.

Paramètres	0	1	2	3
Dilatation du col utérin	fermé	1-2 cm	3-4 cm	≥ 5
Effacement du col utérin	0-30 %	40-50 %	60-70 %	> 80 %
Consistance du col utérin	ferme	moyenne	molle	
Position du col utérin	postérieure	centrale	antérieure	
Positionnement de la présentation fœtale par rapport aux épines sciatiques	Mobile (3 cm au-dessus)	Amorcée (2 cm au-dessus)	Fixée (< 1 cm au-dessus)	Engagé (1-2 cm au-dessous)

Actuellement la plupart des auteurs recommandent un accouchement par voie vaginale avec une analgésie adaptée et une assistance active par forceps ou ventouse pour réduire les efforts de poussée de la parturiente pendant la phase active du travail si besoin et dans tous les cas ne pas dépasser trente minutes d'efforts expulsifs. Une analgésie par péridurale est possible en l'absence des contre-indications suivantes : taux de plaquettes inférieur à 80 G/L, une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive de moins de 12 heures, une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose curative de moins de 24 h. En cas de contre-indications à une analgésie par péridurale, l'administration de narcotiques à action courte peut être proposée.

Dans le cadre d'une césarienne programmée, cette dernière sera organisée à partir de 39 SA. Pour une césarienne dans ce contexte, un taux minimum de plaquettes de 50 G/L est proposé. Les mesures récentes de réhabilitation précoce par injection prophylactique de carbétocine (Pabal[®]) à la place de l'oxytocine à la naissance de l'enfant permettent un lever précoce prévenant le risque thromboembolique.

Post-partum

Le post-partum est une situation à risque thromboembolique. En effet le risque de thrombose veineuse profonde est multiplié par 21 à terme et lors de la première semaine du post-partum et multiplié par 3,8 pendant les 4 à 6 semaines du post-partum [11]. De plus, les patientes suivies pour une thrombose veineuse porte ou un syndrome de Budd-Chiari présentent le plus souvent une pathologie thromboembolique sous-jacente. L'objectif est donc d'assurer rapidement une reprise efficace de la prévention thromboembolique, en prenant en compte le risque hémorragique. En cas de thrombose de la veine porte ou de syndrome de Budd-Chiari, dans le post-partum, l'anticoagulation doit être reprise, dès que les conditions obstétricales le permettent, pour une durée minimum d'au moins 6 semaines. En cas de thrombose de la veine porte il faut discuter la poursuite du traitement après les 6 semaines, dans un centre de compétence en réunion multidisciplinaire (hémostasiens/hépatologues/obstétricien). En cas de syndrome de Budd-Chiari les anticoagulants sont poursuivis dans la majorité des cas au long cours. La contention veineuse sera également poursuivie pendant 6 semaines. En cas d'allaitement, le fluindione (Previscan[®]) est contre-indiqué. La warfarine (Coumadine[®]) est l'anticoagulant oral indiqué en cas d'allaitement. Dans le post-partum, l'utilisation des contraceptifs oraux œstrogène-dérivés est contre-indiquée puisqu'ils sont associés à un risque augmenté de syndrome de Budd-Chiari et probablement de thrombose de la veine porte [12]. Une contraception par préservatifs semble initialement indiquée. Une contraception par dispositif intra-utérin au levonorgestrel (Mirena[®], Jaydess[®]) lors de la visite du post-partum est une option à discuter avec la patiente. ■

Recommandations

- Informer des risques de complications maternelles et fœtales de la grossesse et de la maladie vasculaire hépatique.
- Ne pas déconseiller une grossesse au cours du syndrome de Budd-Chiari, de la thrombose de la veine porte et de la maladie vasculaire porto-sinusoidale si la maladie hépatique est prise en charge et contrôlée.
- En cas de traitement anticoagulant, informer la patiente des risques inhérents à son traitement et de la conduite à tenir en cas de grossesse. Les anti-vitamines K sont contre-indiqués à partir de la 6^e semaine d'aménorrhée et les anticoagulants oraux directs pendant toute la grossesse.
- Évaluer la posologie du traitement anticoagulant par HBPM, en fonction du risque hémorragique et du risque thrombotique, si possible en concertation entre l'hépatologue, l'obstétricien et le spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase. Toujours mettre en place une contention élastique.
- Mettre en place un suivi conjoint entre l'hépatologue, l'obstétricien, le spécialiste de la maladie causale et le spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase dès le souhait de grossesse, tout au long de la grossesse et le post-partum.
- Réévaluer et adapter à partir du deuxième trimestre de la grossesse, la prophylaxie des hémorragies digestives de l'hypertension portale, si le suivi n'a pas été fait avant la grossesse.
- Organiser l'accouchement dans une maternité ayant un pédiatre sur place, un plateau technique adapté, un accès à la transfusion et en lien avec le centre de compétence.
- Privilégier l'accouchement par voie basse, même en cas d'hypertension portale. Réserver les césariennes aux indications obstétricales.
- En cas de thrombose de la veine porte ou de syndrome de Budd-Chiari, dans le post-partum, reprendre l'anticoagulation, dès que les conditions obstétricales le permettent, pour une durée minimum d'au moins 6 semaines. En cas de thrombose de la veine porte, discuter la poursuite du traitement après les 6 semaines, dans un centre de compétence en réunion multidisciplinaire. En cas de syndrome de Budd-Chiari poursuivre, l'anticoagulation au long cours chez la majorité des patients.

Références

1. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, et al. Pregnancy and Vascular Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015 ; 5 (1) : 41-50.
2. Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE, et al. Pregnancy in women with portal vein thrombosis : results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1214-1219.
3. Aggarwal N, Chopra S, Raveendran A, et al. Extra hepatic portal vein obstruction and pregnancy outcome : largest reported experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 ; 37 : 575-580.
4. Mandal D, Dattaray C, Sarkar R, et al. Is pregnancy safe with extrahepatic portal vein obstruction? An analysis. *Singapore Med J* 2012 ; 53 : 676-680.
5. Rautou P-E, Angermayr B, Garcia-Pagan J-C, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome : maternal and fetal outcomes. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 47-54.
6. Khan F, Rowe I, Martin B, et al. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2017 28 ; 9 (21) : 945-952.
7. Andrade ILC 2017
8. Mehndiratta S, Suneja A, Gupta B, et al. Fetotoxicity of warfarin anticoagulation. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 282 (3) : 335-337.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium : acute management. In : *Green-Top Guideline No.37b*. London : RCOG ; 2015.
10. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964 ; 24 : 266-268.
11. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidgaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011 ; 106 (2) : 304-9.
12. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : results of a case-control study. *Blood* 2000 ; 96 : 2364-2368.

A. Plessier¹, E. Le Beux², C. Brault³

¹ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

² Filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (Filfoie)

Rellecteurs :

D. Debray³, I. Ollivier-Hourmand⁴,

D. Dutheil⁵, C. Bureau⁶

³ Service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

⁴ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Caen

⁵ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁶ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Prise en charge de l'enfant à l'adulte : démarches médico-sociales et administratives

Recours aux associations de patients

Il est important d'informer les malades de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic. Toutefois, la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix du patient.

Ces associations sont des partenaires importants des Centres de Référence et de Compétence et jouent un rôle non négligeable dans le parcours de santé du patient. Elles contribuent à l'accompagnement des malades et de leurs familles en leur apportant des informations sur la pathologie et sa prise en charge, et en luttant contre l'isolement. Elles favorisent les échanges entre les personnes malades et/ou leur famille et apportent un soutien et une aide morale.

Dans un objectif d'amélioration de la prise en charge globale, les associations renforcent les liens entre les patients et le corps médical, et contribuent à la recherche médicale en soutenant et en participant au financement d'études.

La transition entre le service pédiatrique et le service adulte

La transition est un processus visant le passage du service pédiatrique vers un service pour adultes, en permettant aux adolescents et aux jeunes adultes d'être préparés à prendre en charge leur vie et leur santé à l'âge adulte.

Un groupe de travail de la filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (Filfoie) a émis des recommandations et propose des outils visant à optimiser la prise en charge de ces jeunes patients à trois moments-clés de ce processus de transition (*figure 1*) [1].

La préparation au transfert

À partir de 12/13 ans, la préparation au transfert doit débuter en :

- informant le patient des conditions de ce transfert,
- adaptant les consultations en vue de l'autonomisation progressive du patient à l'aide de supports visant à vérifier :
 - les connaissances du jeune patient sur sa maladie et ses traitements,
 - et la compréhension des parents.
- Impliquant le spécialiste adulte et le médecin généraliste dans la prise en charge, 1 an avant le transfert.
- Idéalement, des consultations conjointes avec le spécialiste adulte ou alternées selon les ressources et les contraintes locales sont recommandées pendant cette période.

• Le transfert

Le transfert est le point exact dans le temps où la responsabilité des soins du patient passe aux médecins du service « adultes ».

Aucun critère d'âge strict n'est établi, la flexibilité et l'adaptabilité sont essentielles. Le transfert doit se dérouler en période de stabilité clinique, psychologique et sociale, vers 16-20 ans.

En prévision de la première consultation de transfert :

- le spécialiste pédiatre doit adresser au spécialiste « adultes » et au médecin généraliste une synthèse des éléments médicaux importants.
- Il est recommandé que l'équipe pédiatrique prenne contact avec l'équipe « adultes » pour organiser le suivi.
- L'équipe « adultes » doit prévoir le rendez-vous avec le jeune et confirmer la date à ce dernier et à l'équipe pédiatrique.

• L'accueil et le suivi en service adulte

Idéalement, l'accueil du jeune et de ses parents devrait se faire dans un espace dédié ou aménagé.

Lors de la première consultation, il est recommandé de prévoir :

- un temps pour présenter l'équipe soignante,
- un temps parents/jeune et un temps uniquement avec le jeune.

Une fois la responsabilité médicale transférée au service adulte, il est important que le spécialiste pédiatre continue à recevoir des nouvelles et surtout qu'il soit informé des difficultés de suivi afin de recontacter le jeune si besoin pour éviter les ruptures.

De même, le médecin généraliste doit faire partie intégrante du parcours de santé du patient et doit être en copie des comptes-rendus.

La prise en charge des comorbidités et l'éducation thérapeutique du patient (ETP)

La prise en charge des comorbidités

Dépister et prendre en charge les comorbidités (diabète, hypertension artérielle (HTA), surpoids, tabac. . .). En particulier, proposer la prise en charge par une diététicienne, un addictologue, une psychologue, si adapté.

L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient est une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage portant sur la pathologie et ses conséquences ou encore sur les traitements et les éventuels effets indésirables. Il s'agit d'accompagner le patient dans l'acquisition de compétences contribuant à l'amélioration de sa santé et de sa qualité de vie.

Les maladies vasculaires rares du foie sont des pathologies qui peuvent faire partie, dans l'idéal, d'une prise en charge dans un programme d'éducation thérapeutique.

L'adaptation du traitement anticoagulant au cours des maladies vasculaires du foie, en particulier en cas d'insuffisance hépatique, peut être complexe et l'approche multidisciplinaire est souhaitable. Dans certaines situations, il est possible de s'adresser à une clinique des anticoagulants, qui peut gérer à distance la prise en charge.

Toutefois, ces dispositifs n'existent pas partout et il est nécessaire de se renseigner auprès de son médecin spécialiste.

L'infirmière de coordination

Si possible, le recours à une infirmière de coordination doit être réalisé. Dans la mesure où il s'agit de maladies multifactorielles, le rôle de l'infirmière de coordination est primordial et ce poste devrait être développé dans les maladies rares vasculaires du foie.

La prise en charge psychologique et sociale

La prise en charge psychologique

Le patient et sa famille doivent pouvoir bénéficier d'un accès à un suivi psychologique dès l'annonce de la maladie en complémentarité avec la relation médecin-patient. Renseignez-vous auprès des Centres de Références ou de Compétences où vous êtes suivi.

La prise en charge sociale

• Généralités

La prise en charge sociale fait partie intégrante du parcours de soin. Une évaluation des besoins spécifiques peut être réalisée avec l'aide d'une assistante sociale.

La prise en charge sociale pourra comprendre par exemple :

- Une demande d'Affection de Longue Durée réalisée par le médecin généraliste ou spécialiste selon la situation. Elle permet une dispense d'avance des frais avec une prise en charge à 100 % du tarif remboursé par la sécurité sociale [2].
- Une demande d'évaluation pour l'attribution d'une aide (allocation d'éducation de l'enfant handicapé, allocation adulte handicapé, reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, carte de mobilité inclusion) auprès de la maison départementale des personnes handicapées, selon les besoins de la personne (MDPH) [3].
- Une demande d'allocation journalière de présence parentale [4].
- Une évaluation des droits en cas de nécessité d'arrêt de maladie.

En cas d'encéphalopathie ou d'impacts importants sur la qualité de vie (fatigue invalidante, prurit, etc.), une attention particulière de la part des médecins spécialistes doit être portée sur la prise en charge sociale et notamment sur la rédaction des certificats médicaux pour le dossier MDPH. Il est important de bien indiquer les conséquences sur la vie du patient : fatigue invalidante, trouble de l'attention et de la concentration, prurit (et ses conséquences)...

• La scolarité

Scolarité à l'école

Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place. Ce document écrit précise les adaptations à apporter à la vie de l'enfant (crèche, école, collège, lycée, centre de loisirs). Le PAI est élaboré à la demande de la famille, ou, avec son accord et sa participation, par le directeur d'école ou le chef d'établissement [5].

Toutefois, certaines adaptations peuvent être mises en place sans passer par un PAI. Pour établir les adaptations, il est important de prendre en compte la maladie, les contre-indications et les conséquences liées ou non à une encéphalopathie ou une greffe (fatigue invalidante, trouble de l'attention et de la concentration, prurit, douleur, etc.). Les adaptations à prévoir sont :

- Le tiers-temps pour les examens (également en étude supérieure).
- Une dérogation pour certaines pratiques sportives, notamment pour les sports de combat et les sports à risque chez les patients sous anticoagulants.
- Un casier pour les livres (soulager l'enfant des charges lourdes).
- La prise de médicaments et les médicaments interdits.
- L'alimentation.

L'école à domicile ou à l'hôpital

Dans le cas où le patient est scolarisé à domicile ou à l'hôpital, il existe des dispositifs agréés pour éviter la rupture scolaire :

- Le service d'assistance pédagogique à domicile (SAPAD) : assure une prise en charge pédagogique au domicile ou sur le lieu d'hospitalisation de l'enfant atteint de troubles de la santé ou accidentés.
- Le centre national d'enseignement à distance (CNED) : assure l'enseignement primaire, secondaire et supérieur, à distance, généralement après une intervention du SAPAD lorsque la rupture de scolarité se prolonge.

Il existe également des dispositifs régionaux ou locaux agréés par l'éducation nationale comme l'école à l'hôpital en Ile-de-France et l'ESEM à Lyon qui accompagnent les jeunes dans la poursuite de leurs études à l'hôpital. Pour les connaître, se renseigner auprès de sa Direction des services départementaux de l'Éducation nationale (DSDEN).

• La vie professionnelle

Selon le régime dont dépend le salarié (fonction publique, secteur privé, libéral, etc.), il existe des possibilités de revenu pendant l'arrêt maladie, sous certaines conditions.

Pour les fonctionnaires bénéficiant d'un congé de longue maladie, ce congé peut être fractionné ce qui permet de maintenir une activité professionnelle tout en conciliant les soins [6].

Pour la reprise de la vie professionnelle, un **temps partiel thérapeutique** peut être mis en place lorsque le salarié ne peut pas reprendre son travail à temps plein alors que la reprise d'une activité pourrait contribuer au rétablissement de la personne. Ce dispositif permet un aménagement du temps de travail en jours et en heures. C'est le médecin traitant (généraliste ou spécialiste) qui en fait la demande auprès du médecin conseil de l'assurance-maladie.

Dans toutes les situations, le **médecin du travail** doit évaluer l'aptitude ou non au poste de travail et, selon les besoins, préconiser les restrictions médicales, les aménagements de poste, etc.

Plus spécifiquement, en cas d'encéphalopathie ou d'impacts importants sur la qualité de vie (fatigue invalidante, prurit, douleur), il est recommandé aux médecins d'informer les patients de l'existence de la **reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé** (RQTH).

Elle peut être demandée auprès d'organismes tels que :

- l'Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des handicapés (AGEFIPH) et le Fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP) qui apportent respectivement un appui aux employeurs privés et publics à remplir leurs engagements et à mettre en œuvre une politique d'inclusion professionnelle notamment en finançant la réalisation d'action favorisant l'insertion professionnelle.
- Le Service d'aide pour le maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés (SAMETH) qui aide les employeurs et les personnes ayant la RQTH à trouver une solution sur-mesure de maintien dans l'entreprise quand apparaît une inadéquation entre le handicap et le poste de travail.
- Cap emploi : qui propose un accompagnement dans la recherche d'emploi.

Lors de la rédaction du certificat médical pour la MPDH, il est important que le médecin spécialiste argumente l'intérêt de ce dispositif pour le patient : fatigabilité invalidante, trouble de la concentration et de l'attention, inversion du cycle nyctéméral, prurit (et ses conséquences)...

• Dossier MDPH :

- Les coordonnées de la MDPH de votre département : http://www.mdph.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101
- Formulaire pour toute demande à la MDPH (cerfa 15692*01)
- Notice explicative (cerfa 51299*01)
- Certificat médical pour toute demande à la MDPH (cerfa 15695*01)
- Notice explicative pour le certificat (cerfa 52154*01)

• Les assurances et prêts

L'obtention d'un prêt nécessite la souscription à une assurance emprunteur, qui peut être compliquée à obtenir pour les personnes atteintes d'une maladie chronique ou d'un handicap. La convention « S'assurer et emprunter avec un risque de santé aggravé » (AERAS) a été créée afin de faciliter l'accès à un prêt. S'il n'est pas possible d'obtenir une assurance aux conditions habituelles, l'établissement de crédit doit proposer une convention AERAS, sous certaines conditions [7] :

Pour les prêts immobiliers et professionnels :

- Avoir moins de 70 ans à la fin du remboursement du prêt.
- Faire un emprunt d'un montant maximum de 320 000 € (emprunt accordé en fonction de la solvabilité de la personne).

Pour les crédits à la consommation :

- Avoir maximum 50 ans.
- Avoir une durée de crédit inférieure ou égale à 4 ans.
- Le montant cumulé des crédits à la consommation ne doit pas dépasser au total 17 000 €.
- Signer une déclaration sur l'honneur de non cumul de prêts au-delà du plafond de 17 000 €.

Dans le cadre de l'application de cette convention, une commission de médiation traite les réclamations des particuliers : Commission de médiation AERAS - 61 rue Taitbout 75009 Paris.

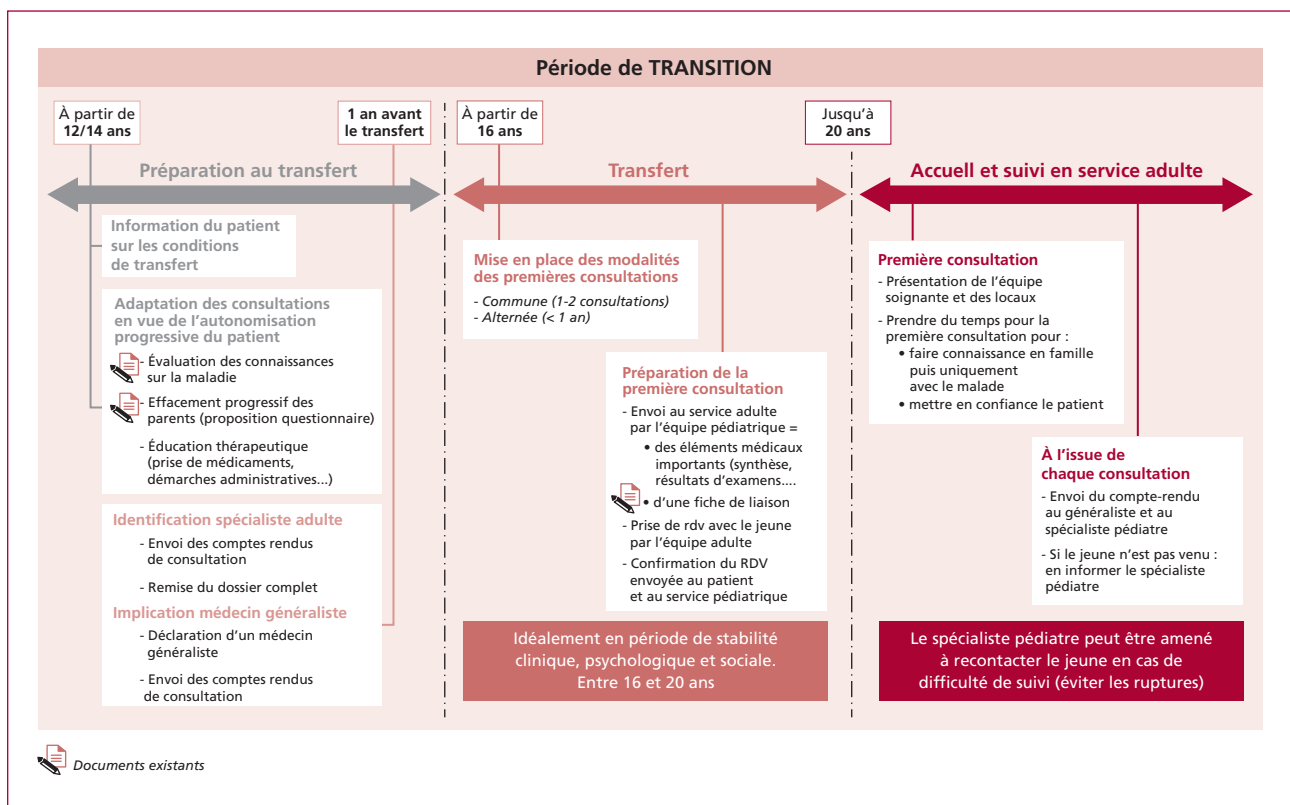


Figure 1. Recommandation du groupe de travail de la filière Filfoie sur la transition et le transfert de la responsabilité médicale (<https://www.filfoie.com/wp-content/uploads/2017/11/referentiel-Filfoie-2017.pdf>).

Références

1. Debray D, Gorla O, Habes D, Antonini T, Lacaille F, Girard M, et al. Recommandations visant à optimiser la prise en charge médicale globale des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte. Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2016.
2. Prise en charge d'une affection de longue durée (ALD) par l'Assurance maladie. Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34068>
3. Formulaire de demande(s) de prestations liées au handicap. Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>
4. Allocation journalière de présence parentale (AJPP). Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F15132>
5. PAI : Projet d'Accueil Individualisé. Ecole supérieure de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche (ESEN). <http://www.esen.education.fr/?id=79&a=84&cHash=e800bc08c1>
6. Congé de longue maladie. Le portail de la fonction publique. <https://www.fonction-publique.gouv.fr/conge-de-longue-maladie>
7. AERAS : les points clés. AERAS Info. <http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil/aeras-en-pratique/les-points-cles.html>

- **Centre de référence des maladies vasculaires du foie – site coordonnateur**

APHP - Hôpital Beaujon : centre de référence des maladies vasculaires du foie

Service d'hépatologie - 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 CLICHY CEDEX
Secrétariat : Mme De Brémand - 01 40 87 55 97 - valerie.debremand@aphp.fr
Infirmière coordinatrice : Mme Anaïs Guinet - 01 40 87 51 60
Email : crmvf.foie.bjn@aphp.fr
Coordonnateur : Dr Aurélie Plessier

- **Centre de référence - site constitutif**

**Centre d'hépatologie pédiatrique
APHP – Hôpital Bicêtre**

Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques,
78 rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN BICETRE
Tél : 01 45 21 37 90
Coordonnateur : Pr Emmanuel Gonzales

- **Centres de compétence des maladies vasculaires du foie**

**Centre d'hépatologie pédiatrique
APHP - Hôpital Necker-Enfants malades**

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique, Service de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques
149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15
Tél : 01 44 49 25 88
Responsable : Pr Dominique Debray

**Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte
Caen**

Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie adulte

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre
Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9
Tél : 02 31 06 45 44
Responsable : Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

Hépatologie pédiatrique

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre
Service Pédiatrie médicale
Avenue de la côte de nacre 14033 CAEN cedex 9
Tél : 02 31 27 25 94
Responsable : Dr Claire Dupont

Lyon

Responsable : Pr Jérôme Dumortier

Hépatologie adulte

Hôpital Edouard Herriot
Service d'hépatologie gastro-entérologie
5 Place d'Arsonval, 69003 LYON
Tél : 04 72 11 01 46
Responsable : Pr Jérôme Dumortier

Hépatologie pédiatrique

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant
Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,
59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex
Tél : 04 27 85 59 78
Responsable : Pr Alain Lachaux

Rennes

Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

Hépatologie adulte

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou
Service des maladies du foie
2 rue Henri le Guilloux 35033 RENNES cedex 9
Tél : 02 99 28 43 21
Responsable : Dr Pauline Houssel-Debry

Hépatologie pédiatrique

CHU Rennes - Hôpital Sud
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES
Tél : 02 99 26 67 33
Responsable : Dr Alain Dabadie

Rouen

Responsable : Dr Odile Gorja

Hépatologie adulte

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service d'hépatogastro-entérologie
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex
Tél : 02 32 88 82 60
Responsable : Dr Odile Gorja

Hépatologie pédiatrique

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service de Gastroentérologie pédiatrique
1 rue de Germont 76031 ROUEN cedex
Tél : 02 32 88 06 18
Responsable : Dr Clémentine Dumant

Toulouse

Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie adulte

CHU Toulouse – Hôpital Purpan
Service de gastro-entérologie et hépatologie
Place du Docteur Baylac, TSA 40031 - 31059
TOULOUSE cedex
Tél : 05 61 77 22 63
Responsable : Pr Christophe Bureau

Hépatologie pédiatrique

CHU Toulouse - Hôpital des enfants
Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition
pédiatriques, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059
TOULOUSE cedex
Tél : 05 34 55 85 66
Responsable : Dr Pierre Broué

Centres d'hépatologie adulte

CHU Amiens – Hôpital Nord

Service d'hépatogastroentérologie
1 place Victor Pauchet 80054 AMIENS cedex 1
Tél : 03 22 08 80 00
Responsable : Pr Eric Nguyen-Khac

CHU Angers

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive
4 rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9
Tél : 02 41 35 31 41
Responsable : Dr Frédéric Oberti

CHU Besançon – Hôpital Jean Minjot

Service d'hépatologie
3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON
Tél : 03 81 66 80 20
Responsable : Dr Jean-Paul Cervoni

CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
Avenue Magellan 33600 PESSAC
Tél : 05 57 65 64 39
Responsable : Pr Victor de Lédinghen

CHU Brest

Service d'hépatologie gastro-entérologie
Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex
Tél : 02 98 34 71 52
Responsable : Pr Jean-Baptiste Nousbaum

CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing

Service de médecine digestive et hépato-biliaire
1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND cedex 1
Tél : 04 73 75 07 50
Responsable : Pr Armand Abergel

APHP – Hôpital Henri Mondor

Service d'hépatologie
51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRETEIL cedex
Tél : 01 49 81 23 57
Responsable : Pr Ariane Mallat

CHU Dijon – Hôpital du Bocage

Service d'hépatogastro-entérologie
14 rue Paul Gaffarel, 21079 DIJON
Tél : 03 80 29 37 50
Responsable : Dr Anne Minello

CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon

Service d'hépatogastro-entérologie
Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche
Adresse postale : CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9
Tél : 04 76 76 54 50
Responsable : Pr Vincent Leroy

CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez

Service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition
Rue Michel Polonovski 59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 61 26
Responsable : Dr Sébastien Dharancy

CHU Limoges – Hôpital Dupuytren

Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition
2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES cedex
Tél : 05 55 05 66 32
Responsable r : Dr Marilyn Debette Gratien

CHU Marseille – Hôpital de la Timone

Service d'hépatogastro-entérologie
264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 5
Tél : 04 91 38 89 04
Responsable: Pr Danielle Botta-Fridlund

CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi

Service hépatogastro-entérologie
80 avenue Augustin Fliche 34090 MONTPELLIER cedex
Tél : 04 67 33 70 61
Responsable : Pr Georges-Philippe Pageaux

CHU Nantes - Hôtel Dieu

Service hépatogastro-entérologie, cancérologie digestive
et assistance nutritionnelle
1 Place Alexis-Ricordeau, 44093 NANTES cedex 1
Tél : 02 40 08 31 51
Responsable : Dr Isabelle Archambeaud

CHU Nice – Hôpital de l'Archet

Service d'hépatologie
151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 NICE cedex 2
Tél : 04 92 03 66 00
Responsable : Dr Rodolphe Anty

CHR Orléans – Nouvel hôpital d'Orléans

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive
14, avenue de l'hôpital, 45067 ORLEANS
Tél : 02 38 51 47 04
Responsable : Dr Pascal Potier

APHP – Hôpital Cochin

Service d'hépatologie
27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 PARIS cedex 14
Tél : 01 58 41 42 43
Responsable: Pr Philippe Sogni

APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière

Service d'hépatogastro-entérologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS
Tél : 01 42 17 76 22
Responsable : Pr Dominique Thabut et Dr Marika Rudler

APHP – Hôpital Saint-Louis

Centre d'Investigations Cliniques
1 avenue Claude Vellefaux, 75475 PARIS cedex 10
Tél : 01 42 49 91 40
Responsable: Pr Jean-Jacques Kiladjian

CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie

Service d'hépatogastro-entérologie et assistance nutritive
2 rue de la Milétrie CS 90577 - 86021 POITIERS cedex
Tél : 05 49 44 44 38
Responsable : Pr Christine Silvain

CHU Reims – Hôpital Robert Debré

Service gastro-entérologie et hépatologie
Avenue du Général Koenig 51092 REIMS Cedex
Tél : 03 26 78 71 70
Responsable : Dr Alexandra Heurgué

CHRU Strasbourg – Hôpital Civil

Service d'hépatologie
1 place de l'hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex
Tél : 03 88 11 67 68
Responsable : Pr François Habersetzer

Centre hospitalier de Polynésie française

Service de gastro entérologie
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE
Adresse postale : Centre hospitalier de Polynésie française BP 1640 PAPEETE -
98 713 TAHITI - POLYNESIE FRANCAISE
Tél : +689 40 48 62 95
Responsable : Dr Bertrand Condat

CHRU Tours

Service hépatogastro-onco-entérologie
2 boulevard Tonnellé 37032 TOURS cedex
Tél : 02 47 47 59 00
Responsable: Dr Hélène Barraud

APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse

Centre hépato-biliaire
12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804
VILLEJUIF Cedex
Tél : 01 45 59 33 36
Responsable : Dr Audrey Coilly

• Associations de patients**Association des Malades des Vaisseaux du Foie (AMVF)**

Courrier : Hôpital Beaujon - Service d'Hépatologie
100 boulevard du Général Leclerc 92118 CLICHY cedex
Mail : contact@amvf.asso.fr
Président : M. Stéphane Coutin

Association Maladies Foie Enfants (AMFE)

27, rue Edgar Quinet 92240 MALAKOFF
Mail : contact@amfe.fr
Présidente : Mme Camille Théron-Charles

Fédération Nationale des Malades et Transplantés Hépatiques (Transhepat)

6 rue de l'Aubrac - 75012 PARIS
Mail : transhepat@aol.com
Président : M. André Le Tutour

Numéro supplément – Recommandations AFEF 2018

Premières recommandations francophones des maladies vasculaires du foie,
coordonnées par Christophe Bureau, Secrétaire général de l'AFEF,
Aurélié Plessier, responsable du Centre national de référence des maladies vasculaires du foie
et Emilie Le Beux, chargée de mission de la filière de santé maladies rares du foie
de l'adulte et de l'enfant (FILFOIE).

Liste des relecteurs

Dr Aurélié Plessier, service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et coordinateur du centre de référence des maladies vasculaires du foie

Pr Christophe Bureau, service d'hépatogastro-entérologie, CHU Toulouse

Pr Jean-Jacques Kiladjian, Centre d'Investigations Cliniques, APHP Hôpital Saint-Louis

Pr Dominique Valla, service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

Dr Bertrand Condat, service d'hépatologie, Centre hospitalier de Polynésie française

Dr Claire Francoz, service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Beaujon

Dr Odile Gorla, service d'hépatogastro-entérologie, CHU Rouen

Pr Christine Silvain, service d'hépatogastro-entérologie, CHU Poitiers

Dr Marie Robin, service d'hématologie, APHP Hôpital Saint-Louis

Dr Emmanuelle de Raucourt, service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

Dr Elisabetta Buscarini, gastro-entérologie et coordinateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, Créma (Italie)

Dr Jean-Paul Cervoni, service d'hépatologie, CHU Besançon

Dr Sophie Dupuis Girod, service de génétique et coordinateur du centre de référence maladie de Rendu-Osler, HCL-Hôpital Femme Mère Enfant

Pr David Saadoun, Médecine interne, APHP Hôpital la Pitié-Salpêtrière

Dr Oanez Ackermann, service d'hépatologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

Dr Muriel Girard, service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

Pr Dominique Debray, service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

Dr Laurent Savale, service de pneumologie, APHP Hôpital Bicêtre

Dr Sophie Hillaire, service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

Pr Régis Peffault de Latour, service d'hématologie et coordinateur de la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques APHP – Hôpital Saint-Louis

Pr Emmanuel Gonzales, service d'hépatologie pédiatrique, APHP Hôpital Bicêtre

Dr Isabelle Ollivier-Hourmand, service d'hépatogastroentérologie, CHU Caen

Dr Elsa Rautou, médecin généraliste, Bagneux

Dr Vincent Lambert, médecin généraliste, Angers

Madame Dutheil Danielle, AMVF (association de patients)

Recommandations AFEF 2018 Maladies vasculaires du foie

Déclaration des liens d'intérêts des auteurs et des relecteurs.

- A. Abergel : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- O. Ackermann : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- I. Archambeaud : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- P. Bedossa : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- S. Branchereau : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- C. Brault : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport la publication.
- P. Broué : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- C. Bureau : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. Buscarini : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- P.F. Ceccaldi : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.
- J.P. Cervoni : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- A. Coilly : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.
- I. Colle : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.
- B. Condat : n'a pas déclaré ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec la publication.
- D. Debray : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- S. Dupuis Girod : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Dutheil : Présidente puis chargée des relations extérieures de l'Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF). Aucune rémunération. Participation à l'étude RIPORT : financement de l'étude et information à ses adhérents.
- C. Duron : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- L. Elkrief : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- S. Franchi-Abella : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- C. Francoz : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- M. Girard : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. Gonzales : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- O. Gorla : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- A. De Gottardi : intervention ponctuelle (European Association for the study of the liver : Amsterdam 2017 « anticoagulation in patients with liver diseases »).
- F. Guérin : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Habes : n'a pas déclaré ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec la publication.
- A. Heurgué : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- S. Hillaire : essais cliniques en qualité d'investigateur principal : CHILDBNOX (APHP), NORFLOCIR (APHP), OPALE (laboratoire AbbVie).
- C. Hordonneau : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- P. Houssel-Debry : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- J.J. Kiladjian : Participation à des réunions de conseil pour Novartis et AOP Orphan. Subvention de recherche institutionnelle de Novartis et AOP Orphan
- V. Lambert : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Larrey : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. Le Beux : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- A. Lebreton : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- V. De Ledinghen : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- L. Meunier : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- F. Nery : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- I. Ollivier-Hourmand : membre du board Boehringer de 2015 à fin 2016.
- A. Payancé : participation à un essai clinique en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (RIPORT).
- R. Peffault de Latour : Honoraires reçus du laboratoire Alexion pour l'HPN.
- A. Plessier : investigateur principal d'un essai clinique en cours avec le xarelto dans la thrombose porte chronique (financement institutionnel PHRC). Invitation à la Journée maladies rares de Toulouse (laboratoire Intercept), novembre 2018 sur les recommandations des maladies vasculaires du foie. Invitation Webcast maladies vasculaires du foie (laboratoire Alexion), octobre 2018.
- P. Potier : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- E. De Raucourt : participation à un essai clinique en qualité de coinvestigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (RIPORT). Intervention à la Journée Alexion, octobre 2018.
- E. Rautou : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- P.E. Rautou : participation à un essai clinique en qualité d'investigateur principal (PHRC national APIS (apixaban vs placebo)).
- M. Robin : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Saadoun : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- L. Savale : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- F. Sicre de Fontbrune : activité d'expertise et conférences pour Alexion. Versements substantiels au budget d'une institution dont elle est responsable : Alexion, fonds pour la recherche sur l'HPN et les aplasies (Hôpital Saint-Louis)
- C. Silvain : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- J. Soret-Dulphy : co-investigateur pour les essais suivants : Continuation PV, RUXOPEG, ACE 536-MF-001, PAC203, RUXBETA (essais portant sur les SMP).
- T. Thévenot : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- D. Valla : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec la publication.
- A. Villate : n'a pas déclaré ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec la publication.