

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-sinusoïdales (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 immunohématologiques, 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 anti-phospholipides (anticoagulant circulant (ACC), anticorps anti-béta-2-GP1 et anti-cardiolipides).

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 (aplasie 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 | Deficit <i>proteins</i> 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 téломères | Thrombopénie, pancytopenie, macrocytose, fibrose pulmonaire, dyskératose, ostéoporose fracturaire précoce, hypergammaglobulinémie inexpliquée, canitie 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 téломères 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 corrigibles (**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 Haematol* 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, Cillonì 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, Vlegaar 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, Kruijff MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and 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, Abrahams 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 and systematic 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, 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* 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, Schrumph 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 hepatoportal 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, Kyrana 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 œstrogénostatifs (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 sinusoides 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 |
| – Méthotrénate |
| – 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-tumoraux [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 peliose [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 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 ± bévacizumab | 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 ± bévacizumab ± 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, Vasiliauskas 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, Abinales 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, 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* 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.