

PARTIE 3 : Atteintes artérielles et fistules

Cholangiopathies ischémiques

O. Gorja¹ 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, APHP 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*
– Vascularite 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 cytomégalovirus [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 artério-portales [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, Lioussis 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, Jennings 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. Deltenre 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, Lemaître 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 hépatogastro-entérologie, 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'hépatogastro-entérologie, 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 tomomodensitométrie 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 MVH 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 œsophagiennes 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, MdDonald 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'hépatogastro-entérologie, 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 communications 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 foetale 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 transplantation 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 hépato-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 hépato 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 hépato-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 hypoammoniémiant (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 déportalisation 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 repermeabilisation 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-psycomotricité, 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 	Abaissé 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
Ammoniémie à jeun et post-prandiale	provenant de l'absorption intestinale. Leur dosage est un élément de suivi. 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	– 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	– 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	1) Pour rechercher des nodules hépatiques 2) Uniquement en présence de nodule pour le caractériser.
Angiographie avec test d'occlusion et prise des pressions	À réaliser : – 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	– 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	Pour rechercher : – 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. Pupulim 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 1H 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.