

Année 2022

N° : MS 152/22

Mémoire de fin d'études
Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : Hépto-gastro-entérologie

**FACTEURS ETIOLOGIQUES DES MALADIES VASCULAIRES
DU FOIE CHEZ L'ADULTE EN DEHORS DE LA CIRRHOSE
DANS UNE POPULATION MAROCAINE.**

Présenté par :

Dr ZERTITI Soukaina

Sous la direction du :

Pr BEN EI BARHDADI Imane

*Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et Proctologie «Médecine B »
Hôpital Ibn Sina - CHU Ibn Sina, Université Mohamed V Rabat*

Année universitaire : 2021/2022



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1(a) : aspect d'un lobule du foie et sa vascularisation (b) partie d'un lobule hépatique	10
Figure 2 : Prévalence des maladies vasculaires hépatiques en fonction du siège de l'atteinte vasculaire hépatique dans notre série	18
Figure 2 : Répartition des malades en fonction du stade de la fibrose hépatique à la PBH.	32
Figure 4 : Arbre décisionnel : Prise en charge du syndrome de Budd-Chiari	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des malades en fonction des signes fonctionnels révélateurs	20
Tableau 2: Répartition des malades en fonction des signes physiques	21
Tableau 3: Données de l'écho-doppler abdominale chez nos malades	25
Tableau 4: Fréquence des grades des VO en fonction de l'atteinte vasculaire hépatique.....	28
Tableau 5: Fréquence des varices gastriques en fonction de l'atteinte vasculaire hépatique.....	29
Tableau 6: Examens d'imagerie à réaliser en cas de thrombose récente de la veine porte ou de cavernome	54
Tableau 7: Facteurs de risque des TVP récente et chronique non cirrhotique	55
Tableau 8: Définitions des différentes entités maintenant regroupées sous le terme de maladie vasculaire porto-sinusoidale	57
Tableau 9: Critères à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS	59
Tableau 10: Affections associées à la maladie vasculaire porto-sinusoidale	62
Tableau 11: Facteurs de risque de thrombose au cours du SBC primitif	69

PLAN

I. INTRODUCTION :	10
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES :	14
III. RÉSULTATS :	18
1- Les données épidémiologiques :.....	18
1.1 La prévalence :	18
1.2 L'âge :.....	18
1.3 Le sexe :.....	19
2- Les aspects cliniques :.....	19
2-1 Les antécédents personnels et familiaux :.....	19
2-2.: Les signes fonctionnels :.....	19
2-3 Les signes physiques :.....	20
3- Les données biologiques :	22
3-1 La numération de la formule sanguine (NFS) :.....	22
a- Anomalies de la lignée rouge :.....	22
b- Anomalies des leucocytes :	22
c- Anomalies des plaquettes :.....	22
3-2. Le bilan hépatique :.....	23
a- Bilan de cytolyse :.....	23
b- Bilan de cholestase :.....	23
c- Bilan d'insuffisance hépato-cellulaire :.....	24
c-1 : Le taux de prothrombine (TP):.....	24
c-2 : Le taux d'albumine :	24
c-3 : Le facteur V	24
4- Les données radiologiques :.....	24

4-1 Echographie abdomino-pelvienne couplée au Doppler :	24
4-2 L'angio-scanner abdominal :	26
4-3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :	27
5- Les données endoscopiques :	27
5-1 Des varices œsophagiennes (VO) :	28
5-2 Les varices gastriques	28
5-3 Les signes rouges :	29
5-4 Les varices ectopiques :	29
5-5 La gastropathie hypertensive :	29
6- Les données histologiques : Résultats de la ponction biopsie hépatique (PBH)	30
6-1 Au cours du SBC :	30
6-2 Au cours des MVPS :	31
6-3 Au cours des TVP :	32
7- Les facteurs étiologiques et les états associés :	33
7-1 : Au cours du SBC :	34
7-2 Au cours des MVPS :	35
7-3 Au cours des TVP :	37
8- Le Traitement :	38
8-1 La prise en charge de l'hypertension portale :	38
a- Traitement de la décompensation hémorragique chez 35,6% de nos patients (150 patients)	38
b- En dehors de la décompensation hémorragique :	39
c- Traitement de l'ascite :	40
8-2 L'anticoagulation :	40
d- Au cours du SBC :	40
e- Au cours des MVPS :	41

f- Au cours des TVP :	41
8-3 Traitement étiologique :	41
9- Evolution :	42
9-1 Au cours du SBC :	42
9-2 Au cours des MVPS :	43
9-3 Au cours des TVP :	44
IV. DISCUSSION :	46
1- La thrombose de la veine porte :	46
1.1 Prévalence de la thrombose porte :	46
1.2 Classification de la TVP extra-hépatique : [8]	47
1.3 Thrombose récente de la veine porte :	47
a- Manifestations et diagnostic [5] [9]:	47
b- Recherche de la cause :	49
1.4 Thrombose porte chronique ou cavernome porte [10] :	50
a- Manifestation et diagnostic :	50
b- Recherche de la cause :	51
1.5 Prise en charge thérapeutique :	51
a- Le traitement anticoagulant :	51
b- Traitement des complications de l'hypertension portale:	53
1-6 Evolution et suivi :	54
2- Maladie vasculaire porto-sinusoïdale :	56
2-1 Définitions :	56
2-2 Manifestations :	57
a- Cliniques :	57
b- Biologiques :	58

2-3 Le diagnostic :	58
2-4 Les maladies associées :	60
2-5 Traitement :	62
2-6 Evolution et pronostic :	63
3- Thrombose des veines hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari :	64
3-1 Epidémiologie :	64
3-2 Manifestations et diagnostic :	65
a- Clinique :	65
b- Biologie :	66
c- L'apport de l'imagerie [33][34] [35]:	66
d- Apport de la PBH et de l'élastométrie [36]:	67
e- Les facteurs étiologiques :	68
3-3 La prise en charge thérapeutique :	70
4- Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose chez l'adulte :	75
4-1 Les facteurs de risque systémiques fréquents :	75
4-2 Les autres facteurs de risque chez l'adulte :	80
V. CONCLUSION :	86
RÉSUMÉS.....	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92



Introduction

I. INTRODUCTION :

Les maladies vasculaires du foie regroupent l'ensemble des maladies hépatiques secondaires à une atteinte d'un ou plusieurs niveaux de la vascularisation hépatique incluant le système porte, la vascularisation intrahépatique ainsi que les veines hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure.

Le foie a un double apport vasculaire. La veine porte (qui est riche en nutriments et relativement en oxygène) fournit 75% du flux sanguin au foie. L'artère hépatique (qui est riche en oxygène) fournit le reste soit 25% des apports sanguins. Le sang des sinusoides rejoint les veines sus-hépatiques puis la veine cave inférieure (Figure 1). Lorsque le débit sanguin de la veine porte augmente, le débit de l'artère hépatique diminue et vice-versa (mécanisme de compensation de l'artère hépatique). Ce double apport sanguin de compensation réciproque a pour but de maintenir un débit sanguin hépatique stable et assurer par conséquent, une protection contre l'ischémie hépatique chez le sujet sain.

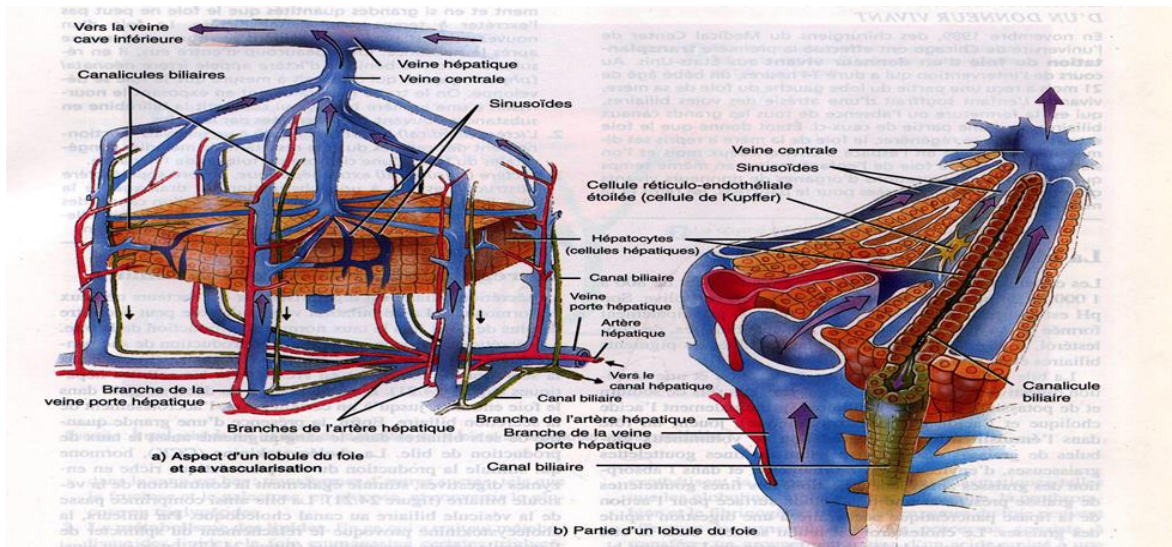


Figure 1(a) : aspect d'un lobule du foie et sa vascularisation (b) partie d'un lobule hépatique [2].

Malgré cet apport sanguin double, le foie, organe métaboliquement actif, peut être le siège de lésions vasculaires :

- **Artérielles** touchant l'artère hépatique (Cholangiopathie Ischémique)
- **Veineuses** portale ou hépatique (Thrombose porte / Syndrome de Budd-Chiari)
- **Microcirculation hépatique**

▪ **La cholangiopathies ischémiques** : correspondent à des lésions focales ou étendues des canaux biliaires secondaires à un trouble de leur vascularisation artérielle. La vascularisation des canaux biliaires est assurée par un réseau artériolaire et capillaire appelé plexus péri-biliaire qui naît de(s) l'artère(s) hépatique(s). C'est l'occlusion des artérioles de diamètre inférieur à 200 µm qui serait responsable des lésions ischémiques des canaux biliaires.

▪ **Atteinte veineuse portale ou hépatique** : peut-être dû à une obstruction diffuse ou locale du flux veineux portal ou hépatique, ou à une insuffisance cardiaque droite, comme dans le cas de l'hépatopathie congestive secondaire aux causes cardiaques droites (insuffisance cardiaque droite, péricardite constrictive). Une obstruction peut survenir au niveau des veines hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure (syndrome de Budd-Chiari. La thrombose portale se définit par l'obstruction totale ou partielle de la lumière de la veine porte ou de l'une de ses branches par un thrombus et peut être associée à une thrombose des veines mésentériques ou spléniques. La cirrhose représente la cause la plus fréquente d'obstruction diffuse de l'écoulement veineux intrahépatique, quoique ces lésions vasculaires peuvent survenir en absence de toute cirrhose.

▪ **Atteinte des sinusoides** : différentes lésions élémentaires observées peuvent affecter ce réseau vasculaire, comme la dilatation sinusoidale, la péliose ou encore la fibrose périsinguoidale [1]. Le syndrome d'obstruction sinusoidale, anciennement connu sous le nom de maladie veino-occlusive, est une atteinte grave des sinusoides hépatiques, qui serait secondaire à une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales

et par l'obstruction des veines hépatiques terminales. Elle survient le plus souvent après une chimiothérapie, radiothérapie ou ingestion de tisanes particulières contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine.

Les maladies vasculaires du foie (MVF) sont la conséquence des atteintes de la vascularisation artérielle et/ ou des atteintes veineuses (portale ou hépatique), mais aussi de la microcirculation hépatique (veinules portales et hépatiques, sinusoides hépatiques).

Les troubles vasculaires du foie représentent un problème de santé important dans le monde dans le domaine des maladies du foie. Une caractéristique commune de la plupart de ces troubles est qu'ils peuvent provoquer une hypertension portale non cirrhotique avec une morbidité et une mortalité élevées. Le terme d'hypertension portale non cirrhotique (HTPNC) fait référence à un groupe hétérogène de troubles hépatiques qui affectent principalement le système vasculaire du foie et qui sont classés anatomiquement sur la base du site de résistance au flux sanguin, comme pré-hépatique, hépatique (pré-sinusoidal, sinusoidal ou post-sinusoidal) et post-hépatique [3].

En outre, une pertinence particulière tient compte du fait que les patients sont généralement jeunes avec une espérance de vie par ailleurs normale qui peut être considérablement raccourcie, si elles ne sont pas gérées de manière adéquate [4].

Les composants du système vasculaire hépatique (artères hépatiques, veines porte, veines hépatiques, et sinusoides) peuvent être endommagés par divers types de lésions. Les facteurs de risque des maladies vasculaires du foie (MVF) sont locaux et systémiques.

Notre travail représente une vue d'ensemble sur les dénominations, les caractéristiques diagnostiques, les facteurs étiologiques et la gestion de ces troubles vasculaires **à l'exception de ceux affectant :**

- Les artères hépatiques,

- Le syndrome d'obstruction sinusoidale,
- La dilatation sinusoidale non obstructive,
- Les invasions tumorales ou la cirrhose,
- et les malformations congénitales (fibrose hépatique congénitale, shunts porto-systémiques et maladie de Rendu-Osler).

Il s'agit donc de **l'hypertension portale sur maladie vasculaire porto-sinusoidale, les thromboses porte, et le syndrome de Budd- Chiari**, qui représentent les causes les plus fréquentes de l'HTPNC dans notre contexte marocain.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

1- Méthodologie :

Nous avons mené une étude rétrospective, prospective, descriptive et monocentrique, étendue sur une période de 30 ans de 1991 à Novembre 2021, au service d'hépatogastro-entérologie « C », du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

- ❖ Les critères d'inclusion : Tous les malades suivis ou hospitalisés pour une HTP par bloc intra hépatique, infra ou supra-hépatique quelque soit le mode de révélation.
- ❖ Les critères d'exclusion : le diagnostic d'une cirrhose hépatique à l'admission et lors du bilan initial

Tous nos malades ont bénéficié d'un examen clinique complet. Les données recueillies étaient :

- Les caractéristiques démographiques : l'âge et le sexe
- Les aspects cliniques : les antécédents personnels et familiaux, les signes fonctionnels et les signes physiques.
- Les données biologiques
- L'apport de l'imagerie : échographie abdomino-pelvienne couplée au doppler, angio-scanner abdominal ou angio-IRM hépatique/ cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM).
- Les données endoscopiques
- Les données histologiques
- Le bilan étiologique et les facteurs pro-thrombotiques
- Le traitement
- Le profil évolutif

L'ensemble de ces données ont été exploitées grâce au logiciel statistique Excel et SPSS version 22.0

2- Fiche d'exploitation :

Nom : Prénom :

Age : sexe :

Signes cliniques :

- Signes fonctionnels :
- Signes physiques :

Bilan biologique :

- Numération formule sanguine :
- Bilan hépatique :

Examens d'imagerie réalisés :

- Echographie abdominale couplée au doppler :
- Angio-scanner abdominal :
- Les deux
- Autres

Résultats de l'imagerie :

- Signes d'HTP : CVC ? SMG ? TP ? VSH ? ascite ?
- Si thrombose : son siège ? et son étendue ?

Signes endoscopiques d'HTP :

- VO : grade ?
- Varices sous cardiales ?
- Gastropathie d'HTP ?

Les données histologiques : apport de la PBH

Le bilan étiologique et les facteurs pro-thrombotiques :

Bilan étiologique :

1- Les causes hématologiques :

a- Malignes : SMP b- bénignes : HPN, drépanocytose

2- Bilan de thrombophilie : déficit en PS PC antithrombine III (si TP > 65%)

3- Recherche de mutation du gène de la prothrombine II, du facteur V de leiden

4- Syndrome des antiphospholipides : Ac anti cardiolipine, Ac anti B2 GP1, anticoagulant circulant type lupique

5- Hyperhomocysteinémie : par déficit en vitamine B12 , vitamine B9

6- Vascularites : maladie de behcet

7- Maladies inflammatoires :

a- MICI : signes d'appel ; coloscopie

b- Maladie coeliaque : syndrome carentiel, histologie, Ac anti TG IgA

c- Maladie de Biermer : vitamine B12, Ac anti cellules pariétales, Ac anti FI ; biopsies fundiques

d- Lupus : AAN , Ac anti DNA

8- Glomerulopathie : protéinurie de 24h

9- Néoplasie profonde : Angioscanner abdominal

10- Syndrome métabolique : tour de taille, TA, glycémie à jeun, TG CHDL

11- VIH

12- Causes locales :

a- sepsis abdominal (angiocholite, cholecystite, appendicite, pancréatite, diverticulite

b- chirurgie abdominale

13- Grossesse, prise de contraception orale

14- Ponction biopsie hépatique (PBH) : recherche d'une MVPS.

Le traitement :

Le profil évolutif :

3- Les objectifs de notre travail :

- Décrire les différents aspects cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques des MVF

- Rapporter l'expérience de notre centre concernant les différents facteurs étiologiques des MVF et de les comparer aux séries publiées dans la littérature.

III.RÉSULTATS :

1- Les données épidémiologiques :

1.1 La prévalence :

Durant la période d'étude, nous avons colligé 423 cas de maladie vasculaire du foie dans notre formation et qui étaient tous au stade d'HTP, dont :

- 240 cas de TVP
- 156 cas de MVPS
- 27 cas de SBC

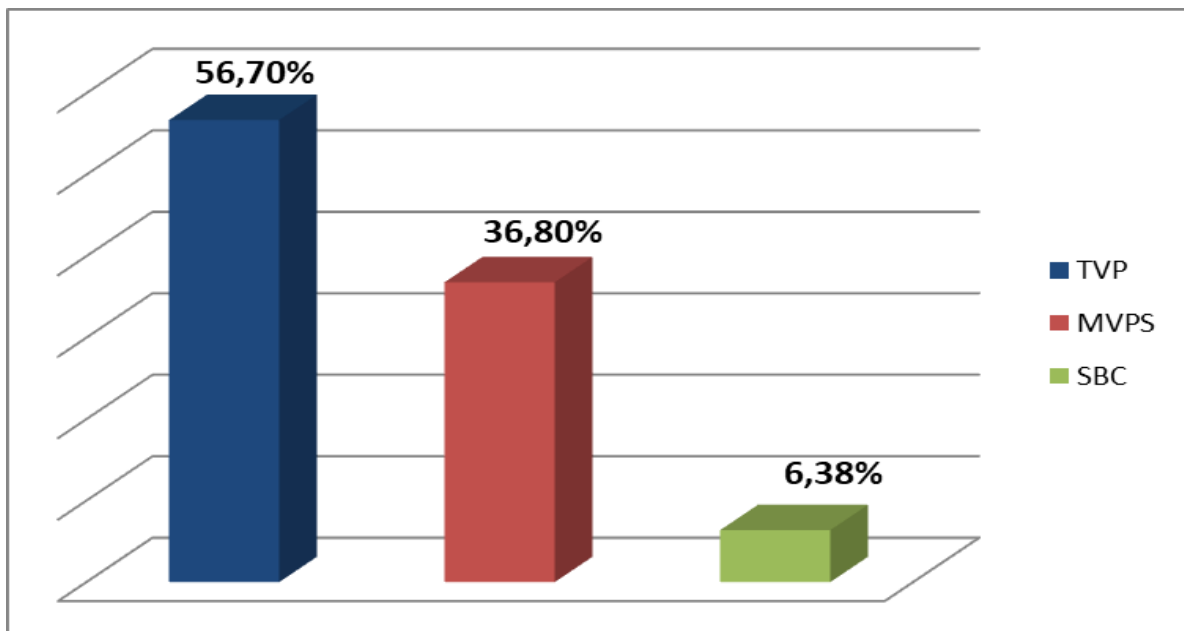


Figure 2: Prévalence des maladies vasculaires hépatiques en fonction du siège de l'atteinte vasculaire hépatique dans notre série

1.2 L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 37.5 ans \pm 14.81 au cours des MVPS, 27 ans \pm 12.71 dans le SBC et de 40.08 \pm 16 ans au cours des TVP.

1.3 Le sexe :

Nous avons noté une nette prédominance féminine au cours des MVPS (sexe ratio F/H = 1.97), du SBC (sexe ratio F/H = 2.57) et au cours des TVP (sexe ratio F/H = 2.9).

2- Les aspects cliniques :

2-1 Les antécédents personnels et familiaux :

- Une prise prolongée de contraception orale oestro-progestative a été notée chez 7,4% des patients ayant un SBC (n=2), et chez 1,25% des patients ayant une TVP (n=3).

- 6,2% des patients ayant une TVP (n=15) avaient des antécédents de chirurgie abdominale précédant l'apparition de la thrombose porte. Un patient avait présenté un tableau aigu d'infarctus mésentérique révélant le diagnostic de la TVP.
- Nous n'avons noté aucun antécédent personnel ou familial de facteurs pro-thrombotiques chez les patients atteints de TVP, de SBC et de MVPS.
- Nous n'avons noté aucune prise de médicaments incriminés comme état étiologique associé aux MVPS.

2-2.: Les signes fonctionnels :

La symptomatologie clinique chez nos patients étudiés ayant conduit à la consultation ou à l'hospitalisation était riche et polymorphe et variait d'un patient à l'autre. Ces principaux symptômes sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau 1: Répartition des malades en fonction des signes fonctionnels révélateurs

	SBC n (%)	MVPS n (%)	TVP n (%)
Distension abdominale	14 (51,8)	25 (16)	47 (19,5)
Hémorragie digestive haute	10 (37)	58 (37,1)	83 (34,5)
Coliques hépatiques	9 (33,3)	10 (6,4)	22 (9,1)
Douleurs abdominales atypiques	8 (29,6)	7 (4,4)	158 (65,8)
Syndrome anémique clinique	20 (74)	90 (57,6)	104 (43,3)
Ictère	3(11,1)	5 (3,2)	2 (0,8)
Prurit	3(11,1)	8 (5,1)	2 (0,8)

- Les signes cliniques étaient dominés par le syndrome anémique clinique et l'hémorragie digestive haute quelque soit le siège de l'atteinte vasculaire.
- Les douleurs abdominales atypiques étaient le signe clinique le plus fréquent au cours des TVP (65,8%).
- La distension abdominale était le mode clinique de révélation le plus fréquent au cours du SBC (51,8%).

2-3 Les signes physiques :

A l'issu de l'examen clinique, nous avons objectivé les signes physiques suivants résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2: Répartition des malades en fonction des signes physiques

	SBC n=27 n (%)	MVPS n=156 n (%)	TVP n=240 n (%)
CVC abdominales	11 (40,7)	120 (76,9)	10 (4,1)
CVC thoraciques	7 (25,9)	-	-
CVC thoraco-abdominales	3 (11,1)	-	-
Splénomégalie	16 (59,2)	135 (86,5)	150 (62,5)
Foie dysmorphique à bord antérieur mousse	7 (26)	74 (47,4)	142 (59,1)
Foie à bord antérieur ferme	3 (11,1)	-	20 (8,3)
Foie cliniquement normal	-	9 (33,3)	28 (11,6)
Foie tumoral	1 (3,7)	-	-
Ascite	21 (77,7)	98 (62,8)	33 (13,7)
OMI	7 (25,9)	30 (19,2)	12 (5)
Lésions de grattage	3 (11,1)	8 (5,1)	2 (0,8)

- Les signes physiques étaient dominés par la splénomégalie quelque soit le siège de l'atteinte vasculaire hépatique avec une fréquence de 59,2% (n=16), 86,5% (n=135) et 62,5% (n=150) respectivement pour le SBC, MVPS et TVP. Celle-ci était énorme dépassant l'ombilic chez 18,5% (n=5) des patients ayant un SBC, 38,4% (n=60) des patients ayant une MVPS et chez 13,7% (n=33) des patients ayant une TVP.
- Un foie cliniquement dysmorphique a été objectivé chez un quart des patients ayant un SBC, chez plus de la moitié des malades ayant une TVP, et chez presque la moitié des malades ayant une MVPS.
- Par ailleurs, le foie était cliniquement normal chez 5,7% des patients ayant une MVPS, chez 11,6% des patients ayant une TVP, et chez aucun patient ayant un SBC.

3- Les données biologiques :

3-1 La numération de la formule sanguine (NFS) :

Tous nos malades ont bénéficié d'une NFS ayant objectivé les anomalies suivantes :

a- Anomalies de la lignée rouge :

L'anémie était l'anomalie biologique de la NFS la plus fréquemment retrouvée : dans 72% des cas au cours du SBC, 79% des cas au cours des MVPS et dans 65% au cours des TVP.

Elle était majoritairement hypochrome microcytaire : (64% SBC, 71% MVPS, 57% TVP)

Cette anémie était au-dessous de 7g/dl d'hémoglobine et a nécessité la transfusion sanguine par des culots globulaires dans 8% des cas au cours du SBC, dans 15% au cours des MVPS et dans 6% des cas au cours des TVP.

b- Anomalies des leucocytes :

La formule leucocytaire a objectivé :

- Une leucopénie dans 25% des cas au cours du SBC, 29% des cas au cours des MVPS et dans 17% des cas au cours des TVP.
- Nous avons noté une hyperleucocytose à PNN dans 18% au cours du SBC, 22% au cours des MVPS, et dans 10% des cas au cours des TVP.
- Par ailleurs, la formule leucocytaire était normale chez le reste des malades.

c- Anomalies des plaquettes :

L'étude de la formule plaquettaire a objectivé :

- Une thrombopénie chez 30% des cas des malades atteints de SBC, dans 57% des cas au cours des MVPS et dans 48% des cas au cours des TVP.
- Une thrombocytose dans 10% des cas au cours du SBC, 8% des cas au cours des MVPS et dans 4% des cas au cours des TVP.

Au terme de cette numération formule sanguine, nous avons objectivé :

- Une NFS normale chez 29% des malades atteints de SBC, chez 20% des malades atteints de MVPS et chez 13% des malades atteints de TVP et ayant tous une splénomégalie (NFS anormalement normale).
- Une bicytopenie dans 12%, 25% et 33% des cas au cours du SBC, MVPS et TVP respectivement.
- Une pancytopenie dans 20% des cas au cours du SBC, 57% au cours des MVPS et dans 48% des cas au cours des TVP.

3-2. Le bilan hépatique :

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan hépatique non spécifique incluant :

a- Bilan de cytolyse :

- Le bilan de cytolyse a comporté le dosage des taux sanguins des alanines aminotransférases (ALAT) et des aspartates aminotransférases (ASAT).
- Nous avons noté une cytolyse (inférieure à 5xLSN) dans 30% des cas au cours du SBC, 52% au cours des MVPS et dans 23% des cas au cours des TVP.
- Aucun de nos patients ne s'est présenté dans un tableau d'hépatite aiguë avec une cytolyse supérieure à 10x LSN.

b- Bilan de cholestase :

- Il a comporté le dosage des taux sanguins des gamma-glutamine-transférases (GGT), des phosphatases alcalines (PAL), de la bilirubine totale (BT), de la bilirubine directe (BD) et de la bilirubine indirecte (BID).
- Ce bilan a objectivé une cholestase anictérique dans 70 % des cas au cours du SBC, dans 56% des cas au cours des MVPS et dans 62% des cas au cours des TVP.
- Il a objectivé par ailleurs une cholestase ictérique chez 18%, 5% et 3% des malades atteints d'un SBC, MVPS et TVP respectivement.

c- Bilan d'insuffisance hépato-cellulaire :

c-1 : Le taux de prothrombine (TP):

Un TP bas < 70% était observé chez 29% des malades au cours du SBC en absence de cirrhose confirmée, dans 12% des cas au cours des MVPS et chez 5% des malades atteints ayant une TVP.

c-2 : Le taux d'albumine :

Le taux d'albumine sérique était bas chez 55.5% des patients atteints de SBC, chez 11% des malades atteints de MVPS et dans 7% des cas au cours des TVP.

c-3 : Le facteur V

Le facteur V n'était bas que chez 1 seul malade atteint de SBC et chez 3 malades ayant une MVPS. Par ailleurs, le dosage du taux sérique du facteur V n'était pas réalisé de façon systématique devant l'absence d'arguments orientant vers une insuffisance hépatocellulaire.

4- Les données radiologiques :

4-1 Echographie abdomino-pelvienne couplée au Doppler :

Elle a été réalisée en 1ère intention chez tous nos malades devant tout tableau clinico-biologique d'HTP. Les résultats de cet examen sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau 3: Données de l'écho-doppler abdominale chez nos malades

	SBC	MVPS	TVP
Parenchyme hépatique			
- Homogène	20%	48%	38%
- Hétérogène	31%	36%	56.7%
- Dymorphie hépatique	34%	12%	22%
- Autre	Nodule de CHC chez 1 patient	-	-
Tronc porte (TP)			
- Thrombose complète	14.8%	1,28%	42.6%
- Thrombose partielle	-	1,28%	3.1%
- Cavernome porte	-	2%	54.3%
- TP dilaté, perméable	70.2%	74%	-
- TP normal	15%	23,4%	-
Anomalies des veines hépatiques (VH) et/ou la veine cave inférieure (VCI) (thrombose, aspect grêle, absence de visualisation)	40% (2VH) 10% (3VH) 5% (VH et VCI) 40% (VCI)	1.6% (2VH)	14.8%
Ascite			
- Grade 3	7.4%	15%	18.6%
- Grade 2	66%	27.1%	48.8%
- Grade 1	11%	50%	20%
- Absente	7.4%	7.9%	12.6%
Rate			
- Normale	40.7%	20.4%	15.8%
- Splénomégalie	59.3%	79.6%	84.2%
CVC			
- Spléno-rénales	11%	24%	17%
- Péri-spléniques	3.7%	42.6%	54.3%

4-2 L'angio-scanner abdominal :

Nous avons demandé un angio-scanner abdominal systématiquement après les résultats de l'écho-doppler abdominal dans le cadre du SBC, des TVP, chez les malades ayant une MVPS et chez qui nous avons visualisé une image de thrombose dans le système veineux splanchnique.

❖ Etude des veines hépatiques et de la VCI

- **Au cours du SBC**, l'angio-scanner abdominal a objectivé des anomalies des veines hépatiques (thrombose, aspect grêle, absence de visualisation) chez 55% des malades. Ces anomalies ont touché 2 VH dans 40% des cas, 3 VH dans 10% des cas et 1 VH et la VCI simultanément dans 5% des cas. Les résultats de l'angio-scanner étaient concordants avec ceux de l'écho-doppler abdominale dans 92,5% des cas.
- **Au cours des TVP** : L'angioscanner a objectivé une thrombose des 2 veines hépatiques droite et médiane concomitante à la thrombose porte chez 15% de nos malades.
- **Au cours des MVPS** : 2 patients des malades avec MVPS avaient une MVPS associée à un SBC.

❖ Etude du tronc porte

- **Au cours du SBC** : Nous avons noté une thrombose complète du tronc porte associée chez 14% des patients ayant un SBC. Le tronc porte était dilaté mais perméable chez 80% des malades. Ces résultats sont concordants à ceux retrouvés à l'écho-doppler abdominal.
- **Au cours des TVP** : L'angio-scanner a objectivé une thrombose complète du tronc porte dans 43% des cas, une thrombose partielle dans 3% des cas et un cavernome porte chez 54% des patients. Les résultats de l'angio-scanner abdominal rejoignent ceux de l'écho-doppler abdominal.

- **Au cours des MVPS :** nous avons objectivé une thrombose porte associée à une MVPS dans 27% des cas. Celle-ci était complète dans 11% des cas, partielle chez 10% des malades et sous forme de cavernome porte dans 6% des cas. Les résultats de l'angio-scanner et de l'écho-doppler abdominal étaient encore une fois concordants.

❖ **Etude du parenchyme hépatique :**

L'angio-scanner abdominal avait les mêmes performances que l'écho-doppler abdominal pour la description du parenchyme hépatique chez tous les malades chez qui il a été réalisé. Par ailleurs, il a permis de poser le diagnostic positif de CHC chez un seul patient ayant un SBC secondaire sur CHC du dôme hépatique.

4-3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- L'IRM avait des indications limitées dans le cadre des MVF. Il s'agissait plutôt d'une cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM) réalisée de façon systématique chez les patients ayant un cavernome porte à la recherche de signes radiologiques de biliopathie portale même en absence de signes d'appel cliniques ou biologiques. La CP-IRM réalisée de façon systématique a objectivé des signes de biliopathie portale chez 68% des patients ayant un cavernome porte.

- L'angio-IRM a également été réalisée. Celle-ci a été effectuée chez 37% des malades ayant un SBC. L'indication principale était de différencier des nodules hépatiques en rapport avec des troubles de la perfusion d'un CHC.

5- Les données endoscopiques :

Tous nos malades ont bénéficié d'une exploration endoscopique comportant une endoscopie oeso-gastro-duodénale (EOGD). Celle-ci a été réalisée :

- En urgence chez 35,6% des malades,
- De manière systématique devant la présence de signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques orientant vers une HTP dans 64,4% des cas.

Elle a objectivé les résultats suivants :

5-1 Des varices œsophagiennes (VO) :

Elles étaient observées au cours d'une EOGD chez 85% des malades ayant un SBC, dans 68,4% des cas au cours des MVPS et chez 83% des malades ayant une TVP.

Tableau 4: Fréquence des grades des VO en fonction de l'atteinte vasculaire hépatique

	SBC	MVPS	TVP
VO grade I	37%	10,5%	7,8%
VO grade II	24%	28,1%	26,4%
VO grade III	24%	29,8%	48,8%

5-2 Les varices gastriques

- Elles étaient observées chez 25,9% des malades ayant un SBC, dans 35% des cas au cours des MVPS et chez 30,5% des malades ayant une TVP.
- Associées aux VO chez :
 - o 18.5% (n=5) des malades SBC
 - o 6.8% (n=10) des patients MVPS
 - o 5% des patients ayant une TVP (n=12).

Tableau 5: Fréquence des varices gastriques en fonction de l'atteinte vasculaire hépatique

GOV : varices oeso-gastriques ; **IGV** : varices gastriques isolées

	SBC	MVPS	TVP
GOV1	3,7%	14%	11%
GOV2	14,8%	10,5%	11,5%
IGV	7,4%	10,5%	8%

5-3 Les signes rouges :

Les signes rouges étaient présents chez 29,6% des malades ayant un SBC, chez 42,1% des malades ayant une MVPS, et dans 27,1% des cas chez les malades ayant une TVP.

5-4 Les varices ectopiques :

- Un seul patient ayant une MVPS avait des varices ectopiques duodénales
- Nous n'avons noté aucun cas de varices ectopiques chez les patients ayant un SBC ni chez les patients ayant une TVP.

5-5 La gastropathie hypertensive :

- Elle a été observée chez 14,8% des malades ayant un SBC, chez 46,5% des malades ayant une MVPS et dans 37,8% des malades ayant une TVP.
- Celle-ci était associée :
 - o Au cours du SBC : aux VO dans 10% des cas et aux varices gastriques dans 4,8% des cas
 - o Au cours des MVPS : aux VO dans 30% des cas et aux varices gastriques dans 16,5% des cas.
 - o Au cours des TVP : aux VO dans 32,8% des cas et aux varices gastriques dans 5% des cas.

6- Les données histologiques : Résultats de la ponction biopsie hépatique (PBH)

- La PBH avait un triple intérêt dans notre série : évaluation de la fibrose, diagnostic positif des MVPS et bilan étiologique.
- Elle a été réalisée par voie transpariétale sous contrôle échographique. Les contre-indications étaient: les troubles de la coagulation (TP <50%, plaquettes < 50000 éléments/mm³) et la présence d'ascite en péri-hépatique.
- Les carottes de PBH interprétées étaient de bonne qualité et comprenaient entre 6 à 13 espaces portes.

6-1 Au cours du SBC :

La PBH a été réalisée chez 44% des malades. Elle a objectivé les résultats suivants :

- Fibrose
 - minime F1 chez 7,4% des malades
 - modérée F2 chez 3,7% des malades
 - avancée F3 chez 11% des malades
- Diagnostic histologique positif de MVPS associée chez 7,4% des malades (soit 2 malades).

Il s'agissait de lésions de sclérose hépato-portale chez 1 patient et des lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative chez l'autre. Il n'y'avait pas de cirrhose dans les 2 cas.

- Bilan étiologique :
 - Chez un seul malade, la PBH sur masse hépatique a objectivé un CHC bien différencié avec cirrhose active.
 - Elle n'a pas objectivé des lésions parenchymateuses spécifiques chez 12% des malades.

6-2 Au cours des MVPS :

La PBH a été réalisée chez 89,7% de nos patients. Pour le reste des malades qui n'ont pas bénéficié de la PBH en raison de présence de contre-indications, le diagnostic a été posé sur les signes cliniques et biologiques spécifiques et non spécifiques d'HTP associée à une absence d'arguments clinico-biologique de cirrhose hépatique.

Elle a objectivé les résultats suivants :

- Fibrose :
 - Minimale F1 chez 22,7% des malades
 - Modérée F2 chez 57% des malades
 - Avancée F3 chez 10% des malades
- Diagnostic histologique positif des MVPS : nous avons objectivé les lésions suivantes :
 - Les lésions spécifiques :
 - La veinopathie portale oblitérante (VPO) chez 44% des malades
 - La sclérose hépato-portale chez 36,3% des malades
 - Les lésions non spécifiques :
 - La dilatation sinusoidale non zonale chez 7% des malades
 - Fibrose septale incomplète chez 2,4% des malades.
- Diagnostic étiologique : la PBH a permis le diagnostic histologique de certains états associés dans 10,8 % des cas (n=17) :
 - Tuberculose hépatique chez 4 malades
 - Polykystose hépatique chez 4 malades
 - Maladie de Gaucher chez 2 malades
 - Angiomatose hépatique chez 4 malades
 - Affections malignes chez 3 malades : CHC sur foie sain, cholangiocarcinome intra-hépatique, lymphome non Hodgkinien hépatique

6-3 Au cours des TVP :

La PBH a été réalisée chez 47,9% des malades ayant une TVP. Elle a objectivé les résultats suivants :

- Fibrose :
 - Minime F1 chez 17% des malades
 - Modérée F2 chez 22% des malades
 - Avancée F3 chez 8,9% des malades
- Diagnostic étiologique de MVPS associée chez 17,5% des malades. Il s'agissait de lésions de VPO dans 10% des cas et des lésions de dilatation sinusoidale non zonale dans 7,5% des cas.
- Bilan étiologique : la PBH a permis le diagnostic étiologique de causes hépatiques sous-jacentes responsables de TVP dans 4,7% des cas.

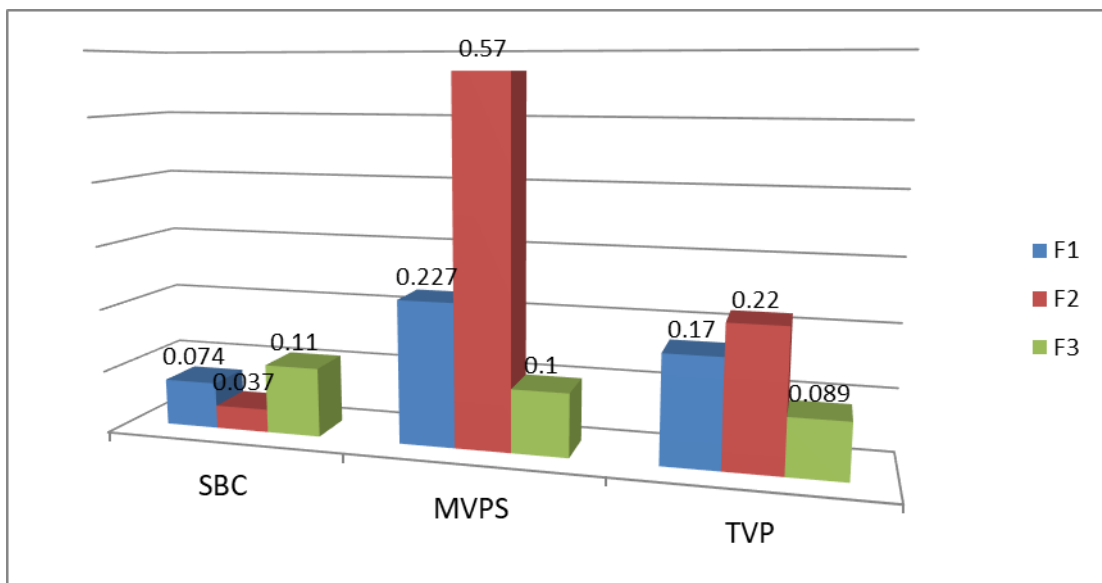


Figure 3 : Répartition des malades en fonction du stade de la fibrose hépatique à la PBH.

7- Les facteurs étiologiques et les états associés :

La recherche des étiologies ou facteurs pro-thrombotiques associés a représenté l'étape la plus importante dans la prise en charge des MVF. Un bilan étiologique exhaustif a été réalisé chez tous nos malades quelque soit le siège de l'atteinte vasculaire :

Bilan étiologique :

1- Les causes hématologiques :

a- Malignes : SMP (BOM, JACK2, mutation CALR)

b- bénignes : HPN, drépanocytose

2- Bilan de thrombophilie : déficit en PS PC antithrombine III (si TP > 65%)

3- Recherche de mutation du gène de la prothrombine II, du facteur V de leiden

4- Syndrome des antiphospholipides : Ac anti cardiolipine, Ac anti B2 GP1, anticoagulant circulant type lupique

5- Hyperhomocystéinémie : par déficit en vitamine B12 , vitamine B9

6- Vascularites : maladie de behcet

b- Maladies inflammatoires :

c- MICI : signes d'appel ; coloscopie

d- Maladie cœliaque : syndrome carenciel, histologie, Ac anti TG IgA

e- Maladie de Biermer : vitamine B12, Ac anti cellules pariétales, Ac anti FI ; biopsies fundiques

f- Lupus : AAN , Ac anti DNA

g- Glomerulopathie : protéinurie de 24h

h- Néoplasie profonde : Angioscanner abdominal

i- Syndrome métabolique : tour de taille, TA, glycémie à jeun, TG CHDL

j- VIH

7- Causes locales :

c- Sepsis abdominal (angiocholite, cholécystite, appendicite, pancréatite, diverticulite)

d- Chirurgie abdominale

8- Grossesse, prise de contraception orale

9- Ponction biopsie hépatique (PBH) : recherche d'une MVPS.

Au terme de ce bilan, nous avons conclu aux états étiologiques suivants :

7-1 : Au cours du SBC :

- **Les hémopathies malignes** chez 18,5% des malades répartis comme suit :

o **Un syndrome myéloproliférais (SMP)** chez 14,8% des cas : il s'agissait dans 11,1% des cas d'une thrombocytémie essentielle (TE) avec une mutation JAK2 positive, et une leucémie myéloïde chronique (LMC) avec une mutation JAK2 négative dans 3,7% des cas.

o **Un myélome multiple** identifié chez un seul patient.

- **Une HPN** : chez 7,4% des malades. Il s'agissait dans tous les cas d'un clone d'HPN granulaire et érythrocytaire.

- **Une thrombophilie** chez 48,1% des cas. Elle était congénitale chez tous les patients. Il s'agissait d'un déficit en PS dans 18,5%, un déficit pour PC dans 18,5% des cas également et d'un déficit en anti-thrombine III dans 11,1% des cas.

- **Une vascularite** type maladie de Behcet chez 18,5% des patients.

- **Un syndrome des anti-phospholipides** chez 1,9% des malades.

- **Une hyperhomocystéinémie** dans 7,4% des cas. Elle était secondaire à une malabsorption de vitamine B12 sur maladie de Biermer et de malabsorption de vitamine B12 et de folates secondaire à une maladie cœliaque dans 3,7% des cas pour chacune.
- **Une maladie de système** : il s'agissait d'une sarcoïdose systémique (hépatique, rénale et ganglionnaire) chez une patiente.
- **Aucune cause** n'a pu être identifiée chez 25% de nos malades.

L'association de plusieurs facteurs pro-thrombotiques a été observée chez 26% de nos malades :

- Déficit combiné en PC et en PS dans 11% des cas
- Dans 15% des cas (4 malades), il s'agissait des associations suivantes :
 - Déficit en anti-thrombine III et PS
 - Clone HPN et déficit en PS
 - Un SMP et déficit combiné en PS et en anti-thrombine III
 - Une maladie de Biermer et déficit combiné en PC et PS

Au total, le SBC était primitif chez la quasi-totalité de nos malades. Cependant, une seule malade avait un SBC secondaire sur un CHC du dôme hépatique greffé sur un foie de cirrhose.

7-2 Au cours des MVPS :

- **Les hémopathies malignes** étaient retrouvées chez 7% des malades (11 patients) : il s'agissait d'une thrombocytémie essentielle dans 4% des cas (6 malades) avec une mutation JAK2 +, d'une LMC dans 2% des cas (3 malades) avec une mutation JAK2 négative et dans 1% des cas (2 malades), il s'agissait d'une myélofibrose primitive grade I avec une mutation JAK 2 positive.

- **La thrombophilie** chez 12,17% des malades. Elle était congénitale chez tous les patients. Il s'agissait d'un déficit en PC dans 5,7% des cas, un déficit en PS dans 3% des cas, un déficit en anti-thrombine III dans 2% des cas. Un seul malade avait la mutation du facteur V de Leiden exprimée par une résistance positive à la protéine C activée.

- **Un clone HPN** chez 4% des malades. Il s'agissait d'un clone HPN erythrocytaire et granulaire chez tous les malades.

- **Les maladies dysimmunitaires :**

➤ Maladie cœliaque avec hyperhomocystéinémie secondaire au déficit en vitamine B12 chez 3,5% des malades.

➤ Maladie de Biermer avec hyperhomocystéinémie secondaire au déficit en vitamine B12 chez 2,5% des malades.

➤ Sarcoïdose hépatique chez 4,5% des malades.

- D'autres affections ont été responsables d'une HTP intra-hépatique non cirrhotique. Il s'agissait des affections suivantes :

➤ Tuberculose hépatique chez 4 malades

➤ Polykystose hépatique chez 4 malades

➤ Maladie de Gaucher chez 2 malades

➤ Angiomatose hépatique chez 4 malades

➤ Affections malignes : CHC sur foie sain, cholangio-carcinome intra-hépatique, lymphome non Hodgkinien hépatique, chez un malade pour chacune.

- Malgré ce bilan, aucune étiologie n'a été retrouvée dans 55% des cas.

- Nous n'avons noté aucune association étiologique chez nos patients atteints de MVPS.

7-3 Au cours des TVP :

- **Thrombophilie congénitale** dans 35,6% des cas. Il s'agissait d'un déficit en PS dans 7,4% des cas, déficit en PC dans 10,1% des cas, déficit en anti-thrombine III dans 3,3% des cas et d'un déficit combiné en PS et PC dans 14,8% des cas. Cependant, le bilan de thrombophilie n'a pas pu être réalisé chez un seul patient qui était déjà sous anticoagulations par un anti-vitamine K (AVK).
- **Les syndromes myéloprolifératifs** : dans 7% des cas (soit 17 patients). Il s'agissait d'une polyglobulie de Vaquez chez 5 patients dont 3 avaient une mutation JAK2 positive, une TE chez 6 patients, une LMC chez 4 patients et une myélofibrose primitive chez 2 patients.
- **Un clone HPN** chez 2 patients
- **Un syndrome des anti-phospholipides** chez 3 patients
- **Une hyper-homocystéinémie par déficit en vitamine B12** :
 - Secondaire à une maladie cœliaque chez 3,3% des malades.
 - Secondaire à une maladie de Biermer chez 2 patients.
- **Une néoplasie profonde** chez 4,7% des malades. Il s'agissait d'un cholangiocarcinome extra-hépatique, une tumeur desmoïde du mésentère, un lymphome ganglionnaire, un adénocarcinome gastrique et un CHC dans un cas pour chacune.
- **Une chirurgie abdominale** dans 6,2% des cas (soit 15 patients). Il s'agissait d'une splénectomie chez 9 patients avant le diagnostic de l'HTP pour une cause non documentée, une cholecystectomie dans 3 cas, une gastrectomie partielle, une péritonite, une résection du dôme saillant d'un kyste hydatique du foie, chez un malade respectivement.
- **Un traumatisme abdominal** chez 1,6% des patients (n=4) ayant bénéficiés d'un cathétérisme de la veine ombilicale à la naissance.

- **Une MICI :** chez un seul patient qui a développé la TVP lors d'une poussée sévère de MICI type maladie de Crohn de localisation pancolique.
- **Par ailleurs,** nous avons noté les associations de facteurs pro-thrombotiques suivants :
 - o Un déficit combiné en PC et PS associée à une prise récente de contraception orale (< 3 mois) chez 2 patientes
 - o Une HPN associée à un déficit en PC chez une patiente
 - o Une polyglobulie de Vaquez associée à un déficit combiné en PS et en anti-thrombine III chez une patiente.
 - o Une obésité androïde chez le patient qui a été opéré pour le kyste hydatidique hépatique.
- La TVP est restée cependant idiopathique chez 45,6% de nos malades malgré un bilan étiologique complet.

8- Le Traitement :

La prise en charge thérapeutique a comporté plusieurs volets :

8-1 La prise en charge de l'hypertension portale :

a- Traitement de la décompensation hémorragique chez 35,6% de nos patients (150 patients)

- La prise en charge initiale consistait à une stabilisation hémodynamique par :
 - Une transfusion de culots globulaires avec comme cible une hémoglobine entre 7 et 8g/dl et 10g/dl en présence de comorbidités cardio-vasculaires
 - Une oxygénothérapie par lunettes d'oxygène avec comme cible une saturation supérieure à >96%
- Traitement médical :
 - Sandostatine à la dose 50µg en IVD puis 25 à 50 µg /24 heures pendant 5 jours chaque fois que c'est possible.

- L'antibiothérapie : à la base de ceftriaxone de troisième génération à une dose de 2g/j en IVD

- Traitement endoscopique : réalisé dans les 12 heures. Il consistait à une ligature de VO (LVO). Ce geste a été réalisé en urgence chez 33% (9 patients) des malades ayant un SBC, chez 42,3% (66 patients) des malades ayant une MVPS et chez 31% (75 patients) des malades ayant une TVP.

Après contrôle de l'hémorragie, 89,5% des patients ont été mis sous prévention secondaire de la récurrence hémorragique par les bêtabloquants non cardio-sélectifs après avoir éliminé les contre-indications électriques (asthme, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie sinusale <50bpm). La fréquence cardiaque cible est de 25% de la fréquence cardiaque initiale.

b- En dehors de la décompensation hémorragique :

Un protocole de prévention primaire de l'hémorragie digestive haute a été instauré chez 64,4% des malades : 10,3% SBC ; 30% MVPS ; 24,1% TVP.

Ce traitement comprenait :

- Un traitement endoscopique pour les VO grade II ou III avec ou sans signes rouges. La LVO a été réalisée jusqu'à éradication des VO avec une médiane de 5 séances [4,6] pour les patients ayant un SBC, une médiane de 3 séances [2,5] pour les patients ayant une MVPS et une médiane de 2,64 séances [1,5 ; 4,75] pour les patients ayant une TVP.

- Un traitement médical par les bêtabloquants non cardioselectifs

Les deux modalités de traitements ont été combinées chez 41,3% des malades, alors que 23,1% des malades ont reçu un traitement médical exclusif par les bêtabloquants.

c- Traitement de l'ascite :

- Un régime hyposodé a été instauré chez tous les malades ayant une ascite
- La ponction évacuatrice du liquide d'ascite avec expansion volémique par de l'albumine a été nécessaire chez 7,4% des patients ayant un SBC, 15% des patients ayant une MVPS et chez 18,6% des malades ayant une TVP.
- Les diurétiques ont été prescrits après avoir éliminé les contre-indications qui sont : une insuffisance rénale pour la spironolactone, une encéphalopathie hépatique, les infections en particulier du liquide d'ascite et une hyponatrémie.
 - Les diurétiques ont été prescrits par voie orale chez 44% des malades ayant un SBC, chez 36% des patients ayant une MVPS et chez 55% des malades ayant une TVP
 - La spironolactone (Aldactone ®) était la molécule la plus utilisée chez 78% de l'ensemble des patients ayant reçu les diurétiques, alors que le furosémide (Lasilix ®) n'a été prescrit que chez 22% des malades.

8-2 L'anticoagulation :

Le traitement était à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose de 100UI/kg/j en deux injections sous-cutanées et en chevauchement avec les AVK dès le 1er jour par voie orale. Un INR de contrôle a été réalisé au bout du 3ème jour avec un INR cible compris entre 2 et 3.

d- Au cours du SBC :

Nous avons colligé 37% de patients ayant nécessité un traitement anticoagulant. Il s'agissait des patients chez qui le bilan étiologique était en faveur d'un syndrome myéloprolifératif et des patients ayant une maladie de Behcet.

Un traitement anti-agrégant plaquettaire à base d'aspirine 160 mg a été instauré chez un malade ayant la maladie de Behcet et chez un patient ayant une thrombocytopénie essentielle en association au traitement anti-coagulant.

e- Au cours des MVPS :

Aucun patient n'a reçu un traitement anti-coagulant.

f- Au cours des TVP :

Parmi les patients ayant une TVP, 14% des patients ont reçu un traitement anti-coagulant du fait de son caractère aigu chez 3% des patients, symptomatique chez 4% des patients et secondaire à l'identification d'un facteur à haut risque de récurrence dont un syndrome myéloprolifératif chez 7% des malades.

8-3 Traitement étiologique :

Un traitement étiologique du facteur pro-thrombotique ou de l'état associé a été instauré dès que possible :

- Pour les malades ayant un syndrome myélo-prolifératif : un traitement cytoreducteur à base d'hydroxycarbamide (Hydréa®) a été prescrit chez 8% des patients ayant une thrombocytémie essentielle et chez 3 patiente ayant une polyglobulie de Vacquez quand l'hémoglobine est supérieure à 17g/dl. Le pipobromane (Vercyte®) a été prescrit chez une seule patiente ayant une polyglobulie de Vacquez. Une abstention thérapeutique avec une simple surveillance de la NFS a été proposée chez le reste des patients.

- Maladie de Behcet :

- Les immunosuppresseurs par azathioprine (Imurel®) ont été prescrits chez un seul patient
- Un traitement à base de cyclophosphamide (Endoxan®) a été prescrit chez un seul patient
- Les autres patients ont reçu un traitement à base de corticoïdes au long court.

- Les patients ayant une maladie cœliaque ont été mis sous régime sans gluten associée à une correction des carences par voie parentérale.
- Les patients ayant une maladie de Biermer ont été mis sous supplémentation en vitamine B12 par voie parentérale (intra-musculaire) à vie.
- Pour la thrombophilie congénitale : aucun traitement spécifique n'a été nécessaire
- Les patients ayant une HPN aucun traitement n'a été nécessaire après avis des hématologues du fait de l'absence d'aplasie médullaire sur la BOM et par faute de moyens.
- Pour la maladie de Crohn colique : un traitement de la poussée par corticoïdes a été relayé par un traitement de fond par les salicylés (5-ASA)
- Pour la sarcoïdose systémique le traitement comprenait une corticothérapie au long court et un traitement symptomatique de la cholestase par l'acide urso-desoxycolique (AUDC)
- Les patients ayant une néoplasie profonde ont bénéficié d'un traitement oncologique spécifique après réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP)
- Pour les patients ayant un syndrome des anti-phospholipides : un traitement par les antipaludéens de synthèse (chloroquine) a été prescrit chez 3 patients et arrêté chez une patiente à la suite d'une toxicité maculaire.

9-Evolution :

L'évolution de nos malades a été marquée par plusieurs événements :

9-1 Au cours du SBC :

- Le décès a été observé chez 6 patients soit 22% des malades. Les causes du décès étaient les suivantes : le myélome multiple, une patiente atteinte de thrombocytémie essentielle, deux patients avec une maladie de Behcet compliquée d'embolie pulmonaire massive, une patiente décédée d'un choc hémorragique sur rupture de varices gastriques et une patiente avec un SBC secondaire au CHC

- 25% des patients ont été perdus de vue
- 53% des patients sont suivis régulièrement dans notre consultation :
 - La cirrhose constituée confirmée a marqué l'évolution de 14,8% de nos malades.
 - Nous n'avons noté la reperméabilisation des veines hépatiques ou de la VCI chez aucun patient de notre série
 - 15% des patients n'ont présenté aucun épisode de décompensation hémorragique après éradication avec un recul moyen de 20,1 ans
 - 23,2 % ont présenté plusieurs épisodes de décompensation qui était ascitique dans tous les cas.

9-2 Au cours des MVPS :

- L'évolution a été marquée par la survenue de décès chez 3,2% de nos malades (5 patients) avec un recul moyen de 12,21 ans : il s'agissait des malades ayant un LMNH, un CHC sur foie sain, un cholangiocarcinome intra-hépatique, un patient ayant une LMC acquiescée et un patient ayant une tuberculose intra-hépatique ayant développé une insuffisance hépatocellulaire.
- La thrombose porte est apparue au cours du suivi des malades dans un délai moyen de 24,7 mois et mise en évidence grâce à l'écho-doppler abdominal semestriel chez 2,5% des patients (4 malades) :
 - Il s'agissait une thrombose du tronc porte partielle chez une patiente ayant une hyperhomocystinémie sur maladie de Biermer
 - Une thrombose partielle du tronc porte étendue au tronc spléno-mésaraïque chez une 2^{ème} patiente ayant une hyperhomocystinémie sur maladie de Biermer
 - Dans les 2 autres cas, il s'agissait d'une thrombose complète du tronc porte sur une MVPS d'étiologie indéterminée.

- Un seul patient a évolué vers la cirrhose sur une tuberculose hépatique responsable d'une insuffisance hépatocellulaire, avec un recul moyen de 15,5 ans
- Nous n'avons noté aucun cas de récurrence hémorragique après éradication des VO.

9-3 Au cours des TVP :

- Avec un recul moyen de 28,7 ans, aucune récurrence hémorragique n'a été notée dans 80% des cas alors qu'un resaignement a été noté chez 17% des patients.
- Le décès est survenu chez 3,3% de nos malades.
- Aucun patient n'a évolué vers la cirrhose avec un recul moyen de 28,7 ans.
- Quant à la thrombose porte, celle-ci a régressé chez 70% des patients anticoagulés et dans 4% des cas chez les patients non anti coagulés.
- On a noté une stabilisation de la thrombose chez 30% des patients anticoagulés et dans 96% des cas chez les non anti-coagulés.



Discussion

IV.DISCUSSION :

Les maladies vasculaires du foie en dehors des atteintes artérielles, se divisent en trois grands type en fonction de la localisation de l'atteinte vasculaire : thrombose de la veine porte, maladie vasculaire porto-sinusoïdale et le syndrome de Budd-Chiari.

1-La thrombose de la veine porte :

La thrombose de la veine ou thrombose portale est défini par une obstruction totale ou partielle de la lumière de la veine porte ou de l'une de ses branches par un thrombus.

Elle peut s'associer à une thrombose veineuse mésentérique ou splénique. La veine peut ensuite se reperméabiliser. En l'absence de reperméabilisation, Il se développe un réseau collatéral porto-porte entre les portions perméables de la veine en amont et en aval de la zone occluse. Ce réseau est nommé cavernome porte. Les veines composant le cavernome porte ont une taille, une localisation et un nombre extrêmement variable.

1.1 Prévalence de la thrombose porte :

C'est la plus fréquente des maladies vasculaires du foie (1 % d'une série autopsique danoise) [5]. L'incidence des TVP sans cirrhose est évaluée à 0,7/100000 habitants en Europe [6]. Dans une autre étude multicentrique européenne, l'incidence annuelle de la TVP récente et chronique était de 3/100000 habitants [7].

En absence de maladie hépatique sous-jacente, la TVP survient chez 10% de l'ensemble des patients ayant une hypertension portale, sur des études occidentales [8].

Dans notre série, la TVP était l'atteinte vasculaire la plus prédominante avec une prévalence de 56,7% de l'ensemble des atteintes vasculaires.

1.2 Classification de la TVP extra-hépatique : [8]

- **Site de la TVP – (type 1, 2a, 2b, 3)**
 - **Type 1** : tronc uniquement
 - **Type 2** : branches seulement 2a - une branche 2b - les deux branches
 - **Type 3** : le tronc et les branches
- **Présentation : (R, Ch)**
 - **R** : récente
 - **Ch** : chronique
- **Type de l'hépatopathie sous-jacente : (C, N, H, L, A)**
 - **C** : Cirrhose
 - **N** : maladie hépatique non cirrhotique
 - **H** : CHC et autres tumeurs malignes locales
 - **L** : après transplantation hépatique
 - **A** : absence de maladie hépatique sous-jacente
- **Degré de l'occlusion du système veineux porte (I, T) :**
 - **I : Incomplète** : flux sanguin visible à l'imagerie au niveau de la lumière vasculaire
 - **T : Totale** : absence de flux sanguin visible à l'imagerie au niveau de la lumière vasculaire
- **Extension de la thrombose porte (S, M) :**
 - **Veine splénique, veine mésentérique ou les deux**

1.3 Thrombose récente de la veine porte :

a- Manifestations et diagnostic [5] [9]:

Les douleurs abdominales ou lombaires peuvent être une manifestation de la thrombose veineuse récente. Ces douleurs peuvent être d'installation brutale ou progressivement croissante sur une durée de plusieurs jours. Le plus souvent les douleurs disparaissent progressivement, sous l'effet du traitement anticoagulant ou spontanément.

ment. Leur persistance, leur aggravation ou l'apparition de selles sanglantes doivent faire suspecter une ischémie voire un infarctus intestinal. Cette complication est due à l'extension du thrombus aux arcades veineuses mésentériques et aux racines de la veine mésentérique supérieure, entraînant une vasoconstriction artérielle réflexe. Dans les formes les plus graves, un tableau de défaillance multiviscérale (insuffisance rénale et respiratoire et d'acidose lactique) peut survenir.

Dans notre série 66% (n= 158) des patients se sont présentés pour des douleurs abdominales atypiques.

La fonction hépatique est généralement conservée : taux de prothrombine [TP], bilirubinémie sont normaux. Un syndrome inflammatoire (même en l'absence d'infection) et des anomalies discrètes des enzymes hépatiques sont fréquents.

En cas d'anomalies persistantes des tests hépatiques, une maladie hépatique sous-jacente en particulier une anomalie vasculaire porto-sinusoïdale doit être recherchée ce qui peut conduire à une biopsie hépatique.

Dans notre série, 62% des patients avaient une cholestase biologique, 23% avaient une cytololyse modérée inférieure à 5 fois la LSN et seulement 7% des malades avaient un TP bas. Ces perturbations du bilan hépatiques ont été associées à une MVPS surajoutée dans 17,3% des cas.

Le diagnostic de thrombose récente de la veine porte est habituellement fait par une échographie abdominale couplée au Doppler en 1^{ère} intention (Tableau 6). Un matériel hyperéchogène est visible dans la lumière de la veine porte. L'examen Doppler montre l'absence totale de flux en cas de thrombose complète. Le scanner abdominal en 4 temps avec injection de produit de contraste est l'examen de référence dans ce contexte.

Les informations apportées par le scanner sont indispensables. Avant l'injection de produit de contraste, le thrombus récent est visible sous la forme d'un matériel hyperdense dans la veine porte. Lorsqu'une seule branche portale est obstruée, un rehaussement hépatique localisé du côté de la thrombose portale est bien visible à la phase artérielle.

Le scanner permet est supérieur à l'échographie pour visualiser l'extension en intra hépatique, à la veine splénique à la veine mésentérique supérieure, qui constitue un facteur de mauvais pronostic d'ischémie intestinale.

Le scanner participe également au bilan étiologique en mettant en évidence une cause locale (pancréatite, cholécystite, appendicite, diverticulite). Dans les heures ou les jours qui suivent la thrombose, la dilatation et le rehaussement des veines cystiques peuvent faire suspecter à tort une cholécystite aiguë.

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'une échographie abdominale couplée au Doppler qui a permis de poser le diagnostic de thrombose porte dans tous les cas. Les résultats de l'écho-doppler abdominale rejoignent ceux de l'angio-TDM abdominale chez tous les patients. L'extension à la veine splénique a été notée chez 35% de nos malades (n=84).

b- Recherche de la cause :

La recherche d'une cause est la pierre angulaire pour une prise en charge optimale du patient. une combinaison de facteurs de risque locaux et généraux est généralement responsable de la thrombose veineuse récente. Une maladie prothrombotique générale et un facteur local sont mis en évidence chez environ 60 % et 30 % des patients respectivement.

En plus de la recherche d'une cause locale par le scanner, la recherche d'un facteur de risque général de thrombose veineuse doit être systématique. La cause la plus fréquente est un syndrome myéloprolifératif primitif (SMP) (20 à 30 % des cas de thrombose sans néoplasie ni cirrhose). Un SMP doit être suspecté devant une thrombocytose ou des plaquettes « anormalement normales » dans un contexte d'HTP. Les marqueurs spécifiques de SMP que sont la mutation V617F de la tyrosine kinase Janus kinase 2 (JAK 2) ou de la calréticuline (CALR) (beaucoup plus rare) sont détectés dans 21 à 37 % des cas respectivement. Leur absence fera discuter la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire . L'ensemble des autres facteurs de risque rapportés sont

regroupés dans le tableau (6). La fréquence élevée de la combinaison de plusieurs facteurs rend nécessaire une recherche exhaustive [10]. Cependant, dans un tiers des cas, aucune cause n'est identifiée.

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'un bilan complet. Le déficit congénital en facteurs de coagulation était la cause la plus fréquente de TVP. Une association de facteurs pro-thrombotiques a été mise en évidence chez 2% des malades. Aucune cause n'a pu être identifiée dans 45,6% des cas.

1.4 Thrombose porte chronique ou cavernome porte [10] :

a- Manifestation et diagnostic :

Après une thrombose porte non suivie de reperméabilisation, il se développe un réseau de veines collatérales porto-porte, appelé « cavernome ». Le cavernome est considéré comme la séquelle de la thrombose. Le terme cavernome est synonyme de thrombose chronique de la veine porte. Dans notre série, le cavernome porte représentait 54,3% de l'ensemble des thromboses porte.

L'hypertension portale est le mode de révélation le plus classique : hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, splénomégalie, rarement ascite ou encéphalopathie hépatique ; thrombopénie ; ou découverte fortuite de varices œsophagiennes par une endoscopie effectuée pour des raisons indépendantes. Le scanner permet aussi le diagnostic de TVP chronique en visualisant un cavernome, fréquemment associé à une dysmorphie hépatique (hypertrophie des segments I et IV et atrophie du lobe gauche). Il permet également d'en apprécier l'extension.

Une cholangio-IRM est nécessaire en cas de suspicion de cholangiopathie portale. Cette dernière se caractérise par des anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Elle résulte de la compression extrinsèque des voies biliaires intra- ou extrahépatiques par les veines du cavernome et/ou une ischémie des voies biliaires par thrombose de veinules de l'arbre biliaire. Elle peut se présenter sous la forme d'irrégularités, sténoses, dilatations et désaxation des voies biliaires, voire des calculs biliaires. Elle peut apparaître dans les 6 à 12 mois après une thrombose porte.

Les anomalies des voies biliaires sont observées chez 77 % à 100 % des malades avec un cavernome porte [11]. La biliopathie portale est le plus souvent asymptomatique ou peut se manifester par des anomalies isolées des enzymes hépatiques. Les manifestations biliaires sévères (colique hépatique, cholécystite, ictère obstructif, angiocholite, pancréatite) sont rares, pouvant survenir chez 5 à 30 % des malades.

Dans notre série, 68% des patients ayant un cavernome porte avaient une biliopathie portale totalement asymptomatique et découverte par la cholangio-IRM réalisée de façon systématique.

b- Recherche de la cause :

La recherche des facteurs de risque de thrombose est identique pour le cavernome et la thrombose récente de la veine porte (Tableau 7).

1.5 Prise en charge thérapeutique :

Les traitements spécifiques de la cause et le traitement anticoagulant doivent être instaurés le plus rapidement possible.

a- Le traitement anticoagulant [5] [12] [13] :

En l'absence de contre-indication, une anticoagulation curative est recommandée chez les patients ayant une TVP récente sans cirrhose. L'objectif est de prévenir la récurrence ou l'extension de thrombose.

Les varices œsophagiennes ne constituent pas une contre-indication au traitement anticoagulant. L'évaluation du risque hémorragique lié à l'hypertension portale doit être systématique. La prévention par un traitement pharmacologique et/ou endoscopique doit être mise en œuvre parallèlement.

Les résultats des études suggèrent que plus le traitement anticoagulant est démarré précocement, plus le taux de reperméabilisation est élevé. En effet, la recanalisation de la veine est observée chez 50% des malades lorsque l'anticoagulation est démarrée en moins de 24 heures après le diagnostic radiologique. La présence d'une ascite ainsi

qu'une thrombose de la veine splénique sont considérés comme des facteurs prédictifs de non réponse au traitement anticoagulant.

Le traitement anticoagulant repose sur l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec une surveillance de l'activité de l'anti-Xa chez les patients obèses, ayant une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes. Le relais se fait par les anti vitamine K (AVK) chez les patients à haut risque de récurrence thrombotique : syndrome myéloprolifératif, syndrome des antiphospholipides, antécédents personnels et familiaux du 1er degré de thrombose, mutations homozygotes des gènes du facteur II ou du facteur V, ou hétérozygotes composites. L'objectif de l'INR est compris entre 2 et 3.

L'étude RIPORT est un essai thérapeutique multicentrique randomisé récent visant à évaluer l'effet du Rivaroxaban sur le risque de récurrence de thrombose veineuse profonde et de décès, chez des patients ayant une thrombose portale sans facteur de risque élevé de récurrence. Les auteurs ont comparé un groupe de patients traités par rivaroxaban 15mg/j à un groupe de patients non traités (témoins). Le principal critère de jugement était la survenue d'un événement thromboembolique, quel qu'en soit le territoire, ou le décès. Le suivi planifié était de 2 ans. 111 patients ont été inclus : 56 dans le bras rivaroxaban et 55 dans le groupe témoin. La survie sans événement thrombotique était significativement différente entre les bras de traitement ($p=0.0008$). Les taux d'incidence étaient dans le bras rivaroxaban de 0 /100 personne-année (PA) et 19.71 /100 PA (IC 95% [7.49 /100 PA – 31.92 /100 PA]) dans le bras témoin. Les événements thrombotiques observés étaient 3 phlébites, 3 embolies pulmonaires, et 4 thromboses splanchniques chez 10 patients du groupe témoins. Il n'y avait aucun décès. Après un suivi médian de 30.1 mois [29.8-35.9], il y a eu 3 hémorragies sévères, toutes liées à l'hypertension portale, dont deux sous traitement par rivaroxaban et une en l'absence de traitement anticoagulant. Les auteurs ont conclu que chez les patients avec thrombose portale chronique sans facteur de risque élevé de récurrence, l'administration de Rivaroxaban pendant au moins 2 ans diminuerait significativement le risque de thrombose sans augmenter le risque hémorragique.

La durée recommandée du traitement anticoagulant est d'au moins 6 mois. Il doit être maintenu au long court chez les patients à haut risque de récurrence. La présence d'un antécédent d'infarctus mésentérique ou d'une thrombose persistante de la veine mésentérique sont des indicateurs de la poursuite de l'anticoagulation au long court.

Dans notre série, 14% des patients ayant une TVP ont été mis sous traitement anticoagulants par l'HBPM en relais avec les AVK. L'indication principale était le diagnostic d'un SMP sous-jacent. Le traitement a été instauré au long court.

b- Traitement des complications de l'hypertension portale:

En cas de varices œsophagiennes compliquant une TVP chronique sans cirrhose, les bêta-bloquants non cardioselectifs étaient associés à une diminution du risque hémorragique et à une amélioration de la survie. Dans une étude randomisée, l'efficacité des bêtabloquants et de la ligature des VO était similaire pour prévenir la récurrence hémorragique, chez des malades qui ne sont pas sous traitement anticoagulants [14]. Enfin, une étude incluant 471 séances de ligature endoscopique rapporte qu'il n'existe pas de sur-risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants et bénéficiant d'une ligature endoscopique des VO [14].

Dans notre série, 31% des malades ont bénéficié d'une LVO en prévention secondaire associée au bêta-bloquants, alors que 24,1% ont été mis sous prévention primaire.

La recanalisation portale trans-hépatique percutanée par voie radiologique, associée ou non à un TIPS, pourra être envisagée si le traitement médical ne permet pas de traiter les complications symptomatiques de l'hypertension portale [15].

L'efficacité de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement de la cholangiopathie portale n'a pas été bien démontrée. Ce dernier pourrait baisser les concentrations des phosphatases alcalines (qui sont rarement augmentées). Son efficacité à long terme

sur le risque de cirrhose biliaire secondaire et sur la survie n'est pas clairement établi. La mise en place endoscopique temporaire (quelques mois) d'une prothèse biliaire extirpable semble donner des résultats satisfaisants chez les rares patients souffrant d'angiocholite, d'ictère ou de prurit réfractaire au traitement médical.

1-6 Evolution et suivi :

En cas de TVP récente, la reperméabilisation de la veine porte peut survenir jusqu'à 6 mois après l'événement initial. Une imagerie en coupe injectée doit être réalisée dans les 6 et 12 mois à partir du diagnostic [4]. La survie à 5 ans est généralement bonne, supérieure à 70 %. L'intérêt d'une imagerie de suivi en cas de cavernome n'est pas systématique en revanche, elle doit être effectuée en cas d'apparition des symptômes [12].

Dans notre série, nous avons noté une régression de la TVP chez 70% des patients anti-coagulés et chez seulement 4% des patients non anti-coagulés.

Tableau 6: Examens d'imagerie à réaliser en cas de thrombose récente de la veine porte ou de cavernome [8].

Examens diagnostiques	Examens étiologiques	Pronostic
<i>Imagerie</i>	<i>Imagerie</i>	<i>Imagerie</i>
Échographie Doppler hépatique Scanner abdominal avant et après injection de produit de contraste vasculaire (temps artériel, portal et tardif)	Scanner abdominal avant et après injection de produit de contraste vasculaire (temps artériel, portal et tardif)	Scanner extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure Infarctus intestinal Circulation collatérale portosystémique et cavernome
	<i>Autres examens</i> Recherche de facteurs de risque de thrombose veineuse	<i>Autres examens</i> Taux de Quick, bilirubinémie Maladie du foie sous-jacente Recherche de signes d'hypertension portale par endoscopie digestive haute Gaz du sang pour recherche de syndrome hépatopulmonaire

Tableau 7: Facteurs de risque des TVP récente et chronique non cirrhotique [11]

Facteurs de risque	Thrombose de la veine porte (%)	Risque fort de récurrence thrombotique	Diagnostique
Syndrôme myéloprolifératif	21-31	Oui	- mutations JAK2 V617F ou CALR - BOM si Rate > 16 cm et Plq > 250 x10 ⁹ /L, et au cas par cas
Syndrôme des antiphospholipides	8-12	Oui	Ac Antiphospholipide Ac Anti beta2 GPI anticoagulant Lupique
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0-2	Oui	Déficit protéines GPI ancrées: CD55 and CD59
Maladie de Behçet	12-22	Oui	Imagerie injectée cérébrale et thoracique, typage HLA, CRP ; aptose
Mutation du facteur V Leiden	3-5	Oui si homozygote ou hétérozygote composite avec Mutation du gène G202101 de la prothrombine	rPCA et mutation gène facteur V
Mutation du gène G202101 de la prothrombine	10-14	Oui si homozygote ou hétérozygote composite avec Mutation du facteur V Leiden	mutation G202101 du gène de la prothrombine
Déficit en protéine C	1	à discuter	Activité diminuée par rapport aux autres facteurs de coagulation
Déficit en protéine S	5	à discuter	
Déficit en antithrombine	2	oui	
Grossesse récente	6-30	oui	Risque majeur 6 semaines post partum
Contraception orale récente (œstrogènes)	44	Oui si poursuivie	
Hyperhomocystémiémie	15-22	Non *	Dosage homocystémiémie sérique
Maladie systémique (syndrome hyperéosinophilique, veinité granulomateuse, maladie coeliaque, infection à CMV)	23	Non *	Ac transglutaminase, B12, Folates, sérologie CMV, numération formule sanguine, CRP
Facteurs génétiques (mucopolysaccharidose, téloméropathie, mutation du gène familial oblitérative portal veinopathie, Syndrome de Noonan, syndrome de Turner)	Rares, par les biais d'une maladie porto-sinusotdale	Non *	Caryotype, gène CFTR chromosome 7, Gènes TERT, TERC, DKC1, PARN, RTEL1, TIN2, gène FOPV chromosome 4
Cause locale du territoire splanchnique (infection telle que cholécystite et pancréatite, inflammation telle que crohn et RCH, néoplasie, chirurgie)	21	Non si traitée	Imagerie injectée+ coloscopie et endoscopie digestive haute en particulier dans la thrombose porte aiguë
Néoplasie active		oui	
ATCD personnel ou familial du 1 ^{er} degré de thrombose veineuse profonde récidivante non provoquée	14-30 %	oui	
Obésité et syndrome métabolique	47 % dans TVP idiopathique, 26 % en présence d'une cause	Non *	Poids, BMI, tour de taille, glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée, triglycérides, cholestérol total, LDL, HDL, ferritinémie
Causes de Maladies vasculaires porto-sinusotdales (VIH, déficit commun immunitaire variable, toxiques (ex didanosine, azathioprine, oxaliplatine, arsenic)		pas de données *	Sérologie VIH 1 et 2, électrophorèse des protéines et immunoelectrophorèse avec dosage pondéral des immunoglobulines, complément,
> 1 facteur de risque	50 %	À discuter *	

* Indication à discuter au cas par cas en fonction du nombre de facteurs associés

TIPS, peut être discutée lorsque le traitement médical ne permet pas de traiter les complications

En cas de cholangiopathie portale, un traitement spécifique ne devrait être envisagé qu'en cas d'ictère, prurit ou

ou de sténose biliaire. L'administration d'acide ursodéoxycholique après traitement endoscopique était associée à une baisse de mortalité des

2- Maladie vasculaire porto-sinusoidale :

2-1 Définitions :

L'entité « hypertension portale idiopathique » ou « hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique » a été caractérisée il y a plus de 50 ans comme une hypertension portale manifeste en l'absence de cirrhose et de thrombose de la veine porte.

Des lésions caractéristiques de la microcirculation hépatique ont été décrites au cours de cette entité. Plus récemment, il a été prouvé que ces lésions caractéristiques peuvent être observées en l'absence de signes d'hypertension portale. La dénomination de « maladie vasculaire porto-sinusoidale » (MVPS) a alors été proposée par un groupe international d'experts pour regrouper l'hypertension portale manifeste en l'absence de cirrhose – que les lésions caractéristiques soient documentées ou non – d'une part ; et d'autre part les lésions caractéristiques – associées ou non à une hypertension portale manifeste (Tableau 8). Cette entité est rare et souvent sous-estimée par manque de reconnaissance et confusion avec la cirrhose [16]. Dans notre série, la MVPS a occupé le 2^{ème} rang de fréquence des MVF après les TVP avec une prévalence de 36,8%.

Tableau 8: Définitions des différentes entités maintenant regroupées sous le terme de maladie vasculaire porto-sinusoidale [17].

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

2-2 Manifestations :

a- Cliniques :

Les signes cliniques sont très divers et variables d'un malade à l'autre. Il n'existe parfois aucune manifestation clinique. Les manifestations majeures sont celles de l'hypertension portale, dominées par la splénomégalie et l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou par une gastropathie d'hypertension portale. L'ascite est possible, souvent peu sévère et transitoire après une hémorragie digestive ; mais peut être chronique et réfractaire. L'encéphalopathie est rare, souvent transitoire après une hémorragie digestive. De rares patients avec de très grosses veines collatérales porto-cave peuvent souffrir d'encéphalopathie chronique invalidante.

Dans notre série, l'ascite, les CVC abdominales et la splénomégalie étaient les signes physiques prédominants (62,8%, 76,9% et 86,5% respectivement). Parmi les patients ayant eu l'ascite, seulement 15% ont eu recours à une ponction évacuatrice de grand volume.

b- Biologiques :

Les anomalies des tests hépatiques sont mineures mais fréquentes. Le contraste entre des tests d'insuffisance hépatique normaux ou peu perturbés, et des signes d'hypertension portale sévère doit être évocateur de MVPS. Les altérations des tests hépatiques associées à la MVPS peuvent être variées. Il s'agit chez les deux tiers des malades d'une élévation modérée des transaminases, chez la moitié des malades d'une élévation des phosphatases alcalines, parfois supérieures à 2 fois la limite supérieure de la normale, et chez les trois quarts des malades d'une élévation des g-GT. Dans deux études publiées ayant inclus 1 200 malades avec des anomalies non expliquées du bilan hépatique, des lésions de MVPS étaient présentes dans 15 à 20 % des cas [18] [19].

La thrombopénie est très fréquente, souvent très profonde (< 50 000 éléments/ μ l), mais sans surrisque hémorragique jusqu'à des chiffres de 30 000 éléments/ μ l.

Dans notre série, 52% des malades avaient une cytololyse modérée, 56% avaient une cholestase anictérique alors que seulement 5% des patients avaient une cholestase ictérique. La thrombopénie était également l'anomalie hématologique la plus fréquente retrouvée chez 57% des patients.

2-3 Le diagnostic :

Le diagnostic de MVPS sera envisagé dans les circonstances suivantes :

- une hypertension portale sans cirrhose ni cause de cirrhose alors que la veine porte est perméable ;

- une hypertension portale sévère contrastant avec l'absence de signes d'insuffisance hépatique ;
- des anomalies du bilan hépatique inexplicables par les causes habituelles ;
- une maladie connue pour être associée à une MVPS ;
- une thrombose de la veine porte
- Le diagnostic de MVPS est défini selon le Réseau européen des maladies vasculaires du foie VALDIG [20], par une des trois associations suivantes :
- Absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique de bonne qualité et au moins un signe spécifique d'hypertension portale ;
- Absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe histologique spécifique de MVPS ;
- Absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate, et au moins un signe non spécifique d'hypertension portale et au moins un signe histologique non spécifique de MVPS.

Tableau 9: Critères à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS

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

La biopsie hépatique peut être réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire pour confirmer le diagnostic de maladie porto-sinusoïdale. Une biopsie hépatique est considérée de bonne qualité si elle mesure plus de 20 mm de long et contient plus de 10 espaces portes et est peu/pas fragmentée ou bien est considérée adéquate par un anatomopathologiste expert. Les signes histologiques spécifiques et non spécifiques de MVPS sont regroupés dans le tableau 8.

Les données histologiques constituent des critères diagnostiques incontournables. Elles justifient une lecture par un histopathologiste entraîné. Ces données histopathologiques appartiennent à plusieurs registres :

- Dans tous les cas, il n'y a aucun signe microscopique de cirrhose ;
- En l'absence d'hypertension portale manifeste, il y a des lésions spécifiques de MVPS : sténose ou disparition des veinules portales; hyperplasie nodulaire régénérative ; fibrose septale incomplète ;
- Les lésions peuvent être beaucoup moins spécifiques mais restent évocatrices : dilatation sinusoïdale, vaisseaux péri-portaux inhabituels, irrégularité de l'architecture des travées hépatiques, fibrose périsinusoïdale.

Dans notre série, la PBH a été réalisée par voie transpariétale après repérage échographique chez 89,7% des malades. Elle a objectivé une absence de cirrhose dans tous les cas. La veinopathie portale oblitérante était le signe histologique le plus fréquemment retrouvé chez 44% des malades, suivi de la sclérose hépato-portale objectivée dans 36,3% des cas.

2-4 Les maladies associées :

De nombreuses affections ont été rapportées associées à une MVPS. Elles sont résumées dans le tableau 9. Ces affections sont elles-mêmes souvent rares ou très rares. En règle, les liens qui unissent ces maladies très diverses avec l'atteinte microvasculaire hépatique restent incompris. On peut les classer selon l'une des catégories suivantes : un état prothrombotique (et en particulier un syndrome des antiphospholi-

pides ou un SMP) ; des maladies de système (connectivites, sarcoïdose), des désordres immunitaires et maladies du sang (déficit immunitaire commun variable) ; des infections (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], bilharziose) ; une exposition à des toxiques ou médicaments (antinéoplasiques et immunosuppresseurs, intoxication chronique par la vitamine A). Cependant, aucune maladie associée n'est retrouvée dans environ la moitié des cas.

Il est intéressant de noter que certaines hépatopathies chroniques qui aboutissent finalement au développement d'une cirrhose peuvent se manifester sous forme d'une HTP avant l'apparition d'une cirrhose du foie et remplir les conditions pour être considérées comme des MVPS. Il s'agit des maladies alcooliques et de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), des maladies métaboliques du foie et des maladies auto-immunes telles que la cholangite biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive. L'exposition aux médicaments et aux toxines, la fibrose hépatique congénitale et les maladies hépatiques infiltrantes (par exemple, la sarcoïdose) peuvent également être responsables de l'HTP sans cirrhose.

Dans notre série, aucun état étiologique n'a été retrouvé dans 55% des cas. Chez le reste des malades, la thrombophilie et les SMP étaient les affections pro-thrombotiques les plus fréquemment retrouvées (12,4% et 7% respectivement).

Tableau 10: Affections associées à la maladie vasculaire porto-sinusoïdale [9].

Affections prothrombotiques	Syndrome myéloprolifératif primitif Syndrome des antiphospholipides Mutation du gène de la prothrombine Déficit en protéine C Déficit en protéine S Déficit en ADAMTS13
Affections dysimmunitaires	Hépatite auto-immune Polyarthrite rhumatoïde Cholangite biliaire primitive Syndrome de Sharp Maladie cœliaque Maladie de Wegener Sclérodermie Infection par le virus de l'immunodéficience humaine Déficit immunitaire commun variable Sarcoïdose Granulomatose chronique
Médicaments et toxiques	Azathioprine Didanosine Thioguanine Stavudine Arsenic Oxaliplatine Monomère de chlorure de vinyle
Affections génétiques	Syndrome de Turner Syndrome d'Adams Olivier Mutations de <i>TERT</i> Mucoviscidose Formes familiales

2-5 Traitement :

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur le traitement des affections associées. Il n'existe pas de traitement propre à la MVPS. L'hypothèse d'un bénéfice du traitement anticoagulant prolongé est actuellement discutée [9].

2-6 Evolution et pronostic :

L'âge avancé et les affections associées sont des déterminants majeurs du pronostic.

L'hémorragie digestive par rupture de varices est l'événement clinique le plus fréquent, touchant la moitié des malades qui ne reçoivent pas de prophylaxie. Même lorsqu'une prophylaxie de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes est instaurée, le risque à 5 ans d'hémorragie digestive est de 25 %. L'hémorragie digestive par rupture des VO est survenue chez 17,2% de nos patients.

La mortalité causée par une hémorragie digestive par rupture de varices demeure faible. Dans notre série, une médiane de 3 séances était nécessaire pour l'éradication des VO. Aucune récurrence hémorragique n'a été notée après éradication.

La présence de l'ascite témoigne d'un stade plus avancé de la maladie puisqu'elle est associée à un risque accru de décès.

L'évolution vers une insuffisance hépatique avancée est rare, mais reste possible.

La thrombose porte est fréquente en cas de MVPS avec hypertension portale, touchant un tiers des malades à 5 ans. Le risque est plus important pour les patients ayant une infection VIH ou dont le diagnostic de maladie du foie a été révélé par une rupture de varices. De ce fait, le dépistage de la thrombose porte peut être proposée même s'il n'existe pas de littérature appuyant directement cette pratique. Dans notre série, nous avons proposé une surveillance semestrielle de la perméabilité du tronc porte par une écho-doppler abdominale. La thrombose porte est survenue chez 2,5% des cas (4 malades) dans un délai moyen de 24,7 mois. Dans la moitié des cas, il s'agissait d'une MVPS sur hyperhomocystéinémie secondaire à la maladie de Biermer, et dans le reste des cas, aucune cause de MVPS n'était identifiée.

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

La survie à 10 ans des malades avec MVPS et hypertension portale varie de 56 à 82 %. La mortalité est le plus souvent liée aux maladies extra hépatiques associées à la MVPS plutôt qu'aux complications de la maladie hépatique. Dans notre série, le décès est survenu chez 3,2% des malades dans un délai moyen de 12,2 ans. Le décès était directement lié à la maladie sous-jacente.

3- Thrombose des veines hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari :

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) se définit par une obstruction du flux veineux hépatique dans l'espace vasculaire situé entre les veinules hépatiques et la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite, excluant donc les causes d'amont (syndrome d'obstruction sinusoidale) et d'aval (causes cardiaques). Il s'agit d'une maladie très rare. L'obstruction veineuse peut être secondaire à une compression ou à une invasion (tumeur bénignes ou malignes, kystes, abcès) ; ou primitive, par un thrombus favorisé par un facteur de risque de thrombose veineuse.

3-1 Epidémiologie :

L'épidémiologie du SBC n'est connue que de façon partielle, variable selon les régions du globe. Une enquête nationale française, menée en 2010 dans 48 centres de compétence du réseau national (maladies rares) des maladies vasculaires du foie, a objectivé incidence de 0,68 nouveaux cas et une prévalence de 4,04 cas par million d'habitants [24]. Dans notre série, le SBC représentait l'atteinte vasculaire la moins fréquente avec une prévalence de 6,38% (n=27).

Tableau 10 : Nombre de malades atteints de SBC en fonction des études

Pays	Année d'étude	Nombre de malades
Egypte [25]	2011	94
Inde [26]	2014	46
Algérie [27]	2015	176
Iran [28]	2011	21
Europe [29]	2009	163
Maroc (notre étude)	2021	27

Le BCS peut se manifester à tout âge. Il se présente le plus souvent entre 19 et 49 ans. Une prédominance féminine est signalée en Occident (67 %), tandis qu'une légère prépondérance masculine est rapportée en Inde et au Japon. Les patients présentant une obstruction de la VCI sont plus souvent des hommes et ceux présentant une obstruction des VH sont plus souvent des femmes [30]. Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance féminine. Tous nos patients étaient jeunes avec une moyenne d'âge à 40.08 ± 16 ans.

3-2 Manifestations et diagnostic :

a- Clinique :

La présentation clinique du SBC varie considérablement d'un patient à l'autre et peut être corrélée à la vitesse de constitution, à la gravité de l'obstruction veineuse et à l'étendue du territoire vasculaire obstrué, allant de l'absence totale de symptômes à une insuffisance hépatique aiguë [31].

Le tableau aigu classique comprend douleurs abdominales, fièvre, ictère, ascite, œdème des membres inférieurs, hépatomégalie associée à des signes d'atteinte de la fonction hépatique. Il s'agit d'une présentation rare représentant moins de 1 % des hépatites aiguës graves mais mettant en jeu le pronostic vital. Dans notre travail, nous n'avons noté aucun cas de SBC aigu.

Le SBC chronique peut se manifester par une maladie hépatique avancée et une hypertension portale. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la distention abdominale, les œdèmes des membres inférieurs, la jaunisse, la fièvre et une altération de l'état général. Une hémorragie digestive haute par rupture de varices œsophagiennes peut être révélatrice de la maladie. Une circulation collatérale thoracique est un symptôme spécifique mais peu sensible de SBC par thrombose de la veine cave inférieure [32]. Dans notre série, les signes cliniques étaient dominés par le syndrome anémique clinique, la distension abdominale, les CVC basi-thoraciques et l'hémorragie digestive haute.

b- Biologie :

Les anomalies biologiques varient en fonction de la rapidité d'installation de la thrombose. Les tests hépatiques (ALAT, ASAT, GGT, PAL) peuvent être normaux ou perturbés, de même que les marqueurs de la fonction hépatique (TP, facteur V, albuminémie, bilirubinémie). L'ascite est généralement riche en protéines constituant ainsi un argument en faveur d'un bloc supra-hépatique [32].

Dans notre série, les anomalies biologiques constatées étaient : une cytolyse inférieure à 5x la LSN chez 30% des patients, une cholestase anicétrique chez 50% des malades et une cholestase ictérique dans 18% des cas.

c- L'apport de l'imagerie [33][34] [35]:

L'imagerie des veines hépatiques, de la veine cave inférieure et de la veine porte est la clé du diagnostic : échographie abdominale couplée à un examen Doppler ; scanner injecté 4 temps ; ou imagerie par résonance magnétique (IRM). Les signes directs sont représentés par l'obstacle veineux hépatique ou de la veine cave inférieure, souvent associé à une circulation collatérale entre les veines hépatiques. L'imagerie peut aussi mettre en évidence des nodules hyperartérialisés dont l'aspect pourrait suggérer un carcinome hépatocellulaire. Les critères diagnostiques considérés comme spécifiques sont l'absence du flux sanguin au niveau des veines hépatiques, la détection d'un réseau veineux collatéral intrahépatique ou sous-capsulaire. Une imagerie en coupe, notamment la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peut aussi montrer un aspect en toile d'araignée remplaçant l'image habituelle de la veine hépatique au voisinage de l'ostium, une image hyperdense à l'emplacement habituel d'une veine hépatique, la survenue de troubles de la perfusion hépatique, aspect dit « en mosaïque » ou « en feuille de fougère » souvent lié à la congestion et à la dilatation sinusoïdale.

Cependant, même si un carcinome hépatocellulaire peut compliquer un syndrome de Budd-Chiari, ces nodules hyperartérialisés sont le plus souvent des nodules régénératifs bénins. La biopsie dirigée du nodule et du foie avoisinant est nécessaire dans bien des cas. Une thrombose porte associée est constatée dans 15 % des cas.

L'opacification percutanée directe des veines hépatiques est l'examen invasif historique de référence. Elle garde cependant une place en cas de doute diagnostique et pour réaliser un bilan anatomique pré-thérapeutique.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie comportant au moins une échographie abdominale couplée au doppler et une angio-TDM abdominale. Les résultats des deux examens étaient concordants chez 92,5% de nos malades. Elle a montré une thrombose porte associée dans 14% des cas.

Une fois le diagnostic de SBC est confirmé, trois objectifs diagnostiques complémentaires peuvent être définis : caractériser les lésions hépatiques focales associées, établir le pronostic (fibrose avancée ou cirrhose, réponse au traitement, ascite réfractaire, dénutrition), et identifier la maladie sous-jacente favorisante.

d- Apport de la PBH et de l'élastométrie [36]:

La biopsie hépatique n'est habituellement pas nécessaire lorsqu'une obstruction des gros troncs veineux a été diagnostiquée. Elle peut permettre le diagnostic de SBC limité aux veinules hépatiques. Les lésions sont caractérisées au stade précoce par une dilatation et une congestion des veines et des sinusoides centro-lobulaires associées à une nécrose ischémique plus ou moins étendue des hépatocytes péri veineux. En cas de thrombose porte associée, la nécrose peut être majeure avec constitution d'infractus. Les images de thrombose fibrino-cruorique des veines centro-lobulaires sont très rares. Très rapidement en quelques semaines, se développe une fibrose veineuse et sinusoidale centro-lobulaire qui dessine des ponts veino-veineux. Dans 50% des cas, se produisent des oblitérations de branches veineuses portales intra parenchymateuses sans thrombose du tronc porte.

Dans notre série, nous avons réalisé une PBH chez 44% de nos malades. Celle-ci a objectivé des lésions de MVPS associée chez 2 malades. Il s'agissait de lésions de sclérose hépato-portale dans un cas et des lésions d'HNR dans l'autre cas.

Les résultats de l'élastométrie peuvent être erronés par la congestion hépatique secondaire au SBC, limitant son utilisation pour évaluer le degré de fibrose hépatique. L'élastométrie pourrait contribuer par ailleurs, à apprécier l'évolution de cette congestion après traitement instrumental.

e- Les facteurs étiologiques :

❖ SBC primaire :

L'obstruction des veines hépatiques sans cause locale suggère la présence d'un état thrombophilique méconnu chez tous les patients atteints de SBC. Un état prothrombotique sous-jacent a été identifié chez 88% des patients atteints de SBC dans des études européennes et chez 85% des patients dans des études indiennes récentes. De multiples facteurs prothrombotiques ont été identifiés chez 28 à 46 % des Les plus fréquents sont les syndromes myéloprolifératifs au chromosome Philadelphie négatif qui représentent la principale cause a du SBC primaire [37] [38]. Les principaux facteurs prothrombotiques responsables du SBC primaire sont résumés sur le tableau 10.

Tableau 11: Facteurs de risque de thrombose au cours du SBC primitif [9].

État prothrombotique	Tests diagnostiques
Syndrome myéloprolifératif	Recherche de mutation de JAK2 ou de calréticuline Biopsie ostéomédullaire à discuter si négative
Hémoglobulinurie paroxystique nocturne	Cytométrie de flux : rechercher des clones déficients CD55 et CD59
Syndrome des antiphospholipides	Thrombose veineuse ou artérielle ou avortements à répétition Taux élevés d'anticorps anticardioline ou anticoagulant lupique
Facteur V Leiden	Mutation du facteur V Leiden
Mutation du facteur II	Mutation G20210A du gène de la prothrombine
Déficit en antithrombine III	Diminution de l'antithrombine contrastant avec un taux de prothrombine normal et histoire familiale
Déficit en protéine S	Diminution de la protéine S contrastant avec un taux de prothrombine normal et histoire familiale
Déficit en protéine C	Diminution de la protéine C contrastant avec un taux de prothrombine normal et histoire familiale
Hyperhomocystéinémie	Augmentation de l'homocystéine sérique polymorphisme homozygote C677 T
Contraception orale	
Grossesse	

Dans notre série, un bilan étiologique complet a été réalisé chez tous nos patients. Les facteurs étiologiques les fréquents étaient la thrombophilie congénitale et les syndromes myéloprolifératifs (48,1% et 18,5% respectivement). Une association de facteurs étiologiques a été mise en évidence chez 26% de nos malades. Par ailleurs, aucune cause n'a pu être identifiée dans 25% des cas.

❖ **SBC secondaire [39] [40] [41]:**

Il est secondaire à des facteurs locaux rarement identifiés lors de la thrombose des veines hépatiques, soit par une compression par :

- Une lésion expansive :

▪ Les abcès amibiens et à pyogène peuvent causer une thrombose des veines hépatiques par les processus inflammatoires et locaux.

▪ L'échinococcose alvéolaire hépatique (EAH) ou kyste hydatique (KH) est une maladie parasitaire causée par la larve Echinococcose multilocularis. Elle demeure fréquente et constitue un problème de santé publique dans les pays de forte endémie comme: le pourtour du bassin méditerranéen. Elle agit comme une tumeur maligne et entraîne souvent l'envahissement de multiples structures intra hépatiques notamment les veines hépatiques .

▪ Au cours de la polykystose rénale, un SBC peut se voir par une compression des veines hépatique par des kystes rénaux énormes ou infectés.

- ou une invasion endoluminale par une tumeur :

Cette complication est caractéristique des tumeurs malignes. Elle est caractérisée par l'invasion de leur voie de drainage veineux jusqu'à atteindre la veine cave inférieure. Ces tumeurs malignes incluent le néphroblastome, l'adénocarcinome rénal, le carcinome hépatocellulaire, le corticosurrenalome malin, et le leiomyosarcome de la veine cave inférieure.

Dans notre série, le SBC était secondaire à une invasion endoluminale par un CHC chez un seul malade.

3-3 La prise en charge thérapeutique :

L'approche thérapeutique vise simultanément le traitement de la cause et des conséquences de l'HTP. Elle est basée sur la mise en œuvre progressive et par palliers de moyens pharmacologiques, de radiologie interventionnelle, ainsi que la transplantation hépatique. L'évaluation initiale contribue à déterminer le programme personnalisé de soin, fondé sur une stratégie par étape [9].

❖ 1^{ère} étape :

La première étape est pharmacologique et/ou endoscopique, comprend anticoagulants et traitement des facteurs étiologiques ; traitement du syndrome de rétention hydrosodée et prévention des hémorragies digestives.

Le traitement de la maladie causale doit être instauré sans délai selon ce que rapportent les résultats de deux analyses de cohorte rétrospective française [42].

Un traitement anticoagulant doit être débuté rapidement après le diagnostic et poursuivi au long cours permettant de réduire l'extension de la thrombose mais aussi de prévenir la survenue d'un nouvel événement thromboembolique. L'anticoagulation doit être curative, basée sur une héparine de bas poids moléculaire en première intention, puis relayée par les antagonistes de la vitamine K. Un taux élevé de complications hémorragiques en cas d'anticoagulation (de 17 % à 50 % des patients) a été rapporté [43]. Pour éviter cette complication, il convient de prendre en charge rapidement les symptômes liés à l'hypertension portale (ascite, varices). En l'absence d'étude dédiée, les recommandations de la cirrhose sont appliquées [44].

❖ 2^{ème} étape : recanalisation

En l'absence de recanalisation spontanée ou sous anticoagulant, deux stratégies ont été étudiées : la thrombolyse chimique et l'angioplastie. Même si de bons résultats de la thrombolyse, couplée à l'angioplastie, ont été publiés, la survenue d'événements indésirables graves voire mortels principalement hémorragiques, fait que cette stratégie doit être évaluée au cas par cas. L'angioplastie, plus ou moins couplée à la mise en place de prothèses, est à réserver aux sténoses partielles et courtes. Le risque de récurrence de la sténose peut être prévenu par la mise en place d'une prothèse mais risque de compliquer la prise en charge ultérieure (TIPS, transplantation). Ces gestes de recanalisation sont efficaces chez moins de 10 % des patients à long terme. Des résultats plus encourageants ont été rapportés dans une cohorte asiatique [45] [46] [47].

❖ 3^{ème} étape : la dérivation

Les techniques de dérivation comprennent le TIPS et les shunts chirurgicaux. Plusieurs shunts sont cependant possibles et la décision technique doit être remise à une équipe experte. Les shunts chirurgicaux n'ont cependant pas démontré de bénéfice en termes de survie dans plusieurs séries anciennes (avant 2000) [48]. Les shunts chirurgicaux sont actuellement supplantés par le TIPS, lorsqu'il est techniquement faisable. Le TIPS a un taux de morbi-mortalité plus faible que la chirurgie. Une étude européenne rétrospective multicentrique, incluant 124 patients traités par TIPS, a montré une excellente survie sans transplantation à 1 et 5 ans (88 % et 78 %, respectivement) et confirmée par une étude prospective [49]. Un TIPS couvert doit être préféré car il permet de réduire la récurrence et limite le risque de thrombose. Il est important que le TIPS soit mis en place dans un centre expert du TIPS et des maladies vasculaires du foie [50].

❖ 4^{ème} étape : la transplantation hépatique

La transplantation hépatique doit être réservée aux patients en échec des traitements précédents. Elle peut être discutée d'emblée en cas de présentation fulminante en particulier si l'évolution s'avère rapidement défavorable malgré le traitement anticoagulant. Le score TIPS-BCS a été développé pour prédire la survie sans transplantation à 1 an des patients ayant un TIPS et validé dans une cohorte indépendante. Il est défini comme suit : $0,08 \times \text{âge (années)} + 0,16 \times \text{bilirubine (mg/dL)} + 0,63 \times \text{INR (International Normalized Ratio)}$. Un score ≤ 7 a une très bonne valeur prédictive négative. La décision de transplantation repose sur l'appréciation de plusieurs éléments : le pronostic de la maladie sous-jacente, les chances d'amélioration sans recours à la transplantation et la présence d'un carcinome hépatocellulaire. Certains auteurs ont suggéré que le pronostic vital à 10 ans d'une transplantation hépatique pour SBC n'était pas modifié par la présence ou l'absence d'un SMP lors du diagnostic. Le problème réside dans la récurrence de la maladie initiale après transplantation qui justifie de

poursuivre le traitement de la maladie causale et une anticoagulation curative à vie (qui peut être discuté si l'état prothrombotique a été corrigé par la transplantation) [51] [52].

La stratégie thérapeutique ci-dessus a été largement validée. La survie des patients atteints de thrombose des veines hépatiques et traités selon cet arbre décisionnel est de 80 % à cinq ans. Le pronostic ultérieur des patients atteints de thrombose des veines hépatiques est lié à la maladie sous-jacente et, en particulier, au risque d'aggravation du SMP. Le risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire est augmenté d'une manière identique qu'au cours de la cirrhose. Son diagnostic reste difficile du fait de la fréquence des nodules hypervascularisés et de la perte de spécificité du wash out vasculaire au cours du SBC. Le dosage de l'alphafœtoprotéine semble plus spécifique qu'au cours de la cirrhose, mais il n'est pas assez sensible [32].

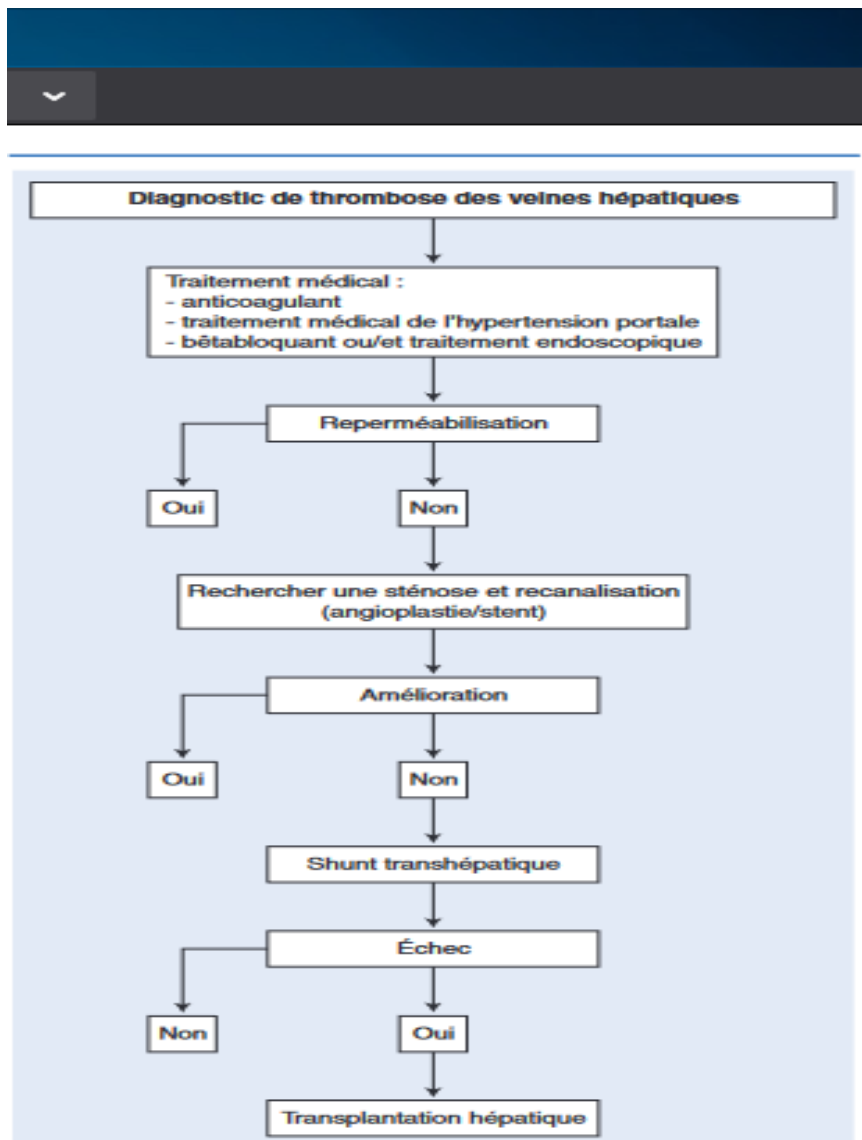


Figure 4: Arbre décisionnel : Prise en charge du syndrome de Budd-Chiari [9].

4- Facteurs de risque des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose chez l'adulte :

Les facteurs de risque des maladies vasculaires du foie peuvent être locaux et/ou systémiques. Un facteur systémique est identifié dans plus de 50% des cas et une association de facteurs dans plus d'un tiers des cas. Les facteurs de risque les plus fréquents et/ou nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique doivent être systématiquement recherchés. La présence d'un facteur local varie en fonction de la localisation de la thrombose (qui est peu fréquente dans le SBC), et peut être associée à une cause systémique. Il a été démontré une spécificité de site de thrombose en fonction du facteur prothrombotique et cette spécificité est encore inexpliquée [4].

4-1 Les facteurs de risque systémiques fréquents :

▪ Les syndromes myéloprolifératifs :

Les SMP sont des proliférations clonales de cellules hématopoïétiques entraînant une 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 peut s'y associer une hyperplasie des populations fibroblastiques et l'évolution vers la fibrose médullaire et/ou une hématopoïèse extramédullaire. Les principales classes de SMP sont la leucémie myéloïde chronique, la thrombocytémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez, et la myélofibrose primitive. Le principal risque des SMP est le risque thrombotique veineux et/ou artériel, avec une incidence rapportée jusqu'à 40 %. Les SMP sont les facteurs de risque les plus fréquents de thrombose splanchnique. Ils sont retrouvés chez 30 à 50 % des patients présentant un SBC ou une thrombose veineuse porte extrahépatique [53-54] et dans 5 à 20 % des anomalies vasculaires porto-sinusoïdales (MVPS) [55-56]. Dans notre série, la prévalence des SMP était de 14,8% au cours du SBC, et de 7% pour les TVP et les MVPS.

La physiopathologie des thromboses est incomplètement identifiée et multifactorielle : hyperviscosité, phénotype pro-thrombotique des cellules anormales liée à une hyper-agrégabilité plaquettaire), résistance acquise à la protéine C activée et augmentation de la génération de thrombine, inflammation et activation des cellules endothéliales. Au niveau hépatique, il a été également décrit des cellules endothéliales, porteuses de la mutation JAK2 [57-58].

Les anomalies de la formule sanguine (NFS) qui font habituellement partie des critères diagnostiques sont souvent masquées par l'hypertension portale [59]. la mutation JAK2 V617F – découverte en 2005- est présente chez 95 % des patients avec une polyglobulie de Vaquez, chez 65 % des patients avec une myélofibrose et 55 % des patients avec une thrombocytémie essentielle [60]. La recherche de la mutation JAK2 V617F] chez les patients sans anomalie de la NFS évocatrice de SMP, permet d'identifier un SMP sous-jacent chez 17,1 % des patients avec SBC et 15,4 % des patients avec TVP [60]. Il est donc recommandé de rechercher la mutation JAK2 V617F en première intention chez les patients avec thrombose splanchnique [4]. 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 [56]. Chez les patients avec thrombose splanchnique, sa prévalence est estimée entre 0,7 et 2 % [60]. Dans notre série, la mutation JAK2 était positive chez 75% des patients ayant un SBC sur SMP, chez 72% des patients ayant un SMP sur MVPS et chez seulement 17,6% des patients ayant une TVP sur SMP. Du fait du cout élevé de la mutation JAK2 dans notre contexte, sa recherche n'est pas réalisée de façon systématique expliquant la différence de prévalence entre les différents groupes de patients.

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 [59]. 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 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). Inversement, la mutation JAK2 V617F a été retrouvée respectivement chez 6 % et 18 % des patients avec une biopsie ostéo-médullaire normale. Cela exprime les limites de la biopsie ostéo-médullaire : hétérogénéité des lésions médullaire et limite d'un prélèvement localisé, grande variabilité d'interprétation inter-individuelle et nécessité d'un anatomopathologiste expert [63].

Le diagnostic d'un SMP sous-jacent est d'une grande importance pour la prise en charge des MVF. À la phase aiguë, le traitement anticoagulant des thromboses splanchniques est indispensable. Le risque de thrombopénie induite par l'héparine étant augmenté dans cette population, il est recommandé d'utiliser des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Une anticoagulation efficace doit être poursuivie au long cours, possiblement à vie [64]. La survenue d'une thrombose constitue une indication absolue à un traitement cytoréducteur chez les patients porteurs de SMP : l'association traitement cytoréducteur et anticoagulant permet d'améliorer la survie et de limiter le risque de complications hépatiques chez les patients avec thrombose splanchnique [65].

▪ La thrombophilie [64] [66]:

Les anomalies biologiques prédisposant à un risque thrombotique sont multiples. On explore principalement les déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS), la mutation du facteur V (FV) Leiden qui entraîne une résistance à la protéine C activée, et la mutation G20210A de la prothrombine, ainsi que des anomalies acquises : anticorps anti-phospholipides (anticoagulant circulant (ACC), anticorps anti-bêta-2-Glycoprotéine de type 1 et anti-cardiolipides). Selon plusieurs études, la prévalence du déficit en AT varie entre 0 et 5 % en cas de 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. Chez les patients ayant un SBC, la prévalence de la mutation du FV Leiden varie de 7 % à 32 %. En effet, la très grande majorité de ces mutations sont retrouvées à l'état hétérozygote. Les patients porteurs de la mutation à l'état homozygote ont un risque significativement supérieur de thrombose veineuse profonde par rapport aux hétérozygotes. 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 oscillant de 3 à 9%. La mutation du gène de la prothrombine est inversement plus fréquente en cas de thrombose de la veine porte que de SBC. Dans notre série, la prévalence du déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation était de 48,1% au cours du SBC, 35,6% au cours des TVP et de 12,7% au cours des MVPS.

La prévalence des anticorps anti-phospholipides dans la thrombose de la veine porte et le SBC a été évaluée entre 5-15 %. Un syndrome des antiphospholipides est confirmé devant la positivité des anticorps anti-cardiolipides et/ou anticorps anti-B2GP1 et/ou un anticoagulant circulant de type lupique positif, sur deux prélèvements réalisés à au moins 3 mois d'intervalle. Les critères de diagnostic restent cependant mal définis : seuil de positivité des anticorps, techniques de dépistage des anticoagulants circulants.

▪ L'hémoglobinurie paroxystique nocturne :

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie acquise de la cellule souche hématopoïétique qui rend les cellules sanguines plus sensibles à l'action du complément. Les patients présentent une hémolyse intravasculaire, une dystonie des muscles lisses, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle et pulmonaire, des maladies infectieuses récurrentes et un risque accru de complications thrombotiques particulièrement redoutables. Le diagnostic se fait par cytométrie de flux. L'HPN est fréquemment associée à une anémie aplasique ou à une myélodysplasie à faible risque et peut être asymptomatique. La prise en charge de la forme classique de l'HPN a été considérablement révolutionnée par le développement de l'écilizumab, qui apporte des bénéfices en termes d'hémolyse, de qualité de vie, de fonction rénale, de risque thrombotique et d'espérance de vie.

Le pronostic de cette pathologie est lié aux thromboses artérielles et veineuses observées chez 30 % des patients non traités. La physiopathologie des thromboses est particulièrement liée à l'hémolyse et le blocage de cette dernière réduit le risque thrombotique [67].

La prévalence de l'HPN dans le SBC varie de 1,4 à 19 % [68]. La prévalence semble être nettement moindre] pour les autres formes de thrombose splanchnique. Le traitement anticoagulant seul ne réduit pas le risque thrombotique chez les patients présentant une HPN [69].

Dans notre série, la prévalence de l'HPN était de 7,4% au cours du SBC, 4% au cours des MVPS et 0,8% au cours des TVP. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

4-2 Les autres facteurs de risque chez l'adulte :

❖ Les facteurs de risque locaux :

Les facteurs de risque locaux (infection territoire splanchnique, inflammation territoire splanchnique, chirurgie territoire splanchnique, cancer territoire splanchnique...) sont fréquents et souvent favorisés par l'association à un facteur de risque systémique dans la thrombose de la veine porte. Inversement, les facteurs de risque locaux qui induisent un SBC sont mal connus dans la plupart des cas. Les traumatismes fermés de l'abdomen, les abcès amibiens et bactériens, la polykystose hépatique peuvent être responsable d'un SBC secondaire.

La prédisposition préférentielle de certaines maladies vasculaires pour la vascularisation hépatique, fait évoquer une action locale au niveau de ces vaisseaux dans certaines pathologies comme le SMP, l'HPN ou la maladie de Behçet.

❖ Les maladies acquises rares [71] [72]:

D'autres maladies acquises sont considérés comme des facteurs de risque possibles de maladies vasculaires du foie :

- La maladie de Behçet : Le syndrome de Budd-Chiari est associé à 2,4 % des maladies de Behçet. Sa prévalence est plus élevée dans la région méditerranéenne avec un diagnostic de maladie de Behçet dans 5,9 % et 13 % au cours du SBC, en Europe de l'Ouest, Turquie et en Égypte La prévalence de la maladie de Behçet dans notre série était de 18,5% au cours du SBC. Le sexe masculin, l'atteinte de la veine cave inférieure, d'autres localisations veineuses ou artérielles, et un syndrome inflammatoire persistant sont souvent associés à ce diagnostic dans le syndrome de Budd-Chiari. L'allèle HLA B 51 ne constitue pas un marqueur diagnostique car il est retrouvé chez 20 % de la population générale et uniquement chez 50 % des patients ayant une maladie de Behçet. Le traitement des complications de la vascularite est basé essentiellement sur les corticoïdes et immunosuppresseur. Il doit être instauré

rapidement car il améliore le pronostic et permet le plus souvent d'éviter les gestes endovasculaires plus qui sont plus invasifs.

- La maladie cœliaque : est une entéropathie chronique auto-immune secondaire à l'ingestion du gluten et survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée sur le plan histologique par une atrophie villositaire et une lymphocytose intraépithéliale supérieure à 30%. La MC est une cause connue de thrombose veineuse. Les principaux mécanismes incriminés sont l'hyperhomocysteinémie par malabsorption de folates et de vitamine B12, le déficit constitutionnel ou acquis en inhibiteurs de la coagulation secondaire à une malabsorption de vitamine K, l'hypoalbuminémie et la forte association aux anticorps antiphospholipides. La thrombose veineuse est généralement de siège inhabituel. Le diagnostic de maladie cœliaque est fréquent en Afrique du Nord, révélé chez 11 % des patients ayant un SBC. La prévalence de la maladie cœliaque dans notre série était de 3,7% au cours du SBC, 3,5% au cours des MVPS, et de 3,3% au cours des TVP. Il a été démontré que le régime sans gluten permet la regression des thromboses veineuses et l'amélioration de la fonction hépatique.

- Infections virales et exposition aux toxiques : Certaines infections virales peuvent être responsables de MVF comme l'infection à cytomégalo virus (CMV), qui peut être associée à la thrombose de la veine porte, ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui est fréquemment associée à la MVPS et à la thrombose de la veine porte. Une hypothèse physiopathologique est une diminution acquise de l'activité de la protéine S, ciblée par des auto-anticorps déclenchés par les antigènes viraux et qui contribuerait à la veinopathie de la MVPS.

L'exposition à certains médicaments, comme la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, l'oxaliplatine et l'arsenic, pourraient être responsable d'une MVPS. L'association causale entre les analogues des purines et le développement des MVPS n'a pas été clairement démontrée du fait de la faible proportion de malades développant une MVPS parmi tous ceux ayant reçu ces médicaments.

❖ Les autres facteurs de risque chez l'adulte :

- Les antécédents personnels et familiaux de thrombose sont considérés comme des facteurs de haut risque de thrombose veineuse profonde. Ils augmentent d'un facteur 2 le risque de thrombose. Peu d'études l'ont analysé en association à une TVP ou d'un SBC. Par ailleurs, deux études portant sur la TVP aiguë et chronique ont démontré que 14 à 30% des patients avaient des antécédents personnels ou familiaux de thrombose extrasplanchnique [73]. Nous n'avons noté aucun antécédent familial ou personnel de thrombose chez nos malades.

- Dans une étude épidémiologique italienne [74], la thrombose de la veine porte était plus fréquente chez les hommes âgés, alors qu'il n'y avait pas de prédominance de sexe pour le SBC. Inversement, la plupart des études épidémiologiques notent une prédominance féminine avec un sexe ratio femme/homme de 3/2 au cours du SBC. Dans notre série, tous nos malades étaient jeunes avec une nette prédominance féminine.

- L'obésité androïde et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque de thrombose de la veine porte lorsqu'aucun facteur étiologique n'a été retrouvé. En effet, le périmètre abdominal et la prévalence de syndrome métabolique étaient plus élevés respectivement dans la thrombose de la veine porte de 105 cm contre 93 cm et de 47 % versus 26 % par rapport à un groupe de thrombose de la veine porte avec autre cause [75].

Dans le syndrome métabolique, la cascade de la coagulation est maintenue sur le versant procoagulant grâce à trois grands mécanismes [76] [77] [78] :

▪ *Une dysfonction endothéliale*, correspond à l'altération des capacités de relaxation du vaisseau, secondaire à une diminution des facteurs de relaxation de l'endothélium. Cela entraîne un déséquilibre en faveur des agents vasoconstricteurs qui aboutit à un état pro-thrombotique. De même, les cytokines inflammatoires comme le $TNF\alpha$, l'IL-6 et l'adiponectine secrétés par les adipocytes viscéraux, ont un effet vasoconstricteur sur l'endothélium.

▪ *Une activation plaquettaire accrue* est également observée. En effet, les triglycérides et les lipoprotéines peuvent activer les plaquettes et déclencher ainsi la cascade de la coagulation qui favorisent l'assemblage du complexe de la prothrombine.

▪ *Une activation de la coagulation plasmatique* : est la conséquence directe d'un déséquilibre entre les facteurs pro et anticoagulants. Il existe, dans le syndrome métabolique, une hypofibrinolyse. Certains facteurs impliqués dans la régulation de la fibrinolyse peuvent être altérés chez les patients présentant un syndrome métabolique :

- PAI 1 : est un inhibiteur de la fibrinolyse qui serait potentiellement sécrété par le tissu adipeux principalement du tissu adipeux viscéral
- Le t-PA : a une activité diminuée dans le syndrome métabolique. Cela conduit à un blocage de la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi une diminution de la fibrinolyse.

D'autres altérations des facteurs de coagulation sont associées au syndrome métabolique. Ces modifications aboutissent à l'activation et au maintien de la coagulation. Les anomalies associées sont une augmentation du facteur tissulaire, du facteur de Von Willebrand, du facteur VII, VIII, XIII et du fibrinogène et une diminution acquise des taux de protéine C. Ces modifications semblent associées à l'insulinorésistance, et particulièrement à l'obésité abdominale et à une hypertriglycéridémie.

- Gènes identifiés qui sont associés aux maladies vasculaires du foie : les maladies génétiques comme le syndrome de Turner, la mucoviscidose, mais aussi les téloméropathies dans le spectre des dyskératoses congénitales ont été associés au cours de la maladie porto-sinusoïdale. Il est important de rechercher ces mutations devant un contexte clinique 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 inexplicée et une canitie précoce, pour les mutations des gènes des télomérases [79] [80].

Le tableau 11 regroupe tous les facteurs de risque prothrombotiques identifiés et leur prévalence dans les maladies vasculaires du foie de l'adulte en fonction des séries publiées dans la littérature. Nous comparons ces résultats aux données de notre étude.

Tableau 11 : Prévalence des facteurs de risque des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose de l'adulte (NE* non étudié)

Facteurs de risque	SBC %		TVP %		MVPS %	
	<i>Darwish et al (2009) [82]</i>	<i>Notre série (2021)</i>	<i>Plessier et al (2010) [83]</i>	<i>Notre série (2021)</i>	<i>Cazals et al (2018) [84]</i>	<i>Notre série (2021)</i>
SMP	40-50	14,8	21-31	7	10-15	7
Sd des antiphospholipides	4-25	1,9	8-12	1,25	4-8	NE
HPN	0-4	7,4	0-2	0,8	NE	4
Behcet	0-33	18,5	12-22	0	NE	NE
Déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation	3-32	48,1	1-44	35,6	0-3	12,7
Hyperhomocystéinémie	11-37	7,4	15-22	5,5	NE	6
Maladie cœliaque	4	3,7	23	3,3	17	3,5
Cause locale	6	0	21	7,2	0	NE
> 1 facteur de risque	45	26	50	1,6	5-15	0

Conclusion

V. CONCLUSION :

Les maladies vasculaires du foie sont rares et variées dominées par les TVP. Elles apparaissant généralement dans le cadre d'états prothrombotiques ou de maladies générales. Le mode de révélation et les circonstances diagnostiques sont riches, polymorphes et très diverses, allant d'anomalies minimales inexplicables des tests hépatiques à une fibrose hépatique avancée. Le plus souvent, elles sont associées à une hypertension portale.

L'imagerie constitue une étape importante dans le protocole de soins des malades atteints de MVF. L'étude histologique des biopsies hépatiques par un anatomopathologiste expert, joue un rôle prédominant dans le diagnostic des MVF en particulier au cours des MVPS.

La recherche des facteurs étiologiques et pro-thrombotiques locaux et systémiques associés constitue la pierre angulaire de la prise en charge des MVF. L'identification d'un facteur de risque ne doit pas empêcher de chercher les autres. Il existe une spécificité des facteurs étiologiques en fonction du site de la thrombose. Du fait de la prévalence élevée et de la gravité des syndromes myéloprolifératifs, la mutation JAK2 couplée si nécessaire à la biopsie ostéo-médullaire, doit être recherchée chez tous les patients. Dans notre série, le déficit constitutionnel en facteurs de coagulation et les syndromes myéloprolifératifs étaient la cause la plus fréquente de MVF quelque soit le siège de l'atteinte vasculaire hépatique.

Le traitement comprend plusieurs volets. Il est avant tout celui de la maladie associée et du facteur pro-thrombotique quand c'est possible. Le traitement anticoagulant par les AVK est souvent indiqué en cas de facteurs à haut risque de récurrence thrombotique, malgré l'hypertension portale et sa durée est le plus souvent prolongée. Les nouvelles données de la littérature recommandent les nouveaux anticoagulants oraux à action directe dont le chef de file est le Rivaroxaban à la dose quotidienne de 15mg pour une durée minimale de deux ans, dans la prévention de la

récidive de la thrombose veineuse porte, chez les patients à faible risque de récurrence.

Les complications des MVF sont surtout liées à l'HTP comme : l'hémorragie digestive et l'ascite et la progression de la fibrose hépatique vers la cirrhose qui est survenue chez 2,12% de nos patients principalement au cours du SBC. La cholangiopathie portale est une complication fréquente des cavenomes porte. Sa prévalence était de 68% dans notre série.

Le pronostic est lié aux complications de l'hypertension portale et à la maladie associée. La transplantation hépatique peut être nécessaire et justifie la prise en charge dans un service spécialisé.

Notre étude illustre la diversité des étiologies, l'intérêt de la radiologie et de l'anatomopathologie, la difficulté de la prise en charge et surtout le retard dans les méthodes thérapeutiques interventionnelles notamment la recanalisation portale, le TIPS et l'angioplastie.



Résumés

RESUME

Titre : Facteurs étiologiques des maladies vasculaires du foie en dehors de la cirrhose dans une population Marocaine

Auteur : Soukaina Zertiti

Mots clés : hypertension portale, maladies vasculaires hépatiques, facteurs étiologiques

Introduction :

Les maladies vasculaires du foie (MVF) sont la conséquence des atteintes de la vascularisation artérielle et veineuses (portale ou hépatique) et de la microcirculation hépatique. L'objectif de notre travail est de décrire les aspects cliniques et surtout étiologiques des MVF non cirrhotique.

Matériels et méthodes :

Ce travail est une étude rétrospective et descriptive réalisée au service de Médecine C de l'hôpital Avicenne de Rabat incluant 423 patients suivis pour une MVF après exclusion de la cirrhose. Ils ont tous bénéficié d'un bilan étiologique exhaustif.

Résultats :

L'âge moyen était de 37,5 ans. Le sexe ratio F/H était de 2,9. 240 patients avaient une TVP, 156 MVPS et 27 patients avaient un SBC. La prévalence des SMP étaient 7% pour les TVP et pour les MVPS et 14.8% pour le SBC. Le déficit en inhibiteurs de la coagulation a été identifié chez 35,6% des malades TVP, chez 48.1% SBC et chez 12.7% ayant une MVPS. Le clone HPN était positif chez 7.4% des malades SBC majoritairement. Le syndrome des anti-phospholipides a été noté dans 1.2% pour les TVP et chez 1,9% au cours du SBC. La maladie de Behçet a été retrouvée uniquement dans 18.5% SBC. La maladie cœliaque chez 3.3% des malades ayant une TVP, chez 6% des malades MVPS et chez 3,7% des malades avec SBC. L'hyperhomocystéinémie dans 5.5% au cours des TVP, 7.4% au cours du SBC et dans 6% des MVPS. Les causes locales ont été associées uniquement aux TVP dans 7.2% des cas. La contraception orale est retrouvée chez 0,8% des patients TVP et chez 0,5% des malades SBC. La grossesse récente a été de 1,6% au cours des TVP et chez aucune patiente suivie pour un SBC. La TVP était idiopathique dans 45.6% des cas.

Conclusion :

La prévalence des facteurs étiologiques des MVF est différente en fonction du siège de l'atteinte vasculaire hépatique, dominée en 1er par la thrombophilie suivie des SMP.

ABSTRACT

Title: Etiological factors of vascular liver diseases other than cirrhosis in a Moroccan population

Author : Soukaina Zertiti

Keywords: portal hypertension, hepatic vascular diseases, etiological factors

Introduction:

Liver vascular diseases (LVD) are the consequence of arterial and venous (portal or hepatic) vascularization and hepatic microcirculation disorders. The objective of our work is to describe the clinical and especially etiological aspects of non-cirrhotic LVD.

Materials and methods:

This work is a retrospective and descriptive study carried out in the department of Medicine C of the Avicenne hospital of Rabat including 423 patients followed for LVD after exclusion of cirrhosis. They all benefited from an exhaustive etiological work-up.

Results:

The mean age was 37.5 years. The sex ratio F/M was 2.9. 240 patients had PVT, 156 PSVD and 27 patients had BCS. The prevalence of MPS was 7% for PVT and PSVD and 14.8% for BCS. Coagulation inhibitor deficiency was identified in 35.6% of PVT patients, 48.1% of BCS patients and 12.7% of PSVD patients. The HPN clone was positive in 7.4% of the patients with PVT. Antiphospholipid syndrome was noted in 1.2% of PVT patients and in 1.9% of BCS patients. Behçet's disease was found only in 18.5% of BCS patients. Celiac disease was found in 3.3% of PVT patients, in 6% of PSVD patients and in 3.7% of BCS patients. Hyperhomocysteinemia in 5.5% of PVT, 7.4% of BCS and 6% of PSVD. Local causes were associated only with PVT in 7.2% of cases. Oral contraception was found in 0.8% of PVT patients and in 0.5% of BCS patients. Recent pregnancy was found in 1.6% of PVT patients and in none of the patients followed for BCS. PVT was idiopathic in 45.6% of cases.

Conclusion:

The prevalence of etiological factors of PVT is different according to the site of hepatic vascular involvement, dominated in first by thrombophilia followed by MPS.

ملخص

العنوان: العوامل السببية لأمراض الكبد الوعائية في الساكنة المغربية خارج التشمع

المؤلفة: سكيمة الزرتيتي

الكلمات المفتاحية: الضغطان البابي، أمراض الكبد الوعائية، العوامل السببية

مقدمة: تعتبر أمراض الكبد الوعائية نتيجة لإصابات وعائية شريانية ووريدية (بابية أو كبدية) ودوران الاوعية الدقيقة الكبدية. يهدف هذا العمل إلى وصف المظاهر السريرية والسببية لأمراض الكبد الوعائية الغير تشمعية.

الوسائل والمنهجيات :

أنجزنا دراسة وصفية استعادية بمصلحة الطب "س" التابعة لمستشفى بن سينا بالرباط ضمت 423 مريض متابع من أجل الأمراض الوعائية الكبدية بعد استبعاد تشمع الكبد كسبب، ولقد استفادوا جميعا من بيان سببي شامل.

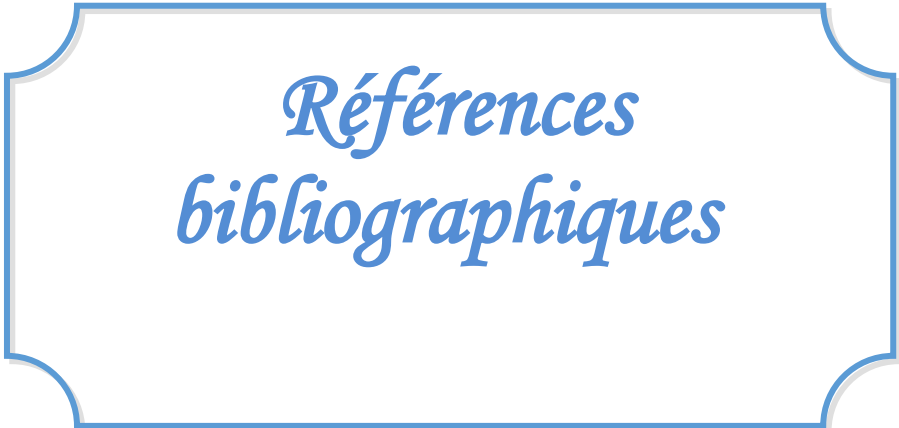
النتائج:

بلغ متوسط الاعمار 37.5 سنة، وبلغت نسبة الجنس 2.9. أصيب 240 مريضا بالخُثار الوريدي البابي و156 بالمرض الوعائي البَابَجِيَّانِي، و27 بمتلازمة باد- خيارى. كان انتشار متلازمة التكاثر البَابَجِيَّانِي 7% بالنسبة للخُثار البابي والمرض الوعائي البَابَجِيَّانِي، و14.8% بالنسبة لمتلازمة باد- خيارى. كشف عن نقص مثبطات التخثر عند 35.6% من المرضى الخُثار البابي، و48.1% عند المصابين بمتلازمة باد- خيارى و12.7% عند المصابين بالمرض الوعائي البَابَجِيَّانِي. كانت نسيلة البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيايية ايجابية عند 7.4% من مرضى متلازمة باد-خيارى خاصة. وجدت متلازمة مضاد الشحمي الفسفوري ب 1.2% لمرضى الخُثار البابي، و 1.9% لمرضى متلازمة باد-خيارى، ووجد مرض بهجت فقط عند 18.5% من مرضى متلازمة باد خيارى، ووجد الداء البطني عند 3.3% من مرضى الخُثار البابي، و 6% من المصابين بالمرض الوعائي البَابَجِيَّانِي و 3.7% من مرضى متلازمة باد خيارى، ووجد فرط الهوموسيستين عند 5.5% مرضى الخُثار البابي، و 7.4% عند متلازمة باد خيارى و 6% عند المصابين بالمرض الوعائي البَابَجِيَّانِي. كانت الأسباب الموضوعية مصاحبة فقط 7.2% من حالات الخُثار البابي. لوحظ استهلاك حبوب منع الحمل عند 0.8% من مريضات الخُثار البابي، و 0.5% من مريضات متلازمة باد خيارى، بينما لوحظ الحمل مؤخرا عند 1.6% من مريضات الخُثار البابي، ولا مريضة من متلازمة باد خيارى.

وجد الخُثار البابي المجهول السبب عند 46.6% من الحالات.

الخلاصة:

يختلف انتشار العوامل السببية لأمراض الكبد الوعائية حسب مكان الإصابة الوعائية الكبدية، حيث تسيطر أهبة التخثر أولا متبوعة بمتلازمة باد -خيارى ثانيا.



*Références
bibliographiques*

- 1- Whitney Jackson, MD, University of Colorado School of Medicine. Revue générale des troubles vasculaires hépatiques. Dernière révision totale févr. 2020| Dernière modification du contenu févr. 2020
- 2- I.-A. Leclercq, C. Sempoux. Histophysiologie du foie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Elsevier Masson SAS* : Paris 2018, p. 7-005-A-10
- 3- Stefania Gioia, Silvia Nardelli, Lorenzo Ridola, Oliviero Riggio. Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Current Gastroenterology Reports* (Sept 2020)
- 4- European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* (2016)
- 5- Heurgue A, Habes D, Brugel M, Franchi-Abella S, Condat B, Valla D, et al. Recent (non-cirrhotic) extrahepatic portal vein obstruction. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020
- 6- Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Paganì G, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost.* 2017 Apr 3;117(4):794-800
- 7- Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1154—62
- 8- S.K.Sarin, C.A. Philips. Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) and idiopathic portal hypertension : East versus West. *Portal Hypertension VI : Proceedings of the Sixth Baveno Consensus Workshop : Stratify Risk and Individualizing Care* 2015 : 377-87

- 9- Valla DC. Maladies vasculaires du foie. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2021;24(1):1-8 [Article 4-0368].
- 10- Soret J, Debray D, Fontbrune FS, Kiladjian JJ, Saadoun D, Latour RP, et al. Risk factors for vascular liver diseases: vascular liver diseases: position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:410–9.
- 11- Llop E, Juan C de, Seijo S, García-Criado Á, Abraldes JG, Bosch J, et al. Portal cholangiopathy : radiological classification and natural history. *Gut* 2011 ; 60 : 853-860.
- 12- Isabelle Ollivier-Hourmand. Thrombose portale chez l’adulte : quel bilan, quelle prise en charge ? *POST’U* (2019).
- 13- A. Plessier, O. Gorla, J.P. Cervoni, I. Ollivier, C. Bureau, A. Poujol-Robert, A. Minello, P. Houssel-Debry, P.E. Rautou, A. Payancé, G. Scoazec, B. Onorina, M. Corbic, L. Boudaoud, E. de Raucourt, C. Roy, N. Gault, D. Valla. Etude prospective multicentrique randomisée des effets de l’administration du Rivaroxaban au cours de la thrombose portale chronique (PHRC 2011 Recherche biomédicale n° P 110150). *JFHOD* 2021
- 14- Ollivier-Hourmand I, Nguyen N, De Gottardi A, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, et al. Management of anticoagulation in adult patients with chronic parenchymal or vascular liver disease: vascular liver diseases: position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:438–46.
- 15- Guillaume M, Christol C, Plessier A, Corbic M, Péron JM, Sommet A et al. Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(5):563-568.

- 16- Marot A, Barbosa J.V, Duran R, Deltenre P, Denys A. Percutaneous portal vein recanalization using self-expandable nitinol stents in patients with non-cirrhotic non-tumoral portal vein occlusion. *Diagnostic and interventional Imaging*. Volume 100, Issue 3, March 2019, Pages 147-56
- 17- De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Lee-beek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:399–411.
- 18- Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side : definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018 ; 473 (1) : 3-13
- 19- Barge S, Grando V, Nault JC, Broudin C, Beaugrand M, Ganne-Carrie N, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies. *Liver Int* 2018 ; 36 : 1059-1066.
- 20- Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension : the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int* 2016 ; 36 : 325-327
- 21- Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side : definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch* 2018 ; 473 (1) : 3-13
- 22- Michel Kmeid, Xiuli Liu, Samuel Ballentine, Hwajeong Lee. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterol Res*. 2021;14(2):49-65
- 23- Nicoara-Farcau O, Rusu I, Stefanescu H, Tantau M, Badea RI, Procopet B. Diagnostic challenges in noncirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):3000-3011.
- 24- Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and management of non-cirrhotic portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(12):56.
- 25- Sakr M, Barakat E, et al. Epidemiological aspects of Budd-Chiari in Egyptian patients : a single center study. *World J Gastroenterol* (2011) 17 : 4704-4710
- 26-

- 27- Kathuria R, Srivastava A et al. Budd-Chiari syndrome in children : clinical features, percutaneous radiological intervention, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2014) 26 : 1030-1038
- 28- Faraoun SA et al. Budd-Chiari Syndrome : a prospective analysis of hepatic vein obstruction on ultrasonography, multidetector-row computed tomography and MR imaging. *Abdomen Imaging* (2015) 40 (6) : 1500-1509
- 29- Ebrahimi M. Treatment of the Budd-Chiari Syndrome caused by membranous obstruction of inferior vena cava with percutaneous transluminal angioplasty : *J Invasive Cardiol* 21 (2009): E166-167
- 30- Darwish Murad, Plessier A. et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* (2009) 151 : 167-175
- 31- Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derode C, Gorla O, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis* 2018 Apr 12. pii : S1590-8658(18)30701-1
- 32- A. Sharma, S. N. Keshava, A. Eapen, E. Elias, C. E. Eapen. An Update on the Management of Budd-Chiari Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020.
- 33- Bhatt P, Gupta DK, Agrawal D, et al. Budd-Chiari syndrome with spontaneous intrahepatic portosystemic shunts: a case series. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9(3):412–5
- 34- Coilly A, Potier P, Broue P, Kounis I, Valla D, Hillaire S, et al. Budd-Chiari syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:420–5.
- 35- Das CJ, Soneja M, Tayal S, et al. Role of radiological imaging and interventions in management of Budd-Chiari syndrome. *Clin Radiol*. 2018;73:610–624
- 36- Bansal V, Gupta P, Sinha S, et al. Budd-Chiari syndrome: imaging review. *Br J Radiol*. 2018;91:20180441.

- 37-** Mukund A, Pargewar SS, Desai SN, Rajesh S, Sarin SK. Changes in liver congestion in patients with Budd–Chiari syndrome following endovascular interventions: assessment with transient elastography. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:683–687
- 38-** Y. Bi, X. Zhu, M. Yi, X. Han, and J. Ren, “Histopathology of inferior vena cava obstruction in Budd – Chiari syndrome by clamp biopsy,”*Dig. Liver Dis* no. 1, 2020, pp. 1–7.
- 39-** .Ollivier-hourmand et al., “The epidemiology of Budd – Chiari syndrome in France,” *Dig. Liver Dis*, 2018. p. 1–7.
- 40-** X. Qi et al., “Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article : the aetiology of primary Budd – Chiari syndrome – differences between the West and China,” *World J. Gastroenterol* vol. 10, no. 8, 2016,p. 58–62
- 41-** H. Wen, J. Dong, and J. Zhang, “Ex Vivo Liver Resection and Autotransplantation for End-Stage Alveolar Echinococcosis : A Case Series,” *La Rev. medecine interne.* no. 7, 2016, pp. 615–624.
- 42-** J. Barksdale, A. Abolhoda, and F. Saremi, “Intravenous leiomyomatosis presenting as acute Budd-Chiari syndrome,” *YMVA*, vol. 54, no. 3, 2011, pp. 860–863.
- 43-** K. Wakayama, T. Kamiyama, H. Yokoo, T. Kakisaka, H. Kamachi, and Y. Tsuruga, “Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium,”, 2013, pp. 1–10.
- 44-** Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Behcet's disease in Budd- Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; 9 : 104.
- 45-** Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebrec D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011 ; 54 (1) : 56-63

- 46-** Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension : Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ; 63 (3) : 743-52
- 47-** Tripathi D, Sunderraj L, Vemala V, Mehrzad H, Zia Z, Mangat K, et al. Long-term outcomes following percutaneous hepatic vein recanalization for Budd-Chiari syndrome. *Liver Int* 2017 ; 37 (1) : 111-120.
- 48-** Bi Y, Chen H, Ding P, Zhou P, Ren J, Han X. Percutaneous transhepatic hepatic vein angioplasty in Budd–Chiari syndrome after transvenous failure. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28:1346–1351
- 49-** Wang Q, Li K, He C, et al. Angioplasty with versus without routine stent placement for Budd–Chiari syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:686–697
- 50-** Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: A multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999.30 (1) : 84-9.
- 51-** Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, et al. Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2017 ; 283 (1) : 280-292.
- 52-** Ahmed M, Keshava SN, Moses V, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt through the strut of a previously placed stent: technical feasibility and long-term follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41:1794–1798.
- 53-** Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, et al. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015 ; 35 (8) : 2042-9.

- 54- Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, Friedman D, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Budd–Chiari syndrome causing acute liver failure: a multicenter case series. *Liver Transpl.* 2017;23:135–42
- 55- 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.
- 56- 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.
- 57- 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.
- 58- Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension : natural history and long-term outcome. *Hepatol Baltim Md* 2014 ; 59 (6) : 2276-85
- 59- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012 ; 87 (3) : 285-293.
- 60- 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
- 61- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391—405.
- 62- 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—8.

- 63-** 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—90
- 64-** 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—7.
- 65-** 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—9.
- 66-** Juliette Soret et al. Risk factors for vascular liver diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2020) 44, 410—419
- 67-** 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—95.
- 68-** Smalberg JH, Kruij 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—93
- 69-** Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17028.
- 70-** 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—43.

- 71-** Plessier A, René B, Baiges A, Shukla A, Juan Carlos GP, Valla D, et al. PS-018- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd Chiari syndrome: Impact of Eculizumab therapy on survival and liver outcome in 54 patients: A multicentric valdig study. *Journal of Hepatology* 2019;70(1):e14.
- 72-** 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.
- 73-** 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
- 74-** 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.
- 75-** 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.
- 76-** Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G, et al. Taux d'incidence et taux de létalité de la thrombose de la veine porte et du syndrome de Budd-Chiari. *Thromb Haemost* 2017;117:794-800.
- 77-** 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.
- 78-** C. Tromeur, R. Le Mao, C. Leven, F. Couturaud, J. Théreaux, K. Lacut. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient obèse. 2020 published by Elsevier ©.

- 79-** J.Laurent. L'obésité abdominale est associée au risque de thrombose de la veine porte. Thèse pour le diplôme de Doctorat en médecine. Université Paul Sabatier. Toulouse. 2014
- 80-** Ilya O. Blokhin and Steven R. Lentz. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 2013, 20:437–444
- 81-** Besmond C, Valla D, Hubert L, Poirier K, Grosse B, Guettier C, et al. Des mutations dans le nouveau gène FOPV sont associées à la veinopathie oblitérante portale familiale autosomique dominante et non-familiale. *Liver Int* 2017:1-7.
- 82-** 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—7.
- 83-** 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.
- 84-** 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.
- 85-** 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.