

Les maladies des vaisseaux du foie en dehors des thromboses des gros vaisseaux

Introduction

Les maladies vasculaires du foie, après exclusion des thromboses de la veine porte et des veines sus-hépatiques, sont :

- les lésions de l'artère hépatique : thrombose, fistules, anévrisme ;
- les lésions non thrombotiques de la veine porte : anévrisme, fistule ;
- les atteintes de la microcirculation hépatique (veinules portales, veinules hépatiques, sinusoides hépatiques). Ces lésions histologiques sont parfois associées à une hypertension portale et regroupées sous l'entité anatomoclinique d'hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique (HTPNC).

Dans ce chapitre, seules les atteintes de la microcirculation hépatique seront discutées.

Les lésions histologiques associées aux atteintes de la microcirculation hépatique

Les lésions vasculaires sont constantes, s'associent le plus souvent entre elles, et à des anomalies de l'architecture hépatique.

Les lésions vasculaires

LES LÉSIONS SINUSOÏDALES

La fibrose périsinusoïdale

La fibrose périsinusoïdale est caractérisée par l'accumulation de fibres de collagène dans l'espace de Disse. Cette lésion peut être asymptomatique [1], qu'elle soit associée ou non à des perturbations biologiques hépatiques, ou être responsable d'une hypertension portale [2]. La microscopie électronique est parfois nécessaire pour identifier cette lésion. La fibrose périsinusoïdale a été décrite au cours des maladies alcooliques du foie, du diabète ou après une intoxication par la vitamine A.

La péliose et la dilatation sinusoidale

La péliose est caractérisée par la présence de cavités de 1 mm à plusieurs centimètres remplies de sang et bordées par des hépatocytes. Cette lésion correspond à une destruction localisée des cellules endothéliales du sinusoides hépatique, et probablement des hépatocytes voisins. Elle est répartie de façon hétérogène dans le lobule hépatique et dans le foie, sans prédominance zonale, contrairement aux lésions observées au cours du foie cardiaque ou de la thrombose des



Sophie HILLAIRE
(Suresne)
D. VALLA (Clichy)

veines sus-hépatiques, localisées autour des veines centro-lobulaires. La péliose est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être associée exceptionnellement à des signes d'hypertension portale [3, 4] et peut se compliquer d'hémopéritoine.

Les lésions de péliose peuvent régesser complètement ou se compliquer de fibrose périsinusoïdale [3] ou d'hyperplasie nodulaire régénérative [5]. La pathogénie de la péliose est mal connue. Les mécanismes proposés sont : a) une obstruction de la jonction entre les sinusoides et les veinules centro-lobulaires ; b) une nécrose hépatocytaire ; c) des lésions des cellules endothéliales. Les mécanismes de cette toxicité sont mal connus, l'effet toxique des cytokines sur les cellules endothéliales [6] et le rôle de Fas (CD95-récepteur membranaire de la famille des récepteurs du TNF) sont probables [10].

Au cours de la dilatation sinusoidale, l'endothélium est conservé. Cette lésion est décrite dans les mêmes circonstances que la péliose. La péliose a été rapportée au cours d'affection entraînant des états de

Tirés à part : Sophie Hillaire, Réseau Val de Seine, Hôpital Foch, 40, rue Worth - 92150 Suresnes.

cachexie évolués quelle qu'en soit la cause (tuberculose, SIDA, tumeurs) et chez des malades recevant certains médicaments en particulier des stéroïdes anabolisants, des œstro-progestatifs, des androgènes et de l'azathioprine [8], et au cours du syndrome des antiphospholipides [9].

L'infiltration sinusoidale

L'infiltration des sinusoides hépatiques par des cellules malignes ou par des dépôts péri sinusoidaux de substances fibrillaires (amylose, chaînes légères), peut entraîner une hypertension portale [10-13].

Le syndrome d'obstruction sinusoidale ou maladie veino-occlusive

La maladie veino-occlusive est caractérisée par l'obstruction concentrique, non thrombotique, de la lumière des veinules hépatiques, en absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques [14]. La définition englobe aussi bien le stade précoce de la maladie défini par un œdème endothélial que son stade tardif, défini par une fibrose concentrique des veinules hépatiques. La lésion initiale est une atteinte toxique des cellules de l'endothélium sinusoidal, plus sensibles que les hépatocytes. Les débris cellulaires s'accumulent dans les zones centrolobulaires, entraînant des modifications de la perfusion hépatique et les lésions de maladie veino-occlusive initialement décrites [15].

L'ATTEINTE DES VEINULES PORTES PAR FIBROSE OU THROMBOSE

L'atteinte des veinules portes est souvent en rapport avec une thrombose complète ou segmentaire, fibrino-cruorique ou fibreuse. On peut observer une augmentation du nombre des vaisseaux dans les espaces portes ou en position aberrante périportale, voire en intra-lobulaire. Leur taille est inappropriée par rapport à celle de l'espace porte et de ses constituants (artère et voie biliaire), qui pourraient être l'équivalent du cavernome à l'état microscopique [16, 17-19]. L'inflammation des espaces portes, décrite au cours de certaines maladies hépatiques (bilharziose, cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique auto-immune) peut être associée à

une fibrose périveinulaire portale. Ces lésions veinulaires ont aussi été décrites en association à des syndromes d'hyperviscosité, des maladies thrombosantes, ou après la consommation de certains agents (arsenic, polychlorure de vinyle, stéroïdes anabolisants, chimiothérapie antitumorale).

Les modifications de l'architecture hépatique

L'hétérogénéité de perfusion hépatique secondaire aux lésions veinulaires (porte, hépatique ou des sinusoides hépatiques) avec ou sans artérialisation secondaire, peut être accompagnée de modifications de l'architecture hépatique. On observe une désorganisation des travées hépatocytaires, avec une atrophie de certains territoires, dans d'autres au contraire, une hypertrophie et une régénération nodulaire associées à une fibrose portale plus ou moins extensive. Ces modifications architecturales sont souvent méconnues car elles sont difficiles à identifier sans coloration spécifique du tissu de soutien (coloration du collagène et imprégnation argentique de la trame réticulinique). Les modifications architecturales ont conduit à définir trois entités : la sclérose hépatoportale, l'hyperplasie nodulaire régénérative et la cirrhose septale incomplète [20-24].

LA SCLÉROSE HÉPATOPORTALE

La sclérose hépatoportale est caractérisée par un rétrécissement fibreux intimal des veines portes (veinopathie portale oblitérante) et de leurs branches intra-hépatiques, associé à des septa fibreux développés à partir des espaces portes. Elle peut être associée à l'hyperplasie nodulaire régénérative et à la fibrose périsinusoidale. Dans les espaces portes, une multiplication des sections vasculaires remplaçant la section de la veinule porte est observée [16, 25].

L'HYPERPLASIE NODULAIRE RÉGÉNÉRATIVE

L'hyperplasie nodulaire régénérative est caractérisée par une transformation nodulaire du parenchyme hépatique en l'absence de fibrose périno-

dulaire. L'obstruction des veinules portes a été décrite dans 89% des cas, se compliquant d'une atrophie des travées hépatocytaires des lobules ischémiés [22-25]. La taille des nodules est d'un millimètre. Lorsqu'ils sont plus grands, on parle de transformation macronodulaire du foie [22], anciennement appelée transformation nodulaire partielle du foie [25]. La localisation de ces lésions dans le foie est souvent focale, modérée et plus prononcée dans les zones péri-hilaires (difficilement accessibles à la PBH) [26].

LA CIRRHOSE SEPTALE INCOMPLÈTE

La cirrhose septale incomplète est caractérisée par la présence de nodules séparés par des septa fibreux très minces en l'absence de nodulation complète du parenchyme hépatique et de fibrose annulaire [20]. Le diagnostic est difficile à poser sur une biopsie à l'aiguille. Elle pourrait représenter une forme évoluée de sclérose hépatoportale [27]. Cette lésion pourrait correspondre à une cirrhose en cours de régression, la fibrose étant non inflammatoire et grêle.

Les maladies associées à des anomalies de la microcirculation hépatique

Maladies associées à des anomalies de la microcirculation hépatique et ayant des lésions histologiques spécifiques

MALADIES INFECTIEUSES

La bilharziose

La bilharziose hépatique est secondaire à l'infection par *Schistosoma mansoni*. Les vers adultes résident dans les veinules du système mésentérique et pondent des œufs qui se bloquent dans les veinules portes. Le tissu de l'hôte réagit en formant des granulomes. Cette lésion est essentielle au développement de la réaction cellulaire immunologique et à la formation de la fibrose. Moins de 10% des sujets infectés par *Schisto-*

soma mansoni développent une fibrose hépatique sévère [28]. Les lésions dépendent probablement du mode d'infection (unique ou multiple) [29], de facteurs génétiques [30] conditionnant la réponse immunologique. Les oeufs ne sont jamais les seuls responsables de l'occlusion des veinules portes. Les granulomes au stade précoce [31], puis la fibrose au stade tardif conduisent à l'hypertension portale [32, 33]. La fibrose des gros vaisseaux est concentrique, périvasculaire « en tuyau de pipe ». L'hypertension portale a comme particularité de créer un bloc présinusoïdal avec un gradient de pression hépatique normal. La complication la plus fréquente de la bilharziose hépatique est l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. La fonction hépatique est normale. Lorsque coexiste une insuffisance hépatocellulaire, les malades sont souvent contaminés par les virus des hépatites B ou C [34].

Le traitement de l'infection par *Schistosoma mansoni* est le praziquantel [35]. Le pourcentage de guérison après une dose unique de 20 mg/kg est de 66 à 97%. Le traitement est bien toléré et associé à une régression de l'hypertension portale et de la fibrose [36]. Cependant, chez les sujets vivants en zone d'endémie, la réinfection est fréquente. Ceci suggère que des traitements périodiques par praziquantel pourraient être utiles.

SIDA, tuberculose (maladies cachexiantes)

Chez les malades VIH positifs au stade SIDA, la pélioïse a été associée à une infection par une bactérie opportuniste, *Rochalimaea henselae*. Ce microorganisme a été mis en cause dans l'angiomatose bacillaire et la pélioïse hépatique chez ces malades immunodéprimés [37]. Pour certains malades, le traitement par érythromycine s'est avéré efficace [4]. Dans tous les cas, l'hypertension portale n'était pas au premier plan.

MALADIES DE SYSTÈME

La sarcoïdose

La prévalence de l'hypertension portale au cours de la sarcoïdose serait de 30 à 45% [38]. Elle est surestimée

puisque seuls des malades symptomatiques ont été étudiés et que la définition de l'hypertension portale était hémodynamique, c'est-à-dire lorsque le gradient de pression était supérieur à 5 mmHg. L'hypertension portale est décrite au cours des deux formes de sarcoïdose hépatique. C'est d'abord le cas de la sarcoïdose avec cholestase chronique (cliniquement et histologiquement proche de la cirrhose biliaire primitive). Dans la forme sans cholestase chronique, les complications de l'hypertension portale sont parfois le seul signe de l'atteinte hépatique. Les deux types de blocs intrahépatiques ont été décrits au cours de la sarcoïdose. Le bloc présinusoïdal pourrait être secondaire à l'inflammation et à la compression des veinules portes par les granulomes [39]. Le bloc sinusoïdal pourrait être en rapport avec la fibrose extensive ou la cirrhose. Le traitement précoce par les corticoïdes n'influence pas l'évolution de l'hypertension portale.

La cirrhose biliaire primitive

L'hypertension portale peut être présente chez les malades atteints de cirrhose biliaire primitive avant le stade histologique de cirrhose [40-41]. La prévalence des varices œsophagiennes est de 20% un an après l'apparition des signes cliniques et de 90% neuf ans après [40]. L'inflammation portale ou périportale, entraînant une désorganisation des travées avec ou sans l'hyperplasie nodulaire régénérative vraie, pourrait en partie expliquer l'augmentation des résistances vasculaires. L'administration d'acide ursodésoxycholique peut à long terme diminuer l'hypertension portale.

L'amylose

L'infiltration des sinusoides hépatiques par des dépôts péricinusoïdaux de substances fibrillaires (amylose, chaînes légères), peut entraîner une hypertension portale [11-12]. C'est une complication rare de l'amylose hépatique. Les atteintes digestives et cardiaques sont plus souvent responsables de l'ascite ou des hémorragies digestives que l'hypertension portale.

LES MALADIES CONGÉNITALES

La fibrose hépatique congénitale

La fibrose hépatique congénitale est une affection héréditaire, autosomale récessive, caractérisée par un élargissement des espaces portes par la fibrose et de multiples canaux biliaires anormaux. Elle est souvent associée à d'autres malformations congénitales des voies biliaires telles que la maladie de Caroli, les complexes de Von Meyenburg ou les kystes du cholédoque. La lésion initiale est une malformation de la plaque ductale des canaux biliaires interlobulaires [42]. La fibrose hépatique congénitale peut être associée à des lésions rénales : la polykystose rénale autosomale récessive ou dominante, l'ectasie canaliculaire précalicicelle [43].

La principale complication clinique de la fibrose hépatique est l'hypertension portale. L'hypertension portale est secondaire à des anomalies des branches des veinules portes. La plupart des malades font leur premier épisode d'hémorragie digestive entre 5 et 20 ans. On peut aussi observer des épisodes d'angiocholite et des formes asymptomatiques de fibrose hépatique.

L'hémochromatose

L'hypertension portale est décrite au cours de l'hémochromatose primitive et secondaire, parfois avant le développement de la cirrhose. Les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes peuvent survenir même lorsque le gradient de pression est inférieur à 10 mmHg, suggérant l'existence d'un bloc sinusoïdal et présinusoïdal. Les saignées peuvent prévenir l'apparition de nouvelles varices œsophagiennes et faire régresser celles déjà constituées [44].

LES MALADIES SECONDAIRES À LA PRISE DE TOXIQUES

La maladie alcoolique non-cirrhotique

Les lésions alcooliques du foie peuvent se compliquer d'hypertension portale en absence de cirrhose [2]. L'hépatite alcoolique peut aussi être associée à une augmentation du gradient de pression hépatique. Lorsqu'il existe une fibrose hépatique, même

en l'absence de cirrhose, le gradient de pression hépatique peut être augmenté et des varices œsophagiennes présentes dans la moitié des cas. Par définition, au cours de la stéato-hépatite non-alcoolique, les mêmes lésions histologiques sont décrites (fibrose périverneulaire et péricapillaire) [45].

Intoxication par la vitamine A

L'intoxication par la vitamine A est une cause fréquente de fibrose péricapillaire. Ces lésions peuvent apparaître pour des doses quotidiennes de 20 000 à 1 200 000 unités pendant des périodes variant de 7 semaines à 30 ans. La quantité cumulée de vitamine A ingérée est en générale supérieure à 100 M d'unités pour les formes symptomatiques. En microscopie optique et électronique, on retrouve une hyperplasie des cellules péricapillaires, secondaire à l'accumulation de la vitamine A dans de grandes vésicules. On note aussi une fibrose et des dilatations péricapillaires. Les manifestations de l'hyper-vitaminose A peuvent régresser à l'arrêt de l'intoxication, cependant l'évolution vers la cirrhose n'est pas exceptionnelle [46].

Conditionnement avant greffe de moelle osseuse

Le conditionnement précédant la greffe de moelle osseuse est la principale cause de maladie veino-occlusive. Le diagnostic de maladie veino-occlusive peut être porté sur l'apparition dans les vingt jours suivants la greffe de moelle osseuse, d'un des deux événements suivants : a) hyperbilirubinémie > 34,2 µmol/L ; b) hépatomégalie ou douleurs de l'hypochondre droit d'origine hépatique ; c) une prise de poids soudaine (+ 2 % du poids de base) secondaire à l'apparition d'une ascite ou d'œdèmes. L'incidence de la maladie veino-occlusive après greffe de moelle osseuse varie de 1,2 à 53 % [47]. Cette variabilité est liée au fait que l'on utilise la définition clinique et /ou l'atteinte histologique (plus fréquente mais dont la traduction clinique est inconstante). Les facteurs favorisant l'apparition d'une maladie veino-occlusive sévère après greffe de moelle osseuse sont : a) l'existence d'une maladie hépatique

avant la greffe (hépatite virale C) ; b) un conditionnement comprenant une irradiation corporelle totale (>12 Gy) associée à l'utilisation de cyclophosphamide, de busulfan, de BCNU ou étoposide ; c) incompatibilité donneur-receveur ; d) fièvre lors du conditionnement ; f) utilisation d'amphotéricine B, de vancomycine, d'acyclovir, d'œstrogènes après la greffe de moelle [15, 48]. Les maladies veino-occlusives sévères ont un mauvais pronostic, avec un taux de mortalité élevé en rapport avec une défaillance multi-viscérale. Le traitement de la maladie veino-occlusive devrait être préventif : héparine 1mg/Kg/j, la prostaglandine E1 dont les effets devront être confirmés par des études randomisées. Le défibraté du fait de ses propriétés anti-ischémiques, thrombolytiques et anti-inflammatoires, donnerait des résultats encourageants encore à vérifier [49].

Le traitement de la maladie constituée repose sur des mesures conservatrices. L'anastomose porto-cave radiologique a eu des effets bénéfiques chez certains malades [50].

L'irradiation

L'irradiation hépatique a été la seconde cause de maladie veino-occlusive. La sensibilité du foie aux radiations ionisantes varie d'un sujet à l'autre. Quand l'irradiation n'est pas associée à une chimiothérapie, la maladie veino-occlusive apparaît rarement au dessous de 30 Gy [51].

Toxiques divers

Ces alcaloïdes de la pyrrolizidine sont retrouvés dans de nombreuses plantes (*Crotalaria*, *Senecio*) et la maladie veino-occlusive apparaissait dans les pays tropicaux, chez des sujets ayant consommé des boissons contaminées par ces plantes [52-54]. Elle continue d'apparaître par épidémie dans les contaminations des moissons liées à des problèmes environnementaux ou aux guerres qui retardent les moissons. L'arsenic, le polychlorure de vinyle, les stéroïdes anabolisants, certaines chimiothérapies antitumorales (oxaliplatine utilisée dans les métastases des cancers coliques [55], l'azathioprine, les œstrogènes) peuvent être res-

ponsables de lésions de la micro-circulation hépatique.

LES MALADIES TUMORALES ET HÉMATOLOGIQUES

Infiltration des sinusoides hépatiques par des cellules tumorales malignes

L'hypertension portale est une complication rare de l'infiltration des sinusoides hépatiques par des cellules tumorales malignes [56-58]. Elle est en général associée à une prolifération tumorale s'étendant aux veines centrolobulaires et se compliquant rapidement d'une ascite et d'une insuffisance hépatique. Cette forme clinique a été décrite au cours des métastases hépatiques de carcinome, de lymphomes, de leucémie myéloïde, de la leucémie à tricholeucocytes et de macroglobulinémie de Waldenström. L'obstruction par les cellules tumorales des veinules hépatiques et portales peut aussi être responsables des troubles de la perfusion hépatique.

La mastocytose

Si l'infiltration hépatique est fréquente au cours de la mastocytose diffuse, les cas d'hypertension portale sont rares. Le gradient de pression hépatique est dans ces cas, élevé. Le bloc sinusoidal est secondaire à l'infiltration massive des sinusoides hépatiques par les mastocytes tumoraux et à la fibrose extensive portale et périportale [13]. De plus, l'augmentation du débit sanguin splénique peut contribuer à l'hypertension portale.

DIVERS

Obstruction chronique des voies biliaires

Les varices œsophagiennes sont présentes chez 20 % des malades ayant une obstruction chronique des voies biliaires [59-60]. Les maladies obstructives biliaires se compliquant d'hypertension portale sont en général des maladies non tumorales d'évolution lente et prolongée, telles que les lésions chirurgicales de la voie biliaire et aux lithiases intra-hépatiques [61, 62] et se compliquant d'angiocholite. L'élévation de la pression portale est secondaire aux thromboses des veines et des veinules

portes (pyléphlébite septique) et aussi au développement de la fibrose et à l'hyperplasie des hépatocytes péri-portaux [60]. La levée de l'obstacle biliaire peut parfois faire disparaître l'hypertension portale [62].

Stéatose microvésiculaire de la grossesse

Au cours de la stéatose microvésiculaire de la grossesse, l'hypertension portale modérée est fréquente et semble en relation avec la compression des sinusoides par les hépatocytes spongiformes [63].

Hépatite chronique active

L'hypertension portale est décrite au cours des hépatites chroniques actives en l'absence de cirrhose. La prévalence des varices œsophagiennes, de l'hémorragie digestive et de l'ascite, est respectivement de 20,5 et 30% chez ces malades [64]. Il existe une relation significative entre le gradient de pression portale et la sévérité des lésions histologiques hépatiques. La pression portale est plus élevée que la pression hépatique bloquée, ce qui traduit l'existence d'un bloc sinusoidal et pré sinusoidal. L'hypertension portale est probablement secondaire à la fibrose portale et péri portale ou à l'atteinte de la veinule portale terminale.

Maladies responsables d'anomalies de la microcirculation hépatique sans autres anomalies histologiques que les anomalies de la microcirculation hépatique et de l'architecture hépatique

La découverte d'anomalies de la microcirculation hépatique associées ou non à des modifications de l'architecture doit faire rechercher une affection thrombogène ou une maladie auto-immune.

LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

L'hypertension portale est parfois l'un des premiers signes cliniques des syndromes myéloprolifératifs primitifs. Au cours de la splénomégalie myéloïde ou de la thrombocytémie essentielle, l'hypertension portale est

en général secondaire à une thrombose de la veine porte ou des veines hépatiques, mais une hypertension portale intrahépatique isolée a été décrite chez des patients avec des syndromes myéloprolifératifs patents ou latents (culture de moelle spontanées en absence d'érythropoïétine) [16, 58]. Une thrombose porte survenait au cours du suivi dans les 2/3 des cas [16]. La volumineuse splénomégalie peut être responsable d'une augmentation du débit sanguin portal amplifiant l'hypertension portale. Cependant, l'augmentation du débit sanguin portal ne peut, à elle seule, être tenue pour responsable de l'hypertension portale.

Chez les sujets atteints d'HTPNCI, la biopsie médullaire avec mise en culture des progéniteurs est nécessaire pour éliminer le syndrome myéloprolifératif. L'intérêt de la de la recherche de la mutation JAK2 dans cette situation reste à démontrer [65].

LES AFFECTIONS PROTHROMBOTIQUES

Chez les malades n'ayant aucune maladie connue pour être associée à l'HTPNC, lorsque la recherche d'une maladie thrombogène a été réalisée, elle a été retrouvée dans 50% des cas (déficit en protéine S, protéine C, déficit en antithrombine III, anticorps anticardiolipides, mutation du facteur V Leiden, mutation du facteur II) [16].

LES MALADIES « AUTO-IMMUNES »

L'hypertension portale sans cirrhose a été rapportée en association avec des pathologies auto-immunes. Une étude japonaise retrouvait une association dans 12% des cas à une ou deux maladies auto-immunes et dans 26% des cas, à une hypergammaglobulinémie [66]. Les pathologies les plus souvent citées sont la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodémie, le syndrome des antiphospholipides, mais aussi les pathologies thyroïdiennes, la maladie cœliaque. Chez certains malades, une hypertension artérielle pulmonaire est associée.

Le mécanisme de l'hypertension portale au cours des maladies auto-immunes reste à préciser. Une hyperplasie nodulaire régénérative isolée

ou une dilatation sinusoidale sont très souvent associées à ces affections. Les anomalies de la microcirculation au cours des affections auto-immunes sont-elles liées à des thromboses vasculaires en rapport avec l'hyperviscosité sanguine, à la présence d'anticorps antiphospholipides, à des anomalies primitives des veinules portes ou des artérioles intrahépatiques?

Circonstances amenant au diagnostic d'anomalies de la microcirculation hépatique

Les anomalies de la microcirculation hépatique sont souvent asymptomatiques cliniquement et associées à des anomalies biologiques hépatiques (une élévation modérée de l'activité des phosphatases alcalines ou de la GGT). L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes est le mode de révélation clinique le plus fréquent [16]. Des manifestations d'hypertension portale (découverte fortuite de varices œsophagiennes, hypersplénisme), une dysmorphie hépatique sans thrombose des gros vaisseaux ni cirrhose doivent faire évoquer le diagnostic. L'insuffisance hépatocellulaire est exceptionnelle mais peut être observée [26], faisant parfois poser l'indication d'une transplantation hépatique [27]. Elle pourrait être en rapport avec une atrophie progressive du foie favorisée par l'augmentation de la pression portale, à la création de shunts porto-systémiques (spontanés ou chirurgicaux), entraînant une diminution progressive de la perfusion portale. L'apparition de manifestations cliniques d'hypertension portale (ascite) ou d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, diminution des facteurs de coagulation) peuvent survenir lors d'une pathologie intercurrente (sepsis, insuffisance rénale, diabète). Dans ces conditions, les symptômes s'améliorent avec le traitement du facteur déclenchant [16].

Des anomalies de la microcirculation hépatiques doivent être évoquées lors du bilan d'une thrombose portale aiguë, surtout si l'imagerie hépatique retrouve une dysmorphie hépatique, s'il existe des perturbations du bilan biologique hépatique et s'il existe déjà des varices œsophagiennes [16].

Comme au cours de la cirrhose, il a été décrit chez des patients atteints d'HTPNC, des carcinomes hépatocellulaires, des syndromes hépatopulmonaires et des hypertensions artérielles pulmonaires.

Comment faire le diagnostic d'anomalies de la microcirculation hépatique

Intérêt de la biopsie hépatique et de la mesure des pressions hépatiques

La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic. Elle permet : a) d'éliminer une cirrhose ; b) de poser le diagnostic de la maladie associée si elle existe (cirrhose biliaire primitive, schistosomiase, granulomatose) ; c) de visualiser les lésions vasculaires (fibrose périsinusoidale, péliose, occlusion des veinules portes ou hépatiques) et les modifications de l'architecture hépatique. Cependant, la biopsie ne permet pas toujours de conclure, surtout si le prélèvement est exigü. Les biopsies réalisées par voie trans-jugulaire étant souvent de petite taille, la biopsie percutanée, lorsqu'elle est possible, doit être préférée.

L'imprégnation argentique de la réticuline peut aider à éliminer le diagnostic de cirrhose et à suggérer celui d'hyperplasie nodulaire régénérative. Sur les biopsies à l'aiguille, les lésions veinulaires souvent proximales ne sont pas toujours visibles. Dans ces cas, les lésions hépatiques ne sont pas visualisées (biopsie considérée comme normale), une biopsie chirurgicale de grande taille, peut s'avérer utile. Dans notre expérience, 2 biopsies au moins ont été

nécessaires pour faire le diagnostic chez 1/3 des malades [16].

La mesure du gradient de pression hépatique renseigne sur la localisation de l'obstacle vasculaire, mais ne peut en aucun cas affirmer le diagnostic. On distingue, l'hypertension portale sinusoidale (la plus fréquente) avec un gradient élevé entre la pression sus-hépatique libre et la pression sus-hépatique bloquée, de l'hypertension portale présinusoidale (gradient de pression normal), comme il est décrit au cours de la schistosomiase.

Malgré tout, le diagnostic n'est pas facile : dans une série récente de malades transplantés, le diagnostic n'avait été porté avant l'étude de l'explant que dans 19% des cas [26]. La collaboration entre le clinicien et un anatomo-pathologiste avisé aux pathologies vasculaires hépatiques est indispensable.

Suivi et traitement

Le traitement de l'hypertension portale non cirrhotique comporte 2 volets : le traitement de l'hypertension portale et celui de la maladie associée. a) En ce qui concerne l'hypertension portale, le traitement est le même qu'au cours de la cirrhose et repose sur la prévention des hémorragies digestives par les bêta-bloquants, la prévention des récives hémorragiques par les bêta-bloquants et les ligatures des varices œsophagiennes et gastriques. A la phase aiguë de l'hémorragie, les dérivés de la sando-statine et / ou les ligatures des varices. En absence d'insuffisance hépatocellulaire, les hémorragies digestives sont habituellement bien tolérées. L'anastomose portocave chirurgicale ou radiologique, qui était considérée pendant longtemps comme le traitement de choix chez ces malades, du fait de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, devrait être réservée aux échecs des traitements médicaux et endoscopiques, ou aux malades demeurant loin d'un centre spécialisé dans le traitement de l'hémorragie digestive.

La maladie associée doit être traitée lorsqu'elle est connue. Lorsqu'il s'agit d'une hypertension portale non cir-

rotique associée à une maladie thrombogène (en particulier au cours des syndromes myéloprolifératifs patents ou latents et des syndromes des anti-phospholipides), il est souhaitable de discuter la mise en route d'un traitement anticoagulant du fait du risque d'apparition dans 1/3 des cas d'une thrombose portale pour un suivi moyen de 7,6 ans [16]. Le bénéfice - risque doit être discuté au cas par cas.

En absence d'hypertension portale patente, un suivi annuel doit être réalisé afin de rechercher l'apparition de varices œsophagiennes, d'une splénomégalie, d'une thrombose portale (échographie hépatique, endoscopie œso-gastro-duodénale, NFS plaquettes, bilan hépatique, TP, facteur V, bilirubinémie).

Conclusion

Les anomalies de la microcirculation hépatiques doivent être évoquées devant des signes cliniques d'hypertension portale sans cause évidente de maladies hépatiques, sans insuffisance hépatocellulaire et sans thrombose des gros vaisseaux. Un anatomo-pathologiste averti aux maladies vasculaires hépatiques peut les diagnostiquer au cours de perturbations isolées du bilan hépatique. Le diagnostic est histologique, mais pas toujours aisé, et la confrontation anatomo-clinique est indispensable. Les maladies associées ont en commun des atteintes de la microcirculation et des anomalies de la perfusion hépatique. En absence de causes habituelles, il faut rechercher une affection thrombogène ou une pathologie auto-immune. Le traitement est celui de la maladie associée et de l'hypertension portale. L'insuffisance hépatocellulaire survient rarement au cours de l'évolution.

RÉFÉRENCES

1. Latry P, Bioulac-Sage P, Echinard E, Gin H, Boussarie L, Grimaud JA, Balabaud C. Perisinusoidal fibrosis and

- basement membrane-like material in the livers of diabetic patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 775-80.
2. Reynolds TB, Hidemura R, Michel H, Peters R. Portal hypertension without cirrhosis in alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1969; 70: 497-506.
 3. Zafrani ES, Bernuau D, Feldmann G. Peliosis-like ultrastructural changes of the hepatic sinusoids in human chronic hypervitaminosis A: report of three cases. *Hum Pathol* 1984; 15: 1166-70.
 4. Zafrani ES, Cazier A, Baudelot AM, Feldmann G. Ultrastructural lesions of the liver in human peliosis. A report of 12 cases. *Am J Pathol* 1984; 114: 349-59.
 5. Izumi S, Nisshiuchi M, Kameda Y, Nagano S, Fukunishi T, Kohro T, Shingi Y. Laparoscopic study of peliosis hepatitis and nodular transformation of the liver before and after renal transplantation: natural history and aetiology in follow-up cases. *J Hepatol* 1994; 20: 129-37.
 6. Groenewegeer G, Buurman WA, Van der Linden CJ. Lymphokines induce changes in morphology and enhance motility of endothelial cell. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 378-85.
 7. Wanner G, Mica L, Wanner-schmid E et al. Inhibition of caspase activity prevents CD95-mediated hepatic microvascular perfusion failure and restore Kupffer cell clearance capacity. *FASEB J* 1999; 13: 1239-48.
 8. Duvoux C, Kracht M, Lang P, Vernant J, Zafrani E, Dhumeaux D. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with azathioprine therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 968-73.
 9. Saadoun D, Cazals-Hatem D, Denninger MH, Boudaoud L, Pham B et al. Association of idiopathic hepatic sinusoidal dilatation with the immunological features of the antiphospholipid syndrome. *Gut* 2004; 53: 1516-19.
 10. Gulsrud PO, Feinberg M, Koretz RL. Rapid development of cirrhosis secondary to squamous cell carcinoma of the common bile duct. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 166-169.
 11. Horsmans Y, Brenard R, Ferrant A, Lagneaux G, Geubel AP. Long-term favourable outcome of portal hypertension complicating primary systemic amyloidosis. *Liver* 1995; 15: 332-4.
 12. Melkebeke P, Vandepitte J, Hannon R, Fevery J. Huge hepatomegaly, jaundice and portal hypertension due to amyloidosis of the liver. *Digestion* 1980; 20: 351-7.
 13. Sumpio BE, O'Leary G, Gusberg RJ. Variceal bleeding, hypersplenism, and systemic mastocytosis. Pathophysiology and management. *Arch Surg* 1988; 123: 767-9.
 14. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, Thomas ED. An analysis of hepatic veno-occlusive disease and hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980; 79: 1178-91.
 15. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27-42.
 16. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, Valla D, Degott C. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the west: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80.
 17. Roskams T, Baptista A, Bianchi L, Burt A, Callea F and al. Histopathology of portal hypertension: a practical guideline. *Histopathology* 2003; 42: 2-13.
 18. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003; 42: 251-64.
 19. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, Baldus WP. Idiopathic portal hypertension. *Hepatology* 1993; 17: 1157-62.
 20. Sciot R, Staessen D, Van Damme B, Van Steenberghe WV, Fevery J, De Groote J, Desmet VJ. Incomplete septal cirrhosis: histopathological aspects. *Histopathology* 1988; 13: 593-603.
 21. Classen M, Elster K, Pesch HJ, Demling L. Portal hypertension caused by partial nodular transformation of the liver. *Gut* 1970; 11: 245-9.
 22. Sherlock S, Feldman CA, Moran B, Scheuer PJ. Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med* 1966; 40: 195-203.
 23. Wanless IE. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-97.
 24. Wanless IR, Solt LC, Kortan P, Deck JH, Gardiner GW, Prokipchuk E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with macroglobulinemia. A clue to the pathogenesis. *Am J Med* 1981; 70: 1203-9.
 25. Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with an hypothesis on the pathogenesis. *Medicine* 1980; 59: 367-79.
 26. Krasinskas A, Eghtesad B, Kamath P, Demetris A, Abraham S. Liver transplantation for severe intrahepatic non-cirrhotic portal hypertension. *Liver transplantation* 2005; 11: 627-34.
 27. Bernard PH, Le Bail B, Cransac M, Barcina MG, Carles J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol* 1995; 22: 495-99.
 28. Warren KS. Determinants of disease in human schistosomiasis. In: Mahmoud AAF, ed. *Baillière's clinical tropical medicine and communicable diseases*. Vol 2, No. 2. Schistosomiasis. London: Baillière-Tindall, 1987; 315-322.
 29. Farah I, Nyindo M, Suleman M, Nyaundi J, Kariuki T, Blandon R et al. Development and modulation of the granuloma after single or multiple exposures in the baboon. *Exp Parasitol* 1997; 86: 93-1001.
 30. Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, Weissenbach J, Dessein AJ. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Nature Genet* 1996; 14: 181-84.
 31. Bloch E, Wahab M, Warren K. In vivo microscopic observations of the pathogenesis and pathophysiology of hepatosplenic schistosomiasis in the mouse liver. *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21: 546-57.
 32. Grimaud JA, Borojevic R. Chronic human Schistosomiasis mansoni. Pathology of the Disse's space. *Lab Invest* 1977; 36: 268-73.
 33. Obeid F, Smith R, Elliott J, Reddy D, Hageman J. Bilharzial portal hypertension. *Arch Surg* 1977; 118: 702-8.
 34. Strickland G. Gastrointestinal manifestations of schistosomiasis. *Gut* 1994; 35: 1334-7.
 35. King CK, Mahmoud AAF. Drugs five years later: Praziquantel. *Ann Intern Med* 1989; 110: 290-6.

36. Homeida MA, El Tom I, Nash T, Bennett JL. Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 360-5.
37. Relman DA, Falkow S, LeBoit BE, Perkocha LA, Min KW, Welch D et al. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatitis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 1514-17.
38. Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, Lebrec D, Rueff B, Benhamou JP. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med* 1987; 63: 531-44.
39. Moreno-Merlo F, Wanless IR, Shimamatsu K, Sherman M, Greig P, Chiasson D. The role of granulomatous phlebitis and thrombosis in the pathogenesis of cirrhosis and portal hypertension in sarcoidosis. *Hepatology* 1997; 26: 554-60.
40. Lebrec D, Sicut C, Degott C, Benhamou JP. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis. *Digestion* 1976; 14: 220-26.
41. Buffet C, Sinico M, Adda G, Fabre M, Roge J, Pelletier G, Martin E, Etienne JP. Hyperplasie nodulaire régénérative et cirrhose biliaire primaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 856-8.
42. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16: 1069-83.
43. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Leblanc A, Odièvre M, Alagille D. Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr* 1981; 99: 370-5.
44. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, Mandelli C, Fraquelli M, Pacchetti S, Braga M, Fiorelli G. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995; 22: 1127-31.
45. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
46. Geubel A, de Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamine A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases; *Gastroenterology* 1991; 100: 1701-09.
47. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease - liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 197-214.
48. McDonald GB, Hinds M, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HW, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255-67.
49. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, Helg C, Chapuis B. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 347-54.
50. Fried MW, Connaghan G, Sharma S, Martin LG, Devine S, Holland K, Zuckerman A, Kaufman S, Wingard J, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe occlusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 588-91.
51. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 584-8.
52. Kumana CR, Hsiang Ju Lin MM NG, Ko W, Wu PC, Todd D. Herbal tea induced hepatic veno-occlusive disease: quantification of toxic alkaloid exposure in adults. *Gut* 1985; 26: 101-4.
53. Tandon BN, Lakshminarayanan R, Bhargava S, Nayak NC, Sama SK. Ultrastructure of the liver in non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension. *Gut* 1970; 11: 905-10.
54. Tandon HD, Tandon BN, Mattocks AR. An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in Afghanistan. Pathologic features. *Am J Gastroenterol* 1978; 70: 607-13.
55. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth A, Brezault C et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-6.
56. Datta DV, Grover SL, Saini VK, Datta BN, Aikat BK, Chuttani PN. Portal hypertension in chronic leukaemia. *Br J Haematol* 1975; 31: 279-85.
57. Degott C, Capron JP, Bettan L, Molas G, Bernuau D, Potet F, Feldmann G, Benhamou JP. Myeloid metaplasia, perisinusoidal fibrosis, and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 1985; 5: 276-81.
58. Dubois A, Dauzat M, Pignodel C, Pomier-Layrargues G, Marty-Double C, Lopez FM, Janbon C. Portal hypertension in lymphoproliferative and myeloproliferative disorders: hemodynamic and histological correlations. *Hepatology* 1993; 17: 246-50.
59. Sedgwick CE, Poulantzas JK, Kune GA. Management of portal hypertension secondary to bile duct strictures: review of 18 cases with splenorenal shunt. *Ann Surg* 1966; 163: 949-53.
60. Adson MA, Wyuchulis AR. Portal hypertension in secondary biliary cirrhosis. *Arch Surg* 1968; 96: 604-12.
61. Hadjis NS, Blumgart LH. Role of liver atrophy, hepatic resection and hepatocyte hyperplasia in the development of portal hypertension in biliary disease. *Gut* 1987; 28: 1022-28.
62. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, Degott C, Belghiti J, Bernades P, Valla D, Ruszniewski P, Levy P. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med*. 2001; 344: 418-23.
63. Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983; 24: 340-4.
64. Czaja AJ, Wolf AM, Summerskill WHJ. Development and early prognosis of esophageal varices in severe chronic active liver disease (CALD) treated with prednisone. *Gastroenterology* 1979; 77: 629-33.
65. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garcon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144-8.
66. Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, Ohta G, Obata Y, Okuda K, Kameda H. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40: 163-6.



