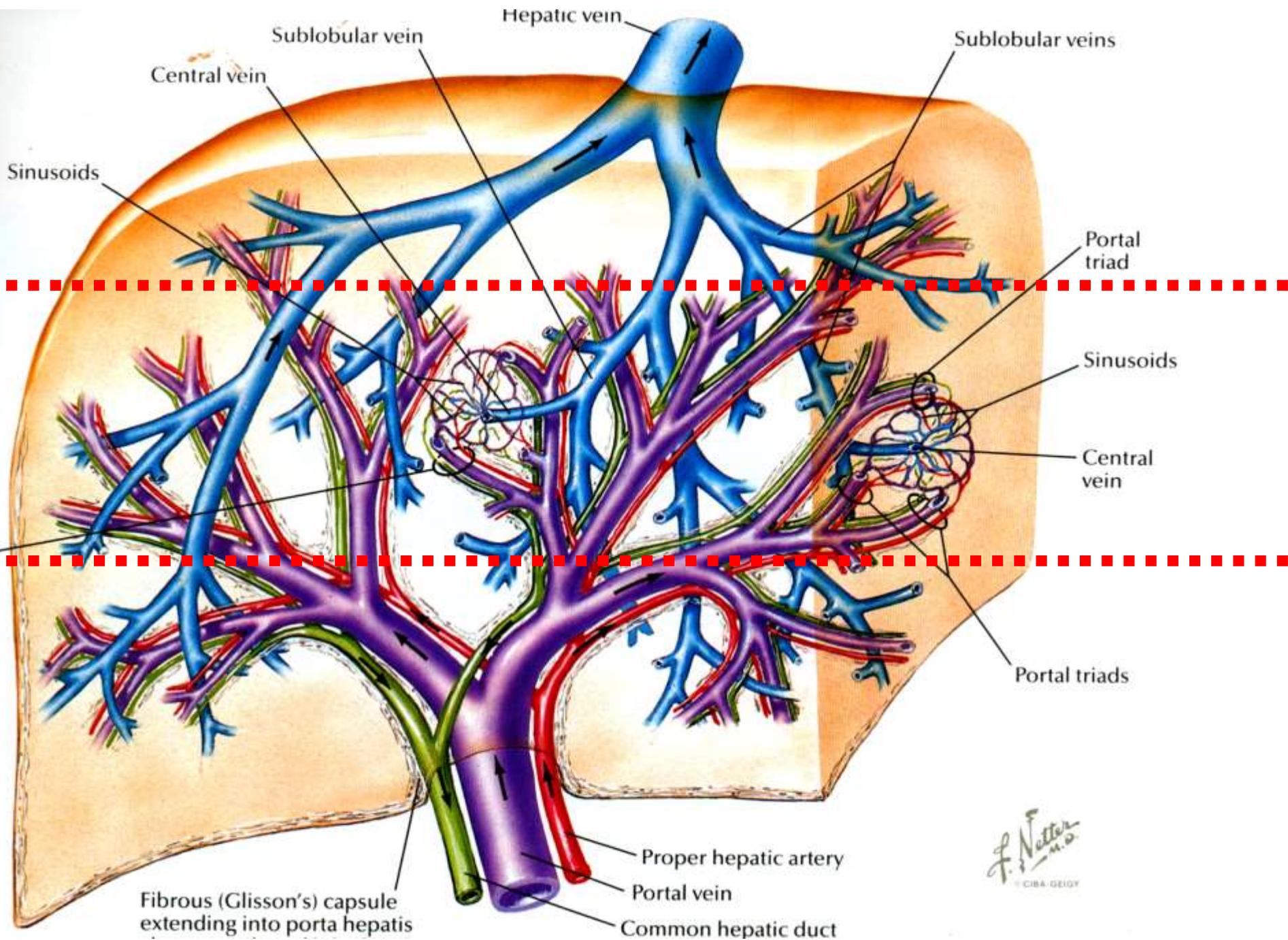


HYPERTENSION PORTALE NON-CIRRHOTIQUE

1. DEFINITION de la **veinopathie portale oblitérante (VPO)**

- Terminologie
- Clinique
- Évolution clinique
- Diagnostic histologique
- Étiologies

2. ETUDE rétrospective de **59 patients** atteints de VPO, suivis à Beaujon



F. Netter M.D.
 © CIBA-GEIGY

DEFINITION DE LA VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

Nayak NC et al. Arch Pathol 1969; 87:359

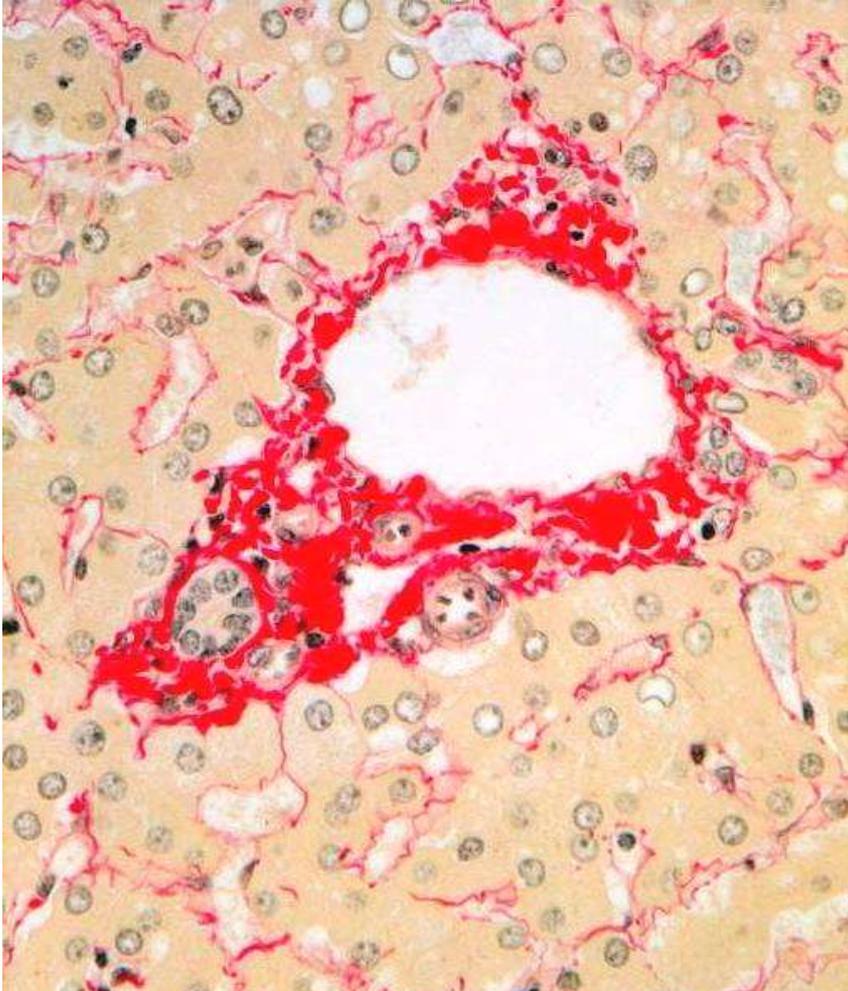
Wanless IR. et al. Medicine 1980, 59:367

= Oblitération primitive des veinules portales
(sans cirrhose, sans inflammation, sans néoplasie...)

- Branches portales de moyen calibre < 3mm
- Veinules portales (3- 0,03mm)
- Veinules portales pré-terminales

VEINULE PORTALE PRE-TERMINALE NORMALE

branche septale

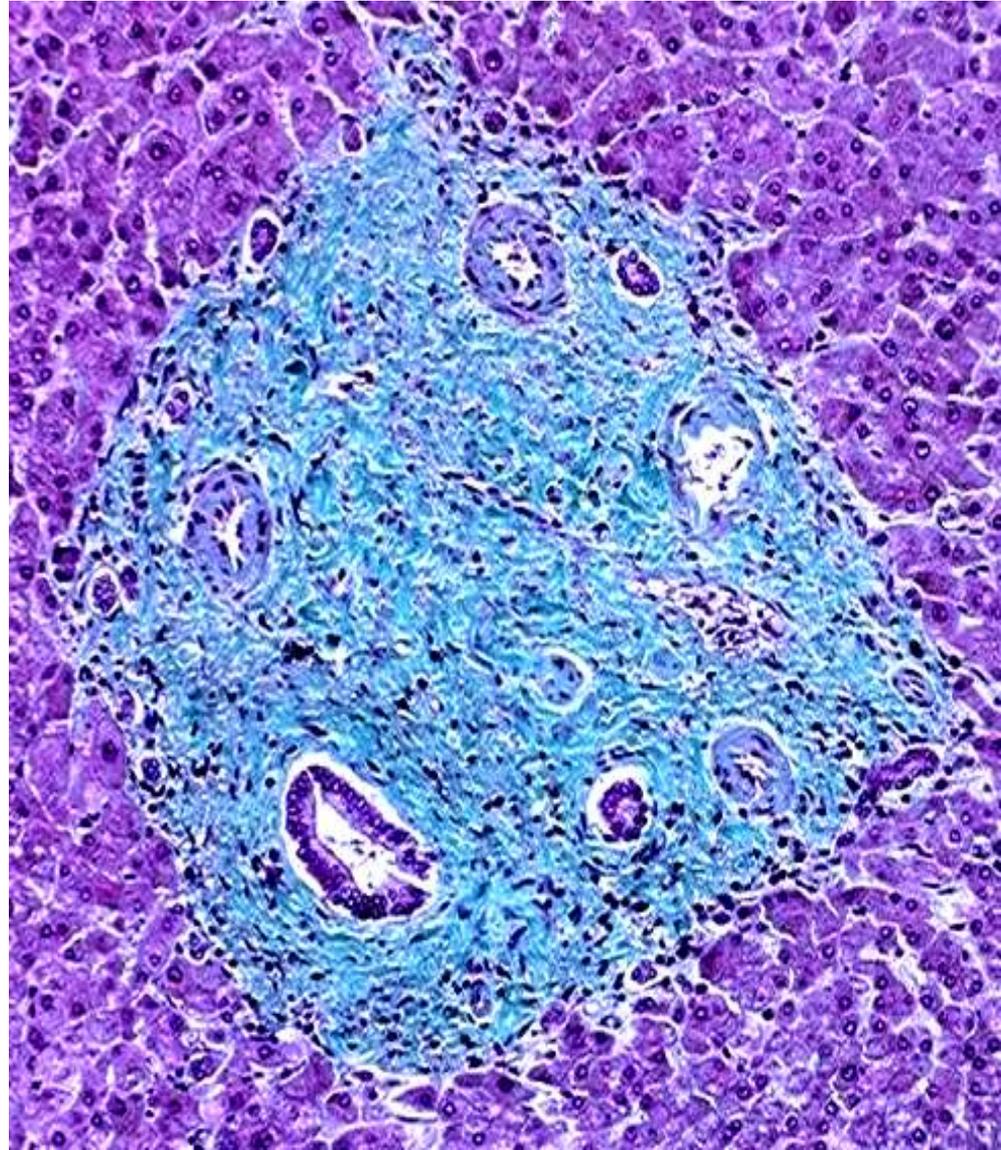
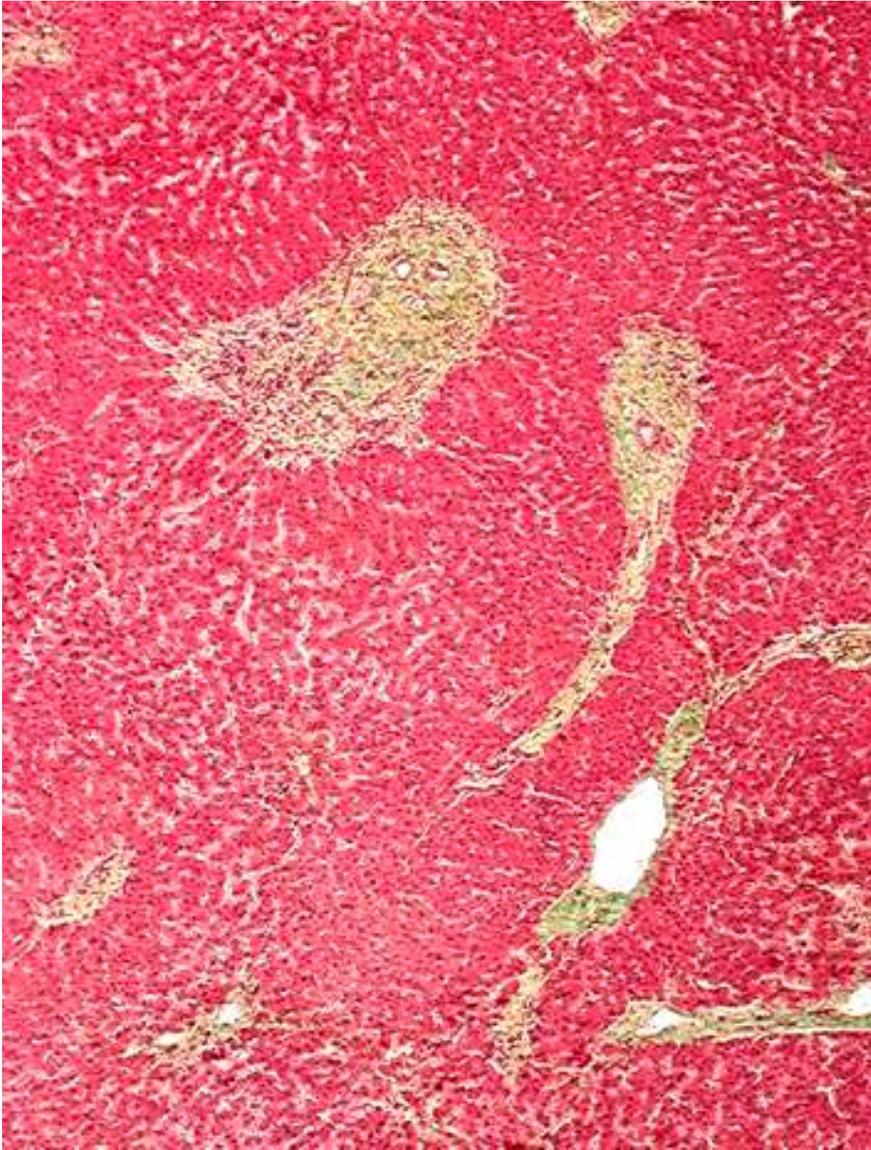


Picro Sirius



Argentation

VEINULES PORTALES OBLITÉRÉES

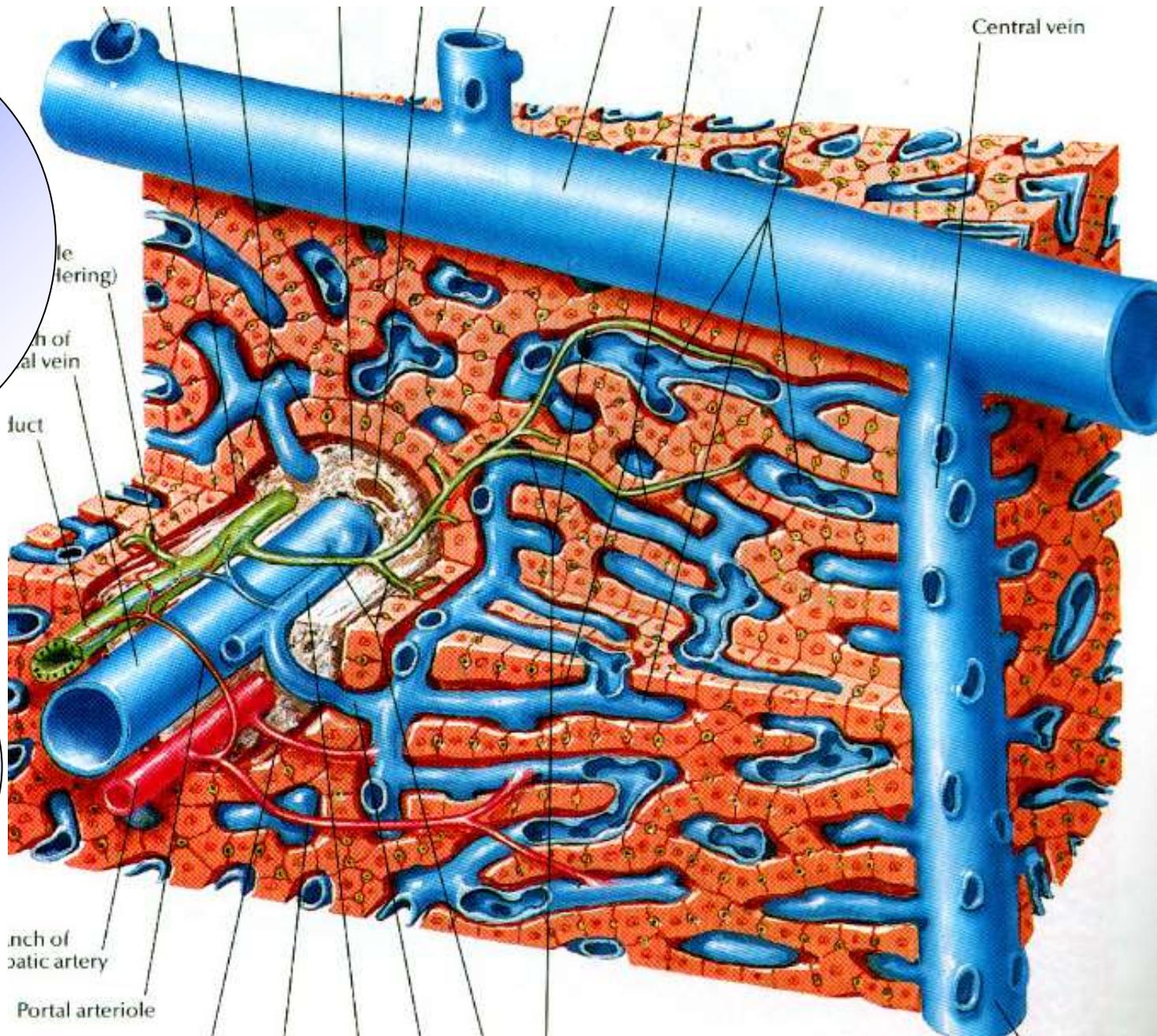


HEPATOCTYTES
Atrophie
Régénération

SINUSOÏDE
Dilatation
Fibrose



**Anomalies de
perfusion
portale**



VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

TERMINOLOGIE

- **Sclérose hépato-portale** *Mikkelsen WP, 1965*
- **«Cirrhose» septale incomplète** *Popper H, 1966*
- **Fibrose portale incomplète**
 - = **Lésions de VPO + fibrose septale**
 - ± **atteinte des veines hépatiques efférentes**
 - ± **ATROPHIE DU FOIE**
- **Epidémiologie:**
 - Âge médian de 40 ans
 - Fréquent en Inde* (H>F) > Japon (F>H) > Occident (Syndrome de Banti, 1889) :
 - *Lien avec manque d'hygiène, infections bactériennes dans l'enfance

VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE CLINIQUE

- **Hypertension Portale « Idiopathique », non cirrhotique* (<5% des HTP en occident):**

- **Histologie « subnormale »**

 - (Fibrose périsinusoïdale, HNR...)

- **Bloc pré-sinusoïdal**, pas de gradient de pression veineuse sus-hépatique en l'absence de thrombose du tronc porte

- **VO + rate élargie**, ascite rare

- **Tests hépatiques peu / pas perturbés...**

**Okuda K et al. Gastroenterology 1984;86:600*

VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

EVOLUTION CLINIQUE

- **Evolution indolente: HTP non-cirrhotique bénigne:**
pas d'insuffisance hépatique, meilleur pronostic / cirrhose

Kingham JGC 1981- Dhiman RK 2002

- **Complications à long terme:**

28 patients/suivi médian de 7,6 ans:

Hillaire S, Gut 2002

- Thrombose portale extra-hépatique (50%)
- Hémorragies digestives (60% au Dg + 20% lors du suivi)
- Ascite (14%)
- + Encéphalopathie et insuffisance hépato-cellulaire: rares (TH)
- ± Macronodules HNF-like (CHC ?)

VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

DIAGNOSTIC : HISTOLOGIE

- < 1995 sur biopsies chirurgicales / autopsies *Mikkelsen W. 1965*
- > 1995 sur EXPLANTS: « **Sclérose Hépato-Portale** »
Bernard Ph. J Hepatol 1995
Krasinskas AM . Liver Transplant 2005

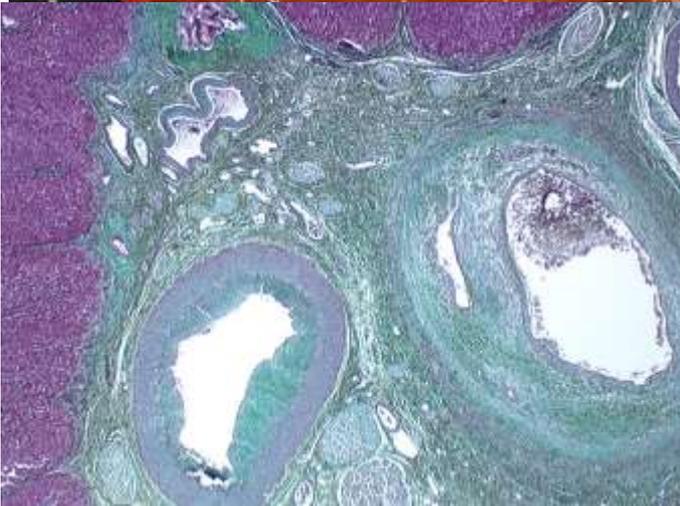
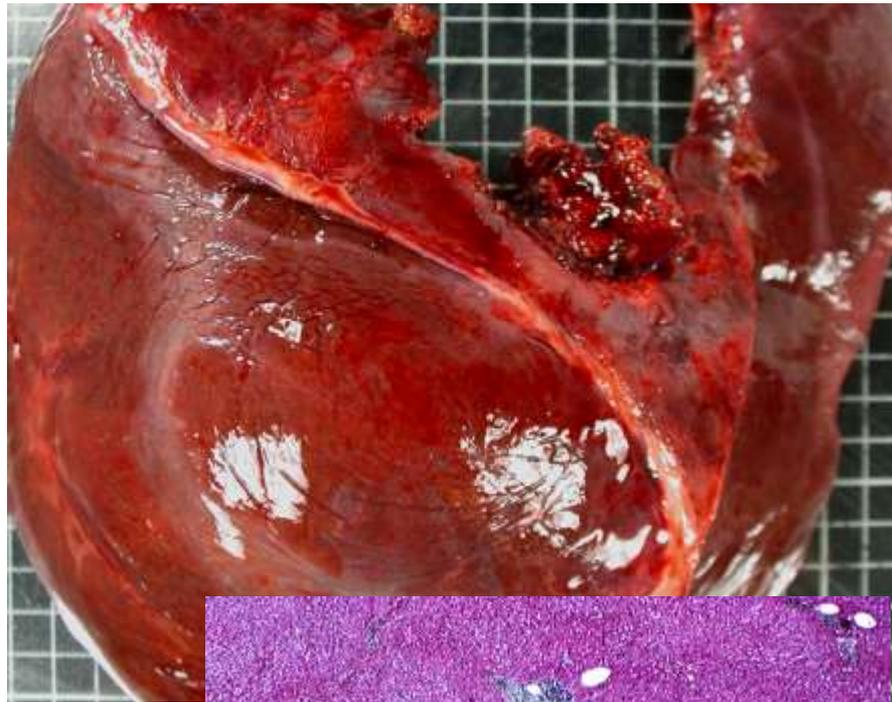
Patient de 50 ans transplanté pour cirrhose “indéterminée” et ascite réfractaire



VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

EXPLANT

Patient VIH+ de 57 ans, transplanté pour ascite réfractaire



VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

HETEROGENEÏTÉ HISTOLOGIQUE

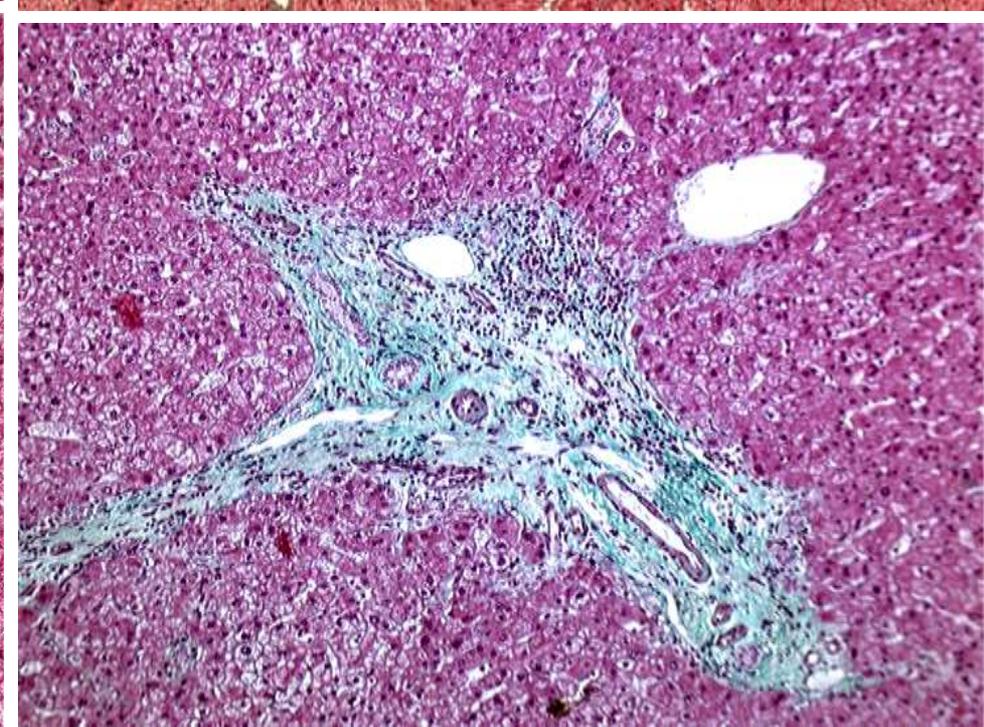
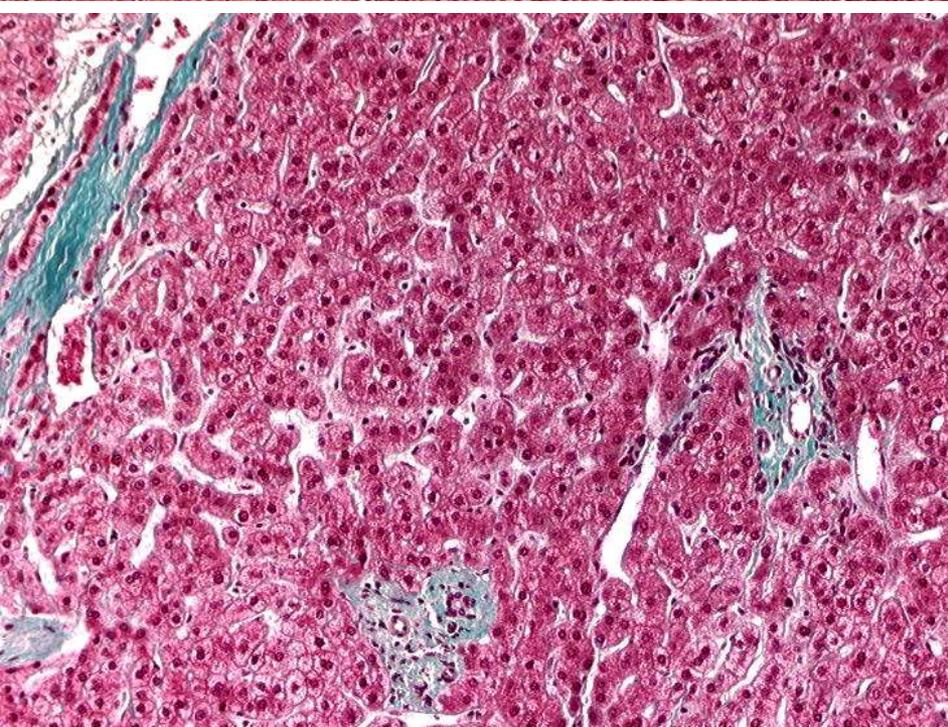
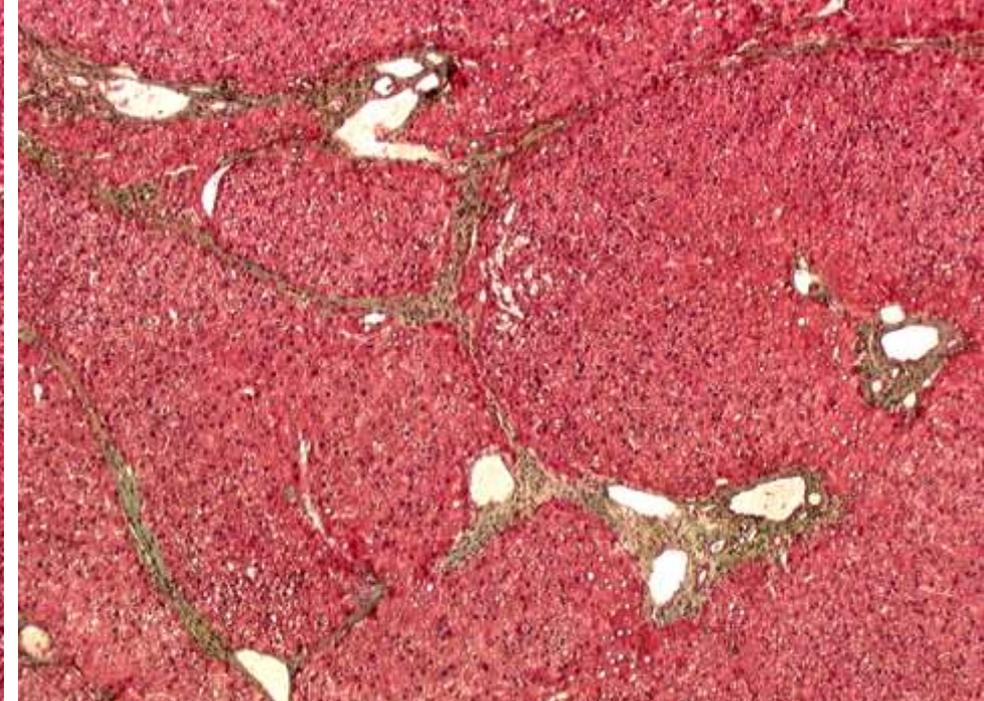
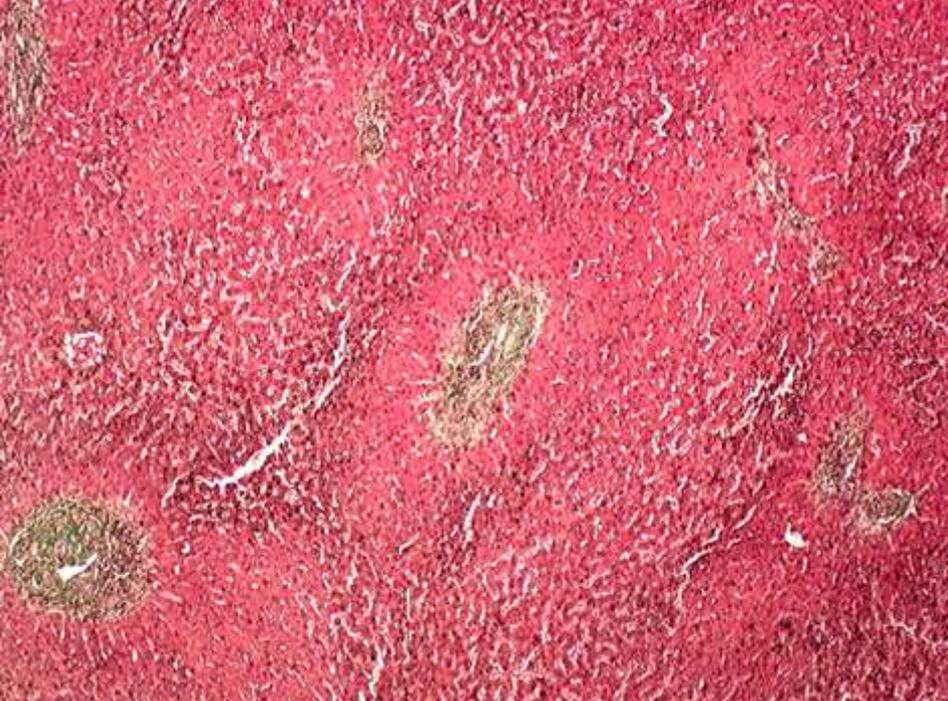
1. ANOMALIES DES ESPACES PORTE

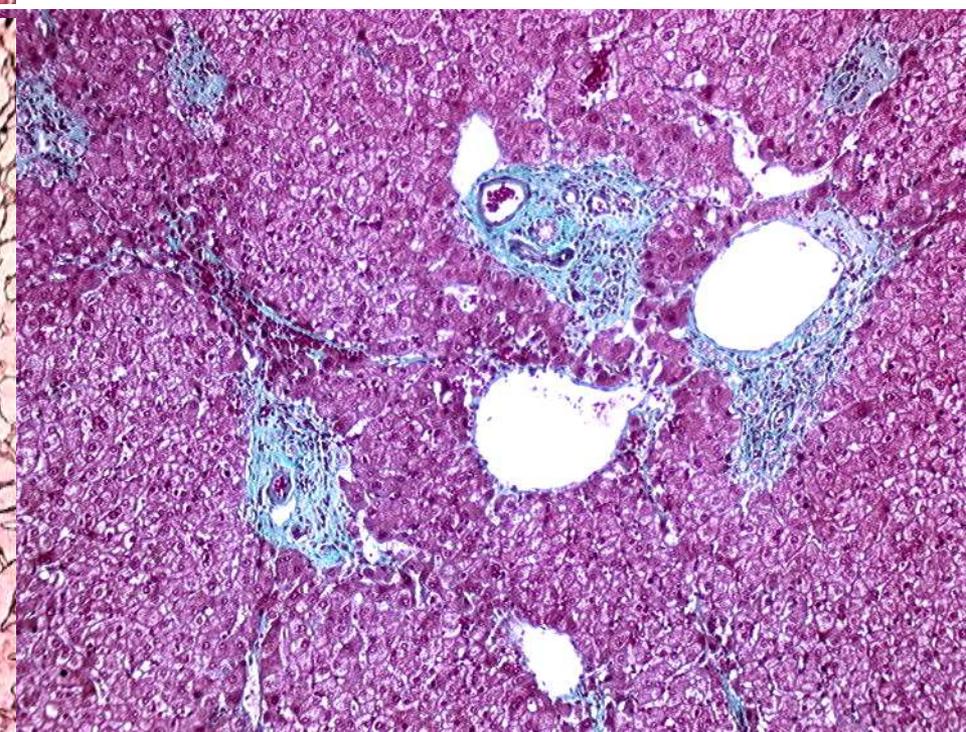
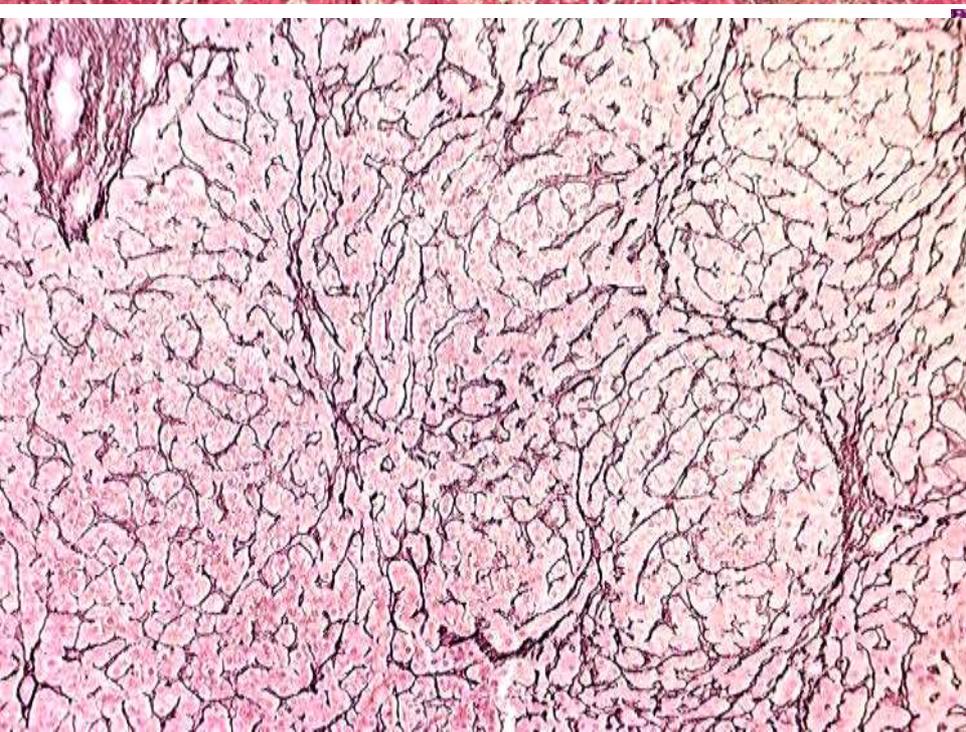
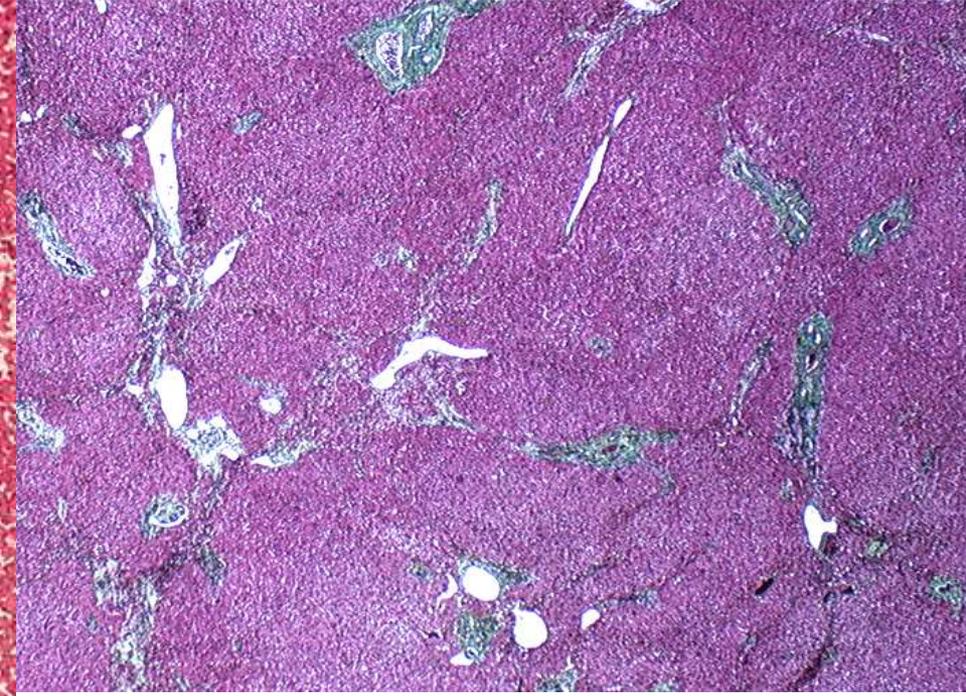
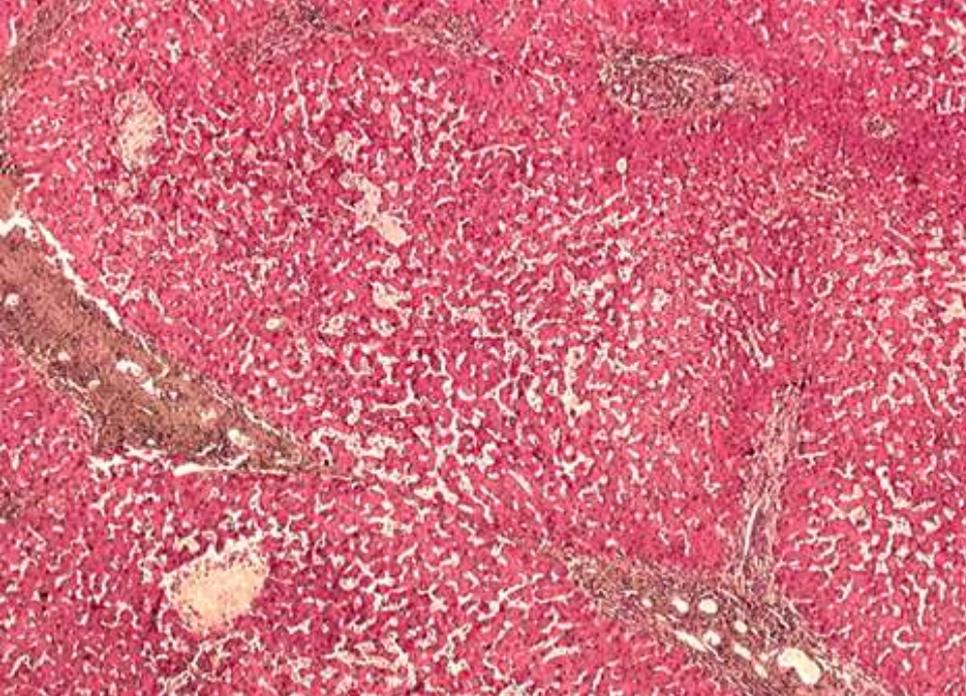
- «phlébo»-sclérose des veinules (=VPO)
- «cavernome intra-hépatique » par shunts vasculaires
- fibrose péri-portale: septa fins, courts...
- vx « aberrants » péri-portaux *Ohbu M. Hepatology 1994. 20:302*

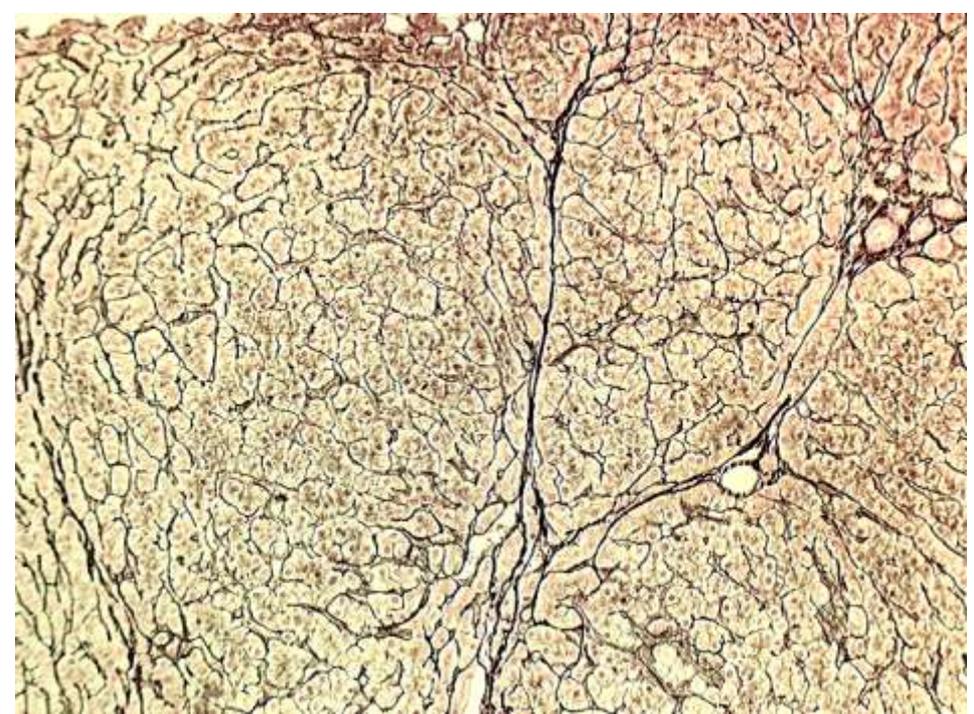
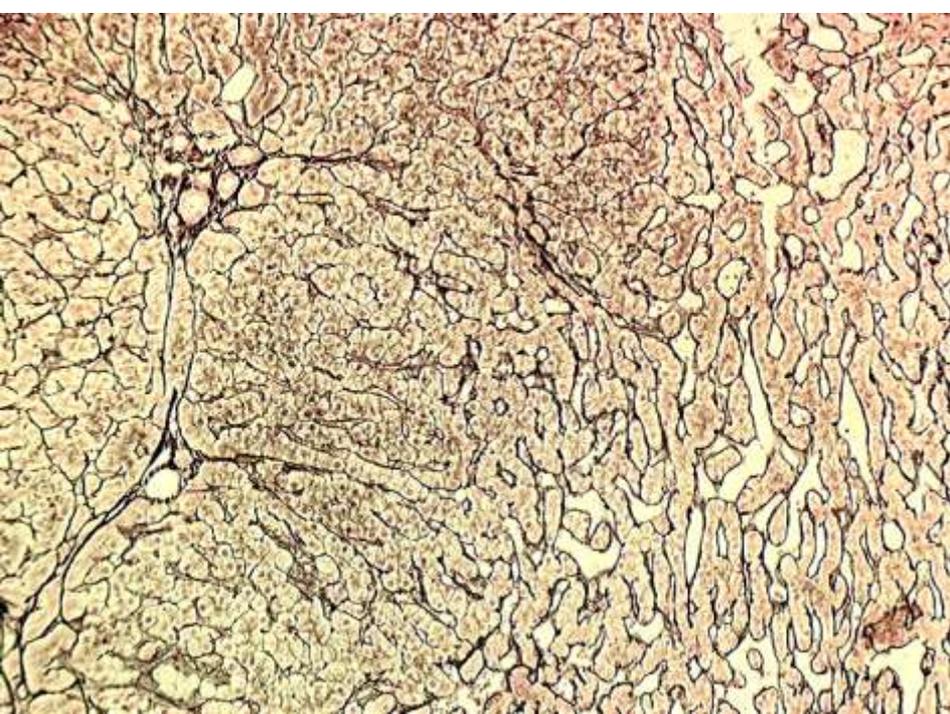
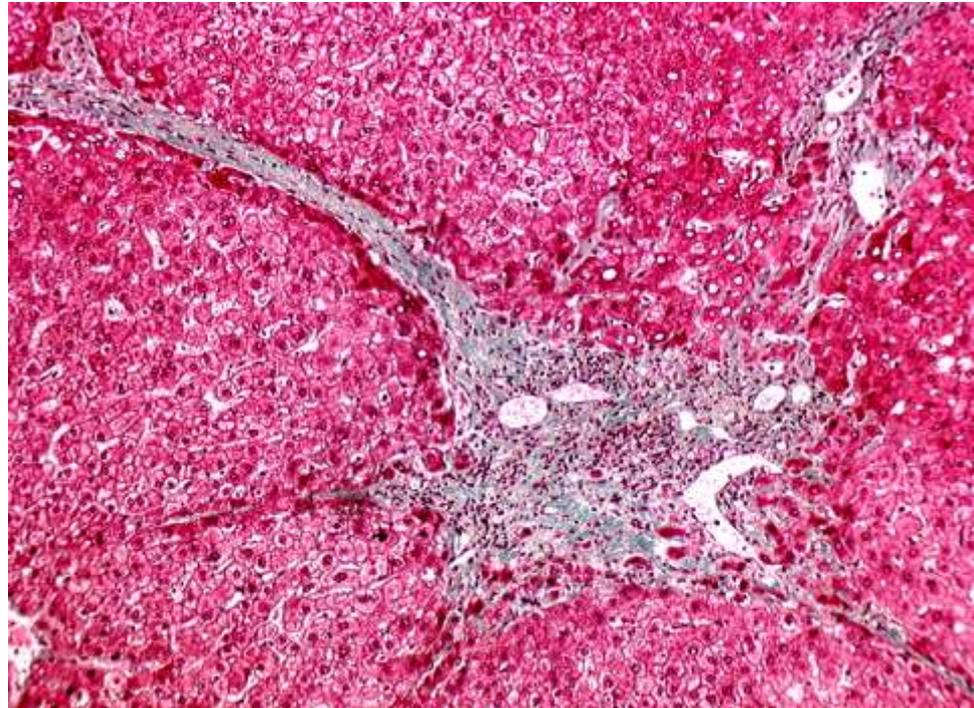
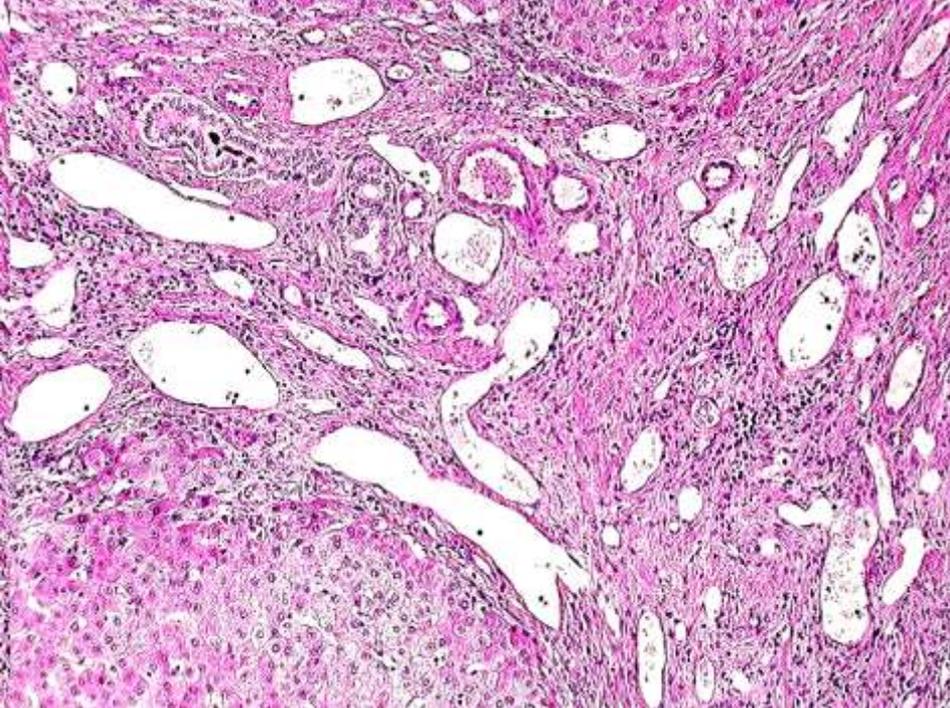
2. DÉSORGANISATION LOBULAIRE

- Répartition inégale des espaces porte / veines CL
- Régénération à type d'HNR
- Transformation nodulaire partielle péri-hilaire

3. ANOMALIES SINUSOÏDALES : dilatation, fibrose...







**SCLEROSE HEPATOPORTALE
« CIRRHOSE » SEPTALE INCOMPLETE**

=

**HTP NON-CIRRHOTIQUE « IDIOPATHIQUE »
HTP IDIOPATHIQUE « BENIGNE »**

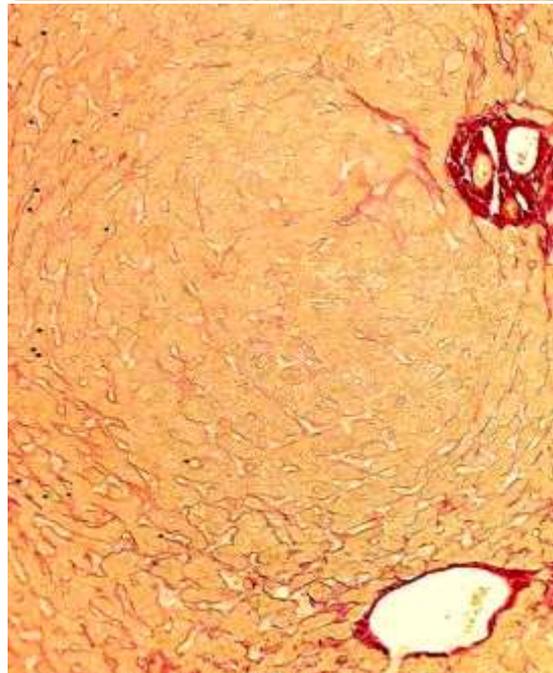
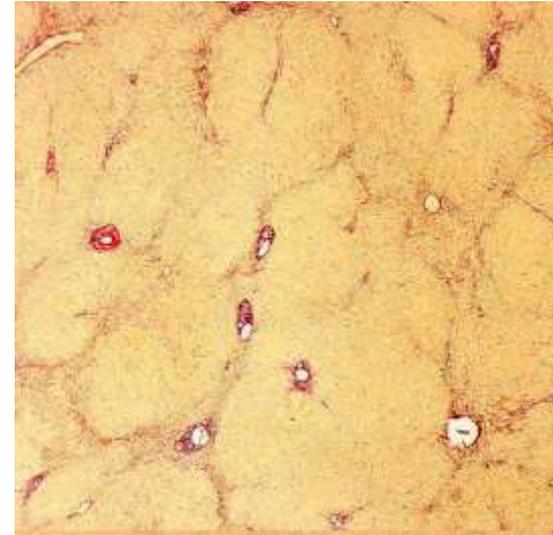
=

**Une même entité anatomo-clinique
dont le « primum movens » est la
Veinopathie Portale Oblitérante**



HNR = VPO ?

- HNR décrite dans 80-100% des VPO
- VPO décrite dans 50% des HNR
- **Atrophie par hypoxie + hypertrophie hépatocyttaire compensatoire**
 - Flux portal intrahépatique « anormal »
 - Atteinte endothéliale veinules / sinusoides
 - Sénescence: HNR chez 6% des sujets >80 ans
 - HNR → Sclérose hépato-portale → cirrhose septale incomplète (?)
- **Clinique et étiologies similaires:**
 - HTPortale (bloc pré-sinusoidal) : 50% des HNR
 - Tests hépatiques peu perturbés...
 - Évolution bénigne dans 90% des HNR



VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

ETIOLOGIES

- **FACTEUR PRO-THROMBOTIQUE: 54%***
(vs <15% dans la population générale)

Plusieurs facteurs de thrombophilie: 13%

- Syndrome myéloprolifératif (PV, TE): **15 à 35%**
hyperplaquettose >200.000/mm³ et Rate↑, ► Jak2
- F V Leiden: **26%**
- Syndrome des antiphospholipides: **13%**
- Déficit en protéine S, protéine C, Facteur II

**Hillaire S, 2002*

VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

ETIOLOGIES

- **AUTOIMMUNITÉ (maladies avec complexes immuns circulants)**

- PR, LED, sclérodermie, cryoglobulinémie, Sjögren...
- Auto-anticorps sériques dans 12 %*
- Hyper γ globulinémie monoclonale dans 26 %

Saiko K. 1993

- **DYSIMMUNITÉ: (HNR > VPO)**

Mallet V. 2007

- **HIV+**: rôle des AC anti-protéine S*, HAART ?
- **Hypo γ globulinémie**, DICV

Malamut G, 2008

VEINOPATHIE PORTALE OBLITERANTE

ETIOLOGIES

- **MÉDICAMENTS, TOXIQUES (HNR > VPO)**
 - Chlorure de Vinyle, sulfate de cuivre, arsenic, syndrome de l'huile toxique (Espagne 1981), alcaloïde de la pyrrolizidine...
 - Chimiothérapie et immunosuppresseurs (azathioprine, 6-thioguanine, oxaloplatine): + Predisposition génétique ?
 - Hypervitaminose A...
- **INFECTION BACTERIENNE – PYLEPHLEBITE (en Inde)**
- **CAS FAMILIAUX (≈12%):** sujets <20 ans, pronostic défavorable
- **GENETIQUE: (+ susceptibilité HLA-DR3 ?)**
 - Sd de Turner
 - Sd d'Adams-Oliver

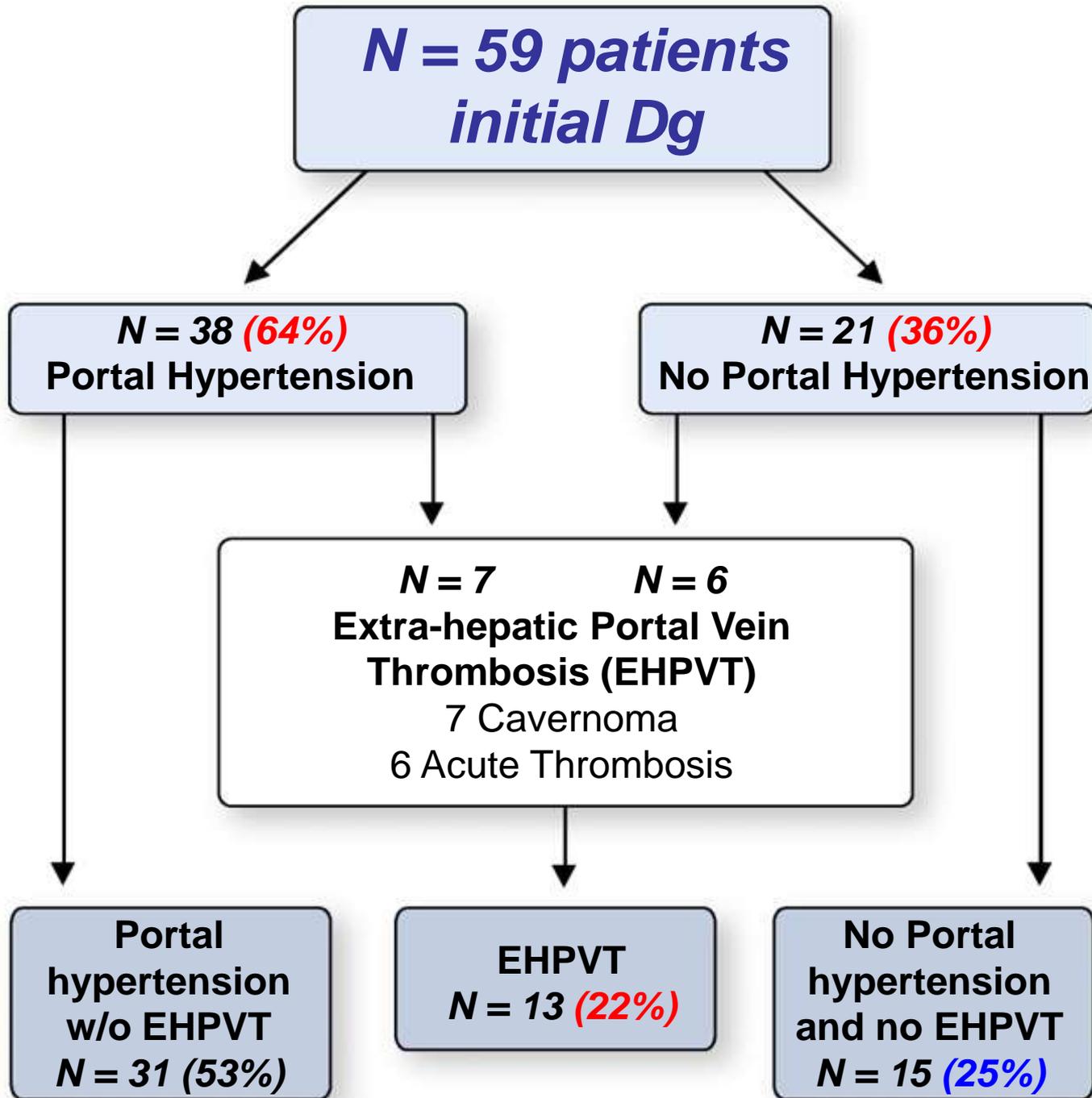
VPO: DIAGNOSTIC SUR BIOPSIE

à Beaujon de 1987 à 2007

- **ETUDE RÉTROSPECTIVE de 59 patients, dont 9 ont été transplantés (suivi # 8,6 ans):**
 - 82 biopsies (30% patients ont eu plusieurs biopsies)
- **BUTS DE L'ÉTUDE**
 1. Présentation **clinique**
 2. Présentation **histologique**
 3. **Etiologies** / maladies associées
 4. **Évolution** clinique:
 - **Complications HTportale**
 - **Thrombose tronc porte extra-hépatique**
 - **Transplantation et/ou décès ?**

2- PRESENTATION CLINIQUE

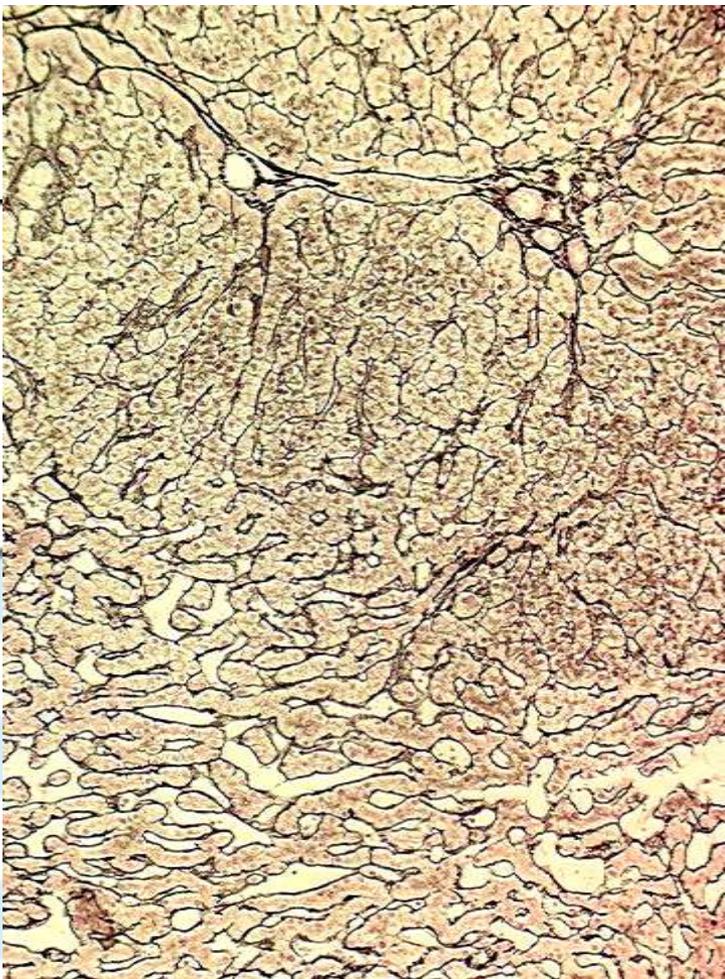
- 20 F / 39 H
- Âge moyen # **38,5** ± 15 ans [7-77 ans]
- **Tests hépatiques** peu perturbés (78%)
- **Bilirubine Nle** (70%)
- **Recherche d'une HTP et d'une thrombose du tronc porte** (Echo-Doppler, TDM, endoscopie haute)...
 - au diagnostic
 - lors du suivi



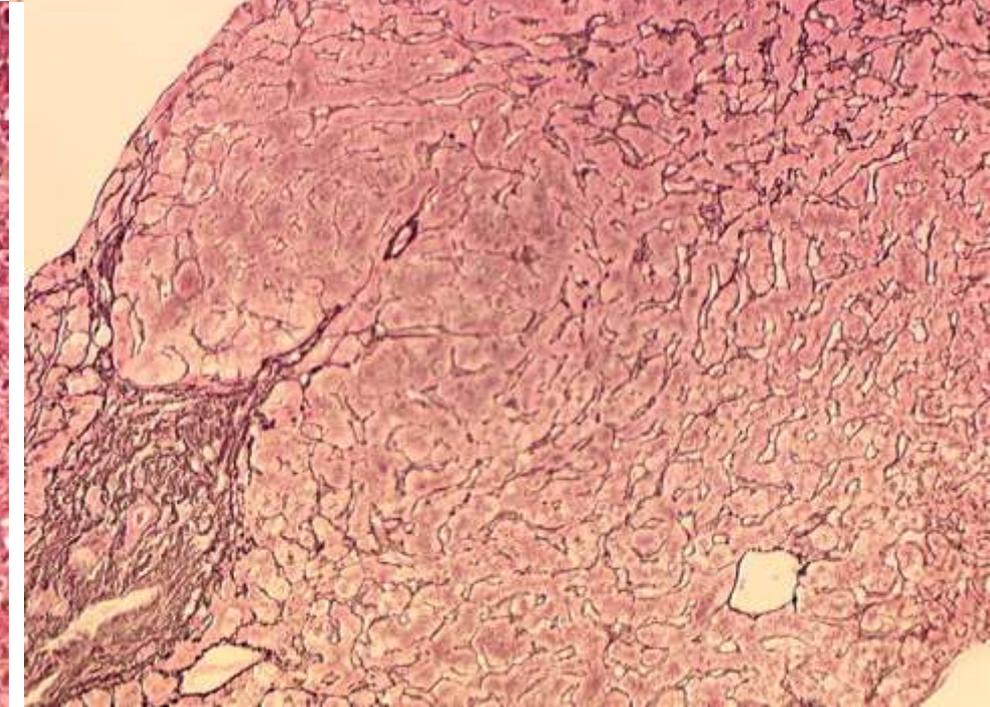
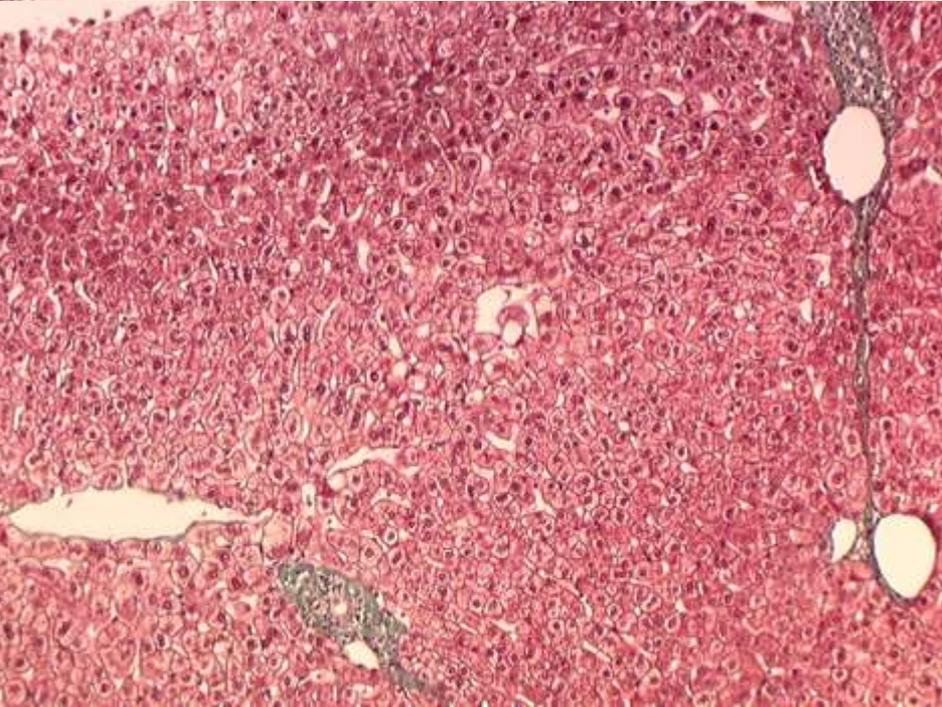
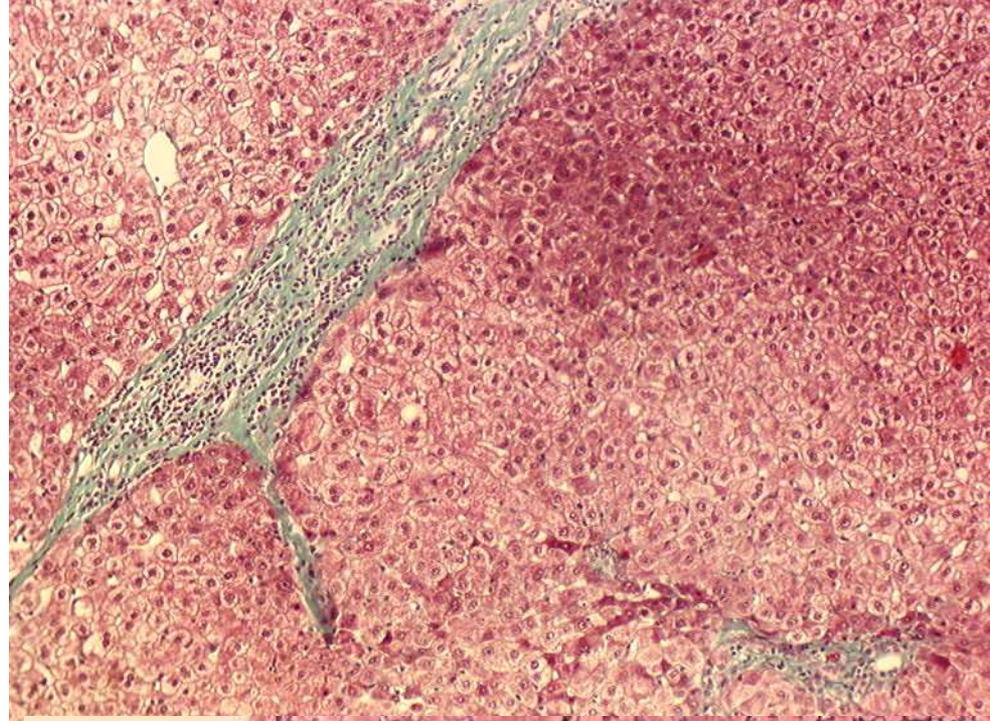
2- PRESENTATION HISTOLOGIQUE

Lésion associée à la VPO:

HISTOLOGICAL LESIONS	BIOPSY SPECIMEN
	N = 82 (%)
	Mean Size° = 13.7mm
	[5-30]
Obliteration of portal venules	79* (96)
Nodular regenerative hyperplasia	57 (70)
Perisinusoidal fibrosis	47 (57)
Sinusoidal dilatation	34 (41)
Aberrant vessels	31 (38)
Extensive portal fibrosis ▢ (>F1)	25 (30)



Coloration argentique



2- PRESENTATION HISTOLOGIQUE

VPO + HNR + fibrose sinusoidale = contants

HISTOLOGICAL LESIONS	BIOPSY SPECIMEN	EXPLANTED LIVERS
	N = 82 (%) Mean Size°= 13.7mm [5-30]	N = 9 (%) Mean Weight= 837g [610-1,640]
Obliteration of portal venules	79* (96)	9 (100)
Nodular regenerative hyperplasia	57 (70)	9 (100)
Perisinusoidal fibrosis	47 (57)	9 (100)
Sinusoidal dilatation	34 (41)	6 (67)
Aberrant vessels	31 (38)	5 (55)
Extensive portal fibrosis □ (>F1)	25 (30)	8 (89)
Dysmorphic liver		6 (67)
Obliterated large portal veins		6 (67)
Hepatic venopathy		2 (22)

3- MALADIE ASSOCIÉE:

- **47% DES PATIENTS:**
 - 30% maladie pro-thrombotique
 - 17% maladie auto-immune
- 53 % des patients: VPO «idiopathique»

(Pas de sujet HIV+)

IMMUNE-MEDIATED DISORDERS	Number of patients (%)
Autoimmune hepatitis	4*
Primary biliary cirrhosis	1
Rheumatoid arthritis	3
Common variable immunodeficiency	1
Wegener disease	1
Sharp syndrome	1
TOTAL	10 / 59 (17%)

4- EVOLUTION CLINIQUE: suivi médian de 8,6 ans

N(%)	N = 59
INITIAL PRESENTATION	
Mean Age (Years old)	38 ± 15
PHT w/o Portal Thrombosis	31 (53)
Extrahepatic Portal VeinThrombosis	13 (22)
Isolated Abnormal Hepatic Tests	12*(20)
Abdominal Pain	3 (5)
OUTCOME	
Follow-up (Years)	8.6 ± 7.8
Extrahepatic Portal Vein Thrombosis	13/46 (28)
Deterioration/occurrence of PHT	27 (46)
Liver Transplantation	9 (15)
Death	5 (8)
TREATMENT	
Anticoagulant (AC)	28 (47)
Delay diagnosis/ AC therapy (Years)	2.3

	Prothrombotic Disorders 18 (30)	Immune-mediated disorders 10 (17)	Other patients 31 (53)
INITIAL PRESENTATION			
Mean Age (Years old)	40 ± 17	41 ± 9	36 ± 9
PHT w/o Portal Thrombosis	5 (28)	4 (40)	22 (71)
Extrahepatic Portal Vein Thrombosis	10 (55)	1 (10)	2 (6)
Isolated Abnormal Hepatic Tests	3 (17)	4 (40)	5 (16)
Abdominal Pain	0	1 (10)	2 (6)
OUTCOME			
Follow-up (Years)	5 ± 5.8	13 ± 7	9 ± 8
Extrahepatic Portal Vein Thrombosis	4/8 (50)	3/9 (33)	6/29 (21)
Deterioration/occurrence of PHT	6 (33)	6 (60)	15 (48)
Liver Transplantation	0	1 (10)	8 (26)
Death	0	2 (20)	3 (10)
TREATMENT			
Anticoagulant (AC)	13 (72)	5 (50)	10 (33)
Delay diagnosis/ AC therapy (Years)	0.7	4.6	3.6

- **Causes des 9 TH : HTP (100%), insuffisance hépatique (77%), Sd hépato-pulmonaire (22%)**

4- EVOLUTION CLINIQUE

Dg initial

**64% avec HTP
+ aggravation**

22% Thrombose porte

**Transplantation et / ou
décès**

+ 46%

+ 28%

N=9

N=5

11

Suivi

→ 88% avec HTP
▶ 59% sous β -bloquant

→ 44% Thrombose P
▶ 47% sous AVK

→ 19% # 49 ans
51 ans

CONCLUSION

Cohorte de 59 patients atteints de VPO:

- **Présentation clinique hétérogène:**
 - pas d'HTP patente au Dg chez 36% des patients
- **Évolution clinique prolongée favorable dans 81% des cas** (19% des patients transplantés et/ou décédés)

CONCLUSION

- **30% des patients ont une maladie pro-thrombotique:**
 - **55% ont une thrombose** du tronc porte au Dg
 - **77% thrombose** du tronc porte au terme du suivi
 - Bon pronostic sous AVK
- **53% VPO sont « idiopathiques »:**
 - **25% thrombose** du tronc porte au terme du suivi
 - Pronostic péjoratif (26% transplantés)