

# L'hypertension portale au cours de la mucoviscidose

**Dr S. Hillaire**

**Dr D. Grenet, Dr S. De Miranda**

CRCM, Hôpital Foch, Suresnes, France

**Dr D. Cazals-Hatem, Pr V. Paradis**

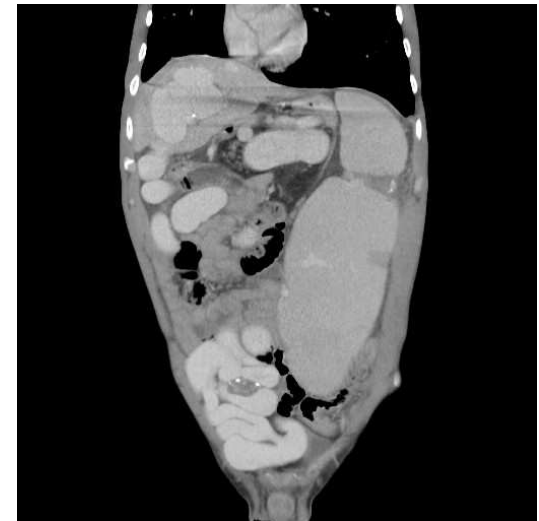
Service d'Anatomo-Pathologie

Hôpital Beaujon, Clichy, France

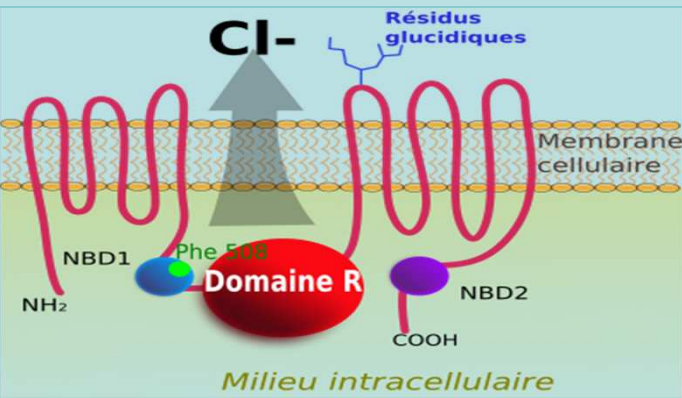


# La mucoviscidose hépatique

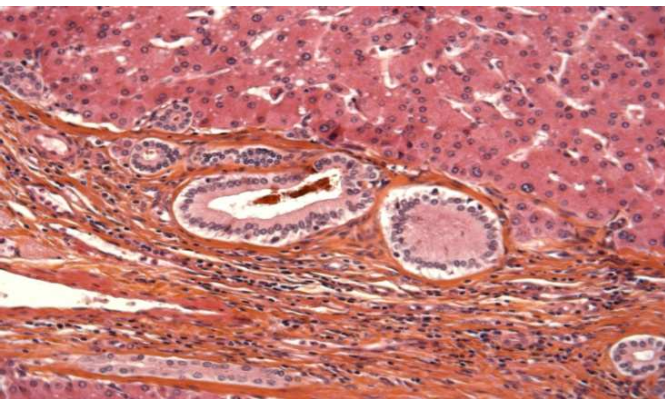
- Prévalence de 2-40%
- Dépend de la **définition** de la maladie hépatique, de l'âge des patients et des outils diagnostiques
- Le plus souvent asymptomatique cliniquement



# Mécanisme de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose

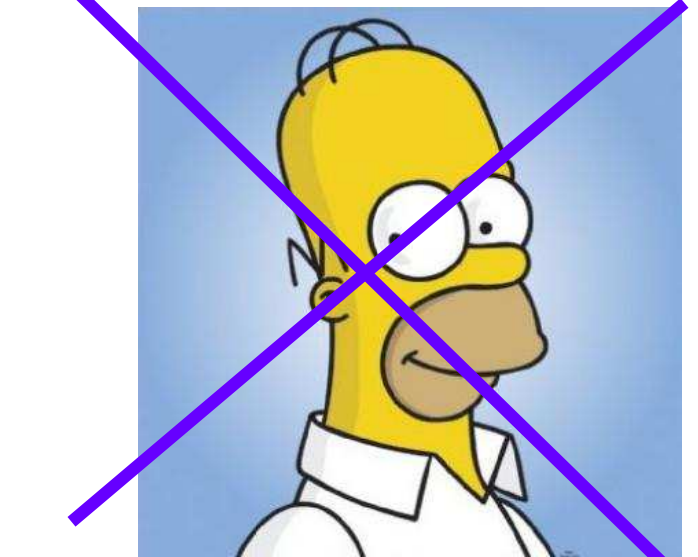


Mucous-plugged cholangiololes

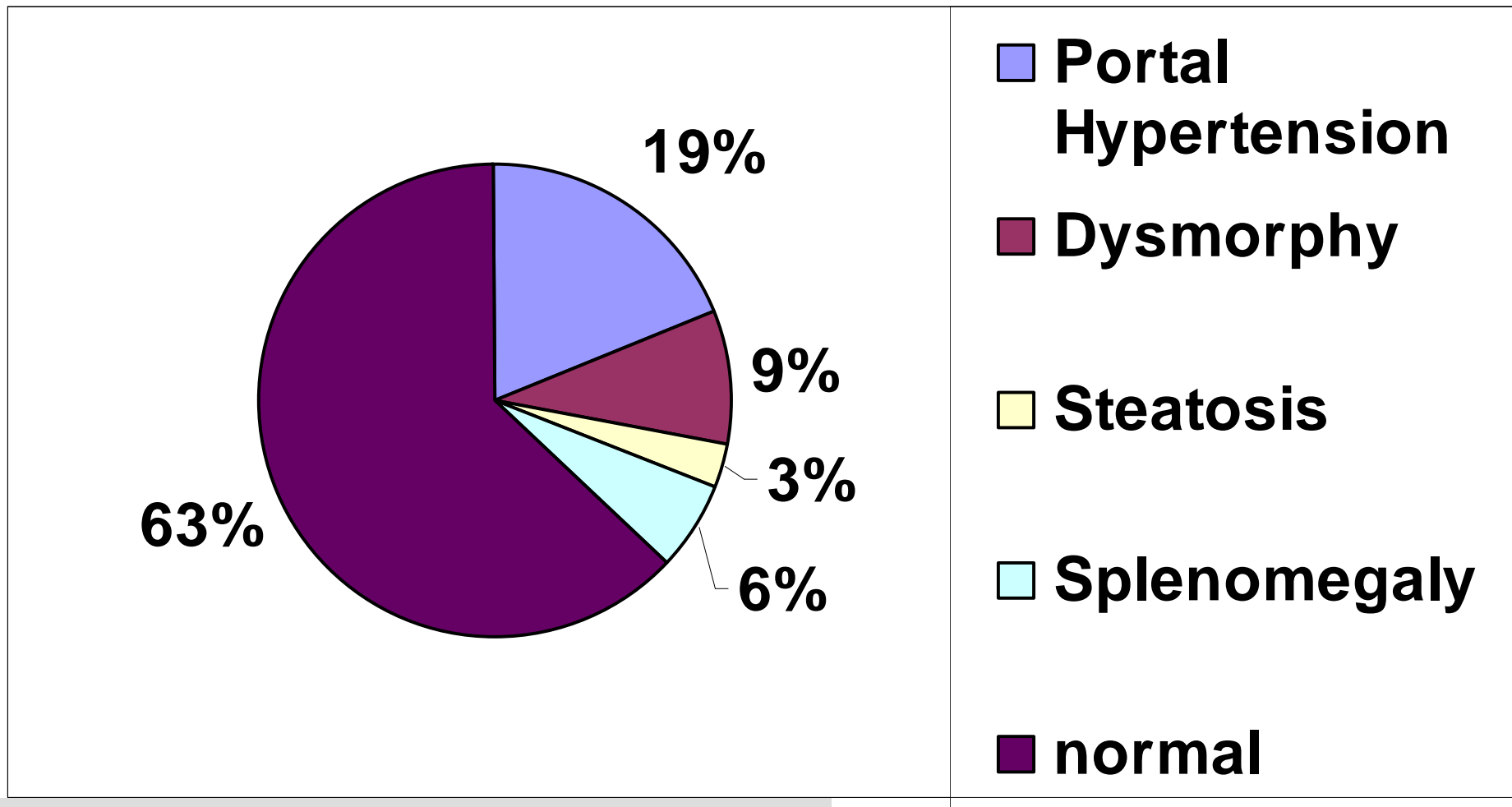


Focal biliary cirrhosis

## Maladie biliaire?



# HTP est la principale manifestation de la mucoviscidose hépatique de l'adulte



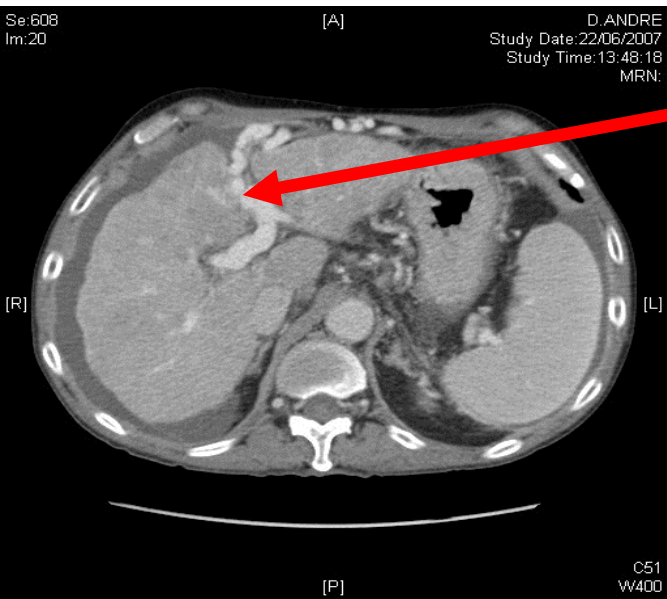
# Patients and Méthodes

## Critères d'atteinte hépatique

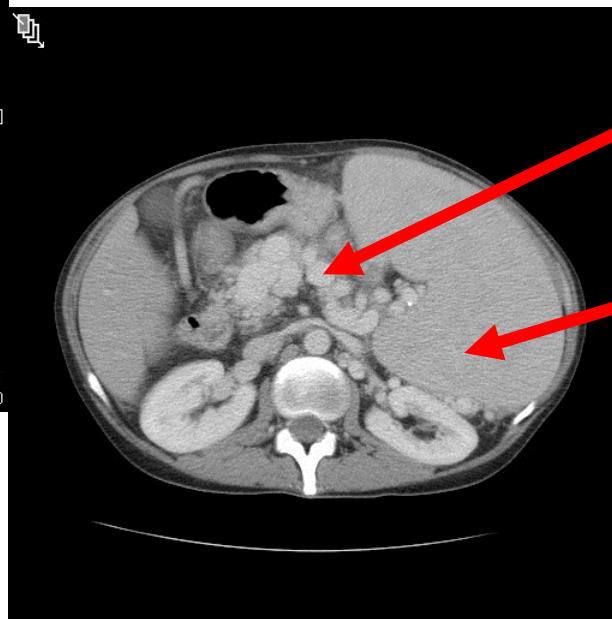
Mesure de l'élasticité hépatique

Scanner hépatique injecté

- 57 patients adultes atteints de mucoviscidose (26 femmes, 27 hommes), âge moyen 33 ans
- 43 patients (81 %) insuffisance respiratoire terminale dont 36 transplantés pulmonaires

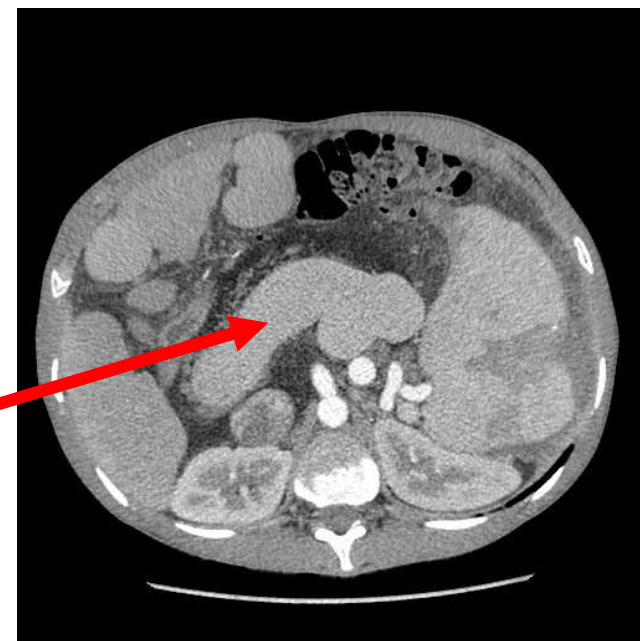


Re-canalised umbilical vein



Porto-systemic shunting  
Splenomegaly

Proeminent portal  
vein  
( $>14$  mm).



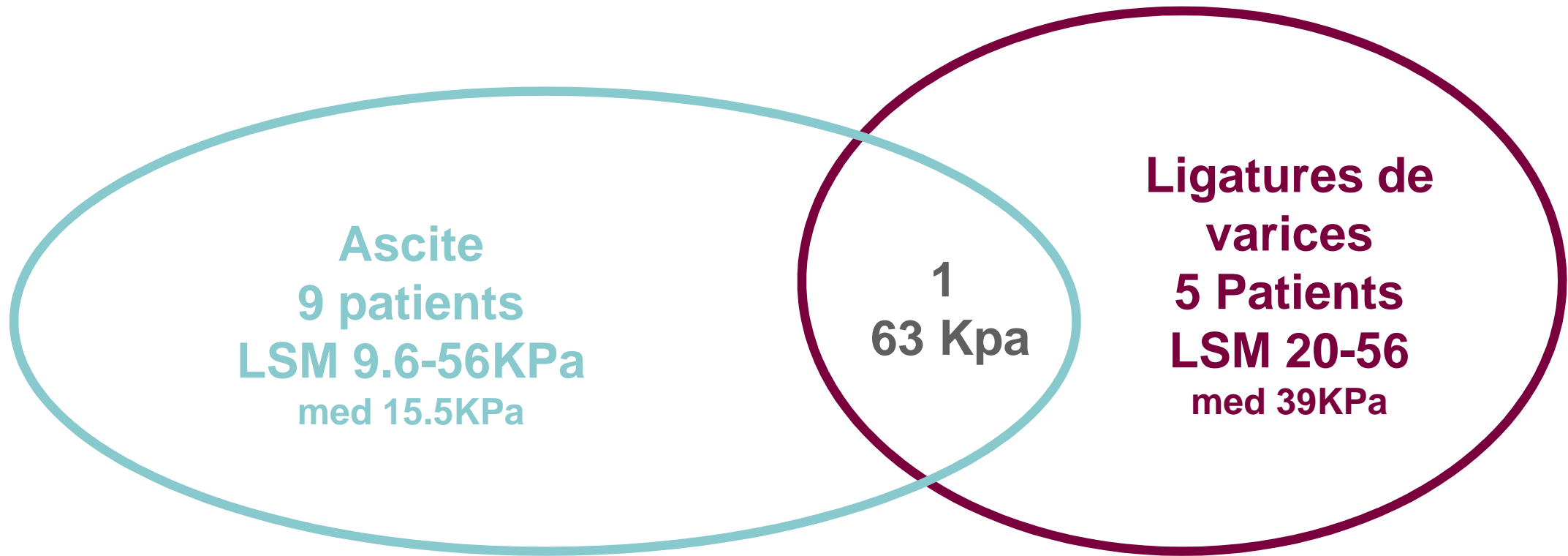
# Résultats

- Dans notre centre l'élasticité médiane chez 241 patients atteints de mucoviscidose est de 5,9 KPa (IQR 1.3, Réussite 83 % )
- L'Hypertension portale était présente au scanner chez 25 /57 patients.
- L'élasticité médiane était de 10,6 KPa chez les patients avec une HTP (5.8-63)

<b>Elasticité hépatique(Kpa)</b>	<b>LSM&lt;5.9 (moyenne 4.8 ± 0.8 mediane 4.8) 25 patients</b>	<b>LSM &gt; 5.9 (moyenne 17 ± 4 médiane 17) 28 patients</b>
<b>Transplantation pulmonaire</b>	<b>16</b>	<b>20</b>
<b>Hypertension Portale</b>		
	<b>12 %</b>	<b>60 %</b>
<b>Voies de dérivations Splénomégalie</b>	<b>2 - 4</b>	<b>10- 15</b>
<b>Diamètre de la veine porte (mm) Med (ext)</b>	<b>14 (11.5-20)</b>	<b>17 (11-28)</b>
<b>BIOLOGIE</b>		
<b>ALT (UI/l) / ALP (UI/L)</b>	<b>26 (±25) / 91(±42)</b>	<b>29 (±14) / 208 (±179)</b>
<b>Bil T µmol/l / TP (%)</b>	<b>8 (±3.7) / 100 (±10)</b>	<b>7 (±3) / 84 (±21)</b>
<b>Plaquettes(10<sup>3</sup>/ml)</b>	<b>353 (±164)</b>	<b>280 (±140)</b>



# Complications de l'hypertension portale



**Ascite**  
9 patients  
LSM 9.6-56KPa  
med 15.5KPa

1  
63 Kpa

**Ligatures de  
varices**  
5 Patients  
LSM 20-56  
med 39KPa

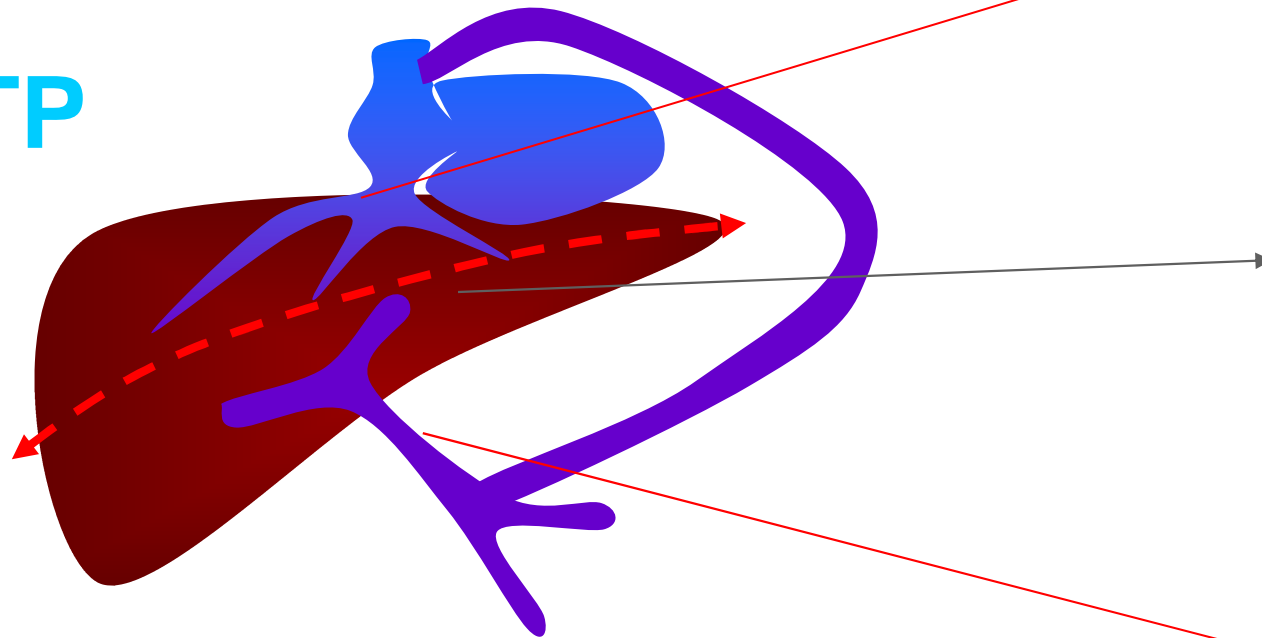
# Résumé

- HTP radiologique peut être présente chez des patients ayant une élasticité hépatique basse
- Décompensation de l'hypertension portale n'est pas fréquente même chez des patients avec une insuffisance respiratoire terminale ou après transplantation pulmonaire.
- Elasticité hépatique
  - Supérieure à 9.6 Kpa chez les patients ayant présenté un épisode d'ascite
  - Supérieure à 20KPa chez les patients ayant des varices oesophagiennes (>grade 2)

# Hypertension Portale

HTP est définie par un gradient de pression entre la veine cave et la veine porte supérieure à 5 mmHg

HTP



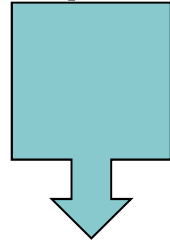
Bloc supra hépatique  
Obstruction of the hepatic vein

Bloc intra hépatique  
Cirrhosis  
Obliterative Portal Venopathy

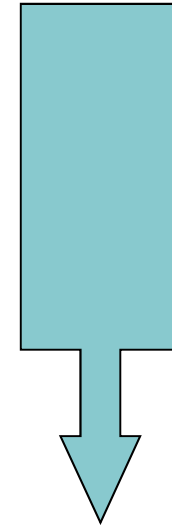
Bloc infra hépatique  
Portal vein thrombosis

# Cohorte enfants/adulte

40 atteintes hépatiques de la mucoviscidose au diagnostic



9 ont une HTP\* au diagnostic (22%)



17 ont une HTP à la fin de la prise en charge (42 %)

\* HTP: VO et splénomégalie avec ou sans thrombopénie

# La biopsie du foie au cours de la mucoviscidose

**Table 2. Liver Histology and Detection of Fibrosis in Children With Suspected CFLD (n = 40) Subjected to Dual-Pass Liver Biopsy**

	Final Fibrosis Stage [n (%)]	Nonconcordance [n (%)]
Fibrosis stage		
0	9 (22.5)	0 (0)
1	10 (25)	6 (60)
2	10 (25)	6 (60)
3	9 (22.5)	2 (22)
4	2 (5)	1 (50)
Total	40	15/37 (40)*

The fibrosis staging was performed according to Scheuer et al.<sup>18</sup> If each of the 77 adequate biopsy samples had been taken randomly, a diagnosis of fibrosis would have been missed in 22.5% of the cases. More stage F1-F4 patients were documented with two passes versus one pass ( $P = 0.002$ ).

\*Three cores with fewer than five portal tracts were not assessed.

42 % des patients ont une HTP

et

Seulement 5 % ont une cirrhose (F4) histologique

# La biopsie du foie au cours de la mucoviscidose

Au cours de la mucoviscidose, la biopsie du foie n'est pas un bon examen pour poser le diagnostic de cirrhose

- L'hypertension portale à l'imagerie n'est pas corrélée au degré de fibrose histologique
- Erreur d'échantillonnage, lésions très hétérogènes
- Examen invasif chez des patients très fragiles et très médicalisés

ET

Si l'Hypertension Portale de la  
mucoviscidose n'était pas secondaire à  
une cirrhose?

# Étude anatomopathologique des foies natifs de patients transplantés pour mucoviscidose

Etude systématique de tous les explants hépatiques

## 7 patients

- 6 Hommes, 1 Femme, 17-34 ans
- Hypertension portale
  - Splénomégalie (18-30 cm)
  - Voies de dérivation
  - Dilatation de la veine porte(>14 mm)





# Présentation Clinique

## Complications de l'hypertension portale

6/7 varices > grade 2

1 Ascite réfractaire

6/7 Thrombopénie (30 000-92000) , sans syndrome hémorragique

## Tests hépatiques

Inférieurs à 2 N

## Fonction hépatique le plus souvent NORMALE

TP 30-85%

Bilirubinémie 7-30  $\mu\text{mol/l}$

MELD score (8-13) and Child score (A5-B7)

## Elasticité hépatique (5 patients)

Mediane 29KPa (10-73)

## Transplantation

1 transplantation hépatique isolée

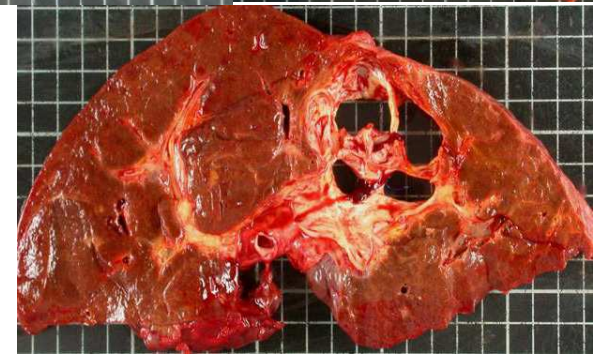
6 transplantations foie-poumon pour insuffisance respiratoire terminale et HTP

# Macroscopie

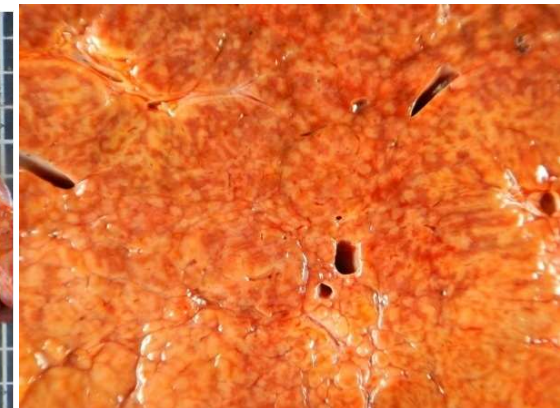
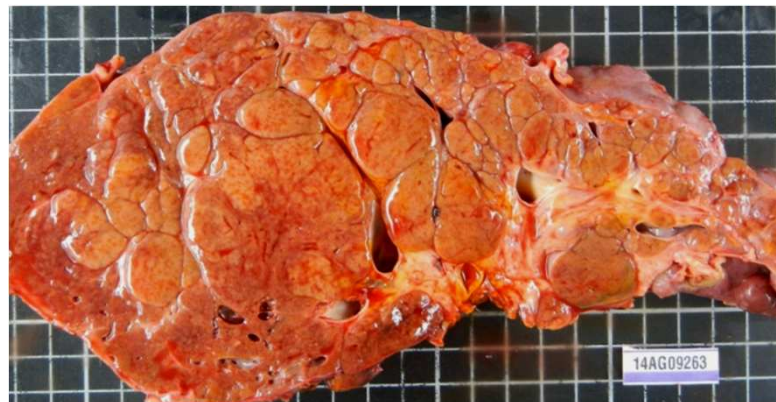
- Poids moyen 1.6 kg
- Dysmorphique avec aspect macronodulaire
- Atrophie du foie gauche



Pas de thrombose des gros vaisseaux

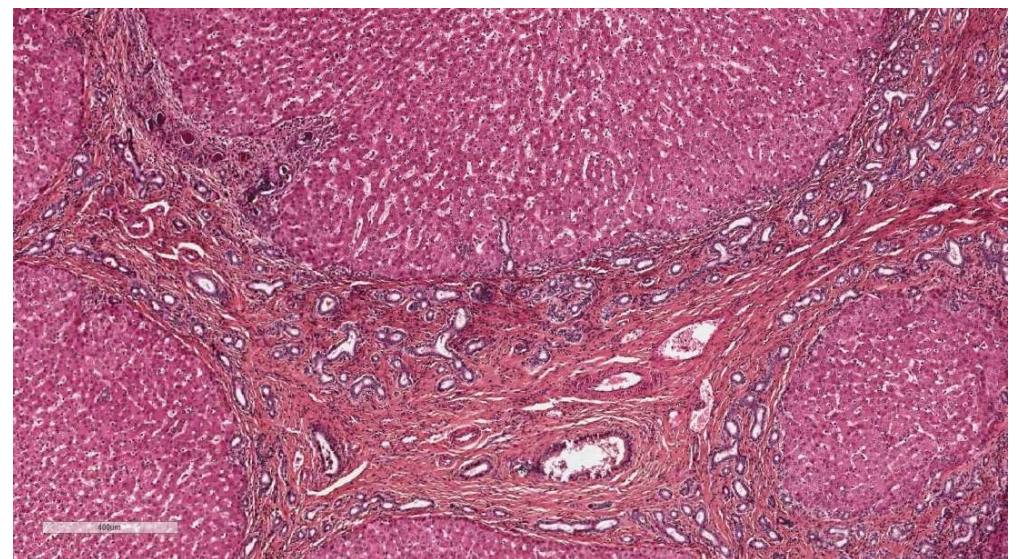
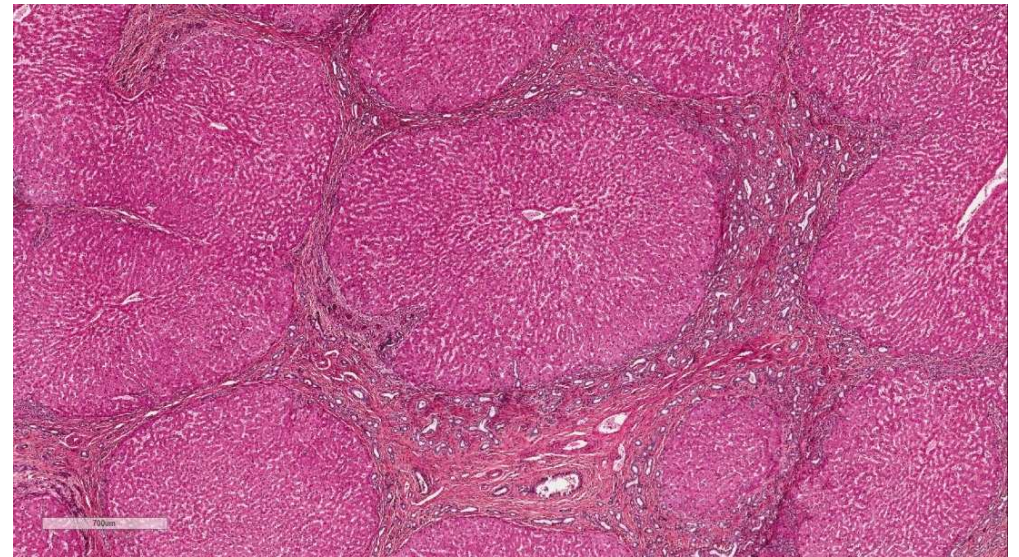


Pas de lésions des grosses voies biliaires





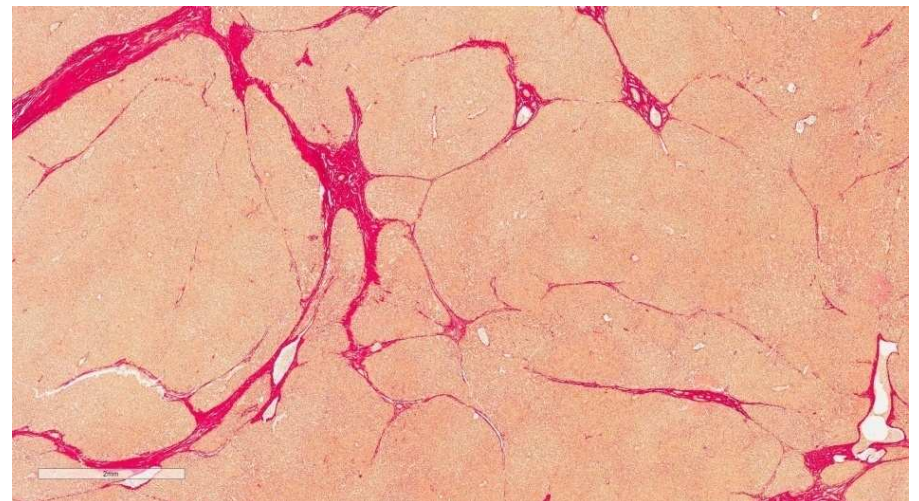
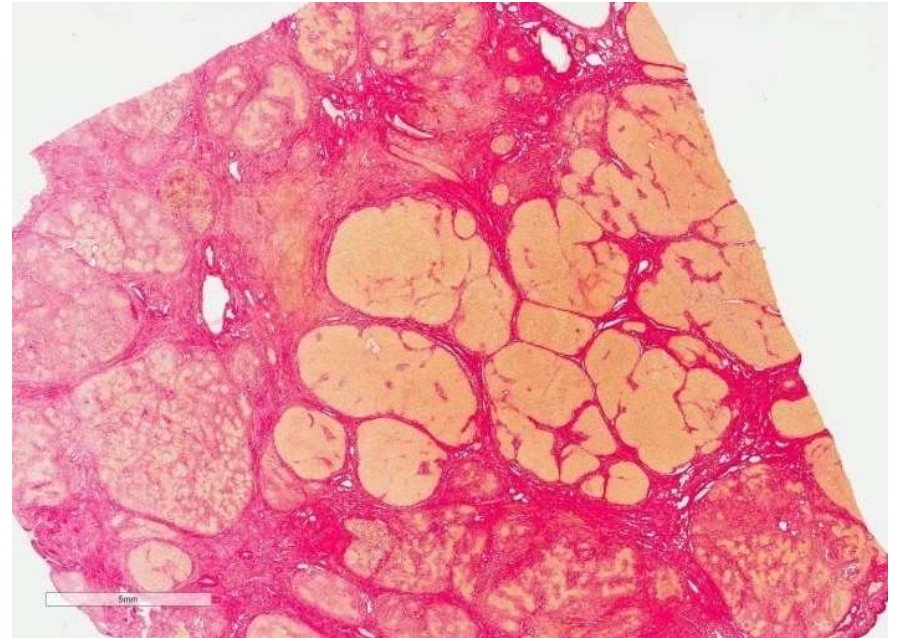
# Une cirrhose biliaire





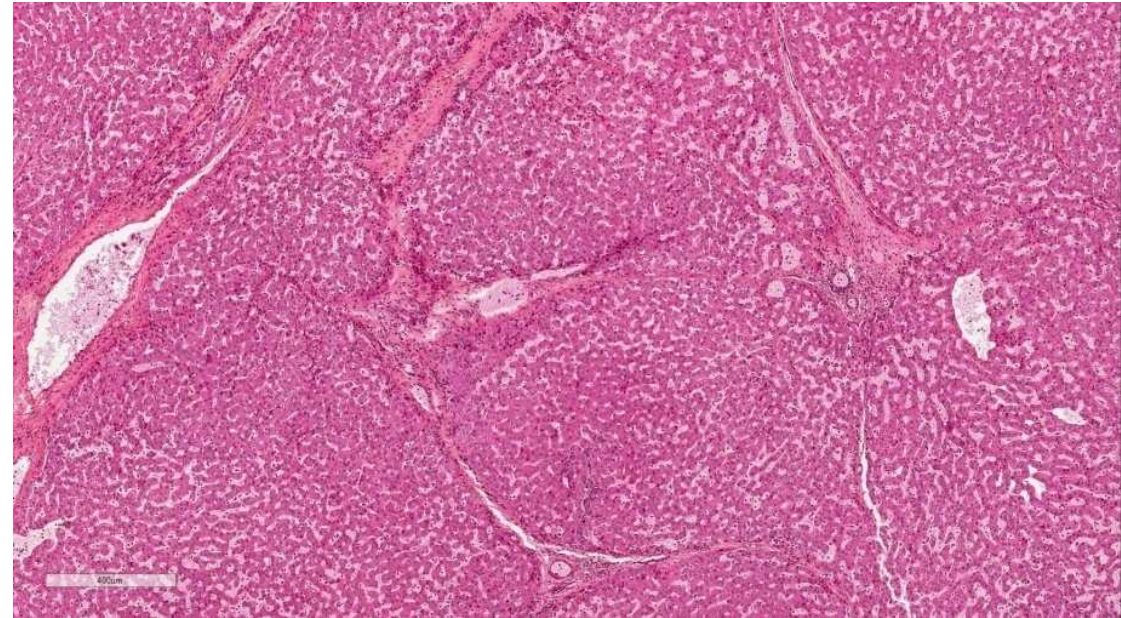
# Score de fibrose

- Seul 2 patients ont une cirrhose (score METAVIR F4)
- 5 fibrose septale sans cirrhose (F2 or F3 Score METAVIR)

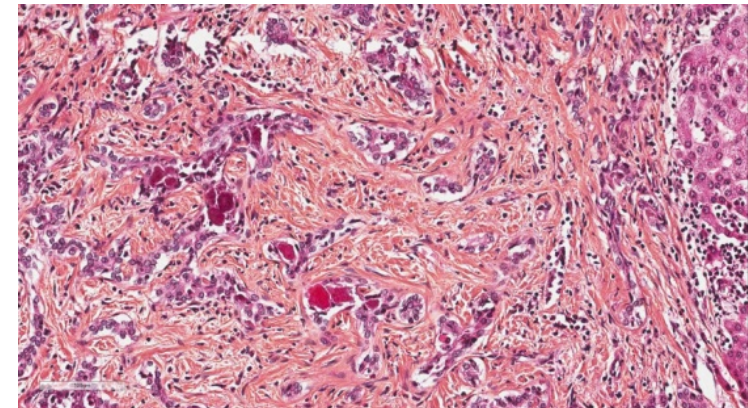


# Lésions Vasculaires

- 6/7 ont une veinopathie portale oblitérante
  - Dilatation sinusoidale
  - Hyperplasie nodulaire régénérative
  - Vaisseaux dilatés ou aberrants
  - Pas de cholestase, pas d'inflammation, pas de stéatose.



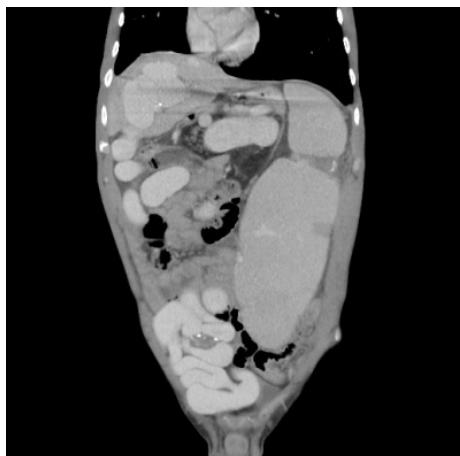
- Fibrose biliaire focale rare





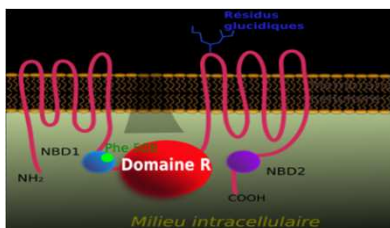
# Résumé

7 foies natifs de patients adultes ayant une mucoviscidose et une HTP



1 cirrhose biliaire

6 veinopathies portales  
oblitérantes



# DEFINITION

## Veinopathie portale oblitérante

Hypertension Portale Intrahépatique non cirrhotique,  
Veinopathie portale oblitérante, sclérose hépatoportale...

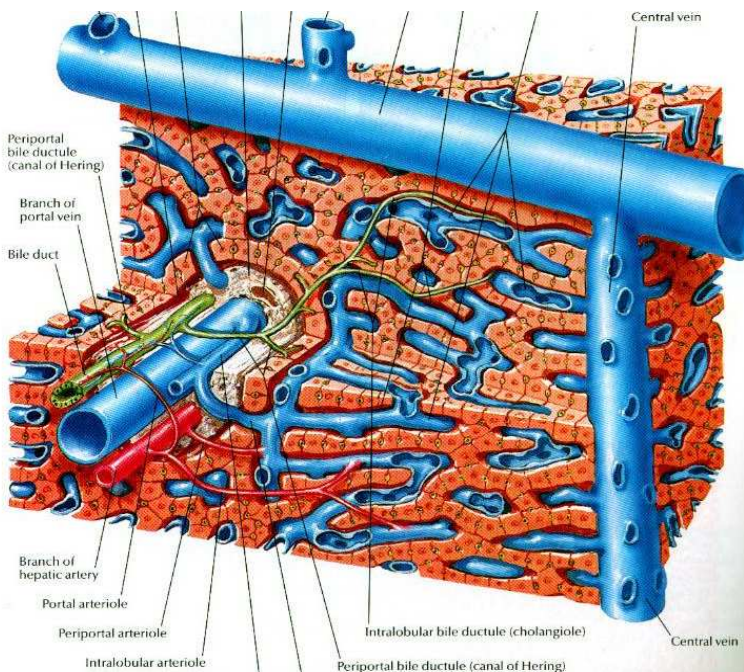
- Hypertension portale **le plus souvent** sans insuffisance hépatique

Absence de cirrhose histologique,

Pas de cause habituelle de maladie hépatique (alcool, virus...)

Lésions de la microvascularisation hépatique

# Mécanisme: Veinopathie portale oblitérante

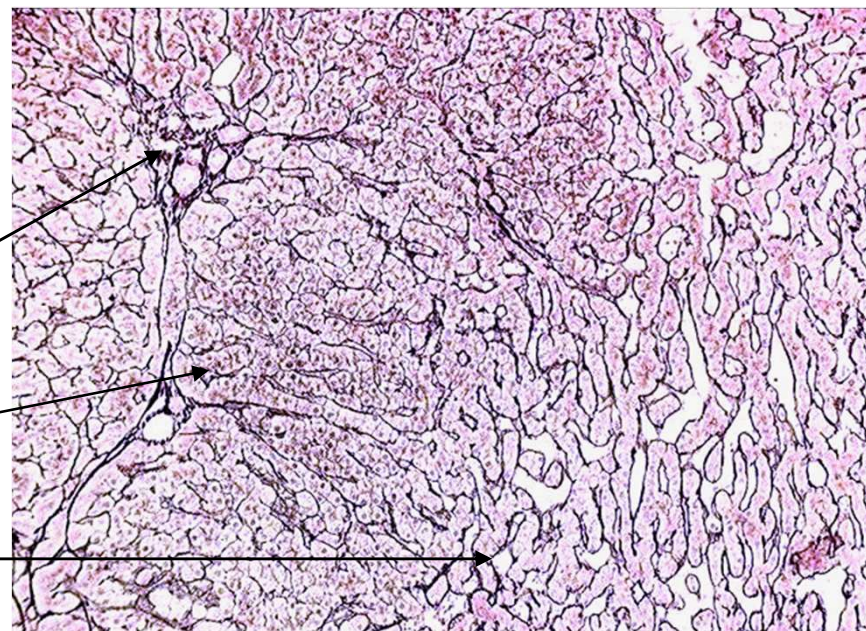


–Thrombose de veinules portales (45%)  
au cours des maladies  
prothrombotiques (SMP)

–Lésions des cellules endothéliales et  
des sinusoides hépatiques (apoptose,  
inflammation, nécrose..)

- Modification du parenchyme hépatique

- Vaisseaux aberrants
- Hyperplasie nodulaire régénérative
- Dilatation sinusoidale





# Pathologies associées

## Hypertension portale non cirrhotique

	<b>Pathologies associées</b>	
<b>1</b>	<b>Infections bactériennes récurrentes</b>	Neonatal pylephlebitis (India), hypogammaglobulinémie, infection VIH
<b>2</b>	<b>Médicaments et toxiques</b>	Arsenic, sulfate de cuivre, vitamine A, Didanosine + stavudine , oxaliplatine, azathioprine..
<b>3</b>	<b>Affections prothrombotiques</b>	Syndrome myéloprolifératifs (JAK2)... Syndrome des antiphospholipides...
<b>5</b>	<b>Maladies autoimmunes</b>	Polyarthrite rhumatoïde, lupus, cryoglobulinemia...
<b>7</b>	<b>Maladies génétiques</b>	Sd de Turner, Sd d' Adams-Oliver , Sd de Marfan,
<b>8</b>	<b>“Idiopathique”</b>	<b>? Prédisposition génétique familiale 12% des patients</b>

# Conclusions

- Hypertension portale au cours de la mucoviscidose hépatique existe en absence de cirrhose
- Y a t il 2 types de maladie hépatique au cours de la mucoviscidose?
  - Maladie de l'enfant : cirrhose biliaire
  - Maladie de l'adulte: veinopathie portale
- La veinopathie portale est la lésion histologique la plus fréquente, elle explique
  - HTP sans cirrhose avec une élasticité hépatique parfois basse
  - HTP sans insuffisance hépatocellulaire avec de bons résultats des TIPS ou Anastomoses porto-cave chirurgicales
  - Décompensation rare de la maladie hépatique (HTP, IHC)

# Perspectives de travail

- Comment évaluer, avant la transplantation pulmonaire, les risques de décompensation de l'HTP?
- Les scores habituels (Child, MELD) sont sans intérêts
- Mesure des gradients de pression? Elasticité? Imagerie... Chez des patients le plus souvent cliniquement asymptomatique

# Perspectives de travail

- Les lésions de veinules portes ou des cellules endothéliales au cours de la mucoviscidose
  - Inflammation chronique
  - Vascularite
  - Toxicité (antibiotiques?)
  - Sénescence précoce
  - Microbiote, endotoxine
  - Stress Oxydatif
  - Facteurs de croissance...

# Remerciements

## Patients

**CF adults Center:** Drs Stern, Grenet, De Miranda, Picard, Roux, Dr Witters

**Radiology:** Dr Mellot, Pr Vilgrain

**Thoracic surgery:** Pr Chapellier, Drs Puyo, Sage, Bonnette,

**Liver Transplantation:** Pr Durand, Pr Belghiti, Dr Dokmak, Dr Dondero,  
Dr Sommacale, Pr Soubrane

**Pathology:** Pr Paradis, Dr Cazals-Hatem, Dr Bernier, Pr Bedossa

Microthrombose des  
vaisseaux intra hépatique  
secondaire à l'activation  
plaquettaire,  
thrombophilie?

Génétique?

**Mucoviscidose  
hépatique**

Vascularite avec lésions  
des cellules endothéliales?

Microbiote  
Endotoxine  
Antibiothérapies  
répétées?

