

PARADOXE : LORSQU'UN ÉTAT PROTHROMBOTIQUE EST RESPONSABLE D'UNE HÉMORRAGIE DIGESTIVE

Observation d'un cas de sclérose hépatoportale

F. CROES (1), B. SERVAIS (2), J. DELWAIDE (3), E. RONGE-COLLARD (4), B. DELHOUGNE (5), J. DEFLANDRE (5)

RÉSUMÉ : Une hémorragie digestive secondaire à une rupture de varices œsophagiennes est régulièrement révélatrice d'une cirrhose méconnue. L'observation d'une hypertension portale et de ses conséquences sans altération hépatique primitive doit faire penser à une hypertension portale pré-sinusoidale, et évoquer une sclérose hépatoportale. Chez ces patients, la recherche d'un trouble de coagulation est essentielle. Un état prothrombotique est fréquemment mis en évidence. Des études devront être réalisées de manière à comparer les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant chez ces patients.

PARADOX : WHEN A PROTHROMBOTIC DISORDER IS RESPONSIBLE OF AN UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING
SUMMARY : Variceal bleeding is frequently the initial presentation of a previously unknown cirrhosis. Portal hypertension and its complications without liver cirrhosis should raise the possibility of presinusoidal portal hypertension, and the diagnosis of hepatoportal sclerosis. These patients need to be investigated for coagulation disorders. A hypercoagulable state is often associated. Risks and benefits of anticoagulation should be further investigated in these patients.
KEYWORDS : *Hepatoportal sclerosis - Portal hypertension*

INTRODUCTION

Dans notre pays, le saignement par varices œsophagiennes révèle, régulièrement, une cirrhose méconnue. Ce diagnostic est souvent avancé prématurément sans confirmation histologique. Un piège attend le clinicien si le parenchyme hépatique n'est pas en cause, lorsque l'origine de l'hypertension portale est pré-sinusoidale.

L'observation d'un cas d'hypertension portale "idiopathique", anciennement syndrome de Banti (1), que nous rapportons, en est un exemple. Les progrès réalisés dans l'étude des processus d'hémostase permettent d'éclairer d'un nouveau jour l'un des mécanismes étiopathogéniques de cette affection méconnue.

HISTOIRE CLINIQUE

D.M. homme né en 1971 est admis au service des urgences pour méléna, le 10/02/2002. Une gastroscopie, réalisée rapidement, révèle un peu de sang digéré dans l'estomac, signant l'origine haute du saignement et des varices œsophagiennes de gros volume. En l'absence d'autre cause d'hémorragie, les varices sont tenues pour responsables et des ligatures sont posées.

L'évolution est rapidement favorable et l'exploration étiologique est entreprise.

Aucun antécédent héréditaire de maladie hépatique n'est retrouvé. Le patient qui aurait présenté un épisode ictérique en 1995, signale des ecchymoses faciles et une tendance aux sai-

gnements depuis la même époque. Une consommation minime et transitoire d'alcool est également relevée. Des antécédents chirurgicaux constituent la part la plus importante de l'anamnèse : soins dentaires, interventions orthopédiques mineures, traumatisme de roulage important en 1989.

L'exploration en 1998 d'une thrombopénie sévère conduit à la découverte de varices œsophagiennes et d'une splénomégalie, un hypersplénisme est évoqué.

Les analyses biologiques réalisées depuis 1998 montrent les mêmes anomalies : thrombopénie sévère (30.000 éléments/mm³), les tests hépatiques sont normaux. Les tests sérologiques révèlent une immunisation naturelle, contre le virus de l'hépatite B (Ac anti-HBs et Ac anti-HBc sont positifs). Il n'y a pas d'auto-anticorps. Les pathologies héréditaires telles la maladie de Wilson, l'hémochromatose et le déficit sérique en alpha 1 anti-trypsin sont exclues.

Le diagnostic étiologique n'est pas plus aidé par les explorations radiologiques, échographiques et tomographiques; elles confirment l'importante hypertension portale avec création spontanée de shunts porto-systémiques.

L'évaluation de la pression intra-variqueuse est effectuée par la technique varipress, elle rapporte une valeur de 38.9 mmHg. Un cathétérisme sus-hépatique est alors réalisé. La pression sus-hépatique bloquée est mesurée à 13.2 mmHg; la pression sus-hépatique libre à 8.8 mmHg (valeurs proches de résultats normaux). Une biopsie hépatique trans-jugulaire est pratiquée à l'issue de cette procédure.

L'analyse histologique découvre des espaces portes de petite taille, régulièrement répartis et exceptionnellement prolongés de tractus fibreux. Il n'y a pas de nodulation évidente. L'at-

(1) Assistante, (5) Gastroentérologue, Service de Gastroentérologie, CHR de la Citadelle.

(2) Gastroentérologue, Service de Gastroentérologie du CHBAH.

(3) Chef de clinique adjoint, Service de Gastroentérologie du CHU Sart Tilman.

(4) Chef de Service adjoint, Service de Biologie Clinique du CHR de la Citadelle.

tention est attirée par quelques vaisseaux anormalement dilatés. Cet aspect, dans un contexte d'hypertension portale est en faveur d'une sclérose hépatoportale.

Enfin, l'exploration est complétée par une étude détaillée de la coagulation dont les résultats (tableau I) concluent à un déficit sévère en protéine S (compatible avec un déficit constitutionnel) associé à un abaissement inconstant de la protéine C. De plus, la mutation C 677T du gène de la MTHFR (témoignant d'un déficit de métabolisation de l'homocystéine) est présente chez ce patient à l'état homozygote. Ces anomalies sont responsables d'un état prothrombotique, objectivé par l'élévation sensible du taux des D-Dimères.

Le diagnostic retenu est une sclérose hépatoportale favorisée par un état prothrombotique congénital complexe, révélée par une hypertension portale sévère.

DISCUSSION

A la fin du 19^e siècle, Banti a décrit le tableau d'une hypertension portale sans altération de la fonction, ni de l'anatomie apparente du foie (1). Les observations les plus nombreuses de ce syndrome viennent d'Extrême-Orient. La terminologie utilisée n'est pas univoque : sclérose hépatoportale dans les pays occidentaux, hypertension portale idiopathique en Inde, fibrose portale non cirrhotique au Japon. Cette affection peut prendre le masque d'une "cirrhose cryptogénétique".

Il s'agit donc, au départ, d'un diagnostic retenu par exclusion chez des patients porteurs d'une hypertension portale sévère avec hypersplénisme.

L'histologie hépatique ne montre pas les éléments habituels d'une cirrhose. L'exploration hémodynamique révèle, classiquement, l'origine présinusoidale de l'hypertension portale.

Notre observation est, à cet égard, bien documentée et largement superposable au tableau clinique habituel (3). L'exploration hémodynamique hépatique est dans ce cas cruciale (2); elle révèle une pression sus-hépatique bloquée (reflet de la pression sinusoidale) normale alors que l'évaluation de la pression dans les varices oesophagiennes (et donc, dans le réseau splénomésentérico-portal) montre des valeurs très élevées. A notre connaissance, des résultats d'une étude varipress (4) n'ont pas encore été rapportés dans ce type particulier d'hypertension portale.

Simultanément, aucune altération significative de la fonction hépatique n'est retrouvée, pas plus que de cause infectieuse, immunologique, néoplasique, héréditaire ou toxique de maladie hépatique.

Enfin, l'analyse anatomopathologique du foie ne montre pas de lésion majeure. Il existe quelques vaisseaux dilatés et de fins tractus fibreux, sans nodulation, réalisant une image largement compatible avec le diagnostic de sclérose hépatoportale telle qu'elle a été décrite par Mikkelsen et al. (5).

Selon Dhiman et coll. (6), étudiant une série de 151 patients porteurs d'une hypertension portale idiopathique, une splénomégalie sans altération de la fonction hépatique caractérise la présentation clinique. Les analyses biologiques montrent le plus souvent des tests hépatiques normaux ou peu perturbés, mais la thrombopé-

TABLEAU I. RÉSULTATS BIOLOGIQUES

Analyse	Résultats	Unités	Références
Plaquettes	34.000	10 ³ /mm ³	150-400
Collagène/ADP	241	sec.	76-152
Collagène/ADP	160	sec.	72-112
APTT du patient	36,6	sec.	28-43
APTT du témoin	32,6	sec.	
QUICK	72	%	70-100
INR	1,27		
Fibrinogène	2,3	gr/l	2,0-4,0
Temps de thrombine (patient)	15	sec.	
Temps de thrombine (témoin)	16,1	sec.	
D-Dimères (ELISA)	961	ng/ml	0-500
Antithrombine III	72	%	80-130
Protéine C	47	%	80-160
Protéine S libre (immuno.)	38	%	70-130
APC Résistance	2,1	Ratio	> 1,9
Prothrombine mut. R506Q	Négative		
MTHFR mut. C677T	Positive	Etat Homozygote	
Homocystéine (T.0)	12,75	µmol/l	<15
DRVVT screening	Négatif		
Ac. Anticardiolipines	4,7	GPL/ml	<20
t.PA	2	ng/ml	<12
PAII	11,71	UA/ml	<10

nie est de règle. La dilatation importante de la veine porte et le développement de shunts porto-systémiques spontanés (spléno-rénaux, ombili-caux) sont classiques. Toutes ces caractéristiques, confirmées dans une série récente d'origine européenne (7) sont retrouvées chez notre malade.

Récemment, l'attention a été attirée par la fréquence particulièrement élevée des troubles de la coagulation rencontrés chez les patients atteints d'une sclérose hépatoportale (8, 10). Des micro-thrombi se constituant progressivement dans les veinules du réseau portal, à la faveur de l'état prothrombotique, entraînent une augmentation lente de la résistance au flux sanguin portal et, secondairement, une hypertension portale pré-sinusoidale. Cette hypothèse étiopathogénique est reprise par d'autres auteurs (7). Une étude récente réalisée par l'équipe de l'hôpital de Beaujon à Paris, montre la présence d'un désordre prothrombotique chez 50 % des patients : déficit en protéine C, en protéine S, présence d'anticorps anticardiolipines.

Dans notre observation, s'associe au tableau clinique typique et anatomique de sclérose hépatoportale, un état prothrombotique complexe, en partie congénital.

La découverte de ces anomalies de la coagulation, chez des patients porteurs de sclérose hépatoportale, a, immédiatement, ouvert le débat quant à l'utilisation d'anticoagulants. Il est difficile d'en mesurer l'efficacité, en l'absence d'étude clinique prospective, mais certains (7) n'ont pas hésité à la préconiser en dépit des risques hémorragiques sérieux courus par ces patients. Nous n'avons pas encore pris le risque d'entreprendre ce type de traitement chez notre malade, en raison de son indiscipline face au suivi médical.

Les β -bloqueurs et les traitements endoscopiques de la rupture de varices ont, en théorie, une place dans le traitement de prévention primaire de l'hémorragie liées à l'hypertension portale; ils n'ont pas fait l'objet d'étude prospective. Notre patient, préalablement traité par propranolol, a abandonné ce traitement préventif.

L'attitude thérapeutique de l'hémorragie liée à cette hypertension portale particulière et la prévention secondaire de celle-ci, sont calquées sur celles d'affections apparentées. Dans le passé, des shunts chirurgicaux ont été réalisés; on leur préfère actuellement les traitements endoscopiques par ligature et/ou sclérose des varices (6). Des ligatures ont été proposées à notre patient, il n'y a pas eu de récurrence hémorragique depuis lors.

La place du shunt porto-sus-hépatique transjugulaire est probablement importante lorsque le traitement endoscopique est un échec. Il présente, dans ce contexte le même risque potentiel

de thrombose que les shunts chirurgicaux, mais préserve mieux que ces derniers les chances d'une greffe hépatique.

Cette ultime étape thérapeutique est envisageable en sachant, toutefois, que l'état prothrombotique sous-jacent pourrait altérer le pronostic de la greffe; les résultats de l'équipe de Beaujon à Paris incitent à la prudence : une mortalité de 50 % à un an est rapportée dans ce groupe particulier de patients (9).

En conclusion, devant une rupture de varices oesophagiennes, avant de retenir le diagnostic de cirrhose, il est prudent de s'assurer du siège de la résistance au flux portal ou réaliser une biopsie hépatique. Une étude complète de la coagulation est utile en présence d'une hypertension portale sans atteinte de la fonction hépatique, l'incidence des pathologies hépatiques liées à un état prothrombotique paraît actuellement sous-estimée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Banti G.— Splénomégalie mit Lebercirrhose. *Beitr Path Anat*, 1898.
2. Deflandre J.— Intérêt des mesures hémodynamiques du foie par cathétérisme sus-hépatique. *Rev méd Liège*, 1987, **42**, 681-686.
3. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K.— Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis*, 2002, **22**, 59-72.
4. El Atti EA, Nevens F, Bogaerts K, et al.— Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gut*, 1999, **45**, 618-621.
5. Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL.— Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg*, 1965, **162**, 602-618.
6. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishtha RK, et al.— Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension) : Experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **17**, 6-16.
7. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al.— Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut*, 2002, **51**, 275-280.
8. Sarin SK, Kapoor D.— Non-cirrhotic portal fibrosis : current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **17**, 526-534.
9. Degott C.— *La sclérose hépatoportale - Le masque de la cirrhose cryptogénétique*. Enseignement post-universitaire Paris VII, 2003, communication orale.
10. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK.— Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **16**, 641-646.
11. Roland S, Delwaide J, Cornet G, et al.— Cas clinique du mois. Sclérose hépatoportale chez un patient traité par azathioprine. *Rev Méd Liège*, 1998, **53**, 450-453.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Croes, Rue Francois Cornet, 39, 4340 Awans.
E-mail : fabienne.croes@skynet.be