

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Sclérose hépatoportale chez un patient traité par azathioprine

S. ROLAND (1), J. DELWAIDE (2), G. CORNET (3), P. MAHIEU (4), N. JACQUET (5), J. BELAICHE (6)

RÉSUMÉ : Il s'agit d'un cas d'hypertension portale révélée par la présence d'ascite chez un patient transplanté rénal traité par azathioprine. La biologie montrait des signes de cholestase sans cytolyse ni insuffisance hépatocellulaire. L'imagerie médicale et la prise de pression portale mettaient en évidence une hypertension portale d'origine présinusoidale intrahépatique. L'étude histologique a permis d'exclure une cirrhose et la coloration au trichrome révélait des lésions de fibrose au niveau des espaces portes. Le diagnostic de sclérose hépatoportale était évoqué sur base de ces images et l'origine attribuée à la prise d'azathioprine. Ce cas illustre une complication peu fréquente mais non exceptionnelle du traitement par azathioprine, qui est la sclérose hépatoportale. L'évolution silencieuse de la maladie et le risque de rupture de varices œsophagiennes justifie une surveillance hépatique pendant la durée du traitement.

HEPATOPORTAL SCLEROSIS IN A PATIENT TREATED WITH AZATHIOPRINE

SUMMARY : We report a case of hepatoportal sclerosis in a renal transplant patient treated with azathioprine. The initial symptom was ascites. On the biochemical level, there were cholestasis without cytolysis or hepatocellular insufficiency. A pre-sinusoidal portal hypertension was found on haemodynamic studies, without portal thrombosis at CT-scan. A diagnosis of hepatoportal sclerosis was evoked on histology and attributed to azathioprine.

This case gives an illustration of a classical albeit rare complication of azathioprine. The indolent pattern of the disease and the risk of variceal bleeding point out the need for a hepatic follow-up during the treatment.

KEY WORDS : *Hepatoportal sclerosis - Non cirrhotic portal hypertension - Azathioprine - Renal transplantation*

INTRODUCTION

La sclérose hépatoportale se définit par la présence d'une fibrose périportale sans nodules de régénération. Cliniquement, elle se manifeste par des signes d'hypertension portale. Les examens complémentaires sont peu spécifiques. Le diagnostic repose sur la biopsie hépatique. L'origine de cette affection semble liée à une veinopathie oblitérante à point de départ portal dont les causes peuvent être immunologiques, génétiques, infectieuses ou toxiques... Nous rapportons le cas d'une sclérose hépatoportale survenue chez un malade transplanté rénal et traité par azathioprine.

CAS CLINIQUE

Un homme âgé de 35 ans fut hospitalisé en 1988 pour exploration d'une ascite d'apparition récente. Les antécédents personnels étaient dominés par une greffe rénale gauche en 1981 pour insuffisance rénale sur pyélonéphrite chronique secondaire à un reflux vésico-urétéral. Depuis lors, le patient recevait un traitement immunosuppresseur par azathioprine (Imuran®) (100 mg par jour) et méthylprednisolone (8 mg un jour sur deux). Il n'existait pas d'autre prise de médicament et il n'y avait pas de notion d'alcoolisme chronique. A l'examen clinique, on

notait une ascite, une splénomégalie ferme sans hépatomégalie et une ébauche de circulation veineuse collatérale thoraco-abdominale. Il n'y avait pas d'angiome stellaire, pas d'érythrose palmaire ni d'ictère. La pression artérielle était de 120/70 mmHg. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. Parmi les examens biologiques, on notait : phosphatases alcalines : 508 UI/l (N : 18-118 UI/l); gamma GT : 173 UI/l (N : 0-50 UI/l); TGO : 16 UI/l (N : 0-30 UI/l); TGP : 22 UI/l (N : 0-30 UI/l); TP : 88 % (80-100 %). L'hématologie montrait : Hb : 9,9 g/100 ml; GB : 2700 /mm³; plaquettes : 40.000 /mm³. Le reste de la biologie montrait des marqueurs de l'hépatite B et C négatifs, l'absence d'autoanticorps et la présence d'anticorps anti-CMV de type IgM (infection à CMV en 1982). La biopsie hépatique réalisée par voie transcutanée ne montrait pas d'anomalie architecturale; il n'y avait pas d'inclusion à CMV. L'ascite a été traitée par régime désodé et diurétiques.

En décembre 1990, un nouveau bilan fut réalisé. L'ascite était toujours présente sans oedème des membres inférieurs. La gastroscopie mettait en évidence des varices œsophagiennes de grade 2. La biologie hépatique et l'hématologie étaient inchangées. Une deuxième biopsie hépatique fut réalisée mais cette fois ci, compte tenu de l'hypoplaquettose, par voie transjugulaire. La prise de pression au cours de cette biopsie montrait : pression des veines sus-hépatiques : 8 mmHg, pression bloquée : 8 mmHg, gradient de pression hépato-portal : 0 (N : < 5 mmHg). Sur l'examen anatomopathologique du fragment hépatique, on notait un élargissement des espaces portes avec un discret infiltrat à cellules mononucléées de type lymphocytaire. Certains

- (1) Assistante en Médecine interne.
- (2) Chef de Clinique adjoint, (6) Professeur, Université de Liège, Service de Gastro-entérologie.
- (3) Dialyse, CHPT, Verviers.
- (4) Professeur, Université de Liège, Service d'Immunotransplantation.
- (5) Professeur, Université de Liège, Service de Chirurgie abdominale.

hépatocytes présentaient des signes de nécrose. La recherche d'éléments viraux par immunohistologie était négative.

L'échoduplex et l'angioscanner hépatique montraient l'absence de thrombose porte et des veines sus-hépatiques.

L'hypothèse d'une toxicité hépatique de l'azathioprine à l'origine de l'hypertension portale fut donc évoquée et le traitement fut interrompu d'autant plus que l'insuffisance rénale était réapparue en rapport avec un rejet de la greffe. Un traitement prophylactique du risque hémorragique par rupture de varices oesophagiennes fut institué par propranolol.

En janvier 1994, il fut découvert, dans le bilan d'une anémie microcytaire importante, une polypose colique sans notion de polypose familiale. On notait toujours la persistance d'une ascite.

Une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale fut réalisée. En raison du caractère réfractaire de l'ascite, l'intervention fut associée dans le même temps à une dérivation porto-cave par un shunt latéro-latéral. La pression portale était de 40 cm d'eau avant mise en place du shunt et chutait à 12 cm d'eau après intervention. La biopsie hépatique réalisée en peropératoire montrait un discret infiltrat inflammatoire chronique au niveau des espaces portes et une fibrose périsinusoidale. Aucun diagnostic précis ne put être avancé. Les suites opératoires furent simples avec disparition de l'ascite et régression modérée du volume de la rate.

Une nouvelle biopsie hépatique fut réalisée en mars 1995. L'analyse histologique montrait une architecture conservée, des espaces portes élargis par une fibrose mise en évidence par coloration au trichrome et des lésions inflammatoires de type lymphocytaire périportales. Les sinusoides et les veines centrolobulaires étaient intacts. Ces images plaidaient en faveur du diagnostic de sclérose hépatoportale, celle-ci pouvant être mise en rapport avec le traitement par azathioprine. L'étude en microscopie électronique n'a pas été réalisée.

DISCUSSION

L'observation rapportée se caractérise par une HTP sans thrombose des axes vasculaires sus- et sous-hépatiques et l'absence de cirrhose sur les différentes biopsies hépatiques réalisées. Elle permet de discuter du problème de l'hypertension portale (HTP) non cirrhogène (1) (fig. 1). Les HTP non cirrhogènes peuvent être divisées en une origine présinusoidale et post-sinusoi-

dale. Le syndrome de Budd Chiari lié à une thrombose des veines sus-hépatiques est la cause la plus fréquente des HTP post-sinusoidales. Cette hypothèse peut être écartée dans notre observation sur les données de l'imagerie. Rappelons ici l'intérêt du cathétérisme hépatique qui permet une mesure de la pression des veines sus-hépatiques et une mesure de la pression sus-hépatique bloquée. Cette dernière correspond à la pression existant en amont des veines sus-hépatiques. Dans une cirrhose éthylique, la pression sus-hépatique bloquée est élevée et confirme l'HTP. Par contre, dans le cas d'une HTP présinusoidale, la pression sus-hépatique bloquée est normale ou basse et sous-estime la pression portale. On se trouve donc devant des signes cliniques d'HTP (ascite, varices oesophagiennes, splénomégalie) avec absence de gradient porto-cave lorsqu'il est mesuré par cathétérisme sus-hépatique.

Parmi les causes d'HTP présinusoidales, il faut distinguer les causes extrahépatiques liées à une thrombose de la veine porte et les causes intrahépatiques dont les étiologies sont multiples. Une thrombose portale peut être exclue dans l'observation rapportée sur les données de l'angioscanner hépatique. Parmi les causes d'HTP intrahépatique présinusoidale, un certain nombre d'entre elles sont facilement éliminées dans notre observation, en particulier la schistosomiase et la sarcoïdose. L'hyperplasie nodulaire régénérative est de diagnostic plus difficile. Elle se caractérise par une HTP isolée sans signe d'insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic nécessite souvent l'examen d'une biopsie hépatique obtenue par voie chirurgicale et qui montre la présence de nodules de régénération sans fibrose. Une fibrose hépatique congénitale se caractérise à l'examen anatomopathologique par une fibrose portale associée à une dilatation des

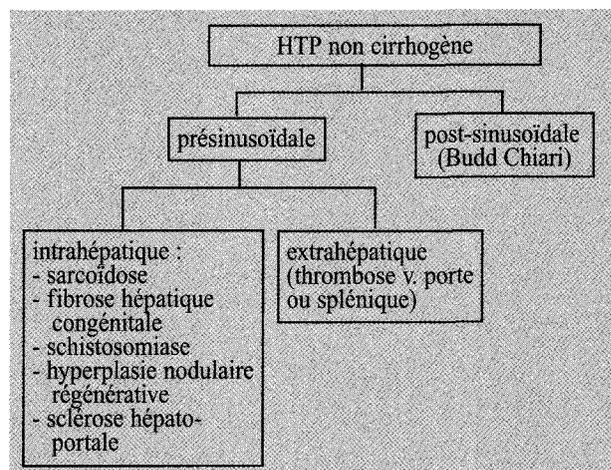


Fig. 1. Diagnostic différentiel

canaux biliaires. Enfin, l'hypothèse d'une sclérose hépatoportale doit être discutée.

La sclérose hépatoportale est une affection rare en Europe et en Amérique du Nord. Elle est par contre plus fréquente en Inde et au Japon, où elle représente 25 % des HTP, touchant principalement l'homme jeune entre 25 et 35 ans issu d'un milieu socio-économique défavorisé.

L'origine de l'affection semble être une ischémie à point de départ portal en rapport avec une veinopathie oblitérante des branches distales de la veine porte (2). Une étude en microscopie électronique réalisée chez plusieurs patients a permis de mettre en évidence un stade précoce caractérisé par une fibrose périsinusoïdale, et un stade plus tardif où l'on retrouve la sclérose hépatoportale. Cette dernière pourrait, dans certains cas, être à l'origine de la formation de microthrombi au niveau des veinules portes.

La cause de cette veinopathie n'est pas établie. Plusieurs facteurs ont été évoqués.

- Un facteur immunologique a été proposé sur base d'une étude réalisée chez 48 malades atteints de sclérose hépatoportale et montrant une fréquence plus élevée du marqueur HLA-DR3 chez ces patients par rapport à une population témoin (3). Ceci pourrait faire évoquer une étiologie auto-immune médiée par les marqueurs HLA de classe 2.

- Un facteur génétique pourrait également intervenir sur l'existence de formes familiales : une étude a en effet rapporté quatre familles dans lesquelles plusieurs membres étaient atteints de sclérose hépatoportale (4).

- Une origine infectieuse et en particulier abdominale a également été évoquée : ceci est suggéré par une plus grande fréquence de la sclérose hépatoportale dans les populations pauvres et dans les pays avec forte incidence d'infections bactériennes et de diarrhées infectieuses. Les infections abdominales répétées entraîneraient la formation de thrombophlébites locales avec embolisation dans les vaisseaux portes, ce qui aurait pour conséquence une ischémie locale et éventuellement une fibrose portale.

- La transplantation rénale pourrait également entraîner une sclérose hépatoportale via le dépôt de complexes immuns.

- Une cause toxique et médicamenteuse semble constituer un facteur étiologique important. Une étude a mis en évidence la présence de fibrose au niveau des vaisseaux portes intrahépatiques chez des patients exposés de façon chronique à l'arsenic (1). D'autres toxiques peu-

vent également entraîner une sclérose hépatoportale parmi lesquels, le chlorure de vinyle, le sulfate de cuivre et l'argile (incidence élevée en Inde et en Iran où l'on met en évidence des cas de géophagie à l'argile) (5). Les médicaments mis en cause sont la vitamine A, le méthotrexate et, comme c'est le cas chez notre patient, l'azathioprine.

L'azathioprine est un inhibiteur de la formation des purines utilisé comme immunosuppresseur. Il possède une toxicité hépatique et hématologique dose-dépendante. Au niveau du foie, il agit via son métabolite actif, la 6-mercaptopurine, et peut entraîner différents types de lésions, telles une maladie veino-occlusive, une péliose, une hyperplasie nodulaire et une sclérose hépatoportale (6). Ces lésions semblent répondre à un même mécanisme physiopathologique. Une étude réalisée en microscopie électronique a mis en évidence une atteinte initiale des cellules endothéliales situées le long des sinusoides ou des veinules suivie d'une suffusion hémorragique (7). Par la suite, vont alors se développer des lésions de fibrose périsinusoïdale ou péri-veinulaire avec ischémie locale. En fonction du stade et de la localisation de l'atteinte vasculaire, on peut voir apparaître des images de maladie veino-occlusive, de péliose, d'hyperplasie nodulaire régénérative ou de sclérose hépatoportale. Dans le cas de cette dernière, les études hémodynamiques permettent de localiser le siège de l'HTP (8). En effet, deux gradients de pression ont été établis, l'un entre la pression veineuse splénique et la pression intrahépatique, l'autre entre la pression intrahépatique et la pression veineuse sus-hépatique bloquée. Ceci implique la présence de deux blocs, l'un présinusoidal intrahépatique, l'autre périsinusoïdal. Ce qui signifie également que la mesure des pressions intrahépatiques et sus-hépatiques bloquées sous-estime la pression veineuse portale par rapport aux mesures qui seraient effectuées au niveau des varices oesophagiennes.

CONCLUSION

La sclérose hépatoportale se caractérise par une fibrose essentiellement localisée au niveau des espaces portes et se classe parmi les HTP d'origine présinusoidal intrahépatique. Elle se distingue de la cirrhose par une fonction hépatocellulaire conservée et par l'absence de nodule de régénération. Sur le plan clinique, elle se manifeste par des signes d'HTP et comporte donc un risque de rupture de varices oesophagiennes.

L'origine de cette affection semble reposer sur une ischémie locale liée à l'atteinte distale des vaisseaux portes. Des causes immunologiques, génétiques, infectieuses, toxiques et médicamenteuses, en particulier à l'azathioprine ont évoquées pour expliquer ces lésions. Le traitement par azathioprine impose donc une surveillance de la biologie hépatique, d'autant que les lésions deviennent rapidement irréversibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sarin SK.— Portal hypertension : pathophysiology and treatment, in Bosch & Grozmann, ed, *Non-cirrhotic portal hypertension*, 1995, 25-51.
2. Bernard PH, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P.— Sclérose hépatoportale, hyperplasie nodulaire régénérative, cirrhose septale incomplète : des atteintes de la microcirculation hépatique ? *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, **20**, 335-338.
3. Taneja V, Mehra NK, Sarin SK, Vaidya MC.— HLA studies in non-cirrhotic portal fibrosis. *Tissue Antigen*, 1987, **30**, 184-187.
4. Sarin SK, Malhotra V, Mehra NK, et al.— Familial aggregation in non-cirrhotic portal fibrosis. *Am J Gastroenterol*, 1987, **82**, 1130-1134.
5. Cyrhus V, J Farahvash M, Bynum TE.— "Endemic" idiopathic portal hypertension : report on 32 patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *World J Surgery*, 1992, **16**, 118-125.
6. Duvoux C, Kracht M, Lang P, et al.— Hyperplasie nodulaire régénérative du foie associée à la prise d'azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991, **15**, 968-973.
7. Haboubi N, Ali H, Whitwell H, Ackrill P.— Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine induced liver disease after renal transplant : light microscopy and ultrastructural observations. *Am J Gastroenterol*, 1988, **83**, 256-261.
8. Sarin SK, Sethi KK, Nanda R.— Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressure in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut*, 1987, **28**, 260-266.
9. Lorenz R, Brauer M, Tornieporth N, Becker K.— Idiopathic portal hypertension in a renal transplant patient after long-term azathioprine therapy. *Clin Investig*, 1992, **70**, 152-155.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Belaiche, Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.