



Intérêt de l'élasticité hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) pour le diagnostic non invasif de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale

Marie Lazareth

► To cite this version:

Marie Lazareth. Intérêt de l'élasticité hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) pour le diagnostic non invasif de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03467322

HAL Id: dumas-03467322

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03467322>

Submitted on 6 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 6

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 27 janvier 2020

Par

Marie Lazareth

**Intérêt de l'élasticité hépatique mesurée par élastographie
impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) pour le diagnostic non
invasif de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension
portale**

Dirigée par M. le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou

et Mme la Docteure Laure Elkrief

JURY

M. le Professeur Dominique Valla, PU-PH

Président

M. le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou, PU-PH

Directeur

Mme la Docteure Laure Elkrief, MCU-PH

Directrice

Mme la Professeure Nathalie Ganne-Carrié, PU-PH

Membre du jury

Mme la Docteure Caroline de Kerguenec, PH

Membre du jury

Remerciements

Je tiens avant tout à remercier le Professeur Dominique Valla de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Vous êtes un exemple de rigueur scientifique et médicale que je m'efforcerai de garder en mémoire.

Merci au Professeur Pierre-Emmanuel Rautou et au Docteur Laure Elkrief de m'avoir épaulée tout au long de la rédaction de cette thèse, pour vos conseils précieux et éclairés, votre patience, votre pédagogie et surtout votre grande disponibilité.

Merci au Professeur Nathalie Ganne-Carrié de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'y apporter votre expertise.

Merci au Dr Caroline de Kerguenec d'avoir accepté de faire partie de ce jury après m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'hépatogastro-entérologue en tant que jeune semestre dans son service. C'est un honneur pour moi que nous soyons bientôt collègues.

Merci aux Professeurs Bedossa, Paradis et Rubbia-Brandt pour leur disponibilité et pour leur relecture histologique experte.

Merci à mes deux parents d'avoir modelé la personne que je suis devenue par leur bienveillance et leur amour. Votre humanisme et votre compétence médicale m'ont montré la voie à suivre.

Merci à Anne et Hélène, mes grandes sœurs adorées, d'avoir été un exemple et un soutien infaillible. Merci Hélène, de ton soutien tout au long de mes années de médecine, de m'avoir poussée à donner le meilleur de moi-même.

Merci Alex, de m'avoir supportée et entourée de ton amour tout au long de mon internat.

Merci à tous mes amis, médecins et non médecins.

A ceux des premières heures, Paul, Mathilde, Mathieu, Lucile, Damien, Vanessa, vous êtes la famille qu'on choisit.

Aux brancs : Marion, Édouard, Nicolas, Claire, Quentin, Béné, Louise, Maxime, Pauline, Domitille, Nav, Antoine, pour ces années de médecine bien remplies avec vous et toutes celles à venir.

A Ayla, pour ton amitié sans faille.

Aux amies de première année, et dont je chéris l'amitié encore aujourd'hui : Marie-Amélie, Hélène, Héloïse, Mathilde, Éléonore, Victoire.

A mes co-internes, et à leur soutien infaillible dans le meilleur comme le pire : Marion, et la team Beaujon : Mathilde, Tazime, Félix, Georgiana, un grand merci.

A ma sous-colle, Domitille, Claire, Laurence, pour ces trois années de préparation intensive dans la bonne humeur.

À tous les médecins qui m'ont donné le goût de soigner, et à ceux qui m'ont appris avec patience : les Dr Pelletier, Goujon, Labadie, Skinazi, Meary, De Parades, Fatallah, Baron, Rentien, Bourrier, Nion.

A tous ceux qui m'ont soutenue et que j'aime, merci d'être là.

A tous ceux que j'oublie et qui ont contribué à ce que je suis, merci !

Glossaire et abréviations

ALAT : alanine aminotransferase

ASAT : aspartate aminotransferase

FibroScan™ : élastographie impulsionnelle ultrasonore

GGT : gamma-glutamyl transpeptidase

G/L : giga / litre

GPVH : gradient de pression veineuse hépatique

IQR : interquartile range (écart interquartile)

kPa : kilopascal

MELD : Model for End-Stage Liver diseases

MVPS : maladie vasculaire porto-sinusoïdale

PAL : phosphatase alcaline

ROC : receiver operating characteristics

UI : unité internationale

VALDIG : Vascular Liver Disease Interest Group

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHB : virus de l'Hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	7
MATÉRIELS ET MÉTHODES	11
1. POPULATION DE L'ETUDE	11
2. SIGNES D'HYPERTENSION PORTALE	13
3. MESURE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE	14
4. INTERET DES MESURES NON INVASIVES POUR EXCLURE LES VARICES ŒSO-GASTRIQUES A RISQUE	14
5. ANALYSES STATISTIQUES	15
RÉSULTATS.....	16
1. MALADES INCLUS	16
2. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE POUR DIFFERENCIER UNE MVPS D'UNE CIRRHOSE.....	17
3. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES CRITERES DE BAVENO VI ET DE BAVENO VI ETENDUS POUR EXCLURE DES VARICES ŒSOPHAGIENNES A RISQUE CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MVPS.	18
DISCUSSION	20
CONCLUSION	21
BIBLIOGRAPHIE.....	24
FIGURES	26
FIGURE 1.....	27
FIGURE 2A.....	28
FIGURE 2B.....	29
FIGURE 2C.	30
FIGURE 3.....	31
FIGURE 4.....	32
FIGURE 5.....	33
TABLEAUX.....	34
TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES DES 88 PATIENTS ATTEINTS DE MVPS LORS DE LA BIOPSIE HEPATIQUE	34
TABLEAU 2. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS, ENTRE LES PATIENTS ATTEINTS DE MVPS ET CEUX ATTEINTS DE CIRRHOSE	37

TABLEAU 3. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE MESUREE PAR FIBROSCAN™ POUR LE DIAGNOSTIC DE MVPS AVEC HYPERTENSION PORTALE	39
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES DES 9 PATIENTS ATTEINTS DE CIRRHOSE AVEC UNE ELASTICITE HEPATIQUE <10 KPA	40
TABLEAU 5. CARACTERISTIQUES DES 6 PATIENTS AVEC MVPS ET ELASTICITE HEPATIQUE > 20 KPA.....	42
TABLEAU 6. PERFORMANCE DES CRITERES DE BAVENO VI ET DE BAVENO VI ETENDUS POUR LE DIAGNOSTIC DE VARICES A RISQUE PARMI 45 PATIENTS ATTEINTS DE MVPS AVEC HYPERTENSION PORTALE.....	44
TABLEAU ANNEXE 1. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE MESUREE PAR FIBROSCAN™ POUR LE DIAGNOSTIC DE MVPS CHEZ 247 PATIENTS PRESENTANT DES SIGNES D'HYPERTENSION PORTALE ET AYANT EU UN FIBROSCAN™ DANS L'ANNEE PRECEDANT OU SUIVANT LA BIOPSIE HEPATIQUE.....	45
TABLEAU ANNEXE 2. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ELASTICITE HEPATIQUE MESUREE PAR FIBROSCAN™ POUR LE DIAGNOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS DE MVPS AVEC HYPERTENSION PORTALE N'AYANT PAS CAUSE DE CIRRHOSE.	46
<u>RÉSUMÉ.....</u>	47

Introduction

La cirrhose est l'évolution terminale de la plupart des maladies chroniques du foie. Sur le plan histologique, la cirrhose est caractérisée par une fibrose mutilante diffuse délimitant des nodules de régénération. La cirrhose est la cause la plus fréquente d'hypertension portale en Europe (1). On estime que jusqu'à 1% de la population aurait une cirrhose histologique (2). Bien que la biopsie hépatique soit le gold standard pour le diagnostic de la cirrhose, il est admis que l'histologie n'est pas indispensable pour poser le diagnostic de cirrhose. Le diagnostic de cirrhose peut reposer sur des critères cliniques et/ou biologiques, chez des patients ayant un facteur de risque de cirrhose (excès d'alcool, syndrome métabolique, hépatite virale chronique) (3). De plus, de nombreuses méthodes non invasives ont été largement validées pour le diagnostic de cirrhose (4).

Parmi elles, la mesure de l'élasticité hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) a été largement étudiée comme alternative à la biopsie hépatique pour estimer la fibrose hépatique et la cirrhose chez les patients ayant une maladie hépatique chronique (4). Le FibroScan™ mesure la vitesse d'une onde basse fréquence (50 Hz) se propageant à travers un tissu : plus le tissu est rigide, plus l'onde se propage rapidement. Au niveau du foie, cette vitesse (également appelée élasticité) est directement liée à la fibrose hépatique (5). Les principaux avantages du FibroScan™ sont un apprentissage facile, une durée d'examen courte et la disponibilité immédiate des résultats. Le principal inconvénient est que le FibroScan™ n'est pas applicable (absence de mesure ou résultats non fiables) chez environ 15% des patients (6). La performance de l'élasticité hépatique par FibroScan™ pour le diagnostic de cirrhose est excellente, avec une aire sous la courbe ROC supérieure à 0,90 (4). Pour ces raisons, l'élasticité hépatique par FibroScan™ est désormais utilisée en routine pour le diagnostic de cirrhose. Les valeurs seuil pour établir le diagnostic de cirrhose diffèrent selon la cause de maladie hépatique. Une méta-analyse récente portant sur 1026 patients atteints de maladie alcoolique du foie a montré que le diagnostic de cirrhose peut être exclu si l'élasticité hépatique est inférieure à 12,1 kilopascals (kPa) avec une valeur prédictive négative de 72% (7). D'un autre côté, le diagnostic de cirrhose alcoolique peut être retenu si l'élasticité hépatique est

supérieure à 18,6 kPa avec une valeur prédictive positive de 74%(7). Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le diagnostic de cirrhose virale C pouvait être retenu si l'élasticité hépatique était supérieure à 12,9 kPa (4).

Chez les patients atteints de cirrhose compensée, l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ a également été étudiée pour estimer la présence ou l'absence de varices œso-gastriques (8). Il est admis que l'on peut raisonnablement ne pas effectuer d'endoscopie digestive haute de dépistage si la probabilité de méconnaître des varices œso-gastriques à risque de saignement (c'est-à-dire des varices œsophagiennes de moyenne ou grande taille, des varices gastriques, des varices œsophagiennes de petite taille avec signes rouges ou des varices œso-gastriques ligaturées ou encolées) est de moins de 5% (8,9). L'association du taux de plaquettes à l'élasticité hépatique permet d'améliorer la performance diagnostique du FibroScan™ pour la détection/l'exclusion des varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose (9). Ainsi, selon les recommandations européennes de Baveno VI, une endoscopie digestive haute de dépistage des varices œsophagiennes peut être évitée chez les patients ayant une cirrhose compensée si l'élasticité hépatique est inférieure à 20 kPa et que le taux de plaquettes est supérieur à 150 G/L(9). Ces critères ont été validés dans une grande cohorte française multicentrique (10). Plus récemment, d'autres seuils discriminants moins restrictifs, les critères de Baveno VI étendus, ont été proposés : une endoscopie digestive haute de dépistage des varices œsophagiennes peut être évitée chez les patients avec une cirrhose compensée ayant une élasticité hépatique inférieure à 25 kPa et un taux de plaquettes supérieur à 110 G/L (11).

La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est un terme récemment proposé par le réseau VALDIG (Vascular Liver Disease Interest Group). La MVPS regroupe un spectre de maladies des petits vaisseaux du foie, pouvant être à l'origine d'une hypertension portale. La MVPS est une cause rare d'hypertension portale, bien moins fréquente que la cirrhose. La MVPS avec hypertension portale est définie par (i) l'absence de cirrhose, (ii) des anomalies histologiques des petits vaisseaux du foie, (iii) des veines porte et hépatiques perméables et (iv) des signes d'hypertension portale. Les lésions histologiques mises en évidence chez les patients atteints de MVPS comprennent la veinopathie portale oblitérante, la sclérose hépato-portale, l'hyperplasie nodulaire régénérative et la cirrhose septale incomplète (12). Le diagnostic de MVPS est fondé sur la présence de ces signes histologiques et/ou sur

des signes cliniques d'hypertension portale (Figure 1). Une biopsie hépatique est donc indispensable pour porter le diagnostic de MVPS. Dans ce contexte, l'intérêt de la biopsie hépatique est double : d'une part, exclure une cirrhose et d'autre part, identifier des signes histologiques de MVPS (12). La MVPS est un enjeu diagnostique pour les anatomopathologistes, en raison de la distribution hétérogène des lésions histologiques, qui peuvent être facilement méconnues (13,14). Des critères de qualité de la biopsie hépatique ont donc été proposés par VALDIG pour le diagnostic histologique de MVPS : une biopsie hépatique d'au moins 20 mm de longueur, et au minimum 10 espaces portes analysables (12). La MVPS est associée à de nombreuses maladies parmi lesquelles les thrombophilies, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), certaines maladies hématologiques, génétiques ou immunologiques (12,15,16). La présence de facteurs de risque de maladie hépatique chronique, à savoir une hépatite virale chronique, un excès d'alcool, ou un syndrome métabolique, n'exclut pas une MVPS. Leur présence peut rendre le diagnostic de MVPS plus difficile, augmentant le risque de considérer à tort un patient atteint de MVPS comme atteint d'une cirrhose.

Parmi les patients ayant une hypertension portale, il est très important en pratique clinique de discriminer les patients atteints de MVPS de ceux atteints de cirrhose, car le pronostic et le suivi des patients atteints de MVPS sont différents de ceux des malades atteints de cirrhose. Chez les patients atteints de MVPS avec hypertension portale, la survie sans transplantation hépatique est d'environ 80% à 5 ans (14,17). Chez les patients atteints de cirrhose avec hypertension portale, la survie sans transplantation hépatique à 5 ans va de 90% pour les malades atteints de cirrhose compensée avec des varices œso-gastriques, à seulement 60% en cas d'ascite (18). De plus, même si la MVPS et la cirrhose entraînent une hypertension portale intra-hépatique, les manifestations de la MVPS diffèrent de celles de la cirrhose. Les varices œsophagiennes de grande taille sont plus fréquentes chez les patients avec MVPS que chez les patients atteints de cirrhose. En effet, 68% des patients atteints de MVPS présentent des varices de grande taille (avec ou sans hémorragie digestive) au diagnostic, contre seulement 17% des patients atteints de cirrhose (14,18). De même, la thrombose de la veine porte est plus fréquente chez les patients atteints de MVPS que chez les patients atteints de cirrhose : à 5 ans, l'incidence de la thrombose de la veine porte est de 33% chez les patients atteints de MVPS, contre 8% chez les patients atteints de cirrhose (14,19). A l'inverse, l'ascite est plus fréquente chez les patients

atteints de cirrhose que chez les patients atteints de MVPS : à 5 ans, 20% des patients atteints de cirrhose ont présenté une ascite permanente (18) contre 3% des patients atteints de MVPS (14). La survenue d'une ascite permanente dans le cadre de la MVPS est rare et est un marqueur de sévérité de la maladie (17). Enfin, la survenue d'un carcinome hépatocellulaire est exceptionnelle chez les patients atteints de MVPS (12), alors que chez les malades atteints de cirrhose alcoolique l'incidence est de 2,9 pour 100 patients-année (20).

Contrairement à la cirrhose, peu d'études ont évalué l'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™ chez les patients atteints de MVPS. Seulement trois études ont rapporté les valeurs d'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ chez des patients atteints de MVPS (21–23). L'élasticité hépatique était plus basse chez les patients atteints de MVPS que chez des patients atteints de cirrhose (24), le plus souvent inférieure à 10 kPa. Cependant, le nombre de patients inclus dans ces études était limité. De plus, dans une des études (22), seulement 55% des patients avaient des signes cliniques d'hypertension portale. Ainsi, en cas de signes d'hypertension portale, la performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ pour détecter la MVPS, et discriminer un patient atteint de MVPS d'un patient atteint de cirrhose n'a jamais été évaluée. De plus, l'intérêt de l'élasticité hépatique pour exclure des varices œso-gastriques à risque n'a jamais été étudié chez les patients atteints de MVPS.

Les objectifs de cette étude étaient (i) d'étudier la performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ pour discriminer une MVPS d'une cirrhose chez des patients ayant des signes cliniques d'hypertension portale et (ii) d'étudier la performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ en association avec le taux de plaquettes pour diagnostiquer/exclure des varices œso-gastriques à risque de saignement chez les patients atteints de MVPS avec hypertension portale.

Matériels et méthodes

1. Population de l'étude

1.1 Patients atteints de MVPS avec hypertension portale

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique qui a analysé les dossiers des patients atteints de MVPS prouvée histologiquement ayant des signes cliniques d'hypertension portale et ayant eu une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™, dans deux centres universitaires tertiaires (Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP et Hôpitaux Universitaires de Genève) (Figure 2A). L'étude a été menée selon les recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975 et a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel (N103006, CPP Ile de France IV, Paris ; France). Le diagnostic de MVPS était fondé sur les critères proposés par VALDIG (12) (Figure 1).

Le diagnostic histologique de MVPS était confirmé par des anatomopathologistes experts en maladies vasculaires du foie (Pierre Bedossa, Valérie Paradis, et Laura Rubbia-Brandt). La biopsie hépatique était considérée comme adéquate si elle remplissait les critères de qualité suivants : taille ≥ 20 mm de long, avec ≥ 10 espaces portes, et peu fragmentée ou considérée comme interprétable par un anatomopathologiste expert. La date du diagnostic de MVPS était définie comme la date de la première biopsie hépatique réunissant les critères de MVPS, alors que des signes d'hypertension portale étaient déjà présents.

Étaient exclus les patients ayant une autre cause d'hypertension portale non cirrhotique (antécédent de greffe de moelle osseuse, syndrome de Budd-Chiari ou autre bloc sus-hépatique, bilharziose hépatique sur la biopsie hépatique, insuffisance cardiaque, opération de Fontan, syndrome d'Abernethy, maladie de Rendu-Osler, maladie cholestatique chronique, infiltration hépatique tumorale), les patients ayant un cavernome porte au moment du diagnostic, les patients ayant une ascite clinique, ou ayant un antécédent de shunt porto-systémique intra hépatique transjugulaire (TIPS). Les patients ayant une thrombose porte étaient inclus si le diagnostic de thrombose porte avait été posé après le diagnostic de MVPS.

Les données cliniques, biologiques et endoscopiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux, à la date de la biopsie hépatique établissant le diagnostic de MVPS.

Les données cliniques comportaient l'âge, le sexe, la présence d'une ascite clinique, d'une encéphalopathie hépatique, les traitements médicamenteux, en particulier les bêta-bloquants non cardio-sélectifs, les diurétiques, et les anticoagulants. Un antécédent d'ascite était défini comme la présence d'un des trois éléments suivants : une ascite radiologique, une ascite contrôlée par les diurétiques ou une poussée d'ascite résolutive.

Les affections connues comme associées à la MVPS étaient recueillies et classées selon les catégories suivantes : immunologiques (auto-immunité, déficit immunitaire commun variable, antécédent de transplantation d'organe, maladie de Crohn), virus de l'immunodéficience humaine, causes toxiques ou médicamenteuses, état pro-thrombotique (syndrome myéloprolifératif, mutation hétérozygote du facteur II ou V Leiden, ou antécédent familial de maladie veineuse thrombo-embolique), et maladies génétiques (15, 27).

1.2 Groupes témoin : patients atteints de cirrhose avec signes d'hypertension portale

Les groupes témoin étaient composés de patients atteints de cirrhose alcoolique ou virale C, compensée et présentant des signes d'hypertension portale.

Les patients atteints de cirrhose alcoolique compensée étaient sélectionnés à partir de la cohorte CIRRAL, qui est une cohorte multicentrique franco-belge de patients ayant une cirrhose alcoolique compensée à l'inclusion. L'objectif principal de la cohorte CIRRAL était d'étudier l'histoire naturelle de la cirrhose alcoolique, et en particulier l'incidence du carcinome hépatocellulaire (20). Les malades inclus dans la cohorte CIRRAL avaient une cirrhose histologiquement prouvée, liée à une consommation excessive de boissons alcoolisées, sans infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC), et une maladie hépatique compensée (classe A de Child-Pugh) au moment de l'inclusion.

Les patients atteints de cirrhose virale C compensée étaient sélectionnés à partir de la cohorte CirVir (26), qui est une cohorte multicentrique française de patients ayant une cirrhose virale B ou C compensée à l'inclusion. L'objectif principal de l'étude CirVir était de déterminer l'incidence et le pronostic des complications chez les patients

atteints de cirrhose virale compensée au diagnostic. Les malades inclus dans la cohorte CirVir avaient une cirrhose histologiquement prouvée, sans antécédent de décompensation de cirrhose et un antigène HBs ou un anticorps anti-VHC positif à l'inclusion. Au sein de cette cohorte, nous avons sélectionné les patients atteints de cirrhose virale C, ayant un ARN VHC positif à l'inclusion et n'ayant pas de réponse virale soutenue dans les 3 ans après l'inclusion.

Parmi ces deux cohortes, nous avons sélectionné les malades ayant (i) au moins un signe d'hypertension portale (spécifique ou non spécifique) à l'inclusion, et (ii) une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™ interprétable dans les 3 ans précédant ou suivant la biopsie prouvant la cirrhose (Figure 2B).

2. Signes d'hypertension portale

Les signes cliniques d'hypertension portale étaient ceux proposés par le groupe VALDIG (12). Ils comprenaient des signes spécifiques (varices œso-gastriques ou ectopiques, antécédent d'hémorragie digestive par hypertension portale, présence de collatérales porto-systémiques à l'imagerie) ou des signes non spécifiques (ascite, taux de plaquettes < 150 G/L ou grand axe de rate > 13 cm) (Figure 1).

Les données d'imagerie comportaient la présence ou non de collatérales porto-systémiques, d'une thrombose porte ainsi que la taille de rate et étaient collectées sur une échographie hépatique, un scanner abdomino-pelvien ou une imagerie par résonance magnétique effectués dans l'année précédant ou suivant la biopsie hépatique. Chez les patients atteints de MVPS, les examens d'imagerie ont fait l'objet d'une relecture ciblée sur la présence de collatérales porto- systémiques et sur la taille de la rate.

Les données endoscopiques comprenaient la présence et la taille des varices œso-gastriques, l'antécédent de ligature de varices œsophagiennes ou d'encollage de varice gastrique. Les varices à risque étaient définies comme des varices de taille moyenne ou grande, ou de petites varices avec signes rouges, un antécédent de rupture de varice œsophagienne ou un antécédent de ligature de varices œsophagiennes ou d'encollage de varice gastrique. En dehors de l'antécédent de ligature de varices œsophagiennes ou d'encollage de varice gastrique, le résultat de

la gastroscopie n'était pris en compte que lorsque le délai entre cette gastroscopie et la biopsie hépatique était de moins d'un an.

3. Mesure de l'élasticité hépatique

La mesure de l'élasticité hépatique était pratiquée par des opérateurs expérimentés (ayant réalisé au moins 100 examens), infirmiers ou hépatologues, formés à cette technique, en utilisant le FibroScan™ (Echosens, Paris, France). Les mesures d'élasticité hépatique étaient effectuées à jeun. La mesure avait lieu en regard du lobe droit, entre deux espaces intercostaux, en positionnant le patient en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale, avec ou sans repérage échographique. La valeur de l'élasticité hépatique était la médiane de dix mesures valides. Le FibroScan™ était considéré comme non valide en cas d'échec (aucune mesure valide) ou de résultats non fiables selon les recommandations du fabricant (écart interquartile (IQR) / élasticité hépatique médiane $> 0,3$; ou < 10 mesures valides; ou taux de réussite $< 60\%$) (4). Seules les élasticités hépatiques effectuées dans un intervalle de 3 ans ou moins avant ou après la biopsie étaient prises en compte.

4. Intérêt des mesures non invasives pour exclure les varices œso-gastriques à risque

Nous avons évalué si les méthodes non invasives utilisées chez les patients atteints de cirrhose compensée pour exclure la présence de varices œso-gastriques à risque pouvaient être appliquées aux patients atteints de MVPS. Pour ces analyses, étaient inclus les patients atteints de MVPS dont l'intervalle entre la mesure de l'élasticité hépatique, l'endoscopie digestive haute et le dosage des plaquettes était inférieur à un an.

Nous avons évalué la performance diagnostique des critères de Baveno VI (élasticité hépatique < 20 kPa et plaquettes > 150 G/L) (9) et des critères de Baveno VI étendus (élasticité hépatique < 25 kPa et plaquettes > 110 G/L) (11) pour exclure la présence de varices œso-gastriques à risque.

5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées sous la forme de médiane (écart interquartile (IQR)), et les variables qualitatives en valeur absolue (pourcentage). Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test T de Student ou le test de U de Mann-Whitney pour les variables à distribution normale et non normale, respectivement. La distribution des variables, normale ou non normale, était déterminée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher selon les cas. La capacité de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™ à identifier la MVPS a été évaluée en mesurant l'aire sous la courbe ROC (AUROC). L'aire sous la courbe ROC était exprimée avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les valeurs seuil choisies pour suspecter ou écarter le diagnostic de MVPS ont été choisies conformément à la conférence de consensus de Baveno VI, soit 10 et 20 kPa. Pour chacune de ces valeurs, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives ainsi que la précision diagnostique (nombre de malades bien classés/ nombre total de malades) ont été déterminées. Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité (p) était fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Résultats

1. Malades inclus

1.1. Patients atteints de MVPS

Entre 2011 et 2019, nous avons identifié 287 malades chez qui une MVPS était suspectée à l'hôpital Beaujon, et 57 aux Hôpitaux universitaires de Genève. Parmi ces malades, 91 remplissaient les critères d'inclusion. Au total, 88 malades ayant un FibroScan™ valide ont été inclus (Figure 2A). Le délai médian (IQR) entre la biopsie hépatique et le FibroScan™ était de 0 mois (0-3) (Figure 3).

Les caractéristiques des malades du groupe MVPS sont détaillées dans le Tableau 1. Les malades étaient majoritairement des hommes. Soixante-quatorze patients (84%) atteints de MVPS avaient au moins une affection extra hépatique associée à la MVPS. Soixante-sept patients (76%) atteints de MVPS avaient au moins un signe spécifique d'hypertension portale, à savoir des varices œsophagiennes de moyenne ou grande taille (37%), un antécédent d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale (22%) et/ou la présence de collatérales porto-systémiques à l'imagerie en coupes (64%). Les 21 patients restants (24%) ne présentaient que des signes non spécifiques d'hypertension portale, à savoir un taux de plaquettes < 150 G/L (n=15) et/ou une splénomégalie (n=14) et/ou un antécédent d'ascite (n=3).

Quinze patients (17%) atteints de MVPS avaient une cause de cirrhose : 5 patients avaient une consommation excessive d'alcool non sevrée, 5 avaient un antécédent de consommation excessive d'alcool sevrée, 4 patients avaient un anticorps anti-VHC positif sans ARN VHC circulant détectable, 11 patients avaient un syndrome métabolique ou un diabète.

1.2. Patients atteints de cirrhose

Parmi les 652 patients avec une cirrhose alcoolique compensée initialement inclus dans l'étude CIRRAL, 147 répondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, 117 patients ayant une mesure de l'élasticité hépatique interprétable ont été inclus (Figure 2B).

Au sein de la cohorte CirVir, 138 patients atteints de cirrhose virale C avaient des signes d'hypertension portale et une mesure de l'élasticité hépatique. Parmi eux, 110 patients avaient une élasticité hépatique interprétable et ont été inclus (Figure 2C).

Malgré le fait que tous les patients aient une cirrhose compensée à l'inclusion, 58 patients (51%) atteints de cirrhose alcoolique avaient un antécédent de décompensation de cirrhose, alors qu'aucun patient atteint de cirrhose virale C n'avait d'antécédent de décompensation.

Comme indiqué dans le Tableau 2, les patients atteints de MVPS avaient des signes d'hypertension portale plus marqués, attestés par une fréquence plus élevée des varices de moyenne ou grande taille, et des varices gastriques. Le taux de plaquettes était significativement plus bas chez les patients atteints de MVPS que chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. L'indice de masse corporelle était significativement plus élevé chez les malades ayant une cirrhose que chez les malades ayant une MVPS.

2. Performance diagnostique de l'élasticité hépatique pour différencier une MVPS d'une cirrhose

L'élasticité hépatique était significativement plus basse chez les patients atteints de MVPS [médiane (IQR) 8.2 (6.2-12.7) kPa] que chez ceux atteints de cirrhose alcoolique [médiane (IQR) 33.8 (21.3-62.7) kPa] et ceux atteints de cirrhose virale C [médiane (IQR) 18.2 (13.9-26.7) kPa] ($p < 0.001$ pour les deux comparaisons) (Figure 4). L'AUC (IC95%) de l'élasticité hépatique pour le diagnostic de MVPS était de 0.92 (0.89-0.96) comparativement aux patients avec une cirrhose alcoolique et de 0.87 (0.81-0.92) comparativement aux patients avec une cirrhose virale C.

2.1 Seuil d'élasticité permettant de suspecter fortement une MVPS

Au seuil de 10 kPa, l'élasticité hépatique permettait de suspecter fortement une MVPS, par rapport à une cirrhose alcoolique ou virale C, avec une spécificité de 97 et 95%, respectivement (Tableau 3, Figure 5). En utilisant ce seuil pour suspecter fortement une MVPS, 4 (3%) patients atteints de cirrhose alcoolique et 5 (3%) patients atteints de cirrhose virale C auraient été considérés à tort comme atteints de MVPS. Les caractéristiques de ces 9 malades sont détaillées dans le Tableau 4. Les 5 patients ayant des signes spécifiques d'hypertension portale avaient des varices de petite taille

en endoscopie, sans antécédent de ligature ou d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale. La biopsie hépatique était fragmentée et/ou d'une taille inférieure à 10 mm chez 4 patients.

Les 4 malades atteints de cirrhose alcoolique avaient soit fortement diminué soit complètement stoppé la consommation de boissons alcoolisées entre la biopsie hépatique et la mesure de l'élasticité hépatique (intervalle de 2 à 28 mois).

2.2 Seuil d'élasticité hépatique pour raisonnablement exclure une MVPS

Au seuil de 20 kPa, l'élasticité hépatique permettait d'écarter une MVPS, par rapport à une cirrhose alcoolique ou virale C, avec une sensibilité et une spécificité de 93% (Tableau 3, Figure 5). En utilisant ce seuil pour écarter une MVPS, 6 (7%) patients avec une MVPS auraient été faussement considérés comme atteints de cirrhose. Les caractéristiques de ces 6 patients sont détaillées dans le Tableau 5. Quatre patients avaient une affection connue comme associée aux MVPS et 5 avaient aussi une cause de cirrhose.

La performance diagnostique était encore meilleure en restreignant l'analyse aux patients ayant eu une mesure de l'élasticité hépatique dans l'année précédant ou suivant la biopsie hépatique (Tableau annexe 1) et aux patients atteints de MVPS n'ayant pas de cause de cirrhose (Tableau annexe 2).

3. Performance des critères de Baveno VI et de Baveno VI étendus pour exclure des varices œsophagiennes à risque chez les malades atteints de MVPS.

Quarante-cinq patients atteints de MVPS n'ayant jamais eu de rupture de varices œsophagiennes ont eu une endoscopie haute, un dosage des plaquettes et une mesure de l'élasticité hépatique dans un intervalle d'un an ou moins. Parmi eux, 17 (38%) avaient des varices à risque.

3.1 Critères de Baveno VI

Seize patients avaient des critères de Baveno VI dits favorables (c'est-à-dire qu'ils avaient une élasticité hépatique < 20 kPa et des plaquettes > 150 G/L) dont 5 avaient des varices à risque. En appliquant les critères de Baveno VI, 36 % des endoscopies

hautes auraient été évitées chez les patients atteints de MVPS, mais 29% des patients ayant des varices à risque auraient été mal classés (Tableau 6).

3.2 Critères de Baveno VI étendus

Vingt-six patients avaient des critères de Baveno VI étendus dit favorables (c'est-à-dire qu'ils avaient une élasticité < 25 kPa et des plaquettes > 110 G/L), dont 8 avaient des varices à risque. En appliquant les critères de Baveno VI étendus, 58% des endoscopies auraient été évitées chez les patients atteints de MVPS, mais 47 % des patients ayant des varices à risque n'auraient pas été diagnostiqués.

Discussion

Malgré la rareté de la MVPS, cette étude effectuée dans 2 centres de référence pour les maladies vasculaires du foie a pu rassembler un nombre important de malades atteints de MVPS ayant eu une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™, et a permis d'identifier des seuils d'élasticité hépatique utiles en pratique clinique. Ainsi, chez les patients présentant des signes d'hypertension portale, une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa doit faire fortement suspecter une MVPS et réaliser une biopsie hépatique pour confirmer ce diagnostic. A l'inverse, face à une élasticité hépatique supérieure à 20 kPa, la probabilité de MVPS est très faible. Cette étude a également permis d'établir que les critères de Baveno ne doivent pas être appliqués aux patients atteints de MVPS, et qu'une endoscopie haute doit être réalisée dans ce cas.

Le premier résultat important de cette étude est que, chez un patient présentant des signes d'hypertension portale, une élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ inférieure à 10 kPa fait fortement suspecter le diagnostic de MVPS. Il a été rapporté dans des séries plus anciennes et de plus faible effectif que l'élasticité hépatique des patients atteints de MVPS était basse (le plus souvent inférieure à 10 kPa), mais aucun seuil n'avait encore été identifié (21–23). Cette étude permet de combler le manque de données. Les résultats de notre étude sont confortés (i) par un effectif important de malades atteints de MVPS, remplissant tous les critères proposés par VALDIG et (ii) par la comparaison à deux groupes témoins de patients atteints de cirrhose prouvée histologiquement et de signes d'hypertension portale.

Ces résultats semblent généralisables dans la pratique courante. Bien que l'élasticité hépatique varie selon l'étiologie de la cirrhose, le seuil de 10 kPa permettait de discriminer un patient atteint de MVPS d'un patient atteint de cirrhose alcoolique et d'origine virale C (4,7). Tous les malades inclus dans cette étude (MVPS, cirrhose alcoolique et cirrhose virale C) avaient des signes d'hypertension portale ; toutefois, les patients atteints de MVPS avaient des signes d'hypertension portale plus marqués que les patients atteints de cirrhose. En effet, les patients atteints de MVPS avaient plus fréquemment un antécédent d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale

et/ou de varices œsophagiennes de moyenne et grande taille que les malades atteints de cirrhose. L'élasticité hépatique est corrélée à la sévérité de l'hypertension portale (27); par conséquent, on peut supposer qu'un appariement des patients atteints de MVPS et cirrhotiques sur la sévérité de l'hypertension portale aurait accentué les différences d'élasticité hépatique entre les deux groupes, ce qui aurait renforcé nos conclusions. Malgré la spécificité de 95 à 97% du seuil d'élasticité hépatique inférieure à 10 kPa pour le diagnostic de MVPS observé ici, il convient d'interpréter ce résultat avec prudence. D'une part, notre étude n'a porté que sur des malades présentant des signes d'hypertension portale. Les résultats ne peuvent donc pas être appliqués aux malades atteints de MVPS sans hypertension portale. D'autre part, la prévalence de la cirrhose étant bien supérieure à celle de la MVPS dans la population générale, la réalisation d'une ponction biopsie hépatique reste justifiée chez les malades ayant une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa, pour exclure une cirrhose.

Dans cette étude, 9 (4%) des patients atteints de cirrhose avaient une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa malgré la présence de signe d'hypertension portale. Toutefois, l'analyse des caractéristiques individuelles de ces 9 patients a montré qu'ils avaient soit des signes d'hypertension portale non spécifiques (thrombopénie, splénomégalie) soit des varices œsophagiennes de petite taille. La thrombopénie et la splénomégalie sont fréquemment observées chez les patients atteints de cirrhose virale C, même en l'absence d'hypertension portale cliniquement significative. De plus, la thrombopénie peut être observée de manière isolée en cas d'abus d'alcool, même en l'absence de cirrhose (28,29). Enfin, la variabilité inter-observateur pour le diagnostic de varices œsophagiennes de petite taille est élevée (30). De ce fait, on peut supposer que ces 9 patients ayant une cirrhose et une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa n'avaient en fait pas d'hypertension portale. Enfin, la biopsie hépatique de 4 patients parmi ces 9 était de petite taille, inférieure à 10 mm de long ou fragmentée. Cependant, il paraît peu probable qu'un diagnostic de cirrhose ait été posé par excès en raison de l'excellente valeur prédictive positive de la biopsie hépatique pour le diagnostic de cirrhose, même avec des biopsies de petite taille. (31)

Le deuxième résultat majeur de cette étude est que le seuil d'élasticité hépatique supérieure à 20 kPa permet d'écarter une MVPS avec une excellente valeur prédictive négative. Ce résultat indique que l'on peut raisonnablement écarter le diagnostic de MVPS en présence de signe d'hypertension portale et d'une élasticité hépatique

supérieure à 20 kPa, surtout s'il existe une cause de cirrhose. Cependant, 6 (7%) patients ayant authentiquement une MVPS avaient une élasticité hépatique supérieure à 20 kPa dans cette étude, dont 4 ayant une maladie extra-hépatique connue comme liée à la MVPS. Certaines lésions histologiques pouvant expliquer cette élasticité hépatique élevée étaient observées chez ces patients : un patient présentait un syndrome d'obstruction sinusoidale et 3 patients avaient une fibrose péri-portale. Ces cas montrent qu'une élasticité hépatique supérieure à 20 kPa ne suffit pas pour exclure le diagnostic de MVPS, en particulier en l'absence de cause de cirrhose, et ce d'autant plus qu'il existe une maladie extra-hépatique connue comme liée à la MVPS.

Le troisième résultat important de cette étude est la mauvaise performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ combinée au taux de plaquettes pour exclure les varices à risque chez les patients atteints de MVPS. Ainsi, en appliquant les critères de Baveno VI, 29% des varices à risque de saignement étaient méconnues chez les patients atteints de MVPS, ce qui n'est pas acceptable en pratique clinique (8,11). Malgré le faible effectif de patients inclus dans cette analyse secondaire, les critères de Baveno VI et de Baveno VI étendus ne semblent pas applicables aux patients atteints de MVPS. Il est nécessaire de réaliser une endoscopie digestive haute pour dépister des varices à risque de saignement chez ces patients.

Conclusion

En présence de signes d'hypertension portale, la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™ a une excellente performance diagnostique pour discriminer une MVPS d'une cirrhose. Face à un patient présentant des signes d'hypertension portale et une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa, une MVPS doit être évoquée, surtout en l'absence de cause de cirrhose. Les critères de Baveno VI ne devraient pas être utilisés chez les patients atteints de MVPS ; ainsi le dépistage des varices à risque de saignement repose sur une endoscopie digestive haute chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

Documents électroniques

1. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1715–28.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838–51.
3. Romagnuolo J, Jhangri GS, Jewell LD, Bain VG. Predicting the liver histology in chronic hepatitis C: how good is the clinician? *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov;96(11):3165–74.
4. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
5. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
6. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;NA-NA.
7. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;3(9):614–25.
8. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatol Baltim Md*. 2016;64(6):2173–84.
9. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
10. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology*. 2019;156(4):997-1009.e5.
11. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease: Augustin, Pons, et al. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1980–8.
12. De Gottardi A, Rautou P-E, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):399–411.
13. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology*. 2003 Mar;42(3):251–64.
14. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome: SIRAMOLPIWAT ET AL. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2276–85.
15. Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1071–81.
16. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and

management. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):421–41.

17. Schouten JNL, Nevens F, Hansen B, Laleman W, den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(12):1424–33.
18. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1180–93.
19. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou P-E, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):660–7.
20. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau J-M, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1274–83.
21. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012 Oct;44(10):855–60.
22. Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, et al. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;22(4):487–93.
23. Sharma P, Agarwal R, Dhawan S, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Transient Elastography (Fibroscan) in Patients with Non-cirrhotic Portal Fibrosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Sep;7(3):230–4.
24. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan 22 [cited 2019 May 1]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010542.pub2>
25. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, et al. Obliterative portal venopathy: Portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol*. 2011 Mar;54(3):455–61.
26. Nahon P, Lescat M, Layese R, Bourcier V, Talmat N, Allam S, et al. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut*. 2017 Feb 1;66(2):330–41.
27. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2007 May;45(5):1290–7.
28. Cowan DH. Thrombocytopenia of Severe Alcoholism. *Ann Intern Med*. 1971 Jan 1;74(1):37.
29. Smith C, Gasparetto M, Jordan C, Pollyea DA, Vasiliou V. The Effects of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases on Disorders of Hematopoiesis. In: Vasiliou V, Zakhari S, Seitz HK, Hoek JB, editors. *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2019 Dec 14]. p. 349–59. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-09614-8_20
30. Bendtsen F, Skovgaard LT, Sørensen TI, Matzen P. Agreement among multiple observers on endoscopic diagnosis of esophageal varices before bleeding. *Hepatol Baltim Md*. 1990 Mar;11(3):341–7.
31. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md*. 2003 Dec;38(6):1449–57.

Figures

Légende des figures :

Figure 1. Critères diagnostiques de la MVPS proposés par le réseau européen VALDIG

Figure 2. Diagramme de sélection :

2A. des patients atteints de MVPS

2B. des patients atteints de cirrhose alcoolique

2C. des patients atteints de cirrhose virale

Figure 3. Délai entre la biopsie hépatique et la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan™ chez les patients atteints de MVPS (n= 88, cercles blancs), de cirrhose alcoolique (n= 117, triangles blancs) et de cirrhose virale C (n = 110, triangles gris)

Figure 4. Élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ chez les patients atteints de MVPS (n=88), de cirrhose alcoolique (n= 117) et de cirrhose virale C (n=110).

Figure 5. Proposition d'algorithme diagnostique selon l'élasticité hépatique.

Figure 1.

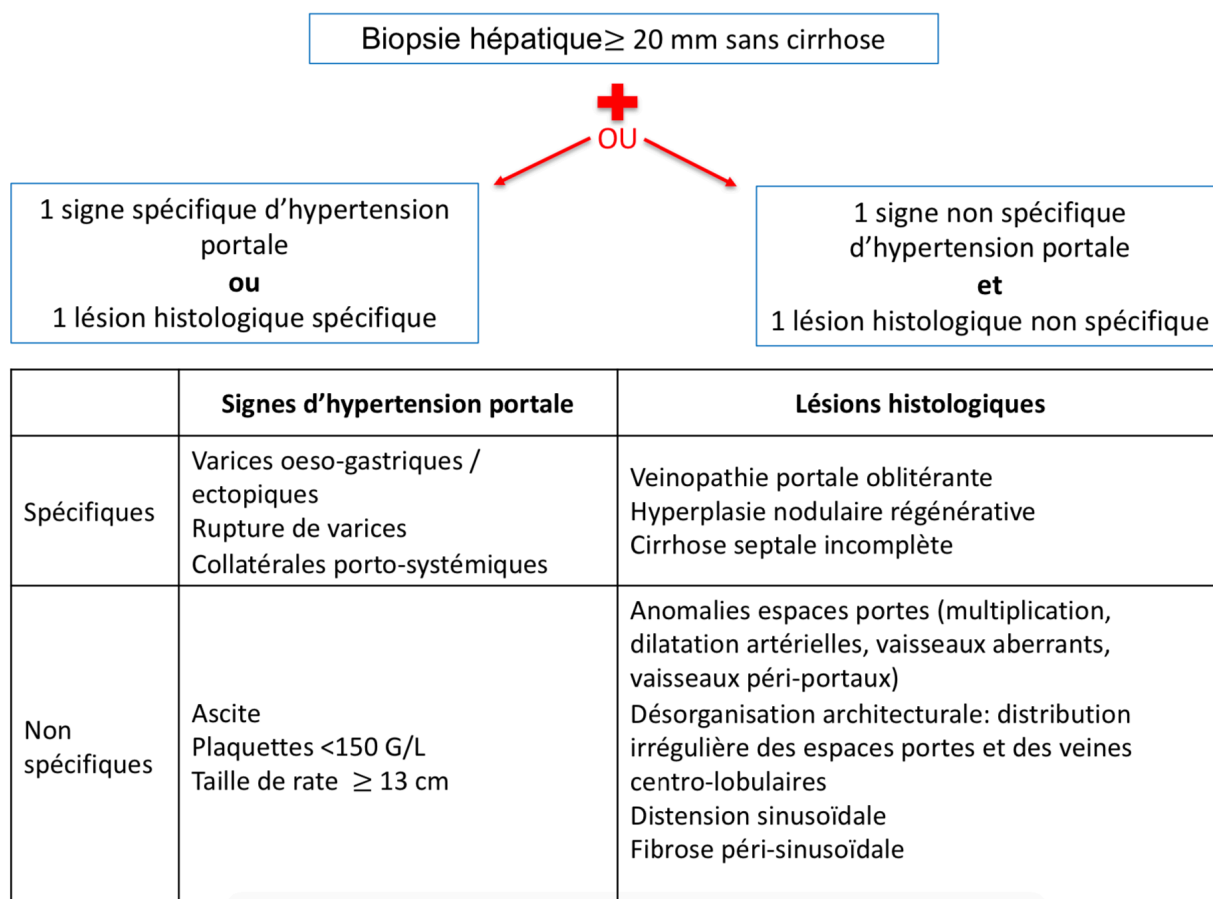


Figure 2A.

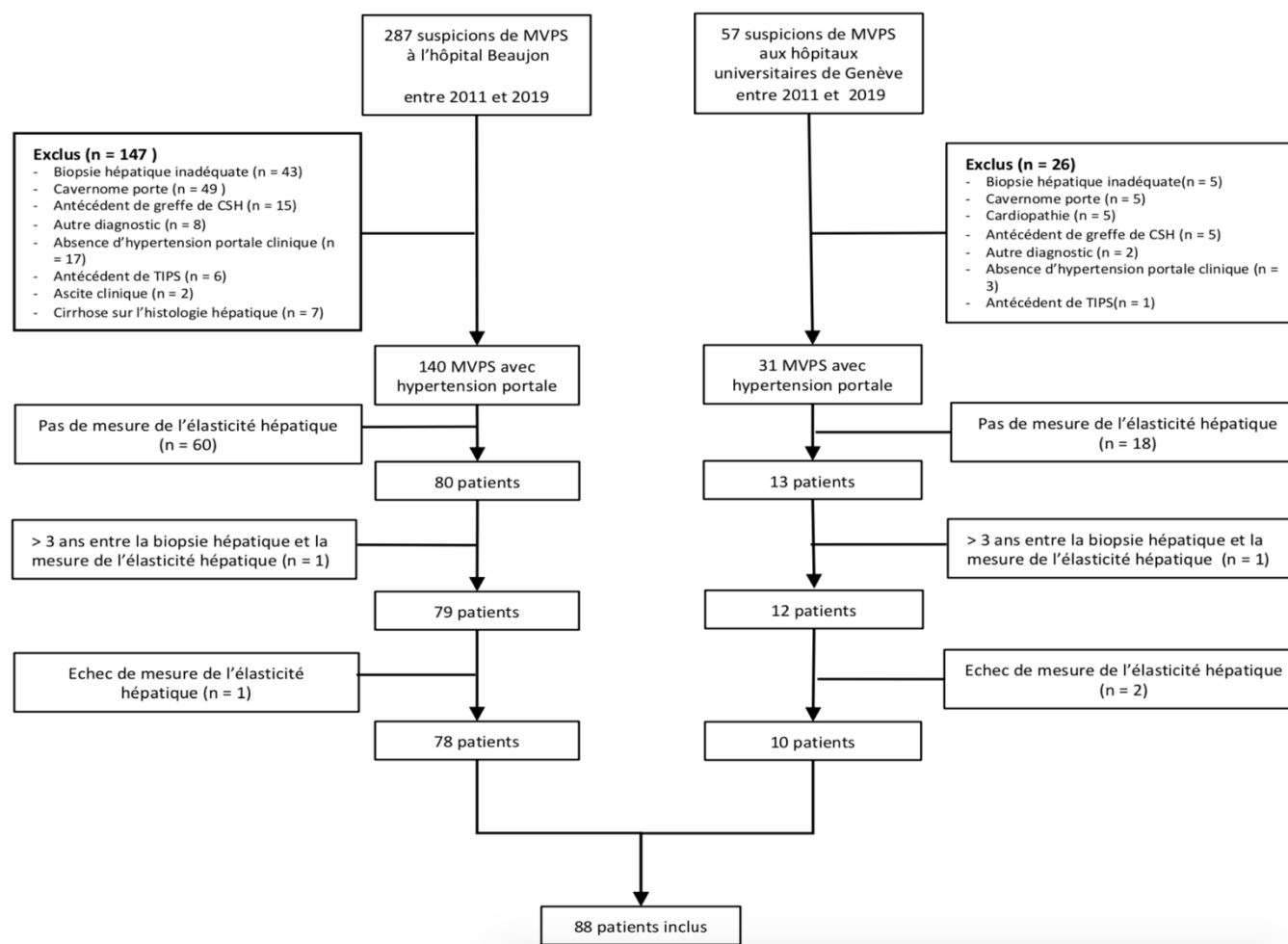


Figure 2B.

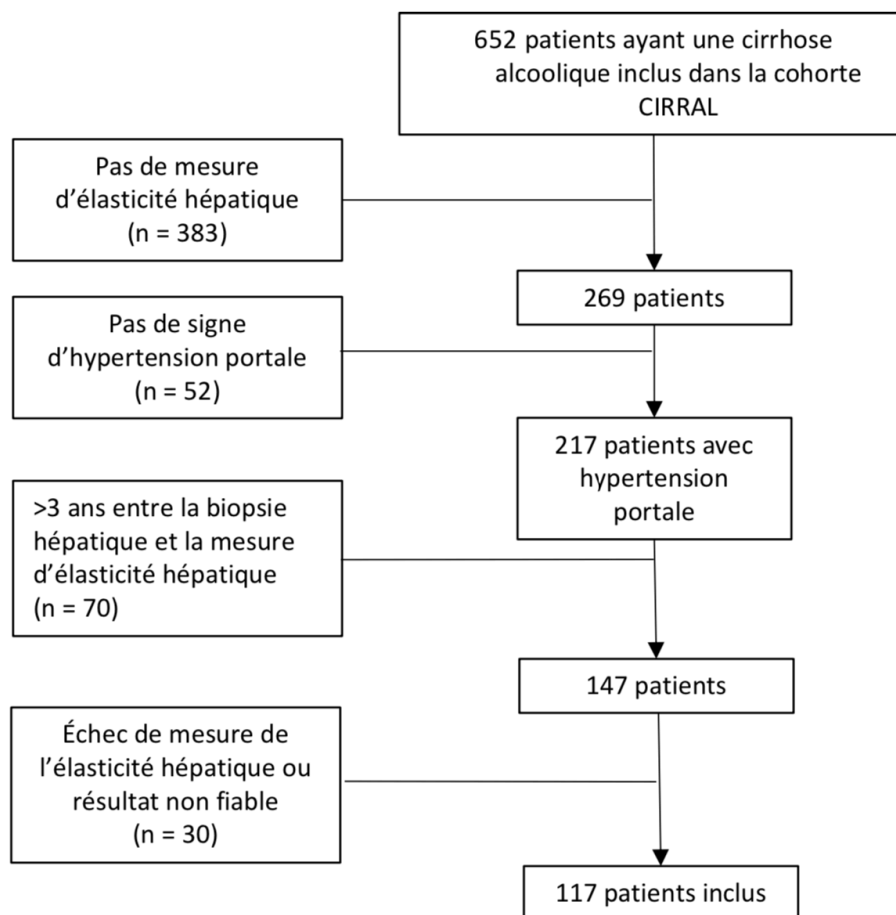


Figure 2C.

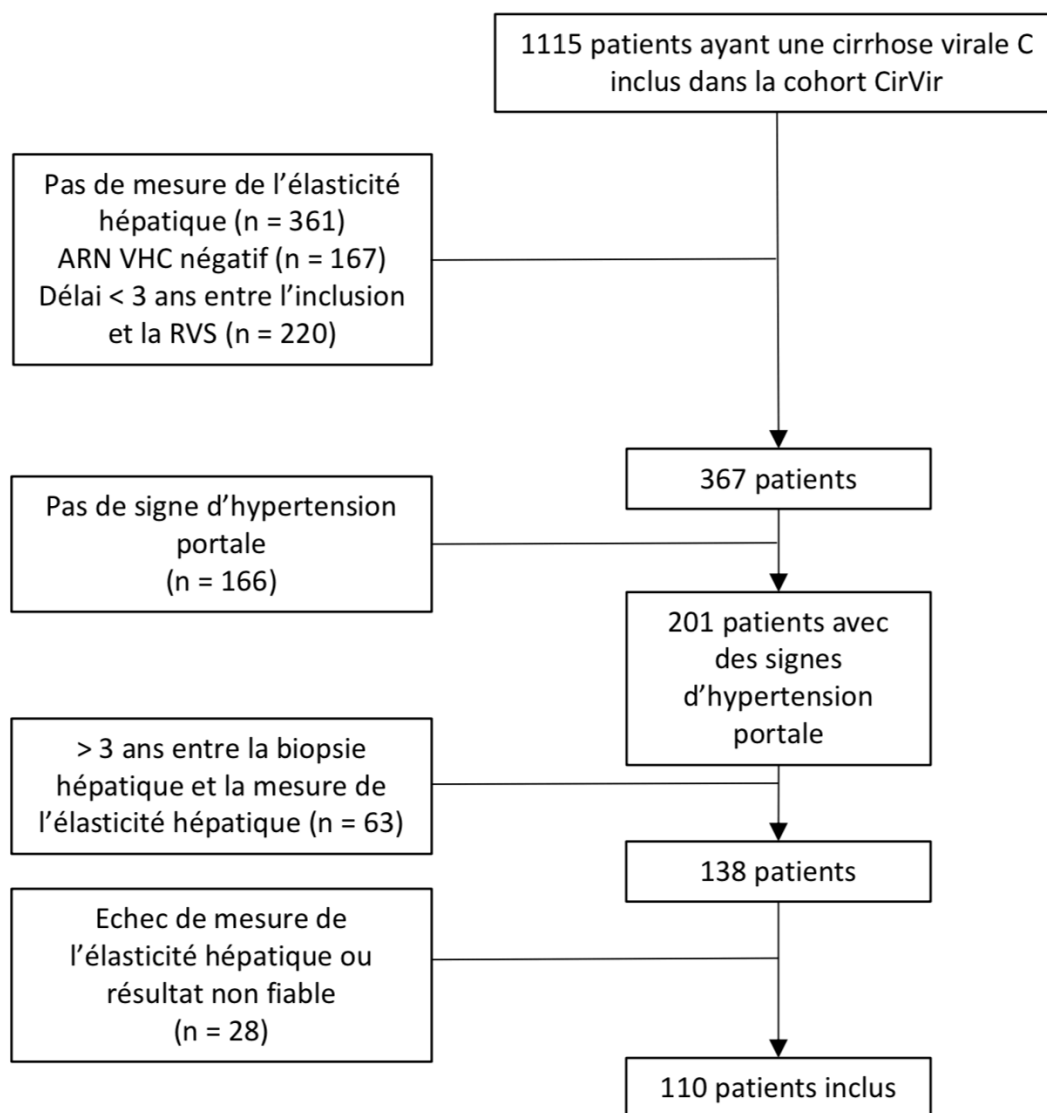


Figure 3.

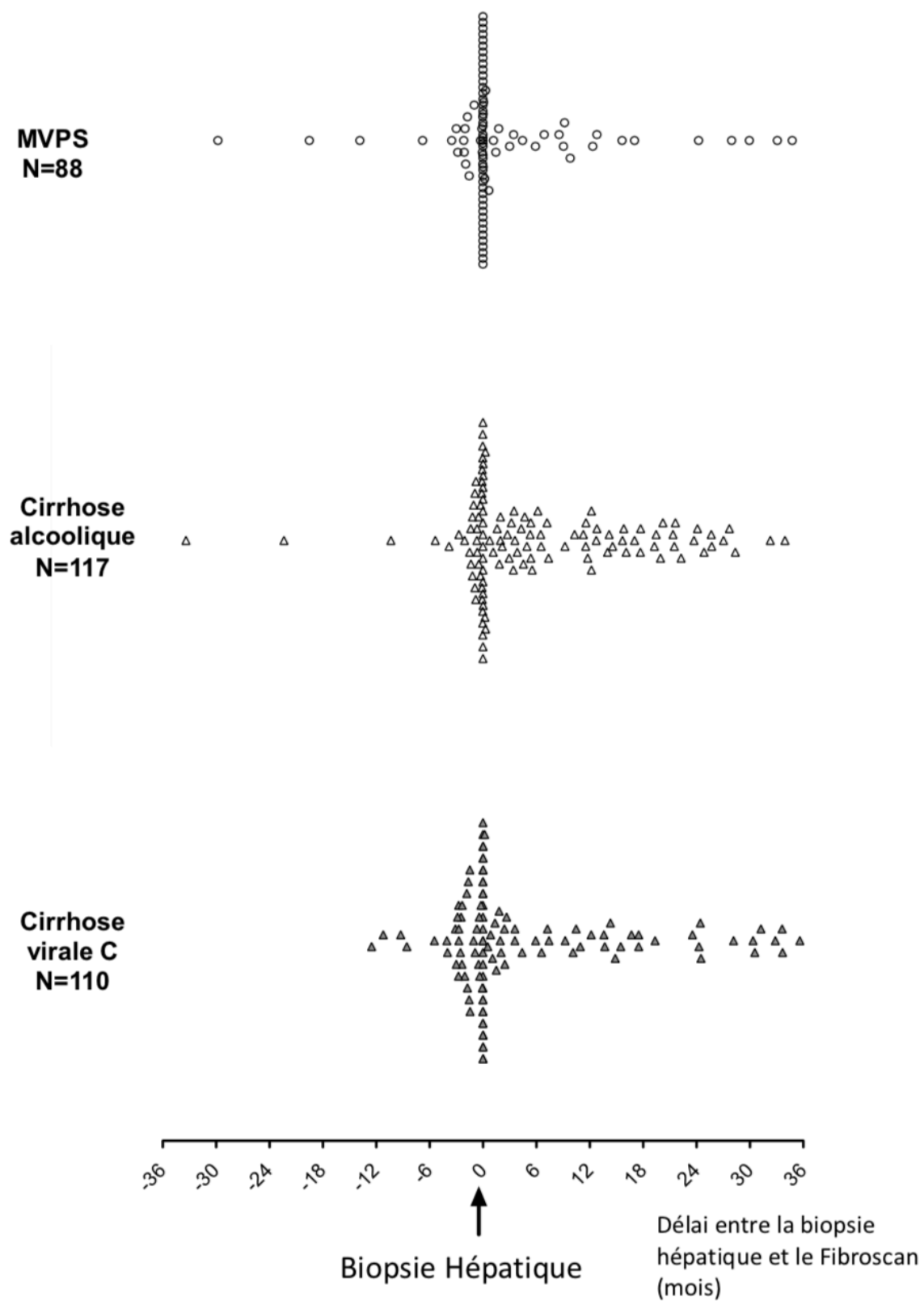


Figure 4.

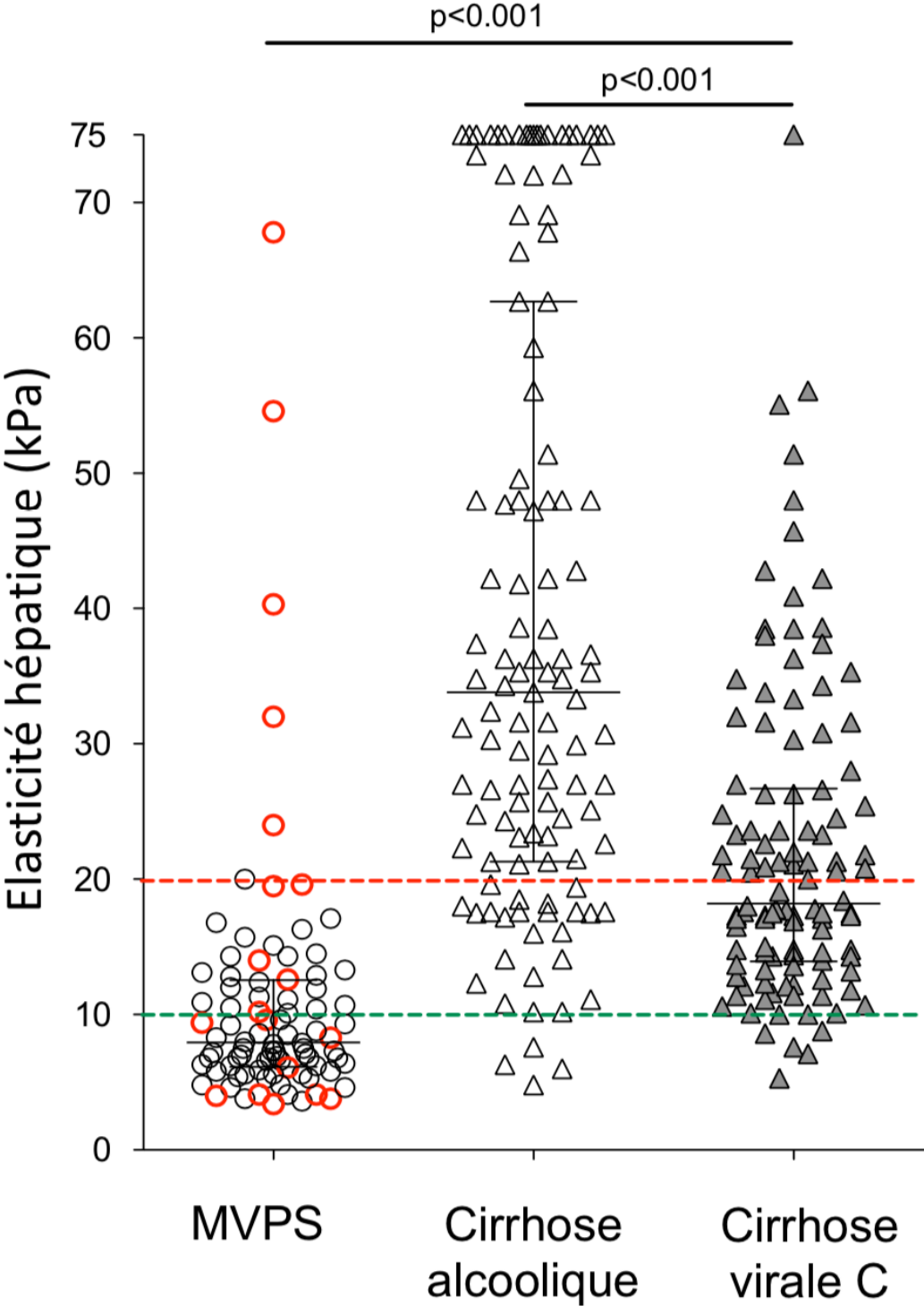
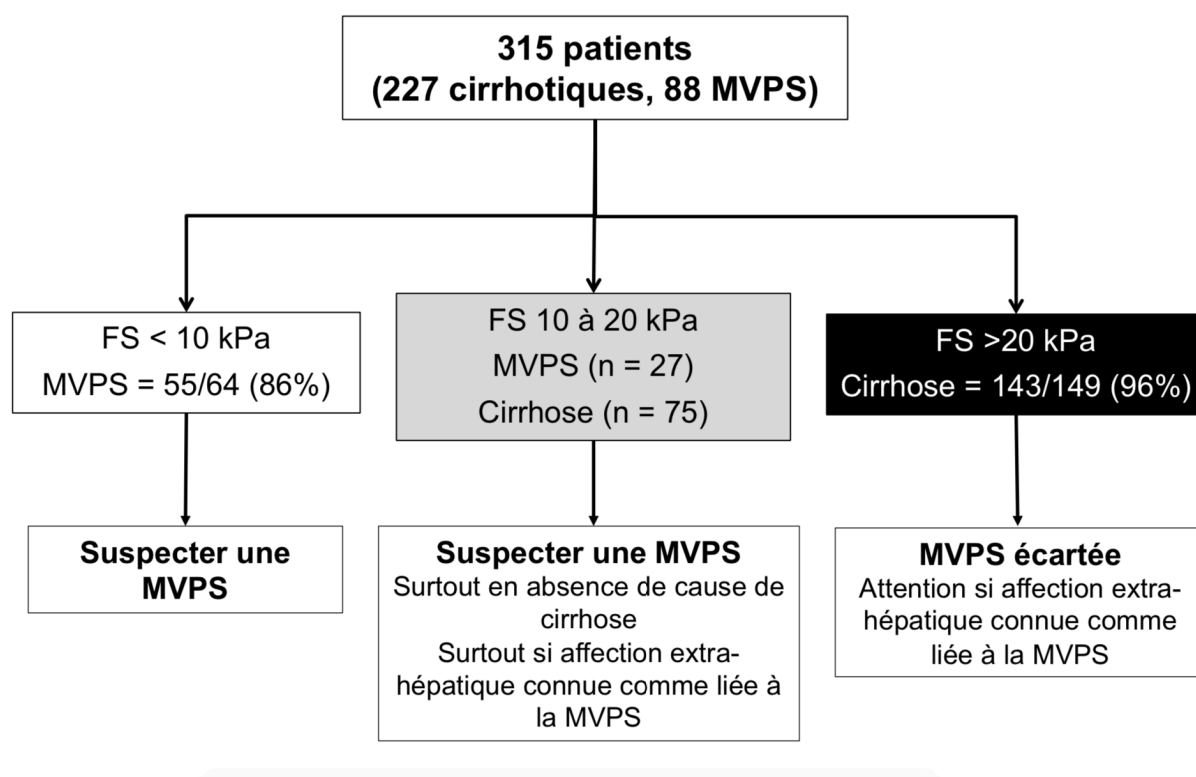


Figure 5.



Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des 88 patients atteints de MVPS lors de la biopsie hépatique

Caractéristiques	Nombre de malades avec données disponibles	Nombre (pourcentage) ou médiane (écart interquartile)
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		
Sexe masculin	88	46 (52)
Âge, années	88	56 (39-66)
Indice de Masse Corporelle	85	23.0 (20.5-25.5)
Au moins une maladie extra-hépatique associée à la MVPS	88	74 (84)
Maladie dysimmunitaire		57 (65)
Infection VIH		3 (3)
Médicaments ou toxiques		12 (13)
Thrombophilie		11 (13)
Génétique		2 (2)
Au moins une cause de maladie hépatique chronique	88	15 (17)
Consommation excessive d'alcool		10 (13)
Syndrome métabolique et/ou diabète de type II		11 (13)
Anticorps anti-VHC positif		4 (5)
Antécédent d'ascite**		24 (27)
Encéphalopathie hépatique	88	1 (1)
Traitements	88	
Anticoagulants		15 (17)
Diurétiques		20 (23)
Béta-bloquants		36 (41)

DONNÉES ENDOSCOPIQUES

Antécédent d'hémorragie digestive par hypertension portale	88	19 (22)
Varices œsophagiennes £	80	
Absentes		32 (46)
Petites		12 (17)
Moyenne, large ou ligaturée		36 (41)
Varices gastriques £	70	10 (15)
Varices à risque de saignement \$	73	43 (59)

DONNÉES HÉMODYNAMIQUES

GPVH (mmHg)	76	7 (4-10)
-------------	----	----------

DONNÉES D'IMAGERIE

	84	
Collatérales porto-systémiques	80	51 (64)
Taille de rate, cm**	80	15.2 (13.4-18.0)
Thrombose porte partielle	84	9 (11)

DONNÉES BIOLOGIQUES

	90	
Hémoglobine, g/dL		12.2 (10.4-13.7)
Leucocytes, x10 ⁹ /L		4.2 (3.0-6.2)
Plaquettes, x10 ⁹ /L		110 (71-165)
Taux de Prothrombine (%)		92 (71-103)
ASAT, UI/L		37 (25-54)
ALAT, UI/L		31 (20-50)
PAL, UI/L		100 (72-173)
GGT IU/L		85 (33-147)
Bilirubinémie, µmol/L		14 (8-23)
Créatininémie, µmol/L		74 (60-89)
Albuminémie, g/L		37 (33-39)
Score MELD		8 (6-11)

Les données sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile) ou de valeur absolue (pourcentage).

Abréviations : ALAT, alanine aminotransferase; ASAT, Aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transpeptidase; GPVH, gradient de pression veineuse hépatique; MELD, Model for End-Stage Liver diseases; MVPS, maladie vasculaire porto-sinusoïdale ; PAL, phosphatase alcaline ; UI, unité internationale; VIH, virus de l'immunodéficience humaine.

La consommation excessive d'alcool était définie selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (plus de 14 verres par semaine pour une femme et plus de 21 verres par semaine pour un homme)

* L'antécédent d'ascite était défini comme la présence d'une ascite radiologique ou d'une ascite contrôlée sous diurétiques soit avant la biopsie hépatique (n=10) soit au moment de la biopsie hépatique (n=14)

\$ Les varices à risque de saignement étaient définies comme des varices de moyenne ou grande taille ou de petites varices avec signe rouge, un antécédent de rupture de varices ou un antécédent de ligature élastique de varices.

£ L'endoscopie haute était réalisée dans l'année précédant/suivant la biopsie hépatique chez 70/88 patients atteints de MVPS.

**6/88 patients avaient un antécédent de splénectomie

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des patients inclus, entre les patients atteints de MVPS et ceux atteints de cirrhose

Paramètres	MVPS (N=88)	Cirrhose alcoolique (N=117)	Valeur p <i>Alcool vs. MVPS</i>	Cirrhose virale C (N=110)	Valeur p <i>VHC vs. MVPS</i>
Âge, années	56 (39-66)	57 (50-63)	0.38	53 (46-62)	0.69
Sexe masculin	46 (52)	83 (71)	0.006	67 (61)	0.22
Indice de Masse Corporelle	23.0 (20.5-25.5)	26.3 (23.5-29.4)	<0.001	25.5 (22.7-28.6)	0.001
Varices œsophagiennes de moyenne ou grande taille *	26 (37)	15 (13)	<0.001	10 (11)	<0.001
Varices à risque de saignement \$	43 (59)	29 (25)	<0.001	24 (22)	0.001
Antécédent d'ascite	25 (28)	41 (35)	0.30	0 (0)	<0.001
Splénomégalie **	66 (77)	47 (48)	<0.001	47 (48)	<0.001
Plaquettes, x10 ⁹ /L	110 (71-165)	129 (91-173)	0.03	110 (87-113)	0.88
Taux de Prothrombine (%)	92 (71-103)	76 (67-90)	<0.001	87 (79-96)	0.35
Bilirubinémie (µmol/L)	14 (8-23)	14 (10-22)	0.45	13 (10-18)	0.98

Abréviations : MVPS, Maladie vasculaire porto-sinusoidale ; VHC, virus de l'hépatite C.

Les comparaisons entre variables quantitatives étaient réalisées avec le test de Mann Whitney.

Les comparaisons entre variables qualitatives étaient réalisées avec le test du Chi-2.

Les valeurs sont exprimées en tant que médiane (écart interquartile) ou valeur absolue (pourcentage).

*Les données concernant la présence de varices œsophagiennes étaient disponibles chez 91/110 patients atteints de cirrhose virale C et chez 113/117 patients atteints de cirrhose alcoolique.

** Les données concernant la taille de rate étaient disponibles chez 78/88 patients atteints de MVPS (6 patients atteints de MVPS avaient un antécédent de splénectomie), chez 98/117 patients ayant une cirrhose alcoolique, et chez 98/110 patients ayant une cirrhose virale C.

\$ Les varices à risque de saignement étaient définies comme des varices de taille moyenne ou grande, ou de petites varices avec signes rouges, un antécédent de rupture de varice œsophagienne ou un antécédent de ligature de varices œsophagiennes ou d'encollage de varice gastrique

Tableau 3. Performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ pour le diagnostic de MVPS avec hypertension portale

	Valeurs des seuils	Patients atteints de MVPS	Patients sans MVPS	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Patients bien classés (n)	Précision diagnostique (%)
<i>MVPS(n=88) vs. cirrhose alcoolique (n=117)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	55	4	63	97	93	77	168	82
	Seuil d'exclusion >20 kPa	6	90	93	77	75	94	172	84
<i>MVPS(n=88) vs. cirrhose virale C (n=110)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	55	5	63	95	92	75	160	81
	Seuil d'exclusion >20 kPa	6	53	93	48	59	90	135	68

Abréviations: kPa, kilopascals; VPN, valeur prédictive négative; VPP, valeur prédictive positive; MVPS : maladie vasculaire porto-sinusoïdale; Se, sensibilité ; Sp, Spécificité

Tableau 4. Caractéristiques des 9 patients atteints de cirrhose avec une élasticité hépatique <10 kPa

Numéro du patient	Âge, années	Etiologie de cirrhose	Elasticité hépatique (IQR), kPa	Délai entre le FS et la biopsie hépatique	Histologie hépatique	Évènements cliniques entre la biopsie hépatique et la mesure d'élasticité hépatique	Signes spécifiques d'hypertension portale	Signes non spécifiques d'hypertension portale
CIRRAL10 7	37	Alcool	6.3 (0.6)	13 mois après la biopsie hépatique	>30 mm longueur Cirrhose et hépatite alcoolique	Diminution de la consommation alcoolique (de 200 g à 20 g par jour)	Varices oesophagiennes de petite taille	Antécédent d'ascite Splénomégalie
CIRRAL12 4	26	Alcool	4.8 (1.4)	2 mois après la biopsie hépatique	Non disponible	Sevrage en alcool	Varices oesophagiennes de petite taille	Aucun
CIRRAL16 6	59	Alcool	7.6 (1.3)	28 mois après la biopsie hépatique	Petit fragment (<10 mm de long) Cirrhose probable Hépatite alcoolique	Ascite lors de la ponction biopsie hépatique Sevrage en alcool	Varices oesophagiennes de petite taille	Antécédent d'ascite
CIRRAL17 3	48	Alcool	6.0 (1.1)	3 mois après la biopsie hépatique	Petit fragment (<10 mm de long) Cirrhose micronodulaire	Sevrage en alcool	Varices oesophagiennes de petite taille	

CirVir211	55	VHC	7.6 (0.4)	3 mois après la biopsie hépatique	Non disponible *	Aucun	Non disponible	Thrombopénie (121 x10 ⁹ /L)
CirVir595	46	VHC	8.6 (1.4)	4 mois après la biopsie hépatique	Petit fragment (<10 mm de long) Septa fibreux	Aucun	Aucun	Splénomégalie
CirVir604	56	VHC	7.1 (1.1)	35 mois après la biopsie hépatique	32 mm de long Fibrose extensive mais septa fibreux fins	Aucun	Aucun	Thrombopénie (144 x10 ⁹ /L)
CirVir658	67	VHC	8.8 (0.3)	14 mois après la biopsie hépatique	32 mm de long Cirrhose (certaine)	Aucun	Aucun	Splénomégalie
CirVir743	46	VHC	5.3 (0.8)	12 mois après la biopsie hépatique	Fragmentée Septa fibreux	Aucun	Varices oesophagiennes de petite taille	Splénomégalie

Abréviations: IQR, interquartile range; kPa, kilopascals; FS, mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan; VHC, Virus de l'hépatite C

* Bien que nous ayons contacté les centres dans lesquels les patients ont été inclus, il n'a pas été possible d'obtenir les compte-rendus anatomopathologiques ou de relire l'histologie.

Tableau 5. Caractéristiques des 6 patients avec MVPS et élasticité hépatique > 20 kPa

Numéro du patient	Elasticité hépatique (IQR), kPa	Age (années)	Histologie hépatique	Presence of a cause for cirrhosis	Maladie connue comme associée à la MVPS	Signes spécifiques d'hypertension portale	Signes non spécifiques d'hypertension portale
3	32.0 (5.4)	51	Hyperplasie nodulaire régénérative Syndrome d'obstruction sinusoïdale Dilatation sinusoïdale sévère Inflammation lobulaire sévère	Non	Déficit immunitaire commun variable	Non	Antécédent d'ascite
8	20.0 (0.8)	59	Veinopathie portale oblitérante Fibrose portale Dilatation sinusoïdale peu marquée	Hépatite C traitée	Syndrome myéloprolifératif	Antécédent d'hémorragie digestive par hypertension portale	Thrombopénie ($94 \times 10^9/L$) Splénomégalie
19	67.8 (5.6)	46	Hernie des veinules portales	Consommation excessive d'alcool sevrée Hépatite C traitée	Non	Varices oesophagiennes de grande taille	Thrombopénie ($87 \times 10^9/L$) Splénomégalie
25	40.3 (8.1)	69	Veinopathie portale oblitérante Dilatation sinusoïdale peu marquée	Syndrome métabolique	Antécédent de transplantation rénale	Varices oesophagiennes de grande taille	Thrombopénie ($85 \times 10^9/L$) Splénomégalie Ascite radiologique

			Fibrose périsinusoïdale peu marquée				
63	54.6 (10.7)	63	Veinopathie portale oblitérante Fibrose portale Dilatation sinusoïdale sévère Fibrose périsinusoïdale peu marquée	Consommation excessive d'alcool non sevrée	Infection VIH	Aucun	Thrombopénie (106 x10 ⁹ /L) Ascite radiologique
96	24.0 (2.1)	38	Veinopathie portale oblitérante Fibrose portale Dilatation sinusoïdale peu marquée	Hépatite B traitée	Aucun	Antécédent d'hémorragie digestive par hypertension portale	Thrombopénie (134 x10 ⁹ /L) Splénomégalie Ascite contrôlée sous diurétiques

Abréviations : IQR, Inter-Quartile Range ; VIH, Virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 6. Performance des critères de Baveno VI et de Baveno VI étendus pour le diagnostic de varices à risque parmi 45 patients atteints de MVPS avec hypertension portale

	Endoscopies évitées (n = 45)	Varices à risque manquées / total des patients	Varices à risque manquées / Varices à risque totales
Critères de Baveno VI Plaquettes >150 x 10⁹/L et FS < 20 kPa	16/45 (36%)	5 / 45 (11%)	5/17 (29%)
Critères de Baveno VI étendus Plaquettes >110 x 10⁹/L et FS <25 kPa	26/45 (58%)	8/45 (18%)	8/17 (47%)

Les patients ayant un antécédent d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou de ligature de varices ont été exclus.

Les patients ont été inclus dans cette analyse si le délai entre la mesure d'élasticité hépatique et l'endoscopie haute était de moins d'un an.

.

Abréviations : kPa, kilopascals ; FS, élasticité hépatique mesurée par FibroScan™

Tableau annexe 1. Performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ pour le diagnostic de MVPS chez 247 patients présentant des signes d'hypertension portale et ayant eu un FibroScan™ dans l'année précédant ou suivant la biopsie hépatique

	Valeurs des seuils	Patients atteints de MVPS	Patients sans MVPS	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Patients bien classés (n)	Précision diagnostique (%)
<i>MVPS (n=76) vs. cirrhose alcoolique (n=84)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	48	2	63	98	96	75	130	81
	Seuil d'exclusion >20 kPa	4	66	95	79	80	94	138	86
<i>MVPS (n=76) vs. cirrhose virale C (n=87)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	48	4	63	97	94	75	132	81
	Seuil d'exclusion >20 kPa	4	37	95	57	59	90	109	67

Abréviations : kPa, kilopascals; VPN, valeur prédictive négative; VPP, valeur prédictive positive; MVPS : maladie vasculaire porto-sinusoïdale; Se, sensibilité ; Sp, Spécificité

Tableau annexe 2. Performance diagnostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ pour le diagnostic des patients atteints de MVPS avec hypertension portale n'ayant pas cause de cirrhose.

	Valeurs des seuils	Patients atteints de MVPS	Patients sans MVPS	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Patients bien classés (n)	Précision diagnostique (%)
<i>MVPS (n=70) vs. cirrhose alcoolique (n=117)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	46	4	66	97	92	82	159	85
	Seuil d'exclusion >20 kPa	1	113	98	77	72	99	159	85
<i>PSVD (n=70) vs. cirrhose virale C (n=110)</i>	Seuil de diagnostic <10 kPa	46	5	66	95	90	81	149	84
	Seuil d'exclusion >20 kPa	1	53	99	48	55	98	122	68

Abréviations : kPa, kilopascals; VPN, valeur prédictive négative; VPP, valeur prédictive positive; MVPS : maladie vasculaire porto-sinusoïdale; Se, sensibilité ; Sp, Spécificité

Liver stiffness by transient elastography to detect porto-sinusoidal vascular disease in patients with portal hypertension

Abstract :

Background and aims: Portosinusoidal vascular liver disease (PSVD) is a rare cause of intrahepatic portal hypertension. PSVD is still often misdiagnosed as cirrhosis, emphasizing the need to improve PSVD diagnosis strategies. Data on liver stiffness measurement (LSM) in PSVD are limited. The aims of this study were to evaluate the accuracy (a) of LSM, using transient elastography, to discriminate PSVD from cirrhosis in patients with signs of portal hypertension, (b) of Baveno VI criteria to rule-out varices needing treatment in patients with PSVD.

Methods: This retrospective study included patients with PSVD, according to VALDIG criteria, and compared them with patients with compensated, histologically proven, cirrhosis, related to alcohol or hepatitis C virus infection. All patients with PSVD or cirrhosis had signs of portal hypertension and had reliable LSM.

Results: The 88 patients with PSVD had lower LSM than the 117 patients with alcohol-related and the 110 patients with HCV-related cirrhosis (median LSM: 8.2 vs. 33.8 vs. 18.2 kPa, respectively; $p < 0.001$ for both comparisons). LSM < 10 kPa was able to diagnose PSVD when compared with alcoholic or viral cirrhosis with a specificity of 97% and 95%, respectively. LSM > 20 kPa was able to rule-out PSVD with a specificity of 93% when compared to alcoholic or viral cirrhosis. In patients with PSVD, Baveno VI criteria would potentially spare 36% of endoscopies, but with an unacceptable risk of missing varices needing treatment of 29%.

Conclusion: In patients with signs of portal hypertension, LSM < 10 kPa strongly suggests PSVD as the cause of portal hypertension. Baveno VI criteria should not be applied to patients with PSVD.

Keywords : Fibroscan, transient elastography, non cirrhotic portal hypertension, esophageal varices, idiopathic portal hypertension

Intérêt de l'élasticité hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan™) pour le diagnostic non invasif de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale

Résumé :

Introduction : La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une cause rare d'hypertension portale. L'élasticité hépatique est plus basse en cas de MVPS qu'en cas de cirrhose, mais sans qu'un seuil permettant de discriminer les deux entités ait été établi.

L'objectif de ce travail était d'étudier les performances diagnostiques de l'élasticité hépatique pour discriminer les malades atteints de MVPS des malades atteints de cirrhose, en cas de signes d'hypertension portale.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus 2 groupes de malades avec signes d'hypertension portale : (a) les malades ayant une MVPS prouvée histologiquement (critères de qualité de VALDIG satisfaits) entre 2011 et 2019 dans 2 centres tertiaires (Hôpital Beaujon, Clichy et Hôpitaux de Genève, Suisse) ; (b) les malades avec cirrhose alcoolique ou virale C compensée des cohortes multicentriques françaises CIRRAL et CIRVIR. Dans les 2 groupes, les malades étaient inclus si un FibroScan™ hépatique était effectué dans les 3 ans avant ou après la biopsie du foie.

Résultats : Les 88 malades avec MVPS avaient une élasticité hépatique significativement plus basse [8.2 (6.2-12.7) kPa] que les 117 patients avec une cirrhose alcoolique [33.8 (21.3-62.7) kPa] et que les 110 patients avec une cirrhose virale C [18.2 (13.9-26.7) kPa] ($p < 0.001$ pour les deux groupes). Une élasticité hépatique < 10 kPa permettait de suspecter fortement une MVPS comparativement à une cirrhose alcoolique ou virale C avec une spécificité de respectivement 97% et 95%. Une élasticité hépatique > 20 kPa permettait de fortement écarter une MVPS comparativement à une cirrhose alcoolique et virale C avec une spécificité de respectivement 93% et 93%. Chez les patients atteints de MVPS, les critères de Baveno VI permettaient d'éviter 36% des endoscopies hautes, au prix d'un risque inacceptable de manquer des varices à risques de saignement de 29%.

Conclusion : Chez les malades ayant des signes d'hypertension portale, une élasticité hépatique mesurée par FibroScan™ inférieure à 10 kPa permet de fortement suspecter une MVPS, particulièrement en l'absence de cause de cirrhose. Les critères de Baveno VI ne sont pas applicables dans la MVPS.

Mots clés :

Fibroscan, maladie vasculaire porto-sinusoïdale, hypertension portale, varices œsophagiennes, élasticité hépatique