



HAL
open science

Syndrome hépato-pulmonaire au cours des maladies porto-sinusoidales : prévalence, facteurs associés, et évolution

Ylang Spaes

► **To cite this version:**

Ylang Spaes. Syndrome hépato-pulmonaire au cours des maladies porto-sinusoidales : prévalence, facteurs associés, et évolution. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04217214

HAL Id: dumas-04217214

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04217214v1>

Submitted on 25 Sep 2023

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.



UFR DE SANTÉ ROUEN NORMANDIE

ANNÉE 2023

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2023, à Rouen

Par

Ylang SPAES

Née le 11 juin 1994 à Paris

Syndrome hépato-pulmonaire au cours des maladies porto-sinusoïdales : prévalence, facteurs associés, et évolution.

JURY

Président du jury : Pr Guillaume SAVOYE (PU-PH), Hépato-gastroentérologue

Directeurs de thèse : Pr Pierre-Emmanuel RAUTOU (PU-PH), Hépato-gastroentérologue

Dr Sabrina SIDALI (CCA), Hépato-gastroentérologue

Membres du jury : Dr Odile GORIA (PH), Hépato-gastroentérologue

Dr Élise ARTAUD-MACARI (PH), Pneumologue

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

<p>I – MÉDECINE</p>

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** - HCN - Cardiologie

Mme Gisèle **APTER** - Havre - Pédopsychiatrie

Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** - HCN - Chirurgie plastique

Mr Jean-Marc **BASTE** - HCN - Chirurgie Thoracique

Mr Fabrice **BAUER** - HCN - Cardiologie

Mme Soumeya **BEKRI** - HCN - Biochimie et biologie moléculaire

Mr Ygal **BENHAMOU** - HCN - Médecine interne

Mr Jacques **BENICHOU** - HCN - Bio statistiques et informatique médicale

Mr Emmanuel **BESNIER** - HCN - Anesthésiologie - Réanimation

Mr Olivier **BOYER** - UFR - Immunologie

Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** - HCN - Chirurgie Digestive

Mme Sophie **CANDON** - HCN - Immunologie

Mr François **CARON** - HCN - Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** - HCN - Médecine interne (gériatrie)

Mr Florian **CLATOT** - CB - Cancérologie - Radiothérapie

Mr Moïse **COEFFIER** - HCN - Nutrition

Mr Vincent **COMPERE** - HCN - Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas **CORNU** - HCN - Urologie

Mr Antoine **CUVELIER** - HB - Pneumologie

Mr Jean-Nicolas **DACHER** - HCN - Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI** - HCN - Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE** - HCN - Nutrition

Mr Stéphane **DERREY** - HCN - Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE** - CHB - Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET** (*disponibilité*) - HCN - Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET** - SJ - Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** - CHB - Radiothérapie

Mr Frank **DUJARDIN** - HCN - Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** - HCN - Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Éric **DURAND** - HCN - Cardiologie

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** - HCN - Cardiologie

Mr Manuel **ETIENNE** - HCN - Maladies infectieuses et tropicales

Mr Jean François **GEHANNO** - HCN - Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel **GERARDIN** - HCN - Imagerie médicale

Mme Priscille **GERARDIN** - HCN - Pédiopsychiatrie

Mr Guillaume **GOURCEROL** - HCN - Physiologie

Mr Dominique **GUERROT** - HCN - Néphrologie

Mme Julie **GUEUDRY** - HCN - Ophtalmologie

Mr Olivier **GUILLIN** - HCN - Psychiatrie Adultes

Mr Florian **GUISIER** - HCN - Pneumologie

Mr Claude **HOUDAYER** - HCN - Génétique

Mr Fabrice **JARDIN** - CHB - Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY** - HCN - Médecine d'urgence

Mr Pascal **JOLY** - HCN - Dermato - Vénérologie

Mme Bouchra **LAMIA** - Havre - Pneumologie

Mr Vincent **LAUDENBACH** - HCN - Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Hervé **LEFEBVRE** - HB - Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE** - HCN - Rhumatologie

Mme Anne-Marie **LEROI** - HCN - Physiologie

Mr Hervé **LEVESQUE** - HCN - Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** - HCN - Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER** - HCN - Chirurgie cardiaque

Mr David **MALTETE** - HCN - Neurologie

Mr Christophe **MARGUET** - HCN - Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE** - HCN - Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE** - HCN - Oto-rhino-laryngologie

Mr Stéphane **MARRET** - HCN - Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE** (*disponibilité*) - HCN - Épidémiologie

Mr Pierre **MICHEL** - HCN - Hépto-gastro-entérologie

Mr Benoit **MISSET** (*détachement*) - HCN - Réanimation Médicale

Mr Marc **MURAINÉ** - HCN - Ophtalmologie

Mr Gaël **NICOLAS** - UFR - Génétique

Mr Christian **PFISTER** - HCN - Urologie

Mr Jean-Christophe **PLANTIER** - HCN - Bactériologie - Virologie

Mr Didier **PLISSONNIER** - HCN - Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST** - HCN - Endocrinologie

Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*) - HCN - Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Vincent **RICHARD** - UFR - Pharmacologie

Mme Nathalie **RIVES** - HCN - Biologie du développement et de la reproduction

Mr Horace **ROMAN** (*détachement*) - HCN - Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe **SABOURIN** - HCN - Anatomie - Pathologie

Mr Mathieu **SALAUN** - HCN - Pneumologie

Mr Guillaume **SAVOYE** - HCN - Hépto-gastro-entérologie

Mme Céline **SAVOYE-COLLET** - HCN - Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** - HCN - Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ** - HCN - Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE** - HCN - Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION** - HCN - Réanimation médicale
Mr Luc **THIBERVILLE** - HCN - Pneumologie
Mr Sébastien - CB - Radiothérapie
Mr Gilles **TOURNEL** - HCN - Médecine Légale
Mr Olivier **TROST** - HCN - Anatomie - Chirurgie Maxillo - Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH** - HCN - Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER** - HCN - Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA** - CHB - Biophysique et traitement de l'image
Mr Éric **VERIN** - Les Herbiers - Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Éric **VERSPYCK** - HCN - Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ** - HCN - Rhumatologie
Mr David **WALLON** - HCN - Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER** - HCN - Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH** - HCN - Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT** - HCN - Virologie
Mr Kévin **ALEXANDRE** - HCN - Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** - HCN - Bactériologie - Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** - HCN - Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET** - HCN - Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** - HCN - Pédiatrie
Mr Damien **COSTA** - HCN - Parasitologie
Mr Pierre **DECAZES** - CB - Médecine Nucléaire
Mr Maxime **FONTANILLES** - GHH - Oncologie Médicale
Mr Vianney **GILARD** - HCN - Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT** - UFR - Immunologie

Mr Joël **LADNER** - HCN - Épidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste **LATOCHE** - UFR - Biologie cellulaire

Mr Florent **MARGUET** - HCN - Histologie

Mme Chloé **MELCHIOR** - HCN - Hépatogastro-entérologie

Mr Sébastien **MIRANDA** - HCN - Médecine Vasculaire

Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) - HCN - Virologie

Mme Muriel **QUILLARD** - HCN - Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia **ROLLIN** - HCN - Médecine du Travail

Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** - HCN - Génétique

Mr Abdellah **TEBANI** - HCN - Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** - HCN - Anatomie

Mr Julien **WILS** - HCN - Pharmacologie

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie **MARIE** - UFR - Communication

Mr Thierry **WABLE** - UFR - Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** - UFR - Anglais

Mme Cécile **POTTIER-LE GUELLEC** - UFR - Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH) - Pharmacologie

Mr Thierry **BESSON** - Chimie Thérapeutique

Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) - Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS** - Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** - Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** - Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) - Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) - Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL** - Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) - Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) - Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** - Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE** - Chimie analytique

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Margueritta **AL ZALLOUHA**- Toxicologie
Mme Cécile **BARBOT** - Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE** - Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS** - Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** - Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)** (MCU-PH) - Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON** - Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** - Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE** - Biochimie
Mme Sandrine **DAHYOT** - Bactériologie
Mme Nathalie **DOURMAP** - Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC** - Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) - Parasitologie
Mme Nejla **EL GHARBI-HAMZA** - Chimie analytique
Mr Chervin **HASSEL** - Virologie
Mme Maryline **LECOINTRE** - Physiologie
Mme Hong **LU** - Biologie
Mme Marine **MALLETER** - Biologie Cellulaire
Mr Jérémie **MARTINET** (MCU-PH) - Immunologie
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBÉ** - Parasitologie

Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT** - Chimie analytique

Mr Mohamed **SKIBA** - Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA** - Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** - Pharmacie officinale

Mme Caroline **BERTOUX** - Pharmacie officinale

Mr Damien **SALAUZE** - Pharmacie industrielle

PAU-PH

Mr Mikaël **DAOUPHARS** - Pharmacie

Mr Pierre **BOHN** - Radiopharmacie

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde **GUERIN** - Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mr Éric **BARAT** - Pharmacie

Mr Guillaume **FEUGRAY** - Biochimie Générale

Mr Henri **GONDÉ** - Pharmacie

Mr Paul **BILLOIR** - Hématologie

Mr Romain **LEGUILLON** - Pharmacie

Mr Thomas **DUFLOT** - Pharmacologie

Mme Alice **MOISAN** - Virologie

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma **EZZINE** - Pharmacologie

Mr Abdelmounaim **MOUHAJIR** - Informatique Bio-informatique

Mr Olivier **PERRUCHON** - Pharmacognosie

Mr Maxime **GRAND** - Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** - Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** - Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** - Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON** - Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** - Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS** - Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** - Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** - Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC** - Parasitologie

Mme Christelle **MONTEIL** - Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** - Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA** - Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** - Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** - Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** - Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) - UFR - Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS À MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Pascal **BOULET** - UFR - Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** - UFR - Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** - UFR - Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** - UFR - Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** - UFR - Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** - UFR - Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIÉ À MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mr Julien **BOUDIER** - UFR - Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** - UFR - Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** - UFR - Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** - UFR - Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** - UFR - Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) - Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) - Génie Informatique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) - Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mr Jonathan **BRETON** (med) - Nutrition

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) - Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) - Neurosciences (Néovasc)

Mr Sylvain **FRAINEAU** (med) - Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) - Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mme Rachel **LETELLIER** (med) - Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) - Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** - Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO** - Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) - Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** - Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) - Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Roue

Table des matières

<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	<u>14</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>15</u>
I. MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE.....	15
1. DEFINITION	15
2. DIAGNOSTIC.....	16
3. MVPS ET ASSOCIATIONS ETIOLOGIQUES.....	19
4. HISTOIRE NATURELLE ET COMPLICATIONS.....	21
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE.....	22
II. LE SYNDROME HEPATO-PULMONAIRE	23
1. DEFINITION	23
2. DIAGNOSTIC.....	24
3. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	29
4. HISTOIRE NATURELLE.....	30
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	30
III. LE SYNDROME HEPATO-PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MVPS.....	31
<u>ARTICLE DE THÈSE</u>	<u>32</u>
<u>RÉFÉRENCES.....</u>	<u>40</u>
<u>RÉSUMÉ</u>	<u>69</u>

Table des tableaux et figures de l'introduction de thèse

Figure 1. Cathétérisme hépatique et mesure du gradient de pression veineuse hépatique	19
Figure 2. Définition du SHP. Raevens S <i>et al.</i>, JHEP reports (2022)	24
Figure 3. Échographie cardiaque de contraste. Suk KT <i>et al.</i>, Digestive Diseases and Sciences. .	26
Tableau 1. Critères diagnostiques de MVPS.....	15
Tableau 2. Associations étiologiques aux MVPS.....	20

Liste des abréviations

BDL : Bile duct ligation
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CO : Monoxyde de carbone
DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DVIP : Dilatations vasculaires intrapulmonaires
ET-1 : Endothéline 1
ETT : Échographie cardiaque transthoracique
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
g-GT : Gamma-glutamyl Transpeptidase
GPVH : Gradient de pression veineuse hépatique
HNR : Hyperplasie nodulaire régénérative
HTP : Hypertension portale
ICAM3 : Intercellular adhesion molecule 3
JAK2 : Janus kinase 2
MELD : Model for End stage Liver Disease
MVPS : Maladie vasculaire porto-sinusoïdale
NO : Monoxyde d'azote
P(A-a)O₂ : Gradient alvéolo-artériel en oxygène
PaCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone
PaO₂ : Pression partielle en oxygène
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne
SHP : Syndrome hépto-pulmonaire
SOS : Syndrome d'obstruction sinusoïdale
SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène
TH : Transplantation hépatique
TIPS : Prothèse de dérivation porto-cave par voie transjugulaire
TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha
VALDIG : Vascular Liver Disease Interest Group
VCAM1 : Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficiência humaine
VPO : Veinopathie portale oblitérante
VWF : Facteur de Von Willebrand

Introduction

I. Maladie vasculaire porto-sinusoïdale

1. Définition

Le terme de maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS), défini en 2019 par le groupe VALDIG (Vascular Liver Disease Interest Group) (1), regroupe diverses pathologies caractérisées par une atteinte des petits vaisseaux hépatiques (des veinules portes et/ou des sinusoides), pouvant être responsables d'une hypertension portale (HTP), en l'absence de processus cirrhogène, précédemment nommées d'un point de vue clinique « HTP idiopathique » ou « HTP intrahépatique non cirrhotique » (2).

La MVPS est définie selon le réseau VALDIG par l'une des trois associations suivantes (1,3) **(Tableau 1)** :

- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe spécifique d'HTP ;
- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate et au moins un signe histologique spécifique de MVPS ;
- absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate, et au moins un signe non spécifique d'HTP et au moins un signe histologique non spécifique de MVPS.

Tableau 1. Critères diagnostiques de MVPS.

	Signes d'hypertension portale	Signes histologiques de MVPS
Spécifiques	<ul style="list-style-type: none">- Varices gastro-œsophagiennes ou ectopiques- Hémorragie digestive par HTP- Collatérales porto-systémiques en imagerie	<ul style="list-style-type: none">- Veinopathie portale oblitérante- Hyperplasie nodulaire régénérative- Fibrose/cirrhose septale incomplète
Non spécifiques	<ul style="list-style-type: none">- Ascite- Thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$- Splénomégalie (taille de la rate ≥ 13 cm dans le plus grand axe)	<ul style="list-style-type: none">- Anomalies des espaces portes (multiplication, dilatation artériolaire, vaisseaux péri-portaux, vaisseaux aberrants)- Désorganisation architecturale (distribution irrégulière des espaces portes et des veines centro-lobulaires)- Dilatation sinusoïdale non zonale- Fibrose péri-sinusoïdale légère

Les MVPS se différencient du syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) (aussi appelé maladie veino-occlusive), dont les lésions sont primitivement sinusoidales et s'étendent vers la veine centrolobulaire, essentiellement secondaires à des causes toxiques (en particulier lors de l'exposition à des agents myéloblastiques utilisés au cours du conditionnement de greffe de moelle osseuse ou à des agents chimio-thérapeutiques tels que l'Oxaliplatine). La présentation clinique est aussi distincte, notamment avec une plus grande fréquence de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de SOS (4).

2. Diagnostic

○ Clinico-biologique

Les principaux modes de découvertes de MVPS reposent sur les anomalies inexplicées des tests hépatiques et/ou la mise en évidence d'une HTP sans cirrhose.

Les altérations des tests hépatiques associées aux MVPS sont variées et non spécifiques, le plus souvent représentées par une élévation modérée des transaminases, une élévation des phosphatases alcalines et des g-GT (5,6), avec un taux de prothrombine généralement supérieur à 50 %.

Les signes d'HTP peuvent être spécifiques (varices œsophagiennes, gastriques ou ectopiques, hémorragie digestive par HTP, présence de collatérales porto-systémiques en imagerie) ou non spécifiques (ascite, thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$, splénomégalie) (**Tableau 1**).

Les patients sont majoritairement asymptomatiques au moment du diagnostic. En cas de maladie symptomatique, la manifestation principale est une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes dans 66 % des cas (6).

Une MVPS doit être suspectée en cas d'HTP sans cause évidente d'hépatopathie, en cas d'HTP sans insuffisance hépatique, en cas d'HTP franche avec des mesures d'élasticité hépatique basses (généralement $< 10\ \text{kPa}$), voire en cas d'anomalies inexplicées des enzymes hépatiques même sans HTP.

○ Imagerie

À l'imagerie, certains signes suggèrent une MVPS (7,8) :

- Une surface hépatique lisse chez un malade avec des signes d'HTP ;
- L'absence de dysmorphie hépatique typique de cirrhose, à savoir l'absence de l'association d'une hypertrophie du segment I et d'une atrophie du segment IV, avec à l'inverse une hypertrophie centrale avec une atrophie périphérique et un respect du segment IV ;
- Des anomalies du système veineux portal : thromboses, calcifications, anomalies péri-portales telles que des parois hyperéchogènes en faveur d'une fibrose péri-portale, ou encore un aspect irrégulier des branches portales intrahépatiques ;

Une étude récente a démontré qu'une quantification de la surface nodulaire hépatique inférieure à 2,5 combinée avec un segment IV de taille normale ou élargie, suggère fortement une MVPS chez des malades avec des signes d'HTP (9).

○ Élastographie

Peu d'études ont évalué l'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique et/ou splénique par FibroScan™ ou autres techniques d'élastographie chez les patients atteints de MVPS.

L'élasticité hépatique est généralement plus basse que dans la cirrhose, avec dans deux tiers des cas une valeur d'élasticité hépatique au FibroScan™ inférieure à 10 kPa (10–14). Une élasticité hépatique supérieure à 20 kPa associée à des signes d'HTP permet d'écarter raisonnablement le diagnostic de MVPS avec une excellente valeur prédictive négative (VPN à 97 %), particulièrement en cas de cause de cirrhose évidente. Cependant, il ne s'agit pas d'un résultat suffisant pour éliminer une MVPS, notamment s'il existe un état connu comme associé à la MVPS (11).

Dans une étude publiée en 2013 menée chez 20 patients atteints de MVPS, Furuichi *et al.* ont montré après mesure par élastographie ARFI que la rigidité splénique (3,88 m/sec) était plus élevée que la rigidité hépatique (1,56 m/sec) comparativement aux patients atteints de cirrhose (respectivement 3,18 m/sec et 2,44 m/sec), avec un ratio rigidité splénique/hépatique significativement plus élevé dans le groupe MVPS que dans le groupe cirrhose (2,47 contre 1,3 respectivement, $p < 0,001$), sans corrélation avec le volume de la rate (15).

○ Histologie

Une confrontation des données cliniques et radiologiques avec les résultats anatomopathologiques est nécessaire. L'intérêt de la biopsie hépatique est double dans la MVPS : d'une part d'exclure une cirrhose, et d'autre part d'identifier des signes histologiques de MVPS (**Tableau 1**).

Il s'agit d'un réel enjeu diagnostique pour les anatomopathologistes du fait de la distribution hétérogène des lésions histologiques qui peuvent s'avérer difficiles à interpréter (6,16).

La biopsie hépatique peut être réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire pour confirmer le diagnostic. Une biopsie hépatique est considérée comme valide si elle est peu ou pas fragmentée, mesure plus de 20 mm de long et contient plus de 10 espaces portes, ou bien considérée adéquate par un anatomopathologiste expert (1).

Les lésions histologiques spécifiques de MVPS comprennent (1,17,18) (**Tableau 1**) :

- L'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), définie par une transformation diffuse micronodulaire du parenchyme hépatique sans fibrose entre les nodules ;
- La veinopathie portale oblitérante (VPO), définie par un épaississement de l'intima avec rétrécissement de la lumière des branches portes intrahépatiques de gros, moyen ou petit calibre, en l'absence de cirrhose et de thrombose porte extrahépatique ;

- La sclérose hépato-portale, définie par un épaissement fibreux de la veine porte et de ses branches ;
- La fibrose/cirrhose septale incomplète, définie par une cirrhose macronodulaire avec des septa fins et souvent incomplets, qui délimitent des nodules de grande taille difficilement visibles ;
- La fibrose portale non cirrhotique, définie par des quantités variables de fibrose intrahépatique localisée essentiellement autour des espaces portes.

- Cathétérisme hépatique

Le gradient de pression veineuse hépatique (GPVH) peut être mesuré par cathétérisme hépatique (usuellement via l'opacification de la veine hépatique droite), lors de réalisation de la biopsie hépatique par voie transjugulaire (**Figure 1**). Le GPVH correspond à la différentielle entre les pressions hépatiques en position bloquée (reflet de la pression sinusoidale, par obstruction du flux sanguin via un cathéter à ballonnet) et libre (reflet de la pression de la veine hépatique, mesurée près de la jonction veine hépatique - veine cave inférieure) (**Figure 1**). Une HTP est définie par un gradient ≥ 5 mmHg, et est dite cliniquement significative en cas de gradient ≥ 10 mmHg.

Dans les MVPS, le GPVH est le plus souvent peu élevé et inférieur à 10 mmHg (7 ± 3 mmHg ou $8,3 \pm 4,5$ mmHg), comparativement à la cirrhose ($17 \pm 3,0$ mmHg) ($p \leq 0,001$) (6,10). En raison du bloc pré-sinusoidal dans les MVPS, le GPVH n'est pas corrélé au gradient porto-systémique (19), et s'il est bas (< 10 mmHg) n'élimine pas la présence de varices gastro-œsophagiennes, mais constitue un argument en faveur d'une MVPS en cas de signes d'HTP. Dans une étude de Bissonnette *et al.* chez des patients ayant une HNR associée à des signes d'HTP, 70 % des patients avaient un GPVH inférieur à 10 mmHg suggérant une HTP pré-sinusoidal (confirmée par une pression veineuse portale > 12 mmHg), tandis que 30 % des patients avaient un GPVH > 10 mmHg suggérant une HTP sinusoidal (20). Les deux mécanismes d'HTP (pré-sinusoidal et sinusoidal) peuvent coexister au cours de l'HNR, par obstruction veineuse portale pré-sinusoidal et/ou compression sinusoidal par les nodules de régénération.

Enfin, le cathétérisme hépatique permet de rechercher la présence de voies de dérivation veino-veineuses hépatiques, en raison de leur fréquence au cours des MVPS comparativement à la cirrhose où elles sont rares. De plus, la présence de voies de dérivations veino-veineuses hépatiques sous-estime l'interprétation du GPVH en faussant la mesure de pression de la veine hépatique bloquée (21,22).

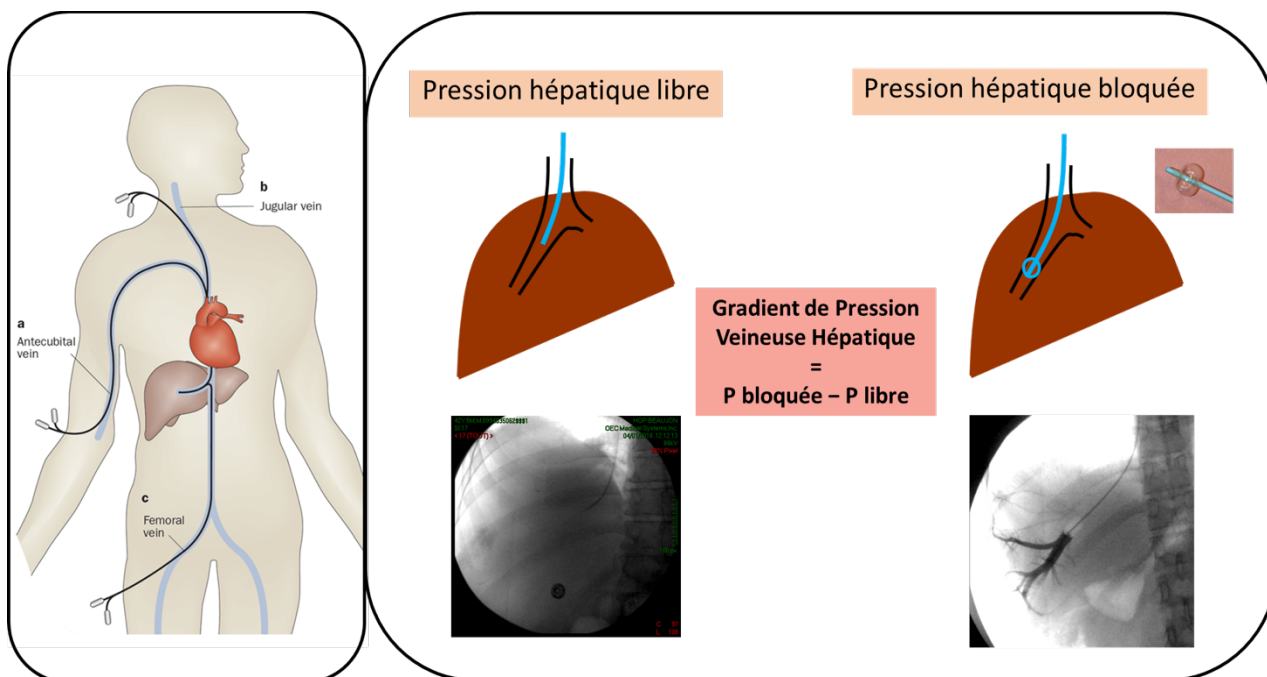


Figure 1. Cathétérisme hépatique et mesure du gradient de pression veineuse hépatique.

3. MVPS et associations étiologiques

De nombreuses affections ont été rapportées comme étant associées aux MVPS (1,6,23–25). Elles sont retrouvées dans environ 50 % des cas (1), et sont résumées dans le **Tableau 2**.

Le bilan diagnostique initial comprend notamment un bilan de thrombose et un bilan d'hépatopathie, ainsi que la recherche d'antécédents familiaux, particulièrement thrombo-emboliques et hépatiques.

Le bilan de thrombose contient au minimum un bilan de thrombophilie avec TP, TCA, plaquettes, fibrinogène, homocystéine, protéine C, protéine S, antithrombine, mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine, anticorps anti-phospholipides (anticoagulants circulants de type lupiques, anticorps anti-cardiolipines, anticorps anti- β 2GP1), mutation JAK2 V617F, anticorps anti-transglutaminase, un dosage de la TSH et des IgM CMV, la mesure de la hauteur de rate et éventuellement la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire.

Le bilan d'hépatopathie contient au minimum les sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des hépatites B et C, un bilan martial et lipidique, le dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, la recherche d'anticorps anti-noyaux et anti-tissus, le dosage pondéral des immunoglobulines, de l' α -1-antitrypsine, de la céruléoplasmine, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi que la recherche d'un surpoids, d'une hypertension artérielle et d'une consommation à risque de boissons alcoolisées.

Tableau 2. Associations étiologiques aux MVPS.

Infections	<ul style="list-style-type: none"> - VIH - Angiocholites à répétition (anastomose bilio-digestive)
Maladies dysimmunitaires ou de système	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit immunitaire commun variable - Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique - Lupus érythémateux systémique - Maladie de Basedow - Polyarthrite rhumatoïde - Syndrome POEMS - Maladie de Wegener - Syndrome de Sharp - Maladie de Biermer - Maladie cœliaque - Antécédent de transplantation d'organe solide - Sarcoïdose
Maladies hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Myélome multiple - Maladie de Waldenström - Syndrome myélodysplasique - Syndrome myéloprolifératif - Maladie de Hodgkin ou de Castleman - Lymphome B marginal - Purpura idiopathique thrombocytopénique
États prothrombotiques	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation du gène du facteur II - Mutation du gène du facteur V - Syndrome des anticorps anti-phospholipides - Déficit en protéine S - Déficit en protéine C - Mutation JAK 2 - Mutation calréticuline
Maladies génétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation des gènes de la maintenance des télomères (<i>TERT, TERC</i>) - Syndrome d'Adams-Oliver - Syndrome de Turner - Mucoviscidose - Formes familiales
Médicaments et toxiques	<ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine - 6-thioguanine - Didanosine - Arsenic - Chimiothérapie à base notamment de sels de platine

La présence de facteurs de risques d'hépatopathie chronique, tels qu'une consommation d'alcool excessive, un syndrome métabolique, ou une hépatite virale chronique B ou C, n'exclut pas le diagnostic de MVPS.

4. Histoire naturelle et complications

Les complications principales des MVPS sont représentées par les complications liées à l'HTP :

- a) les hémorragies digestives attribuées à l'HTP (23), avec la présence de varices de grande taille dans 68 % des cas au diagnostic (contre seulement 17 % chez les patients atteints de cirrhose) et un risque de rupture à 5 ans de 25 % sous prophylaxie (6,26), pouvant aller jusqu'à 50 % en l'absence de prophylaxie adaptée par β -bloquant.
- b) le développement d'une thrombose du système veineux portal, possiblement en raison du ralentissement du flux porte induit par le bloc intrahépatique, touchant environ 30 à 40 % des patients à 5 ans (contre approximativement 8% chez les patients atteints de cirrhose) (6,25,27,28). L'infection par le VIH et la présence d'une hémorragie digestive secondaire à l'HTP au moment du diagnostic de MVPS sont indépendamment associés à un risque plus élevé de développer une thrombose portale au cours de l'évolution (6). En cas de thrombose porte ancienne, responsable d'éventuels remaniements du parenchyme hépatique proche d'une MVPS, il n'est pas possible de déterminer si la MVPS est la cause ou la conséquence de la thrombose porte. Une anticoagulation préventive systématique a été proposée afin de prévenir et de maintenir une perméabilité du système veineux portal, mais reste débattue (6,29–31). Une étude prospective multicentrique française (PHRC « APIS ») évalue actuellement l'efficacité d'une faible dose d'APIXABAN (5 mg/jour) contre placebo sur la survenue ou l'extension d'une thrombose veineuse portale chez les patients atteints de MVPS.
- c) l'ascite n'est pas habituelle, et survient le plus souvent au cours d'événement intercurrent avec une incidence documentée de 26 % pendant un suivi médian de 6,7 ans au cours d'une étude menée chez 69 patients atteints de MVPS (6). Dans cette étude, seulement 3 % des patients développaient une ascite réfractaire au cours du suivi.

L'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire est possible mais peu fréquente. L'encéphalopathie hépatique, principalement causée par la présence de dérivations porto-systémiques de large calibre, est une manifestation rare (25,32) dans les MVPS, et concernait 7 % des patients au cours du suivi dans l'étude de Siramolpiwat *et al.* (6).

Contrairement à la cirrhose, la survenue d'un carcinome hépatocellulaire est anecdotique dans les MVPS (1,6).

L'hypertension porto-pulmonaire est un phénomène rare, peu décrit dans l'évolution des MVPS, avec une fréquence estimée entre 3 et 10 % chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique, non corrélée à la sévérité de la maladie hépatique ou au degré d'HTP (33,34).

Enfin, la prévalence du syndrome hépato-pulmonaire au cours des MVPS pourrait aller jusqu'à 10 % (35), avec un premier cas décrit en 1988 (36). Ce sujet sera développé dans la partie III de l'introduction.

La mortalité est essentiellement liée aux comorbidités plutôt qu'aux complications propres des MVPS, avec une mortalité d'origine non hépatique estimée à 83 % dans une étude menée par Schouten *et al.* (25). Le pronostic des patients atteints de MVPS est nettement meilleur que celui des patients atteints de cirrhose, avec une survie globale en l'absence de transplantation hépatique (TH) estimée à 80 % à 5 ans, et entre 56 % et 82 % à 10 ans (6,25).

5. Prise en charge thérapeutique et surveillance

Dans les formes de MVPS sans HTP, l'évolution n'étant pas connue, une surveillance simple, par biologie, imagerie et endoscopie, peut être proposée, sans rythme consensuel défini, afin de dépister la survenue de signes d'HTP et d'adapter le suivi et la prise en charge.

Dans les formes de MVPS avec HTP, une surveillance radiologique régulière de la perméabilité du système veineux portal est recommandée compte tenu de l'incidence de thromboses, ainsi qu'une surveillance endoscopique similaire à celle indiquée chez les patients atteints de cirrhose, en l'absence d'étude spécifique (12,37,38). Il est à noter qu'une endoscopie digestive haute est indispensable pour le dépistage des varices gastro-œsophagiennes, sans considération des critères de Baveno VI et par extension de Baveno VII compte tenu de la mauvaise performance diagnostique de l'élasticité hépatique combinée au taux de plaquettes pour exclure les varices à risque de rupture chez les patients atteints de MVPS (11).

La mise en place d'un shunt porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) peut être envisagée en cas d'hémorragie digestive sur HTP non contrôlée par les traitements médicaux et endoscopiques. Dans une étude rétrospective multicentrique incluant 41 patients atteints de MVPS ayant bénéficié d'un TIPS pour hémorragie digestive récidivante ou ascite réfractaire, la survie à 5 ans était estimée à 72 %, avec des résultats moins probants en cas d'indication de TIPS pour ascite réfractaire (47 % de décès, $p = 0,04$), d'une créatininémie élevée notamment supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,005$) et/ou en cas de comorbidités significatives (41 % de décès, $p = 0,01$) (19).

En l'absence de contre-indication, la TH est le traitement de choix en cas d'hémorragies digestives récidivantes, d'ascite réfractaire, d'insuffisance hépatocellulaire avancée, ou de syndrome hépato-pulmonaire survenant dans un contexte de cirrhose (26,31).

Néanmoins, les données sur la TH au cours des MVPS sont peu nombreuses. Dans une série française sur 8 patients transplantés en raison d'une VPO compliquée d'une défaillance hépatique progressive, la survie à 3 ans était évaluée à 100 % sans récurrence sur le greffon (41), contre 67 % à 5 ans dans une série brésilienne menée sur 6 patients transplantés pour sclérose hépato-portale (pour hémorragie

digestive, ascite réfractaire, ou encéphalopathie hépatique) avec une récurrence sur greffon de 33,3 % (42), et 73 % à 5 ans dans une série néerlandaise sur 11 patients transplantés pour une HNR avec un taux de récurrence sur le greffon de 9 % (43). Dans une étude récente rétrospective répertoriant 79 patients transplantés hépatiques dans un contexte de MVPS compliquée d'HTP, 58,2 % avaient au moins une affection connue comme associée aux MVPS. Au total, 24 patients (30,4 %) sont décédés après un suivi médian post-greffe de 3,1 ans, avec une probabilité de survie à 5 ans après TH de 68,6 % ; les causes de décès étaient essentiellement d'origine non hépatique (70,8 %), pour la plupart infectieuses (pulmonaires et digestives) ou immunologiques (rejet aigu) (44).

II. Le syndrome hépato-pulmonaire

1. Définition

Le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) se caractérise par une triade associant (45,46) :

- Une maladie du foie, avec ou sans cirrhose ;
- Une anomalie des échanges gazeux avec un défaut d'oxygénation artérielle par altération du gradient alvéolo-artériel en oxygène ($P(A-a)O_2$) liée à une inadéquation ventilation préservée - perfusion augmentée, associée ou non à une hypoxémie, inexpliquée par une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ;
- Des dilatations vasculaires intrapulmonaires (DVIP) au niveau des vaisseaux capillaires, prédominant au niveau des bases pulmonaires.

L'utilisation de la mesure du gradient alvéolo-artériel s'avère plus sensible et plus précoce que la diminution de la pression partielle en oxygène (PaO_2) dans la détection d'une anomalie des échanges gazeux. En effet, la mesure du gradient alvéolo-artériel prend en compte la pression partielle de dioxyde de carbone ($PaCO_2$), via l'évaluation de la différence de concentration en oxygène entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires (47).

La relation entre la maladie hépatique et l'atteinte pulmonaire a été décrite pour la première fois en 1884 par Flückiger, bien que le terme de SHP n'ait été utilisé pour la première fois qu'en 1977 par Kennedy and Kudson (48).

Le SHP est classiquement, et le plus souvent, rapporté chez des patients atteints de cirrhose compliquée d'HTP qu'elle qu'en soit la cause. Au cours de la cirrhose, la prévalence du SHP est estimée entre 4 et 32 % (49,50) et entre 10 et 20 % chez les patients candidats pour une TH (51,52).

Il peut également survenir chez des patients atteints de MVPS (35,36), d'un syndrome de Budd-Chiari (53), d'une insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite chronique sans cirrhose (54-56), ou d'hépatite hypoxique (57).

2. Diagnostic

Le diagnostic de SHP est établi chez un patient atteint d'une maladie hépatique devant l'association (a) d'une altération du $P(A-a)O_2$, associée ou non à une hypoxémie, (b) de DVIP, et (c) de l'absence de pathologie pulmonaire intrinsèque sous-jacente ou d'autres causes en relation avec la maladie hépatique expliquant l'hypoxémie à elles seules (**Figure 2**).

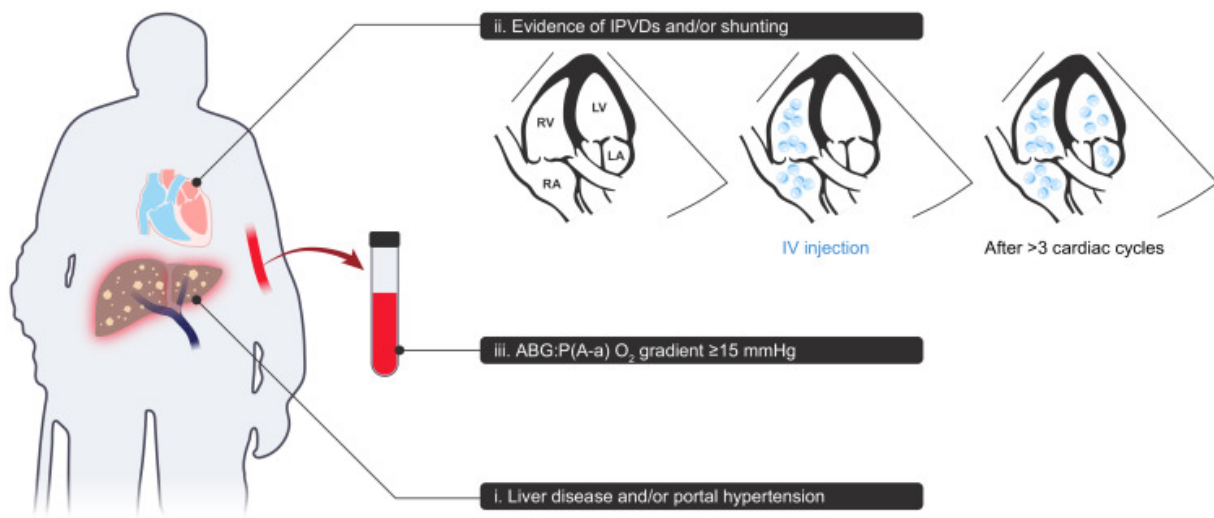


Figure 2. Définition du SHP. D'après Raevens S et al., JHEP reports (2022) (58).

Abréviations : ABG (arterial blood gas), gaz du sang artériel ; IPVD (intrapulmonary vascular dilatations), dilatations vasculaires intrapulmonaires ; $P(A-a)O_2$, gradient alvéolo-artériel.

○ Clinique

Le SHP se manifeste chez environ 50 % des patients par la survenue d'une dyspnée, d'effort et/ou de repos, généralement multifactorielle (aussi favorisée par l'anémie, l'ascite, la fonte musculaire) (59), classiquement sous la forme d'une platypnée définie par une aggravation de l'hypoxémie en position verticale (60).

A l'examen physique, aucun signe clinique n'est spécifique du diagnostic de SHP. Néanmoins, la présence d'angiomes stellaires, d'un hippocratisme digital, voire d'une cyanose, peut suggérer l'existence d'un SHP (61).

○ Anomalies des échanges gazeux

Le SHP est défini (45,61) par une altération des échanges gazeux, marquée par :

- Une augmentation du $P(A-a)O_2 \geq 15$ mmHg en air ambiant chez les patients âgés de moins de 65 ans, et ≥ 20 mmHg chez les patients de 65 ans et plus ;
- Et/ou une $PaO_2 < 80$ mmHg en air ambiant et au niveau de la mer.

Le P(A-a)O₂ est mesuré en air ambiant (FiO₂ à 21%) et au niveau de la mer, par la formule (FiO₂ [P_{atm}-PH₂O] - [PaCO₂ / 0,8]) - PaO₂, P_{atm} représentant la pression atmosphérique, PH₂O la pression alvéolaire en eau.

L'European Respiratory Society Task Force a établi un grade de sévérité du SHP selon le degré d'hypoxémie, associé à l'élévation du P(A-a)O₂ (≥ 15 mmHg), défini comme léger (PaO₂ ≥ 80 mmHg), modéré (60 ≤ PaO₂ < 80 mmHg), sévère (50 ≤ PaO₂ < 60 mmHg), ou très sévère (PaO₂ < 50 mmHg et < 300 mmHg en 100 % de FiO₂), sans corrélation avec la sévérité de la maladie hépatique (45,62–65).

La mesure de la saturation en oxygène par oxymétrie de pouls (SpO₂) est un outil simple, économique, et non invasif, pour le dépistage du SHP (66), avec une bonne corrélation au volume du shunt, sensible pour la détection des formes sévères mais insuffisante pour les formes légères à modérées (67). En effet, dans une étude menée chez 127 patients en attente de TH, la mesure d'une SpO₂ < 96 % avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88 % pour détecter une PaO₂ < 60 mmHg (67).

La réalisation d'un gaz du sang artériel est un examen clé du diagnostic, en position couchée puis verticale (assis ou debout), afin de révéler une éventuelle orthodéoxie dans 25 % des cas, caractérisée par une chute de la PaO₂ ≥ à 5 % ou à 4 mmHg (soit 0,5 kPa) lors du passage de la position couchée à la position verticale, via l'augmentation du shunt pulmonaire en position verticale (68). En effet, en position verticale, le débit sanguin se distribue préférentiellement, par effet de la gravité, aux bases pulmonaires où prédominent les dilatations vasculaires intrapulmonaires, responsable d'un effet shunt aggravant l'hypoxémie.

- Dilatations vasculaires intrapulmonaires

Les DVIP sont associées à un excès de perfusion pour une ventilation donnée, ayant pour conséquence une altération de la diffusion-perfusion due à une pénétration incomplète de l'oxygène à travers des vaisseaux dilatés, et à des shunts anatomiques par des communications artérioveineuses directes qui contournent les unités d'échange gazeux.

L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) de contraste (ou ETT avec épreuve de bulles ou échographie aux microbulles) représente l'examen de référence pour la détection des DVIP (69,70) (**Figure 3**). Elle est réalisée en injectant par voie veineuse périphérique du sérum physiologique agité au cours d'une échographie cardiaque transthoracique classique, produisant ainsi des microbulles d'un diamètre de 10 à 15 micromètres visibles en échographie. A l'état normal, après injection, ces microbulles sont visualisées dans le cœur droit, puis ne sont plus visibles ou n'apparaissent dans les cavités gauches qu'après 9 cycles cardiaques, car elles sont retenues dans le lit capillaire pulmonaire (diamètre normal compris entre 8 et 15 µm). En revanche, leur apparition immédiate ou avant une période réfractaire inférieure à 3 cycles cardiaques dans les cavités cardiaques gauches évoque une

communication droite-gauche intracardiaque (tel qu'un foramen ovale perméable), tandis que leur apparition dans le cœur gauche après 3 à 6 cycles cardiaques est en faveur d'anomalies vasculaires intrapulmonaires permettant le passage des microbulles (dilatations vasculaires pulmonaires, shunts artério veineux).

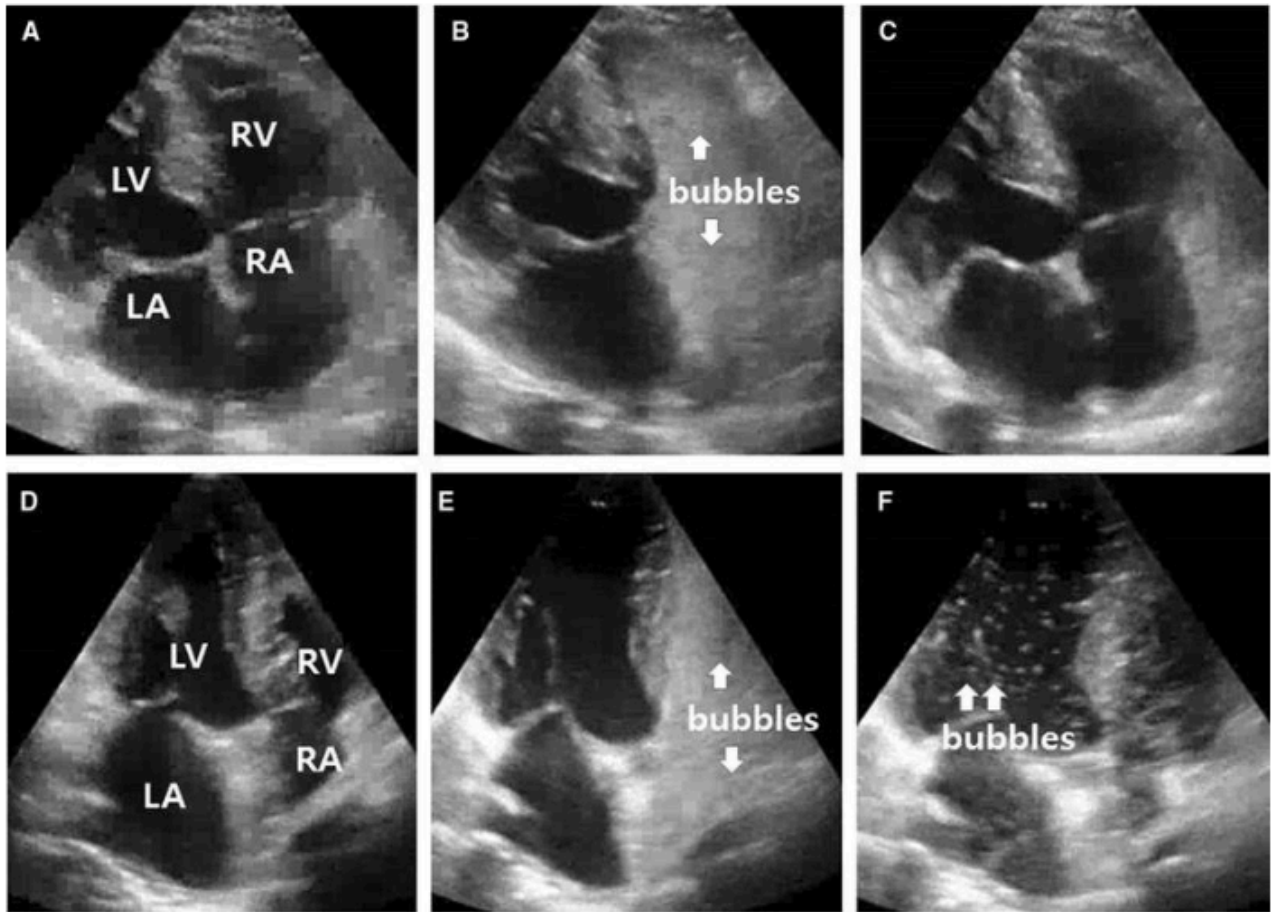


Figure 3. Échographie cardiaque de contraste. D'après Suk KT *et al.*, Digestive Diseases and Sciences (2018) (71).

A-B-C : résultats négatifs. Les microbulles sont visualisées dans l'auricule droit (B), sont retenues dans le lit capillaire pulmonaire, et ainsi ne sont pas visualisées dans le cœur gauche (C).

D-E-F : résultats positifs. En cas de SHP, les microbulles arrivent dans le cœur gauche (F), 3 à 6 cycles après leur passage dans l'auricule droit (E).

Bubbles, bulles ; LA, oreillette gauche ; LV, ventricule gauche ; RA, oreillette droite ; RV, ventricule droit.

Cependant, cette technique ne permet pas la quantification du shunt. Une exploration complémentaire par échographie cardiaque de contraste par voie transoesophagienne permet d'augmenter significativement la sensibilité en détectant les microbulles émanant des veines pulmonaires, mais n'est pas nécessaire en routine, hormis en cas de suspicion forte avec une échographie cardiaque de contraste négative et/ou une discordance entre la scintigraphie de perfusion et l'échographie cardiaque de contraste transthoracique (72).

La scintigraphie de perfusion (ou scintigraphie pulmonaire aux macro agrégats d'albumine marqués au Technétium 99) consiste en l'injection intraveineuse de macro agrégats d'albumine marqués, d'un diamètre d'environ 20 à 50 μm (73,74). En situation physiologique, ces macro agrégats ne traversent pas les capillaires pulmonaires. En revanche, en présence d'un shunt intrapulmonaire, les particules passent dans la circulation systémique par les vaisseaux pulmonaires anormaux, et apparaissent au niveau rénal, splénique et cérébral. Une mesure quantitative de la distribution pulmonaire et cérébrale permet de calculer la fraction cérébrale correspondant aux agrégats passés à travers le système pulmonaire et de quantifier le shunt. Une fraction supérieure à 6 % permet de retenir le diagnostic de shunt droite-gauche, mais ne permet pas de différencier un shunt intracardiaque d'un shunt intrapulmonaire (69). L'estimation du shunt est un bon marqueur de sévérité, avec une valeur pronostique (75,76). En effet, il a été démontré que l'existence d'un shunt élevé ($\geq 20\%$) au cours d'un SHP très sévère est associée à un taux de mortalité plus élevé après TH (76). Cette technique semble néanmoins moins sensible que l'ETT de contraste, notamment en cas d'atteinte légère à modérée (69) et est peu utilisée en routine en première intention. Ainsi, une scintigraphie de perfusion négative pour un shunt intrapulmonaire n'exclut pas le diagnostic de SHP mais pourrait s'avérer utile après une échographie de contraste en faveur d'un shunt intrapulmonaire, en cas de pathologie pulmonaire intrinsèque associée à une hypoxémie, avec, en cas de positivité de la scintigraphie, une preuve de la contribution du SHP à l'hypoxémie.

Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste et la radiographie thoracique peuvent permettre d'éliminer des diagnostics pulmonaires différentiels, mais sont le plus fréquemment non spécifiques, avec dans certains cas un syndrome interstitiel au niveau pulmonaire inférieur pouvant refléter une dilatation de vaisseaux pulmonaires périphériques (77).

L'étude de la fonction pulmonaire par la diffusion en monoxyde de carbone (DLCO), souvent altérée au cours du SHP, s'avère peu spécifique et a peu d'utilité dans le diagnostic de SHP (51,78). En effet, l'abaissement de la DLCO ne semble pas être responsable de l'hypoxémie chez les patients atteints de SHP, avec la persistance d'une DLCO abaissée malgré une normalisation de la PaO_2 et du gradient alvéolo-artériel après TH, possiblement en lien avec un remodelage persistant des anomalies vasculaires pulmonaires (79,80).

L'angiographie pulmonaire n'est pas un outil diagnostique standard en cas de suspicion de SHP, compte tenu de son caractère invasif et de sa sensibilité inférieure à celle de l'échographie cardiaque de contraste. Dans une étude menée par Krowka *et al.* chez 22 patients atteints de SHP ayant eu une angiographie pulmonaire, il a été observé deux types d'anomalies de la vascularisation pulmonaire : des dilatations vasculaires fines et diffuses, minimales ou sévères, situées en périphérie pulmonaire (type 1), et des anomalies vasculaires focales à type de communications artérioveineuses (type 2) (81). Elle garde une utilité uniquement en cas d'hypoxémie sévère associée à une mauvaise réponse à

l'oxygénothérapie (62), afin de rechercher d'éventuelles malformations vasculaires, telles qu'une fistule artérioveineuse, accessibles à une embolisation (82).

○ Marqueurs plasmatiques

Les DVIP découlent possiblement d'une diminution de la clairance ou d'une augmentation de la production hépatique de cytokines circulantes et d'autres médiateurs de croissance vasculaire, tels que l'endothéline 1 (ET-1), le monoxyde d'azote (NO), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), et le monoxyde de carbone (CO), ou d'une sensibilité accrue à ces médiateurs (83–106).

Dans des modèles murins de cirrhose biliaire secondaire par ligature de la voie biliaire principale (BDL), le NO est surexprimé au niveau des microvaisseaux pulmonaires et son inhibition améliore les échanges gazeux (83,84), ce qui n'est pas retrouvé dans les modèles ne développant pas de DVIP (85). Par ailleurs, des taux élevés de NO expiré ont été observés dans un contexte de SHP comparativement à des témoins atteints de cirrhose sans SHP, avec une corrélation aux altérations du gradient alvéolo-artériel en oxygène et une correction après la TH (86).

L'ET-1 est un peptide sécrété par l'endothélium vasculaire, avec un effet vasodilatateur après liaison sur son récepteur ET_B par le biais de l'activation de la NO synthase endothéliale et de la production de NO (87,88). L'augmentation d'expression d'ET-1 et du récepteur ET_B dans les vaisseaux pulmonaires a été spécifiquement mise en évidence dans des modèles de SHP expérimentaux (89) et chez l'homme (90). En effet, dans un essai mené sur 6 patients atteints de cirrhose sévère comparés à 6 témoins sains, il a été montré que l'injection intra-artérielle d'ET-1 entraînait une vasoconstriction chez les témoins sains et une vasodilatation chez les patients atteints de cirrhose, et que cette anomalie se corrigeait après TH (91). Dans des modèles murins de BDL, l'utilisation d'antagonistes du récepteur ET_B ou l'inhibition de son expression ont permis une amélioration du SHP (88,92), ce qui n'a pas été étudié chez l'homme.

La survenue d'endotoxémie est fréquente chez les patients atteints de cirrhose, par translocation digestive et défaut de clairance des endotoxines lié à la dysfonction hépatique (93). Ces endotoxines conduisent à une activation et un recrutement des macrophages dans le réseau vasculaire pulmonaire, responsables d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , entraînant une vasodilatation médiée par le NO au cours du SHP, ce qui n'est pas retrouvé au cours des modèles murins atteints de cirrhose sans SHP (83). L'inhibition du TNF α induit une diminution du shunt intrapulmonaire et une amélioration de l'oxygénation dans les modèles murins de BDL (94).

Le CO, agissant par une voie similaire à celle du NO, joue également un rôle dans les vasodilatations pulmonaires au cours du SHP. En effet, il existe une augmentation du taux de CO chez les patients atteints d'un SHP comparativement aux témoins atteints de cirrhose sans SHP (95), et son inhibition améliore les échanges gazeux et diminue la vasodilatation intrapulmonaire dans un modèle expérimental de SHP publié par Zhang *et al.* (96).

L'angiogenèse intrapulmonaire, contribuant à l'hypoxémie dans le SHP (79,80,97), est reproduite dans les modèles expérimentaux de SHP (98,99). Elle est secondaire à une accumulation anormale de

monocytes et de macrophages activés intrapulmonaires, en lien avec une endotoxémie par translocation digestive, responsable d'une activation de voies de signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A). Le VEGF-A, en se liant à son récepteur VEGFR-2, active plusieurs voies de signalisation favorisant la prolifération et la survie des cellules endothéliales (100,101).

Chez l'homme, d'autres marqueurs plasmatiques ont été documentés comme associés significativement au SHP. Avec des taux circulants plus élevés, l'angiopoïétine 2 et les protéines d'adhésion VCAM1 et ICAM3 pourraient être des biomarqueurs prédictifs de SHP (102,103). Par ailleurs, des polymorphismes de certains gènes impliqués dans la régulation de l'angiogenèse, tels que l'endogline (104) et le facteur de Von Willebrand (VWF) (102,104,105) semblent être associés au SHP. Enfin, les lipopolysaccharides, au stade final de la maladie hépatique, via la libération d'une série de facteurs inflammatoires, pourraient contribuer au développement du SHP (106).

3. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux, en lien avec des causes cardio-respiratoires ou avec la maladie hépatique, comme au cours de la cirrhose où il est décrit dans la littérature entre 18 et 70 % de patients en attente de TH rapportant une dyspnée (107).

Devant une dyspnée, il s'agit en premier lieu de rechercher et d'éliminer les causes cardio-pulmonaires sans lien avec l'hépatopathie sous-jacente (infection pulmonaire, BPCO, insuffisance cardiaque, fibrose pulmonaire...) puis les causes en lien avec la pathologie hépatique, telles qu'un hydrothorax ou une hypertension porto-pulmonaire.

L'hydrothorax correspond à un épanchement pleural généralement abondant (plus de 500 mL), d'un liquide transsudatif, le plus souvent unilatéral à droite, dans un contexte d'ascite réfractaire.

L'hypertension porto-pulmonaire, caractérisée par l'association d'une HTP et d'une hypertension artérielle pulmonaire, peut interférer avec le diagnostic de SHP. Elle se traduit par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP_m) (supérieure à 20 mmHg au repos ou supérieure à 30 mmHg à l'exercice), une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg, et des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 240 dynes.s.cm⁻⁵ (108). L'hypertension porto-pulmonaire est dépistée par la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique et confirmée par un cathétérisme cardiaque droit.

A noter enfin que le syndrome de Rendu-Osler-Weber (également appelé télangiectasie hémorragique héréditaire) et les conséquences des anastomoses cavo-pulmonaires après chirurgie cardiaque peuvent constituer des diagnostics différentiels du SHP avec une hypoxémie sévère en lien avec une dilatation vasculaire pulmonaire le plus souvent locale plus que diffuse.

4. Histoire naturelle

La survie médiane à 5 ans en cas de SHP est estimée à 23 % en l'absence de TH contre 76 % après TH, comparable à la survie à 5 ans des patients sans SHP ayant bénéficié d'une TH. Il n'existe aucune corrélation entre la sévérité du SHP et le degré de dysfonction hépatique (évaluée par le score de Child-Pugh ou par le score MELD) (62,63).

La sévérité de l'hypoxémie semble être directement liée à l'étendue du shunt intrapulmonaire et/ou à l'inadéquation ventilation - perfusion aux stades avancés. Le rôle des communications vasculaires porto-pulmonaires est en revanche marginal (109). Aux stades avancés, la dysfonction hépatique globale et l'élévation du débit cardiaque, responsable d'un temps de transit plus court des hématies avec une faible capacité de diffusion, contribuent à l'aggravation du SHP.

Plus l'hypoxémie pré-TH est sévère, plus la résolution de l'hypoxémie post-TH est longue avec une supplémentation en oxygène prolongée et une morbi-mortalité augmentée dès la période post-opératoire (47,76,110,111).

La récurrence du SHP après TH est directement liée à la récurrence de la maladie hépatique.

5. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe actuellement aucune thérapie médicamenteuse permettant d'améliorer la prise en charge du SHP (112), et seule la TH demeure efficace.

Bien qu'il n'y ait pas de donnée concernant son efficacité, la supplémentation en oxygène à faible débit continu à long terme est un traitement symptomatique du SHP (47,49). Elle doit être instaurée en cas d'hypoxémie sévère au repos ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) ou de désaturation en oxygène induite par l'exercice, compte tenu de l'effet de l'hypoxémie chronique elle-même pouvant contribuer à la mortalité dans le SHP, sans qu'elle semble améliorer pour autant la survie des patients (49).

Les données de plusieurs essais non contrôlés sont peu probants sur l'efficacité des traitements par Almitrine, bleu de Méthylène, Pentoxifylline, Aspirine, antibiotiques, β -bloquants, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, préparation à l'ail, glucocorticoïdes, Cyclophosphamide, Mycophénolate Mofétil, oxyde nitrique inhalé, inhibiteurs d'oxyde nitrique, Somatostatine, ou encore échanges plasmatiques (113,114).

La mise en place d'un TIPS a une utilité limitée compte tenu essentiellement du risque d'exacerbation de l'état circulatoire hyperkinétique en augmentant la vasodilatation pulmonaire et ainsi la sévérité du SHP (115).

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique du SHP et le seul traitement efficace est la TH. La place de la TH dans le SHP a considérablement évolué au fil des ans. Initialement considéré comme une contre-indication absolue à la TH, Laberge et *al.* ont été les premiers à décrire en 1992 chez deux enfants atteints de cirrhose la résolution d'un SHP après TH (116). Les facteurs prédictifs notables de mortalité post-TH sont la PaO₂ préopératoire inférieure à 50 mmHg seule ou en combinaison avec une fraction de shunt d'albumine macro agrégée supérieure à 20% (102).

En raison du pronostic défavorable en l'absence de TH, le diagnostic de SHP associé à une PaO₂ inférieure à 60 mmHg est considéré comme une indication prioritaire à la TH avec une exception au score de MELD depuis 2010, en l'absence d'autre anomalie pouvant contribuer à l'hypoxémie (117–120). Actuellement, une augmentation standard du score de MELD, équivalent à 10 % de mortalité sur la liste d'attente, est accordée tous les 3 mois si la mesure répétée de la PaO₂ reste inférieure à 60 mmHg.

III. Le syndrome hépato-pulmonaire chez les patients atteints de MVPS

La survenue d'un SHP a été décrite au cours des MVPS (35,121). Dans une étude menée par Kaymakoglu et *al.* en 2003 chez 19 patients atteints de MVPS, la prévalence du SHP était de 10,5 % (correspondant à 2 patients) avec une hypoxémie chez un patient ainsi qu'une orthodéoxie et une élévation du gradient alvéolo-artériel pour les deux patients (35). Dans une autre étude publiée en 2000 par Binay et *al.* menée chez 24 patients atteints de MVPS avec signes d'HTP, la prévalence du SHP était de 8,3 % (correspondant à 2 patients) (121). Les patients atteints de SHP avaient une fonction hépatique normale et ne présentaient pas de dyspnée. Les PaO₂ des deux patients atteints étaient de 76 et 68 mmHg en position couchée, de 68 et 63 mmHg en position debout, avec des élévations du gradient alvéolo-artériel à 39,5 et 49,5 mmHg.

Plusieurs études ont démontré la résolution du SHP après TH chez des patients atteints de MVPS (39,40,122,123).

Néanmoins, les caractéristiques du SHP et son évolution au cours des MVPS sont peu décrits dans la littérature, comparativement à la cirrhose.

Compte tenu du peu de donnée disponible concernant le SHP dans le contexte de MVPS, nous avons réalisé cette étude avec comme objectifs principaux (i) de déterminer la prévalence du SHP, (ii) de décrire les facteurs associés à la présence d'un SHP, (iii) et de décrire l'évolution du SHP chez les patients atteints de MVPS.

Original Research Manuscript

Title: Hepatopulmonary syndrome in patients with porto-sinusoidal vascular disease: prevalence, characteristics, risk factors and outcome.

Keys words: Lung; Hypoxemia; Liver; Portal hypertension; Vascular liver disease.

IRB Approval: The study was conducted in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review board (IRB n 2003/21, Paris; France).

Abbreviations: AaPO₂: Alveolar-arterial oxygen gradient; ALK: Alkaline phosphatase; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BMI: Body mass index; CE-TTE: Contrast-enhanced transthoracic echocardiography; CI: Confidence interval; CPP: Committee for the protection of persons concerned; CT-scan: Computed tomography scan; CVID: Common variable immune deficiency; EV: Esophageal varices; FiO₂: Fraction of inspired oxygen; g-GT: Gamma glutamyl transferase; GV: Gastric varices; HB: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C virus; HIV: Human immunodeficiency virus; HPS: Hepatopulmonary syndrome; HR: Hazard ratio; HVPG: Hepatic venous pressure gradient; INR: International normalized ratio; IPVD: Intrapulmonary vascular dilatations in the capillaries; IQR: Interquartile range; LT: Liver transplantation; LTOT: Long-term oxygen therapy; MELD: Model for end stage liver disease; MRI: Magnetic resonance imaging; PaO₂: Partial pressure of arterial oxygen; PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy; PSVD: Porto-sinusoidal vascular disease; Re-LT: Liver retransplantation; TBD: Telomere biology disorder; TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; VALDIG: Vascular liver disease interest group.

Acknowledgements: The authors would like to acknowledge the assistance provided by the French network for vascular liver disease (*Centres de Référence des Maladies Rares* (CRMR) (Referral centers for rare diseases). The authors would also like to acknowledge the contributions of Djalila REZIGUE and Kamal ZEKRINI for patients screening.

Abstract

Background and Aims: Porto-sinusoidal vascular disease (PSVD) is a rare cause of portal hypertension. Data on hepatopulmonary syndrome (HPS) in PSVD are limited. This study aimed to determine the prevalence, associated factors, and evolution of HPS in patients with PSVD.

Methods: Retrospective multicenter observational study of patients with PSVD with portal hypertension in whom CE-TTE was performed.

Results: Out of 196 patients with PSVD who underwent CE-TTE in 17 centers, 14 (7%) had a confirmed diagnosis of HPS. Patients with HPS had more frequently a genetic disorder associated with PSVD (36% vs. 6%, $p = 0.002$). Liver function was less preserved in patients with HPS, since they had a lower prothrombin time (63% vs. 86%, $p = 0.04$), higher serum total bilirubin (37 $\mu\text{mol/L}$ vs. 14 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$), and lower serum albumin (32 g/L vs. 38 g/L, $p < 0.001$). Out of the 14 patients with HPS, 4 underwent LT after a median follow-up of 34 months, because of HPS requiring long-term oxygen therapy for 3 and because of liver failure for one patient. Overall cumulative incidence of death and of liver related events was similar between patients with and without HPS.

Conclusion: The prevalence of HPS in patients with PSVD was 7%. HPS in patients with PSVD is associated with genetic disorders, and especially telomere biology disorders. When applying LT MELD standard exception policy, overall survival of patients with HPS and PSVD is similar to that of patients with PSVD without HPS.

Introduction

Porto-sinusoidal vascular disease (PSVD) encompasses a heterogeneous group of rare liver diseases characterized by abnormalities of the small intrahepatic vessels in the absence of cirrhosis (1,124). PSVD has been associated with various conditions, including thrombophilia, hematologic malignancies, human immunodeficiency virus infection (HIV), genetic, and immunological disorders (1,6,23–25). The main complications of PSVD are portal venous thrombosis (6,25,27,28) and gastrointestinal bleeding related to portal hypertension (6,23,25). Development of hepatic encephalopathy (6,25) and refractory ascites (6,25) are uncommon, and hepatocellular carcinoma (1) exceptional. Hepatopulmonary syndrome (HPS) - characterized by intrapulmonary vascular dilatations and an increased alveolar-arterial gradient (A-a gradient) in patients with chronic liver disease and/or portal hypertension - has been reported in patients with PSVD (**Supplementary Table 1**). However, available data are mostly derived from isolated case reports. Only two series gathering 19 and 24 PSVD patients described 2 patients with HPS each (35,121). Therefore, we currently lack reliable information on HPS in patients with PSVD.

The aim of this study was thus to determine the prevalence of HPS in patients with PSVD, as well as features associated with HPS and its evolution.

Patients and methods

Study population

This observational retrospective multicenter study included all patients with PSVD and signs of portal hypertension, who underwent liver biopsy between 2000 and 2022 and contrast-enhanced transthoracic echocardiography (CE-TTE) between 2014 and 2023, in one of the centers of the French network for vascular liver diseases. Indeed, since 2014, CE-TTE has been part of the routine investigations carried out when patients are referred for PSVD to the French reference center for vascular liver diseases (Hôpital Beaujon, Clichy France) and when patients are included into the multicenter APIS randomized controlled trial (NCT04007289).

Diagnosis of PSVD was based on VALDIG criteria, as stated in Baveno VII consensus (124): adequate liver biopsy (≥ 20 mm long and not too fragmented, or considered adequate for interpretation by an expert pathologist) or liver explant without cirrhosis, and one sign specific for portal hypertension; or adequate liver biopsy or liver explant without cirrhosis and one sign not specific for portal hypertension and one histological lesion not specific for PSVD. Specific signs of portal hypertension included gastric, esophageal, or ectopic varices, history of portal hypertensive bleeding, and portosystemic collaterals at imaging. Non-specific signs of portal hypertension included ascites, platelet count $< 150.000/\text{mm}^3$, and spleen size ≥ 13 cm in the largest axis (124). The date of PSVD diagnosis was the date of the liver biopsy basing PSVD diagnosis.

Non-inclusion criteria were other causes of portal hypertension (Budd-Chiari syndrome, cardiac insufficiency, Fontan surgery, hereditary hemorrhagic telangiectasia, Abernethy syndrome, chronic

cholestatic disease, liver infiltration by tumor cells, hepatic schistosomiasis diagnosed on liver biopsy), cavernoma or complete portal vein thrombosis at the time of liver biopsy.

The protocol was performed in accordance with ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review board (CPP Ile de France IV, Paris, France). None of the patients included into this study refused permission for use of their case records for medical research. This observational cohort study was designed, conducted, and written following the STROBE guidelines.

Diagnosis of hepatopulmonary syndrome

HPS diagnosis was based on the following criteria in patients with PSVD and signs of portal hypertension: (i) abnormal arterial oxygenation attested by an elevated alveolar-arterial oxygen gradient ($AaPO_2$) (≥ 15 mmHg in room air in patients aged under 65 years, and ≥ 20 mmHg in patients aged 65 years and over) and/or an oxygen partial pressure (PaO_2) < 80 mmHg, and (ii) CE-TTE showing the appearance of microbubbles in the left heart chambers three to six cycles after right atrial passage, reflecting intrapulmonary vascular dilatations (69,70).

Collected data

Clinical, laboratory, endoscopic and imaging data were collected at the time of liver biopsy, at the time of CE-TTE, and at the end of follow-up.

Collected patients' characteristics included risk factors for chronic liver disease [history of arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, overweight defined as BMI (Body mass index) ≥ 25 kg/m², hepatitis B and C virus infection markers, excessive alcohol consumption defined as more than 14 glasses per week for women and more than 21 glasses per week for men]. Extrahepatic conditions associated with PSVD were searched for, namely immunological disorders (immune deficiency, autoimmune conditions, history of solid organ transplantation, inflammatory bowel disease), HIV infection, medication or toxins (in particular azathioprine, chemotherapy, didanosine), hematological disease and prothrombotic conditions (myeloproliferative or lymphoproliferative syndromes, thrombophilia, anti-phospholipid syndrome), or genetic disorder (especially telomere biology disorder).

History or current ascites were defined by either clinically detectable ascites or ascites controlled using diuretic therapy. Onset or worsening of ascites were defined as onset of clinically detectable ascites confirmed by imaging in patients without previous ascites, and as ascites requiring ≥ 2 paracentesis or requiring a TIPS in patients with previous ascites not requiring paracentesis. Hepatic encephalopathy was assessed according to the West Haven criteria.

Imaging data were obtained from liver ultrasonography, computed tomography (CT) scan, or magnetic resonance imaging (MRI), performed within one year before or after the CE-TTE, to assess portosystemic collaterals and spleen size.

Liver and spleen stiffness were measured by vibration controlled transient elastography (FibroscanTM), within 6 months before or after CE-TTE.

Endoscopic data were obtained from upper gastrointestinal endoscopies performed within one year before or after CE-TTE, or more than one year before CE-TTE in patients not requiring endoscopic control. Presence and size of gastro-esophageal varices and history of variceal band ligation or glue were collected. Varices at risk were defined as large varices and/or history of band ligation or glue.

Liver-related events were defined as onset or worsening of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, onset or worsening of hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding due to portal hypertension, or portal venous thrombosis development or progression.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median (interquartile ranges) and were compared using the Mann-Whitney test, unless otherwise stated. Qualitative variables were expressed as absolute and relative (percentage) frequencies and compared using the Chi-square or the Fisher's tests, as appropriate.

Overall cumulative incidence of death from the date of CE-TTE was assessed using the Kaplan-Meier method and comparison between patients with and without HPS was performed using the log-rank test. HPS being an indication for LT *per se*, we also assessed patients' outcome from the date of CE-TTE using a multistate model: patients alive without LT were censored at the date of the last follow-up visit and coded 0; patients who died before LT or who underwent LT not indicated for HPS were counted as event at the date of transplantation or death, whichever occurred first, and coded 1; LT for HPS was considered to be a competing risk event, and coded 2. A similar approach was used for liver-related events, counting LT for HPS as a competing risk event. A cumulative incidence function was calculated to describe the probability of death or LT not for HPS with a 95% confidence interval (95% CI). Univariate regression analyses were conducted using the Fine-Gray proportional hazards models.

All tests were two-tailed and a p value ≤ 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 29.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL) and R statistical software version 4.0.2.

Results

Prevalence of HPS in patients with PSVD

We retrospectively included 196 patients with PSVD who underwent CE-TTE, in 17 centers of the French network for Vascular Liver Diseases (**Figure 1; Supplementary Table 2**). Characteristics of these 196 patients with CE-TTE available were similar to those of the 109 patients who did not undergo CE-TTE, except for a younger age, less frequent ascites, slightly lower serum creatinine and HVPG and less common extrahepatic condition associated with PSVD (**Supplementary Table 3**).

In the 196 included patients, CE-TTE was performed as part of the investigations carried out at inclusion in the phase III "APIS" clinical trial (NCT04007289) in 80 patients, as part of the initial work-up performed when patients were referred for PSVD in 95 patients (including 33 who were

included in APIS at the same time) and because of dyspnea in 21 patients (including 8 who were included in APIS at the same time).

Out of these 196 patients, 14 (7%) had a diagnosis of HPS. Hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg) was found in 9 patients with HPS while the 5 other patients had elevated AaPO_2 without hypoxemia. Four (2%) additional patients had intrapulmonary shunts at CE-TTE, but with normal arterial oxygenation so that diagnosis of HPS was not retained.

Out of the 21 patients with dyspnea as an indication for CE-TTE, causes of respiratory complaints were HPS ($n = 9$), portopulmonary hypertension without ($n = 2$) or with ($n = 1$) interstitial lung disease, interstitial lung disease alone ($n = 1$), obesity ($n = 1$), anemia ($n = 1$), granulomatous lymphocytic interstitial lung disease associated with CVID ($n = 1$) and no cause with spontaneously favorable outcome ($n = 5$).

Features associated with HPS in patients with PSVD

Characteristics of patients with PSVD at the time of liver biopsy are presented in **Table 1**. A total of 132 (68%) patients had at least one extrahepatic condition associated with PSVD, as detailed in **Supplementary Table 4**. Genetic disorder associated with PSVD were more frequently observed in patients with HPS than in those without (36% vs. 6%, $p = 0.002$). In particular, telomere biology disorders were found in 5 (36%) out of the 14 patients with HPS vs. 6 (3%) out of the 182 patients without HPS ($p < 0.001$). This is not accounted for by a different rate of genetic testing for these mutations, as telomere biology disorder gene mutations were tested in 9 (64%) patients with HPS vs. 100 (55%) patients without HPS ($p = 0.50$). HVPG was higher in patients with HPS than in those without HPS.

Characteristics of the patients with PSVD at the time of CE-TTE are presented in **Table 2**. At CE-TTE, 175 (89%) patients had at least one sign specific for portal hypertension, while 21 (11%) only had signs non-specific for portal hypertension. While the median duration between PSVD diagnosis and CE-TTE was not different between patients with and without HPS, patients with HPS displayed features suggesting a less preserved liver function, namely lower prothrombin index, higher total serum bilirubin, and lower serum albumin. Conversely, no significant difference was observed concerning signs of portal hypertension, liver and spleen stiffness, nor complications of PSVD.

Detailed features of the 14 patients with PSVD and HPS at the time of liver biopsy and at the time of CE-TTE are presented in **Tables 3 and 4**. Three (21%) patients had severe HPS (Patients 3, 6 and 12). A total of 6 (43%) patients required long-term oxygen therapy and one more patient needed oxygen therapy for exercise (Patient 13). Detailed respiratory features at the time of CE-TTE and outcome of the 14 patients with PSVD and HPS are presented in **Table 5 and Figure 2**.

The four patients with intrapulmonary shunts at CE-TTE but with normal arterial oxygenation reported no dyspnea nor liver complications during a median follow-up of 15 (range 10 to 55) months.

Patients' outcomes

The 196 patients with PSVD had a median follow-up time of 23 (6-36) months from CE-TTE to end of follow-up. During that period of time, onset or worsening of ascites occurred in 11 (6%) patients, spontaneous bacterial peritonitis in 3 (2%) patients, onset or worsening of hepatic encephalopathy in 10 (6%) patients, gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in 11 (6%) patients, and development or extension of portal thrombosis in 16 (9%) patients. No hepatocellular carcinoma occurred. One (1%) patient required a TIPS for gastrointestinal bleeding due to portal hypertension not controlled by medical or endoscopic treatment, 9 (6%) underwent LT, and 16 (9%) patients died, including 4 liver-related death. Follow-up duration after CE-TTE was longer in patients with HPS than in those without [34 months (24-46) vs. 22 months (6-32), $p = 0.02$].

Out of the 14 patients with HPS, 4 (29%) underwent LT, because of HPS requiring long-term oxygen therapy for 3 of them (Patients 2, 3 and 12), and because of liver failure for one patient with asymptomatic HPS (Patient 14). Two of these 4 patients underwent liver retransplantation - one due to ischemic cholangitis (Patient 2) and one due to recurrence of PSVD and HPS (Patient 3). Both were alive 62 and 12 months after last LT, respectively. The two others died after LT - one due to recurrence of PSVD and HPS after LT requiring long-term oxygen therapy (Patient 12), and one from a hematological disease (Patient 14). Two other patients with HPS died of non-liver related death (one from lung cancer, and one of unknown cause).

Overall cumulative incidence of death was similar between patients with and without HPS (**Figure 3A**). LT was more commonly performed in patients with than without HPS (3% vs. 29%; $p = 0.003$). HPS being an indication for LT in itself, we performed competing risk analyses considering LT for HPS as a competing risk. In this setting, we observed that patients with HPS had a cumulative incidence of liver related events and of death or LT not for HPS similar to that of patients without HPS (**Figures 3B and 3C**). Features at CE-TTE associated with patients' outcome are presented in **Supplementary Tables 5 and 6**.

Discussion

Despite the rarity of PSVD, the present retrospective multicenter study was able to include a large cohort of patients having underwent CE-TTE to screen for HPS. We found a prevalence of HPS of 7% in PSVD and that HPS was associated with genetic disorders as well as with features suggesting a less preserved liver function.

The first major finding of the present study was a prevalence of HPS of 7% (95% CI 3-11%) in patients with PSVD. Despite the retrospective design of the study, the routine screening for HPS performed in the context of PSVD in the participating centers, regardless of the presence or absence of respiratory symptoms, likely avoided an overestimation of this prevalence. These results are consistent with those described in two previous studies gathering 19 and 24 PSVD patients, with an estimated prevalence of HPS of 8% (95% CI 0-19%) and 11% (95% CI 0-24%) (35,121). Moreover, this prevalence is in the range of that described in patients with cirrhosis, varying between 4% and 32% (49–52,65).

The second major finding of this study is the identification of features associated with HPS in PSVD, which had not been possible so far because of the limited sample size of previous studies (**Supplementary Table 1**). We observed that patients with HPS had a less preserved liver function, namely lower prothrombin index, higher total serum bilirubin and lower serum albumin. This might reflect a more ancient liver disease, just like does the association of HPS with genetic disorders where we can speculate that liver disease starts early in life. Conversely, HPS was not associated with any feature reflecting portal hypertension. HVPG was slightly higher in patients with HPS than in those without in a subgroup of patients, but HVPG in PSVD is not a reliable reflection of portal hypertension because of a presinusoidal block (19). This link between HPS and impaired liver function seems to have some specificity for PSVD since such a link is usually not observed in patients with cirrhosis (125).

The third major finding of our study was the outcome of patients with HPS in PSVD. We observed no difference in overall cumulative incidence of death between patients without and with HPS. When considering LT for HPS as a competing risk, we also found no difference in the cumulative incidence of LT or death nor of liver related events. This suggests that the higher rate of LT performed in patients with HPS allowed to bring survival of patients with HPS up to the level of that of patients without HPS, as reported in patients with cirrhosis (118,120,126). It should however be emphasized that 2 out of the 4 patients transplanted for HPS died and the 2 others required a second LT.

In conclusion, this study demonstrates that the prevalence of HPS in PSVD is in the range of that observed in patients with cirrhosis. Genetic disorders, and especially telomere biology disorders are particularly associated with HPS in this patient population. When applying LT MELD standard exception policy, overall survival of patients with HPS and PSVD is similar to that of patients with PSVD without HPS.

Références

1. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. mai 2019;4(5):399-411.
2. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *Journal of Hepatology*. janv 2012;56:S25-38.
3. Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch*. juill 2018;473(1):3-13.
4. Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sogni P. Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):626-31.
5. 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. *Journal of Hepatology*. mars 2011;54(3):455-61.
6. 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*. juin 2014;59(6):2276-85.
7. Lampichler K, Semmler G, Wöran K, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, et al. Imaging features facilitate diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder. *Eur Radiol*. 27 sept 2022;33(2):1422-32.
8. Kang JH, Kim DH, Kim SY, Kang HJ, Lee JB, Kim KW, et al. Porto-sinusoidal vascular disease with portal hypertension versus liver cirrhosis: differences in imaging features on CT and hepatobiliary contrast-enhanced MRI. *Abdom Radiol*. mai 2021;46(5):1891-903.
9. Valainathan SR, Sartoris R, Elkrief L, Magaz M, Betancourt F, Pellegrino S, et al. Contrast-enhanced CT and liver surface nodularity for the diagnosis of porto-sinusoidal vascular disorder: A case-control study. *Hepatology*. août 2022;76(2):418-28.
10. 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. *Digestive and Liver Disease*. oct 2012;44(10):855-60.
11. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, et al. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology*. juill 2021;74(1):364-78.
12. 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. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. avr 2010;22(4):487-93.
13. Sharma P, Agarwal R, Dhawan S, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Transient Elastography (Fibroscan) in Patients with Non-cirrhotic Portal Fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. sept 2017;7(3):230-4.
14. 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 Database Syst Rev*. 22 janv 2015;1(1):CD010542.
15. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol*. sept 2013;48(9):1061-8.
16. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate: *Non-cirrhotic portal hypertension*. *Histopathology*. mars 2003;42(3):251-64.
17. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology*. mars 1996;28(3):195-204.

18. Elkrief L, Rautou PE. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: the tip of the obliterative portal venopathies iceberg? *Liver Int.* mars 2016;36(3):325-7.
19. Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, Turon F, Ferreira C, Tellez L, et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* juill 2016;64(1):224-31.
20. Bissonnette J, Généreux A, Côté J, Nguyen B, Perreault P, Bouchard L, et al. Hepatic hemodynamics in 24 patients with nodular regenerative hyperplasia and symptomatic portal hypertension: Portal hypertension in NRH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* août 2012;27(8):1336-40.
21. Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, Spada M, Riva S, Caruso S, et al. Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. *Journal of Hepatology.* oct 2010;53(4):624-9.
22. Monroe EJ, Michalsky WS, Koo KSH, Shivaram GM, Hage AN, Hsu EK, et al. Intrahepatic veno-venous collateralization and misrepresentative hepatic venous pressure gradients in children. *Pediatr Radiol.* oct 2020;50(11):1579-86.
23. Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HLA. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2 sept 2011;54(3):1071-81.
24. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. *Journal of Hepatology.* févr 2014;60(2):421-41.
25. 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.* juin 2012;35(12):1424-33.
26. 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.* mai 2014;39(10):1180-93.
27. Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Kobayashi S, Yoshizumi H, Okugawa H, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int.* oct 2005;25(5):978-83.
28. Hernández-Gea V, Baiges A, Turon F, Garcia-Pagán JC. Idiopathic Portal Hypertension. *Hepatology.* déc 2018;68(6):2413.
29. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, et al. Idiopathic Portal Hypertension in Patients With HIV Infection Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Gastroenterol.* juill 2009;104(7):1707-14.
30. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut.* 1 août 2002;51(2):275-80.
31. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology.* 7 janv 2008;47(4):1384-93.
32. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl.* juin 2005;11(6):627-34.
33. Savale L, O'Callaghan DS, Magnier R, Le Pavec J, Hervé P, Jaïs X, et al. Current management approaches to portopulmonary hypertension: Management of portopulmonary hypertension. *International Journal of Clinical Practice.* janv 2011;65:11-8.
34. Liberal R, Grant CR, Baptista R, Macedo G. "Porto-pulmonary hypertension: A comprehensive review". *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* avr 2015;39(2):157-67.
35. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* mars 2003;48(3):556-60.
36. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut.* 1 janv 1988;29(1):129-31.
37. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology.* janv

2016;64(1):179-202.

38. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. sept 2015;63(3):743-52.
39. Radomski JS, Chojnacki KA, Moritz MJ, Rubin R, Armenti VT, Wilson GA, et al. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. *Am Surg*. nov 2000;66(11):1067-70.
40. Maganty K, Ghanta R, Bejarano P, Weppler D, Tekin A, Moon J, et al. Liver Transplantation for Hepatopulmonary Syndrome Due to Noncirrhotic Portal Hypertension. *Transplantation Proceedings*. sept 2011;43(7):2814-6.
41. Dumortier J, Bizollon T, Scoazec JY, Chevallier M, Bancel B, Berger F, et al. Orthotopic Liver Transplantation for Idiopathic Portal Hypertension: Indications and Outcome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 avr 2001;36(4):417-22.
42. Ataide EC, Dos Santos IN, Martins DL, Pereira TS, De Souza Almeida JR, Stucchi RSB, et al. Liver Failure and the Need for Transplantation in 6 Patients With Hepatoportal Sclerosis. *Transplantation Proceedings*. juin 2013;45(5):1907-9.
43. Meijer B, Simsek M, Blokzijl H, Man RA, Coenraad MJ, Dijkstra G, et al. Nodular regenerative hyperplasia rarely leads to liver transplantation: A 20-year cohort study in all Dutch liver transplant units. *United European Gastroenterol j*. août 2017;5(5):658-67.
44. Magaz M, Giudicelli-Lett H, Rajoriya N, Fondevila C, Albillos A, Nevens F, et al. Liver Transplant for Porto-sinusoidal Vascular Disease: Long-term Outcome. *HPB*. 2021;23:S950-1.
45. Schenk P. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 1 déc 2002;51(6):853-9.
46. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1 mai 1998;11(5):1153-66.
47. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med*. 29 mai 2008;358(22):2378-87.
48. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-Aggravated Hypoxemia and Orthodeoxia in Cirrhosis. *Chest*. sept 1977;72(3):305-9.
49. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *Journal of Hepatology*. oct 2006;45(4):617-25.
50. Zhang J, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2012;9(9):539-49.
51. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *Journal of Hepatology*. mai 2001;34(5):651-7.
52. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martínez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, Clinical Characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. janv 2004;79(1):42-8.
53. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd–Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):897-903.
54. Avendano C. Hepatopulmonary syndrome occurring after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. déc 2001;7(12):1081-4.
55. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat*. janv 2001;8(1):83-6.
56. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *European Journal of Internal Medicine*. août 2002;13(5):311-8.
57. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk G, et al. Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Hypoxic Hepatitis. *Gastroenterology*. juill 2006;131(1):69-75.
58. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Reports*. sept 2022;4(9):100527.
59. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of

- Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology*. oct 2008;135(4):1168-75.
60. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea Related to Orthodeoxia Caused by True Vascular Lung Shunts. *N Engl J Med*. 22 avr 1976;294(17):941-3.
 61. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *European Respiratory Journal*. 1 nov 2004;24(5):861-80.
 62. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary Syndrome. *Chest*. sept 2000;118(3):615-24.
 63. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. mai 2005;41(5):1122-9.
 64. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Valla D, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *Journal of Hepatology*. sept 1997;27(3):492-5.
 65. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and Severity of Hepatopulmonary Syndrome and Its Influence on Survival in Cirrhotic Patients Evaluated for Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. juin 2014;14(6):1391-9.
 66. Abrams G. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transplantation*. avr 2002;8(4):391-6.
 67. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of Pulse Oximetry Screening for Hepatopulmonary Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juin 2007;5(6):749-754.e1.
 68. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. sept 2004;40(3):660-6.
 69. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. oct 1995;109(4):1283-8.
 70. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary Vascular Dilatations (IPVD) in Liver Transplant Candidates. *Chest*. mai 1990;97(5):1165-70.
 71. Suk KT, Kim MY, Jeong SW, Jang JY, Jang YO, Baik SK. Impact of Bacterial Translocation on Hepatopulmonary Syndrome: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci*. janv 2018;63(1):248-56.
 72. Vedrinne JM, Duperret S, Magnin C, Motin J, Bizollon T, Trepo C, et al. Comparison of Transesophageal and Transthoracic Contrast Echocardiography for Detection of an Intrapulmonary Shunt in Liver Disease. *Chest*. mai 1997;111(5):1236-40.
 73. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. oct 1995;109(4):1283-8.
 74. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterology*. févr 1998;114(2):305-10.
 75. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterology*. févr 1998;114(2):305-10.
 76. Arguedas M. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. janv 2003;37(1):192-7.
 77. Köksal D, Kaçar S, Köksal AŞ, Tüfekçioğlu O, Küçükay F, Ökten S, et al. Evaluation of Intrapulmonary Vascular Dilatations With High-Resolution Computed Thorax Tomography in Patients With Hepatopulmonary Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. janv 2006;40(1):77-83.
 78. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med*. juin

1991;90(6):693-700.

79. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology*. mai 1997;25(5):1228-32.

80. Martínez-Pallí G. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *WJG*. 2006;12(36):5878.

81. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. août 1993;104(2):515-21.

82. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology*. janv 1995;21(1):96-100.

83. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of Nitric Oxide in Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2001;164(5):879-85.

84. Zhang XJ, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M, Aramaki T, Takano T. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *Journal of Hepatology*. nov 2003;39(5):724-30.

85. Fallon M, Abrams G, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku D. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. août 1997;113(2):606-14.

86. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. oct 1997;26(4):842-7.

87. Sato K, Oka M, Hasunuma K, Ohnishi M, Sato K, Kira S. Effects of separate and combined ETA and ETB blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 nov 1995;269(5):L668-72.

88. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 nov 1999;277(5):G944-52.

89. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *Journal of Hepatology*. oct 1998;29(4):571-8.

90. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated Levels of Endothelin-1 in Hepatic Venous Blood Are Associated with Intrapulmonary Vasodilatation in Humans. *Dig Dis Sci*. févr 2012;57(2):516-23.

91. Vaughan RB. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut*. 1 oct 2003;52(10):1505-10.

92. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *Journal of Hepatology*. mai 2003;38(5):556-63.

93. Cirera I, Martin Bauer T, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. janv 2001;34(1):32-7.

94. Liu L, Liu N, Zhao Z, Liu J, Feng Y, Jiang H, et al. TNF- α neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int*. juill 2012;32(6):1018-26.

95. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. févr 2005;128(2):328-33.

96. Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. nov 2003;125(5):1441-51.

97. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial Changes in the Lungs in Cirrhosis of the Liver — Lung Spider Nevi. *N Engl J Med*. 10 févr 1966;274(6):291-8.

98. Schraufnagel DE, Malik R, Goel V, Ohara N, Chang SW. Lung capillary changes in hepatic cirrhosis in rats. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 janv 1997;272(1):L139-47.
99. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, Van Der Kooij M, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: Role of nitric oxide. *Hepatology*. avr 1999;29(4):1044-9.
100. Dimmeler S, Zeiher AM. Akt Takes Center Stage in Angiogenesis Signaling. *Circulation Research*. 7 janv 2000;86(1):4-5.
101. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications: Angiogenesis in CLD. *Liver International*. févr 2011;31(2):146-62.
102. Kawut SM, Krowka MJ, Forde KA, Al-Naamani N, Krok KL, Patel M, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur Respir J*. août 2022;60(2):2102304.
103. Raevens S, Coulon S, Van Steenkiste C, Colman R, Verhelst X, Van Vlierberghe H, et al. Role of angiogenic factors/cell adhesion markers in serum of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Liver Int*. mai 2015;35(5):1499-507.
104. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Shah V, et al. Genetic Risk Factors for Hepatopulmonary Syndrome in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. juill 2010;139(1):130-139.e24.
105. Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Herkner H, Ferlitsch A, Perkmann T, et al. von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. sept 2014;61(3):544-9.
106. Yi H, An Y, Lv H, Wei X, Yi X, Wang G, et al. The association of lipopolysaccharide and inflammatory factors with hepatopulmonary syndrome and their changes after orthotopic liver transplantation. *J Thorac Dis*. oct 2014;6(10):1469-75.
107. Fallon M. Pulmonary Dysfunction in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. oct 2000;32(4):859-65.
108. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 11 oct 2022;43(38):3618-731.
109. Eriksson LS, Söderman C, Ericzon BG, Eleborg L, Wahren J, Hedenstierna G. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: Evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. déc 1990;12(6):1350-7.
110. Taille C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 15 mai 2003;75(9):1482-9.
111. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF, et al. Hepatopulmonary Syndrome With Progressive Hypoxemia as an Indication for Liver Transplantation: Case Reports and Literature Review. *Mayo Clinic Proceedings*. janv 1997;72(1):44-53.
112. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J*. mai 1994;7(5):839-42.
113. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *European Respiratory Journal*. 1 nov 2004;24(5):861-80.
114. Raevens S, Fallon MB. Potential Clinical Targets in Hepatopulmonary Syndrome: Lessons From Experimental Models. *Hepatology*. nov 2018;68(5):2016-28.
115. Martínez-Pallí G. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *WJG*. 2005;11(43):6858.
116. Laberge JM, Brandt ML, Lebecque P, Moulin D, Veykemans F, Paradis K, et al. Reversal of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children by orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. mai 1992;53(5):1135-8.

117. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* déc 2006;12(S3):S105-7.
118. Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the Hepatopulmonary Syndrome MELD Exception Policy on Outcomes of Patients After Liver Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. *Gastroenterology.* mai 2014;146(5):1256-1265.e1.
119. Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, Anderson A, Cajigas H, Simonetto DA, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. *Respiratory Medicine and Research.* nov 2021;80:100852.
120. Raevens S, Rogiers X, Geerts A, Verhelst X, Samuel U, Van Rosmalen M, et al. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience. *Eur Respir J.* 28 nov 2018;1801096.
121. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary Syndrome in Noncirrhotic Portal Hypertension. *Ann Intern Med.* 6 juin 2000;132(11):924.
122. Alhosh R, Genyk Y, Alexopoulos S, Thomas D, Zhou S, Yanni G, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia after liver transplantation in a child. *Pediatr Transplantation.* août 2014;18(5):E157-60.
123. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved Survival After Liver Transplantation in Patients with Hepatopulmonary Syndrome. *American Journal of Transplantation.* févr 2010;10(2):354-63.
124. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology.* avr 2022;76(4):959-74.
125. Lejealle C, Paradis V, Bruno O, De Raucourt E, Francoz C, Soubrane O, et al. Evidence for an Association Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome. *Chest.* janv 2019;155(1):123-36.
126. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: Favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology.* juin 2013;57(6):2427-35.
127. Marchand EJ, De Jesús M, Biascoechea ZAR. Cyanotic syndrome of portal hypertension in hepatosplenic schistosomiasis and portal cirrhosis. *The American Journal of Cardiology.* oct 1962;10(4):496-506.
128. Yilmaz S, Dursun M, Canoruç F, Bayan K, Karabulut A, Akay H. A severe (type II) hepatopulmonary syndrome in a patient with idiopathic portal hypertension and treatment with paroxetine. *Neth J Med.* déc 2005;63(11):448-52.
129. Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, Müller C, Olschewski M, Hamm H, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol.* déc 2006;6(1):15.
130. Naalsund A, Lund MB, Mynarek G, Aakhus S, Boberg K, Nordøy I. En mann i 60-årene med alvorlig respirasjonssvikt. *Tidsskriftet.* 2011;131(17):1654-7.
131. Cantez MS, Gerenli N, Ertekin V, Güllüoğlu M, Durmaz Ö. Hepatoportal Sclerosis in Childhood: Descriptive Analysis of 12 Patients. *J Korean Med Sci.* 2013;28(10):1507.
132. Franchi-Abella S, Fabre M, Mselati E, De Marsillac ME, Bayari M, Pariente D, et al. Obliterative Portal Venopathy: A Study of 48 Children. *The Journal of Pediatrics.* juill 2014;165(1):190-193.e2.
133. Holmes SN, Condliffe A, Griffiths W, Baxendale H, Kumararatne DS. Familial Hepatopulmonary Syndrome in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* avr 2015;35(3):302-4.
134. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary Syndrome Is a Frequent Cause of Dyspnea in the Short Telomere Disorders. *Chest.* oct 2015;148(4):1019-26.
135. Apostolov R, Sinclair M, Lokan J, Angus P. Successful liver transplantation in common

variable immune deficiency with reversal of hepatopulmonary syndrome. *BMJ Case Rep.* avr 2019;12(4):e226095.

136. De La Garza-Ramos C, Muneer MS, Lewis JT, Harnois DM, Taner CB, Frey GT, et al. Transportal Technetium-99m Labeled Macroaggregated Albumin Scintigraphy to Quantify Occult Intrahepatic Microvascular Portosystemic Shunting. *Radiology Case Reports.* avr 2021;16(4):975-8.

137. Johnson G, Huber A, Levstik M, Laryea M. S2660 A Case of Hepatopulmonary Syndrome Requiring Living Donor Liver Transplantation in a Patient With Nodular Regenerative Hyperplasia and Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Associated Granulomatous Hepatitis Without Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* oct 2021;116(1):S1115-S1115.

138. Hercun J, Parikh E, Kleiner DE, Fuss I, Uzel G, Strober W, et al. Recurrent Nodular Regenerative Hyperplasia Following Liver Transplantation in Common Variable Immunodeficiency. *Hepatology.* sept 2021;74(3):1698-701.

139. Khatoon N, Keaveny AP, Carames GP, Krishna M, Lewis J, Nakhleh RE. Hepatoportal Sclerosis—A Clinicopathologic Review of 28 Cases. *Gastro Hep Advances.* 2023;2(3):303-6.

140. Mull E, Ronau R, Adler B, Kirkby S, Nathan JD, Weymann A, et al. Hepatopulmonary Syndrome with Noncirrhotic Portal Hypertension Diagnosed Following Acute SAR-CoV-2 Infection [Internet]. Preprints; 2023 mai [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.authorea.com/users/326440/articles/642592-hepatopulmonary-syndrome-with-noncirrhotic-portal-hypertension-diagnosed-following-acute-sar-cov-2-infection?commit=5d805fa50af09204d2fa276c2cdcac3c1336460a>

Table 1. Characteristics of the 196 patients with PSVD at the time of diagnosis of PSVD.

	All patients with PSVD (n = 196)		Patients without HPS (n = 182)		Patients with HPS (n = 14)		p value
	n =	Number (%) or median (IQR)	n =	Number (%) or median (IQR)	n =	Number (%) or median (IQR)	
Age (years)	187	50 (36-62)	173	50 (38-62)	14	37 (28-57)	0.09
Male sex	196	109 (56)	182	99 (54)	14	10 (71)	0.22
HVPG (mmHg)	104	6 (3-9)	96	6 (3-9)	8	10 (6-16)	0.038
Intrahepatic veno-venous collaterals at HVPG measurement	65	31 (48)	63	30 (48)	2	1 (50)	1
History or current ascites	193	9 (5)	179	9 (5)	14	0 (0)	1
History or current hepatic encephalopathy	193	1 (1)	179	0 (0)	14	1 (7)	0.07
At least one extrahepatic condition associated with PSVD	193	132 (68)	179	122 (68)	14	10 (71)	1
Immunological disorder	194	67 (35)	180	63 (35)	14	4 (29)	0.77
HIV infection	193	20 (10)	179	20 (11)	14	0 (0)	0.37
Medication or toxin	193	29 (15)	179	29 (16)	14	0 (0)	0.13
Hematological disease and prothrombotic condition	194	45 (23)	180	42 (23)	14	3 (21)	1
Genetic disorder ^f	193	15 (8)	179	10 (6)	14	5 (36)	0.002
At least one other cause of chronic liver disease	196	116 (59)	182	110 (60)	14	6 (43)	0.20
History of excessive alcohol consumption	195	13 (7)	181	12 (7)	14	1 (7)	1
Metabolic comorbidities	196	106 (54)	182	100 (55)	14	6 (43)	0.38
Positive anti-HCV antibodies	194	2 (1)	180	2 (1)	14	0 (0)	1
Positive HBs antigen	194	4 (2)	180	4 (2)	14	0 (0)	1
Positive serologic testing for anti-schistosome antibody	196	9 (5)	182	9 (5)	14	0 (0)	1

Data are presented as median (interquartile range) or number (proportion) as appropriate. Comparisons of quantitative and qualitative variables were made using Mann-Whitney test and Chi2 or Fisher's exact tests, respectively. Bolded values indicate statistically significant differences ($p \leq 0.05$).

Extrahepatic conditions associated with PSVD are detailed in **Supplementary Table 4**.

Metabolic comorbidities included overweight (BMI ≥ 25 kg/m²), diabetes mellitus, arterial hypertension, and/or dyslipidemia.

Abbreviations: BMI, body mass index; HB, hepatitis B; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus infection; HPS, hepatopulmonary syndrome; HVPG, hepatic venous pressure gradient; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Table 2. Characteristics of patients with PSVD at the time of CE-TTE (diagnosis of HPS).

	All patients with PSVD (n = 196)		Patients without HPS (n = 182)		Patients with HPS (n = 14)		p value
	n =	Number (%) or median (IQR)	n =	Number (%) or median (IQR)	n =	Number (%) or median (IQR)	
Age (years)	196	55 (42-65)	182	56 (43-65)	14	45 (35-65)	0.15
Duration between diagnosis of PSVD and first CE-TTE (months)	175	17 (2-61)	163	17 (2-60)	12	31 (0)	0.73
Body mass index (kg/m ²)	190	23.61 (21.8-27.1)	176	23.67 (21.9-27)	14	23.02 (20.8-27.7)	0.56
Current or past smoking	194	55 (28)	180	48 (27)	14	7 (50)	0.07
Laboratory data							
Prothrombin time (%)	175	85 (69-100)	162	86 (70-102)	13	63 (61-85)	0.04
INR	177	1.1 (1-1.24)	164	1.09 (0.99-1.21)	13	1.26 (1.1-1.3)	0.06
Platelet count (x10 ⁹ /L)	183	105 (69-165)	170	105 (69-167)	13	101 (68-130)	0.57
Serum AST (IU/L)	182	38 (29-52)	169	38 (29-52)	13	44 (33-88)	0.1
Serum ALT (IU/L)	185	31 (21-47)	172	31 (21-47)	13	22 (18-46)	0.21
Serum ALK (IU/L)	154	112 (74-175)	141	104 (70-159)	13	181 (135-286)	0.004
Serum GGT (IU/L)	184	70 (32-132)	171	69 (32-131)	13	73 (36-169)	0.66
Serum total bilirubin (μmol/L)	185	15 (10-24)	172	14 (10-21)	13	37 (23-65)	< 0.001
Serum creatinine (μmol/L)	170	70 (60-86)	157	70 (61-86)	13	59 (46-83)	0.048
Serum albumin (g/L)	170	38 (35-41)	160	38 (35-41)	10	32 (24-34)	< 0.001
Signs of portal hypertension							
Thrombocytopenia	195	138 (71)	181	135 (69)	14	13 (93)	0.07
Ascites	196	16 (8)	182	15 (8)	14	1 (7)	1
Splenomegaly	191	147 (77)	177	135 (76)	14	12 (86)	0.53
Portosystemic collaterals at imaging	192	142 (74)	178	129 (73)	14	13 (93)	0.12
Small esophageal varices	186	64 (34)	173	62 (36)	13	2 (15)	0.23
Gastric or large esophageal varices, or history of variceal band ligation	191	107 (56)	177	98 (55)	14	9 (64)	0.52
Vibration controlled transient elastography							
Liver stiffness (kPa)	167	7.4 (5.9-10.8)	160	7.35 (5.8-10.2)	7	11.7 (6.1-24.6)	0.09
Spleen stiffness (kPa)	95	49.4 (30.8-74.7)	90	48.2 (30.7-75)	5	54.1 (31.6-55.3)	0.71

Complications of PSVD until CE-TTE							
History of ascites	195	27 (14)	181	25 (14)	14	2 (14)	1
History of hepatic encephalopathy	195	6 (3)	181	4 (2)	14	2 (14)	0.06
History of esophageal or gastric variceal bleeding	196	28 (14)	182	27 (15)	14	1 (7)	0.7
History of portal vein and/or left or right branches thrombosis	196	40 (20)	182	38 (21)	14	2 (14)	0.74
History of mesenteric venous and/or splenic vein thrombosis	196	10 (5)	182	9 (5)	14	1 (7)	0.53
Medications							
Anticoagulation therapy	164	24 (15)	150	23 (15)	14	1 (7)	0.7
Diuretic therapy	163	20 (12)	149	17 (11)	14	3 (21)	0.38
Non-selective β -blockers	164	69 (42)	150	63 (42)	14	6 (43)	0.95
Cardio-selective β -blockers	164	4 (2)	150	4 (3)	14	0 (0)	1

Data are presented as median (interquartile range) or number (proportion) as appropriate. Comparisons of quantitative and qualitative variables were made using Mann-Whitney test and Chi2 or Fisher's exact tests, respectively. Bolded values indicate statistically significant differences ($p \leq 0.05$).

Abbreviations: ALK, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HPS, hepatopulmonary syndrome; INR, international normalized ratio; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Table 3. Characteristics of patients with PSVD and HPS at the time of liver biopsy (diagnosis of PSVD) (n = 14).

Patient	Sex	Age (years)	HVPG (mmHg)	Extrahepatic condition associated with PSVD	Other cause of chronic liver disease
1	Male	67	5	None	Metabolic comorbidities (overweight, arterial hypertension, diabetes) and past excessive alcohol consumption
2	Female	63		Sjögren's syndrome	None
3	Male	34	12	TBD (<i>TERTp</i> mutation, exon 6)	None
4	Female	23	7	None	None
5	Male	30	5	TBD (<i>TERTp</i> mutation, exon 10)	None
6	Male	38	14	CVID	None
7	Male	22	8	TBD (<i>TERC</i> mutation)	None
8	Female	2		None	None
9	Female	64	16	CVID	Metabolic comorbidities (arterial hypertension)
10	Male	35		Heterozygous factor V Leiden mutation	None
11	Male	55		None	Metabolic comorbidities (arterial hypertension, dyslipidemia)
12	Male	47	17	Diffuse large B cell lymphoma complicated by immune deficiency	None
13	Male	54		TBD (<i>TERTp</i> mutation, exon 15)	None
14	Male	33		TBD (<i>TERC</i> mutation) and myelodysplastic syndrome	Metabolic comorbidities (overweight)

Abbreviations: CVID, common variable immune deficiency; HPS, hepatopulmonary syndrome; HVPG, hepatic venous pressure gradient; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease; TBD, telomere biology disorder.

Table 4. Characteristics of patients with PSVD and HPS at the time of CE-TTE (diagnosis of HPS) (n = 14).

Patient	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Current or past smoking (pack-year)	INR	Serum total bilirubin (μmol/L)	Serum creatinine (μmol/L)	Specific signs of portal hypertension ^a	Non-specific signs of portal hypertension ^b	Liver stiffness (kPa) ^c	Complications of PSVD
1	67	29.4	Past (40)	1.39	44	125	Portosystemic collaterals at imaging, history of band ligation, persistent large EV and GV	Thrombocytopenia, splenomegaly, history of ascites	8.3	History of ascites, history of portal thrombosis
2	65	21.9	No	1.27	126	40	Portosystemic collaterals at imaging	Thrombocytopenia, splenomegaly		Hepatic encephalopathy
3	34	20.4	Current (17)	1.10	32	52	Portosystemic collaterals at imaging, large EV	Thrombocytopenia, splenomegaly		
4	35	22.6	No	1.26	51	63	Portosystemic collaterals at imaging, history of band ligation, persistent large EV	Thrombocytopenia, splenomegaly		History of hepatic encephalopathy and portal thrombosis
5	49	20.9	Past (30)	1.14	22	36	Portosystemic collaterals at imaging	Thrombocytopenia, splenomegaly	11.7	
6	38	14.6	Past		37	17	None	History of ascites		History of ascites and spontaneous bacterial peritonitis
7	22	22.9	No				Portosystemic collaterals at imaging, history of large EV, persistent small EV	Thrombocytopenia, splenomegaly		
8	31	29.4	No	1.37	30	57	Portosystemic collaterals at imaging, large EV	Thrombocytopenia, splenomegaly		
9	73	20.4	Past (35)	1.27	79	51	Portosystemic collaterals at imaging, history of portal hypertensive bleeding	Thrombocytopenia, splenomegaly	24.6	History of portal hypertensive bleeding

10	42	27.2	No		48	59	Portosystemic collaterals at imaging, history of large EV, persistent small EV and GV	Thrombocytopenia, splenomegaly	21.5	
11	56	24.6	No	1.10	8	85	Portosystemic collaterals at imaging	Thrombocytopenia, splenomegaly	6.1	
12	47	24.9	Past (15)	0.87	16	106	Portosystemic collaterals at imaging	Thrombocytopenia, splenomegaly	61	
13	65	23.2	Past (1)	1.31	24	81	Portosystemic collaterals at imaging, large EV	Thrombocytopenia	5	
14	36	29.8	No	1.08	151	61	Portosystemic collaterals at imaging, large EV	Thrombocytopenia, splenomegaly		Jaundice

Abbreviations: BMI, body mass index; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; EV, esophageal varices; GV, gastric varices; HPS, hepatopulmonary syndrome; INR, international normalized ratio; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Table 5. Respiratory features at the time of CE-TTE, and outcomes of patients with PSVD and HPS after CE-TTE (n = 14).

Patient	Number of cardiac cycles for bubbles detection	Arterial oxygen saturation (%)	PaO ₂ (mmHg) ^a		AaPO ₂ (mmHg)		Outcome of HPS	Complications of PSVD after CE-TTE	Other major complications
			In sitting position	In supine position	In sitting position	In supine position			
1			96		14		LTOT	Hepatic encephalopathy, ascites	Death from lung cancer
2	5		68	149	32	65	LTOT, LT	Small EV	Re-LT for ischemic cholangitis, PML after LT
3			57		54		LTOT, LT		Re-LT for recurrence of PSVD and HPS
4	5	97	84		26		Asymptomatic		
5	4	98	78		30		LTOT	Hepatic encephalopathy, small EV	
6	6		120 (FiO ₂ 100%)	180 (FiO ₂ 100%)			LTOT	Small EV, ascites	
7			61	61	50	51	Asymptomatic		
8	3	95	77	83	29	23	Asymptomatic	Band ligation, GV	
9	5	97	77		35		Asymptomatic	Hepatic encephalopathy, progression to a cirrhotic process	
10	5	98	87		14		Asymptomatic	Hepatic encephalopathy	
11	5	98	88		15		Asymptomatic		
12	5	94	56	66	59	42	LTOT, LT		Death from recurrence of PSVD and HPS with LTOT
13	5		79		18		Oxygen therapy for exercise		Death (cause unknown)
14	5		82	182	42		Asymptomatic	LT	Death from hematological disease

^a Hypoxemia was defined as a PaO₂ < 80 mmHg.

Abbreviations: AaPO₂, alveolar-arterial oxygen gradient; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; EV, esophageal varices; FiO₂: Fraction of inspired oxygen; GV, gastric varices; HPS, hepatopulmonary syndrome; LT, liver transplantation; LTOT, long-term oxygen therapy; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease; Re-LT: liver retransplantation.

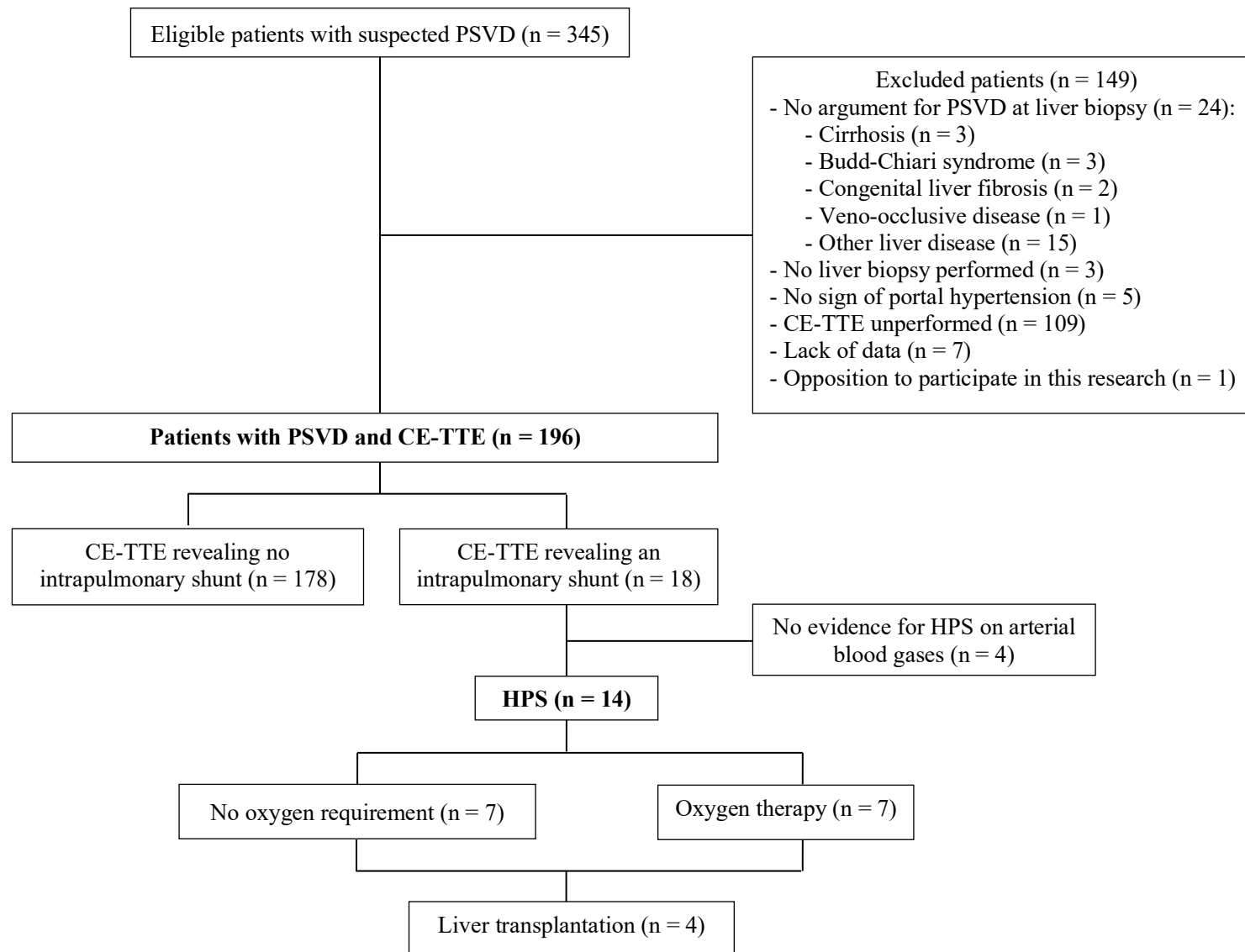


Figure 1. Flow chart of the study.

Abbreviations: CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; HPS, hepatopulmonary syndrome; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

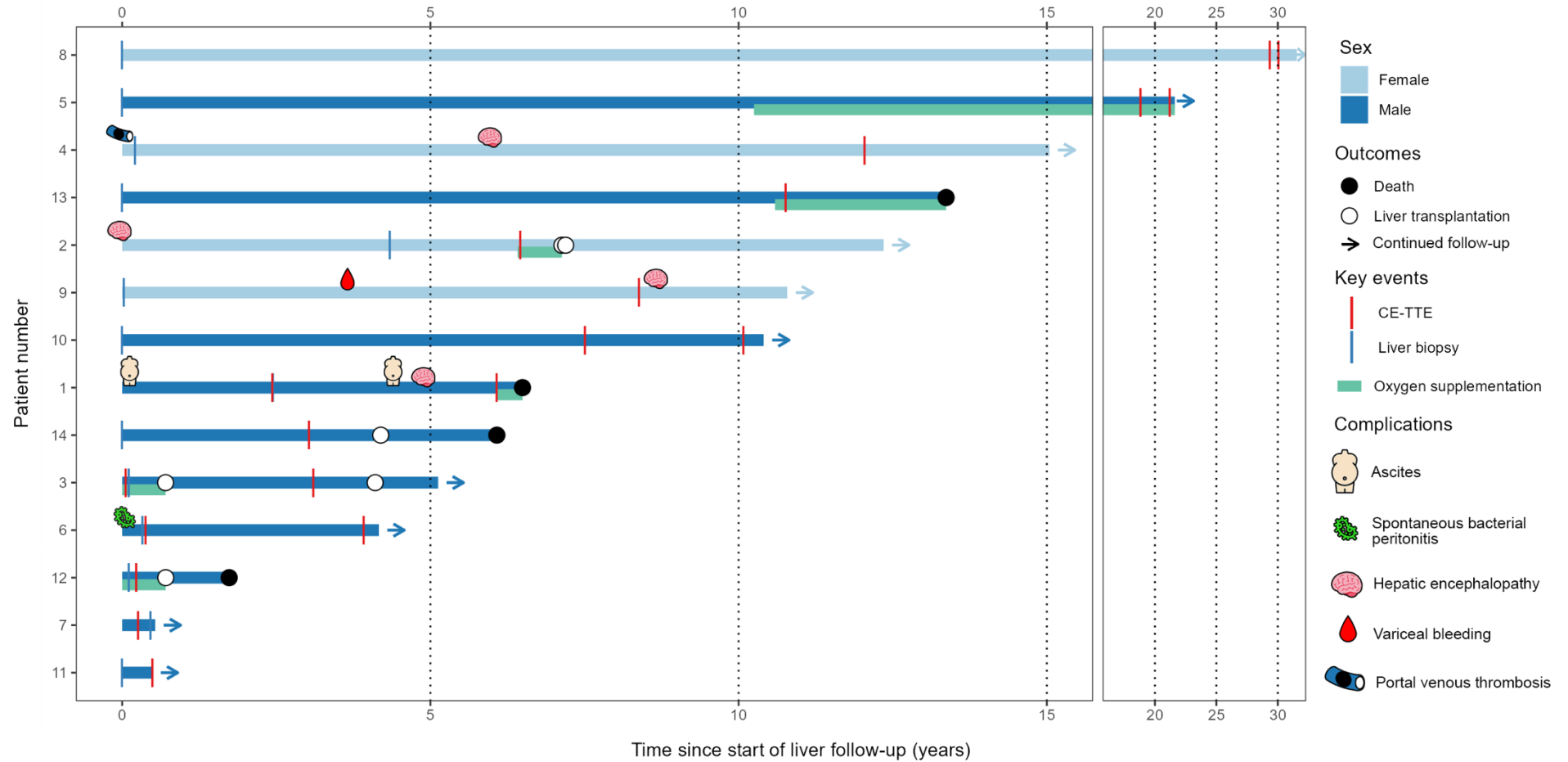


Figure 2. Outcome of the 14 patients with PSVD and HPS.

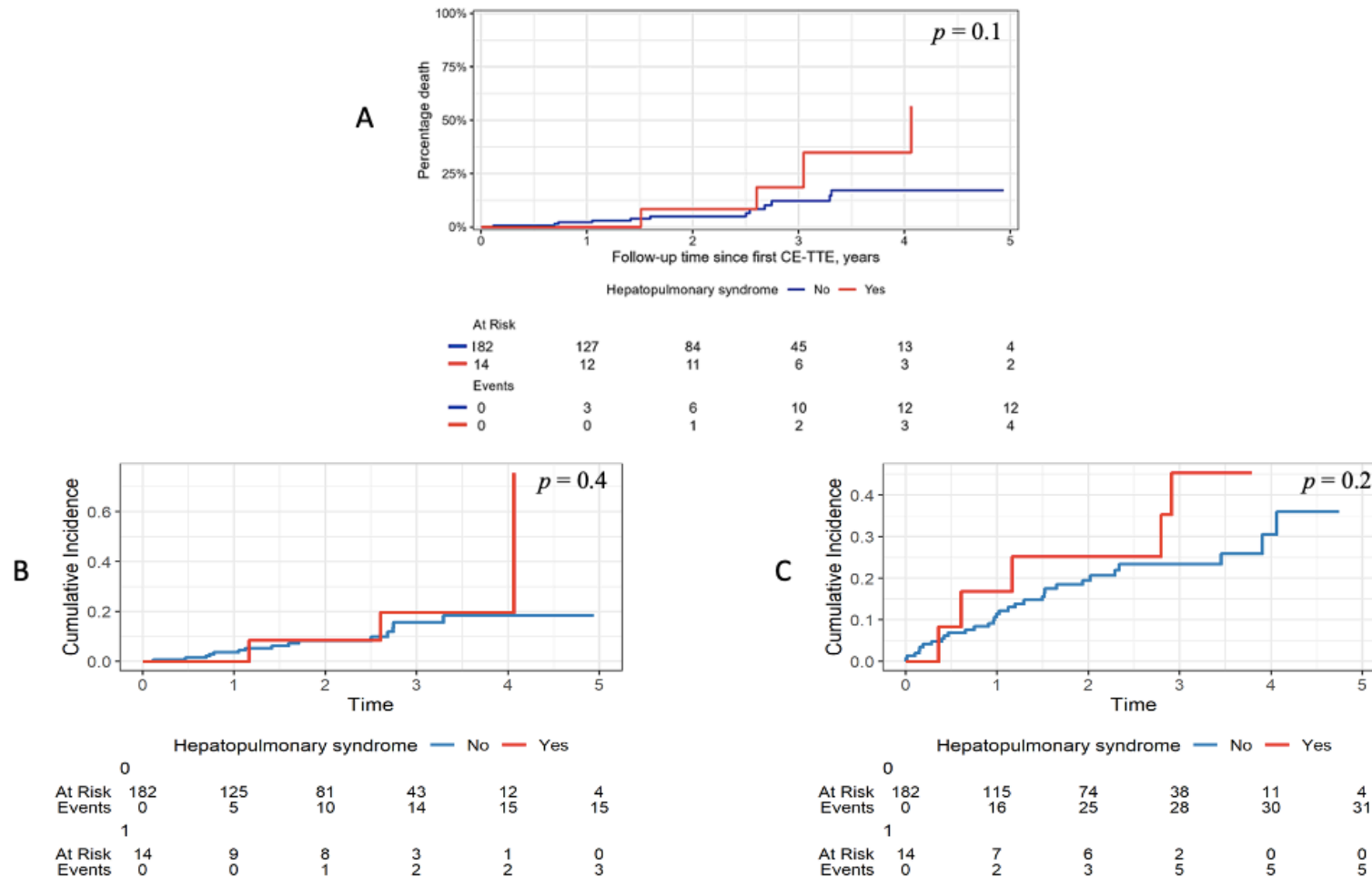


Figure 3. Outcome of patients with PSVD, from the date of contrast-enhanced transthoracic echocardiography (CE-TTE), according to presence or not of hepatopulmonary syndrome (HPS).

A. Overall cumulative incidence of death (Kaplan-Meier curve). B. Cumulative incidence of liver transplantation not related to HPS or death (liver transplantation for HPS considered as a competing risk). C. Cumulative incidence of the liver related events (*i.e.* as onset or worsening of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, onset or worsening of hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding due to portal hypertension, or portal venous thrombosis), or liver transplantation not related to HPS, or liver-related death (liver transplantation for HPS considered as a competing risk). Fine and Gray model was used.

Supplementary Table 1. Summary of previous studies describing patients with HPS in context of PSVD.

Author, year	Number of patients	Sex	Identified risk factor of PSVD	HVPg (mmHg)	Age at diagnosis of HPS (years)	Median platelet count at diagnosis of HPS (G/L)	EV at diagnosis of HPS	Arterial oxygenation data				Outcome
								Hypoxemia	Orthodeoxia	PaO ₂ (mmHg)	AaPO ₂ (mmHg)	
Marchand EJ. (127), 1962	4	F	Schistosomiasis	NA	10y	68	No	NA	NA	NA	NA	NA
		F			36y	144	No					NA
		M			54y	NA	Yes					NA
		F			11y	64	Yes					Death at 14 years old
Babbs C. (36), 1988	1	M	NA	7	13y	94	Yes (large)	Yes	NA	57	53	NA
Krowka MJ. (62), 2000	1	M	NA	NA	58y	NA	NA	Yes	Yes	50 in supine position; 33 in sitting position	87 in sitting position; 65 in supine position	Death from hepatocellular carcinoma
Binay K De. (121), 2000	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	76 in supine position; 68 in standing position	40	Stability at 9 months
		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Yes	68 in supine position; 63 in standing position	50	Stability at 7 months
Kaymakoglu S. (35), 2003	2	F	NA	NA	30y	NA	Yes	Yes	Yes	51	69	NA
		M			17y			No		89	23	
Taille C. (110), 2003	1	M	NA	NA	17y	NA	NA	Yes	NA	64	41	LT
Swanson KL. (63), 2005	1	M	Myelodysplastic syndrome	NA	65y	NA	NA	Yes	NA	37	NA	Death from lymphoma
Krasinska AM. (32), 2005	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LT

Yilmaz S. (128), 2005	1	M	NA	6	18y	83	Yes (large)	Yes	Yes	53 in supine position; 45 in sitting position	68	On liver transplant list
Deibert P. (129), 2006	1	M	NA	NA	31y	NA	NA	Yes	NA	36	NA	NA
Gupta S. (123), 2010	3	NA	NA	NA	37y	NA	NA	Yes	NA	49	68	LT
					60y			Yes		48	57	
					30y			Yes		43	71	
Maganty K. (40), 2011	1	F	NA	15	24y	147	Yes	Yes	Yes	42	78	LT for LTOT
Cazals-Hatem D. (5), 2011	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Naalsund A. (130), 2011	1	M	CVID	16	62y	NA	NA	Yes	Yes	63 in supine position; 48 in sitting position	57 in supine position; 74 in sitting position	LT
Germán Muñoz Maya O., 2012	1	F	Protein C and S deficiency	NA	21y	87	NA	Yes	NA	57	30	LTOT
Cantez MS. (131), 2013	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LT
Franchi-Abella S. (132), 2014	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LT
Alhosh R. (122), 2014	1	M	Solid organ transplantation, immunosuppressive treatments	NA	3y	NA	NA	Yes	NA	NA	NA	LT for LTOT
Holmes SN. (133), 2015	2	M	CVID	NA	32y	NA	NA	Yes	No	56	52	NA
		M	CVID	NA	37y	NA	NA	Yes	Yes	66	38	NA
Gorgy AI. (134), 2015	1	M	TBD (<i>TERT</i>)	NA	24y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1	M	TBD (<i>DKC1</i>)	NA	34y	NA	Yes	NA	NA	NA	Elevated	NA
	1	M	TBD (<i>TERT</i>)	NA	35y	NA	NA	NA	NA	NA	Elevated	Shunt resolved after LT

	1	M	TBD (<i>RTELI</i>)	NA	49y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Apostolov R. (135), 2019	1	F	CVID	NA	55y	138	Yes	Yes	NA	NA	NA	Shunt resolved after LT
De La Garza-Ramos C. (136), 2021	1	F	NA	16	53y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Shunt resolved after LT
Johnson G. (137), 2021	1	M	Autoimmune lymphoproliferative syndrome	NA	34y	NA	Yes	Yes	NA	48	NA	Shunt resolved after LT
Hercun J. (138), 2022	2	M	CVID	NA	48y	NA	Yes	NA	NA	NA	NA	LT, recurrence of liver disease 5 months after LT, death
		F	CVID	NA	38y	NA	Yes	NA	NA	NA	NA	LT, recurrence of liver disease 5 years after LT
Khatoun N. (139), 2023	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LT
Mull E. (140), 2023	1	M	NA	5	13y	NA	NA	Yes	NA	62	48	LT, 0.2L/min oxygen supplementation for activity
Magaz M. (44), 2023	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LT

PSVD definition dating back to 2019, we included in this table studies meeting the criteria of PSVD but also of idiopathic portal hypertension (1).

NA : data not available.

Abbreviations: CVID, common variable immune deficiency; EV, esophageal varices; LT, liver transplantation; LTOT, long-term oxygen therapy; TBD, telomere biology disorder.

Supplementary Table 2. List of participating centres and number of patients included.

Hospital, City	Number of patients included
Hôpital Beaujon, Clichy, France	148
Centre Hospitalier Universitaire de Tours, France	13
Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, Rouen, France	7
Hôpital Cochin, Paris, France	6
Hôpital Saint-Antoine, Paris, France	5
Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France	3
Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris, France	2
Hôpital Saint-Louis, Paris, France	2
Hôpital Bichat Claude-Bernard, Paris, France	2
Hôpital Avicenne, Bobigny, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble-Alpes, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, France	1
Hôpital Foch, Suresnes, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Reims, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Brest, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Caen, France	1
Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, France	1

Supplementary Table 3. Characteristics at PSVD diagnosis of the patients with CE-TTE during follow-up, included into the present study, vs. those without CE-TTE during follow-up, not included into the present study.

	Patients without CE-TTE (n = 109)		Patients with CE-TTE (n = 196)		p value
	n =	Number (%) or median (IQR)	n =	Number (%) or median (IQR)	
Age at diagnosis of PSVD (years)	103	59 (43-67)	187	50 (36-62)	0.03
Male sex	109	63 (58)	196	109 (56)	0.71
Laboratory data at diagnosis of PSVD					
Prothrombin time (%)	58	86 (73-100)	103	86 (69-99)	0.45
International normalized ratio	46	1.07 (1-1.22)	84	1.09 (1-1.22)	0.73
Platelet count (x10 ⁹ /L)	65	103 (66-150)	109	110 (72-166)	0.74
Serum AST (IU/L)	43	41 (27-63)	97	35 (25-51)	0.3
Serum ALT (IU/L)	43	38 (18-53)	99	32 (23-55)	0.86
Serum ALK (IU/L)	43	129 (97-209)	94	105 (69-201)	0.09
Serum GGT (IU/L)	43	89 (48-221)	97	72 (34-142)	0.06
Serum total bilirubin (µmol/L)	54	14 (9-24)	99	13 (9-21)	0.78
Serum creatinine (µmol/L)	57	79 (66-116)	99	73 (59-88)	0.01
Serum albumin (g/L)	35	37 (31-40)	76	38 (35-42)	0.09
Ascites at diagnosis of PSVD	109	26 (24)	193	9 (5)	< 0.001
Hepatic encephalopathy at diagnosis of PSVD	109	1 (1)	193	1 (1)	1
Esophageal or gastric varices at diagnosis of PSVD	95	62 (65)	130	93 (72)	0.32
HVPG at diagnosis of PSVD (mmHg)	82	8 (5-13)	104	6 (3-9)	0.005
Liver stiffness at diagnosis of PSVD (kPa)	38	9.15 (6.12-14.8)	106	7.4 (6.08-11.48)	0.18
At least one extrahepatic condition associated with PSVD	109	91 (84)	194	131 (68)	0.003

Data are presented as median (interquartile range) or number (proportion) as appropriate. Comparisons of quantitative and qualitative variables were made using Mann-Whitney test and Chi2 or Fisher's exact tests, respectively. Bolded values indicate statistically significant differences ($p \leq 0.05$).

Abbreviations: ALK, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HPS, hepatopulmonary syndrome; HVPG, hepatic venous pressure gradient; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Supplementary Table 4. Detailed extrahepatic condition associated with PSVD.

Immunological disorder	HIV infection	Medication or toxin	Hematological disease and prothrombotic condition	Genetic disorder
<ul style="list-style-type: none"> ○ Immune deficiency (n = 38) ○ Inflammatory bowel disease (n = 12) ○ Sarcoidosis (n = 5) ○ Sjögren’s syndrome (n = 4) ○ Systemic lupus erythematosus (n = 3) ○ Scleroderma (n = 3) ○ History of solid organ transplantation (n = 2) ○ Rheumatoid arthritis (n = 1) ○ Coeliac disease (n = 1) ○ Still disease (n = 1) ○ Biermer’s disease (n = 0) ○ Horton’s disease (n = 0) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ n = 20 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Azathioprine (n = 13) ○ Others (n = 10) ○ Chemotherapy including platinum salts (n = 4) ○ Methotrexate (n = 2) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-phospholipid syndrome (n = 2) <p><u>Thrombophilia</u> (n = 18):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Factor II or V gene mutations (n = 8) ○ Protein C or S deficiency (n = 7) ○ Hyperhomocysteinemia (n = 3) ○ Antithrombin deficiency (n = 0) <p><u>Myeloproliferative neoplasm</u> (n = 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Polycythema vera (n = 6) ○ Myelofibrosis (n = 2) <p>○ Myelodysplastic syndrome (n = 3)</p> <p><u>Lymphoproliferative syndrome</u> (n = 19):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ B-cell lymphoma (n = 7) ○ Monoclonal gammopathy of undetermined significance (n = 4) ○ Hodgkin lymphoma (n = 2) ○ Acute lymphocytic leukemia (n = 2) ○ Castleman disease or TAFRO syndrome (n = 2) ○ Myeloma (n = 1) ○ Chronic lymphocytic leukemia (n = 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Telomere biology disorder (n = 11) ○ Pierpont syndrome (n = 1) ○ Noonan syndrome (n = 1) ○ Coats-plus syndrome (n = 1) ○ Unknown genetic disease (n = 1)

132 patients had an extrahepatic condition associated with PSVD: 1 in 91 patients, 2 in 33 patients, 3 in 6 patients, 4 in 1 patient, and 5 in 1 patient.

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus infection; INR, international normalized ratio; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Supplementary Table 5. Univariate analysis of prognostic variables at CE-TTE with the cumulative incidence of LT not related to HPS or death, in patients with PSVD (Fine-Gray models).

	Univariate analysis			
	n =	HR	95% CI	p value
Hepatopulmonary syndrome	196	1.85	0.62-5.55	0.3
Male sex	196	2.45	0.86-6.95	0.092
Age	196	1.03	0.99-1.07	0.13
BMI > 25 kg/m ²	195	1.63	0.65-4.1	0.3
Tobacco exposure	194	1.24	0.48-3.21	0.7
Laboratory data				
Prothrombin time (%)	175	0.99	0.97-1	0.13
INR	177	1.69	0.57-4.95	0.3
Platelets count (G/L)	183	1	0.99-1.01	0.7
AST (IU/L)	182	1.01	1-1.02	0.004
ALT (IU/L)	185	1	0.98-1.02	0.8
ALK (IU/L)	154	1	1-1	0.7
GGT (IU/L)	184	1	0.99-1	0.3
Serum total bilirubin (μmol/L)	185	1.02	1-1.03	0.031
Serum creatinine (μmol/L)	170	1.02	1-1.04	0.07
Serum albumin (g/L)	170	0.93	0.86-1.01	0.093
Signs of portal hypertension				
Thrombocytopenia	195	1.11	0.39-3.15	0.8
Ascites until/at CE-TTE	195	9.03	3.68-22.2	< 0.001
Splenomegaly	191	2.22	0.5-9.87	0.3
Portosystemic collaterals at imaging	192	1.74	0.5-6.07	0.4
Presence of varices	186	2.73	0.85-8.79	0.091
Varices at risk	191	5.88	1.36-25.5	0.018
Hepatic encephalopathy	196	1.36	0.15-12.2	0.8
Liver stiffness (kPa)	167	1.03	0.99-1.07	0.093
Spleen stiffness (kPa)	95	1.02	0.99-1.95	0.2

Portal venous thrombosis	196	1.43	0.49-4.23	0.5
Mesenteric or splenic venous thrombosis	196	1.17	0.27-5.1	0.8

Data are presented as HR and 95% CI. Bolded values indicate statistically significant differences ($p \leq 0.05$).

Abbreviations: ALK, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HPS, hepatopulmonary syndrome; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Supplementary Table 6. Univariate analysis of prognostic variables at CE-TTE with the cumulative incidence of liver events or LT not related to HPS or liver-related death, in patients with PSVD (Fine-Gray models).

	Univariate analysis			
	n =	HR	95% CI	p value
Hepatopulmonary syndrome	196	1.80	0.74-4.35	0.2
Male sex	196	2.2	1.08-4.49	0.029
Age	196	1.03	1.01-1.06	0.016
BMI > 25 kg/m ²	195	1.57	0.8-3.05	0.2
Tobacco exposure	194	0.61	0.27-1.41	0.3
Laboratory data				
Prothrombin time (%)	175	0.98	0.96-0.99	0.001
INR	177	3.93	1.71-9.05	0.001
Platelets count (G/L)	183	1	0.99-1	0.3
AST (IU/L)	182	1.01	1-1.01	0.01
ALT (IU/L)	185	1	0.99-1.02	0.8
ALK (IU/L)	154	1	1-1	0.3
GGT (IU/L)	184	1	1-1	> 0.9
Serum total bilirubin (μmol/L)	185	1.01	1-1.02	0.023
Serum creatinine (μmol/L)	170	1.01	0.99-1.02	0.3
Serum albumin (g/L)	170	0.94	0.89-0.99	0.013
Signs of portal hypertension				
Thrombocytopenia	195	1.4	0.65-3	0.4
Ascites until/at CE-TTE	195	3.88	1.85-8.15	< 0.001
Splenomegaly	191	2.69	0.97-7.46	0.058
Portosystemic collaterals at imaging	192	1.88	0.79-4.49	0.2
Presence of varices	186	1.4	0.72-2.71	0.3
Varices at risk	191	6.77	2.46-18.6	< 0.001
Hepatic encephalopathy	196	3.37	1.06-10.8	0.04
Liver stiffness (kPa)	167	1.04	1-1.07	0.033
Spleen stiffness (kPa)	95	1.04	1.02-1.06	< 0.001

Portal venous thrombosis	196	2.9	1.45-5.79	0.003
Mesenteric and/or splenic venous thrombosis	196	7.67	2.63-22.3	< 0.001

Data are presented as HR and 95% CI. Bolded values indicate statistically significant differences ($p \leq 0.05$).

Abbreviations: ALK, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CE-TTE, contrast-enhanced transthoracic echocardiography; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; HPS, hepatopulmonary syndrome; INR, international normalized ratio; LT, liver transplantation; PSVD, porto-sinusoidal vascular disease.

Résumé

Syndrome hépato-pulmonaire dans un contexte de maladie vasculaire porto-sinusoïdale : prévalence, facteurs associés, et évolution.

Contexte : La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une cause rare d'hypertension portale. Les données actuelles concernant le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) chez les patients atteints de MVPS sont limitées. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la prévalence, les facteurs associés et l'évolution du SHP chez les patients atteints de MVPS.

Matériel et méthodes : Étude multicentrique rétrospective observationnelle chez des patients atteints de MVPS avec hypertension portale, ayant bénéficié d'une échographie cardiaque transthoracique de contraste avec épreuve de bulles.

Résultats : Parmi les 196 patients atteints de MVPS issus de 17 centres et ayant bénéficié d'une échographie cardiaque transthoracique de contraste avec épreuve de bulles, 14 (7 %) avaient un diagnostic confirmé de SHP. Les patients atteints de SHP présentaient plus fréquemment une maladie génétique associée à la MVPS (36 % contre 6 %, $p = 0,002$). La fonction hépatique était plus altérée chez les patients atteints de SHP, avec un taux de prothrombine plus bas (63 % contre 86 %, $p = 0,04$), une bilirubine totale plus élevée (37 $\mu\text{mol/L}$ contre 14 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) et une albumine sérique plus basse (32 g/L contre 38 g/L, $p < 0,001$). Parmi les 14 patients atteints d'un SHP, 4 ont bénéficié d'une transplantation hépatique après un suivi médian de 34 mois, en raison d'un SHP nécessitant une oxygénothérapie permanente pour 3 patients et en raison d'une insuffisance hépatique pour un patient. L'incidence cumulée de décès ou d'événements liés au foie était similaire chez les patients avec et sans SHP.

Conclusion : La prévalence du SHP chez les patients atteints de MVPS était de 7 %. Le SHP chez les patients atteints de MVPS était associé à des maladies génétiques, et en particulier à des mutations des gènes de la maintenance des télomères. Après application de l'exception au score MELD pour la transplantation hépatique, la survie globale des patients atteints de MVPS compliquée d'un SHP était similaire à celle des patients atteints de MVPS sans SHP.

MOTS-CLÉS : Poumon ; Hypoxémie ; Foie ; Hypertension portale non cirrhotique ; Maladie vasculaire du foie.

**Ylang SPAES
18 septembre 2023**