

Hypertension portale : physiopathologie, diagnostic et étiologies

N. Dib, A. Sawadogo, F. Oberti, P. Calès

L'hypertension portale (HTP) est l'une des principales complications de la cirrhose, mais toutes les hépatopathies qui influencent la circulation portale peuvent entraîner le développement d'une HTP. Quelle que soit sa cause, l'HTP intrahépatique est caractérisée par des modifications hémodynamiques avec deux mécanismes indissociables : une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques et un syndrome hyperkinétique associant une vasodilatation artérielle systémique et splanchnique, ainsi qu'une augmentation du volume plasmatique, du débit cardiaque et des débits sanguins régionaux, notamment le débit splanchnique. Les moyens diagnostiques de l'HTP reposent actuellement sur des techniques invasives. De nouvelles méthodes non invasives sont en cours d'évaluation depuis quelques années. Les étiologies sont classées en fonction de leur localisation pré-, intra- et posthépatiques. L'HTP préhépatique est surtout en rapport avec une obstruction du système porte (par compression, envahissement ou thrombose). L'HTP intrahépatique peut être présinusoidale, sinusoidale ou postsinusoidale mais, en pratique, elle est souvent mixte. L'HTP sinusoidale est surtout due aux cirrhoses, qui comptent pour 90 % des causes d'HTP dans les pays occidentaux. L'HTP posthépatique est surtout secondaire au syndrome de Budd-Chiari.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cirrhose ; Hypertension portale

Plan

■ Introduction	1
■ Physiopathologie de l'hypertension portale	2
Anatomie du système porte	2
Physiopathologie vasculaire de l'hypertension portale	2
■ Méthodes d'exploration	3
Méthodes invasives	3
Méthodes non invasives	3
■ Étiologies de l'hypertension portale	5
Hypertension portale préhépatique	5
Hypertension portale intrahépatique	5
Hypertension portale posthépatique	6
Cas particulier	6

■ Introduction

L'hypertension portale (HTP) est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou sus-hépatique (GPSH) supérieur à 5 mmHg [1]. L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose, mais toutes les hépatopathies qui influencent la circulation portale peuvent entraîner une HTP.

Quelle que soit sa cause, l'HTP d'origine hépatique est caractérisée par des modifications hémodynamiques qui sont, par ordre chronologique :

- une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques et donc des pressions en amont ;

Tableau 1.

Stades cliniques des cirrhoses (d'après [2]).

	Stade	Clinique	Mortalité par an
Cirrhose compensée	Stade 1	Pas de varices ; pas d'ascite	1 %
	Stade 2	Varices ; pas d'ascite	3,4 %
Cirrhose décompensée	Stade 3	Ascite ± varices	20 %
	Stade 4	Hémorragie ± varices	57 %

- le développement d'une circulation veineuse collatérale qui est à l'origine de shunts portosystémiques drainant le sang du territoire de la veine porte vers le territoire systémique via le système cave ;
- un syndrome hyperkinétique associant une vasodilatation artérielle systémique et splanchnique, ainsi qu'une augmentation du volume plasmatique, du débit cardiaque et du débit splanchnique.

L'HTP joue un rôle important dans le pronostic des cirrhoses en raison de ses complications sévères et fréquentes : hémorragie digestive par rupture de varices œsogastriques, ascite et syndrome hépatorénal.

L'HTP est considérée comme cliniquement significative quand le GPSH est supérieur à 10 mmHg (seuil à partir duquel les varices œsophagiennes se développent). Les cirrhoses sont classées en différents stades cliniques en fonction de la présence ou non d'une décompensation et/ou de varices (Tableau 1) [2].

Des techniques invasives et non invasives permettent d'explorer l'HTP, dont les étiologies sont diverses. L'objectif de cet article est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques, les moyens diagnostiques et les étiologies de l'HTP.

■ Physiopathologie de l'hypertension portale

Anatomie du système porte

Vascularisation hépatique

La vascularisation hépatique est double : elle est assurée par l'artère hépatique (30 %) et la veine porte, qui résulte de l'union du tronc splénomésaraïque et de la veine mésentérique supérieure (70 %). Les deux types de vascularisation se drainent dans des structures pseudocapillaires appelées sinusoides. En effet, les parois sinusoidales, formées par les cellules endothéliales, ne sont pas pourvues de membrane basale et ont la caractéristique d'être fenestrées, facilitant les échanges entre le milieu vasculaire et cellulaire. La présence d'une double vascularisation permet au foie une meilleure résistance à l'anoxie.

Dans des conditions physiologiques normales, différentes structures hépatiques participent à la résistance au flux portal responsable d'une adaptation du flux sanguin : les veinules hépatiques terminales, les petites veinules portes et les sinusoides. Au niveau des sinusoides, la contraction vasculaire est sous le contrôle des cellules étoilées du foie (CEF). Au niveau des structures artérielles intrahépatiques, la régulation du tonus vasculaire dépend essentiellement des besoins métaboliques hépatiques ; il existe également une adaptation du flux sanguin artériel en compensation de la diminution du flux sanguin portal.

Formation des collatérales

L'augmentation du GPSH conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques, qui sont classiquement classées en quatre territoires vasculaires :

- supérieur : au niveau de l'estomac et l'œsophage, à l'origine des varices œsogastriques, avec drainage par la veine azygos dans la veine cave supérieure ;
- inférieur : au niveau du rectum par la veine mésentérique inférieure ;
- antérieur : par reperméabilisation de la veine paraombilicale, responsable notamment de la circulation collatérale abdominale ;
- postérieur : shunt spléno-gastro-phrénosurrénalo-rénal (shunt splénorénal) de la veine splénique, via des vaisseaux courts gastriques et le shunt splénorénal, la rate se drainant dans la veine cave inférieure.

Les varices œsocardiales sont généralement alimentées par la veine gastrique gauche (veine coronaire stomacique). Les varices gastriques (VG) fundiques, généralement alimentées par les vaisseaux courts gastriques et la veine gastrique postérieure, sont fréquemment associées à un volumineux shunt spléno-gastro-rénal. Les varices œsophagiennes (VO) sont essentiellement drainées par la veine azygos. Le débit sanguin azygos est corrélé à la gravité de l'HTP (valeur normale : 60 ml/min, cirrhose : environ 600 ml/min). Les varices œsogastriques sont les collatérales les plus importantes sur le plan clinique en raison de leur risque hémorragique. D'autres varices, dites ectopiques, peuvent également se développer sur l'ensemble du tractus digestif, et notamment au niveau du rectum. D'autres organes peuvent être concernés (vésicule biliaire, vessie, utérus, etc.). Ces varices ectopiques ont une faible prévalence, de 1 % à 3 % [3-5]. Leur rupture est rare, mais peut être sévère [6, 7].

Physiopathologie vasculaire de l'hypertension portale

Fondamentalement, les perturbations hémodynamiques qui apparaissent au cours de la cirrhose reposent d'une part, sur une augmentation du tonus vasculaire intrahépatique avec vasoconstriction intrahépatique et baisse du débit sanguin sinusoidal, et d'autre part, sur un état de vasoplégie systémique avec vasodilatation généralisée et augmentation des débits sanguins régionaux.

Le foie possède une compliance vasculaire importante. Le tonus vasculaire intrahépatique local et la résistance vasculaire

hépatique globale sont modulés par des interactions complexes entre les cellules sinusoidales et les cellules péri- ou endovasculaires (CEF, cellules de Kupffer). À l'état normal, ces éléments cellulaires permettent une adaptation physiologique du débit sanguin intrahépatique. En cas de phénomène pathologique chronique, comme la cirrhose, ces propriétés d'adaptation sont altérées, caractérisant la dysfonction vasculaire de la microcirculation intrahépatique [8].

Augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique

En cas d'hépatopathie chronique responsable du développement d'une fibrose hépatique extensive et, à terme, d'une cirrhose, les phénomènes physiopathologiques initiaux responsables de l'apparition de l'HTP sont situés au niveau du secteur intrahépatique sinusoidal. Des modifications de l'architecture hépatique, une activation des CEF contractiles périnusoidales et plusieurs facteurs humoraux agissant au niveau cellulaire (cellules endothéliales, CEF) participent à l'augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique et à la diminution du flux sanguin sinusoidal [9].

Modifications architecturales

Au cours de la cirrhose, l'augmentation de la résistance vasculaire hépatique est en partie liée au dépôt de fibrose dans l'espace de Disse et à une perte des fenêtres sinusoidales [10-13]. Les altérations des cellules sinusoidales influencent fortement la microcirculation intrahépatique et s'accompagnent d'une altération des échanges entre le sang et les hépatocytes, ainsi qu'une altération des forces hydrostatiques au niveau des sinusoides.

La diminution du volume sinusoidal (nombre, diamètre) dépend ainsi des remaniements de l'architecture hépatique et du développement de la fibrose extensive et mutilante [12, 14]. Ces anomalies sont responsables d'une élévation de la vitesse du flux sanguin sinusoidal et des forces de cisaillement, ou *shear stress*, qui altèrent les cellules sinusoidales et leurs propriétés de mécanotransduction [8, 15, 16].

Rôle vasoactif des cellules étoilées du foie

Les CEF sont des cellules périnusoidales, caractérisées par des extensions cytoplasmiques intersinusoidales et périnusoidales [17] qui peuvent influencer in situ le tonus vasculaire normal [18]. Au cours de la cirrhose, les CEF contribuent à l'HTP par le biais d'une prolifération, d'une synthèse accrue de collagène et de la régulation du tonus sinusoidal (vasoconstriction) [9, 19, 20].

Après activation par différents stimuli (*shear stress*, cytokines inflammatoires, etc.), les CEF acquièrent un phénotype de myofibroblastes portaux contractiles. Soumises à différents vasoconstricteurs – endothéline, prostanoides, substance P, angiotensine II, arginine vasopressine – ou vasodilatateurs – monoxyde d'azote (NO) [21-25] –, ces cellules modulent la résistance vasculaire hépatique [12].

Par ailleurs, les CEF activées produisent elles-mêmes plusieurs facteurs vasoactifs qui jouent un rôle dans le développement et l'entretien de l'HTP (angiotensine, endothéline, etc.) [25].

Concept de dysfonction endothéliale intrahépatique

La dysfonction endothéliale intrahépatique au cours de la cirrhose est essentiellement secondaire au déficit de NO. Cette dysfonction endothéliale, caractérisée par une altération de la relaxation vasculaire, contribue ainsi à augmenter la résistance vasculaire hépatique, induisant l'hypertension portale [26]. Alors qu'à l'état physiologique la microcirculation hépatique s'adapte aux variations de débit, par un phénomène de vasodilatation-flux dépendante, ce mécanisme au cours de la cirrhose est altéré, expliquant que le foie ne peut pas s'adapter à l'augmentation du débit sanguin portal (par exemple en postprandial).

Plusieurs phénomènes physiopathologiques liés à la cirrhose jouent un rôle favorisant dans l'apparition de la dysfonction sinusoidale et pourraient être une cible thérapeutique. Ainsi, le stress oxydant et l'inflammation, tous deux augmentés au cours de la cirrhose, participent à différents niveaux à l'apparition de la dysfonction endothéliale [26-28].

Modifications du tonus vasculaire splanchnique et systémique : syndrome hyperkinétique

Qu'elle soit d'origine intra- ou extrahépatique, l'HTP est responsable de l'apparition d'un syndrome hyperdynamique systémique [29] ayant pour conséquences cliniques une hypotension artérielle, une augmentation du débit cardiaque et une diminution de la résistance vasculaire systémique globale. Ce syndrome hyperkinétique, d'aggravation progressive, est caractérisé par une vasodilatation globale avec augmentation des débits sanguins régionaux. Ainsi, l'augmentation du débit sanguin splanchnique participe à l'entretien de l'HTP.

Au cours de l'HTP, la synthèse accrue de molécules vasodilatrices, notamment de NO [30, 31], dans les artères du territoire splanchnique contribue à augmenter la relaxation endothélium-dépendante, laquelle précède le développement du syndrome hyperkinétique [26, 32]. Cette vasodilatation splanchnique, puis systémique, sous-tend l'augmentation des débits sanguins régionaux, conduisant finalement à une atteinte multiviscérale [29, 33].

La vasodilatation, initialement splanchnique, puis systémique, est consécutive à des stimuli physiques (*shear stress*) qui induisent une activation de l'*endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) et une synthèse accrue de NO. Il a été montré dans des modèles d'HTP que l'augmentation de l'activation de la eNOS dans le territoire artériel splanchnique était corrélée avec le degré d'HTP [10, 30, 34].

Le syndrome hyperkinétique systémique est également caractérisé par une hyporéactivité vasculaire à l'action des vasoconstricteurs. La cause de cette hyporéactivité vasculaire est liée à un déséquilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Au cours de l'HTP, cet équilibre est déplacé vers la vasodilatation en raison d'un déficit de la voie de RhoA/Rho-kinase [34, 35] et d'un excès d'activité de la voie eNOS/NO [8, 36, 37].

La eNOS est stimulée par plusieurs facteurs : *shear stress*, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [30, 34, 38], différentes protéines activatrices (*heat shock protein* [HSP90], Akt/protéine kinase B) [12, 29], des phénomènes inflammatoires et infectieux (translocation bactérienne, sepsis) par le biais d'une augmentation de synthèse de TNF α et de tétrahydrobioptérine (BH4) [29]. L'activité de la eNOS est ainsi sous le contrôle de plusieurs voies de signalisation intracellulaires activées au cours de l'HTP [8, 36].

L'hypothèse d'une aggravation du syndrome hyperkinétique par les phénomènes de translocation bactérienne responsable d'une activation de la *nitric oxide synthase* inductible (iNOS) a été suggérée [39]. Toutefois, au cours de la cirrhose, la iNOS n'est pas détectée dans la circulation artérielle splanchnique [29]. Une des explications en serait un phénomène d'inhibition de la iNOS par le NO produit à partir de la eNOS [40, 41].

Au cours de la cirrhose, la diminution d'expression de la Rho kinase, ainsi que la diminution de son activation par des molécules vasoconstrictrices, contribuent au défaut de vasoconstriction et participent ainsi au déséquilibre du tonus vasculaire [35, 36].

■ Méthodes d'exploration

Méthodes invasives

Plusieurs techniques invasives permettent de mesurer et d'estimer la pression portale. Parmi celles-ci, la portographie par voie ombilicale et la splénoportographie ne sont plus utilisées en pratique clinique [42].

Cathétérisme portal par voie percutanée transhépatique

Cette technique initialement décrite par Lunderquist et al. [43] et modifiée par Boyer et al. [44] consiste à ponctionner avec une aiguille fine une branche de la veine porte à travers le parenchyme hépatique, sous contrôle radiologique [45]. Elle permet la mesure directe de la pression porte et une évaluation de la présence et de la direction du flux sanguin. Durant la même procédure, une veine hépatique peut être cathétérisée afin de mesurer sa pression et déterminer le GPSH. À travers le même site de ponction, on peut effectuer une biopsie hépatique.

Cathétérisme veineux sus-hépatique

Cette technique décrite il y a plus de 50 ans est la plus utilisée ; elle consiste à cathétériser, par un abord veineux jugulaire le plus souvent droit (ou parfois fémoral), une des veines hépatiques et à mesurer la pression en position bloquée ou occluse avec un ballonnet. La pression veineuse sus-hépatique bloquée (PSHB) donne une estimation précise de la pression porte [45]. Plusieurs études ont en effet montré que la PSHB était très proche de la pression portale dans la majorité des hépatopathies chroniques, et plus particulièrement au cours des cirrhoses alcooliques et postvirales B et C [46, 47].

Cette méthode permet de mesurer également la pression veineuse hépatique libre (PSHL). La différence entre la PSHL et la PSHB permet de calculer le GPSH. Au cours de cirrhoses, le GPSH est un bon reflet du degré de l'HTP qui est définie par un GPSH supérieur ou égal à 5 mmHg [48]. Plusieurs études ont montré que le développement des VO nécessite un GPSH supérieur à 10-12 mmHg [46, 49-51], mais au-delà de ce seuil, il n'existe pas de relation linéaire entre le GPSH et la taille des VO ou le risque hémorragique [49, 51-53].

Le cathétérisme de veines hépatiques est souvent couplé à la réalisation d'une biopsie hépatique.

Mesure de la pression des varices œsophagiennes

Cette mesure peut être directe en réalisant une ponction à l'aide d'une aiguille reliée à un manomètre [54] mais elle nécessite le recours à une injection de produit sclérosant ou à une ligature pour éviter une hémorragie et n'est donc pas réalisable de façon répétitive. Il est possible également d'estimer la pression des VO à l'aide d'un capteur de pression appliqué contre la varice au cours de l'endoscopie digestive [53, 55]. Cette pression est bien corrélée à la mesure de la pression intravariqueuse réalisée par ponction directe. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre la pression variqueuse et le GPSH [53, 56]. Nevens et al. ont montré l'existence d'une relation étroite entre une pression variqueuse supérieure à 15 mmHg et le risque de première hémorragie [56]. L'association de cette mesure à l'index prédictif du North Italian Endoscopic Club (NIEC) permettrait d'améliorer la prédiction de l'épisode hémorragique [56].

Méthodes non invasives

Imagerie radiologique

Plusieurs examens radiologiques ont été évalués dans le diagnostic non invasif de l'HTP et des VO.

Échographie Doppler

Elle permet de rechercher des signes indirects d'HTP : présence d'une ascite infraclinique, dilatation de la veine porte (diamètre supérieur ou égal à 13 mm), longueur splénique, vitesse maximale du flux portal. Des valeurs de vélocimétrie maximale inférieures à 20 cm/s et moyennes inférieures à 12 cm/s ont une spécificité de 90 % et une sensibilité de 70 % pour le diagnostic d'HTP [57]. Dans plusieurs études, il a été montré que la longueur splénique était un facteur indépendant prédictif de VO [58]. Une étude a montré qu'un épaissement de 5 mm du mur œsophagien mesuré par échographie associé à une irrégularité avait une performance diagnostique de 89 % pour les VO [59].

Le principal intérêt de l'échographie Doppler est son caractère non invasif mais ses résultats sont opérateur-dépendant. Ses limites sont liées à la faisabilité des mesures (souvent dépendante de la morphologie du malade), et à la faible corrélation des caractéristiques échographiques avec le stade des VO [58].

Mesure du débit sanguin azygos

Chez l'homme, le degré d'HTP peut être également estimé par le débit sanguin de la veine azygos. Le débit sanguin azygos a été initialement mesuré par méthode invasive (thermodilution continue) ; il reflète le débit sanguin de la circulation collatérale cave supérieure. Il est augmenté au cours des cirrhoses et il est corrélé au débit sanguin portal [60] et au GPSH [61, 62]. Le débit sanguin azygos peut être estimé par échodoppler transœsophagienne [63] et par IRM [64]. Ces méthodes non invasives sont en cours d'évaluation.

Œsophagographie par scanner

Récemment, l'œsophagographie par scanner (avec multidétecteur) a été évaluée dans le diagnostic des VO [65]. Chez 90 patients, l'agrément interobservateur était bon entre les radiologues et les endoscopistes pour le grade des varices (κ 0,61-0,71). Cet examen avait une sensibilité de 90 % à 93 % et une spécificité de 82 % à 97 % pour le diagnostic des VO. Le radiologue pouvait différencier les petites des grosses VO avec une aire sous la courbe ROC (*area under receiver operating curve* [AUROC]) à 0,93-0,95. Néanmoins, dans cette étude, l'examen a nécessité la mise en place d'une sonde nasogastrique afin de réaliser une insufflation de l'œsophage. Par ailleurs, cet examen ne permet pas de diagnostiquer la présence de signes rouges à la surface des VO.

Marqueurs biologiques

Plusieurs marqueurs biologiques de fibrose ont été étudiés pour le diagnostic de l'HTP et des VO. Il s'agit soit de marqueurs indirects de fibrose (albuminémie, taux de prothrombine, gammaglobulines, plaquettes, apolipoprotéine A1, etc.), soit de marqueurs directs de fibrose (laminine, PIIINP, acide hyaluronique).

Marqueurs directs

Il existe une corrélation entre le degré d'HTP et de fibrose hépatique [66], ainsi que le degré d'insuffisance hépatocellulaire [62]. La concentration sérique de plusieurs molécules (laminine, PIIINP, acide hyaluronique, etc.) est corrélée au degré de fibrose hépatique. Il n'est donc pas étonnant qu'ait été mise en évidence une corrélation entre le taux sanguin de laminine et le degré d'HTP [67-71], ainsi que le risque hémorragique en cas de cirrhose alcoolique [70, 72, 73]. Mais ces résultats restent controversés [74, 75], notamment dans les cirrhoses de cause non alcoolique [71]. Par ailleurs, une telle corrélation n'a pu être obtenue pour le PIIINP et l'acide hyaluronique [76].

Marqueurs indirects

Le taux de plaquettes est retrouvé de façon constante comme facteur prédictif des VO [58]. Dans l'étude de Pilette et al. [77], le taux de plaquettes était le meilleur facteur prédictif des VO et des grosses VO (performance diagnostique de 67,5 %) chez les patients cirrhotiques. Le taux de prothrombine et la présence d'angiomes stellaires apportaient un gain modeste. Dans cette étude, la meilleure performance diagnostique était obtenue pour un seuil de plaquettes à 160 G/l, avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 58 %. Le seul indice qui nous paraît applicable en pratique est un taux de plaquettes supérieur ou égal à 260 G/l associé à une valeur prédictive négative (VPN) supérieure ou égale à 91 % des grosses VO. Schepis et al. ont proposé un modèle de prédiction des VO basé sur un taux de plaquettes inférieur à 100 G/l, un diamètre de la veine porte supérieure ou égale à 13 mm et un taux de prothrombine inférieur à 70 % [78]. Mais ce modèle n'a pas été confirmé par une autre équipe [79]. Une validation sur une population plus nombreuse pourrait être intéressante.

Les autres facteurs prédictifs des VO, en analyse multivariée, étaient : le taux de prothrombine, la splénomégalie, les angiomes stellaires, le diamètre de la veine porte supérieur ou égal à 13 mm, le score de Child-Pugh et la bilirubinémie [58].

Parmi ces différentes études, celle de Giannini et al. révélait que le ratio plaquettes/taille de la rate était le seul paramètre indépendant prédictif des VO chez 145 malades cirrhotiques [80]. La valeur seuil du ratio à 909 avait une sensibilité de 100 %, une spécificité de 93 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 96 % et une VPN de 100 % pour le diagnostic des VO. Mais l'intérêt du ratio est controversé, le taux de plaquettes seul ayant une bonne performance diagnostique dans la prédiction des VO [81].

Récemment, il a été montré que l'insulinorésistance était un facteur prédictif de la présence de VO au cours des cirrhoses virales C compensées (Child-Pugh A) associées à un syndrome métabolique avec pour un score HOMA supérieur à 3,5 une AUROC à 0,671 ± 0,055 [82].

Scores de fibrose

Il a été montré que le Fibrotest® était significativement élevé en cas d'HTP sévère définie par un GPSH supérieur ou égal à 12 mmHg ; l'AUC pour le diagnostic d'HTP sévère était de 0,79 ± 0,07 et n'était pas différente de celle des plaquettes et du score de Child-Pugh [83]. Dans une autre étude, l'AUC du Fibrotest® était à 0,77 ± 0,06 pour le diagnostic de grosses VO et était supérieur à celle des plaquettes et du score de Child-Pugh ; un Fibrotest® à 0,8 avait une VPN à 86 % pour le diagnostic de grosses VO [84]. Une valeur seuil du Fibrotest® à 0,90 avait une VPP de 87 % pour le diagnostic de grosses VO. Une valeur seuil à 0,75 avait une VPN de 83 % pour l'exclusion de grosses VO [84]. Dans une autre étude, trois marqueurs pourraient prédire la présence de grosses VO chez 86 % des patients avec hépatopathie alcoolique : un TP inférieur à 60 %, des phosphatases alcalines supérieures à 110 UI/l et un acide hyaluronique supérieur à 100 µg/l [85].

Dans une étude préliminaire [86] évaluant la relation entre le degré de fibrose et les différentes complications cliniques des hépatopathies chroniques de tout stade, en analyse univariée, la performance diagnostique du FibroMètre® aire de fibrose était de 77,8 % pour le diagnostic de grosses VO et celle de l'aire de fibrose histologique de 78,2 % avec des AUROC respectives de 0,845 et 0,894. Par ailleurs, il a été possible d'améliorer la performance diagnostique pour les grosses VO par un nouveau test incluant 4 marqueurs biologiques de fibrose avec une performance diagnostique de 82,6 % et une AUROC à 0,912. Ce test pourrait exclure des grosses VO chez 55 % des patients et diagnostiquer des grosses VO chez 5 % en utilisant les valeurs prédictives à 100 %.

Élastométrie échographique

Le Fibroscan® permet de diagnostiquer la présence de cirrhose avec une bonne précision. Le seuil diagnostique optimal varie suivant les études de 10,2 à 14,5 kPa, mais la valeur maximale pouvant être mesurée atteint 75 kPa. Ce large écart fait que certaines études ont lié la valeur de l'élastométrie à la survenue de complications au cours de la cirrhose (HTP, ascite, CHC). Deux études prospectives ont montré une bonne performance diagnostique du Fibroscan® pour le degré d'HTP, mais une performance diagnostique insuffisante pour les VO [87, 88].

Dans l'étude de Vizzutti et al. [88], aux cours de l'hépatite virale C, il existait une corrélation positive entre le GPSH et la dureté hépatique ($r = 0,81$; $p < 0,0001$). L'AUC pour la prédiction d'un GPSH supérieur ou égal à 10 et supérieur ou égal à 12 mmHg était respectivement à 0,99 et 0,92 avec des valeurs seuils de 13,6 kPa et 17,6 kPa. La sensibilité était respectivement de 97 % et 94 %. La dureté hépatique était également corrélée à la présence de VO ($p = 0,002$), mais pas avec la taille des VO. L'AUC était à 0,76 pour la prédiction des VO et pour à un seuil diagnostique à 17,6 kPa, la sensibilité étant de 90 %.

Dans l'étude de Kazemi et al., la performance diagnostique du Fibroscan® pour le diagnostic des VO était meilleure : AUROC = 0,84 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,78-0,90) pour la

présence de VO et 0,83 (0,76-0,89) pour les grosses VO (stades 2 et 3) [89]. Foucher et al. ont montré que les complications de la cirrhose pourraient être liées à la dureté hépatique, notamment la présence de VO avec une VPN supérieure à 90 % pour un seuil à 27,5 kPa [87].

■ Étiologies de l'hypertension portale

Toutes les maladies qui interfèrent avec le débit sanguin porte peuvent être à l'origine d'une HTP. Les étiologies sont classiquement classées en fonction de leur localisation pré-, intra- et posthépatiques. La cirrhose compte pour 90 % des causes d'HTP dans les pays occidentaux. L'ensemble des étiologies est répertorié dans le [Tableau 2](#).

Hypertension portale préhépatique

Elle est surtout en rapport avec une obstruction du tronc porte ou d'une de ses collatérales. Il s'agit le plus souvent d'une compression extrinsèque ou un envahissement du tronc porte par un processus tumoral (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, cancer du pancréas, adénopathies métastatiques) ou infectieux (adénopathies tuberculeuses) et exceptionnellement par kyste(s) hépatique(s) (polykystose hépatique). Il peut

Tableau 2.
Étiologies de l'hypertension portale.

Hypertension portale préhépatique
Compression extrinsèque du tronc porte (par un processus tumoral, infectieux ou un kyste)
Envahissement du tronc porte par un processus tumoral
Thrombose porte
Malformations congénitales ou traumatisme à la naissance
Thrombose de la veine splénique
Hypertension portale intrahépatique
<i>Sinusoiïdale</i>
Cirrhoses (quelle que soit l'étiologie)
Fibrose périsinusoiïdale (hypervitaminose A, hépatite alcoolique aiguë, hépatite chronique active, hémochromatose génétique)
Péliose hépatique
Maladies hépatiques infiltrantes (amyloïdose, infiltration hépatique par les cellules malignes, mastocytose systémique, hépatites aiguës et hépatites chroniques actives, stéatohépatite aiguë gravidique)
Fibrose hépatique congénitale
<i>Présinusoiïdale</i>
Schistosomiase hépatique
Hyperplasie nodulaire régénérative
Cirrhose biliaire primitive
Obstruction biliaire chronique
Sclérose hépatoportale
Sarcoïdose hépatique
Maladie de Rendu-Osler
<i>Post-sinusoiïdale</i>
Ingestion d'alcaloïdes de la pyrrolizidine
Irradiation hépatique
Substances antinéoplasiques, préparation à la greffe de moelle osseuse
Hypertension portale posthépatique
Syndrome de Budd-Chiari
Thrombose et malformations de la veine cave inférieure (segment thoracique)
Diaphragme cave
Péricardite constrictive
Myocardiopathie congestive sévère

également s'agir d'un envahissement du tronc porte par un processus tumoral (carcinome hépatocellulaire).

Enfin, il peut s'agir d'une thrombose porte, quelle que soit son étiologie : syndromes myéloprolifératifs, troubles de la coagulation (comme un déficit en protéine C ou S, déficit en facteur V de Leiden, etc.), maladies auto-immunes, pancréatites, pathologies infectieuses ou néoplasiques locales, traumatismes abdominaux et chirurgicaux.

Certaines malformations congénitales ainsi qu'un traumatisme à la naissance (cathétérisme de la veine ombilicale) de la veine porte peuvent être responsables d'une HTP préhépatique et de la formation d'un cavernome porte.

Parmi les HTP préhépatiques, il existe également les HTP segmentaires liées à une thrombose de la veine splénique secondaire, notamment à une pathologie pancréatique (pancréatite chronique calcifiante, kyste compressif ou tumeur) ou à une fibrose rétropéritonéale.

Hypertension portale intrahépatique

Elle peut être présinusoiïdale, sinusoiïdale ou postsinusoiïdale. En pratique, elle est souvent mixte car l'atteinte hépatique est diffuse.

Hypertension portale sinusoiïdale

L'HTP sinusoiïdale est caractérisée par une augmentation du GPSH ; la PSHB est égale à la pression porte. Elle est essentiellement associée aux cirrhoses, quelle que soit leur étiologie.

Les autres étiologies des HTP sinusoiïdales sont :

- la fibrose périsinusoiïdale :
 - hypervitaminose A,
 - hépatite alcoolique aiguë (sans cirrhose) : la nécrose hyaline sclérosante est associée à une augmentation du GPSH ; toutefois, la PSHB est moins élevée chez ces malades que chez les malades atteints de cirrhose alcoolique,
 - hépatite chronique active : le GPSH peut modérément augmenter dans les formes sévères en l'absence de cirrhose,
 - hémochromatose génétique : en l'absence de cirrhose, l'HTP pourrait être due à la fibrose périsinusoiïdale ;
- la péliose hépatique : elle est caractérisée par la présence de cavités de tailles variables contenant du sang, bordées par des travées hépatocytaires et distribuées aléatoirement dans le lobule hépatique. Sa pathogénie est inconnue ; elle est souvent associée à une pathologie extrahépatique ;
- les maladies hépatiques infiltrantes :
 - amyloïdose : HTP rare,
 - infiltration hépatique par des cellules malignes (métastases ou maladies myéloprolifératives) : l'HTP survient généralement en cas de néoplasie d'évolution rapide,
 - mastocytose systémique : l'HTP n'a été que rarement rapportée ; le bloc sinusoiïdal est dû à l'infiltration des sinusoiïdes par les mastocytes et/ou une fibrose extensive portale ou périportale,
 - hépatites aiguës et hépatites chroniques actives : une HTP peut survenir en cas d'hépatite sévère ou fulminante. L'augmentation du GPSH est en rapport avec la sévérité de l'hépatite aiguë et pourrait être due à un collapsus des sinusoiïdes centrolobulaires,
 - stéatohépatite aiguë gravidique : une HTP modérée semble fréquente en rapport avec la compression des sinusoiïdes par les hépatocytes ;
- la fibrose hépatique congénitale : de transmission autosomique récessive, elle est caractérisée par des espaces portes élargis contenant du tissu conjonctif et de nombreux canalicules biliaires dilatés. Sa principale complication est l'HTP et la rupture de varices œsophagiennes.

Hypertension portale présinusoiïdale

Elle est caractérisée par une augmentation de la pression porte avec un GPSH normal. Elle est secondaire à une obstruction des veinules portes par une thrombose ou une inflammation.

La principale étiologie est la *schistosomiase hépatique* due à *Schistosoma mansoni* dont les œufs déposés dans la veine mésentérique se bloquent, en migrant, dans les veinules portes (dont le calibre est de plus en plus petit). Ceci induit une réaction granulomateuse conduisant à une fibrose portale avec dépôts de collagène. La fibrose portale se complique d'une HTP présinusoidale. À un stade plus tardif, le GPSH s'élève induisant un bloc sinusoidale, en l'absence de cirrhose, d'origine multifactorielle : fibrose périsinusoidale, augmentation du flux sanguin hépatique ou présence de nodules parenchymateux.

- Parmi les autres étiologies d'HTP présinusoidale, on retient :
- l'*hyperplasie nodulaire régénérative* est caractérisée par une transformation nodulaire du parenchyme hépatique sans cirrhose. Ses étiologies sont multiples et sa pathogénie reste mal élucidée, elle est probablement la conséquence d'une hétérogénéité de perfusion du parenchyme hépatique. L'HTP peut se compliquer d'ascite et/ou d'hémorragie par rupture de VO ;
 - la *cirrhose biliaire primitive* : une HTP présinusoidale peut se développer avant la survenue d'une cirrhose avec HTP sinusoidale ;
 - l'*obstruction biliaire chronique*, le plus souvent secondaire à une obstruction biliaire chronique d'origine traumatique (post-chirurgicale) et rarement tumorale. L'HTP se développe 2 à 5 ans après l'obstruction biliaire chronique et elle est principalement due à une fibrose portale ;
 - la *sclérose hépatoportale* (ou HTP idiopathique, ou cirrhose septale incomplète) : elle associe une HTP, une fibrose portale modérée ou minime, mais sans cirrhose. L'examen histologique du foie montre un élargissement des espaces portes avec de fins septa et une modification architecturale associant des zones hypertrophiques et des zones atrophiques. Il existe souvent une fibrose périsinusoidale. L'HTP est surtout présinusoidale. Les causes potentielles sont multiples. La sclérose hépatoportale peut se révéler par une rupture de VO ;
 - la *sarcoidose hépatique* : elle peut se compliquer d'une HTP, même en l'absence de cholestase majeure. En cas de cholestase, la présentation clinique et histologique peut faire évoquer une cirrhose biliaire primitive. L'HTP peut être sinusoidale ou postsinusoidale (secondaire à une fibrose extensive) ou présinusoidale (due à la compression des veinules portes par les granulomes) ;
 - la *maladie de Rendu-Osler* (télangiectasie hémorragique héréditaire) : une HTP peut être la conséquence des malformations vasculaires avec augmentation du flux sanguin hépatique secondaire aux fistules artérioveineuses.

Hypertension portale postsinusoidale

Elle est surtout secondaire à la maladie veino-occlusive ; il s'agit d'une endophlébite des veines centrolobulaires. Elle est caractérisée par un rétrécissement non thrombotique, concentrique de la lumière des veines centrolobulaires et sublobulaires, par un tissu fibreux, lâche. Les principales causes de maladie veino-occlusive sont l'ingestion d'alkaloïdes de la pyrrolizidine, l'irradiation hépatique, l'administration de certaines substances antinéoplasiques et la préparation à la greffe de moelle osseuse.

Hypertension portale posthépatique

Elle est en rapport avec une augmentation des résistances postsinusoidales. Le syndrome de Budd-Chiari en est la principale étiologie. Il résulte de l'obstruction des veines hépatiques en rapport soit avec une compression extrinsèque, soit avec une thrombose.

On décrit également des HTP posthépatiques sur des obstacles situés en aval : thrombose et malformations du segment thoracique de la veine cave inférieure, diaphragme cave, péricardite constrictive, myocardiopathie congestive sévère, etc.

Cas particulier

La persistance d'une circulation collatérale portosystémique a été rapportée après transplantation hépatique, sans rapport avec la persistance d'une hypertension portale ou une récurrence de la

maladie hépatique. À 1 an de la transplantation, celles-ci étaient le plus souvent en rapport avec des collatérales spléniques (64 % des patients), péripancréatiques (38 %) [90].

Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.



Références

- [1] de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;**33**: 846-52.
- [2] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;**44**:217-31.
- [3] Oberti F. Prevention and treatment of bleeding from gastric or ectopic varices or congestive gastropathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;**28**: B53-B72.
- [4] Katz JA, Rubin RA, Cope C, Holland G, Brass CA. Recurrent bleeding from anorectal varices: successful treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 1993;**88**:1104-7.
- [5] Shiraki M, Takagi S, Sugiyama K, Iwasaki T, Aihara H, Takahashi S, et al. Rupture of rectal varices treated with endoscopic variceal ligation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;**14**:295-9.
- [6] Batoon SB, Zonerach S. Misdiagnosed anorectal varices resulting in a fatal event. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:3076-7.
- [7] Waxman JS, Tarkin N, Dave P, Waxman M. Fatal hemorrhage from rectal varices. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1984;**27**:749-50.
- [8] Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;**35**: 478-91.
- [9] Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;**114**:344-51.
- [10] Iwakiri Y, Grisham M, Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium. *Hepatology* 2008;**47**: 1754-63.
- [11] Huet PM, Goresky CA, Villeneuve JP, Marleau D, Lough JO. Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. *J Clin Invest* 1982;**70**:1234-44.
- [12] Lebec D, Moreau R. Progress in portal hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;**33**:799-810.
- [13] Lee SS, Hadengue A, Giron C, Braillon A, Lebec D. Reduction of intrahepatic vascular space in the pathogenesis of portal hypertension. In vitro and in vivo studies in the rat. *Gastroenterology* 1987;**93**: 157-61.
- [14] Hoofring A, Boitnott J, Torbenon M. Three-dimensional reconstruction of hepatic bridging fibrosis in chronic hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 2003;**39**:738-41.
- [15] Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension* 1991;**17**:187-93.
- [16] Ranjan V, Xiao Z, Diamond SL. Constitutive NOS expression in cultured endothelial cells is elevated by fluid shear stress. *Am J Physiol* 1995;**269**:H550-H555.
- [17] Ekataksin W, Kaneda K. Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;**19**:359-82.
- [18] Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;**277**:G944-G952.
- [19] Langer DA, Das A, Semela D, Kang-Decker N, Hendrickson H, Bronk SF, et al. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *Hepatology* 2008;**47**:1983-93.
- [20] Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;**57**: 1300-14.
- [21] Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut* 2004;**53**:159-61.
- [22] Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999;**19**:397-410.