

## **Maladies vasculaires du foie, Budd Chiari**

### **Quel bilan étiologique doit-on effectuer ?**

Docteur Jamila FAIVRE

Laboratoire d'Hématologie Biologique

Unité INSERM U785

Hôpital PAUL BROUSSSE

Le syndrome de Budd Chiari (SBC) décrit un groupe hétérogène de maladies qui résulte d'une obstruction du flux veineux sus-hépatique, se produisant de la veine hépatique à la veine cave supérieure. La présentation clinique peut être très variable d'un patient à l'autre. Bien que certains patients soient asymptomatiques, d'autres présentent différents sous-types, fulminant, aigu, sub-aigu ou chronique en fonction de la durée d'évolution de la maladie, des désordres biochimiques et de l'histologie du foie. Une cause est identifiée dans environ 75% des cas de SBC, incluant un état prothrombotique héréditaire ou acquis (thrombophilie associée à des anomalies des facteurs de la coagulation comme les protéines C et S, l'antithrombine III, le facteur V Leyden, le facteur II), une maladie associée à des troubles de la coagulation comme la maladie de Behçet ou l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, un traumatisme ou une infection.

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) représentent la cause la plus fréquente de SBC dans les pays développés avec la polycythemia vera (PV) pour 10 à 40% des cas. Dans 25% des cas, l'étiologie du SBC n'est pas évidente (« SBC dit idiopathique »). Bien que ces cas ne répondent pas parfaitement aux critères diagnostiques reconnus de syndromes myéloprolifératifs, et qu'ils présentent une formule normale du sang périphérique, la présence d'une forme sous-jacente latente de SMP est suspectée sur la morphologie de la moelle osseuse et la culture des progéniteurs érythroïdes. La plupart de ces cas développent un SMP quelquefois de nombreuses années après le diagnostic de SBC.

La raison pour laquelle ces formes latentes de SMP ne présentent pas toutes les anomalies caractéristiques du sang périphérique comme la neutrophilie, la thrombocytose, et une élévation de l'hématocrite n'est pas

claire. Il est cependant évident qu'un déficit concomitant en fer, un hypersplénisme ou encore les effets d'une hémodilution, anomalies largement retrouvées dans les maladies du foie, ne peuvent constituer des raisons suffisantes.

Sur la base de la formation spontanée de colonies érythroïdes ou de mégacaryocytes dans les cultures de cellules progénitrices de la moelle, il a été suggéré que plus de 85% des « SBC idiopathiques » sont dus à des SMP occultes. Malheureusement, l'existence de faux positifs (formation spontanée de colonies) chez des individus normaux et dans des polyglobulies non clonales a grandement limité la valeur diagnostique de ces tests. A contrario, dans des cas avérés de Polycythemia Vera, l'absence de colonies spontanées érythroïdes est quelquefois observée. La culture des cellules progénitrices en vue de la détection des colonies spontanées érythroïdes ou mégacaryocytaires ne peut donc pas constituer un test diagnostique de routine, étant donné que cette détection est techniquement difficile, non standardisée et seulement informative dans 30 à 80% des patients avec SMP.

Plusieurs groupes ont récemment identifié l'existence fréquente chez les patients présentant une SMP d'une mutation somatique unique dans le gène de la tyrosine kinase JAK2. JAK2 est une tyrosine kinase cytoplasmique qui constitue un intermédiaire entre les récepteurs de facteur de croissance situées à la surface de cellules progénitrices hématopoïétiques (érythropoïétine et interleukine-3) et des molécules cytoplasmiques de signalisation (STAT5 et PI3 kinase). Une mutation ponctuelle et clonale (substitution d'une valine en phénylalanine en position 617, V617F) est responsable d'une activité constitutive de JAK2, d'une hypersensibilité aux cytokines, et d'un phénotype indépendant des facteurs de croissance notamment une indépendance vis à vis de l'érythropoïétine. Cette mutation est retrouvé seulement dans les cellules progénitrices hématopoïétiques et est fortement impliqué dans la pathogenèse des syndromes myéloprolifératifs.

Des travaux récents suggèrent que les patients présentant cette mutation présentent un risque élevé de thrombose, d'hémorragie, de fibrose comparé aux sujets qui ne présentent pas cette mutation. Dans le travail de M. Primignani et coll., 93 sujets atteints d'une thrombose veineuse portale extra-hépatique ou d'un syndrome de Budd-Chiari ont été étudiés par les techniques hématologiques spécialisées et par la recherche de la mutation JAK2 par PCR. Cette mutation acquise a été trouvée chez environ 1/3 des 73 malades ayant une obstruction de la veine porte extra-hépatique et chez 8 des 20 autres patients ayant un syndrome de Budd-Chiari. Dans la série du King's College, cette mutation a été détectée dans 58,5% des patients présentant un syndrome de Budd-Chiari.

En conclusion, la recherche d'un syndrome myéloprolifératif débutant, notamment de type polyglobulie de Vaquez, est indiquée en cas de thrombose porte ou de syndrome de Budd-Chiari. Un syndrome myéloprolifératif latent est ignoré chez un nombre substantiel de nos patients « thrombotiques » lorsque les techniques diagnostiques standards sont utilisées. De tels cas doivent être très attentivement suivis dans l'éventualité du développement d'un syndrome myéloprolifératif, et une recherche par PCR de la mutation JAK2 entreprise devant toute suspicion clinico-biologique.