

# Syndrome de Budd-Chiari primitif

## Objectifs pédagogiques

- *Savoir évoquer un syndrome de Budd Chiari ;*
- *Connaître les différentes étiologies et facteurs pronostiques ;*
- *Connaître les options thérapeutiques.*

## Définition

### Une obstruction à tous les étages des voies de drainage veineux

Le syndrome de Budd-Chiari est défini comme une obstruction des voies de drainage veineux hépatique à l'exclusion des atteintes cardiaques ou péricardiques [1]. Par convention, on en exclut également la maladie veino-occlusive (récemment renommée syndrome d'obstruction sinusoidale) survenant dans le contexte particulier d'une exposition à un toxique pour les cellules endothéliales sinusoidales. L'obstacle déterminant un syndrome de Budd-Chiari peut donc siéger sur les petites ou les grosses veines hépatiques, ou sur la portion suprahépatique de la veine cave inférieure. Lorsque l'obstruction est déterminée par une tumeur comprimant ou envahissant les voies de drainage, le syndrome de Budd-Chiari est considéré comme secondaire. Dans les autres cas, il est déterminé par une thrombose et il est considéré « primitif ».

## Epidémiologie

### Une maladie rare des adultes jeunes

Le syndrome de Budd-Chiari primitif est une affection rare [2]. Dans les pays développés, son incidence a été estimée au plus à 1 cas par million et par an, et sa prévalence à 2,5 par million d'habitants. Cependant, dans des populations très défavorisées, il a constitué le principal motif d'admission pour maladie du foie. Les femmes âgées de 20 à 40 ans ont représenté la majorité des cas rapportés dans les pays occidentaux. Les données les plus récentes indiquent une modification de ces caractéristiques, pour un rapport hommes/femmes plus proche 1, et un âge moyen d'environ 45 ans [3].

## Etiologie du Syndrome de Budd-Chiari primitif

### Des facteurs prothrombotiques multiples où dominant les syndromes myéloprolifératifs

Des données concordantes ont été obtenues dans différents centres explorant systématiquement les états prothrombotiques au moyen de tests sensibles [4, 5]. Un syndrome myéloprolifératif primitif est présent chez 50% des patients ; un facteur V Leiden chez environ 25% ; la mutation G20210A du gène de la prothrombine chez 5-10% ; une hémoglobinurie paroxystique nocturne chez 1-5% ; et



D.C. VALLA  
(Clichy)

une maladie de Behçet chez 1-5%. Ces prévalences sont supérieures – voire très supérieures – à ce qui est attendu dans la population générale.

Un point majeur à retenir est que l'hypersplénisme et l'hémodilution masquent les manifestations classiques du syndrome myéloprolifératif chez les patients atteints de syndrome de Budd-Chiari. La recherche d'une mutation de JAK2 sur l'ADN des granuleux périphériques est la première étape diagnostique. Quand elle est négative, une biopsie médullaire pour rechercher des amas de mégacaryocytes dystrophiques est la deuxième étape. En raison de la prévalence très élevée, cette recherche doit être effectuée dans tous les cas.

Une prise de contraceptifs oraux est observée chez 35-50% des femmes en période d'activité génitale, ce qui correspond à un odds ratio d'environ 2,5. Chez environ 5% des femmes en période d'activité génitale atteintes de syndrome de Budd-Chiari, les manifestations surviennent au cours d'une grossesse ou du post-partum [2].

La prévalence des déficits primitifs en protéine C, en protéine S ou en antithrombine est très difficile à estimer pour les raisons suivantes : a) ces inhibiteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie ; b) le diagnostic de déficit repose sur la détermination du taux plasmatique (le trop grand nombre de mutations possible ne permet pas un diagnostic moléculaire) ; c) l'atteinte hépatique due au syndrome

Tirés à part : Dominique-Charles VALLA, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP, Université Paris-Diderot Paris-7, et INSERM U773 -92110 Clichy.

de Budd-Chiari entraîne une baisse non spécifique des taux plasmatiques ; et d) les enquêtes familiales sont le plus souvent incomplètes. Dans la plupart des cas, le diagnostic restera donc incertain.

De même, la prévalence du syndrome des antiphospholipides est difficile à évaluer parce que des anticorps anti-cardiolipines sont présents à titre faible dans plus de 20% des cas comme au cours de toute hépatopathie. En utilisant des critères stricts, la prévalence du syndrome des antiphospholipides a été estimée à environ 15%. L'homocystéinémie étant augmentée au cours des hépatopathies, il est également difficile de préciser son rôle étiologique.

De multiples affections systémiques ont été incriminées (sarcoïdose, MICI, syndrome hyperéosinophile, etc.). Elles ne rendent compte que d'une minorité de cas.

Une combinaison d'états prothrombotiques est observée dans plus de 25% des cas, ce qui est beaucoup plus qu'attendu dans la population générale [4]. Cette donnée s'accorde avec la théorie multifactorielle des thromboses veineuses. En revanche, une cause locale (non tumorale) est très rarement identifiée, à la différence de ce qui est observé pour la plupart des thromboses des autres territoires veineux.

## Pathogénie des atteintes vasculaires

### Une thrombose, même en cas de cas d'aspect fibreux ou membraneux

Lorsque le diagnostic est fait, l'atteinte veineuse peut prendre l'aspect d'un thrombus récent, d'un thrombus récent développé sur une sténose ancienne, ou d'une sténose ancienne. Cette dernière peut être étendue à tout le tronc d'une veine hépatique ou de la veine cave inférieure supra-hépatique, ou être localisée à une portion de celles-ci, voire prendre l'aspect d'une membrane. Dans tous les cas, l'origine est une thrombose. Les sténoses localisées sont particulièrement visibles au niveau du segment céphalique de la veine cave

inférieure ou des veines hépatiques principales [6].

Il est rare que la thrombose se développe brutalement dans l'ensemble du système veineux hépatique. Habituellement, l'atteinte est asynchrone et plus ou moins rapidement progressive. L'obstruction des veines hépatiques ou de la veine cave inférieure est suivie du développement d'une circulation collatérale connectant les territoires en amont de l'obstacle aux territoires veineux contigus bien drainés, extra-ou intra-hépatiques.

Une atteinte simultanée des veines porte est possible, intrahépatiques ou, plus rarement, extrahépatiques. On l'explique par la conjonction de la stase sanguine en amont de l'obstacle veineux, et des états prothrombotiques sous jacents. Une artérialisation hépatique est observée dans les cas où l'atteinte portale est présente [7].

## Physiopathologie de l'atteinte hépatique

### Une congestion et une ischémie aggravées par l'atteinte de la veine porte

L'augmentation de pression sinusoidale, en amont de l'obstacle, explique l'hépatomégalie congestive, la production d'ascite – souvent riche en protéides, et l'hypertension portale. Ces conséquences sont probablement limitées par le développement de la circulation collatérale. Cette compensation semble d'autant plus efficace que l'obstruction se fait de façon progressive.

En cas d'obstruction brutale de tout ou partie des voies de drainage, une ischémie hépatique aiguë peut survenir. Elle est généralement transitoire mais peut être très sévère. Elle est limitée par plusieurs mécanismes : a) la circulation collatérale ; b) la redistribution du flux portale vers les régions bien drainées, conduisant à leur hypertrophie compensatrice ; c) l'augmentation du débit artériel hépatique.

L'ischémie est aggravée par la thrombose de la veine porte. Dans les zones artérialisées et relativement bien drai-

nées, mais dépourvues d'apport portal, il se produit une régénération nodulaire qui peut prendre l'aspect d'une hyperplasie nodulaire régénérative, ou de macronodules de régénération bénins. Ceux-ci peuvent simuler en tout point une hyperplasie nodulaire focale [7].

Un carcinome hépatocellulaire peut survenir. Il est principalement observé en cas de sténose ancienne de la veine cave inférieure. Il est concevable, mais non prouvé, que le carcinome provienne de la transformation maligne de macronodules de régénération bénins [8].

Des lésions de fibrose se développent dans les zones d'ischémie, formant des ponts veino-veineux ou des ponts porto-veineux. A l'échelon moléculaire, les mécanismes de fibrogenèse diffèrent des mécanismes intervenants au cours des hépatopathies chroniques, virales ou alcooliques [9].

L'atteinte asynchrone des veines hépatiques, et les mécanismes d'atrophie-hypertrophie qui en découlent expliquent la dysmorphie souvent marquée du foie. L'hypertrophie des secteurs centraux du foie (et en particulier du segment I), s'explique en partie, par la préservation habituelle du drainage veineux de ces secteurs – dont les multiples veines s'abouchent directement dans la veine cave inférieure ; et en partie, par le maintien d'une perfusion portale plus efficace qu'en périphérie du foie.

## Manifestations cliniques et tests hépatiques

### Une maladie aiguë ou chronique du foie de sévérité très variée

Quinze à 20% des cas actuels de syndrome de Budd-Chiari sont asymptomatiques et de découverte fortuite [10]. Dans les autres cas, toutes les formes de maladie du foie sont possibles : fulminante (exceptionnelle), aiguë, subaiguë ou chronique. Les manifestations les plus fréquentes sont les douleurs abdominales, l'ascite – souvent, mais non toujours, riche en protéides –, une augmentation de volume

palpable du foie ou d'un de ses lobes, une splénomégalie. L'ictère, ou une hémorragie digestive inaugurale par hypertension portale sont rares.

Les transaminases sont le plus souvent normales ou discrètement augmentées (moins de 5N). Elles peuvent être très élevées dans les formes aiguës – revenant alors rapidement à des valeurs quasi normales. Les phosphatases alcalines sont souvent modérément élevées. Contrastant avec la rareté de l'ictère, l'augmentation modérée de la bilirubinémie est habituelle. Une hypoalbuminémie, une baisse du taux de Quick < 50% sont observées dans les formes sévères. Une insuffisance rénale fonctionnelle modérée est fréquente dans les formes avec ascite.

Il n'y a pas de relation entre la forme évolutive (fulminante, aiguë, subaiguë ou chronique) et l'âge des lésions veineuses ou hépatiques [11]. Moins de 10% des formes d'allure aiguë correspondent à des lésions récentes ; dans la plupart des cas, il s'agit d'une poussée révélant une atteinte beaucoup plus ancienne.

## Diagnostic

### L'imagerie non invasive

Il doit être envisagé devant tout tableau de maladie aiguë ou chronique du foie. Il est évidemment d'autant plus probable qu'il n'y a aucune autre cause plus fréquente d'hépatopathie, ou que le sujet est atteint d'un état prothrombotique connu.

Il est établi par la démonstration d'une obstruction des voies de drainage veineux [12]. Pour cela, les moyens actuels d'imagerie non invasive sont très performants, à deux conditions : que le radiologue soit expérimenté, et qu'il soit correctement averti par le clinicien de la suspicion diagnostique. Les arguments pour cette obstruction sont une dilatation en amont d'un obstacle, la mise en évidence d'un matériel solide endoluminal, la transformation des veines en cordons dépourvus de flux, ou une circulation collatérale intra ou extrahépatique – de type cavo-cave ou hépato-cave. L'échographie Doppler, ainsi que le

scanner ou l'IRM avec étude triphasique, peuvent s'avérer chacun suffisants pour affirmer le diagnostic. Il n'y a quasi jamais lieu d'envisager une phlébographie rétrograde ou directe pour le seul diagnostic.

La biopsie hépatique n'a d'intérêt pour le diagnostic que dans le cas exceptionnel d'une atteinte isolée des petites veines hépatiques (avec grosses veines normales). Le plus souvent, la biopsie indique seulement qu'il y a un obstacle ou drainage veineux (congestion, disparition ou nécrose de coagulation des hépatocytes sans inflammation, fibrose, toutes de localisation centrolobulaire). Ces aspects ne permettent pas de faire la différence entre une atteinte cardiaque ou péricardique et un syndrome de Budd-Chiari. L'aspect histologique peut différencier une maladie veino-occlusive récente, mais difficilement une maladie veino-occlusive ancienne.

En pratique, le diagnostic différentiel qui peut s'avérer le plus difficile à faire est celui de péricardite constrictive.

## Evolution et pronostic

### Une atteinte hépatique spontanément létale à court terme.

### Une menace à de long terme de transformation maligne

Les formes asymptomatiques de découverte fortuite ont un bon pronostic [10]. Les formes symptomatiques ont une évolution naturelle grave puisque l'on a estimé la mortalité à 3 ans à environ 90%. Le décès est lié à une ascite réfractaire entraînant une cachexie, à une insuffisance hépatique, ou à des hémorragies digestives. L'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 5% par an. Il est observé exclusivement dans les formes d'évolution longue.

Les éléments péjoratifs sont le développement d'une atteinte aiguë sur une atteinte chronique, et une thrombose de la veine porte extra hépatique. L'impact de la cause semble relativement faible, au moins dans les formes vues et traitées actuellement. Toutefois, le risque de transformation du

syndrome myéloprolifératif ne peut être négligé : il est minime dans les 5 années qui suivent le diagnostic mais croît avec le temps.

Toute l'information pronostique actuellement disponible est en fait résumée dans les éléments du score de Child-Pugh ou du MELD [13]. Cependant, ces éléments ne prédisent l'évolution que de façon très imparfaite. Ils ne peuvent donc être utilisés pour un patient donné.

## Traitement

### Anticoagulants et radiologie interventionnelle

Le traitement spécifique de la cause, s'il existe est indispensable. Cet aspect sort du cadre de l'exposé. En l'absence d'étude contrôlée, les arguments indirects pour un rapport bénéfice risque favorable de l'anticoagulation sont nombreux [1]. La mise en œuvre immédiate de ce traitement permanent est donc recommandée. Il suffira à contrôler la maladie hépatique chez 10% des patients, habituellement les moins graves. Dans 10% des cas, une sténose localisée est présente, et son angioplastie (avec ou sans stent) permet de contrôler la maladie. Dans 60% des cas, les deux étapes précédentes sont insuffisantes et un TIPS peut être mis en place avec un excellent résultat, en transformant la veine porte en voie de drainage. Cela suggère que la compensation par l'artère hépatique est suffisante pour assurer une bonne fonction hépatique. Toutefois, le risque d'encéphalopathie chronique invalidante reste de l'ordre de 10 à 15% chez les patients traités par TIPS. Dans moins de 20% des cas, les traitements précédents sont impossibles à mettre en œuvre ou infructueux. La transplantation doit alors être effectuée. Globalement, cette stratégie, reposant sur la mise en œuvre successive de moyens de plus en plus invasifs en fonction de la réponse aux mesures moins invasives, permet d'obtenir un taux de survie de l'ordre de 90% à 5 ans [14]. Ce gain considérable d'espérance de vie est obtenu en procurant une qualité de vie quasi normale

grâce à la disparition complète des manifestations cliniques, et la normalisation des tests hépatiques [14].

La mise en œuvre de ces traitements nécessite des opérateurs expérimentés et la proximité immédiate d'un centre pouvant effectuer une transplantation en urgence. La faisabilité des différents gestes est principalement évaluée par les données angiographiques et hémodynamiques recueillies au cours d'une cannulation des veines hépatiques. Si celle-ci a peu d'intérêt pour le diagnostic, elle est donc fondamentale pour planifier le traitement.

## RÉFÉRENCES

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38:364-71.
2. Valla D. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *Journal Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S204-S211.
3. Darwish-Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Primignani M, Elias E, Bahr M, Hadengue A, et al. A prospective study on 163 patients with Budd-Chiari syndrome: results from the European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-VIE). *Journal of Hepatology* 2007;46:S4.
4. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.
5. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, Dell'Era A, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006;44: 1528-34.
6. Valla D, Hadengue A, el Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, Molas G, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814-19.
7. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger MH, Durand F, Belghiti J, Valla D, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003; 37:510-19.
8. Moucari R, Plessier A, Rautou PE, Consigny Y, Denninger MH, Cazals-Hatem D, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Hepatology* 2006;44:461A.
9. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Cazals-Hatem D, Laurendeau I, Saada V, Belghiti J, et al. Quantitative gene expression in Budd-Chiari syndrome: a molecular approach to the pathogenesis of the disease. *Gut* 2005;54: 1776-81.
10. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, Benhamou JP. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994;106:1042-47.
11. Langlet P, Escolano S, Valla D, Coste-Zeitoun D, Denie C, Mallet A, Levy VG, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501.
12. Miller WJ, Federle MP, Straub WH, Davis PL. Budd-Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1993;18:329-35.
13. Murad SD, Kim WR, de Groen PC, Kamath PS, Malinchoc M, Valla DC, Janssen HL. Can the model for end-stage liver disease be used to predict the prognosis in patients with Budd-Chiari syndrome? *Liver Transpl* 2007; 13:867-74.
14. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, Condat B, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-16.

### Syndrome de Budd-Chiari Primitif

- Des facteurs prothrombotiques multiples où dominant les syndrome myéloprolifératifs.
- Une maladie aiguë ou chronique du foie de sévérité très variée.
- Un diagnostic par imagerie non invasive.
- Une atteinte hépatique spontanément létale à court terme. Une menace de malignité à long terme.
- Un traitement basé sur les anticoagulants et la radiologie interventionnelle.