

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-95

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Anatomie et Cytologie Pathologiques

par

Adeline NORMAND

Née le 21/11/1991 à Blois

Présentée et soutenue publiquement le 30/06/2021

**Etiologies et mécanismes de l'hypertension portale associée à la
métaplasie myéloïde hépatique**

Président : Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

Remerciements

A Monsieur le Professeur **Jean-François MOSNIER**,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir guidée dans ce projet avec patience, compétence et bienveillance.

Je vous suis profondément reconnaissante de votre implication et du temps que vous m'avez accordée.

A Monsieur le Professeur **Patrice CHEVALLIER**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma considération la plus sincère.

A Monsieur le Professeur **Éric FRAMAPS**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma considération la plus sincère.

A Monsieur le Docteur **Jérôme GOURNAY**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, et de l'intérêt que vous y avez témoigné dès ses débuts. Soyez assuré de ma considération la plus sincère.

A Monsieur le Docteur **Yannick LE BRIS**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie aussi pour l'intérêt que vous avez témoigné à ce travail, pour vos conseils et votre enseignement. Soyez assuré de ma considération la plus sincère.

A toute l'équipe du service d'anatomopathologie du CHU de Nantes

A l'ensemble des médecins du service d'anatomopathologie de Nantes, pour les connaissances que vous m'avez transmises et le temps que vous m'avez consacré.

Merci particulièrement au Dr Toquet pour m'avoir fait découvrir l'anatomopathologie en deuxième année et m'avoir donnée envie d'exercer ce métier.

Merci particulièrement aux Dr Loussouarn et Dr Galmiche pour m'avoir aidée et soutenue lors de décisions importantes. Merci aussi pour votre bonne humeur.

Aux techniciennes, techniciens et secrétaires du service, merci pour votre gentillesse au quotidien et pour votre aide.

A mes co-internes :

Merci particulièrement à Nowenn, pour ton soutien. Merci aussi pour les points cultures sur la famille royale et les blagues toujours incroyables.

Merci particulièrement à Cindy, mon inséparable « Tic » du premier semestre. Merci pour ton soutien et tous les bons moments passés au long de mon internat.

Merci à Éric, Clara, Yusuf, Manon, Julie, Marie, Salim, Oli, Sarah, Raphaël et toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mes stages.

A toute l'équipe du service d'anatomopathologie et de biologie de l'ICO :

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, j'ai passé de très bons moments avec vous. Merci pour cette bonne humeur et tous ces rires. Merci Nadège, Marie, Jonathan, Estelle et Camille.

Merci énormément aux Dr Heymann et Dr Kerdraon pour leurs enseignements de qualité.

A toute l'équipe du service d'anatomopathologie du CHD de la Roche sur Yon :

Je remercie toute l'équipe pour ces bons moments et cette bonne humeur. Merci pour cette partie endiablée de laser-game.

Je remercie particulièrement le Dr Leclair pour son enseignement, sa curiosité et sa culture. J'ai vraiment apprécié nos conversations sur des sujets aussi divers que la fabrication du thé ou l'exploration spatiale.

Merci aussi au Dr Branquet qui nous a toujours fait beaucoup rire.

Enfin merci particulièrement au Dr Liddell, tu étais encore interne quand j'ai effectué mon premier stage. Je porterai à jamais sur toi le regard admirateur du bébé poussin face à sa «maman».

A toute l'équipe du service d'anatomopathologie du CHD de Saint Nazaire :

Je remercie toute l'équipe pour leur accueil et leur sympathie. Merci beaucoup aux Dr Guerzider et Dr Benard pour leurs enseignements. Merci au Dr Terrade pour toutes ses joyeuses discussions.

A toute l'équipe du service de cytogénétique hématologique et de biologie moléculaire du CHU de Nantes :

Merci de m'avoir accueilli et fait découvrir vos spécialités. Merci pour toutes vos explications et votre gentillesse. Merci particulièrement à Audrey, qui a eu la patience de répondre à toutes mes questions techniques.

A ma famille et mes amis

A ma mère et mon beau père merci pour votre soutien.

A Marie merci pour nos fous rires et nos bons moments.

A Blink, Davros, Matou, Loki mes boules de poils, vous m'avez tenus fidèlement compagnie pendant ces années études.

A Lucie, Alexandre, Olivier, Julie et Antoine, merci pour toutes ces parties de jeux de rôle, ces soirées Eurovision, ces sorties au Bootlegger.

Julie merci pour toutes ces parties sur Don't Starve qui m'offraient des bouffées d'oxygènes pendant mes révisions.

A Cicy qui me supporte depuis le lycée. On a vécu ensemble des concerts magnifiques et des parties mémorables de Mario Kart.

A Alexandre S. avec qui je partageais mon banc dans les amphithéâtres. Rock and Stone.

Table des matières

Liste des abréviations	6
Index des figures.....	7
INTRODUCTION	8
REVUE DE LA LITTÉRATURE	9
I. Hypertension portale.....	9
1. Définition.....	9
2. Rappel anatomique sur la vascularisation hépatique	10
- 2.1 Les artères hépatiques	10
- 2.2 Le système porte	11
- 2.3 La vascularisation du lobule hépatique	12
- 2.4 Les veines sus-hépatiques	13
- 2.5 Les shunts porto-systémiques	13
3. Les blocs hépatiques	14
- 3.1 Les blocs infra-hépatiques	14
- 3.2 Les blocs intra-hépatiques :	15
- 3.2.1 La cirrhose	15
- 3.2.2 L'hypertension portale sans cirrhose	15
- a) La veinopathie portale oblitérante :	16
- b) La dilatation sinusoidale :	16
- c) La péliose :	16
- d) L'infiltration sinusoidale	17
- e) La fibrose péri-sinusoidale	17
- f) La transformation nodulaire du foie :	17
- g) La maladie veino-occlusive.....	17
- 3.3 Les blocs supra-hépatiques	18
II. Les néoplasies myéloprolifératives	18
1. La polyglobulie de Vaquez.....	19
2. La thrombocytémie essentielle	19
3. La myélofibrose primitive.....	20
4. Les mutations JAK2, MPL et CALR	20
- 4.1 JAK2	20
- 4.2 MPL	21
- 4.3 CALR.....	21
5. Thromboses et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives	22
6. L'hypertension portale et les néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives	22
- 6.1 Blocs supra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives	22
- 6.2 Blocs extra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives.....	23
- 6.2.1 La thrombose de la veine porte :	23

- 6.2.2 La splénomégalie et l'hypertension portale :.....	23
- 6.3 Blocs intra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives	24
III. La métaplasie myéloïde / hématopoïèse extra médullaire :	24
1. Un peu d'histoire :	24
- 1.1 Origine du terme « métaplasie myéloïde » :	24
- 1.2 Evolution du terme « métaplasie myéloïde » :	25
2. Les sites les plus fréquents d'hématopoïèse extra-médullaire :	26
- 2.1 La métaplasie myéloïde du foie :	26
3. Les causes de métaplasie myéloïde :	27
- 3.1 Mécanisme compensatoire /Myélostimulation :	27
- 3.2 Formation de site d'hématopoïèse extra médullaire de novo lors d'une inflammation/lésion/réparation tissulaire :	27
- 3.3 La défaillance de l'hématopoïèse médullaire:.....	27
- 3.4 La métaplasie myéloïde et les néoplasies myéloprolifératives	28
Objectif de l'étude	29
PATIENTS ET METHODES	30
I. Patients	30
II. Méthodes	31
1. Investigations des signes d'hypertension portale	31
2. Hémodynamique	31
3. Ponction biopsie hépatique.....	31
4. Interprétation histopathologique des lésions hépatiques	32
5. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques et néoplasies myéloprolifératives.....	33
6. Statistiques	33
RESULTATS.....	34
1. Maladies associées à la métaplasie myéloïde	34
2. Les manifestations de l'hypertension portale dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde	36
3. Lésions histologiques hépatiques observées dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde	37
4. Lésions histologiques hépatiques de l'hypertension portale dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde.	41
5. Les lésions d'origine thrombotiques et l'augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique étaient le plus souvent associées en cas de manifestations cliniques de l'hypertension portale.	42
DISCUSSION	45
BIBLIOGRAPHIE.....	51

Liste des abréviations

ALAT: alanine amino-transférase

ARNm: acide ribonucléique messenger

ASAT: aspartate amino-transférase

Bcr-Abl: Breakpoint cluster region – Abelson

CALR: calréticuline

CD: cluster of differentiation

CXCL12: C-X-C motif chemokine ligand 12

CXCR4: C-X-C motif chemokine receptor 4

EHPVO: extra-hepatic portal vein obstruction

EPO: érythropoïétine

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

GGT: gamma-glutamyl transférase

GLUT-1 : glucose transporter 1

IHPVO : intra-hepatic portal vein obstruction

JAK: janus kinase

NT: transformation nodulaire

μM: micromolaire

μmol/L: micromole par litre

mm Hg: millimètre de mercure

MM: métaplasie myéloïde

MPL: myeloproliferative leukemia protein/ thrombopoietin receptor

OMS: organisation mondiale de la santé

OPV: obliterative portal venopathy

PDGF-β : platelet-derived growth factor subunit β

PSF: perisinusoidale fibrosis

UI/L: unité internationale par litre

SDF-1: stromal cell-derived factor 1

SMP: syndrome myéloprolifératif

SPA : sinusoidal platelet aggregate.

STAT: signal transducer and activator of transcription

TGF-β: transforming growth factor β

Index des figures

Figure 1: Schéma de la vascularisation hépatique.....	10
Figure 2: Schéma de la segmentation hépatique.....	11
Figure 3: Schéma de la vascularisation hépatique : zoom sur le lobule hépatique.....	12
Figure 4: Répartition des mutations retrouvées chez les patients atteints de SMP.....	20
Figure 5: Diagramme schématique des mutations JAK2, CALR et MPL.....	21
Figure 6: Métaplasie myéloïde légère (grade1) – HES – x20.....	34
Figure 7: Métaplasie myéloïde modérée (grade2) – HES – x20.....	34
Figure 8: Métaplasie myéloïde sévère (grade 3) avec infiltration tumorale d'un espace porte – Picro-sirius – x20 – Picro-sirius – x20.....	35
Figure 9: Cavernome porte – TDM injecté coupe coronale.....	37
Figure 10: Fibrose des veines centro-lobulaires et des sinusoides centro-lobulaires grade 2 – Picro-sirius – x20.....	38
Figure 11: A. Thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux – HES – x40 B. Thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux – CD61 – x40.....	39
Figure 12: Veinopathie portale oblitérante – trichrome de Masson – x20	39
Figure 13: Thrombose des vaisseaux portes intra-hépatique – Picro-sirius – x20.....	40
Figure 14: Transformation nodulaire du parenchyme hépatique – Gordon Sweets – x10.....	41
Figure 15: Analyse en clusters hiérarchisés des lésions hépatiques chez les patients présentant une métaplasie myéloïde	44

INTRODUCTION

La métaplasie myéloïde du foie est un aspect caractéristique des néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives. Le « terme de myélofibrose avec métaplasie myéloïde » a été souvent utilisé pour désigner la myélofibrose primitive et les phases évoluées de la thrombocytémie essentielle et de la polyglobulie de Vaquez. Ces trois néoplasies myéloprolifératives sont caractérisées par des néoplasies myéloïdes chroniques dérivées de cellules souches clonales qui en cas de métaplasie myéloïde sont accompagnées par une importante fibrose médullaire réactionnelle qui entraîne une inefficacité de l'érythropoïèse médullaire et une hématopoïèse extra-médullaire dans différents organes dont le foie. L'hypothèse a été avancée que les cellules constituant la métaplasie myéloïde pouvaient dériver des cellules souches néoplasiques circulantes qui subissaient ensuite une différenciation terminale dans le foie en tant que part du processus néoplasiques^{1,2} ou de résidus embryonnaires réactivés pour pallier l'insuffisance médullaire³. Dans cet ordre d'idée, la métaplasie myéloïde peut aussi apparaître dans des conditions pathologiques réactionnelles et d'autres syndromes néoplasiques comme les syndromes myélodysplasiques ou la leucémie myélomonocytaire chronique.

L'hypertension portale est une complication reconnue des néoplasies myéloprolifératives. Dans ce contexte elle peut être la conséquence de différents mécanismes pathologiques. Le plus évident de ces mécanismes est la thrombose des veines splanchniques et/ou hépatiques, compliquant souvent les néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives arborant les mutations de JAK2V617F dans la mesure où ces mutations conduisent à l'état d'hypercoagulabilité associés à ces néoplasies myéloprolifératives⁴. La veinopathie portale oblitérante intra-hépatique en serait une conséquence⁵. Mais l'hypertension portale associée aux néoplasies myéloprolifératives pourrait être aussi liée à l'augmentation du flux porte accompagnant la splénomégalie et à la résistance sinusoidale intra-hépatique, induite par l'hématopoïèse extra-médullaire elle-même, la fibrose péri-sinusoidale ou encore la transformation nodulaire du foie.

I. Hypertension portale

1. Définition

L'hypertension portale peut être définie comme une augmentation du gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure. Un gradient de pression veineuse porto-systémique supérieur à 5 mmHg définit hémodynamiquement l'hypertension portale⁶. L'hypertension portale est liée à une obstruction du flux sanguin hépatique.

L'augmentation des résistances vasculaires est responsable de la symptomatologie clinique de l'hypertension portale. Du fait de l'augmentation des ces résistances, le flux sanguin hépatique devient hépatofuge et empreinte les axes veineux systémiques présentant une pression sanguine moins élevée. On observe alors l'apparition de varices œsophagiennes, d'une circulation veineuse collatérale porto-cave, d'une splénomégalie et d'une ascite.

L'hypertension portale peut conduire à des complications graves comme les hémorragies digestives secondaires à la rupture de varices œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique, les syndromes hépatorénaux ou hépato-pulmonaire, voir au décès du patient.

Les critères diagnostics d'une d'hypertension portale en l'absence de cirrhose, sont définis suivant l'European Association for the Study of the Liver⁷ par la présence d'au moins un des signes suivants : i) l'augmentation du gradient de pression porto-systémique supérieure à 5 mmHg, ii) l'apparition de varices œsophagiennes, iii) l'apparition d'une circulation veineuse collatérale porto-cave, iv) l'apparition d'une ascite non tumorale v) la présence d'une splénomégalie. Toutefois il peut être difficile d'affirmer une hypertension portale sur la seule présence d'une ascite ou d'une splénomégalie, ces deux symptômes pouvant être causés par de nombreuses pathologies. Il est donc recommandé notamment en cas de splénomégalie isolée de rechercher des critères additionnels en faveur d'une hypertension portale⁷.

Les causes d'hypertension portale sont multiples. Elles peuvent être classées de différentes façons suivant la localisation de l'obstruction au flux sanguin hépatique en bloc pré-sinusoïdaux,

sinusoïdaux ou post-sinusoïdaux⁸ ou en bloc supra-hépatique, intra-hépatique ou infra-hépatique⁶. Dans ce travail nous avons préféré utiliser cette classification anatomique.

2. Rappel anatomique sur la vascularisation hépatique

Le foie est connecté à la circulation systémique par trois axes vasculaires : la veine porte et le système artériel hépatique qui conduisent le sang en provenance de la circulation systémique vers le foie et les veines sus-hépatiques qui drainent le sang veineux hépatique vers la circulation cave.

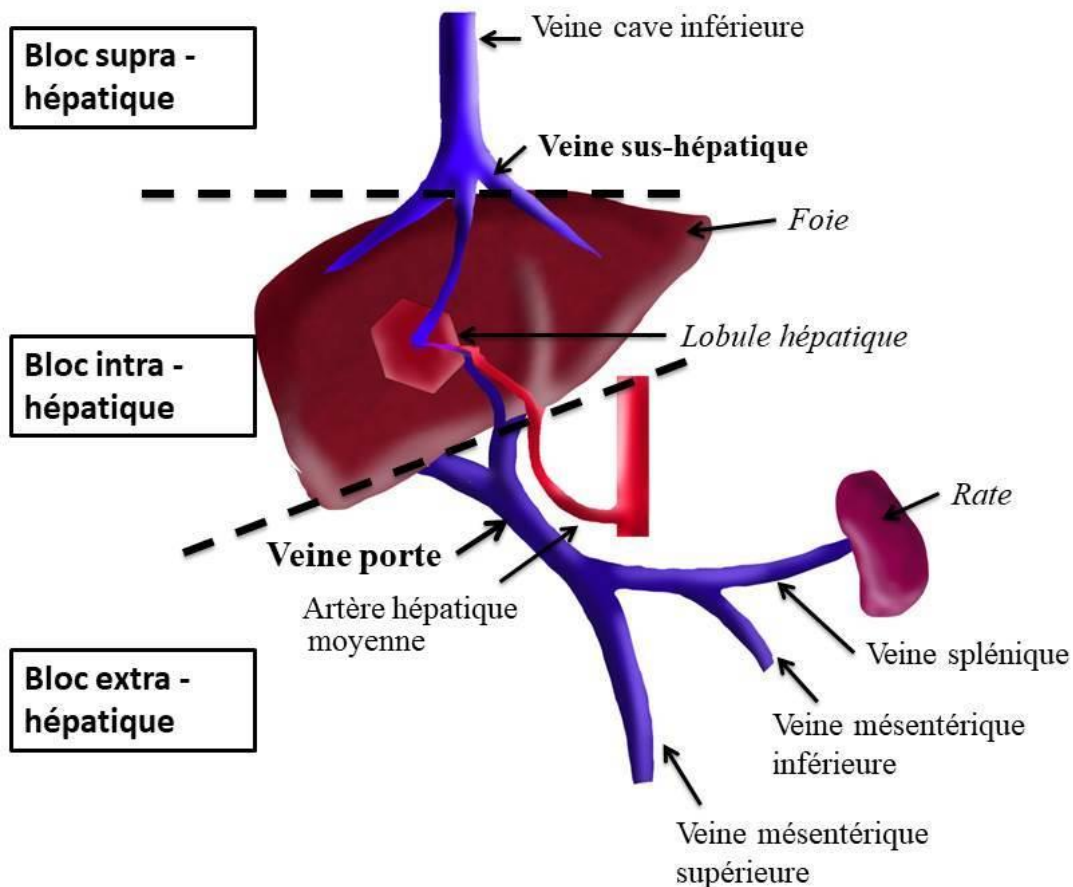


Figure 1: Schéma de la vascularisation hépatique

- 2.1 Les artères hépatiques

Le système artériel hépatique vascularise essentiellement les voies biliaires intrahépatiques. Il existe généralement trois artères hépatiques : l'artère hépatique latérale droite, l'artère hépatique moyenne que l'on retrouve à la partie antérieure du pédicule hépatique et l'artère hépatique latérale gauche.

Toutefois, il existe de très nombreuses variations de ce système artériel, concernant aussi bien le nombre d'artères que leur origine⁹.

- 2.2 Le système porte

Un système circulatoire capillaire reliant deux réseaux de même type (artériels ou veineux) est défini comme un système de type porte. Le foie est un exemple typique de système porte veineux.

Le système porte hépatique draine le sang veineux du tube digestif allant de la portion abdominale de l'œsophage jusqu'au rectum moyen.

La veine porte est une veine de gros calibre, formée par la confluence de la veine mésentérique supérieure et du tronc spléno-mésaraïque lui-même formé par la confluence de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. La veine porte chemine entre la veine cave inférieure et la partie postérieure du pancréas. Elle se divise ensuite au niveau du foie en branches droite et gauche. La division des branches droite et gauche de la veine porte détermine la segmentation hépatique. Les plus petites ramifications de la veine porte correspondent aux veines portes inter-lobulaires situées au sein des espaces portes inter-lobulaires observées dans les biopsies hépatiques¹⁰.

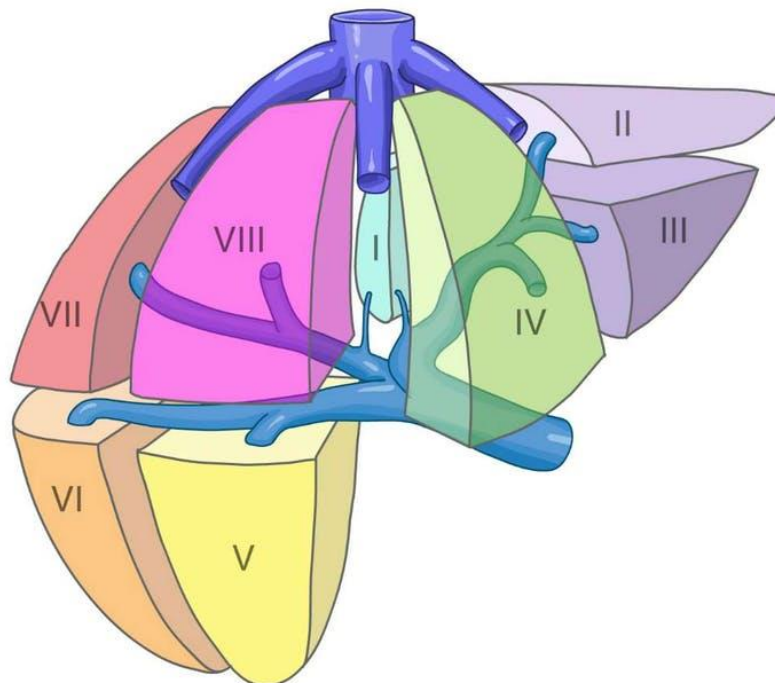


Illustration - Dr A. Mirhasan

Figure 2: Schéma de la segmentation hépatique¹¹

- 2.3 La vascularisation du lobule hépatique

Le parenchyme hépatique est constitué d'hépatocytes s'organisant en travées d'une à deux cellules de largeur, irriguées par un réseau complexe de sinusoides vasculaires hépatiques. Les hépatocytes participent à de nombreuses fonctions métaboliques comme la glycogénogenèse, la glycogénolyse, la néoglucogenèse, la dégradation de l'hémoglobine, la détoxification sanguine, la production de facteurs de coagulation. Les hépatocytes possèdent aussi un rôle de stockage pour certains oligoéléments et vitamines et participent à la synthèse des sels biliaires.

La plus petite unité fonctionnelle hépatique est appelée lobule hépatique. Les lobules hépatiques présentent globalement une forme hexagonale. Un espace porte est présent à chacun des six angles du lobule. Chacun des espaces portes contient une branche terminale de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi qu'un ou plusieurs canaux biliaires inter-lobulaires. Les branches inter-lobulaires de l'artère et de la veine porte se déversent dans les sinusoides hépatiques. De ce fait le système capillaire hépatique a la particularité de contenir un sang mixte veineux et artériel. Les sinusoides hépatiques sont tapissés par un endothélium fenestré ne reposant pas sur une membrane basale. L'espace entre les cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes est appelé espace de Dissé. Les sinusoides hépatiques circulent entre les travées d'hépatocytes et convergent radialement vers le centre du lobule où ils se jettent dans la veine centro-lobulaire.

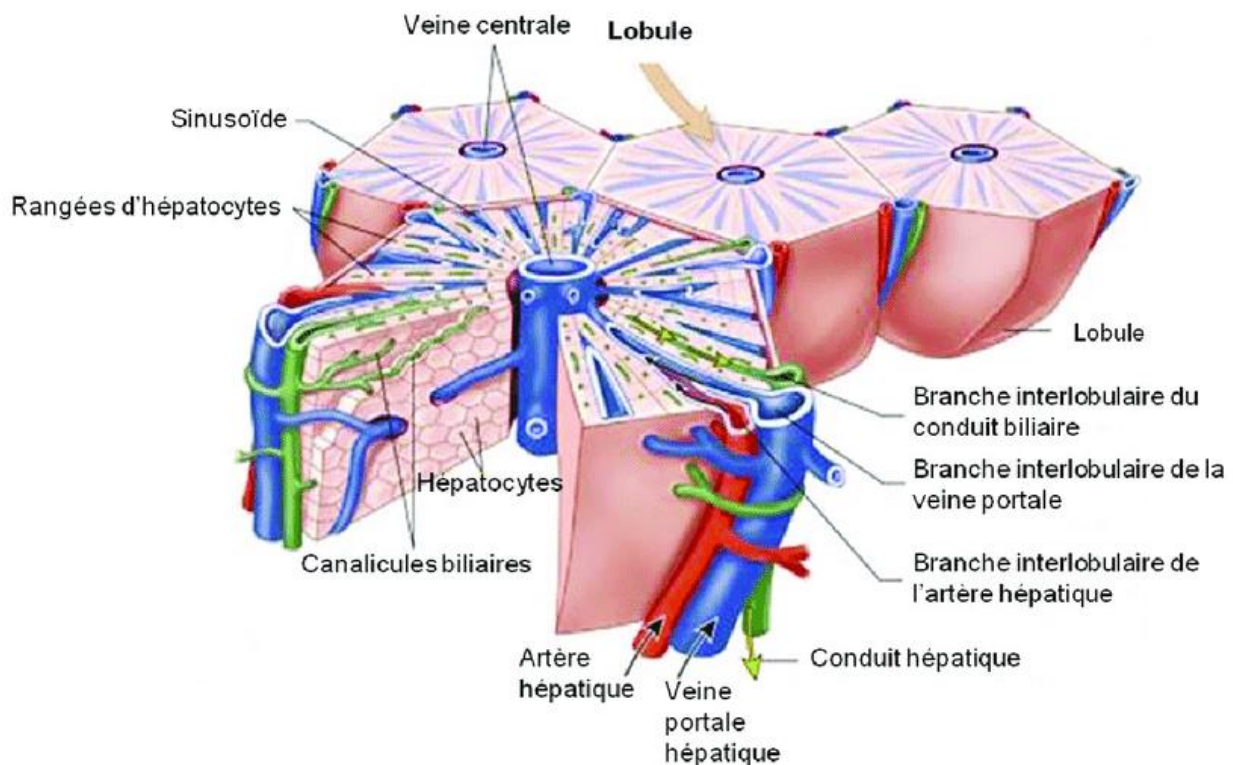


Figure 3 : Schéma de la vascularisation hépatique : zoom sur le lobule hépatique

- **2.4 Les veines sus-hépatiques**

Les veines sus-hépatiques transportent le sang du foie vers la veine cave inférieure. Elles naissent des veines centro-lobulaires et forment les veines sub-lobulaires puis les veines sus-hépatiques. Il existe trois veines sus-hépatiques : la veine sus-hépatique droite, la veine sus-hépatique moyenne, et la veine sus-hépatique gauche. Les veines sus-hépatiques drainent tous les segments hépatiques sauf le segment I. Ce dernier possède son propre réseau veineux constitué de veines de petits calibres se jetant directement dans la veine cave inférieure. Les segments VII et VIII peuvent bénéficier d'un drainage veineux similaire.

Les trois veines sus-hépatiques émergent de la face postérieure du foie et s'ouvrent directement dans la veine cave inférieure¹⁰.

- **2.5 Les shunts porto-systémiques**

L'augmentation chronique de la pression veineuse portale conduit à la dilatation de veines de petits calibres normalement invisibles. Dans certains territoires ces veines sont anastomosées avec le réseau veineux systémique. Si la pression du système porte devient supérieure à la pression systémique, il se produit une inversion du flux portal qui se déverse dans la circulation systémique.

Ces anastomoses se font entre¹⁰ :

- la veine gastrique gauche ou les veines inférieures de l'œsophage (circulation portale) et le système veineux azygos (circulation systémique). La dilatation veineuse de ces anastomoses est responsable de la formation de varices œsophagiennes et gastriques.
- les veines rectales supérieures (circulation portale) et les veines rectales moyennes et inférieures se drainant ensuite dans les veines iliaques internes ou les veines pudendales (circulation systémique).
- la veine ombilicale reperméabilisée du fait de l'augmentation de la pression cave (circulation portale) et les veines péri-ombilicales (circulation systémique) créant un réseau variqueux sous-cutané abdominal classiquement décrit « en tête de méduse ».
- les veines omentales ou coliques (circulation portale) et les veines rétropéritonéales (circulation systémique).

3. Les blocs hépatiques

On peut classer anatomiquement les causes d'hypertension portale en trois groupes :

- 3.1 *Les blocs infra-hépatiques*

Les blocs infra-hépatiques sont dus à l'obstruction de la veine porte ou de ses affluents. Une des causes les plus fréquentes est la thrombose de la veine porte extra-hépatique ou cavernome porte dans sa forme chronique.

Le cavernome porte est la conséquence d'une occlusion chronique du système porte extra-hépatique. Le cavernome porte est formé par un réseau de veines collatérales porto-portes initialement de petits calibres se dilatant du fait du flux portal hépatopète ne pouvant plus circuler vers le foie via la veine porte.

La thrombose de la veine porte extra-hépatique représente 5 à 10 % des hypertensions portales dans les pays développés et 30 % dans les pays en voie de développement¹².

La pathogenèse de la thrombose de la veine porte est souvent multifactorielle¹³, associant :

- un état d'hypercoagulabilité dû à des facteurs pro-thrombotiques systémiques et/ou une inflammation locale.
- une réduction de la vitesse d'écoulement du flux portal.
- un endommagement de la paroi du vaisseau.

Dans la série autopsique d'Ogren et Coll¹⁴ incluant 254 cas de thrombose de la veine porte, la présence d'une cirrhose était retrouvée chez 28% des patients, la présence d'une pathologie tumorale primitive chez 23 % (1/3 des patients avec une cirrhose présentaient un carcinome hépatocellulaire), la présence d'une pathologie tumorale secondaire chez 44 %, la présence d'une pathologie infectieuse ou inflammatoire chez 10 %. Dans 14 % des cas aucune étiologie n'était retrouvée (les autopsies ont été réalisées entre 1970 et 1982. Les troubles de la coagulation n'étaient pas recherchés dans cette série).

- 3.2 *Les blocs intra-hépatiques :*

- 3.2.1 *La cirrhose*

La cirrhose est la cause la plus fréquente d'hypertension portale. La cirrhose est définie morphologiquement par la formation de nodules de régénération cernés par une fibrose annulaire détruisant diffusément l'architecture hépatique normale après une agression chronique du foie¹⁵. La cirrhose résulte de processus dynamiques complexes impliquant des phénomènes nécrotiques et inflammatoires conduisant au remodelage du parenchyme hépatique et de sa vascularisation¹⁶. La fibrose hépatique serait une tentative de cicatrisation du parenchyme hépatique tentant de faire face à une agression chronique¹⁷. Toutefois cette réponse excessive et inadaptée, participe à son propre maintien via des modifications architecturales et vasculaires responsables d'une augmentation des résistances au flux sanguin intra-hépatique. Ces modifications conduiraient à la formation de shunt entre les veines/artères portes et les veines centro-lobulaires, renforçant les phénomènes de malperfusion hépatique et contribuant à la persistance des phénomènes régénératifs, inflammatoires et fibrosants¹⁶. L'inflammation chronique joue une part importante dans la physiopathologie de la cirrhose notamment via le relargage de cytokines inflammatoires participant au déséquilibre fibrogénèse/fibrogénolyse et au dysfonctionnement des cellules endothéliales sinusoidales¹⁸.

- 3.2.2 *L'hypertension portale sans cirrhose*

Le diagnostic d'hypertension portale sans cirrhose repose sur deux critères¹⁹ :

- la présence d'une d'hypertension portale définie par la présence d'au moins un des signes suivants⁷ :
 - l'augmentation du gradient de pression porto-systémique supérieure à 5 mmHg
 - l'apparition de varices œsophagiennes
 - l'apparition d'une circulation veineuse collatérale porto-cave
 - l'apparition d'une ascite non tumorale
 - la présence d'une splénomégalie
- l'absence de cirrhose à la ponction biopsie hépatique.

Les lésions histologiques hépatiques classiquement observées dans les hypertensions portales sans cirrhose sont :

- a) *La veinopathie portale oblitérante* :

La veinopathie portale oblitérante est une atteinte des branches de la veine porte intra-hépatique. Les veines portales montrent des degrés variables d'obstruction avec un rétrécissement de leur lumière, voir une disparition totale avec sclérose des espaces portes²⁰. On peut aussi observer une angiomatose de l'espace porte avec présence de nombreuses veines portes de petits calibres. Cette lésion a été décrite dans la littérature sous des noms différents : sténose de la veine porte, phlébosclérose, oblitération de la veine porte, sclérose hépato-portale. On peut rattacher à la veinopathie portale oblitérante les lésions d'hernies portales, correspondant à une protrusion d'une veine porte au sein du parenchyme hépatique et la transformation cavernomateuse des espaces portes, dont les lésions sont similaires à l'angiomatose porte mais se situent en périphérie de l'espace porte²⁰.

- b) *La dilatation sinusoidale* :

La dilatation sinusoidale est une lésion histologique caractérisée par un élargissement des sinusoides hépatiques. Cette lésion témoigne souvent d'une stase vasculaire et/ou d'une congestion du parenchyme hépatique. La dilatation sinusoidale est classée selon sa topographie au niveau du lobule hépatique. Elle peut être centro-lobulaire, péri-portale ou de répartition irrégulière²¹. La dilatation sinusoidale est authentifiée par l'atrophie des travées hépatocytaires entre les sinusoides dilatés. La dilatation sinusoidale est peu spécifique, pouvant être observée dans de très nombreuses pathologies.

- c) *La péliose* :

Certains auteurs distinguent deux types de péliose²² :

- la péliose parenchymateuse constituée de cavités irrégulières qui ne sont ni bordées de cellules sinusoidales, ni de tissu fibreux. Cette péliose est une forme extrême de dilatation sinusoidale. Il existe alors une rupture de la barrière endothéliale sinusoidale responsable d'une inondation sanguine des espaces de Dissé.
- La péliose phlébectasique caractérisée par la formation de cavités tapissées par un endothélium et/ou présentant une paroi fibreuse. Ces cavités sont souvent supra-millimétriques et peuvent atteindre plusieurs centimètres²³.

- *d) L'infiltration sinusoidale*

L'infiltration sinusoidale est observée dans certaines pathologies de surcharge notamment dans l'amylose avec la présence de dépôts amorphes au sein des espaces de Dissé²⁴. Ces dépôts peuvent être responsables d'une atrophie des hépatocytes voire même de leur disparition. Les sinusoides hépatiques peuvent aussi être infiltrés par des cellules tumorales malignes²⁵ ou des cellules hématopoïétiques.

- *e) La fibrose péri-sinusoidale*

La fibrose péri-sinusoidale est caractérisée par l'accumulation de fibres de collagène dans l'espace de Dissé²⁶. Elle peut résulter d'une atteinte directe des sinusoides ou être observée lors de la régression de septas fibreux, avec la colonisation de ces septas par les hépatocytes²⁷. Elle peut être présente dans toutes les pathologies chroniques hépatiques.

- *f) La transformation nodulaire du foie :*

L'hyperplasie nodulaire ou transformation nodulaire du foie peut être focale, responsable alors de larges nodules pouvant être visibles macroscopiquement, ou diffuse appelée hyperplasie nodulaire régénérative. L'hyperplasie nodulaire régénérative est définie histologiquement par une modification des travées hépatocytaires qui s'organise en nodules. Les nodules sont faits de travées épaissies et incurvées constituées d'hépatocytes régénératifs, et sont séparés en périphérie par des travées d'hépatocytes atrophiques sans interposition de tissu fibreux. Ces modifications sont mieux visualisées par des techniques histologiques de coloration de la réticuline²⁸.

- *g) La maladie veino-occlusive*

La maladie veino-occlusive correspond à une atteinte de la veine centro-lobulaire dont le calibre est réduit, voire totalement obstruée par la présence de dépôts de réticuline²⁹. La maladie veino-occlusive est décrite notamment dans les atteintes hépatiques d'origine toxique où elle est rattachée aux syndromes d'obstruction sinusoidale.

Les causes d'hypertension portale intra-hépatique sans cirrhose sont multiples et souvent mal connues. Ce sont des pathologies rares pouvant être secondaires à de nombreuses et très diverses causes comme par exemple : les troubles immunitaires, les infections chroniques, les conditions pro-thrombotiques, la prise de médicament ou de toxique, les pathologies hématologiques, les pathologies systémiques (comme la sarcoïdose, le lupus, la maladie de Crohn..), les maladies de surcharges, les parasitoses, les pathologies tumorales ou encore résulter de prédispositions génétiques¹⁹. Cette liste est bien évidemment non exhaustive. La coexistence de plusieurs pathologies est fréquente chez un même patient. Ces pathologies conduisent à l'apparition d'une hypertension portale via des mécanismes physiopathologiques divers et très probablement intriqués, rendant difficile l'étude et la classification de ces hypertensions portales²⁷.

- 3.3 *Les blocs supra-hépatiques*

Les blocs supra-hépatiques sont liés à une atteinte des veines sus-hépatiques ou de la veine cave inférieure³⁰. Ils peuvent être d'origine congestive (comme dans l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle pulmonaire), ou en lien avec un syndrome de Budd-Chiari de cause primaire (obstruction thrombotique de la lumière vasculaire) ou secondaire (compression extrinsèque, ou par un matériel exogène au système veineux (parasites, embolies tumorales...)³¹. Le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari repose sur la mise en évidence de l'obstacle veineux et il n'est pas recommandé de réaliser une ponction biopsie hépatique³². Toutefois si une biopsie est réalisée on observe histologiquement une dilatation des sinusoides centro-lobulaires et une fibrose des veines centro-lobulaires. Une cirrhose peut apparaître secondairement en cas de persistance de l'obstacle sus-hépatique. Les lésions présentent une répartition particulière et épargnent le lobe I qui comme vu précédemment ne dépend pas des veines sus-hépatiques pour son drainage veineux.

Les syndromes de Budd-Chiari sont liés dans 80 % des cas à un état pro-thrombotique ou d'hypercoagulation³³. Cet état pro-thrombotique est souvent en lien avec une néoplasie myéloproliférative.

II. Les néoplasies myéloprolifératives

Les néoplasies myéloprolifératives ou syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes chroniques caractérisées par une prolifération clonale de cellules myéloïdes. Elles regroupent notamment la leucémie myéloïde chronique caractérisée par la présence du gène de fusion Bcr-Abl (ou chromosome de Philadelphie), et les néoplasies myéloprolifératives dit Bcr-Abl négatives comprenant la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive.

Le diagnostic de néoplasies myéloprolifératives peut être complexe. Il repose sur un faisceau d'arguments incluant les symptômes cliniques, les anomalies de la formule sanguine et du myélogramme, ainsi que la mise en évidence d'anomalies génétiques spécifiques³⁴. La réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire n'est plus systématique mais peut être nécessaire en cas de doute diagnostique.

En France on estime que le taux d'incidence des néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives est d'environ 3,2 nouveaux cas/100 000 habitant/an, soit le diagnostic d'environ 2000 cas par an³⁵.

L'apparition d'une hypertension portale n'est pas classiquement décrite chez les patients présentant une leucémie myéloïde chronique³⁶ à l'inverse des syndromes myéloprolifératifs Bcr-Abl négatifs qui sont eux des causes reconnues d'hypertension portale⁴. Les néoplasies myéloprolifératives peuvent être responsables d'une hypertension portale par différents mécanismes pathologiques, pouvant entraîner un blocage de la circulation vasculaire hépatique à différents niveaux.

1. La polyglobulie de Vaquez

La polyglobulie de Vaquez est la conséquence d'anomalies clonales des cellules progénitrices hématopoïétiques multipotentes qui provoquent l'accumulation de globules rouges morphologiquement normaux, de globules blancs, de plaquettes et de leurs progéniteurs en l'absence de facteur de croissance comme l'EPO³⁷. Les anomalies prédominent sur la lignée érythrocytaire avec une augmentation de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite et/ou de la masse sanguine. La mutation de JAK2 est retrouvée dans plus de 98 % des cas³⁸. La polyglobulie de Vaquez peut être responsable d'une hyperviscosité sanguine, de complications thrombotiques et hémorragiques. Elle est à risque de transformation leucémique ou d'évolution vers une myélofibrose secondaire.

2. La thrombocytémie essentielle

La thrombocytémie essentielle est caractérisée par une thrombocytose clonale (avec une numération plaquettaire $\geq 450 \times 10^9/L$) et d'anomalies morphologiques des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Ces anomalies sont l'augmentation quantitative des mégacaryocytes qui se regroupent en amas et la présence de nombreux mégacaryocytes géants³⁹. La mutation de JAK2V617F est retrouvée chez 50

à 65% des patients, de CALR chez 15 à 30 % des patients et de MPL chez 4 à 8 % des patients. Les complications les plus fréquentes sont d'ordre thrombotiques ou hémorragiques. Comme la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle est à risque de transformation leucémique ou d'évolution vers une myélofibrose secondaire.

3. La myélofibrose primitive

La myélofibrose primitive est une maladie résultant de l'expansion clonale de cellules myéloïdes et touche la lignée mégacaryocytaire. Elle s'accompagne d'une fibrose des espaces médullaires, d'une leuco-érythroblastose sanguine périphérique, d'une anémie et d'une splénomégalie. La splénomégalie est due à la présence d'une métaplasie myéloïde splénique⁴⁰. La distribution des mutations de JAK2V617F, CALR et MPL chez les patients atteints de myélofibrose primitive est similaire à celle des patients atteints de thrombocytémie essentielle³⁹. La myélofibrose primitive conduit à une pancytopenie et est à risque de transformation leucémique.

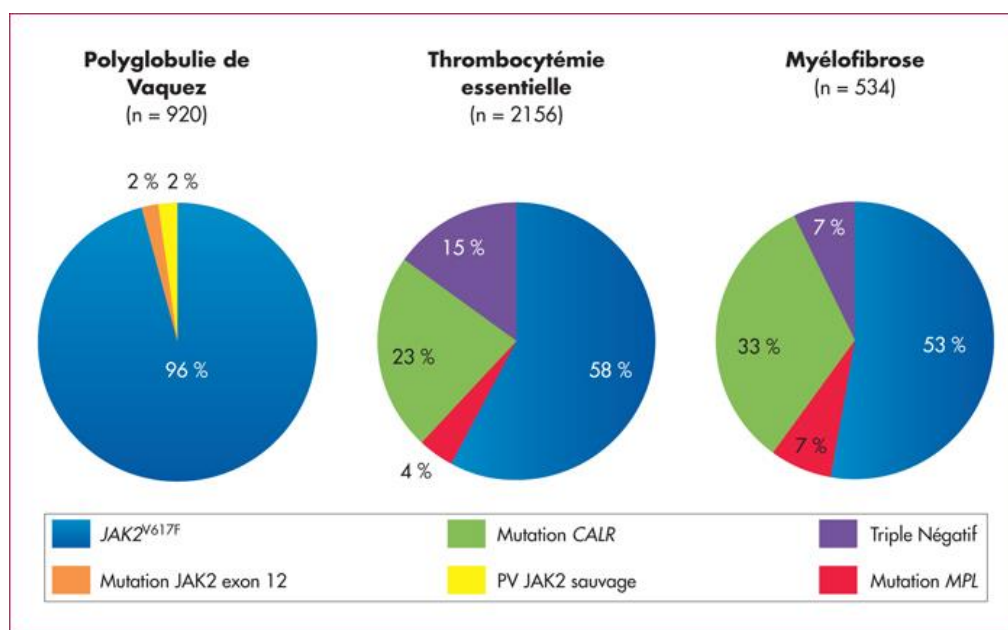


Figure 4: Répartition des mutations retrouvées chez les patients atteints de SMP⁴¹

4. Les mutations JAK2, MPL et CALR

- 4.1 JAK2

JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase associée notamment au récepteur de l'EPO et au récepteur de la thrombopoétine. La mutation la plus fréquente est la mutation V617F de l'exon 14,

entraînant le remplacement de la valine située en position 617 par une phénylalanine lors de la traduction de l'ARNm en protéine. Ce changement d'acide aminé conduit à une protéine JAK2 constitutivement activée, induisant l'activité transcriptionnelle de la voie STAT qui stimule la croissance cellulaire en l'absence d'EPO⁴² (figure 5).

- 4.2 MPL

Le gène MPL code le récepteur de la thrombopoéïtine. Ce récepteur est couplé à la tyrosine kinase JAK2 et est exprimé par les progéniteurs hématopoïétiques. La mutation la plus fréquente est la mutation *MPLW515L/K* de l'exon 10 de MPL entraînant le remplacement d'un tryptophane par une leucine ou une lysine. Cette mutation entraîne l'activation de la voie JAK-STAT⁴³ (figure 5).

- 4.3 CALR

La calréticuline est une protéine chaperonne résidant dans le réticulum endoplasmique. Elle est impliquée dans le repliement des protéines et la régulation des ions calcium. La mutation du gène CALR au niveau de l'exon 9 conduit à la synthèse d'une protéine de calréticuline anormale. Cette calréticuline anormale se fixe au récepteur MPL lors de sa maturation dans le réticulum endoplasmique et l'accompagne lors de son transfert à la surface cellulaire. Elle entraîne alors l'activation du récepteur MPL et ainsi l'activation de la signalisation JAK-STAT⁴⁴ (figure 5).

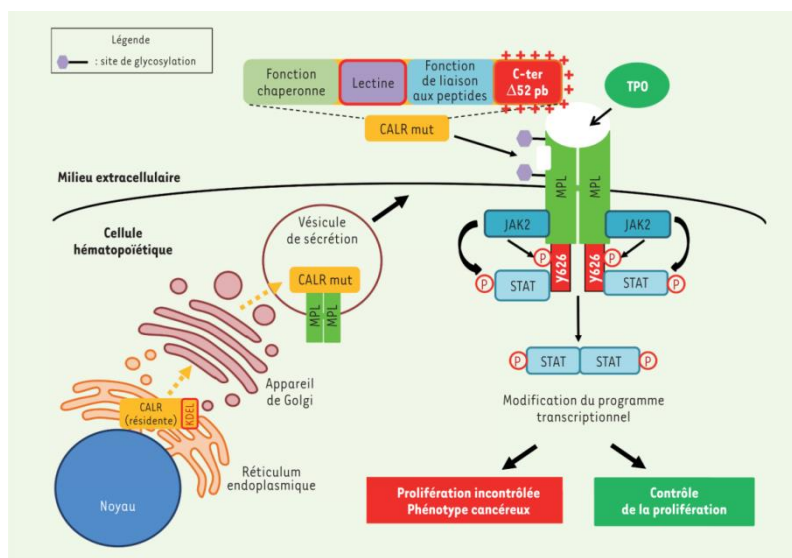


Figure 5: Diagramme schématique des mutations JAK2, CALR et MPL⁴⁴

5. Thromboses et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives

Une des complications fréquentes des néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives sont les thromboses artérielles et veineuses. Elles peuvent survenir dans des territoires inhabituels comme par exemple au niveau des veines cérébrales et du système splanchnique. La physiologie de ces thromboses est complexe faisant intervenir de multiples paramètres cliniques, cellulaires et moléculaires⁴⁵ :

- les facteurs de risque clinique de thrombose (avec un âge supérieur ou égal à 60 ans ou l'existence d'antécédents thrombotiques).
- Les anomalies des cellules sanguines et de l'endothélium :
 - Anomalies du fonctionnement plaquettaire
 - Activation leucocytaire
 - Augmentation de l'hématocrite et anomalies des hématies
 - Activation des cellules endothéliales
- Les anomalies de la coagulation
 - Activation de la coagulation
 - Down-regulation des voies inhibitrices de la coagulation
- Le statut mutationnel : la présence de la mutation JAK2V617F est souvent rapportée en lien avec les anomalies fonctionnelles cellulaires et les troubles de coagulation rapportés ci-dessus. Les patients porteurs de la mutation JAK2V617F présentent une incidence de thrombose à 10 ans estimée à 21 %, contre 11 % chez les patients porteurs de mutation de CALR et 9.3 % chez les patients porteurs de mutation de MPL⁴⁵.

6. L'hypertension portale et les néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives

Il est estimé que 9% à 18% des patients atteints de néoplasies myéloprolifératives développent une hypertension portale^{46,47}. Les néoplasies myéloprolifératives sont une des causes d'hypertension portale pouvant être responsable d'un bloc hépatique à n'importe quel niveau anatomique.

6.1 Blocs supra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives

Les syndromes de Budd-Chiari sont liés dans 80 % des cas à un état pro-thrombotique ou d'hypercoagulation³³. Une méta-analyse conduite par Smalberg et coll.⁴ regroupant 19 études, incluant

1062 patients présentant un syndrome de Budd-Chiari retrouvait la présence d'une néoplasie myéloproliférative chez 40,9 % des patients (21,6 % avec une polyglobulie de Vaquez, 10,1 % avec une thrombocytémie essentielle, 2,7 % avec une myélofibrose primitive et 7 % avec un syndrome myéloprolifératif inclassé). Dans cette étude, la mutation de JAK2V617F était retrouvée chez 80,3 % des patients présentant une néoplasie myéloproliférative et un syndrome de Budd-Chiari (soit la présence de la mutation chez 41,1 % des patients testés).

En cas de syndrome de Budd-Chiari, il est recommandé de rechercher la présence de facteurs pro-thrombotiques et d'une néoplasie myéloproliférative avec en première intention la recherche des mutations JAK2V617F et CALR⁴⁸.

- **6.2 Blocs extra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives**

- *6.2.1 La thrombose de la veine porte :*

Dans la méta-analyse conduite par Smalberg et coll.⁴ incluant 855 patients atteints de thrombose de la veine porte, la présence d'une néoplasie myéloproliférative était retrouvée chez 31,5% patients (polyglobulie de vaquez 27,5 %, thrombocytémie essentielle 26,2 %, myélofibrose primitive 12,8%, syndrome myéloprolifératif inclassé 17,7 % et mutation isolée de JAK2V617F 24 %). La mutation de JAK2V617F était présente chez 86,6 % des patients avec une thrombose de la veine porte et une néoplasie myéloproliférative (soit la présence de la mutation chez 27,7 % des patients testés).

Il est recommandé en cas de découverte d'une thrombose de la veine porte extra-hépatique de rechercher la présence d'une néoplasie myéloproliférative avec la recherche de la mutation de JAK2V617F et de CALR⁴⁸.

- *6.2.2 La splénomégalie et l'hypertension portale :*

La splénomégalie est un symptôme d'hypertension portale mais peut aussi participer à son aggravation. La splénomégalie est un symptôme quasi systématique des néoplasies myéloprolifératives évoluées (le terme de splénomégalie myéloïde est un des anciens noms de la myélofibrose primitive).

L'augmentation du débit sanguin à travers la rate hypertrophiée est rapportée par certains auteurs comme un facteur d'hypertension portale^{49,50}. La présence d'une splénomégalie isolée ne suffirait pas au développement de l'hypertension portale qui nécessiterait la présence d'une altération structurale du foie, responsable d'une augmentation de la résistance au flux hépatique^{51,52}.

Plusieurs études ont rapporté l'amélioration des symptômes d'hypertension portale après la réalisation d'une splénectomie^{53,54}. Tefferi et coll.⁵³ ont rapporté l'amélioration globale des symptômes d'hypertension portale après la splénectomie chez 67% des patients à 6 mois et chez 50% des patients à 12 mois. Toutefois, à la suite de la splénectomie, il a été décrit qu'une augmentation de l'hépatomégalie apparaissait chez environ 16% des patients. Dans de rares cas, l'hépatomégalie post-splénectomie évoluait vers l'insuffisance hépatocellulaire et le décès du patient⁵⁵.

- **6.3 Blocs intra-hépatiques et néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives**

En l'absence de thrombose de la veine porte extra-hépatique ou des veines sus-hépatiques, la présence d'une fibrose péri-sinusoïdale, d'une veinopathie portale oblitérante ou d'une hyperplasie nodulaire (qui peut être la conséquence de ces lésions) ont été décrites par différents auteurs comme des causes potentielles d'hypertension portale chez des patients présentant une néoplasie myéloproliférative^{46,56,57}.

III. La métaplasie myéloïde / hématopoïèse extra médullaire :

La métaplasie myéloïde peut être observée à l'examen histologique des biopsies hépatiques réalisées dans le cadre du bilan d'une hypertension portale inexplicée⁵⁸.

La présence de cellules hématopoïétiques au niveau des sinusoides hépatiques est physiologique pendant la vie fœtale et au début de la période néo-natale⁵⁹.

A l'âge adulte, la réapparition de cellules hématopoïétiques au niveau du foie est anormale et est appelée hématopoïèse extra-médullaire ou métaplasie myéloïde⁶⁰. Les deux termes sont équivalents⁶¹.

1. Un peu d'histoire :

- **1.1 Origine du terme « métaplasie myéloïde » :**

Au niveau du foie, la métaplasie myéloïde se traduit par l'apparition d'une hématopoïèse triligée présentant une distribution identique à celle de l'hématopoïèse embryonnaire normale : les

érythroblastes et les mégacaryocytes sont concentrés aux niveaux des sinusoides hépatiques, alors que les précurseurs granuleux sont préférentiellement situés dans les espaces portes⁶².

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène :

1. la migration de cellules d'origine médullaire colonisant à nouveau les sites hématopoïétiques fœtaux^{1,63,64}
2. la réactivation d'îlots embryonnaires³
3. la différenciation de cellules mésenchymateuses en progéniteurs hématopoïétiques⁶⁵. Cette hypothèse n'est plus retenue actuellement. Ce postulat justifiait le terme de « métaplasie », qui est défini par la transformation d'un tissu différencié normal en un autre tissu différencié, anormal par sa localisation⁶⁶.

- *1.2 Evolution du terme « métaplasie myéloïde » :*

Dans la littérature, le terme « métaplasie myéloïde » est souvent employé pour désigner une hématopoïèse extra-médullaire quand il existe un contexte hématologique sous-jacent, notamment quand l'hématopoïèse extra-médullaire est liée à une néoplasie myéloproliférative.

Ce choix s'explique historiquement, la métaplasie myéloïde ayant tantôt été considérée comme un symptôme, tantôt comme une maladie hématologique à part entière. Ainsi Matthew Blocks et Léon Jacobson, définissaient en 1950 la métaplasie myéloïde comme « un syndrome clinico-pathologique, de causes variées, caractérisé par l'apparition constante d'une hématopoïèse extra-médullaire dans la rate et presque toujours dans le foie, associée à une splénomégalie et souvent à une hépatomégalie, à une anémie et à la présence de cellules immatures des lignées rouges et blanche dans le sang périphérique »⁶⁷.

De nombreuses pathologies associées à une métaplasie myéloïde ont été décrites dans la première moitié du XXe siècle : métaplasie myéloïde agnogénique, splénomégalie myéloïde chronique, hématopoïèse extra-médullaire non leucémique, myélosclérose, myélose aleucémique, myélose chronique non leucémique, anémie leuco-érythroblastique, érythroleucémie... Ces noms désignent souvent une entité identique mais décrite par des observateurs différents⁶⁸.

Quand aucune cause secondaire (infectieuse, néoplasique, toxique ...) n'était retrouvée la métaplasie myéloïde était dite agnogénique⁶². L'exclusion des causes secondaires a permis de mieux caractériser, la « métaplasie myéloïde agnogénique » qui est devenu l'entité que nous connaissons actuellement sous le nom de « myélofibrose primitive »⁶⁹.

De simple curiosité histologique, la métaplasie myéloïde est devenue synonyme de maladie hématologique, avant que les avancées scientifiques ne reclassent cette entité et lui attribuent la

dénomination plus juste de myélofibrose primitive, séparant à nouveau la métaplasie myéloïde/constatation histologique et la métaplasie myéloïde/pathologie hématologique.

Du fait de cette ambiguïté, le terme « métaplasie myéloïde » est de moins en moins utilisé, cédant sa place au terme « hématopoïèse extra-médullaire », plus neutre et descriptif.

2. Les sites les plus fréquents d'hématopoïèse extra-médullaire :

L'hématopoïèse extra-médullaire se développe de façon préférentielle dans les sites d'hématopoïèses fœtaux (rate, foie et ganglions), mais peut apparaître dans de très nombreuses autres localisations. Le rein, le tissu para-vertébral, la plèvre, le rétro-péritoine, la peau, le médiastin sont quelques exemples des sites où une hématopoïèse extra-médullaire peut être observée⁷⁰.

- 2.1 La métaplasie myéloïde du foie :

Le foie est un organe propice au développement d'une hématopoïèse extra-médullaire, les cellules endothéliales sinusoidales⁷¹ fournissant un microenvironnement adapté à la prolifération et à la différenciation des cellules hématopoïétiques⁷². Il a été montré expérimentalement par Mendt et Cardier⁶⁴ dans des modèles murins que lorsqu'une hématopoïèse extra-médullaire était induite par des agents mobilisateurs des cellules hématopoïétiques (G-CSF, AMD3100 et phenylhydrazine), les cellules endothéliales sinusoidales exprimaient de façon accrues SDF-1(CXCL12), connu pour son rôle dans la régulation de l'hématopoïèse médullaire^{73,74}. Les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques étaient en contact étroit avec les cellules sinusoidales exprimant des niveaux élevés de SDF-1. Le stromal cell-derived factor 1/SDF-1 (CXCL12)^{75,76} est une chimiokine codée par le gène *CXCL12*. Son récepteur est le CXCR4. Le SDF-1 est exprimé par de nombreux organes, c'est un régulateur de la migration (notamment des cellules souches) et de l'adhésion cellulaire. Cette chimiokine joue un rôle important dans :

- La migration des cellules hématopoïétiques du foie vers la moelle osseuse au début de la période néo-natale
- L'angiogenèse
- La migration neuronale
- La dissémination métastatique
- L'inflammation chronique ...

3. Les causes de métaplasie myéloïde :

La métaplasie myéloïde peut être secondaire à de nombreuses pathologies. Plusieurs mécanismes, souvent associés, peuvent conduire à l'apparition d'une hématopoïèse extra-médullaire^{3,77} :

- 3.1 Mécanisme compensatoire /Myélostimulation :

Une métaplasie myéloïde peut apparaître quand l'hématopoïèse médullaire est insuffisante, sans qu'il existe d'altération du microenvironnement médullaire. C'est notamment le cas lorsqu'il existe une anémie chronique comme lors des thalassémies⁷⁸, des drépanocytoses, ou de certains syndromes myélodysplasiques. Il peut exister une métaplasie myéloïde transitoire en cas d'infection⁶².

- 3.2 Formation de site d'hématopoïèse extra médullaire de novo lors d'une inflammation/lésion/réparation tissulaire :

Une niche d'hématopoïèse extra-médullaire peut apparaître dans un contexte inflammatoire ou suite à la formation d'un tissu de granulation notamment dans un contexte ischémique⁷⁹.

L'apparition d'une hématopoïèse extra-médullaire locale lors d'une prolifération tumorale (sans envahissement médullaire responsable d'une défaillance de l'hématopoïèse) peut être rattachée à ce phénomène.

- 3.3 La défaillance de l'hématopoïèse médullaire:

Ce mécanisme est principalement observé quand il existe une destruction ou une altération des espaces médullaires, des anomalies de la signalisation ou du microenvironnement médullaires.

L'exemple le plus typique est celui de la myélofibrose primitive où il existe une fibrose des espaces médullaires liée à la sécrétion anormale de cytokines par les cellules hématopoïétiques clonales, notamment les mégacaryocytes clonaux^{80,81}. Ce mécanisme est aussi rencontré dans l'ostéopétrose⁸², certaines maladies infectieuses comme la tuberculose⁸³, dans les maladies de surcharge (Gaucher⁸⁴, Neimann Pick ...), ou lors de l'envahissement des espaces médullaires par une prolifération tumorale⁸⁵. Ce mécanisme intervient aussi lors de la destruction de moelle osseuse par des toxiques ou des radiations.

- 3.4 La métaplasie myéloïde et les néoplasies myéloprolifératives

Les néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives et notamment la myélofibrose primitive sont fréquemment associés à la métaplasie myéloïde. Dans le cas de la myélofibrose primitive ou secondaire, 90% des malades développent une splénomégalie en lien avec une métaplasie myéloïde localisée dans la rate^{40,62}. Chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative l'apparition d'une métaplasie myéloïde semble d'origine multifactorielle. Les mécanismes exacts de son développement sont encore mal connus mais l'altération du microenvironnement médullaire⁸⁰, la présence d'une myélostimulation pour compenser la cytopénie chronique, et les anomalies clonales des cellules hématopoïétiques (responsables de troubles de l'adhésion cellulaire)¹ pourraient expliquer l'apparition de la métaplasie myéloïde chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative.

Objectif de l'étude

Le but de ce travail était d'évaluer l'impact de la thrombose et des différents constituants morphologiques de la résistance sinusoidale intra-hépatique dans l'hypertension portale d'une série de patients atteints de néoplasies myéloprolifératives chroniques ou apparentées Bcr-Abl- associée à une métaplasie myéloïde. Récemment, nous avons constaté la présence de phénomènes micro-thrombotiques intra-sinusoidaux créés par des clous plaquettaires adhérents à la membrane des cellules sinusoidales chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives ce qui nous a engagé à évaluer leur association avec l'hypertension portale chez ces patients.

Des patients atteints de syndromes myélodysplasiques ou de métaplasie myéloïde hépatique sans pathologie étiquetée néoplasie myéloproliférative après bilan diagnostique exhaustif servaient de témoins.

I. Patients

Vingt-cinq patients avec un diagnostic de métaplasie myéloïde à la ponction biopsie hépatique ont été inclus dans cette étude rétrospective. Il s'agissait de 20 hommes et 5 femmes (âge moyen 65 ans ; extrêmes : 39 - 86 ans) ayant eu une ponction biopsie hépatique entre 2011 et 2020 à l'Hôtel Dieu de Nantes (n = 21) ou à l'Hôpital Cochin de Paris (n = 4).

La métaplasie myéloïde était définie par la présence de cellules hématopoïétiques des lignées érythrocytaires et / ou des lignées granuleuses et / ou de la lignée mégacaryocytaire avec ou sans éléments blastiques dans les sinusoides du parenchyme ou dans les espaces portes hépatiques⁶⁰.

Les indications de la ponction biopsie hépatique étaient: (1) une hypertension portale définie dans cette étude par (i) la présence de varices œsophagiennes ou gastriques prouvées à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale ; (ii) une ascite objectivée à l'examen clinique ou à l'examen échographique ; (iii) une splénomégalie dont la plus grande dimension était supérieure à 12 cm à l'échographie ; (iv) la présence d'une thrombose porte ou d'un cavernome portal prouvée à l'écho-doppler ou à la tomодensitométrie avec et sans injection ; (v) un gradient de pression porto-systémique évalué par voie trans-jugulaire ≥ 5 mm Hg ; (2) l'exploration de perturbations inexplicables du bilan hépatique : (i) cytolysé avec des ASAT et/ou des ALAT ≥ 40 UI/L et/ou (ii) une cholestase avec des GGT ≥ 30 UI/L, des phosphatases alcalines ≥ 105 UI/L et une augmentation de la bilirubine > 20 $\mu\text{mol/L}$ et/ou (iii) une insuffisance hépatocellulaire avec un taux de prothrombine $< 70\%$ et un facteur V de Leiden $< 50\%$, ; (3) l'exploration d'une masse hépatique.

L'étude a été menée dans le respect des lois françaises de Bioéthique et des recommandations de la déclaration d'Helsinki des droits des patients.

II. Méthodes

1. Investigations des signes d'hypertension portale

Tous les dossiers d'imagerie étaient relus pour relever les arguments en faveur d'une hypertension portale et d'une thrombose porte précoce ou chronique (cavernome portal) incluant les échographies doppler et les tomodensitométries avec et sans injection artérielle, portale précoce et tardive. Le bilan d'hypertension portale était complété par la réalisation d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale pour rechercher les varices œsophagiennes et gastriques.

2. Hémodynamique

L'étude hémodynamique était réalisée par cathétérisme des veines hépatiques pour mesurer les pressions libres et bloquées. L'étude hémodynamique a été réalisée chez 8 patients ayant une indication de biopsie hépatique par voie trans-jugulaire.

3. Ponction biopsie hépatique

Les patients ont eu une ponction biopsie hépatique réalisée par voie trans-pariétale guidée par échographie (n = 13) ou par voie trans-jugulaire (n = 12). Les échantillons biopsiques étaient fixés dans le formol à 4 %, puis enrobés de paraffine. Des coupes sériées de 5 microns d'épaisseur étaient réalisées et colorées avec les colorations de l'hématéine-éosine-safran, de picro-sirius, de Perls et de la réticuline selon la méthode de Gordon Sweet. Une étude immunohistochimique a été réalisée dans tous les cas avec les anticorps dirigés contre le CD34 (clone QBEnd/10, dilution 1/150, Novocastra - Leica, Newcastle Upon Avon, Royaume Uni), le CD31 (clone JC70A, dilution 1/100, Dako - Agilent, Glostrup, Danemark), la myéloperoxydase (polyclonal, dilution 1/10000, Dako - Agilent), Glut-1 (polyclonal, dilution 1/100, DBS, Pleasanton, Californie, USA), CD61 (clone Y2/51, dilution 1/200, Dako-Agilent) et CD117 (polyclonal, dilution 1/100, Dako - Agilent). La réaction immunohistochimique était développée avec un kit Dako Omnis EnVision FLEX, High pH (Dako-Agilent) à l'aide d'un automate d'immunohistochimie Omnis (Dako-Agilent).

4. Interprétation histopathologique des lésions hépatiques

La métaplasie myéloïde et les lésions vasculaires intra-hépatiques hépatiques étaient systématiquement recherchées et gradées.

Le degré de la métaplasie myéloïde était évaluée de la façon suivante : (0) absente ; (1) légère = présence de cellules myéloïdes isolées dans les sinusoides hépatiques; (2) modérée = présence de petit amas de cellules myéloïdes dans plus de 20% des sinusoides ; (3) sévère = présence de cellules myéloïdes isolées et de petit amas dans les sinusoides hépatiques et dans les espaces portes, notamment dans des terminaisons veineuses.

Les lésions vasculaires recherchées et leur grade étaient les suivants:

- la dilatation sinusoidale : (0) absente ; (1) présente.
- la péliose et l'hémorragie péri-sinusoidale (0) absente ; (1) présente
- la fibrose des veines centro-lobulaires et des sinusoides centro-lobulaires : (0) absente ; (1) légère = < 50% des veines et des sinusoides dans un champ de x 20; (2) modérée \geq 50% des veines et des sinusoides dans un champ de x 20.
- la transformation nodulaire du parenchyme hépatique était évaluée selon Wanless²⁸ : (0) absente ; (1) légère ou hyperplasie nodulaire "localisée", bien distincte à la coloration de la réticuline mais indistincte à la coloration de l'hématéine éosine safran ; (2) modérée ou hyperplasie nodulaire "localisée", bien distincte à la coloration de l'hématéine éosine safran, bien soulignée par la coloration de la réticuline ; (3) sévère ou hyperplasie nodulaire diffuse évidente dans la plupart des zones avec la coloration de la réticuline, correspondant à la lésion d'hyperplasie nodulaire régénérative.
- les micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoidaux mis en évidence à la coloration du CD31, confirmés par la coloration du CD61 : (0) absent ; (1) présent.
- la thrombose des vaisseaux portes intra-hépatique (0) absente ; (1) présente.
- la réduction de la lumière des veines portes définis par la taille de la veine porte < 2 fois la taille de la voie biliaire d'un même espace porte, la sclérose de la paroi de la veine porte pouvant aboutir à la disparition complète de la lumière de la veine porte : (0) absente ; (1) présente.
- la transformation angiomateuse de la vascularisation veineuse intra-portale caractérisée par la présence de multiples vaisseaux à paroi fine : (0) absente ; (1) présente.

Ces deux items étaient réunis pour déterminer l'existence d'une veinopathie portale oblitérante qui était gradée en absente (0) et présente (1).

5. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques et néoplasies myéloprolifératives

Les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives étaient classés selon la classification de l'OMS 2016 des néoplasies myéloprolifératives³⁴. Leur diagnostic nécessitait l'évaluation de la masse totale de cellules rouges, l'étude de la numération de formule sanguine, des caractéristiques médullaires au myélogramme et / ou à la biopsie ostéo-médullaire. Les mutations génétiques JAK2V617F, de l'exon 9 de CALR et de l'exon 10 de MPL associés aux néoplasies myéloprolifératives étaient recherchées dans 21 cas. La mutation JAK2V617F était recherchée par PCR quantitative spécifique d'allèle avec des sondes TaqMan, avec un thermocycleur Roche LC96. Les mutations de l'exon 9 de CALR étaient recherchées avec des oligonucléotides spécifiques de la séquence à cibler (concentration : 0.2 µM, synthétisé chez Eurogentec) par séquençage à l'aide d'un séquenceur 3500XL (ThermoFisher Scientific) et les mutations de l'exon 10 de MPL étaient recherchées après amplification PCR sur un thermocycleur Roche LC96 avec des oligonucléotides spécifiques de la séquence à cibler (concentration : 0.4 µM, synthétisé chez Eurogentec) par séquençage avec le séquenceur 3500XL (ThermoFisher Scientific) utilisant des oligonucléotides spécifiques de la séquence à cibler (concentration : 0.25 µM, synthétisé chez Eurogentec). Le caryotype des cellules tumorales était réalisé dans 9 cas.

6. Statistiques

Les associations entre les données catégorielles étaient calculées avec le test de chi-2 ou le test exact de Fisher. La valeur de $p < 0,05$ était considérée comme étant statistiquement significative. Une analyse de regroupement des lésions histologiques et radiologiques hépatiques en fonction de l'intensité de la métaplasie myéloïde, de l'existence d'une hypertension portale cliniquement prouvée et du type du syndrome myélodysplasique ou de néoplasie myéloproliférative a été effectuée à l'aide des logiciels gratuits Cluster et Tree View⁸⁶. Dans cette étude certaines lésions histologiques étaient fusionnées : les anomalies de calibres de la veine porte et la transformation cavernomateuse des espaces portes, la hernie des veines portes et l'angiomatose péri-portale servant de base diagnostique de la veinopathie portale oblitérante.

RESULTATS

1. Maladies associées à la métaplasie myéloïde

Tous les patients avaient une métaplasie myéloïde: la métaplasie myéloïde était de grade 1 chez 11 patients, de grade 2 chez 10 patients, de grade 3 chez 4 patients. Dans les études statistiques, les grades 2 et 3 de métaplasie myéloïde étaient regroupés.

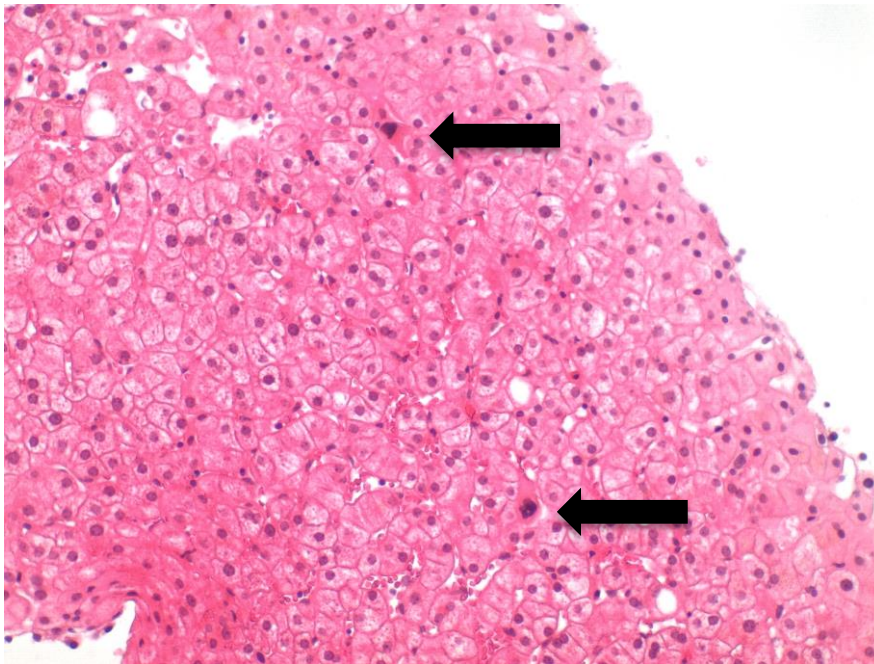


Figure 6: Métaplasie myéloïde légère (grade1) – HES – x20

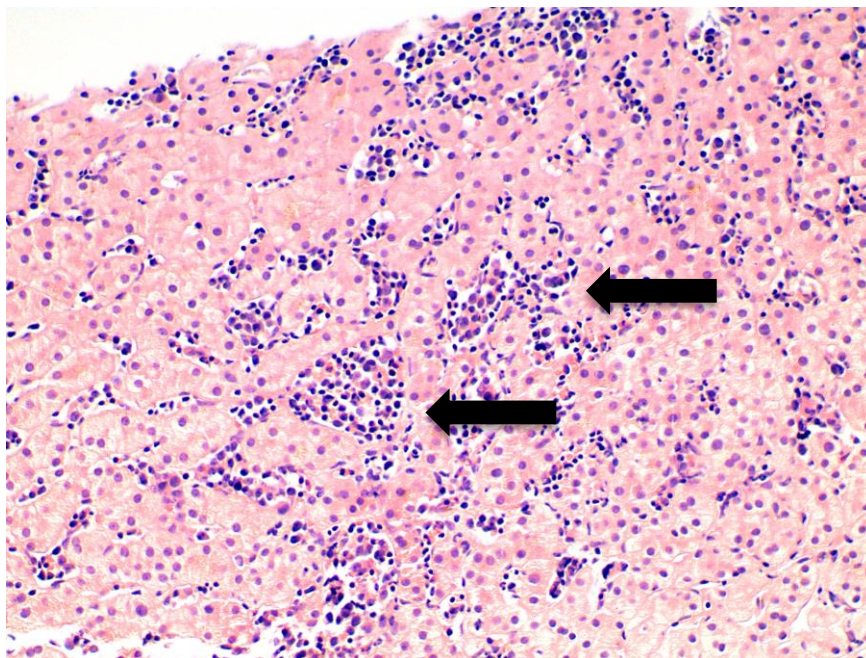


Figure 7: Métaplasie myéloïde modéré (grade2) – HES – x20

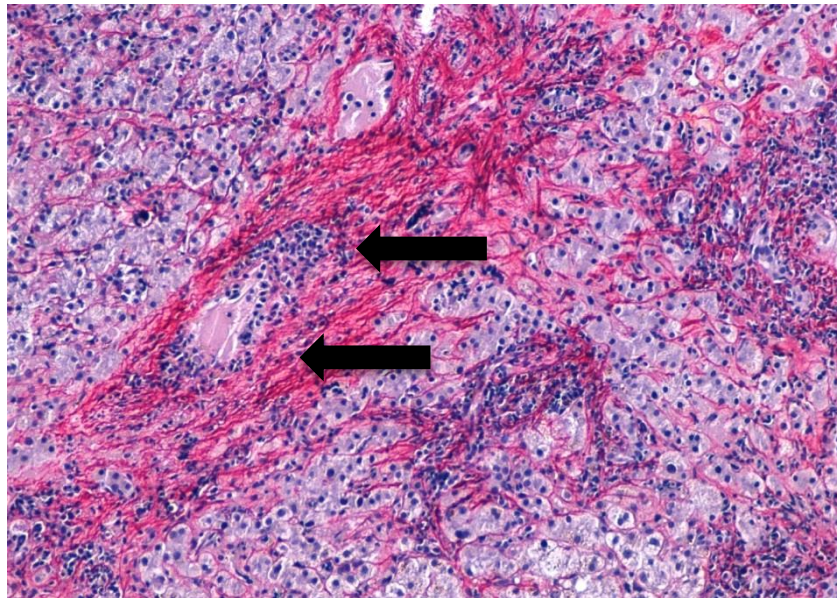


Figure 8: Métaplasie myéloïde sévère (grade 3) avec infiltration tumorale d'un espace porte – Picro-sirius – x20 – Picro-sirius – x20

Quinze patients présentaient une néoplasie myéloproliférative (60%) (myélofibrose primitive, n = 10 ; thrombocytémie essentielle n = 2, polyglobulie de Vaquez, n = 2, inclassable, n = 1). Une leucémie aigue myéloblastique compliquait deux maladies myéloprolifératives (une myélofibrose primitive et la néoplasie myéloproliférative inclassable). La métaplasie myéloïde était de grade 2/3 dans 10 néoplasies myéloprolifératives et de grade 1 dans 5 néoplasies myéloprolifératives. Le diagnostic de néoplasie myéloproliférative était réalisé au cours de la même année que celui de métaplasie myéloïde hépatique chez 6 des 15 patients.

Une mutation de JAK2V617F, CALR ou MPL était détectée chez 12 des 15 patients atteints de néoplasie myéloproliférative (80%). La mutation de JAK2V617F était détectée chez 10 patients : 2 patients atteints de polyglobulie de Vaquez, 7 patients atteints de myélofibrose primitive et un patient atteint de thrombocytémie essentielle. La mutation de CALR était détectée chez 2 patients atteints de myélofibrose primitive et la mutation de MPL était détectée chez un patient atteint de thrombocytémie essentielle arborant aussi une mutation de JAK2V617F. La métaplasie myéloïde était de grade 2/3 dans 8 des 12 néoplasies myéloprolifératives avec mutation (66%) et de grade 1 dans 4 des 12 néoplasies myéloprolifératives avec mutation (33%). Elle était de grade 2/3 chez 1 des 3 patients avec néoplasie myéloproliférative, sans mutation (triple négative) (33%) et de grade 1 dans 2 des 3 néoplasies myéloprolifératives avec mutation (66%). Un patient présentait une leucémie myélo-monocytaire chronique de type II (4%). La métaplasie myéloïde était de grade 2.

Quatre patients présentaient un syndrome myélodysplasique (16%). Deux patients avaient un syndrome myélodysplasique avec dysplasie d'un seul lignage, un patient avait un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes et un patient avait un syndrome myélodysplasique

inclassable. Chez ces 4 patients atteints de syndrome myélodysplasique, la métaplasie myéloïde était de grade 1.

Chez 5 patients (20%), il n'était pas diagnostiqué de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique. La métaplasie myéloïde était de grade 1 chez 2 patients (40%) et de grade 2 chez 3 patients (60%)

En incluant la leucémie myélomonocytaire chronique de type 2 parmi les néoplasies myéloprolifératives, le grade de métaplasie myéloïde était significativement plus élevé dans les néoplasies myéloprolifératives que dans les syndromes myélodysplasiques (test exact de Fisher, $p = 0,013$), mais il n'était pas plus important que chez les patients sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique.

2. Les manifestations de l'hypertension portale dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde

Dix des 16 patients (62,5%) atteints de néoplasie myéloproliférative avec métaplasie myéloïde, en incluant la leucémie myélomonocytaire chronique de type II présentaient des varices œsophagiennes et/ou de l'ascite. Deux patients présentaient une augmentation isolée du gradient de pression porto-systémique. Tous les patients avaient une splénomégalie.

Aucun des 4 patients atteints de syndrome myélodysplasique ne présentait de varices œsophagiennes ou de l'ascite.

Quatre des 5 patients sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique présentaient des varices œsophagiennes et/ou de l'ascite.

Le grade de la métaplasie myéloïde n'était pas significativement différent entre les patients avec et sans signe d'hypertension portale (test exact de Fisher, $p = 0,318$)

Une oblitération chronique de la veine porte extra-hépatique (cavernome) était diagnostiquée à l'imagerie chez 4 patients atteints de néoplasie myéloproliférative: deux patients atteints de myélofibrose primitive, un patient atteint de polyglobulie de Vaquez et un patient atteint de thrombocytémie essentielle. Trois de ces 4 patients (75%) présentaient une mutation de JAK2 V617F. Le quatrième patient était triple négatif. Il n'y avait pas d'association entre l'oblitération chronique de la veine porte extra-hépatique et le grade de la métaplasie myéloïde: 2 des 4 patients présentaient une métaplasie myéloïde de grade 1 (50%) et 2 une métaplasie myéloïde de grade 2 (50%).

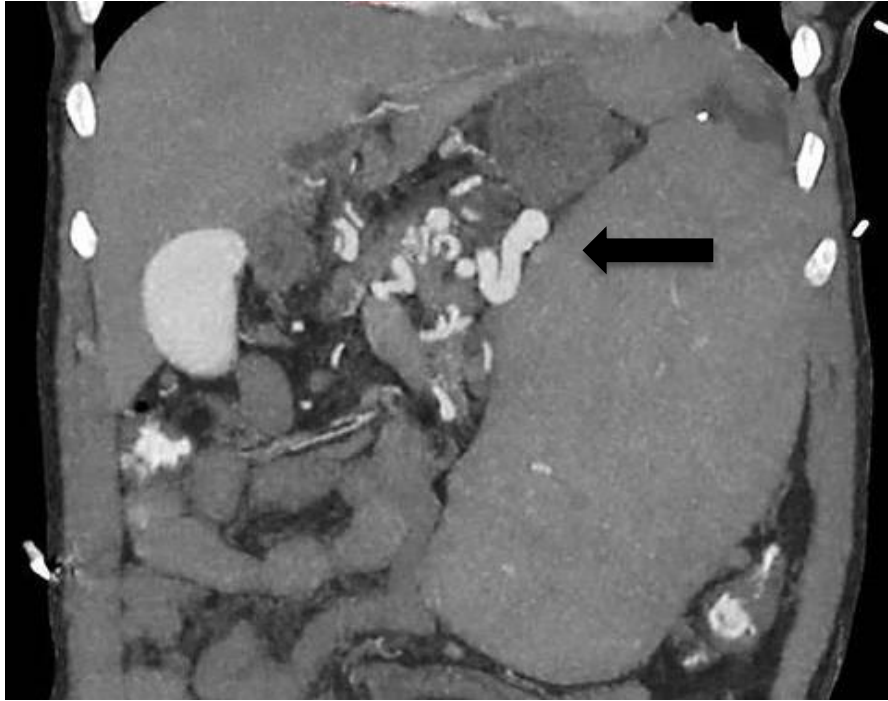


Figure 9: Cavernome porte – TDM injecté coupe coronale

Les 16 patients (100%) atteints de néoplasies myéloprolifératives, en incluant la leucémie myélo-monocytaire chronique de type II, présentaient une splénomégalie de taille supérieure à 12 cm. Un seul des 4 patients (25%) atteints de syndrome myélodysplasique présentait une splénomégalie. Il s'agissait du patient atteint de syndrome myélodysplasique avec excès de blastes. Enfin 4 des 5 patients (80%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique avaient une splénomégalie.

Le grade de métaplasie myéloïde intra-hépatique chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique sans splénomégalie était de 1 et chez les patients sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique, sans splénomégalie était de 2.

3. Lésions histologiques hépatiques observées dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde

La dilatation sinusoidale était observée dans 19 des 25 cas (76%). Elle était liée à l'accumulation de cellules myéloïdes dans la lumière des sinusoides. La péliose était observée chez 2 patients.

La fibrose péri-sinusoidale était observée dans 19 des 25 cas (76%). La fibrose péri-sinusoidale était de grade 1 dans 17 cas, de grade 2 dans 2 cas. La fibrose péri-sinusoidale était significativement associée au grade 2/3 de métaplasie myéloïde (test exact de Fisher: $p = 0,001$). La fibrose péri-

sinusoïdale était observée chez 13 des 16 patients atteints de néoplasie myéloproliférative (81%), en incluant la leucémie myélomonocytaire chronique de type 2 et chez 1 des 4 patients atteints de syndromes myélodysplasiques (25%). La fibrose péri-sinusoïdale était observée dans les 5 cas (100 %) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique.

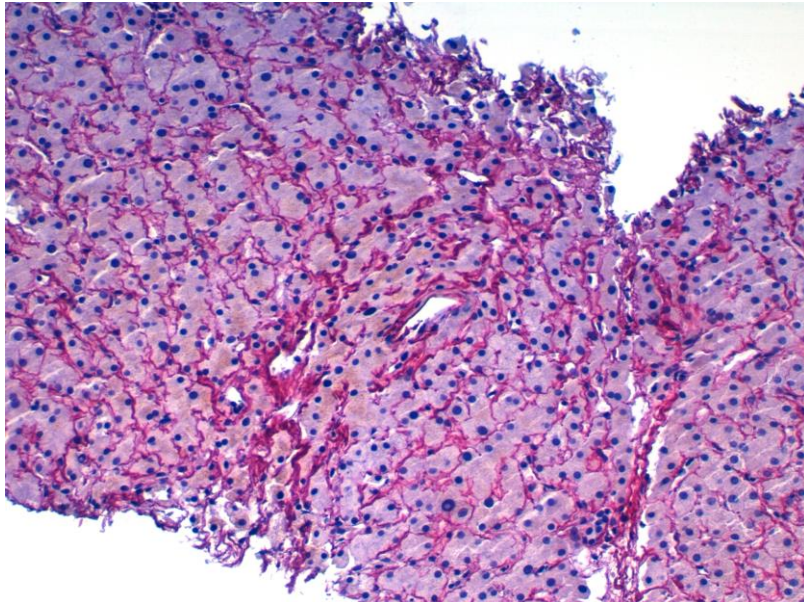


Figure 10: Fibrose des veines centro-lobulaires et des sinusoides centro-lobulaires grade 2 – Picro-sirius – x20

Des micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux étaient observés chez 5 patients (20%). Il n'y avait pas d'association entre leur présence et le grade 2/3 de la métaplasie myéloïde (test exact de Fisher, $p = 0,84$). Les micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux étaient observés chez 3 des 15 patients atteints de néoplasie myéloproliférative (20%), dont un patient atteint de thrombocytémie essentielle avec mutation de JAK2 V617F, un patient avec myélofibrose primitive triple négative et un patient avec une néoplasie myéloproliférative inclassable acutisée, et chez le patient atteint de leucémie myélomonocytaire chronique de type II. Un des patients sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative, ni syndrome myélodysplasique présentait aussi des micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux.

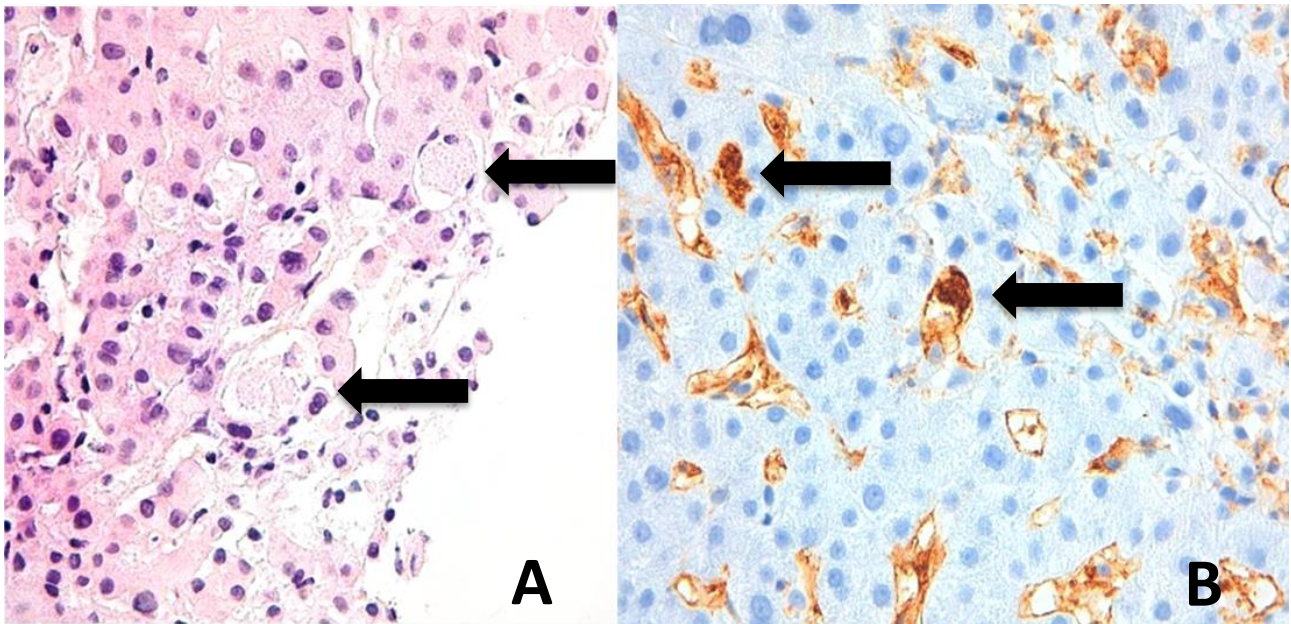


Figure 11: A. Thrombi plaquettaires intra-sinusoidaux – HES – x40
B. Thrombi plaquettaires intra-sinusoidaux – CD61 – x40

Une veinopathie portale oblitérante intra-hépatique était observée dans 13 des 25 cas (52%). La veinopathie portale oblitérante intra-hépatique n'était pas associée au grade 2/3 de métaplasie myéloïde (test exact de Fisher : $p = 0,49$). La veinopathie portale oblitérante intra-hépatique était observée chez 8 des 16 patients (50%) atteints de néoplasie myéloproliférative, en incluant la leucémie myélomonocytaire chronique de type II, 2 des 4 patients (50%) atteints de syndromes myélodysplasiques et trois des 5 patients (60%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative, ni syndrome myélodysplasique.

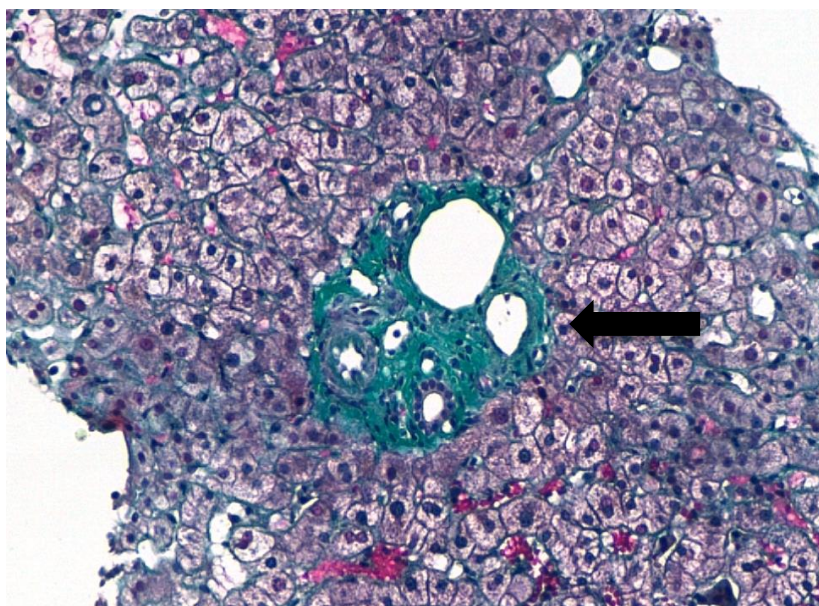


Figure 12: Veinopathie portale oblitérante – trichrome de Masson – x20

L'oblitération partielle de veines portes intra-hépatiques de plus de 200 microns de diamètre était observée chez un patient atteint de myélofibrose avec mutation de CALR et l'oblitération d'une veine porte intra-hépatique par la métaplasie myéloïde était observée chez un autre patient atteint de thrombocythémie essentielle avec mutation de JAK2V617F et de MPL.

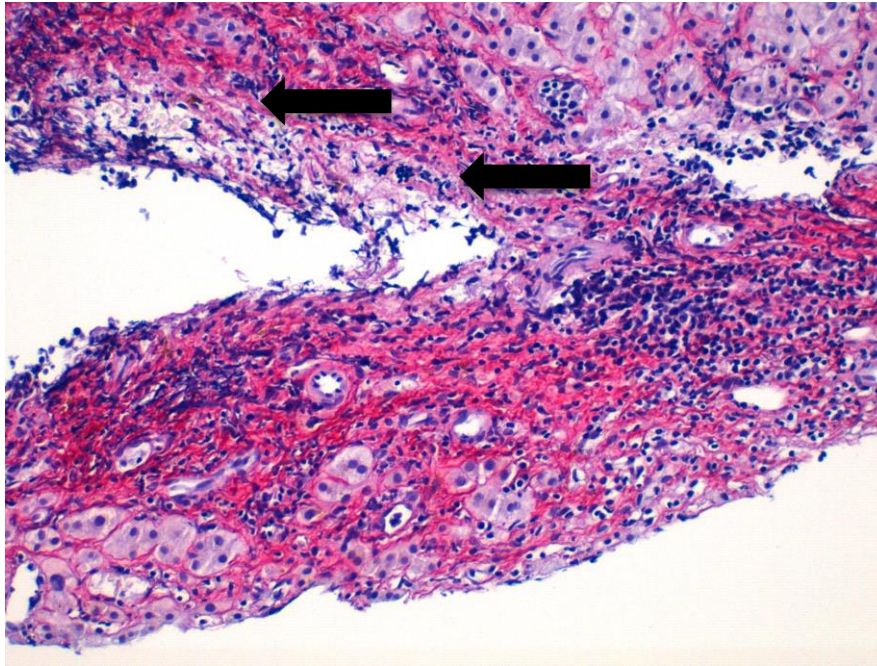


Figure 13: Thrombose des vaisseaux portes intra-hépatique – Picro-sirius – x20

La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était observée dans 8 des 25 cas (32%). La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était de grade 1 dans 6 cas et de grade 2 dans 2 cas. La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était plus fréquente dans la métaplasie myéloïde de grade 2/3 (6/14, 43%) que dans la métaplasie myéloïde de grade 1 (2/11, 18%) mais la différence n'atteignait pas la significativité statistique (test exact de Fisher : $p = 0,118$). La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était observée chez 6 des 15 (40%) patients atteints de néoplasies myéloprolifératives et deux patients (40%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique. Aucun des 4 patients (0%) atteints de syndrome myélodysplasique ne montraient de transformation nodulaire du parenchyme hépatique associée à la métaplasie myéloïde.

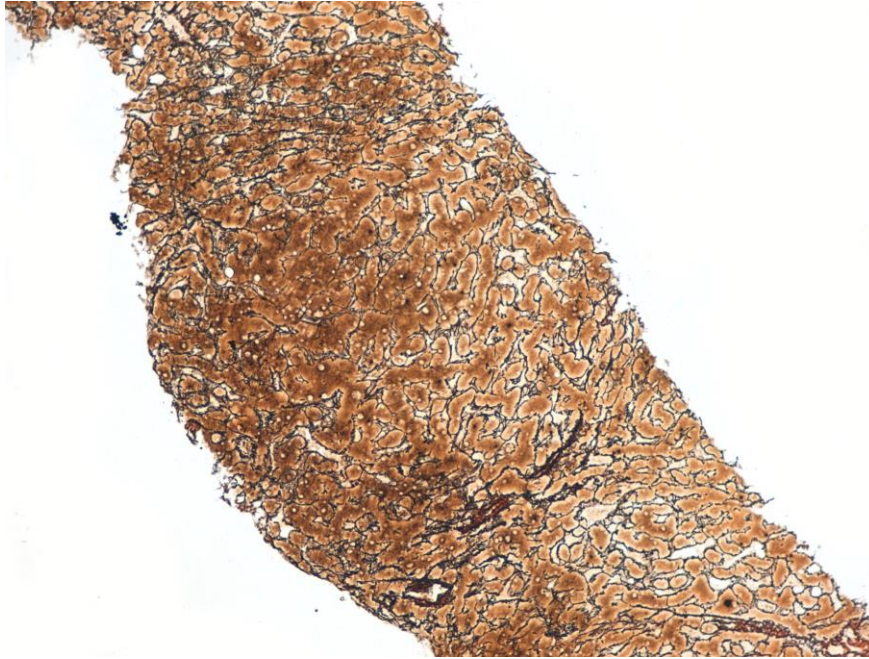


Figure 14: transformation nodulaire du parenchyme hépatique – Gordon Sweets – x10

4. Lésions histologiques hépatiques de l'hypertension portale dans les maladies associées à la métaplasie myéloïde.

La métaplasie myéloïde de grade 2/3 était observée chez 8 des 10 patients (80%) avec une néoplasie myéloproliférative ou une leucémie myélomonocytaire chronique de type II et des varices œsophagiennes ou de l'ascite et chez 2 des 4 patients (50%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique et présentant des varices œsophagiennes ou de l'ascite. Il y avait une tendance à la significativité de l'association entre la métaplasie myéloïde de grade 2/3 avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite (test exact de Fisher: $p = 0,08$)

La fibrose péri-sinusoidale était observée chez 9 des 10 patients (90%) atteints de néoplasies myéloprolifératives ou de leucémie myélomonocytaire chronique de type II avec des varices œsophagiennes ou une ascite. La fibrose péri-sinusoidale était observée chez les 4 patients (100%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique avec des varices œsophagiennes ou une ascite. Aucun patient (0%) atteint de syndrome myélodysplasique n'avait de varices œsophagiennes ou d'ascite et un seul présentait une fibrose péri-sinusoidale. Dans l'ensemble de la population, la fibrose péri-sinusoidale était significativement associée aux varices œsophagiennes ou à l'ascite (test exact de Fisher: $p = 0,025$).

Des micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoidaux étaient observés chez 2 des 10 patients (20%) atteints de néoplasie myéloproliférative ou de leucémie myélomonocytaire chronique de type II avec des varices œsophagiennes ou une ascite et un patient sans diagnostic avéré de néoplasie

myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique et des varices œsophagiennes ou de l'ascite. Un troisième patient atteint de néoplasie myéloproliférative avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite avait un gradient de pression porto-cave augmenté à la ponction biopsie hépatique réalisée par voie transjugulaire.

Une veinopathie chronique oblitérante intra-portale était observée chez 5 des 10 patients (50%) atteints de néoplasie myéloproliférative ou de leucémie myélomonocytaire chronique de type II avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite et 2 des 4 patients (50%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique avec varices œsophagiennes ou de l'ascite. La présence de la veinopathie chronique oblitérante n'était pas significativement associée aux varices œsophagiennes ou à l'ascite (test exact de Fisher $p = 0,821$). L'oblitération thrombotique partielle d'une veine porte intra-hépatique était observée chez un patient avec néoplasie myéloproliférative et des varices œsophagiennes ou de l'ascite.

La thrombose chronique de la veine porte extra-hépatique était observée chez 3 des 10 patients (30%) atteints de néoplasie myéloproliférative avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite. Le quatrième patient présentant une thrombose de la veine porte extra-hépatique présentait un gradient de pression porto-cave augmenté à la ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire. En incluant ce cas, il y avait une tendance à la significativité entre la thrombose de la veine porte extra-hépatique et l'hypertension portale dans l'ensemble de la population (test exact de Fisher: $p = 0,053$).

La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était observée chez 5 des 10 patients (50%) atteints de néoplasie myéloproliférative avec des varices œsophagiennes et de l'ascite et 2 des 4 patients (50%) sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite. La transformation nodulaire du parenchyme hépatique était significativement associée aux varices œsophagiennes et à l'ascite dans l'ensemble de la population de l'étude (test de Fisher: $p = 0,03$).

5. Les lésions d'origine thrombotiques et l'augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique étaient le plus souvent associées en cas de manifestations cliniques de l'hypertension portale.

Trois des 10 patients (30%) atteints de néoplasie myéloproliférative ou de leucémie myélomonocytaire chronique de type II avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite présentaient une thrombose d'une veine porte extra-hépatique et 9 de ces 10 patients (90%) présentaient des lésions entraînant une augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique (métaplasie myéloïde

de haut grade 2/3, fibrose péri-sinusoïdale ou micro-thrombi plaquettaire intra-sinusoïdaux). Chez 3 des 10 cas (30%), les 2 types de lésions coexistaient. Chez 8 des 10 patients atteints de néoplasie myéloproliférative ou de leucémie myélomonocytaire chronique de type II avec des varices œsophagiennes ou de l'ascite, la métaplasie myéloïde était de haut grade (2/3). Un patient avec de la métaplasie myéloïde de grade 1 avait une thrombose porte extra-hépatique et une transformation nodulaire du foie expliquant l'hypertension portale. Le 2^{ème} patient avec une métaplasie myéloïde de grade 1 ne présentait qu'une fibrose péri-sinusoïdale comme explication à l'augmentation de la résistance du flux sanguin hépatique.

Parmi les 4 patients sans diagnostic avéré de néoplasie myéloproliférative ou de syndrome myélodysplasique présentant des varices œsophagiennes ou de l'ascite, 1 patient (25%) présentait des lésions considérées d'origine thrombotique et 4 patient (100%) présentaient une augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique .

Aucun patient ne présentait une cirrhose.

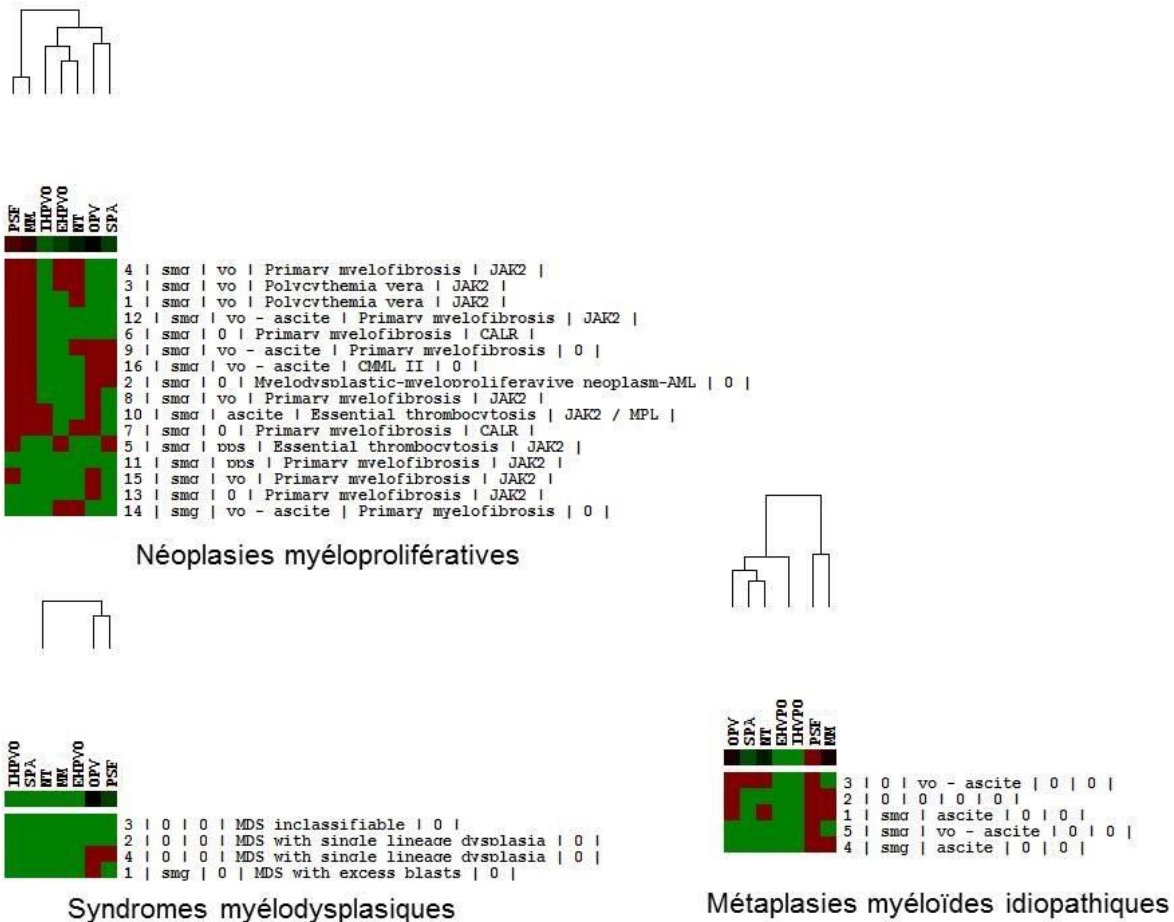


Figure 15 : Analyse en clusters hiérarchisés des lésions hépatiques chez les patients présentant une métaplasie myéloïde : Les patients ont été divisés suivant l'étiologie de la métaplasie myéloïde en trois groupes (syndrome myéloprolifératif ou apparenté, syndrome myélodysplasique et métaplasie myéloïde sans étiologie). Les patients sont ensuite triés en fonction de leur degré de parenté suivant les lésions observées. Chaque groupe est classé suivant un clustering à deux dimensions qui associe les marqueurs morphologiques (haut) et les patients en clusters. Dans cette analyse, un résultat positif est indiqué par un carré rouge, et un résultat négatif est indiqué par un carré vert. La légende sur le côté droit de la figure détaille certaines caractéristiques clinico-pathologiques : la première colonne identifie les cas étudiés, la seconde la présence d'une splénomégalie, la troisième la présence de signe d'hypertension portale, la quatrième le diagnostic hématologique précis, et la cinquième précise la présence d'une mutation JAK2V617F/CALR ou MPL.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, tous les patients atteints de néoplasie myéloproliférative avec métaplasie myéloïde avaient une hypertension portale¹⁹. Les manifestations cliniques de l'hypertension portale étaient le plus souvent associées à l'augmentation de la résistance au flux sanguin intra-hépatique liée à la fibrose péri-sinusoïdale associée à la métaplasie myéloïde de haut grade et à la présence de micro-thrombi plaquettaire ou agrégats plaquettaires intra-sinusoïdaux, notamment chez les patients atteints de néoplasmes myéloprolifératifs Bcr-Abl négatifs et triples négatifs ou de leucémie myélomonocytaire chronique.

L'hypertension portale est généralement considérée comme étant associée à la thrombose des veines sus-hépatiques ou portes et aux phénomènes d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives⁴. Dans cette étude, la thrombose des veines portes extra-hépatiques avec transformation cavernomateuse étaient détectée chez une minorité de patients atteints de néoplasie myéloproliférative avec des signes d'hypertension portale (varices œsophagiennes, ascite, augmentation du gradient de pression porto-systémique) (4/12: 33%), mais chez aucun patient atteint de néoplasie myéloproliférative sans ces signes d'hypertension portale. Tous présentaient une splénomégalie. Wanless et coll.⁴⁶ dans leur série de myélofibrose primitive et de polyglobulie de Vaquez rapportaient une proportion identique de thrombose des veines portes extra-hépatiques ou des veines splanchniques associées à des signes d'hypertension portale. Pourtant, dans l'étude de Wanless, les signes d'hypertension portale retenus comme significatifs (varices ayant saigné et ascite) étaient plus sévères que dans cette étude et un pourcentage extrêmement faible de patients présentait une thrombose chronique de la veine porte extra-hépatique sans signe d'hypertension portale (mais le gradient de pression porto-systémique n'était pas précisé). Dans la présente étude, 3 des 4 patients avec une thrombose porte extra-hépatique présentaient une mutation JAK2 V617F et un quatrième patient présentait une myélofibrose primitive triple négative. Ces deux observations défendent l'intérêt de réaliser un séquençage de génération future pour évaluer simultanément un plus grand nombre de gènes et de variants génétiques impliqués dans les néoplasies myéloprolifératives lorsque le diagnostic de néoplasie myéloproliférative révélée par une métaplasie myéloïde ou une thrombose porte reste incertain^{87,88}. Il faut noter qu'aucun syndrome de Budd-Chiari par thrombose des veines hépatiques n'était inclus dans cette étude. L'explication à cette faible incidence peut être un biais de sélection du au critère primaire d'inclusion dans la série qui était la métaplasie myéloïde et non pas l'hypertension portale.

Dans notre série il n'apparaissait pas de différences significatives entre la fréquence de la veinopathie portale oblitérante chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative avec signes d'hypertension portale et ceux sans hypertension portale. Aucun patient avec veinopathie portale oblitérante ne présentait de thrombose de la veine porte extra-hépatique. Dans l'étude de Wanless et coll.⁴⁶, la prévalence de l'atteinte micro-vasculaire intra-hépatique, définie par l'oblitération des veines portes de moins de 200 microns, était plus élevée (90 %) chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou de polyglobulie de Vaquez compliquée par une hypertension portale par rapport aux patients sans hypertension portale. Toutefois la prévalence dans cette population restait élevée (44%). Dans notre étude, la prévalence de la veinopathie portale oblitérante chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (tous âgés de plus de 60 ans), était aussi élevée que chez les patients atteints de néoplasme myéloprolifératif. Dans une autre série autopsique, Wanless et Coll.⁸⁹ ont rapporté qu'une atteinte micro-vasculaire intra-hépatique était présente chez 40% des patients âgés de plus de 60 ans sans aucun signe clinique d'hypertension portale. Ces résultats suggèrent que la veinopathie portale oblitérante ne joue pas un rôle majeur dans le développement d'une hypertension portale chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative avec métaplasie myéloïde. Dans notre étude, il est probable toutefois que la prévalence de la veinopathie portale oblitérante soit sous-estimée car l'examen morphologique a été réalisé à l'aide de ponction-biopsie hépatique à l'aiguille. Dans leur étude Wanless et coll.⁴⁶ précisaient que cette lésion était irrégulièrement répartie dans le foie. Cette remarque explique sûrement aussi la différence de prévalence des lésions dites macro-vasculaires de veinopathie oblitérante (atteintes des veines portes intra-hépatiques de plus de 200 microns) qui n'étaient observées dans notre série, que dans un cas de néoplasie myéloproliférative (1/15; 7%) contre 31% de la série autopsique de Wanless et coll.⁴⁶. Le seul cas observé dans notre série n'était pas associé à des signes d'hypertension portale.

Dans notre étude, la transformation nodulaire du foie était significativement associée à l'hypertension portale chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative. Cette association est décrite dans la plupart des études morphologiques^{46,57}. Nos observations défendent un schéma de résistance sinusoidale au flux hépatique métaplasie myéloïde - fibrose péri-sinusoidale - hyperplasie nodulaire focale dans la mesure où dans certains cas la fibrose péri-sinusoidale et la métaplasie myéloïde étaient associées à la transformation nodulaire du foie, en l'absence de thrombose porte extra-hépatique. La transformation nodulaire du foie était toutefois corrélée avec la thrombose porte et était aussi observée dans des cas avec une métaplasie myéloïde de faible grade, démontrant l'origine non univoque de cette lésion associée à l'hypertension portale au cours des néoplasies myéloprolifératives.

La fibrose péri-sinusoïdale était significativement associée aux manifestations cliniques de l'hypertension portale (varices œsophagiennes et d'ascite) dans l'ensemble de la population de la série et était observée chez 90% des patients atteints de néoplasie myéloproliférative.

La fibrose péri-sinusoïdale est décrite dans toutes les études morphologiques hépatiques des patients atteints de néoplasie myéloproliférative avec hypertension portale, quel que soit la méthodologie de l'étude^{28,56,57,90}. C'est la première lésion à avoir été associée à la résistance au flux sanguin intra-hépatique chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative⁹¹. Une étude hémodynamique menée par Dubois et Coll.⁵⁶ a montré que le gradient de pression veineuse hépatique était augmenté chez 50% des patients atteints de néoplasie myéloproliférative tandis que des manifestations cliniques d'hypertension portale telles que l'ascite et les varices œsophagiennes apparaissaient chez un peu moins de 10% des patients. Chez tous les patients présentant une augmentation du gradient de pression veineuse hépatique ou des complications graves de l'hypertension portale, la fibrose péri-sinusoïdale était une caractéristique importante⁵⁶. Cette observation a suggéré que la fibrose péri-sinusoïdale était une lésion précoce conduisant à la résistance accrue des sinusoides au flux sanguin hépatique chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative.

Il a également été rapporté qu'une augmentation du gradient de pression veineuse hépatique était associée à une infiltration hépatique par la métaplasie myéloïde chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative⁹². L'infiltration des sinusoides hépatiques par les cellules hématopoïétiques a été considérée comme la principale cause de dépôts de collagène dans les sinusoides hépatiques la cadre de la myélofibrose primitive⁹². Ces observations ont conduit à la suggestion que l'augmentation des résistances au flux sanguin hépatique pouvait être liée aussi à l'infiltration des sinusoides par les cellules hématopoïétiques. Cette hypothèse a été mise en doute par Wanless et coll.⁴⁶ qui observaient une métaplasie myéloïde dans 89% des cas de leur série autopsique de myélofibrose primitive et de polyglobulie de Vaquez, mais qui n'observaient aucune corrélation entre la métaplasie myéloïde et la fibrose péri-sinusoïdale, ni entre la métaplasie myéloïde et les signes d'hypertension portale. Leur argumentation reposait sur le fait qu'un saignement variqueux était observé dans la même proportion de patients avec une métaplasie de grade 0 ou 1 et de patients atteints d'une métaplasie de grade 2 ou 3. De plus la fibrose péri-sinusoïdale n'a été évaluée que chez une minorité de patients. A la différence de la série de Wanless et coll.⁴⁶, notre série n'incluait pas que des myélofibroses primitives et des maladies de Vaquez avec métaplasie myéloïde, permettant ainsi d'éclaircir le rôle de la métaplasie myéloïde dans l'hypertension portale associée aux néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl -, triples négatives. Notre étude fournit des arguments en faveur de l'impact de la métaplasie myéloïde dans l'hypertension portale chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative. La métaplasie

myéloïde était significativement corrélée à la fibrose péri-sinusoïdale et la métaplasie myéloïde était presque significativement associée aux manifestations cliniques de l'hypertension portale. L'absence d'hypertension portale chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique constitue un argument supplémentaire dans la mesure où les syndromes myélodysplasiques étaient tous associés à une métaplasie myéloïde de grade 1.

Ces observations posent par conséquent le problème de la part respective de la fibrose péri-sinusoïdale et de la métaplasie myéloïde dans l'augmentation de la résistance accrue au flux sanguin hépatique. Ces deux lésions coexistant souvent chez un même patient, il est probable que dans la majorité des cas, la conjonction des deux conduits à l'augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique. L'impact de la métaplasie myéloïde, est toutefois supportée par de rares observations cliniques rapportant la régression des varices œsophagiennes après un traitement cyto-réducteur en l'absence de thrombose porte extra-hépatique, de fibrose péri-sinusoïdale ou de transformation nodulaire du foie à la ponction biopsie hépatique^{93,94}. L'impact de la fibrose péri-sinusoïdale est quant à elle supportée par de plus nombreuses observations décrivant une augmentation de la résistance au flux sanguin hépatique par transformation nodulaire du parenchyme hépatique chez les patients atteints de néoplasme myéloprolifératif sans métaplasie myéloïde⁵⁷.

L'implication de la métaplasie myéloïde de haut grade dans l'hypertension portale dans les cas de néoplasie myéloproliférative quel que soit leur statut mutationnel fait envisager la nature clonale de la métaplasie myéloïde. Démontrer la nature clonale de la métaplasie myéloïde revient à considérer que l'atteinte des sinusoides hépatiques et parfois des veines portes intra-hépatiques constituent une véritable infiltration tumorale du foie par la néoplasie myéloproliférative. L'intérêt du traitement cyto-réducteur chez ces patients serait ainsi justifié et imposerait le développement de techniques diagnostiques permettant de démontrer la nature clonale de la métaplasie myéloïde. Il a déjà été montré que les cellules de la métaplasie myéloïde splénique se développaient à partir de clones myéloïdes transformés par l'identification de la mutation JAK2V617F dans les cellules myéloïdes de fractions cellulaires capturées par microdissection laser⁹⁵. Dans le cas des néoplasies myéloprolifératives associées à la mutation JAK2, CALR, ou MPL, ces mutations pourraient être directement recherchées dans le tissu hépatique atteint de la métaplasie myéloïde, mais cette méthode ne permettrait pas de résoudre la nature de la métaplasie myéloïde révélatrice d'une néoplasie myéloproliférative Bcr-Abl-, triple négative associée à des signes d'hypertension sans thrombose porte extra-hépatique ou des veines sus hépatiques à l'imagerie. Dans la série ici rapportée de tels cas sont inclus sans que le diagnostic définitif de néoplasie myéloproliférative n'ait pu être fait. Ni la recherche de la nature clonale des cellules myéloïdes intra-hépatiques, faute de

technique *ad hoc*, ni la recherche de colonies érythroïdes spontanées, en l'absence de thrombose porte extra-hépatique, n'ont toutefois été entreprises dans chez ces patients.

Il a été initialement rapporté que dans le cadre de la métaplasie myéloïde la fibrose péri-sinusoïdale pourrait être un effet non spécifique de l'augmentation du flux sanguin hépatique lié à l'augmentation du flux sanguin splénique⁹⁶. Dans notre étude, tous les patients atteints de néoplasie myéloproliférative ou présentant une leucémie myélomonocytaire chronique de type 2 présentaient une splénomégalie. Dix avaient des manifestations cliniques d'hypertension portale, et deux une augmentation isolée du gradient de pression porto-systémique. Il a été rapporté que chez les patients atteints de néoplasie myéloproliférative, l'hypertension portale pouvait se développer à cause de l'augmentation de l'afflux veineux splanchnique dont la rate est le principal contributeur et la conséquence de l'augmentation de l'apport artériel splénique associée à la splénomégalie^{93,97}. Cependant, le rôle de la splénomégalie chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative et souffrant d'hypertension portale reste sujet de débat. Notamment, Sikuler et coll.⁵¹ ont démontré expérimentalement qu'en l'absence d'altération structurelle du foie, l'hypertension portale ne se développait pas suite à une augmentation de l'afflux portal. Par conséquent, il semble qu'en l'absence de thrombose, il existe un effet synergique entre l'augmentation du flux sanguin portal liée à la splénomégalie et l'obstruction des sinusoides hépatiques, de sorte que même une légère augmentation de la résistance sinusoidale associée à l'augmentation du flux porte pourrait entraîner une hypertension portale cliniquement significative.

Nous introduisons ici une autre explication au développement de la fibrose péri-sinusoïdale qui est la présence de micro-thrombi ou d'agrégats plaquettaires dans les sinusoides des patients atteints de néoplasie myéloproliférative ou de leucémie myélomonocytaire chronique compliquée d'hypertension portale. À notre connaissance, il s'agit de la première description de cette lésion microscopique dans le foie des patients atteints de néoplasie myéloproliférative. Des lésions d'agrégats plaquettaires intra-capillaires ont pourtant déjà été décrites dans des rares maladies rénales associées aux néoplasies myéloprolifératives⁹⁸. Cette observation apporte un éclairage nouveau sur l'implication de la résistance sinusoidale dans l'hypertension portale des néoplasies myéloprolifératives, tout en respectant la théorie thrombotique qui prévaut. Il a été montré que les plaquettes étaient activées dans les néoplasies myéloprolifératives, notamment dans la thrombocytémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez et la myélofibrose primitive⁹⁹. Dans ces néoplasies myéloprolifératives, l'augmentation du nombre de plaquettes et l'activation plaquettaire sont impliqués dans le phénotype thrombotique. Les mécanismes entraînant l'activation des plaquettes sont des anomalies intrinsèques des plaquettes qui dérivent de la fonction anormale des

cellules souches hématopoïétiques secondaires aux mutations conduisant à l'hyperactivité constitutionnelle de la signalisation JAK2¹⁰⁰. L'activation des plaquettes expliquerait les micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux dans les néoplasies myéloprolifératives associées à la mutation JAK2V617F de notre série. Des facteurs extrinsèques, l'interaction avec les leucocytes et les cellules endothéliales activées peuvent aussi activer les plaquettes dérivées des cellules clonales, mais aussi des mégacaryocytes non impliqués dans le clone malin¹⁰⁰. Les plaquettes ainsi activées contribuent à la médiation de la réponse inflammatoire chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative. Ce mécanisme pourrait expliquer les micro-thrombi plaquettaires intra-sinusoïdaux observés dans les néoplasies myéloprolifératives inclassables et leucémie myélomonocytaire de notre série. Il a été décrit que les plaquettes activées contribuaient à l'augmentation de la résistance sinusoidale en libérant le PDGF- β et le TGF- β capables d'induire la trans-différenciation des cellules stellaires hépatiques en cellules de type myo-fibroblastiques fibrogènes *in vitro*^{101,102}. Une observation supporte l'intérêt de cibler les processus inflammatoires médiés par la voie JAK2 / STAT en rapportant le cas d'un patient atteint de myélofibrose primitive, triple négative, dont l'hypertension portale a été résolue après traitement par Ruxolitinib, un inhibiteur de janus kinase. L'étude hémodynamique du patient suggérait une double action de l'inhibition de JAK2 : l'effet vasodilatateur direct sur les sinusoides hépatiques et la réduction de l'afflux artériel splénique par la réduction de la splénomégalie⁹⁴.

En résumé, la découverte d'une métaplasie myéloïde devant une biopsie hépatique réalisée dans le cadre d'une hypertension portale sans étiologie pose deux questions : (1) l'étiologie de la métaplasie myéloïde et (2) celui du mécanisme de l'hypertension portale. Ces deux problèmes sont en fait intimement liés car les hypertensions portales ne semblent pas survenir avec toutes les causes de métaplasie myéloïde : la découverte d'une métaplasie myéloïde devant des manifestations cliniques de l'hypertension portale doivent conduire à recherche d'une néoplasie myéloproliférative tout comme une thrombose porte extra-hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Popat U, Frost A, Liu E, et al. High levels of circulating CD34 cells, dacrocytes, clonal hematopoiesis, and JAK2 mutation differentiate myelofibrosis with myeloid metaplasia from secondary myelofibrosis associated with pulmonary hypertension. *Blood*. 2006;107(9):3486-3488. doi:10.1182/blood-2005-08-3319
2. Mesa RA, Li CY, Schroeder G, Tefferi A. Clinical correlates of splenic histopathology and splenic karyotype in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001;97(11):3665-3667. doi:10.1182/blood.v97.11.3665
3. Yang X, Chen D, Long H, Zhu B. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2020;77(14):2723-2738. doi:10.1007/s00018-020-03450-w
4. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian J-J, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120(25):4921-4928. doi:10.1182/blood-2011-09-376517
5. Mayer JE, Schiano TD, Fiel MI, Hoffman R, Mascarenhas JO. An association of myeloproliferative neoplasms and obliterative portal venopathy. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1638-1641. doi:10.1007/s10620-013-3018-x
6. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-1728. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.007
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179-202. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040
8. Riggio O, Gioia S, Pentassuglio I, Nicoletti V, Valente M, d'Amati G. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepatic Med Evid Res*. 2016;8:81-88. doi:10.2147/HMER.S85544
9. Launois B, Bohmer R, Maddern G. Pathologie de l'artère hépatique. *EMC - Hépatologie*. 2004;1(1):35-60. doi:10.1016/j.emchep.2003.12.001
10. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*,. 39e édition. Elsevier; 2005:1213-1225.
11. Micheau A. Segmentation hépatique. IMAIOS. Accessed May 19, 2021. <https://www.imaios.com/fr/e-Anatomy/Structures-anatomiques/Segmentation-hepatique>
12. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2006;26(5):512-519. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x
13. Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: portal vein obstruction--epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):276-292. doi:10.1111/apt.13019
14. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):2115-2119. doi:10.3748/wjg.v12.i13.2115
15. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
16. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9930):1749-1761. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
17. Sawadogo A, Dib N, Cales P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation*. 2007;16(7-8):557-562. doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.001
18. Girón-González JA, Martínez-Sierra C, Rodríguez-Ramos C, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2004;24(5):437-445. doi:10.1111/j.1478-3231.2004.0951.x

19. Schouten JNL, Verheij J, Seijo S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:67. doi:10.1186/s13023-015-0288-8
20. Guido M, Alves VAF, Balabaud C, et al. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: nomenclature and definition. *Histopathology.* 2019;74(2):219-226. doi:10.1111/his.13738
21. Brancatelli G, Furlan A, Calandra A, Dioguardi Burgio M. Hepatic sinusoidal dilatation. *Abdom Radiol N Y.* 2018;43(8):2011-2022. doi:10.1007/s00261-018-1465-8
22. Tsokos M, Erbersdobler A. Pathology of peliosis. *Forensic Sci Int.* 2005;149(1):25-33. doi:10.1016/j.forsciint.2004.05.010
23. Iannaccone R, Federle MP, Brancatelli G, et al. Peliosis hepatis: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(1):W43-52. doi:10.2214/AJR.05.0167
24. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol.* 1991;22(9):904-907. doi:10.1016/0046-8177(91)90180-w
25. Afiat T-PN, Hembree TN, Dean EA, et al. Diffuse Intrasinusoidal Hepatic Metastasis from Breast Cancer Presenting as Liver Failure: Effective and Rapid Treatment with Weekly Low-Dose Adriamycin. *Am J Case Rep.* 2020;21:e924141-1-e924141-6. doi:10.12659/AJCR.924141
26. Ezhilarasan D, Sokal E, Najimi M. Hepatic fibrosis: It is time to go with hepatic stellate cell-specific therapeutic targets. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(3):192-197. doi:10.1016/j.hbpd.2018.04.003
27. Burt A, Portmann B, Ferrell L. *MacSween's Pathology of the Liver.* 6e édition. Elsevier; 2012:601-629. doi:10.1016/C2009-0-47964-9
28. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatol Baltim Md.* 1990;11(5):787-797. doi:10.1002/hep.1840110512
29. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):27-42. doi:10.1055/s-2002-23204
30. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015;45(1):16-26. doi:10.1111/imj.12590
31. Janssen HLA, Garcia-Pagan J-C, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol.* 2003;38(3):364-371. doi:10.1016/s0168-8278(02)00434-8
32. Valla D-C, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2018;473(1):3-13. doi:10.1007/s00428-018-2331-3
33. Pieri G, Theocharidou E, Burroughs AK. Liver in haematological disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):513-530. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.012
34. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
35. Maynadié M. Épidémiologie des syndromes myéloprolifératifs chroniques. *Rev Francoph Lab.* 2017;2017(492):29-32. doi:10.1016/S1773-035X(17)30161-2
36. Ince AT, Bölükbaş C, Dalay R, Sökmen HM, Kurdaş OO. Rapid resolution of portal vein thrombosis and noncirrhotic portal hypertension following cyto-reductive therapy in a patient with chronic myeloid leukemia. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(2):141-144.
37. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100(13):4272-4290. doi:10.1182/blood-2001-12-0349

38. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):3. doi:10.1038/s41408-017-0042-7
39. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):2. doi:10.1038/s41408-017-0041-8
40. Song M-K, Park B-B, Uhm J-E. Understanding Splenomegaly in Myelofibrosis: Association with Molecular Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). doi:10.3390/ijms19030898
41. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379-2390. doi:10.1056/NEJMoa1311347
42. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005;434(7037):1144-1148. doi:10.1038/nature03546
43. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood.* 2008;112(1):141-149. doi:10.1182/blood-2008-01-131664
44. Tetu M, El Hachami K, Marty C. Thrombopoietin receptor and mutant calreticulin : the pathogenic interaction leading to myeloproliferative neoplasms. *Med Sci MS.* 2019;35(11):901-903. doi:10.1051/medsci/2019176
45. Guy A, James C. La thrombose au cours des néoplasies myéloprolifératives - Influence de la mutation JAK2V617F. *médecine/sciences.* 2019;35(8-9):651-658. doi:10.1051/medsci/2019133
46. Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology.* 1990;12(5):1166-1174. doi:10.1002/hep.1840120515
47. Toros AB, Gokcay S, Cetin G, Ar MC, Karagoz Y, Kesici B. Portal hypertension and myeloproliferative neoplasms: a relationship revealed. *ISRN Hematol.* 2013;2013:673781. doi:10.1155/2013/673781
48. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022
49. Jacobs P, Maze S, Tayob F, Harries-Jones EP. Myelofibrosis, splenomegaly, and portal hypertension. *Acta Haematol.* 1985;74(1):45-48. doi:10.1159/000206164
50. Rosenbaum DL, Murphy GW, Swisher SN. Hemodynamic studies of the portal circulation in myeloid metaplasia. *Am J Med.* 1966;41(3):360-368. doi:10.1016/0002-9343(66)90081-7
51. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol.* 1985;248(6 Pt 1):G618-625. doi:10.1152/ajpgi.1985.248.6.G618
52. Sherlock S. Hepato-lienal fibrosis without cirrhosis: non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Postgrad Med J.* 1968;44(507):109-111.
53. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000;95(7):2226-2233. doi:10.1182/blood.V95.7.2226
54. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer.* 2006;107(2):361-370. doi:10.1002/cncr.22021
55. López-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M, Pereira A, Feliu E, Rozman C. Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients. *Acta Haematol.* 1991;85(4):184-188. doi:10.1159/000204888
56. Dubois A, Dautat M, Pignodel C, et al. Portal hypertension in lymphoproliferative and myeloproliferative disorders: hemodynamic and histological correlations. *Hepatology.* 1993;17(2):246-250.

57. Degott C, Capron JP, Bettan L, et al. Myeloid metaplasia, perisinusoidal fibrosis, and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver*. 1985;5(5):276-281. doi:10.1111/j.1600-0676.1985.tb00249.x
58. Abu-Hilal M, Tawaker J. Portal hypertension secondary to myelofibrosis with myeloid metaplasia: a study of 13 cases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(25):3128-3133. doi:10.3748/wjg.15.3128
59. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Dev Camb Engl*. 2013;140(12):2463-2467. doi:10.1242/dev.083147
60. Scheuer PJ. Liver biopsy interpretation. 3rd ed. London: Bailliere Tindall, 1980:221-222.
61. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1255-1265. doi:10.1056/NEJM200004273421706
62. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50(5):357-420. doi:10.1097/00005792-197109000-00001
63. Wright DE, Wagers AJ, Gulati AP, Johnson FL, Weissman IL. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells. *Science*. 2001;294(5548):1933-1936. doi:10.1126/science.1064081
64. Mendt M, Cardier JE. Role of SDF-1 (CXCL12) in regulating hematopoietic stem and progenitor cells traffic into the liver during extramedullary hematopoiesis induced by G-CSF, AMD3100 and PHZ. *Cytokine*. 2015;76(2):214-221. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.004
65. Rice GP, Assis LJ, Barr RM, Ebers GC. Extramedullary hematopoiesis and spinal cord compression complicating polycythemia rubra vera. *Ann Neurol*. 1980;7(1):81-84. doi:10.1002/ana.410070115
66. métaplasie - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert. Accessed May 6, 2021. <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/metaplasie>
67. Block M, Jacobson LO. Myeloid metaplasia. *J Am Med Assoc*. 1950;143(16):1390-1396. doi:10.1001/jama.1950.02910510008002
68. Heller EL, Lewisohn MG, Palin WE. Aleukemic Myelosis: Chronic Nonleukemic Myelosis, Agnogenic Myeloid Metaplasia, Osteosclerosis, Leuko-Erythroblastic Anemia, and Synonymous Designations. *Am J Pathol*. 1947;23(3):327-365.
69. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*. 2006;108(5):1497-1503. doi:10.1182/blood-2006-03-009746
70. Koch CA, Li C-Y, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1223-1233. doi:10.4065/78.10.1223
71. Strauss O, Phillips A, Ruggiero K, Bartlett A, Dunbar PR. Immunofluorescence identifies distinct subsets of endothelial cells in the human liver. *Sci Rep*. 2017;7:44356. doi:10.1038/srep44356
72. Cardier JE, Barberá-Guillem E. Extramedullary hematopoiesis in the adult mouse liver is associated with specific hepatic sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*. 1997;26(1):165-175. doi:10.1002/hep.510260122
73. Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Niche-to-niche migration of bone-marrow-derived cells. *Trends Mol Med*. 2007;13(2):72-81. doi:10.1016/j.molmed.2006.12.003
74. Semerad CL, Christopher MJ, Liu F, et al. G-CSF potently inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. *Blood*. 2005;106(9):3020-3027. doi:10.1182/blood-2004-01-0272
75. Kucia M, Jankowski K, Reza R, et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol*. 2004;35(3):233-245. doi:10.1023/b:hijo.0000032355.66152.b8
76. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010;16(11):2927-2931. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2329

77. Johns JL, Christopher MM. Extramedullary hematopoiesis: a new look at the underlying stem cell niche, theories of development, and occurrence in animals. *Vet Pathol.* 2012;49(3):508-523. doi:10.1177/0300985811432344
78. Maazoun F, Gellen Dautremer J, Boutekadjirt A, et al. [Symptomatic extramedullary haematopoiesis in β -thalassemia: A retrospective single centre study]. *Rev Med Interne.* 2016;37(1):5-12. doi:10.1016/j.revmed.2015.07.005
79. Hill DA, Swanson PE. Myocardial extramedullary hematopoiesis: a clinicopathologic study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2000;13(7):779-787. doi:10.1038/modpathol.3880135
80. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(33):8520-8530. doi:10.1200/JCO.2004.00.9316
81. Xu M, Bruno E, Chao J, et al. Constitutive mobilization of CD34+ cells into the peripheral blood in idiopathic myelofibrosis may be due to the action of a number of proteases. *Blood.* 2005;105(11):4508-4515. doi:10.1182/blood-2004-08-3238
82. Farfán-Canto J, Izquierdo-Ramírez J, Arias y Arias J. [Myeloid metaplasia in a case of osteopetrosis]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1974;31(1):115-122.
83. Viallard J-F, Parrens M, Boiron J-M, Texier J, Mercie P, Pellegrin J-L. Reversible myelofibrosis induced by tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002;34(12):1641-1643. doi:10.1086/340524
84. Mariani S, Palumbo G, Cardarelli L, Santopietro M, Foà R, Giona F. Gaucher Disease and Myelofibrosis: A Combined Disease or a Misdiagnosis? *Acta Haematol.* 2018;139(4):240-242. doi:10.1159/000489251
85. Bao Y, Liu Z, Guo M, Li B, Sun X, Wang L. Extramedullary hematopoiesis secondary to malignant solid tumors: a case report and literature review. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1461-1470. doi:10.2147/CMAR.S161746
86. Liu CL, Prapong W, Natkunam Y, et al. Software tools for high-throughput analysis and archiving of immunohistochemistry staining data obtained with tissue microarrays. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1557-1565. doi:10.1016/S0002-9440(10)64434-3
87. Magaz M, Alvarez-Larrán A, Colomer D, et al. Next-generation sequencing in the diagnosis of non-cirrhotic splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2021;74(1):89-95. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.045
88. Kiladjian J-J, Debureau P-E, Plessier A, et al. Benefits of molecular profiling with next-generation sequencing for the diagnosis and prognosis of myeloproliferative neoplasms in splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2021;74(1):251-252. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.043
89. Wanless IR, Bernier V, Seger M. Intrahepatic portal vein sclerosis in patients without a history of liver disease. An autopsy study. *Am J Pathol.* 1982;106(1):63-70.
90. Roux D, Merlio JP, Quinton A, Lamouliatte H, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Agnogenic myeloid metaplasia, portal hypertension, and sinusoidal abnormalities. *Gastroenterology.* 1987;92(4):1067-1072. doi:10.1016/0016-5085(87)90984-x
91. Bioulac-Sage P, Roux D, Quinton A, Lamouliatte H, Balabaud C. Ultrastructure of sinusoids in patients with agnogenic myeloid metaplasia. *J Submicrosc Cytol.* 1986;18(4):815-821.
92. Tsao MS. Hepatic sinusoidal fibrosis in agnogenic myeloid metaplasia. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(3):302-305. doi:10.1093/ajcp/91.3.302
93. Glockenberg K, Weinberg EM, Wan DW. A sinister cause of hematemesis. *Gastroenterology.* 2015;148(3):e5-6. doi:10.1053/j.gastro.2014.09.033
94. Tan HK, Leow WQ, Chang PE. Ruxolitinib for the Treatment of Portal Hypertension in a Patient With Primary Myelofibrosis. *Gastroenterology.* 2019;157(5):e26-e27. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.059
95. Hsieh P-P, Olsen RJ, O'Malley DP, et al. The role of Janus Kinase 2 V617F mutation in extramedullary hematopoiesis of the spleen in neoplastic myeloid disorders. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2007;20(9):929-935. doi:10.1038/modpathol.3800826

96. Shaldon S, Sherlock S. Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticuloses. *Am J Med.* 1962;32:758-764. doi:10.1016/0002-9343(62)90165-1
97. Lukie BE, Card RT. Portal hypertension complicating myelofibrosis: reversal following splenectomy. *Can Med Assoc J.* 1977;117(7):771-772.
98. Büttner-Herold M, Sticht C, Wiech T, Porubsky S. Renal disease associated with myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. *Histopathology.* 2021;78(5):738-748. doi:10.1111/his.14282
99. Alvarez-Larrán A, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC, et al. Increased platelet, leukocyte, and coagulation activation in primary myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2008;87(4):269-276. doi:10.1007/s00277-007-0386-3
100. Marin Oyarzún CP, Heller PG. Platelets as Mediators of Thromboinflammation in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Front Immunol.* 2019;10:1373. doi:10.3389/fimmu.2019.01373
101. Grainger DJ, Wakefield L, Bethell HW, Farndale RW, Metcalfe JC. Release and activation of platelet latent TGF-beta in blood clots during dissolution with plasmin. *Nat Med.* 1995;1(9):932-937. doi:10.1038/nm0995-932
102. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1861-1866. doi:10.1172/JCI66025

NOM : NORMAND

PRENOM : Adeline

Titre de Thèse : ETIOLOGIES ET MECANISMES DE L'HYPERTENSION PORTALE ASSOCIEE A LA METAPLASIE MYELOÏDE HEPATIQUE

RESUME

Le but de ce travail est d'étudier les lésions histologiques hépatiques associées à l'hypertension portale chez des patients atteints d'une néoplasie myéloproliférative Bcr-Abl négative porteurs de métaplasie myéloïde. Les manifestations cliniques de l'hypertension portale résultent le plus souvent d'un bloc intra-hépatique associé à l'augmentation de la résistance au flux sanguin intra-hépatique liée à la fibrose péri-sinusoïdale associée à la métaplasie myéloïde de haut grade et à la présence de micro-thrombi plaquettaire qu'à la thrombose porte dans les néoplasies myéloprolifératives et apparentées, Bcr-Abl négatives, avec métaplasie myéloïde. Le bilan étiologique devant la découverte d'une métaplasie myéloïde associée à une hypertension portale doit inclure les néoplasies myéloprolifératives Bcr-Abl négatives, sans mutation des gènes de la voie JAK.

MOTS-CLES

FOIE ; LESIONS HISTOLOGIQUES ; METAPLASIE MYELOÏDE ; HYPERTENSION PORTALE ; SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS ; CLOUS PLAQUETTAIRES