

**Acronyme : MVPScS**

**Titre :**

**Maladies Vasculaires Porto-Sinusoïdales associées à la sclérodermie.**

**Investigatrice principale**

Dr Isabelle Ollivier-Hourmand  
Service d'hépatogastroentérologie  
CHU de Caen  
Avenue de la Côte de Nacre  
14033 Caen  
Inserm U1086  
France  
0662410095  
[ollivierhourmand-i@chu-caen.fr](mailto:ollivierhourmand-i@chu-caen.fr)

**Investigateur Coordonnateur**

Dr Anaël Dumont, CHU de Caen  
Service de médecine interne et immunologie clinique  
CHU de Caen  
Avenue de la Côte de Nacre  
14033 Caen  
France  
Dumont-an@chu-caen.fr  
0679617651

**Responsable scientifique**

Pr Pierre Emmanuel Rautou, Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, APHP, Paris, France

**Investigateurs (trices) associés (es)**

Le travail fera l'objet de la thèse d'un interne, Hépatologie, CHU de Caen : Interne pressentie Marion Habirèche.

Pr Thông Dao, Hépatologie, CHU de Caen

**Statisticien**

Dr Rémy Morello, Département de Statistiques, CHU de Caen  
Inserm U1086

**Promoteur**

CHU de Caen

**Pôle de recherche et d'épidémiologie clinique**

M. Fabien CHAILLOT Chargé des affaires réglementaires CHU Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex.

*Cellule de promotion de la recherche clinique*, ☎ : 02 31 06 57 74,  
Courriel : [chailot-f@chu-caen.fr](mailto:chailot-f@chu-caen.fr)

## Résumé

La Maladie Vasculaire Porto-Sinusoidale (MVPS), est une entité qui regroupe des maladies des petits vaisseaux du foie dont la plus commune est l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). La MVPS peut se compliquer d'hypertension portale (HTP). Une thrombose porte survient chez 1/3 des patients à 5 ans et la survie à 10 ans des patients ayant une HTP est de 56 à 82%. Plusieurs affections sont incriminées comme facteurs associés à la MVPS (infections, maladies dysimmunitaires ou de système, maladies hématologiques, états prothrombotiques, médicaments en particuliers l'azathioprine, maladies génétiques). Parmi les maladies dysimmunitaires associées figure la sclérodémie systémique (ScS). Il s'agit d'une connectivite se caractérisant par une atteinte multi-systémique en lien avec une fibrose progressive des tissus, une activation immunitaire aberrante, et une « vasculopathie » avec lésions endothéliales touchant différents organes. La ScS peut être associée à une atteinte hépatique dont la plus commune est la cholangite biliaire primitive dans 2 à 22% des cas. La prévalence de l'HNR associée à la sclérodémie estimée à 1,4%, pourrait être sous-estimée car le diagnostic repose sur l'histologie et est souvent fait au stade de complications secondaires à l'HTP. Peu de données ont été publiées sur HNR et ScS et l'histoire naturelle de cette association.

L'objectif principal de ce travail est de comparer le pronostic des MVPS associées ou non à une ScS. Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective comparant des patients adultes atteints de sclérodémie associée à une MVPS, à des patients adultes ayant une MVPS sans ScS.

Les patients atteints de MVPS avec ScS seront issus des services d'hépatogastroentérologie et de médecine interne français. Les patients atteints de MVPS sans ScS seront issus de la base de données du centre de référence des maladies vasculaires du foie de l'hôpital Beaujon.

## **Abstract**

Porto-Sinusoidal Vascular Disorders (PSVD) is a heterogeneous clinico-pathological entity characterized by alterations in small liver vessels. “Nodular regenerative hyperplasia (NRH)” is the most common PSVD. Patients with PSVD especially NRH can developed portal hypertension. An acute portal thrombosis occurs in 1/3 of patients at five years. In case of portal hypertension, 10 years survival decreases down to 56 à 82%. Several risks factors have been related to PSVD (infections, Immune-mediated disorders, haematological diseases, prothrombotic disorders, drugs such as azathioprine or genetic diseases). Among immune-mediated disorders, systemic sclerosis (SSc) has been associated with NRH. This systemic connective tissues disease is characterized by several organ involvements with fibrosis (especially cutaneous fibrosis) and vasculopathy. Liver may be involved. The most frequent liver disease associated with SSc is primary biliary cholangitis reported in 2 to 22% of cases. NRH prevalence estimated to 1.4%, may be underestimated as NRH diagnosis is histologic and usually suspected in case of complications due to portal hypertension. Few data are available about NRH associated with SSc resulting in a lack of knowledge of the characteristics and outcome of these patients.

The study aims to compare the outcome of patients with MVPS associated with SSc to patients with MVPS without SSc.

We will conduct a multicenter retrospective study comparing two groups of adult patients, one with MVPS associated with SSc and the other with MVPS without SSc.

Patients with MVPS associated with SSc will be recruited from French university hospital departments of Hepatogastroenterology and Internal Medicine. Patients with MVPS without SSc will be recruited from the Beaujon Hospital database dedicated to liver vascular diseases.

## **Abbreviations**

**HNR** Hyperplasie nodulaire régénérative

**HTP** Hypertension portale

**MVPS** Maladies Vasculaires Porto-Sinusoidales

**NRH** Nodular regenerative hyperplasia

**PSVD** Porto-Sinusoidale Vascular disorders

**ScS** Sclérodemie systémique

**SSc** Systemic sclerosis

## **Justification de l'étude**

La Maladie Vasculaire Porto-Sinusoïdale (MVPS), est une entité qui regroupe des maladies des petits vaisseaux du foie précédemment nommées d'un point de vue histologique « hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) », « veinopathie portale oblitérante », « sclérose hépatoportale », « fibrose septale incomplète », et d'un point de vue clinique « hypertension portale idiopathique », « hypertension portale (HTP) intrahépatique non cirrhotique ». Le diagnostic histologique est difficile et repose sur l'expérience de l'anatomo-pathologiste. Les 2 modes de découvertes principaux sont des anomalies inexplicables du bilan hépatique (cholestase anictérique ou cytolyse modérées) et des signes ou des complications de l'HTP telles qu'une rupture de varices oesophagiennes, chez un patient n'ayant pas d'hépatopathie chronique ni d'insuffisance hépatique ni même d'anomalie notable des tests hépatiques, dont l'élasticité hépatique est  $< 10$  kPpa, et le gradient de pressions hépatiques  $< 10$  mmHg. La thrombose porte survient chez 1/3 des patients à 5 ans et la survie à 10 ans des patients ayant une HTP est de 56 à 82%. Plusieurs affections sont incriminées comme facteurs associés aux MVPS (infections, maladies dysimmunitaires ou de système, maladies hématologiques, états prothrombotiques, médicaments en particuliers azathioprine et didanosine, maladies génétiques), mais 56,3% sont considérées comme idiopathiques (1-3).

Parmi les maladies dysimmunitaires associées à l'HNR figure la sclérodermie systémique (ScS), une connectivite qui se caractérise par une fibrose cutanée et/ou viscérale, une activation immunitaire aberrante, et une « vasculopathie » avec lésions endothéliales touchant différents organes. Le diagnostic repose sur l'association de plusieurs critères définis dans la classification ACR/EULAR (4,5). On classe les ScS en 3 phénotypes cliniques cutanés en fonction de l'importance d'extension des lésions de sclérose (6,7). En plus des manifestations cutanées, les manifestations viscérales sont

nombreuses(atteintes vasculaires périphériques, digestives, cardiopulmonaires et/ou rénales). La ScS peut être associée à une atteinte hépatique dont la plus commune est la cholangite biliaire primitive dans 2 à 22% des cas (8,9). Cette association est dénommée syndrome de Reynolds. Une ScS peut également s'associer à d'autres connectivites tel que le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, une myopathie inflammatoire, ou apparaître au cours de l'évolution d'une connectivite mixte (syndrome de Sharp). Certaines de ces maladies sont également associées à la MVPS (1,10). La prévalence de l'HNR associée à la sclérodermie estimée à 1,4%, pourrait être sous-estimée car le diagnostic repose sur l'histologie et est souvent fait au stade de complications secondaires à l'HTP (11). L'atteinte microvasculaire de la ScS pourrait expliquer la survenue de MVPS. Dans une série de 26 ScS compliquée d'HNR, tous les patients avaient également d'autres complications vasculaires comme des ulcères digitaux, des crises rénales, des anomalies capillaroscopiques ou une hypertension artérielle pulmonaire qui peut également être secondaire à la MVPS (8). Enfin certains immunosuppresseurs notamment les inhibiteurs des purines sont également suspectés. Cependant dans la série de Graf et al, aucun patient n'avait reçu de l'azathioprine. En revanche 28% d'entre eux étaient sous immunosuppresseurs dont le mycophenolate mofetil (11-13).

A ce jour il existe peu de données sur l'association anomalies vasculaires porto-sinusoïdales et sclérodermie systémique, et les spécificités cliniques et évolutives de cette association par rapport aux autres situations qui prédisposent à la survenue de MVPS ne sont pas connues. L'objectif principal de ce travail est de décrire les caractéristiques cliniques, histologiques, radiologiques et le profil évolutif de la MVPS associées à la ScS, et d'en déterminer les spécificités. Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective comparant des patients adultes atteints de sclérodermie associée à une MVPS, à des patients adultes ayant une MVPS sans ScS.

## **Objectifs de l'étude**

- Objectif principal
  - Comparer le pronostic des MVPS associées à une ScS à celui des MVPS sans ScS.
- Objectifs secondaires
  - Etudier les facteurs de risque de développer une MVPS en cas de ScS

## **Originalité**

Il s'agit d'une étude nationale transversale impliquant 2 spécialités médicales. Aucune cohorte associant sclérodémie et MVPS de grande taille n'est disponible à ce jour, et les spécificités de cette association pathologique n'ont jamais été comparées à la MVPS non liée à la sclérodémie. La seule façon d'avancer dans les maladies rares est d'avoir une approche multicentrique. Améliorer les connaissances permettra de mieux dépister une MVPS en cas de sclérodémie afin d'en prévenir les complications.



## Méthodologie

### **Etude multicentrique comparative observationnelle sur cohortes rétrospectives**

#### Population à l'étude

- 1. Groupe 1 :** Patients atteints de sclérodémie de 18 ans ou plus ayant une MVPS (avec ou sans hypertension portale) diagnostiquée selon les critères de VALDIG, réseau européen des maladies vasculaires du foie (annexe 1) sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2000 à décembre 2022. Les patients seront issus des services métropolitains français de médecine interne et d'hépatogastroentérologie. Le diagnostic de ScS reposera sur l'association de plusieurs critères définis par la classification ACR/EULAR de 2013 (annexe 2).
- 2. Groupe 2 :** Patients sans ScS ayant une MVPS selon les critères de Valdig, réseau européen des maladies vasculaires du foie (annexe 1) (appariement 1/1 avec les patients du groupe 1). Les patients de ce groupe seront issus de la base de données du centre de référence des maladies vasculaires du foie de l'hôpital Beaujon, et appariés au patient du groupe 1 selon l'âge +/- 2 ans et le sexe.
- 3. Groupe 3 :** Patients sans MVPS avec ScS diagnostiquée selon les critères ACR/EULAR de 2013 (annexe 2). Ces patients seront issus de la base de données de médecine interne du CHU de Caen et appariés aux patients du groupe 1 selon l'âge +/- 2 ans et le sexe.
- 4. Critères d'exclusion :**
  - **Patients** atteints de cirrhose
  - **Sclérodémies localisées** (Morphée) qui ne présentent pas de manifestation systémique

- **Patients** atteints de cholangite biliaire primitive ou d'hépatite autoimmune

### **Procédure d'inclusion et Recueil des données**

Patients dont le diagnostic d'MVPS a été porté entre janvier 2000 et décembre 2022.

Le recueil de données se fera de janvier 2023 à décembre 2023 et sera analysé début 2024 par Marion Habireche interne en Hépatogastroentérologie au CHU de Caen.

Nous estimons que chacun des 32 centres universitaires devrait pouvoir identifier 2 patients MVPS + ScS au moins (soit 64 patients environ) soit lors du suivi de consultation, soit à partir d'une base de données, soit de mémoire, soit encore en interrogeant le DIM en croisant les codes M349 (Sclérodémie Systémique) et K768, K758, K76.6 (Autres maladies précisées du foie, Autres maladies inflammatoires précisées du foie, et hypertension portale).

64 patients atteints de MVPS sans sclérodémie seront sélectionnés dans la cohorte de Beaujon. Les MVPS sans ScS seront appariés aux MVPS + ScS selon le sexe et l'âge +/- 2 ans en raison de la prédominance féminine de la ScS et du pic de fréquence entre 45 et 64 ans.

64 patients atteints de ScS sans MVPS seront sélectionnés dans la base de données de médecine interne du CHU de Caen, et appariés au MVPS + ScS selon le sexe et l'âge +/- 2 ans en raison de la prédominance féminine de la ScS et du pic de fréquence entre 45 et 64 ans. Les patients sont inclus dans cette base de données à partir du

code DIM 349 et des données du laboratoire d'immunologie du CHU de Caen avec la recherche d'Ac spécifiques de sclérodermie.

Les données d'intérêt, anonymisées, seront relevées dans le dossier source des patients, et transmises à l'investigateur principal ou coordonnateur en format CRF anonymisé papier. Les données des patients ayant une MVPS sans ScS seront directement basculées de la base de données de l'hôpital Beaujon vers un fichier Excel, et celle des patients ayant une ScS sans MVPS de celle du service de médecine interne du CHU de Caen à partir d'un fichier excel stocké sur le serveur sécurisé du CHU de Caen.

L'investigateur principal transcrira les données dans un fichier Excel unique anonymisé.

Les facteurs de risque prothrombotiques imputables connus seront notés chaque fois qu'ils seront déclarés dans le dossier source, ou prélevés prospectivement si manquant chez les MVPS (recommandation de grade B1, soins courants) (annexe 3).

L'existence d'autres facteurs couramment associés aux thromboses veineuses intrahépatiques mais pas classiquement à la MVPS seront recherchés et notifiés (annexe 4).

En cas de doute diagnostic sur les MVPS, les lames d'anatomopathologie hépatiques pourront être relues par un anatomopathologiste expert (Pr Valérie Paradis), avis entrant dans la prise en charge du soin courant.

L'absence de cirrhose reposera sur l'histologie du foie.

La cholangite biliaire primitive et l'hépatite autoimmune seront écartées sur des critères immunologiques (anticorps anti mitochondrie, anti muscles lisses, LKM, LC1 négatifs) et histologiques.

Chez MVPS sans ScS, la ScS sera exclue en cas de score  $\leq 8$  selon la classification ACR/EULAR 2013. En cas d'immunologie non disponible concernant les cas de sclérodermie, une recherche d'anticorps

spécifiques pourra être réalisée sur sérums congelés à partir de la sérothèque de Beaujon.

La date de début de suivi des patients sera la date du diagnostic de la MVPS pour les patients ayant une MVPS sans ScS, et celle du diagnostic de ScS pour ceux n'ayant pas de MVPS.

### **Analyse Statistique**

#### **Nombre de sujets :**

Il n'existe pratiquement aucune donnée fiable sur le pronostic des patients atteinte de MVPS associée à une ScS.

Pour les patients atteints de MVPS seule, la littérature énonce que 25% d'entre eux auront une hémorragie à 5 ans, 33% une thrombose et concernant la survie à 10 ans, celle-ci est comprise entre 56 et 82% (4, 6, 9). Ce protocole est donc bien de nature exploratoire dans le sens où nous ne savons pas dans quelles proportions ces événements à plus ou moins long terme se manifesteront chez les patients associant MVPS et ScS si ce n'est que les atteintes digestives sembleraient plus tardives pour les patients SCS (14). On peut donc penser que dans ce dernier groupe, le pronostic pourrait être plus favorable. En analyse de survie, pour un risque de première espèce égal à 5%, une puissance de 80% et selon les deux situations suivantes :

- 50% de patients avec au moins une complication (thrombose, hémorragie, ...) ou décès au terme du suivi chez les patients MVPS versus 25% chez les patients MVPS+ScS
- 35% de patients avec au moins une complication (thrombose, hémorragie, ...) ou décès au terme du suivi chez les patients MVPS versus 15% chez les patients MVPS+ScS

Les calculs conduisent respectivement à inclure 58 patients par groupe ou 64 par groupe.

Si on écarte aucune hypothèse, il est possible que les complications soient au contraire plus fréquentes chez les MVPS+ScS, mais cette possibilité ne conduit pas à augmenter le nombre de patients à recruter.

Ceci devrait permettre de répondre à l'objectif principal.

### **Analyse des données :**

#### *Objectif principal*

Les modèles univariés et multivariés de Cox permettront d'étudier l'influence de différentes variables sur la survenue d'un nouvel événement majeur. Seules les variables avec un degré de signification inférieur à 20% dans le modèle univarié de Cox seront introduites dans le modèle multivarié. Une procédure de sélection des variables pas à pas descendante sera réalisée pour obtenir le modèle final des risques proportionnels de Cox. L'adhésion aux hypothèses de risques proportionnels sera testée sur la base des graphiques des résidus partiels et des graphiques log-négatifs. Les courbes de Kaplan-Meier montreront la survenue d'un nouvel événement en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic avec les variables pronostiques significatives ; Le test du log-rank permettra les comparaisons entre les groupes.

#### *Objectif secondaire*

Outre les modèles de survie précédemment décrits, les analyses feront appel aux tests classiques de comparaison de moyennes (analyse de variance), de pourcentages (Chi-deux, test exact). Des études de corrélations pourront être envisagées. Suivant les résultats obtenus en univarié, des tests multivariés pourront être envisagés (analyse de variance, régression logistique, ...).

Toutes les analyses seront réalisées au risque alpha égal à 5% en bilatéral avec le logiciel IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

### **Protection des données et considérations éthiques**

Le protocole sera soumis à l'avis éclairé du Comité d'éthique de la recherche en santé (CLERS) en juillet 2022, et enregistré dans ClinicalTrials.

Une information écrite sera délivrée aux patients à l'inclusion par le médecin inclueur prévoyant l'exploitation des données clinico-biologiques. La non opposition des patients sera tracée dans le dossier clinique.

Les patients ayant une MVPS sans ScS dans la base de données de l'hôpital Beaujon sont déjà inclus dans une cohorte nationale nommée « Envie » pour laquelle ils ont signé un consentement prévoyant de possibles études ancillaires à la cohorte.

La base de données anonymisée « Sclérodermie » du service de médecine interne du CHU de Caen a été validée et est stockée sur le serveur sécurisé du CHU

Ce projet de recherche ne correspond pas à une « Recherche Biomédicale » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ainsi que de l'article R. 1121-1 du décret n° 2006-477 du 26/04/2006).

La mise en œuvre d'un traitement automatisé de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé est possible car les bases de données remplissent les conditions de conformité MR04.

### **Support financier**

S'agissant d'un recueil académique rétrospectif aucun support financier n'est prévu pour la recherche.

Par ailleurs la réalisation du projet n'entraîne pas de surcoût injustifié par la prise en charge de soins courant des patients.

Les tests sériques manquant qui seraient éventuellement à faire rétrospectivement au diagnostic (bilan de thrombophilie) seront pris en charge par l'assurance maladie du fait de leur justification, dans le cadre des recommandations des bonnes pratiques cliniques (recommandation grade B1).

## **Publication**

Les règles de publication de l'article scientifique sont les suivantes ([HTTP://WWW.ICMJE.ORG/](http://www.icmje.org/)):

Toute personne désignée en tant qu'auteur doit en avoir la compétence : Chaque auteur doit avoir suffisamment participé au travail pour prendre la responsabilité publique de tout ou partie de son contenu. La crédibilité de la paternité de l'article est fondée sur des contributions essentielles :

- Conception et méthode et/ou analyse et interprétation des résultats
- Rédaction de l'article ou révisions critiques avec participation importante au contenu intellectuel
- Approbation finale de la version publiée

### Ordre d'apparition des auteurs

L'ordre tiendra compte de la participation des différents investigateurs à l'essai (nombre de patients inclus et évaluables) et de ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement. Le premier auteur sera l'investigateur principal de l'étude, le second auteur sera l'investigateur coordonnateur de l'étude, le 3ème l'interne en charge de l'analyse des données du projet. L'ordre des auteurs suivants sera déterminé en fonction de la contribution au travail et du nombre de patients inclus. Le dernier auteur sera le responsable scientifique de l'étude. L'interne apparaîtra en premier sur les abstracts soumis pour communication affichées ou orales.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord des investigateurs principaux et du méthodologiste, et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

L'investigateur principal signera la version finale du rapport d'essai clinique pour cette étude, indiquant par là son accord avec les analyses, les résultats et les conclusions du rapport.

Les investigateurs sont tenus, selon les termes de la loi, au secret professionnel concernant les résultats de l'étude

L'analyse des résultats fera l'objet de communications dans les congrès et de publications.



Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai.

## **Bibliographie**

- 1- Francophone position paper(s) for vascular liver diseases from the francophone network for vascular liver diseases, the French society for liver diseases (AFEF), and ERN-rare liver. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020; 44:447—451.
- 2- De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Thomas Reiberger T, Cristina Ripoll C, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022; 76:959-974.
- 3- Penrice DD, Thakral N, Kezer CA, Lennon R, Moreira RK, Graham RP, Kamath PS, Simonetto DA. Outcomes of idiopathic versus secondary nodular regenerative hyperplasia of the liver: A longitudinal study of 167 cases. *Liver International*. 2022;00:1–7.
- 4- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737– 47.

- 5- Sindhu RJ. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification  
Curr Rheumatol Rep. 2015;17:32.
- 6- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet 2017; 390: 1685–99
- 7- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol. 1988 Feb;15(2):202-5.
- 8- Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. J Rheumatol. 2009; 36(10):2250–6.
- 9- Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, Rodríguez Carballeira M, Marín-Ballvé A, Iniesta-Arandia N, Colunga-Argüelles D, Castillo-Palma MJ, Sáez-Comet L, Egurbide-Arberas MV, Ortego-Centeno N, Freire M, Vargas Hitos JA, Chamorro AJ, Madroñero-Vuelta AB, Perales-Fraile I, Pla-Salas X, Fernández-De-La-Puebla RA, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, on behalf of RESCLE Investigators, Systemic Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2018;47:849–857.
- 10- Protocole National de diagnostic et de soins sur la sclérodémie systémique. 2017 (révision janvier 2020)
- 11- Laura Graf, Rucsandra Dobrota, Suzana Jordan, Lukas Martin Wildi, Oliver Distler, and Britta Maurer. Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver: A Rare Vascular Complication in Systemic Sclerosis. J Rheumatol 2018;45:103–6.
- 12- Breen DP, Marinaki AM, Arenas M, Hayes PC. Pharmacogenetic association with adverse drug reactions to azathioprine immunosuppressive therapy following liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11:826-33. Erratum in: Liver Transpl. 2005;11(9):1150.
- 13- Poli E, Kounis I, Guettier C, Verstuyft C, Coilly A, Sobesky R, Feray C, Vibert E, Ciaccio O, Samuel D, Bismuth H, Duclos-Vallée JC. Post-Liver Transplantation Sinusoidal Obstruction Syndrome With Refractory Ascites Induced by Mycophenolate Mofetil. Hepatology. 2020; 71: 1508-1510.
- 14- Hachulla E. (Février 2019). Sclérodémie systémique.  
[https://www.ceraino.chu-Lille.fr/sclerodermie\\_systemique/#1617193022631-cad65a7a-5891](https://www.ceraino.chu-Lille.fr/sclerodermie_systemique/#1617193022631-cad65a7a-5891)

-

## **Annexe 1**

**Critères de Valdig: le diagnostic de MVPS repose sur une des 3 associations suivantes :**

- 1) absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate (def ci-dessous) et au moins un signe spécifique d'hypertension portale (HTP) (tableau 1)
- 2) absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate (def ci-dessous) et au moins un signe histologique spécifique de MVPS (tableau 1)

3) absence de cirrhose prouvée sur une biopsie hépatique adéquate (def ci-dessous) et au moins un signe non spécifique d'HTP et au moins un signe non spécifique histologique de MVPS (tableau 1)

**Définition d'une biopsie hépatique adéquate** : prélèvement  $\geq 20$ mm de long, avec  $\geq 10$  espaces portes, et/ou considérée comme adéquate par un anatomopathologiste expert.

**En cas de biopsie considérée inadéquate**, les lames peuvent être relues par le Pr Valérie Paradis à Beaujon à la demande du médecin inclueur et de l'anatomopathologiste en charge du patient (soins courant).

**Tableau 1**

	<b>Signes d'hypertension portale</b>	<b>Signes histologiques spécifiques de MVPS</b>
<b>Spécifiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- varices gastriques, oesophagiennes ou ectopiques</li><li>- Hémorragie digestive par hypertension portale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Veinopathie portale oblitérante (épaississement de la paroi veineuse portale, occlusion de la lumière veineuse portale, disparition des veinules portes)</li><li>- Hyperplasie nodulaire régénérative</li></ul>

	- Collatérales porto-systémiques en imagerie	- Fibrose/cirrhose septale incomplète
<b>Non-spécifiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascite</li> <li>- taux de plaquettes &lt; 150 000/mm<sup>3</sup></li> <li>- taille de la rate ≥ 13 cm dans le plus grand axe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anomalies des espaces portes</b> (multiplication, dilatation des artérioles, vaisseaux périportaux, vaisseaux aberrants)</li> <li>- <b>Architecture désorganisée:</b> distribution irrégulière des espaces portes et des veines centrolobulaires</li> <li>- <b>Dilatation sinusoïdale non zonale</b></li> <li>- <b>Fibrose périsinusoïdale légère</b></li> </ul>

## ANNEXE 2 : Critères ACR-EULAR 2013

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anticentromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

\* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

# Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodermie systémique.

### **ANNEXE 3 : Facteurs associés à la MVPS**

Tableau 3. États associés aux MVPS [3, 4, 13].
<b>Infections :</b> - VIH - Angiocholites à répétition (anastomose bilio-digestive)
<b>Maladies dysimmunitaires ou de système :</b> - Déficit immun commun variable - Maladie de Basedow - Polyarthrite rhumatoïde - Syndrome POEMS - Lupus érythémateux disséminé - Maladie de Wegener - Syndrome de Sharp
<b>Maladies hématologiques :</b> - Myélome multiple - Maladie de Waldenstrom - Syndrome myélodysplasique - Syndrome myéloprolifératif - Maladie de Hodgkin

Tableau 3. (Suite)
- Lymphome B marginal - Purpura idiopathique thrombocytopénique
<b>États prothrombotiques :</b> - Mutation du gène du facteur II - Mutation du gène du facteur V - Syndrome des anticorps antiphospholipides - Déficit en protéine S - Déficit en protéine C
<b>Médicaments (tous débatus) :</b> - Didanosine - Azathioprine, Oxaliplatine - 6-thioguanine, - Arsenic
<b>Maladies génétiques :</b> - Syndrome d'Adams-Oliver - Syndrome de Turner - Mutation des gènes des télomérases (TERT/TERC) - Formes familiales - Mucoviscidose

## ANNEXE 4 : Facteurs prothrombotiques connus comme associés aux thromboses intrahépatiques mais pas forcément à la MVPS

Facteurs de risque	Thrombose de la veine porte (%)	Risque fort de récurrence thrombotique	Diagnostic
Syndrome myéloprolifératif	21-31	Oui	- mutations JAK2 V617F ou CALR - BOM si Rate > 16 cm et Plq > 250 x10 <sup>9</sup> /L, et au cas par cas
Syndrome des antiphospholipides	8-12	Oui	Ac Antiphospholipide Ac Anti beta2 GP1 anticoagulant Lupique
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0-2	Oui	Déficit protéines GPI ancrées: CD55 and CD59
Maladie de Behçet	12-22	Oui	Imagerie injectée cérébrale et thoracique, typage HLA, CRP ; aptose
Mutation du facteur V Leiden	3-5	Oui si homozygote ou hétérozygote composite avec Mutation du gène G202101 de la prothrombine	rPCA et mutation gène facteur V
Mutation du gène G202101 de la prothrombine	10-14	Oui si homozygote ou hétérozygote composite avec Mutation du facteur V Leiden	mutation G202101 du gène de la prothrombine
Déficit en protéine C	1	à discuter	Activité diminuée par rapport aux autres facteurs de coagulation
Déficit en protéine S	5	à discuter	
Déficit en antithrombine	2	oui	
Grossesse récente	6-30	oui	Risque majeur 6 semaines post partum
Contraception orale récente (œstrogènes)	44	Oui si poursuivie	
Hyperhomocystéinémie	15-22	Non *	Dosage homocystéinémie sérique
Maladie systémique (syndrome hyperéosinophilique, veinulite granulomateuse, maladie coeliaque, infection à CMV)	23	Non *	Ac transglutaminase, B12, Folate, sérologie CMV, numération formule sanguine, CRP
Facteurs génétiques (mucoviscidose, téloméropathie, mutation du gène familial oblitérative portal veinopathie, Syndrome de Noonan, syndrome de Turner)	Rares, par les biais d'une maladie porto-sinusoidale	Non *	Caryotype, gène CFTR chromosome 7, Gènes TERT, TERC, DKC1, PARN, RTEL1, TINF2, gène FOPV chromosome 4
Cause locale du territoire splanchnique (infection telle que cholécystite et pancréatite, inflammation telle que crohn et RCH, néoplasie, chirurgie)	21	Non si traitée	Imagerie injectée+ coloscopie et endoscopie digestive haute en particulier dans la thrombose porte aiguë
Néoplasie active		oui	
ATCD personnel ou familial du 1 <sup>er</sup> degré de thrombose veineuse profonde récidivante non provoquée	14-30 %	oui	
Obésité et syndrome métabolique	47 % dans TVP idiopathique, 26 % en présence d'une cause	Non *	Poids, BMI, tour de taille, glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée, triglycérides, cholestérol total, LDL, HDL, ferritinémie
Causes de Maladies vasculaires porto-sinusoidales (VIH, déficit commun immunitaire variable, toxiques (ex didanosine, azathioprine, oxaliplatine, arsenic)		pas de données *	Sérologie VIH 1 et 2, électrophorèse des protéines et immunoelectrophorèse avec dosage pondéral des immunoglobulines, complément,
> 1 facteur de risque	50 %	À discuter *	

\* Indication à discuter au cas par cas en fonction du nombre de facteurs associés