

Splénectomie partielle en cas de mucoviscidose avec hypertension portale : résultats chirurgicaux, hypothèses physiologiques

Partial splenectomy in cystic fibrosis with portal hypertension: results and physiological hypothesis

D Louis*, G Bellon**.

* 49 rue Saint Maurice, 69008 Lyon, France.

** Centre pédiatrique de la mucoviscidose, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 bd Pinel, 69677 Bron cedex.

Mots clés

- ◆ Mucoviscidose
- ◆ hypertension portale
- ◆ splénectomie partielle
- ◆ fonction hépatique

Résumé

Depuis 20 ans nous proposons une splénectomie partielle aux patients atteints de mucoviscidose présentant une hypertension portale mal tolérée (splénomégalie majeure souvent douloureuse avec hypersplénisme, hypertension portale responsable de varices œsophagiennes avec un risque hémorragique avéré), sans insuffisance hépatocellulaire. Dix-neuf patients âgés de 7 à 23 ans ont été opérés. Aucune complication importante n'est survenue et aucun patient n'a été aggravé sur le plan respiratoire. La gêne abdominale liée au volume de la rate et l'hypersplénisme ont toujours disparu. Quatre patients sont décédés tardivement de l'évolution de l'insuffisance respiratoire liée à leur maladie (10, 8, 8 et 3 ans après chirurgie). Chez 15 patients, l'amélioration de l'hypertension portale et de l'hypersplénisme a été significative et prolongée. Onze patients sont toujours en vie alors que leur état hépatique s'est amélioré, avec un recul de 1 à 20 ans (moyenne 7,9) ; 4 ont nécessité une transplantation hépatique (associée à une transplantation pulmonaire chez 2) du fait de la récurrence de l'hypertension portale (8, 8, 5 et 3 ans après l'intervention). La splénectomie partielle antérieure n'a pas compliqué le geste de transplantation hépatique. Les travaux de Tröbs (1998) ont montré que la splénectomie partielle favorisait le développement de shunts porto-systémiques entre le moignon splénique et la paroi, shunts qui peuvent être mis en évidence par échographie doppler. Cet auteur a insisté sur le fait que le développement de ces shunts ne diminue pas la perfusion hépatique, d'où l'absence d'hyperammoniémie et le maintien, voire l'amélioration, des fonctions hépatiques. Plus récemment, en 2001 et 2008, Murata a confirmé par un travail expérimental puis clinique que la splénectomie partielle stimulait la régénération du foie cirrhotique et améliorait sa fonction en restaurant la sécrétion de TNF α par les cellules de Küpffer et en réduisant l'expression hépatique du gène de TGFB, dont le niveau est positivement corrélé avec le degré de fibrose. La splénectomie partielle est une intervention bien tolérée par des patients fragiles ; elle met un terme aux douleurs et à l'inconfort lié au volume de la rate ; elle est susceptible d'améliorer l'hypertension portale, l'hypersplénisme, les varices œsophagiennes et la fonction hépatique, retardant sans la gêner, la transplantation hépatique si elle devient nécessaire.

Keywords

- ◆ Cystic fibrosis
- ◆ portal hypertension
- ◆ partial splenectomy
- ◆ hepatic function

Abstract

Since 20 years we proposed to perform a partial splenectomy in patients with cystic fibrosis and portal hypertension. 19 patients aged 7 to 23 years presenting large, painful splenomegaly with hypersplenism underwent operation. Portal hypertension was associated with oesophageal varices and hemorrhagic risk, but not hepatic insufficiency. No severe complication was observed and pulmonary status was not modified. Abdominal discomfort and hypersplenism disappeared after surgery. 4 patients died of terminal respiratory insufficiency caused by cystic fibrosis (10, 8, 8 and 3 years after surgery). 15 patients had long term improvement of portal hypertension and hypersplenism. 11 patients with a follow-up of 1-20 years (mean 7.9) are still alive with significantly better hepatic function. 4 patients had recurrent portal hypertension (8, 8, 5 and 3 years after). They underwent liver transplantation in 2 cases and lung and liver transplantation in the 2 others. The work of R.B. Tröbs in Germany (1998) showed the development of portosystemic shunts between parietal muscle and splenic stump that can be seen by doppler ultrasonography. Vascular redistribution reduced the splanchnic flow rate and the portal pressure. K. Murata (Japan) confirmed in 2001 and 2008 by experimental then clinical studies that partial splenectomy improved liver function and protein synthesis in the cirrhotic liver by maintaining production of TNF α by

Correspondance :

Email : louis.dhq@free.fr

the K upffer cells and reduction in the hepatic expression of TGF , expression whose level is positively correlated with the hepatic degree of fibrosis. Partial splenectomy is a well tolerated operation that can improved portal hypertension, hypersplenism, esophageal varices and hepatic function. It can avoid or significantly delay liver transplantation.

La long vitt  atteinte par les patients atteints de mucoviscidose grâce une prise en charge respiratoire, nutritionnelle et digestive plus efficace permet l'expression de localisations viscérales diverses (1). L'atteinte hépatique peut engendrer une hypertension portale dont les complications (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes) engagent le pronostic vital souvent bien avant l'installation de l'insuffisance hépatocellulaire terminale et l'indication formelle de transplantation hépatique (2).

La splénectomie partielle (SP) est une technique que nous avons proposée il y a plus de 20 ans (3) et qui trouve dans des publications récentes une meilleure explication de ses mécanismes physiopathologiques.

Malades et méthodes

Notre série a été publiée en 2007 (4).

Patients (tableau 1)

Entre 1984 et 2003, 19 patients (13 garçons)  g s de 7 à 23 ans (moyenne 15, médiane 16) ont bénéficié d'une SP en raison d'une hypertension portale grave (HTP). Tous étaient traités pour une insuffisance pancréatique exocrine et souffraient d'une atteinte bronchopulmonaire modérée : capacité vitale forcée (CVF) comprise entre 67 et 123 % de la valeur attendue (moyenne 92,9 % ; médiane 93), volume expiratoire maximum seconde (VEMS) entre 57 et 108 % (moyenne 79,3 ; médiane 81). Le diagnostic de mucoviscidose était document  par le test sudoral (taux de chlore supérieur à 60 mmol/L) et

l'identification des mutations responsables. Les premiers signes d'HTP étaient apparus à un âge moyen de 10,5 ans (3,5 à 16 ; médiane 10). Tous les patients présentaient une hypertrophie hétérogène du foie, essentiellement gauche, à l'exception de la patiente 13 chez qui l'hépatomégalie avait disparu au prix d'une rétraction fibreuse. La taille de la rate oscillait entre 15 et 21 centimètres (mesure échographique). Six patients (observations 2, 5, 9, 10, 11 et 17) avaient présenté une ou plusieurs hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (hémorragies récidivantes malgré une ou plusieurs scléroses endoscopiques chez 3 d'entre eux). Chez 13 patients la masse splénique était responsable de douleurs et d'inconfort. Quatorze des 15 patients opérés après 1988 recevaient de l'acide ursodésoxycholique avant l'intervention, tous ont ensuite été traités.

Indications et technique chirurgicale

L'indication de SP a été posée devant une HTP évolutive (splénomégalie, hypersplénisme avec thrombopénie inférieure ou égale à 100 Giga/L et/ou leucopénie inférieure à 4 Giga/L, varices œsophagiennes de grade II ou davantage avec présence de « signes rouges », antécédents d'hématémèse par rupture de varice). La fonction hépatique était relativement conservée (16 patients répondaient au stade A de la classification de Child-Pugh et 3 au stade B [5]). L' tat pulmonaire était jugé compatible avec le geste chirurgical (CVF et VEMS respectivement supérieurs ou égaux à 70 et 50 %) et les patients étaient indemnes de toute anomalie cardiovasculaire ou rénale. L'intervention (3) est programm e en période stable sur le plan respiratoire, au huitième jour d'un traitement antibioti-

Patient	Sexe	Année de naissance	Age (ans)	Génotype	Poids (Kg)	Taille (cm)	VEMS (%)	CVF (%)	Taille rate (cm)*	Varices œsophagiennes (grade)	Prothrombine (%)	albumine (g/L)	PN (giga/L)	Plaquettes (giga/L)
1	F	1973	11	� F508-� F508	25	123,5	108	114	11	III	50	40	2,2	100
2	M	1965	23	� F508-W1282X	62	180	60	92	15	IV	69	40	4,5	82
3	M	1974	14	� F508-W1282X	37	156	74	77	20	II	73	48	3,6	75
4	M	1967	21	� F508-2184insA	55	172	67	95	16	II	60	33	2,1	57
5	M	1981	8	� F508-1303K	32	136	64	90	19	II	71	32	3,5	100
6	M	1981	8	G542X-I1005R	27	126	57	68	**	II	94	39	1,7	11
7	M	1971	19	� F508-ND***	53	166	91	123	21	II	42	39	4,8	40
8	M	1982	10	� F508-712-IG6>T	20	120	93	102	20	II	54	31	1,5	88
9	M	1987	8,5	� F508-� F508	27	131	87	90	15	III	68	20	7,2	105
10	M	1974	22	� F508-N1303K	59	163	89	97	18	II	74	36	1,9	38
11	F	1973	23	� F508-� F508	64	169	70	80	20	III	66	****	4,1	47
12	M	1983	16	� F508-� F508	61	168	96	103	15	II	78	40	1,4	51
13	F	1985	14	� F508-� F508	45	152	100	96	13	II	61	32	2,3	93
14	F	1983	16,5	E595X-R1066C	47	153	95	91	18	I	73	41	3,5	56
15	F	1984	16	� F508-� F508	46	163	58	67	20	II	73	36	2,8	80
16	M	1983	18	� F508-� F508	61	165	69	105	21	III	52	36	1,6	58
17	M	1994	7	� F508-� F508	23	125	60	85	13	II	80	34	2,6	123
18	M	1986	15,5	� F508-� F508	43	159,5	83	78	20	III	65	40	1,7	89
19	F	1987	16	� F508-2184insA	54	162	85	112	20	0	48	32	1,3	75

Tableau 1. Caractéristiques des patients au moment de l'intervention.

F : féminin ; M : masculin

*Grand axe mesuré en échographie

**Splénomégalie importante cliniquement. Echographie perdue

***ND : Non déterminée

****Normal, mais chiffre exact perdu

Recul (ans)	État	Hémorragies digestives		HTP	Hyper splénisme	Spléno-mégalie	VEMS (%)	Insuffisance hépatique	Varices œsophagiennes			
		avant	après						avant	après	actuelles	
1	20	Vivante (31 a) ¹		(+ 5 a) ² sclérose	0	0	0	84	0	III	II	II
2	10	Décédé IR ⁴ (33 a) ¹	+	0	0	0	0	0	0	IV	I	II
3	8	Décédé IR (22 a) ^{1,3}		0	(+ 5 a) ²	(+ 5 a) ²	(+ 5 a) ²	0	0	II	I	II
4	16	Vivant (37 a) ¹		0	0	0	0	43	0	II	I	II
5	15	Vivant (23 a) ¹ TPH (+ 8 a)	+	0	(+ 6 a) ⁵	(+ 6 a) ²	(+ 6 a) ²	0	(+ 6 a) ²	II	I	IV (+ 6 a) ²
6	8	Décédé IR (16 a) ^{1,5}		0	(+ 1 a) ²	(+ 1 a) ²	0	0	0	II	II	II
7	3	Décédé IR (22 a) ³		0	0	0	0	0	(+ 2 a) ²	II	II	II
8	12	Vivant (22 a) ¹		0	0	0	0	55	0	II	I	II
9	9	Vivant (18 a) ¹	+	5 a ligature	0	0	0	85	0	II	II	II
10	8	Vivant (31 a) ¹	+	0	0	0	0	72	0	II		
11	8	Vivante (31 a) ¹ TPH (+ 8 a)	+	0	0	0	0	(55) ⁴	(+ 5 a) ²	III	II	III
12	5	Vivant (22 a) ¹		0	0	0	0	77	0	II	I	II
13	5	Vivante (20 a) ¹ TH (+ 5 a)		0	(+ 1 a) ²	0	0	103	(+ 1 a) ²	II		0
14	5	Vivante (22 a) ¹		0	0	0	0	74	0	I		0
15	4	Vivante (20 a) ¹		0	0	0	0	77	0	II		II
16	4	Vivant (22 a) ¹		0	0	0	0	48	0	III	II	
17	3	Vivant (10 a) ¹ TH (+ 3 a) ²	+	(+ 3 a)	(+ 2 a) ²	0	0	67	(+ 2 a) ²	II		II
18	3	Vivant (19 a) ¹		0	0	0	0	0	0	III		
19	1	Vivante (18 a) ¹		0	0	0	0	74	0	0		

Tableau 2. Évolution et état actuel des patients (dernière évaluation).

HTP : hypertension portale (signes échographiques) ; IR : insuffisance respiratoire terminale ; TPH : transplantation pulmonaire et hépatique ; TH : transplantation hépatique.

1 Age lors de la dernière évaluation ou au moment du décès

2 Délai d'apparition après la splénectomie partielle (en années)

3 Décès en attente de transplantation pulmonaire et hépatique

4 Avant transplantation pulmonaire

5 Stabilisation après ligature de l'artère splénique 4 ans après la SP

que adapté de 2 semaines. Par incision de l'hypochondre gauche, transversale ou sous-costale, la rate est exposée et libérée à partir de son pôle inférieur en liant artères et veines le long du hile, en respectant uniquement les vaisseaux courts gastriques qui assurent la vascularisation du pôle supérieur. La section splénique est effectuée en territoire ischémique, à un centimètre de la zone vascularisée (bistouri électrique et digito-clasie, ligature des vaisseaux intraparenchymateux). Après vérification de l'hémostase, la paroi est fermée sur un drain au contact de la rate. L'utilisation d'un appareil de récupération « cell saver » (4) permet de diminuer les besoins transfusionnels per-opératoires.

Chez la première patiente (observation 1), la splénectomie partielle a été associée à une anastomose splénorénale.

Statistiques

Pour évaluer les conséquences de la splénectomie partielle et l'évolution dans le temps pour chaque variable (ALAT, ASAT, bilirubine totale, phosphatases, prothrombine, polynucléaires, thrombocytes, VEMS, et CVF), toutes les variables ont été étudiées avec un modèle de régression linéaire à effets mixtes après conversion logarithmique. Les effets de la chirurgie ont été analysés à court terme, à 6 mois post-opératoire (comparaison avant et après chirurgie) et à long terme (recul de 6 mois à 20 ans). Les variables étudiées ont été introduites successivement comme facteurs prédictifs. Ont été générées : la variable « avant/après » en prenant la valeur 1 pour les mesures avant opération et 0 pour les autres mesures (cette variable permet de tester l'effet « avant/après ») et la variable « temps » mesurant le délai écoulé à partir de la mesure avant opération : 0 pour la mesure avant opération, et la valeur du recul pour la mesure lors de la dernière évaluation. Un effet aléatoire a été introduit sur l'ordonnée à l'origine (valeur avant l'opération) afin de prendre en compte la varia-

bilité inter-individus. Les variables « temps » et « avant/après » ont été introduites avec un effet fixe dans le modèle.

Résultats

Intervention

La durée de l'intervention n'excède pas 3 heures, l'hospitalisation 10 jours. Il n'a été observé aucune complication per-opératoire. Le poids de tissu splénique réséqué a varié de 200 à 2200 g (moyenne 880). En post-opératoire, la rate résiduelle n'était plus palpable et mesurait de 8 à 13 cm à l'échographie.

Les complications post-opératoires précoces ont été ascite ou épanchement pleural transitoire (3 fois), éviction nécessitant une reprise chirurgicale (3 fois), exacerbation de la bronchite (2 fois), syndrome fébrile post-opératoire lié à un hémato-me sous-capsulaire de la rate de résolution spontanée (3 fois). Un patient a fait une éventration secondaire.

Évolution (tableau 2)

Le recul oscille entre 1 et 20 ans (moyenne 7,7 ; médiane 8). Dans tous les cas où elle existait, la gêne fonctionnelle avec douleurs ou pesanteur abdominale a disparu après l'intervention.

Il n'a été observé aucun signe d'encéphalopathie porto-cave par hyperammoniémie hormis dans l'observation 1 où les manifestations ont totalement disparu après fermeture de l'anastomose splénorénale (4 ans après la SP).

Quatre patients (observations 2, 3, 6 et 7) sont décédés d'insuffisance respiratoire terminale 10, 8, 8 et 3 ans après la SP (aux âges respectifs de 33, 22, 16 et 22 ans).

Paramètres	Court terme Evolution avant-après (%) moyenne [min ; max]	Long terme Evolution annuelle après 6 mois (%) ¹ moyenne [min ; max]
ALAT	-21,4 [-61,6 ; 18,8]	-5,0 [-9,6 ; -0,4]*
ASAT	-9,2 [-44,6 ; 26,3]	-4,1 [-8,2 ; -0,08]*
Bilirubine totale	-38,8 [-79,7 ; 2,2]	2,3 [-3,6 ; 8,1]
Prothrombine (%)	13,8 [5,5 ; 22,1]*	0,6 [-0,4 ; 1,6]
Polynucléaires	72,2 [40,1 ; 104]*	2,7 [-0,9 ; 6,3]
Thrombocytes	121 [96 ; 145]*	1,2 [-1,6 ; 4,0]
Phosphatases Alcalines	10,8 [-12,1 ; 33,9]	-5,5 [-8,2 ; -2,8]*
VEMS	-10,7 [-26,0 ; 4,7]	-3,0 [-4,8 ; -1,2]*
CVF	-10,7 [-21,6 ; 0,3]	-1,4 [-2,7 ; -0,2]*

Tableau 3. Évolutions dans le temps des paramètres biologiques, du VEMS et de la CVF exprimées en pourcentage de changement (intervalle de confiance de 95%).

*statistiquement significatif (p<0.05)

1. Ce coefficient est le % d'évolution de chaque paramètre par année entre 6 mois et 20 ans.

Quinze patients sont toujours en vie. Chez 4 d'entre eux, l'évolution de l'atteinte hépatique a nécessité des mesures complémentaires. Le patient 5 a bénéficié d'une transplantation hépatique et bipulmonaire 8 ans après la SP, du fait de la dégradation de l'état respiratoire et de la réapparition 5 ans après l'intervention chirurgicale de signes d'HTP avec varices œsophagiennes évolutives malgré des scléroses endoscopiques itératives. La patiente 11 a été transplantée (foie et poumons) 8 ans après la SP (dégradation de l'état respiratoire, apparition de signes d'insuffisance hépatique sans récurrence de l'HTP). Chez la patiente 13, les signes d'HTP n'ont pas régressé et la rétraction fibreuse du foie s'est confirmée avec apparition de signes d'insuffisance hépatocellulaire ; la patiente a été greffée au bout de 5 ans. Enfin, chez le patient 17, la réapparition des signes d'HTP (une hématomérose traitée par sclérose endoscopique) dès la deuxième année après la SP et l'installation de l'insuffisance hépatique au cours de la troisième année ont justifié une transplantation hépatique isolée en fin de troisième année.

Avec un recul de 1 à 20 ans, la SP a permis la stabilisation ou la régression des signes d'HTP et la disparition des signes d'hypersplénisme chez 11 patients (observations 1, 4, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 19). Dans les observations 1 et 9 (après prise intempestive d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour le patient 1), une hémorragie par rupture de varices persistantes a nécessité une sclérose ou ligature endoscopique 5 ans après la splénectomie ; il n'y a pas eu de récurrence hémorragique 15 et 4 ans après ce geste local isolé.

L'échographie-doppler a pu identifier de façon formelle des anastomoses porto-systémiques chez les 5 patients évalués : anastomoses péri-spléniques entre rate et diaphragme (patients 9, 10 et 14) et/ou anastomoses spléno-rénales (patients 10 et 16).

Les varices œsophagiennes (tableau 2)

En post-opératoire immédiat, les varices œsophagiennes sont restées stables (2 fois sur 12) ou ont régressé (10 fois sur 12). À distance, l'aspect endoscopique était meilleur qu'en pré-opératoire chez 4 patients (sur les 15 contrôlés), il était stable chez 10, détérioré chez 1. Dans 4 des 11 cas où la comparaison est possible, l'aspect à distance était stable par rapport à la période post-opératoire, mais s'était dégradé dans les autres.

Globalement 2 seulement (observations 9 et 17) des 6 patients (observations 2, 5, 9, 10, 11 et 17) ayant présenté une hémorragie digestive avant la SP ont saigné de nouveau après l'intervention. L'hémorragie est restée isolée dans l'observation 9.

Fonction hépatique et hypersplénisme (tableau 3)

L'intervention n'a pas modifié les données de l'échographie hépatique.

Les enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) subissent une diminution significative à long terme. La bilirubine totale diminue en post-opératoire puis reste stable, sans différence significative. Le taux de prothrombine a augmenté significativement

après SP et s'est maintenu durablement au dessus des valeurs préopératoires. La neutropénie, inférieure à 4 G/l chez 10 patients avant l'intervention s'est normalisée après chirurgie. Dans tous les cas sauf un (patiente 13) le taux de plaquettes s'est normalisé rapidement après l'intervention et s'est maintenu à distance. Les concentrations plasmatiques des phosphatases alcalines, stables après l'intervention chirurgicale ont diminué de façon significative à distance. Les concentrations d'albumine plasmatique n'ont pas été significativement modifiées.

État bronchopulmonaire (tableau 3)

Aucune complication respiratoire post-opératoire immédiate sérieuse n'a été notée (petite exacerbation de la bronchite chez 2 patients). Les VEMS et les CVF pré- et post-opératoires n'étaient pas significativement différents. À distance, la SP n'a pas d'influence sur l'évolution de l'atteinte bronchopulmonaire. Quatre décès ont été imputables à l'atteinte broncho-pulmonaire ; 2 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire ; pour les patients restants, la décroissance annuelle significative du VEMS et de la CVF a été conforme aux valeurs généralement observées (6).

Discussion

Le traitement des complications de l'HTP dans la mucoviscidose n'est pas consensuel (7, 8) et différentes techniques chirurgicales sont envisageables (après éventuelle tentative de traitement médical par bêta bloquants) :

- la sclérose endoscopique (9) et la ligature des varices (10) sont fréquemment utilisées, mais les récurrences hémorragiques sont fréquentes ; aucune des deux techniques ne modifie l'hypersplénisme et la splénomégalie ;
- les dérivations porto-caves chirurgicales exposent à des complications (encéphalopathie porto-cave, thrombose de l'anastomose) [11], même si certaines équipes rapportent de bons résultats chez des patients ne présentant pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire, au prix d'un régime alimentaire pauvre en protéides (1 g/kg/j) [7], régime en contradiction avec les recommandations nutritionnelles préconisées dans la mucoviscidose ;
- les shunts porto-systémiques intrahépatiques par voie transjugulaire (TIPS pour *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) exposeront à un moindre risque d'encéphalopathie ; l'expérience pédiatrique reste limitée ; les sténoses du stent sont fréquentes (12, 13) ;
- l'embolisation partielle diminue la circulation splénique de 60 à 70 % et ainsi le volume de la rate et l'hypersplénisme (14, 15) sans altération des fonctions hépatiques, mais les complications sont fréquentes avec fièvre et douleurs abdominales importantes ;
- la transplantation hépatique est la seule possibilité de traitement « curatif » de l'atteinte hépatique. Pour certains l'indication peut être précoce, dès la première hémorragie digestive ou dès qu'il existe une HTP avec varices exposant à un risque hémorragique important, même en l'absence

d'insuffisance hépatocellulaire (16). Pour d'autres, en revanche, il faut attendre la survenue d'une insuffisance hépatique significative (17, 18). Chez les patients dont l'atteinte respiratoire est modérée, la transplantation hépatique isolée donne de bons résultats. La survie à 1 an est comprise entre 75 et 80 %. Les contraintes thérapeutiques sont relativement lourdes, avec leur lot de complications à moyen ou long terme. Les risques d'exacerbation de l'infection bronchopulmonaire du fait de l'immunosuppression se sont avérés plus théoriques que réels, mais ne sont pas totalement exclus (19).

Pour les patients dont les atteintes hépatiques et pulmonaires sont avancées, les transplantations combinées foie-poumons offrent des perspectives avec des résultats encourageants (17).

Les mécanismes de l'atteinte hépatobiliaire de la mucoviscidose restent incertains. La théorie obstructive (production d'une bile épaisse du fait de l'absence de protéine CFTR fonctionnelle [*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*] au pôle apical des cellules de l'épithélium des canaux biliaires) conduisant à la cirrhose biliaire multifocale ne peut tout expliquer, pas plus que l'excès des acides biliaires glycoconjugués cytotoxiques capables d'induire inflammation et fibrose péri-portale (sécrétion de cytokines TGF β) [20, 21]. Inconstante, non directement liée au génotype CFTR, elle dépend probablement de gènes modificateurs (22). D'apparition précoce, son évolution est largement imprévisible (2). Elle peut rester indéfiniment latente, se résumant à quelques anomalies biologiques, évoluer vers la cirrhose où l'hypertension portale est souvent dissociée de l'insuffisance hépatocellulaire qu'elle précède de plusieurs années. La splénomégalie est toujours particulièrement importante. Le bénéfice à long terme de l'acide ursodésoxycholique, qui améliore rapidement le profil biologique, n'est pas encore établi (23, 24).

En l'absence d'insuffisance hépatique avérée, indication de la transplantation, les risques liés à l'HTP et à l'hypersplénisme nous paraissent justifier des mesures symptomatiques. La SP permet de réduire la pression portale et le risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes, de corriger l'hypersplénisme tout en conservant un moignon splénique fonctionnel. Cet objectif a été atteint chez 15 de nos 19 patients, même si 4 sont décédés tardivement de complications respiratoires.

L'intervention a été un échec chez 4 patients qui ont été greffés sans que la SP ne soit un obstacle chirurgical. Le gain de temps avant ce geste a été de 8, 8, 5 et 3 ans.

La SP est une technique chirurgicale relativement simple. Le temps opératoire et la durée de l'hospitalisation sont courts (4). L'intervention est bien tolérée et les risques de complication sont minimes. Les complications pariétales sont survenues au début de notre expérience sur des patients en mauvais état nutritionnel au moment de l'opération. Dans notre série, la SP n'a pas d'incidence défavorable sur la fonction respiratoire.

Certains auteurs préconisent la splénectomie totale isolée (25) ou associée à un shunt (26) pour améliorer la fonction respiratoire et l'état nutritionnel. Ces effets seraient dus à la diminution de la pression abdominale, mais le geste ne nous semble pas logique en raison du risque infectieux, qui n'existe pas chez nos patients pour lesquels il n'y a eu aucune recrudescence septique. Corrigeant l'hypersplénisme et préservant les rapports anatomiques et vasculaires de l'axe hépatosplénique, la SP n'est pas un obstacle à une éventuelle transplantation hépatique ultérieure.

Avec la disparition des symptômes (pesanteur et douleurs abdominales) liés au volume parfois monstrueux de la rate, elle améliore immédiatement la qualité de vie des patients. Le risque hypothétique de rupture ne nous semble pas devoir être pris en compte dans l'indication.

L'action de la SP sur l'hypertension portale est explicable. Dans un modèle expérimental sur des rats chez qui l'on a in-

duit une HTP par sténose de la veine porte, Tröbs (27) a mis en évidence après SP et transposition de la rate résiduelle dans un muscle de la paroi abdominale le développement de shunts porto-systémiques entre le muscle et le moignon splénique. La redistribution vasculaire réduit le débit sanguin splanchnique et la pression portale sans diminuer la perfusion hépatique. Comme nous, Kheradpir (28) a observé le développement rapide d'une circulation collatérale après SP chez une enfant de 11 ans opérée pour HTP. Il ne nous semble pas nécessaire de fixer la rate au muscle, les adhérences spontanées étant suffisantes pour le développement d'anastomoses porto-caves.

L'amélioration des fonctions hépatiques est d'interprétation plus difficile. En l'absence de cas contrôlés, notre série ne permet pas d'évaluer les répercussions de la SP sur l'évolution de l'atteinte hépatique et le processus cirrhogène. Les aspects échographiques hépatiques ne sont pas modifiés, mais on note une amélioration significative et durable des taux de prothrombine, ALAT, ASAT et des phosphatases alcalines. Quatre patients seulement ont évolué vers l'insuffisance hépatocellulaire. Les autres sont stables à cet égard avec un long recul.

L'expression de TNF α en cas d'agression hépatique permet d'initier la réaction inflammatoire et le processus de réparation, probablement par stimulation de gènes impliqués dans la mitogénèse (29). Dans un modèle de rats cirrhotiques à la diméthylnitrosamine, Murata (30) a montré que la splénectomie partielle par embolisation stimulait la régénération hépatique en maintenant la production de TNF α par les cellules de Küpffer. L'auteur conclut qu'au cours de la cirrhose, la rate exerce un rétrocontrôle négatif sur l'expression des gènes du TNF α par les cellules de Küpffer, processus qui serait inhibé par la splénectomie partielle. Dans le même modèle, il a observé une diminution de l'expression hépatique de TGF β , expression dont le niveau est positivement corrélé au degré de fibrose hépatique (31). Plus récemment, le même auteur (32) a montré dans une étude clinique chez des patients cirrhotiques (alcool ou hépatite), que la splénectomie est susceptible d'améliorer la régénération et les fonctions hépatiques dans l'attente d'une transplantation.

Conclusion

Nos résultats montrent que la splénectomie partielle, avec un recul dépassant 20 ans, est une technique fiable, bien tolérée, n'ayant pas de mortalité ni de morbidité propre. Dans la totalité des cas, elle corrige l'hypersplénisme et résout les problèmes liés à la taille de la splénomégalie. Plus de 2 fois sur 3, elle améliore ou stabilise l'HTP, les varices œsophagiennes et la fonction hépatique de façon durable. Des publications récentes donnent un début d'explication à ces résultats. Elle n'obère en rien la possibilité de transplantation hépatique ultérieure si cela s'avère nécessaire. Elle constitue donc une option thérapeutique dans la prise en charge de l'HTP de la mucoviscidose chez les patients dont la fonction hépatique est relativement conservée. Elle permet d'éviter ou de retarder l'indication de transplantation hépatique et ses contraintes.

Questions

Y Chapuis : Vous nous avez montré une opacification d'un moignon splénique et de son réseau veineux collatéral par ponction directe. Cette image est l'occasion pour moi de rappeler que l'initiateur de cette technique d'opacification splénoportale, qui a été pendant 20 ans une innovation considérable, a été Lucien Léger à la suite des tentatives expérimentales d'Abbéatici et Campi. Voici maintenant ma question :

peut-on envisager de réaliser par voie vidéo-endoscopique la splénectomie partielle telle que vous l'avez présentée ?

Réponse : Il me semble difficile de réaliser une telle intervention sous cœlioscopie, car il y a une hypertension portale et les vaisseaux spléniques, en particulier les veines, sont très dilatés et fragiles. La dissection est difficile et la moindre hémorragie est difficile à contrôler. Je pense que Ph Montupet, qui connaît très bien cette chirurgie, pourrait nous donner un avis éclairé.

Ph Montupet : 1. Quant à la réalisation possible d'une splénectomie partielle sous cœlioscopie, ne faut-il pas souligner le risque qu'il y aurait à devoir, par incident per-opératoire, totaliser la splénectomie chez ce type de malade ? 2. D'où vient le choix délibéré de conserver le pôle supérieur, plutôt que le pôle inférieur, comme nous avons l'habitude de le faire dans les indications pour les splénectomies à Bicêtre ?

Réponse : Tout à fait, la réalisation d'une splénectomie totale ferait certainement courir un risque à ces patients, chez lesquels la « rate restante » est fonctionnelle, ainsi que cela est confirmé par la scintigraphie dont je n'ai pas parlé. Quant au choix du pôle splénique à conserver, je pense que cela est une question d'habitude du chirurgien. J'ai eu l'occasion de rencontrer à Saint Pétersbourg un chirurgien qui traitait des cirrhoses alcooliques avec hypertension portale en faisant une splénectomie « médiane » en conservant les deux pôles...

J Baulieux : L'originalité de la série de D Louis est tout à fait intéressante. A l'appui de son travail, je dois vous dire qu'avec Ph Berard, nous avons, à Lyon, l'expérience de quelques cas de transposition splénique intra-thoracique avec avivement de la capsule splénique et de la plaie viscérale, pour des cas de thrombose portale diffuse, où aucune veine de dérivation (fût-elle « de fortune ») n'est réalisable. On a pu constater, grâce à l'imagerie moderne, le développement de réseaux de dérivation porto-systémiques efficaces et permettant l'affaissement des varices œsophagiennes.

B Launois : 1. Les facteurs de coagulation après splénectomie s'améliorent souvent par le biais du facteur V, comme cela avait été décrit par Caroli dans le Journal des Maladies du Foie. 2. Probablement, c'est vraisemblablement par le biais d'une splénectomie partielle s'il n'y a pas de thrombose porte. 3. Sur le plan théorique, la thrombopoïétine est fabriquée par le foie. On connaît l'augmentation des plaquettes grâce à la splénectomie mais qui est dangereuse par le risque de thrombose portale même sans hypertension portale. Or ces malades peuvent être candidats à la transplantation hépatique qui supprimerait l'hypertension portale et ferait remonter les plaquettes par le biais de la thrombopoïétine.

Réponse : 1. L'amélioration de la coagulation, ainsi qu'en témoigne dans ma série la normalisation à long terme du taux de prothrombine, est liée, d'après les travaux de Murata, à l'amélioration globale des fonctions hépatiques. J'avoue ne pas avoir contrôlé le facteur V de façon spécifique. 2. La splénectomie partielle préserve du risque de thrombose porte, ainsi que l'a montré Trobs dans son travail, en maintenant un débit portal suffisant, ce qui préserve de l'encéphalopathie et autorise par la suite la transplantation hépatique si elle devient nécessaire. 3. Les plaquettes sont normalisées à long terme, après une augmentation transitoire qui peut durer jusqu'à six mois chez certains patients.

Remerciements

Nous voulons remercier Alvine Bissery et René Ecochard, service de Bio-Statistiques des Hospices Civils de Lyon pour l'analyse statistique, Jean-Pierre Chazalotte, Jean Feigelson, Isabelle Durieu, Jean Navarro, Gérard Lenoir et Olga Simenova pour nous avoir confié leurs patients.

Références

- Colombo C, Russo MC, Zazzaron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S49-55.
- Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis-therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993;68(5):653-7.
- Louis D, Chazalotte JP. Cystic fibrosis and portal hypertension interest of partial splenectomy. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3(1):22-4.
- Louis D, Pham Duc M-L, Reix P, Chazalotte J.P, Durieux I, Feigelson J, Bellon G. Partial Splenectomy for Portal Hypertension, in *Cystic Fibrosis Related Liver Disease. Pediatric Pulmonology* 2007;42: 1173-80.
- Alagille D. Les cirrhoses de l'enfant vues sous l'angle de l'hypertension portale. *Rev Fr Gastroenterol* 1981;165:29-36.
- Bellis G, Cazes MH, Le Roux E, Parant A, Rault G, Ravilly S. Observatoire National de la Mucoviscidose- Bilan des données 2004. *Vaincre la Mucoviscidose et Ined* 2006; Paris.
- Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, Laselve H, Bernard O. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31(1):77-83.
- Schuster SR, Shwachman H, Toyama WM, Rubino A, Taik-Khaw K. The management of portal hypertension in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1977;12(2):201-6.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 Suppl 1:S1-13.
- Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Singh J, Rehman BU, Din Z. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36(3):666-72.
- Bernard O, Alvarez F, Brunelle F, Hadchouel P, Alagille D. Portal hypertension in children. *Clin Gastroenterol* 1985;14(1):33-55.
- Heyman MB, LaBerge JM. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(3):240-9.
- Pozler O, Krajina A, Vanicek H, Hulek P, Zizka J, Michl A, Elias P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in five children with cystic fibrosis: long-term results. *Hepatogastroenterology* 2003;50(52):1111-4.
- Petersons A, Volrats O, Bernsteins A. The first experience with non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(5):299-303.
- Kumpe DA, Rumack CM, Pretorius DH, Stoecker TJ, Stellin GP. Partial splenic embolization in children with hypersplenism. *Radiology* 1985;155(2):357-62.
- Noble-Jamieson G, Barnes ND. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;129(2):314.
- Couetil JP, Soubrane O, Houssin DP, et al. Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children. *Transpl Int* 1997;10(1):33-9.
- Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(2):208-213.
- Molmenti E, Nagata D, Roden J, et al. Pediatric liver transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1738.
- Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993;105(6):1857-64.
- Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72(4):281-4.
- Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, et al. Modulation of disease severity in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet* 1996;12(3):280-7.
- Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990;31(8):918-21.
- Merli M, Bertasi S, Servi R, et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):198-203.
- Linnane B, Oliver MR, Robinson PJ. Does splenectomy in cystic fibrosis related liver disease improve lung function and nutritional

- status? A case series. *Arch Dis Child* 2006;91(9):771-3.
26. Robberecht E, Van Biervliet S, Vanrentergem K, Kerremans I. Outcome of total splenectomy with portosystemic shunt for massive splenomegaly and variceal bleeding in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 2006;41:1561-5.
 27. Trobs RB, Bennek J. Partial splenectomy, transposition of the spleen to the abdominal wall or splenohepatoplasty in portal hypertensive rats. Effects on portal venous pressure and homeostasis-microscopical appearance of the transposed spleen. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(3):155-62.
 28. Kheradpir MH. Partial splenectomy and partial splenic attachment for the treatment of portal hypertension. *Z Kinderchir* 1990;45(2):98-9.
 29. Bruccoleri A, Gallucci R, Germolec DR, et al. Induction of early-immature genes by tumor necrosis factor alpha contribute to liver repair following chemical-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 1997;25(1):133-41.
 30. Murata K, Shiraki K, Sugimoto K, Takase K, Nakano T, Furusaka A, Tameda Y. Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)-alpha following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepatogastroenterology* 2001;48(40):1022-7.
 31. Lacaille F. Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. *mt pédiatrie* 2005;3:204-10.
 32. Murata K, Ito K, Yoneda K, Shiraki K, Sukarai H, Ito M. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2008;55(85):1407-11.