

Anticoagulants
chez les malades atteints de cirrhose
ou autres types d'hypertension portale

Dominique-Charles Valla

Anticoagulants et Hypertension Portale

- Syndrome de Budd-Chiari
 - Thrombose de la veine porte
 - Bloc intrahépatique non cirrhotique
 - Cirrhose
-

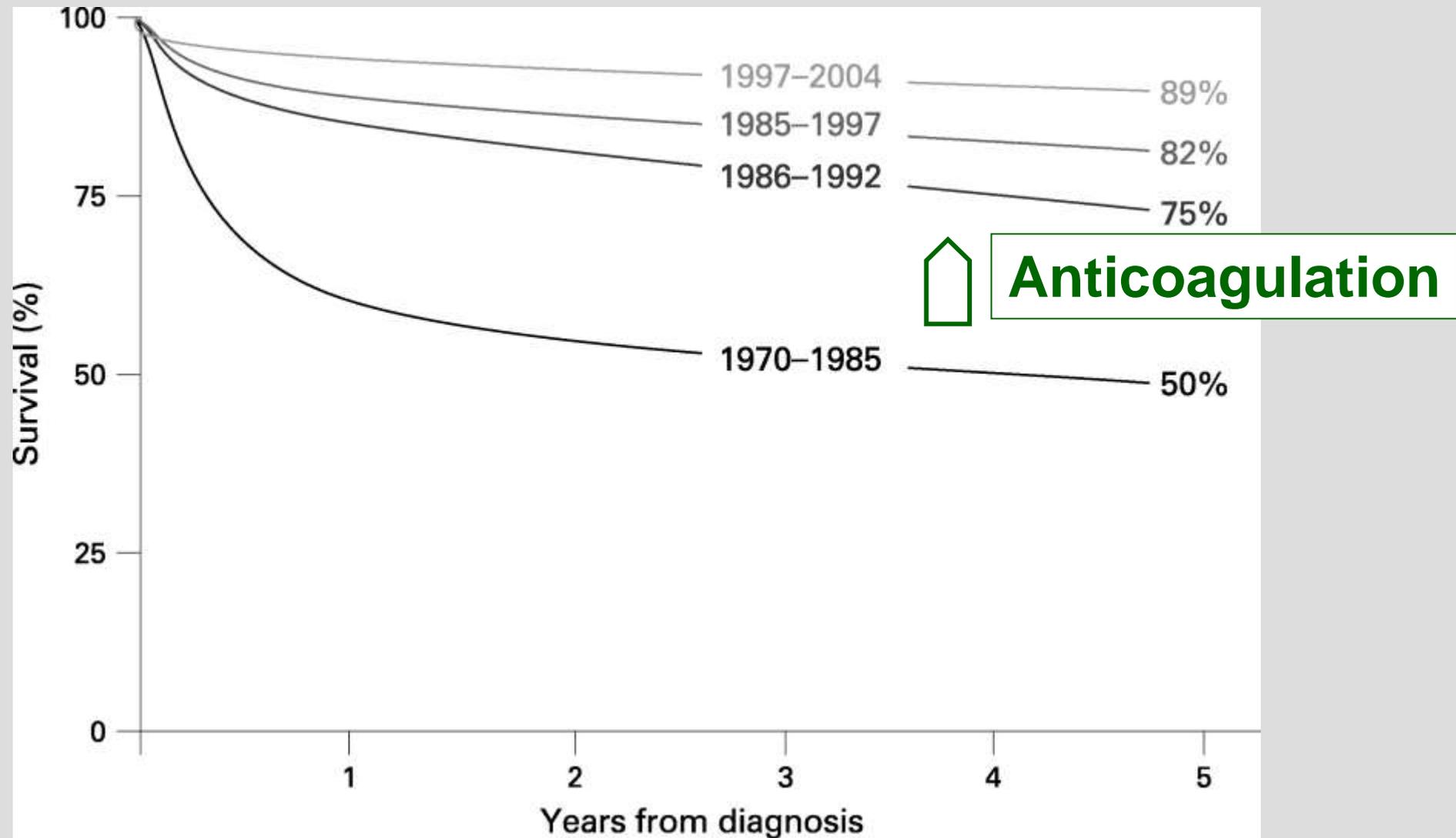
Facteurs de risques de thrombose veineuse

Thromboses veineuses splanchniques

	SBC	TVP
• Au moins un	84%	67%
• Multiples	46%	18%
• Facteur local	5%	21% *

* 38% d'entre eux avec facteur général

SBC – Amélioration de la survie

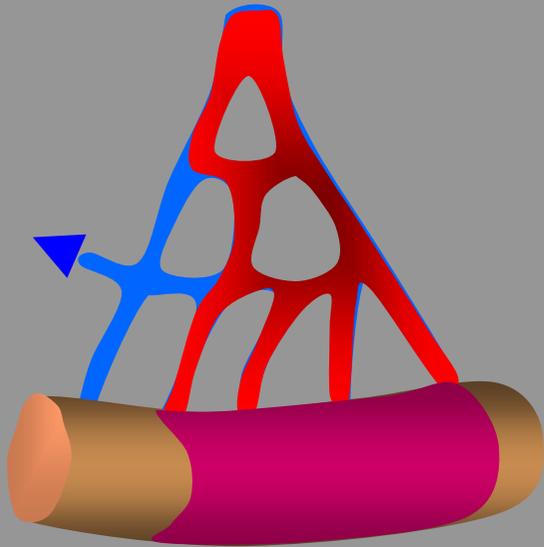


SBC - Saignement sous anticoagulant

	N		N Décès	
Anticoagulation prolongée	139	89%		
Saignement	24	17%	3	2%
Hypertension portale		14		2
Intracranien		3		1
Autre		7		0

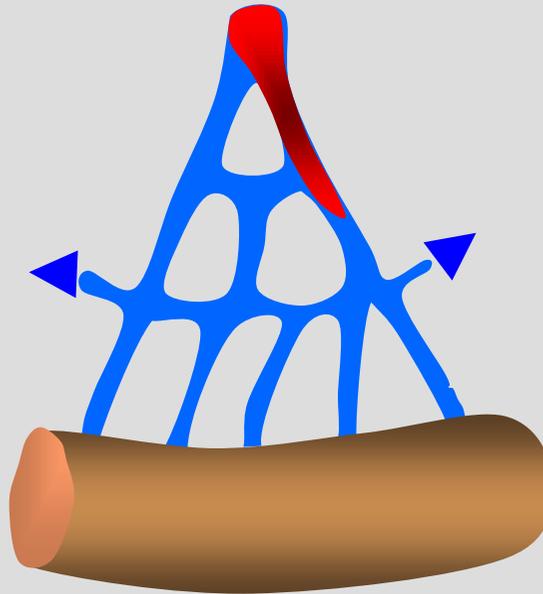
Thrombose Portale

Ischémie
intestinale



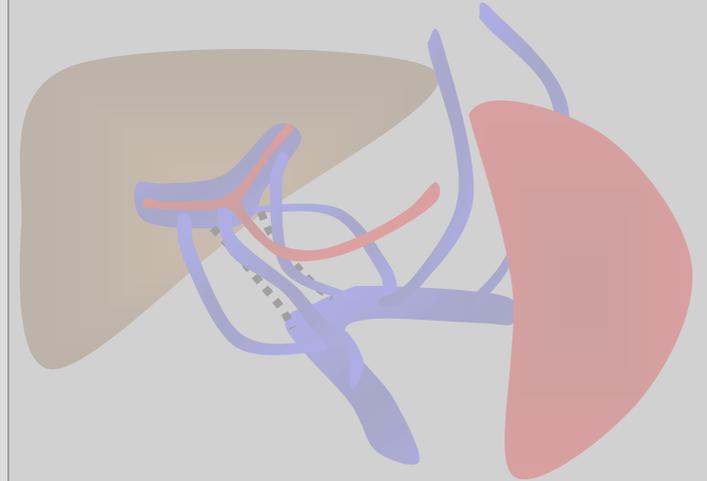
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



Douleur
SIRS

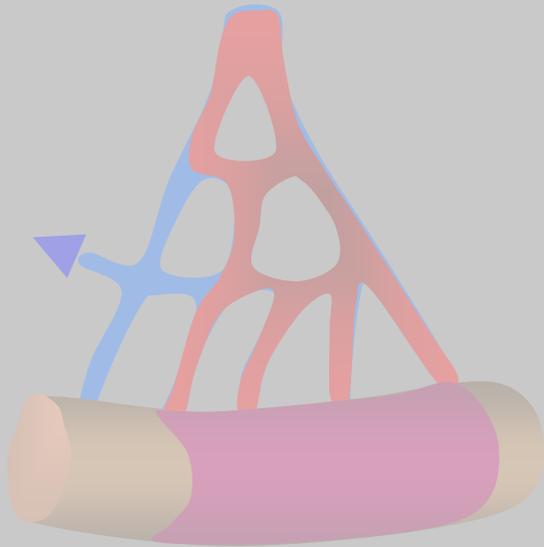
TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie

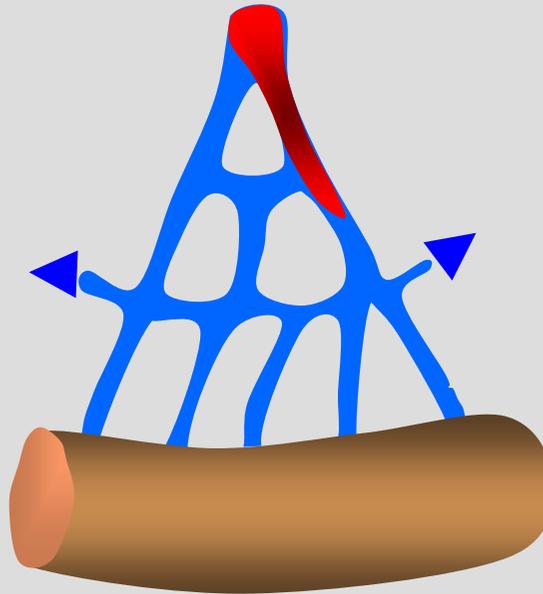
Thrombose Portale

Ischémie
intestinale



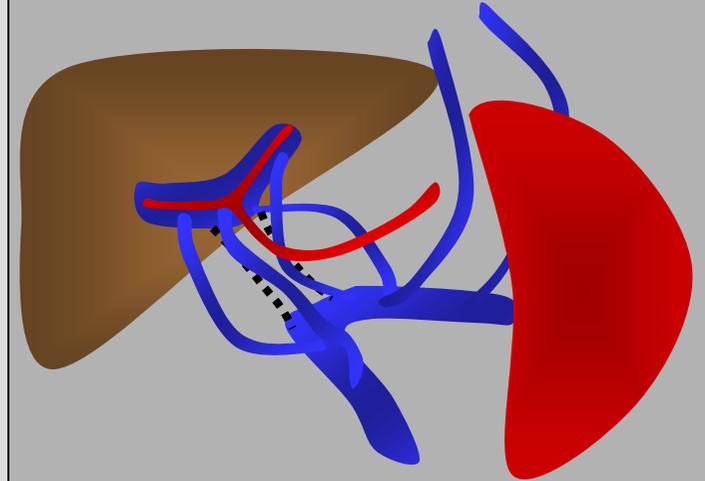
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



Douleur
SIRS

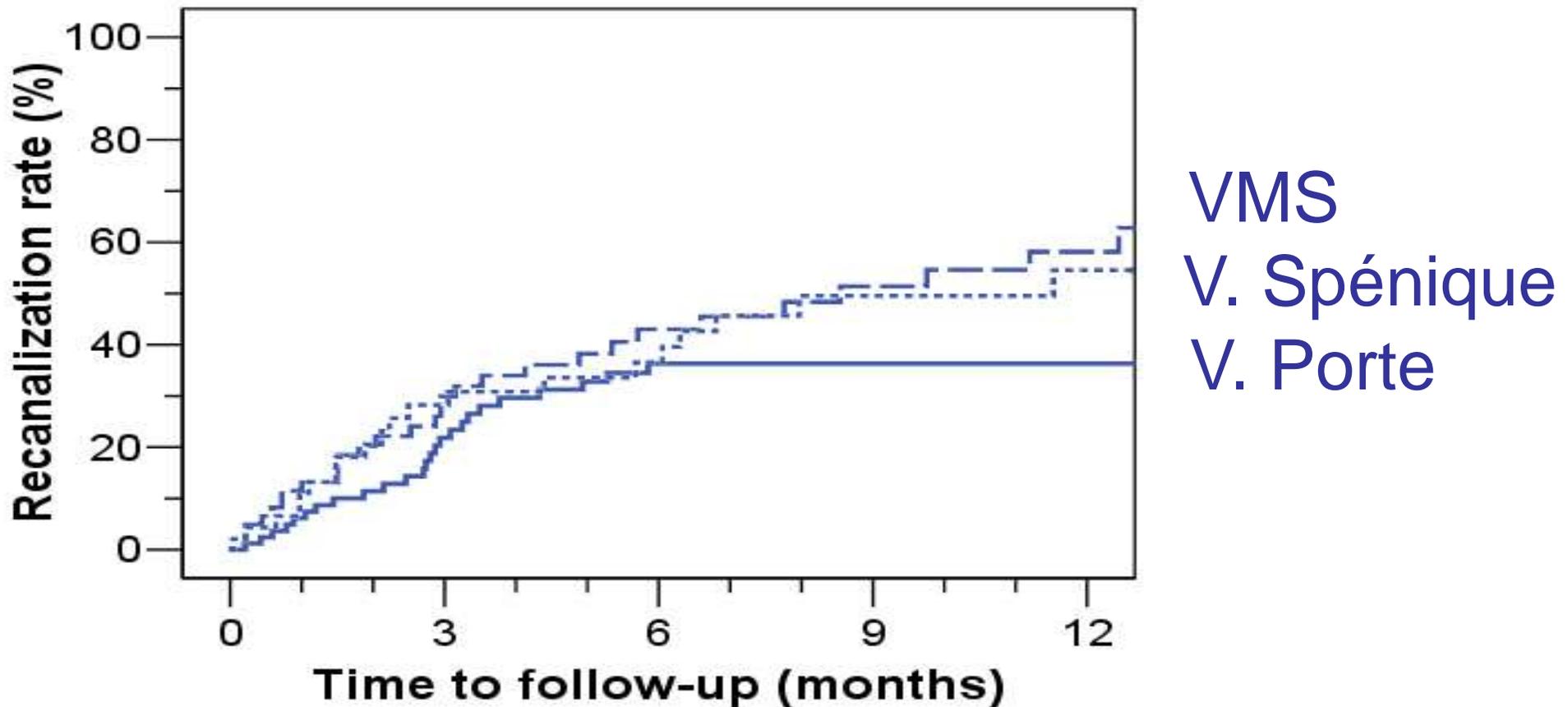
TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie

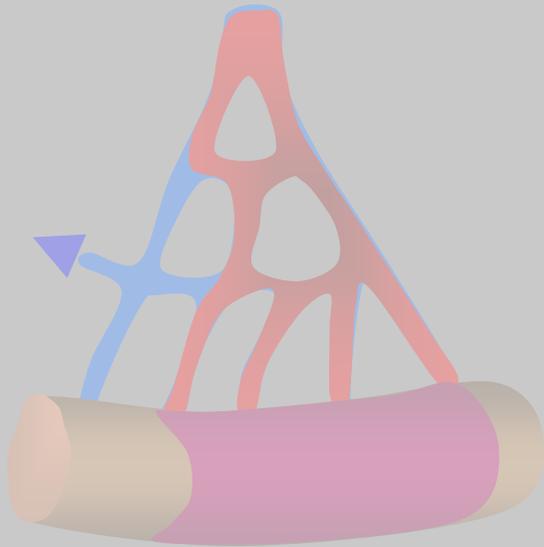
Thrombose portale aiguë

Cohorte EN-Vie : 95 patients\anticoagulants



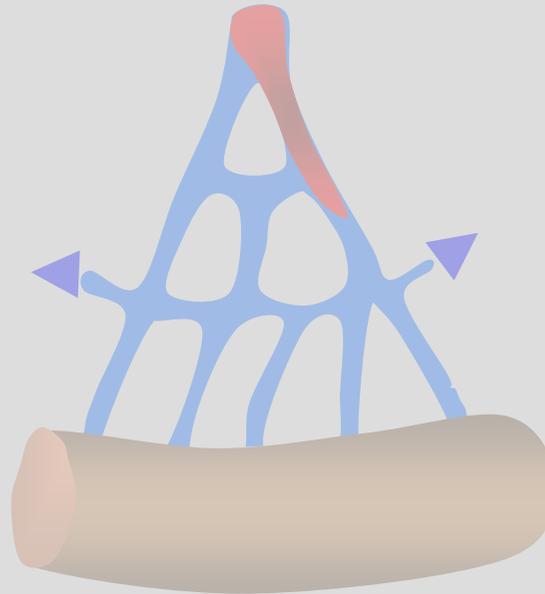
Thrombose Portale

Ischémie
intestinale



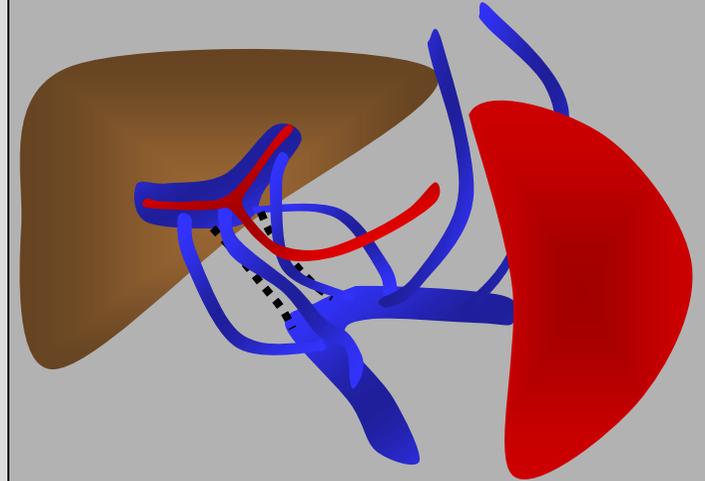
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



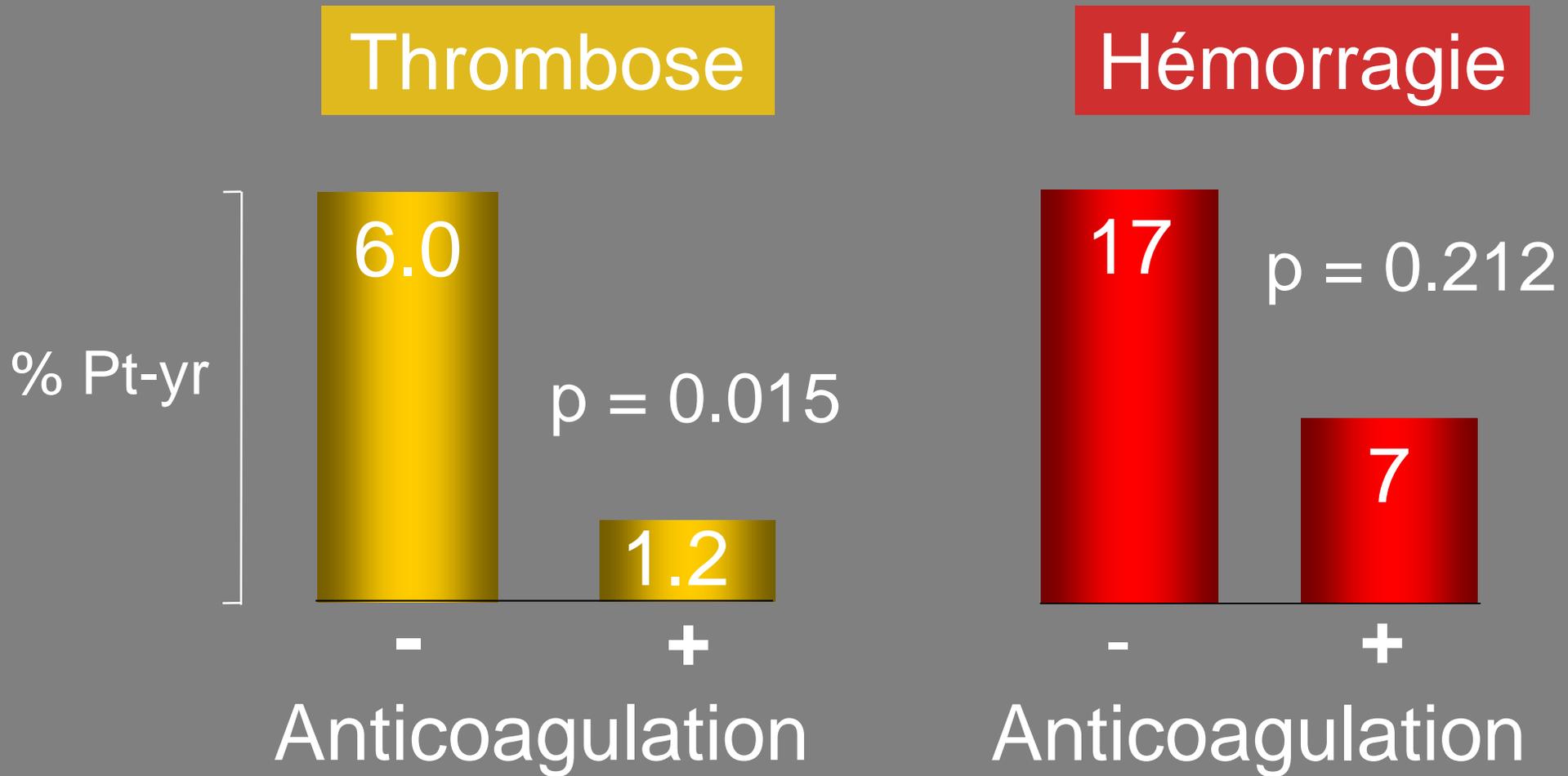
Douleur
SIRS

TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie

Thrombose Porte Chronique - Anticoagulation

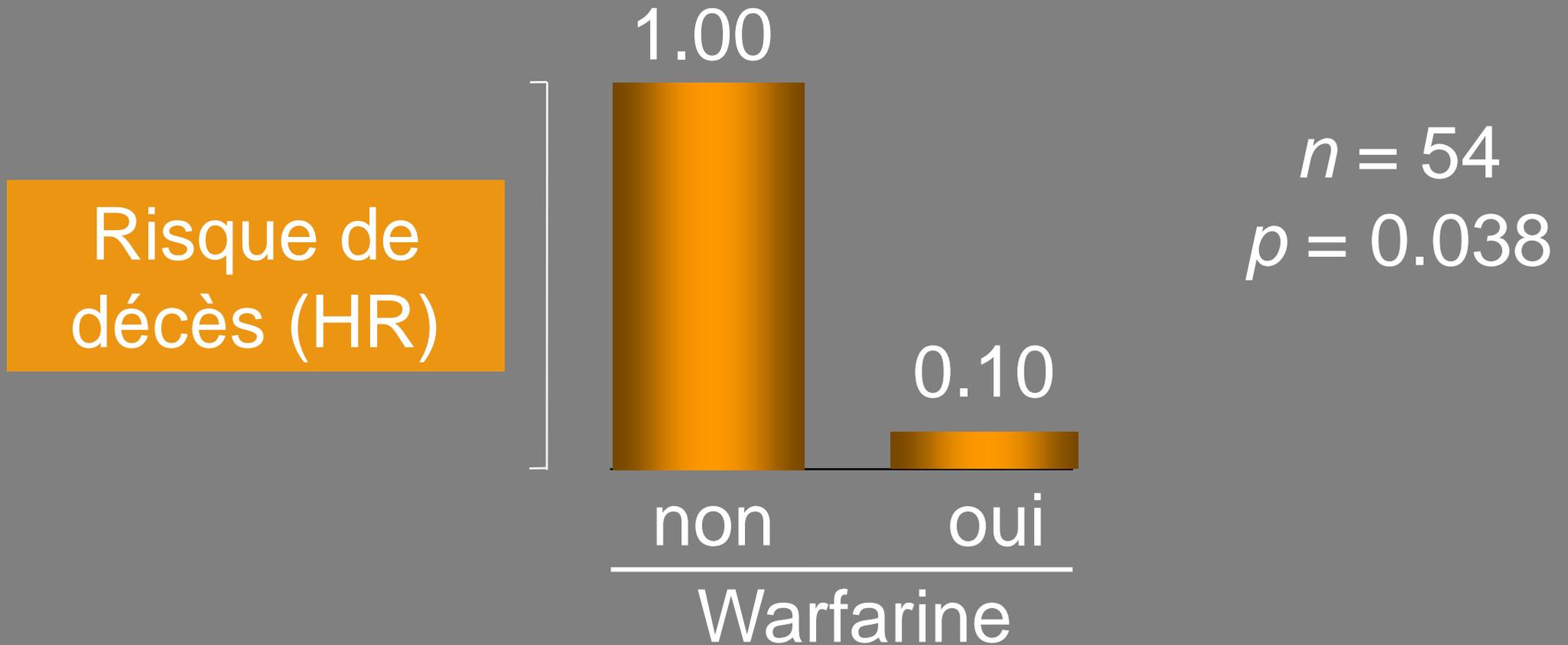


Thrombose porte chronique

Sévérité du saignement

	<u>Anticoagulation</u>		<i>p</i>
	Non	Oui	
Hémoglobine (g/dL)	8.0	7.9	NS
Durée de séjour (j)	9.6	14.0	NS
Transfusion (N unités)	4.3	2.9	NS

TVP chronique – Warfarine



Anticoagulants et Hypertension Portale

- Syndrome de Budd-Chiari
 - Thrombose de la veine porte
 - **Bloc intrahépatique non cirrhotique**
 - Cirrhose
-

Anticoagulants et Hypertension Portale Non-Cirrhotique

- Probablement utiles quand il y a un état prothrombotique fort
 - Sans excès de risque hémorragique par HTP
 - Risque d'hémorragie non lié à l'HTP
 - Rapport bénéfice/risque incertain en l'absence d'état prothrombotique fort
-

Anticoagulants et Hypertension Portale

- Syndrome de Budd-Chiari
 - Thrombose de la veine porte
 - Bloc intrahépatique non cirrhotique
 - **Cirrhose**
-

Cirrhose et Thrombose

Lorsque les plaquettes sont $> 50\ 000 /\mu\text{L}$:

- Coagulation normale, voire excessive
- Hémorragies dues à l'hypertension portale
- Risque de maladie thrombo-embolique accru

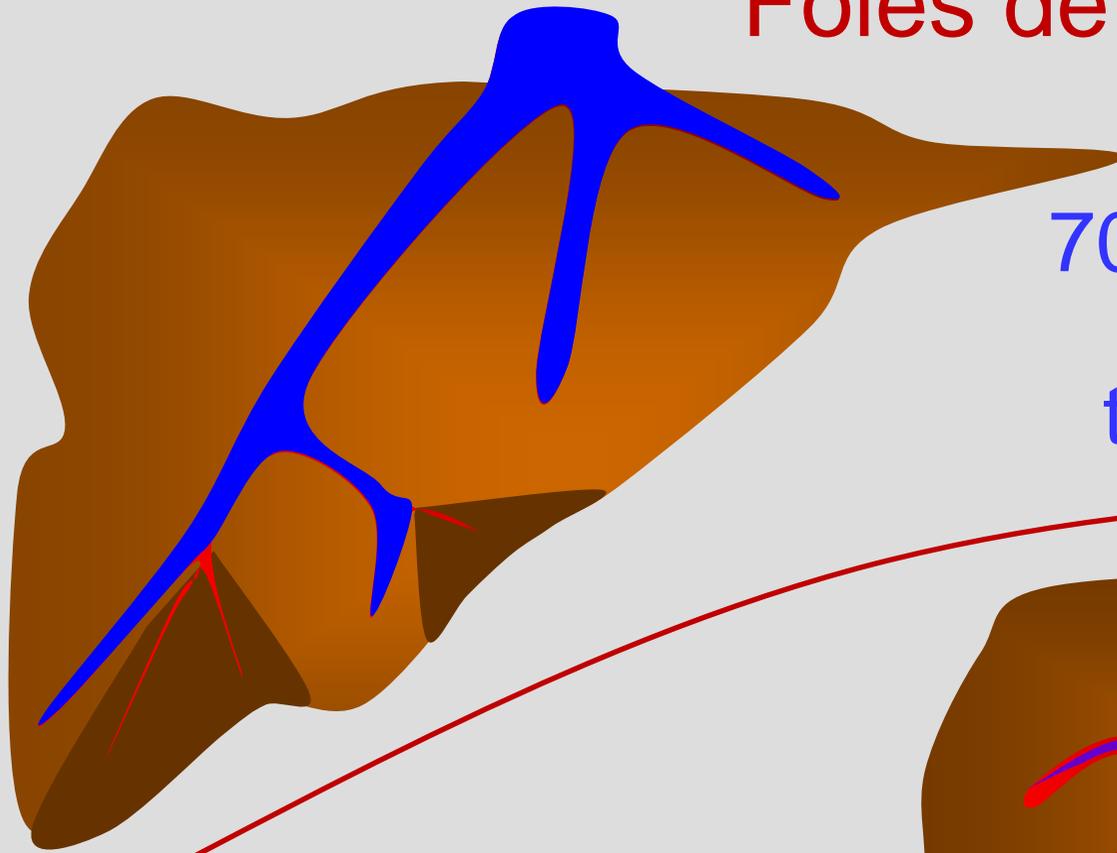
Cirrhose et Thrombose

- Hémostase primaire maintenue
 - Augmentation du facteur von Willebrand de haut PM
 - Augmentation du facteur VIII
- Coagulation maintenue
 - Diminution des facteurs I, II, V, VII, IX, X
 - Diminution des inhibiteurs PC, PS, AT
- Mauvais contrôle de l'activation de la coag.
 - Augmentation du facteur VIII
 - Diminution de la PC

Cirrhose et Thrombose Splanchnique

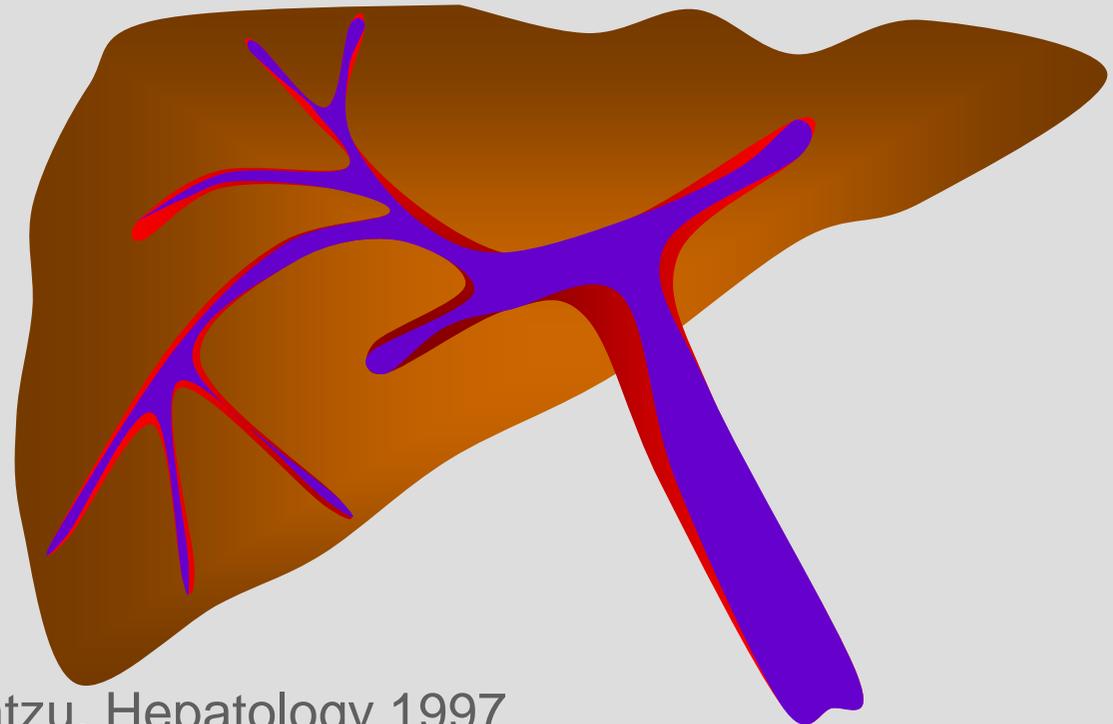
- Thrombose des veines intrahépatiques
 - Thrombose de la veine porte extrahépatique
-

Foies de Cirrhose Explantés



70% des veines
hépatiques
thrombosées

40% des veines porte
thrombosées



Thrombose de la veine porte extrahépatique au cours de la cirrhose



TVP partielle	TVP occlusive
---------------	---------------

10% (5 - 16)	
--------------	--

	3% (1-4)
--	----------

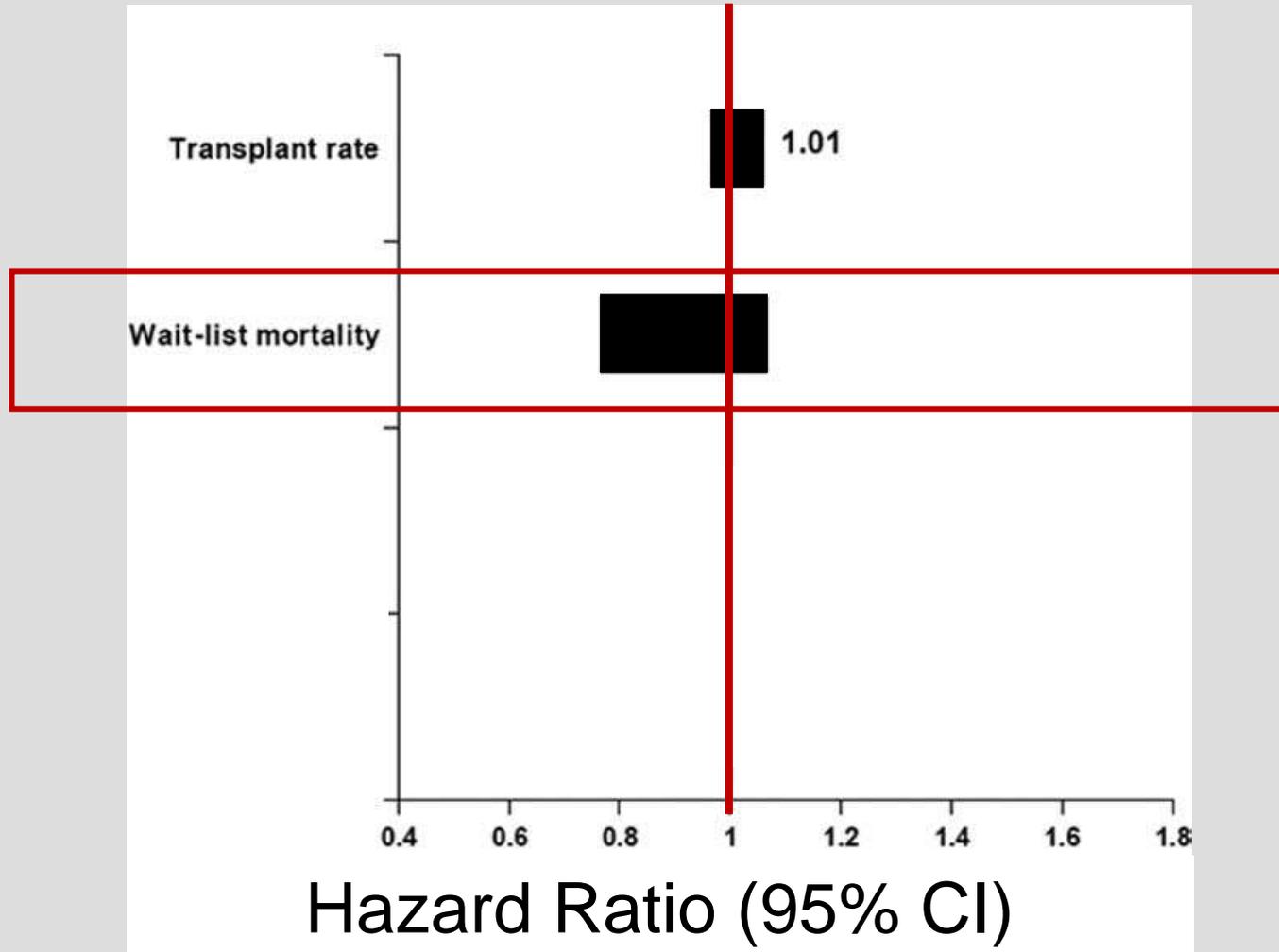
Régression spontanée

40%

Thrombose de la veine porte et cirrhose évoluée

- Petit foie
 - Hémorragie d'HTP
 - Echec de contrôle d'hémostase
 - Echec d'éradication des varices
 - Ascite
 - Encéphalopathie hépatique
-

Impact de la TVP avant TH



Englesbe. Liver Transplant 2010. SRTR 22,291 candidats inscrits. TVP occlusive 4.02%

Cirrhose
évoluée

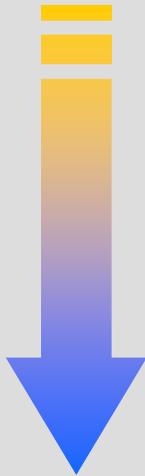


Thrombose de
la veine porte

Cirrhose



Etat
prothrombotique



Débit portal
diminué

Facteur indépendant
Vitesse de flux portal

Thrombose
portale



Cirrhose
évoluée



Thrombose de
la veine porte

Etude THROMBOCIR

- Dépistage du CHC (écho-Doppler /3 ou /6 mois)
- 898 patients, Child A, suivi médian 47 mois

Aggravation
N = 221

TVP
N = 101

Les deux
N = 43

- Données initiales, F.V & F.II Leiden
- TVP, vitesse du flux portal, aggravation

**Cirrhose
évoluée**



**Thrombose de
la veine porte**

Données associées à
la TVP

VO – *Initial*

Bilirubine – *Initial*

NON

Aggravation (avant TVP)

Flux portal (↓avant TVP)

Données associées à l'aggravation

Age – *Initial*

VO – *Initial*

Bilirubine – *Initial*

Créatinine – *Initial*

taux de Quick – *Initial*

TVP avant – *Dép. du tps.*

NON

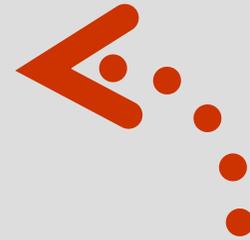
TVP < 6 mois – *Dép. du tps.*

Thrombose de la veine porte



Cirrhose évoluée

Cirrhose
évoluée

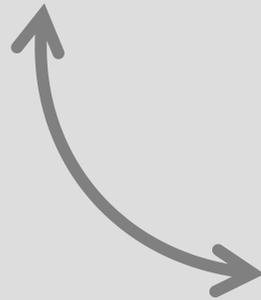


Thrombose de
la veine porte

**Cirrhose
évoluée**



**Thrombose de
la veine porte**



Cirrhose et Anticoagulants

- Maladie veineuse thromboembolique
 - Traitement
 - Prophylaxie
- Thrombose portale
 - Traitement
 - Prophylaxie

Anticoagulants et TVP dans la cirrhose

Auteur	N	Traitement	% Recanalisation Compl./Part./Nulle		
Francoz	19	HBPM → AVK	42	5	53
Amitrano	28	HBPM	75	8	17
Senzolo	33	HBPM	36	27	36
Seijo	55	HBPM → AVK	45	15	40

Francoz, Gut 2005. Amitrano, Clin Gastroenterol Hepatol 2010. Senzolo, Liver Int 2012.
Seijo Clin Gastroenterol Hepatol 2012

Anticoagulants et TVP dans la cirrhose

Auteur	N	Traitement	Mortalité par Anticoagulants
Francoz	19	HBPM → AVK	0%
Amitrano	28	HBPM	0%
Senzolo	33	HBPM	0%
Seijo	55	HBPM → AVK	0%

Francoz, Gut 2005. Amitrano, Clin Gastroenterol Hepatol 2010. Senzolo, Liver Int 2012.
Seijo Clin Gastroenterol Hepatol 2012

Cirrhose et Anticoagulants

- Maladie veineuse thromboembolique
 - Traitement
 - Prophylaxie
- Thrombose portale
 - Traitement
 - Prophylaxie

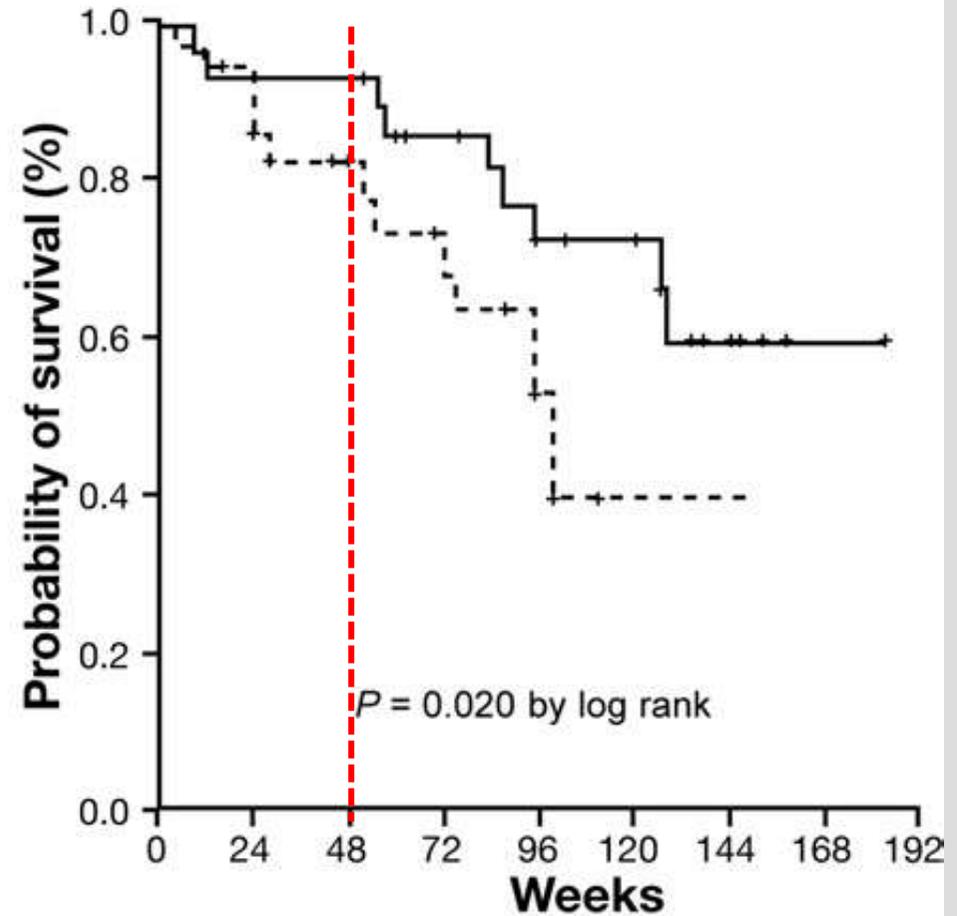
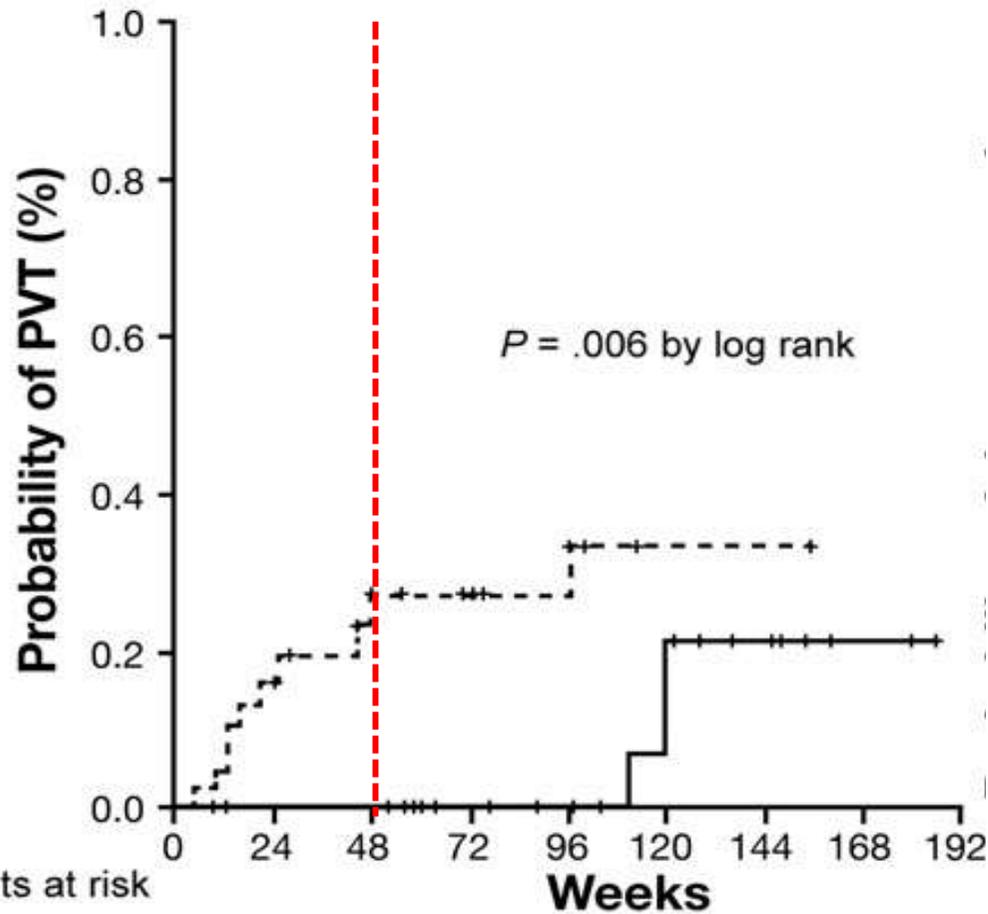
Prévention de la TVP – Cirrhose B7-C10

	<u>Enoxaparine</u>	<u>Témoin</u>
N. de patients	34	36
TVP partielle	0	3
TVP complète	0	3
Décompensation	4	19

Villa. Gastroenterology 2012. Enoxaparin 4.000 UI/d, for 12 mo.

TVP

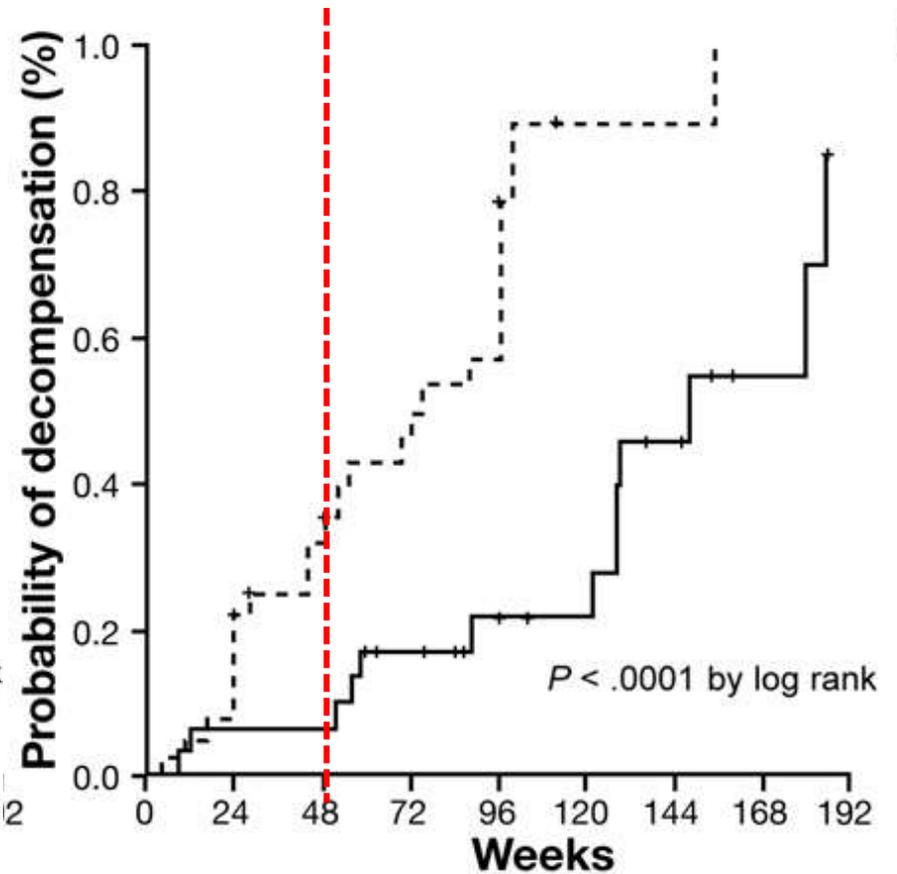
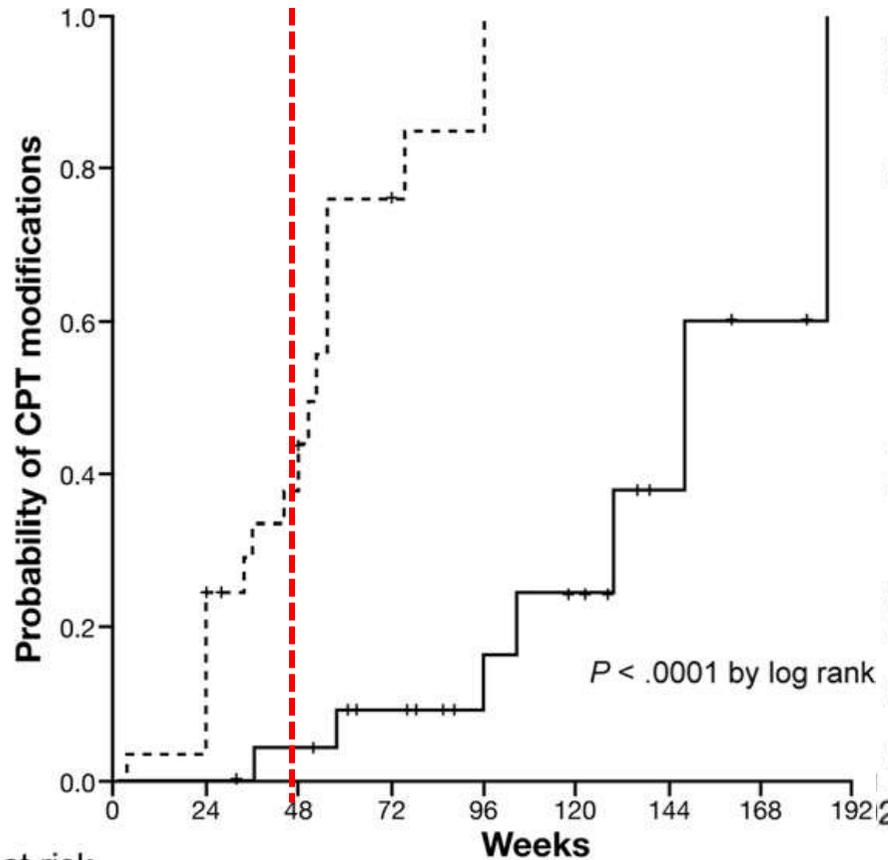
Survive



Villa. Gastroenterology 2012. Enoxaparin 4.000 UI/d, for 48 weeks.

Modification du score de Pugh

Décompensation



Patients at risk

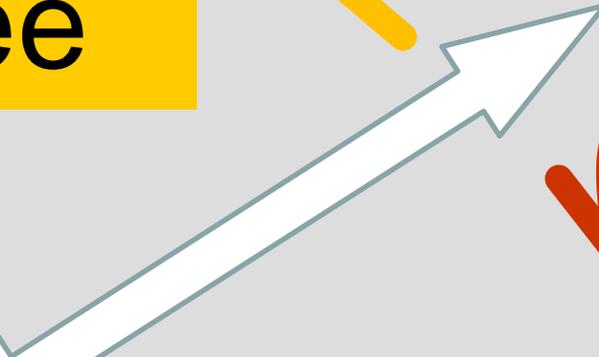
Controls	36	30	19	12	10	1	0			36	31	19	12	10	3	0		
Enoxaparin	34	32	23	18	13	11	5	0	0	34	30	23	18	13	11	5	3	0

Villa. Gastroenterology 2012. Enoxaparin 4.000 UI/d, for 4 weeks.

**Cirrhose
évoluée**

Enoxaparine

**Thrombose de
la veine porte**



Conclusions

- La cirrhose ne protège pas de la thrombose.
 - La thrombose porte est un marqueur indépendant d'une cirrhose plus sévère.
 - La thrombose porte n'aggrave pas la cirrhose directement, de façon majeure.
 - Thrombose et aggravation partagent un facteur causal.
 - L'énoxaparine paraît efficace pour prévenir thrombose et aggravation (cirrhose Child B).
-

Questions

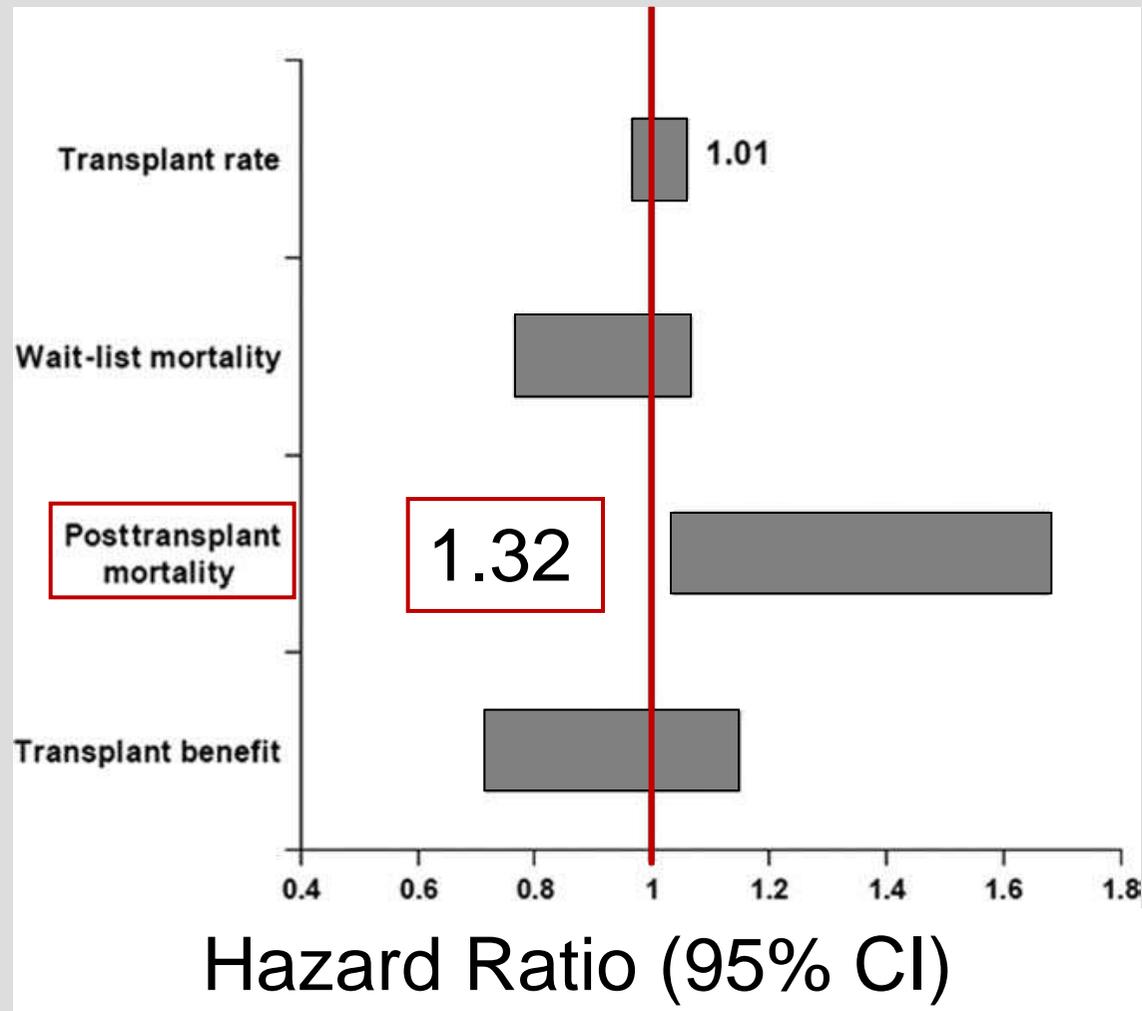
- Quelle est la cible de l'énoxaparine au cours de la cirrhose ?
 - Le traitement anticoagulant est-il utile une fois la thrombose porte installée (recanalisation, morbidité, mortalité) ?
 - Quelles modalités pour le traitement anticoagulant (agent, durée, surveillance) ?
-

Recommandations

Indications des anticoagulants au cours de la cirrhose

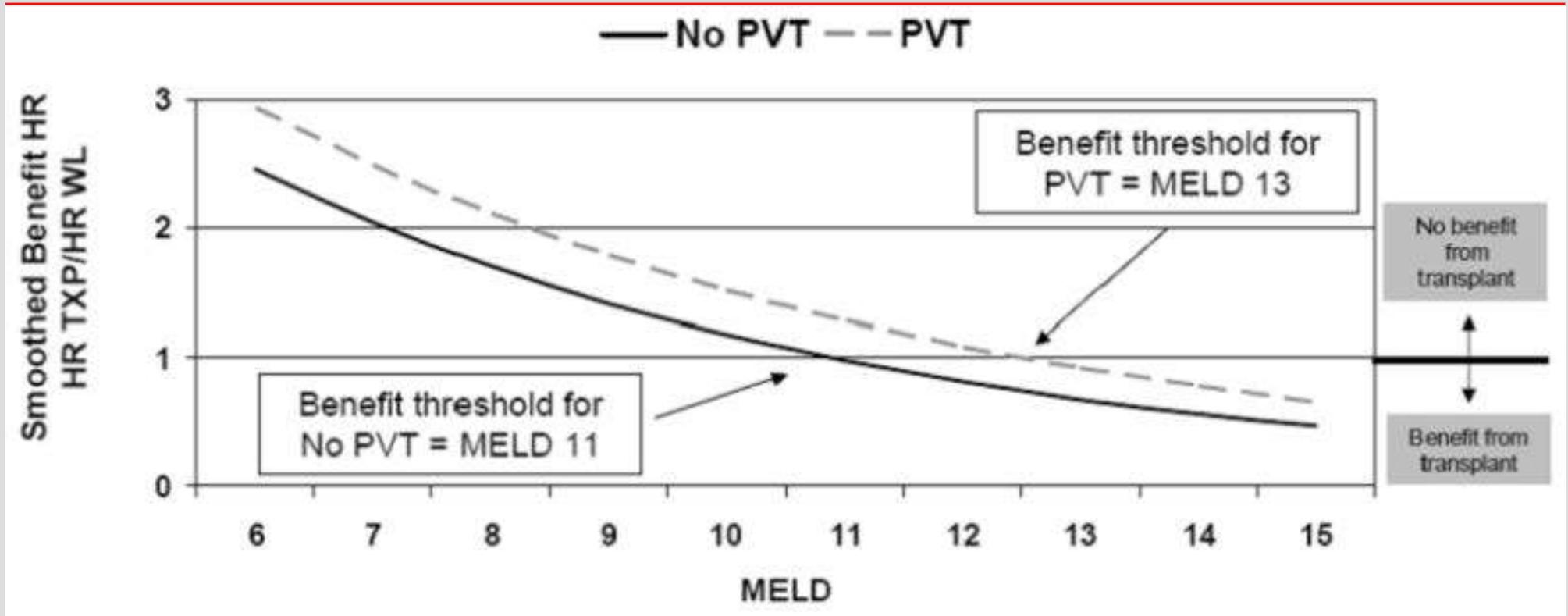
- TVP chez un candidat à la greffe
→ plausible, non prouvé
 - TVMS avec ischémie intestinale
→ plausible, raisonnable
 - Etat prothrombotique fort
→ plausible, raisonnable
-

Impact de la TVP avant et après TH



Englesbe. Liver Transplant 2010. SRTR 22,291 receveurs. TVP occlusive 4.02%

Impact de la TVP avant et après TH



Englesbe. Liver Transplant 2010.

SRTR 22,291 Candidats sur liste. TVP totale 4.02%

[Résultats similaires Doenecke, Clin Transplant 2009]

TVP, Cirrhose et Mortalité

	n	Suivi (mois)	Décès	TH
Avec TVP	148	58	55 %	20 %
Sans TVP	3147	50	37 %	17 %

Variables liées au décès	Evaluation (n=3295)	Inscription (n=1194)	Transplantation (n=574)
Age	1.02 (1.01-1.03)	1.02 (1.01-1.03)	ns
MELD	1.10 (1.08-1.11)	1.08 (1.06-1.10)	1.02 (1.00-1.05)
Hépatite C	1.44 (1.24-1.68)	1.50 (1.18-1.90)	ns
TVP	2.61 (1.97-3.51)	1.99 (1.25-3.16)	1.97 (0.99-3.92)

Questions

- Quelle est la cible de l'énoxaparine au cours de la cirrhose ?
 - Quelle est la cause de la surmortalité après TH en cas de thrombose porte ?
 - Le traitement anticoagulant est-il utile une fois la thrombose porte installée (recanalisation, morbidité, mortalité) ?
 - Quelles modalités pour le traitement anticoagulant (agent, durée, surveillance) ?
-

Thrombose de la veine porte extrahépatique au cours de la cirrhose



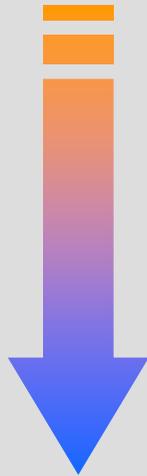
TVP partielle		TVP occlusive	
10% (5 - 16)		3% (1-4)	
Tronc seul		Racines	
85%		15%	
Cavernome		10-20%	

TVP et Cirrhose

Circonstances de découverte

Mode de découverte	79 patients
Dépistage de CHC	34 (43 %)
Hémorragie digestive due à l'HTP	31 (39 %)
Douleurs abdominales	4 (5 %)
Infarctus intestinal	10 (13 %)
Obstruction complète de la VMS	10/10
Résection intestinale	6/10
Décès	4/10

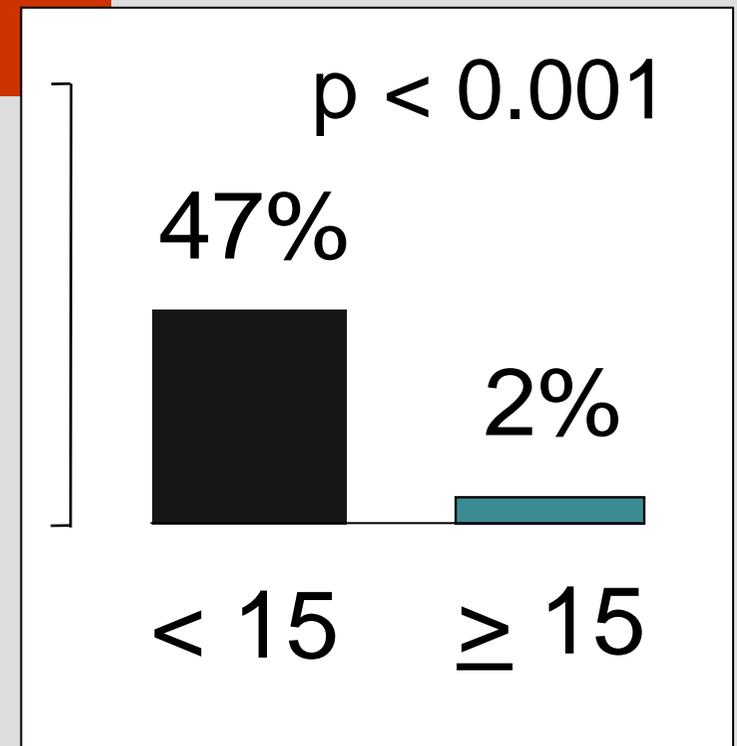
Cirrhose



Débit portal
diminué

Facteur indépendant
Vitesse de flux portal

Thrombose
portale



Zocco, J HEP 2009

Embolisation ou ligature d'une branche de la veine porte

L'obstruction de la veine induit

- L'atrophie du lobe déportalisé
 - L'hypertrophie du lobe non déportalisé
-

Bilodeau, J HEP 1999. Lambotte, J HEP 2000. Farges, Ann Surg 2003
Wanless, Hepatology 1995. Shimamatsu, Hepatology 1997

TIPS dans la cirrhose avec TVP

- Faisable si les V. intrahépatiques sont visibles.
 - Efficace pour recanaliser l'occlusion partielle.
 - Dysfonction du TIPS, encephalopathie, et mortalité similaires au TIPS sans TVP.
 - Impact sur complications et mortalité incertain.
-

Senzolo, AP&T 2006. Van Ha, Cardiovasc Intervent Radiol 2006.

Perarnaud, Eur J Gastro Hepato 2010. Han, J Hepatol 2010.

Luca, Gut 2011

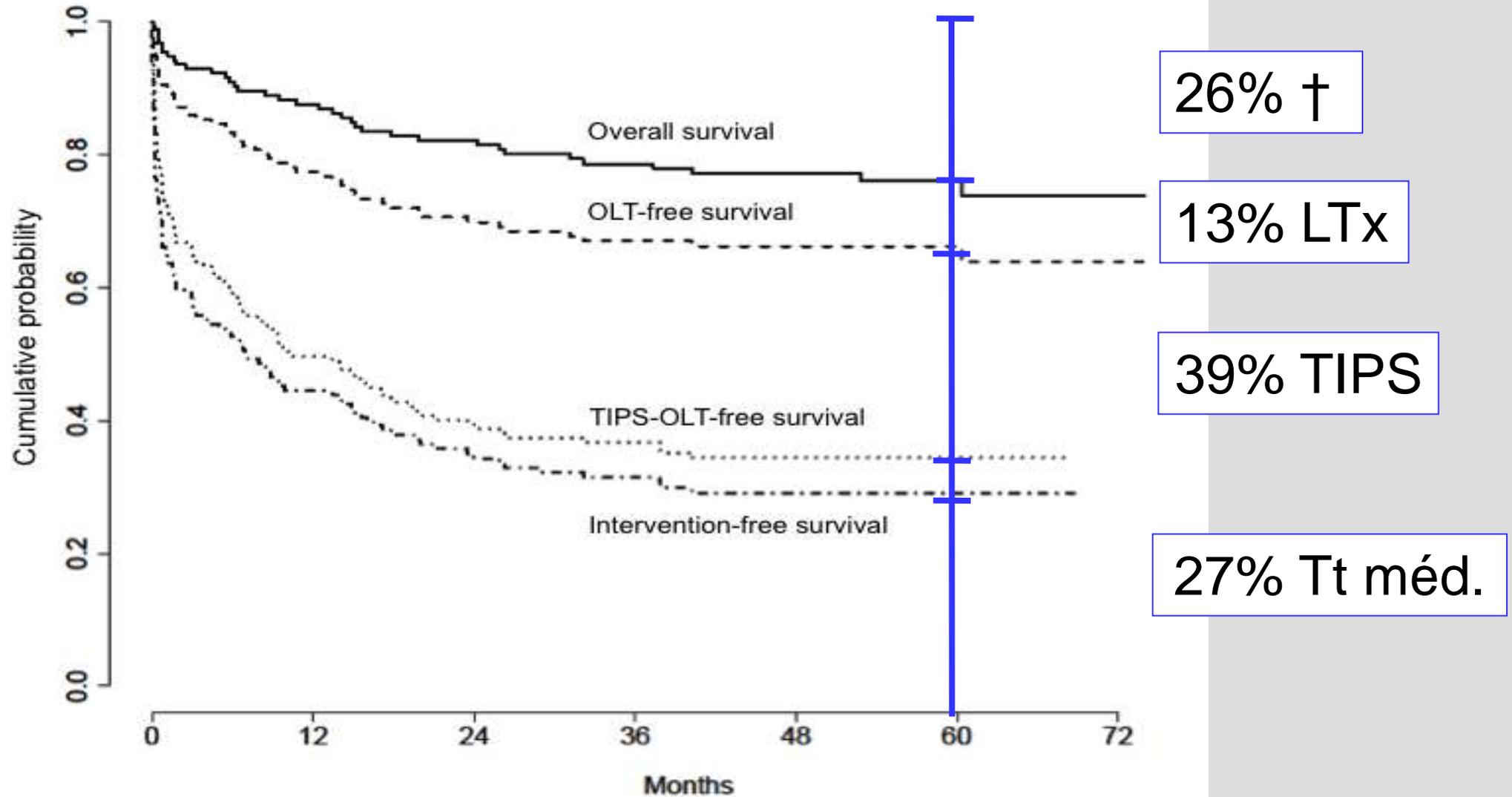
Questions pratiques

- Quel anticoagulant ? Enoxaparine
 - Combien de temps ? Jusqu'à la greffe
 - Comment surveiller ? Fonction rénale
-

SBC et TVP : Etats Prothrombotiques

	SBC	TVP
Syndromes myéloprolifératifs %	50	35
S. des antiphospholipides %	15	15
Anomalies héréditaires %	35	35
Autres (HPN, Behcet, MICI, ...) %	10	10

Thrombose des veines hépatiques - Survie



EN-Vie cohort. Seijo. Hepatology 2013 (in press)

Thrombose portale chronique - Complications

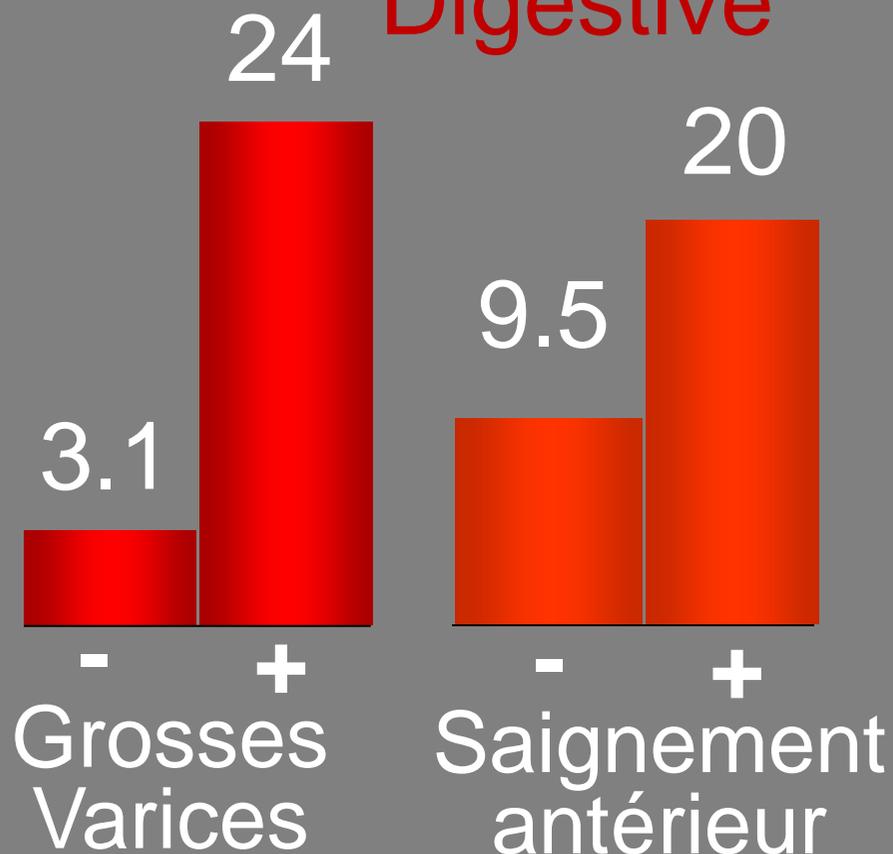
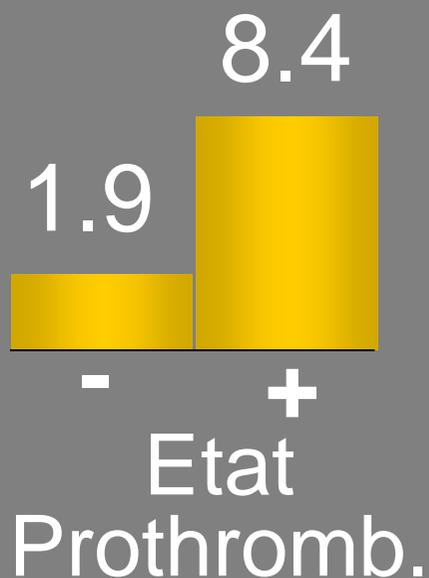
% Pt-yr

Récidive de
Thrombose

Hémorragie
Digestive

30

0



$p = 0.04, 0.07$ and 0.004

Condat, Gastroenterology 2001

Hémorragies et anticoagulation pour TVP

	Avec AVK	Sans AVK
Hospitalisation	75 %	69 %
Jours à l'hôpital	7,4	11
Jours en USI	2,3	0,6
Unités sanguines	3,2 ± 1,9	4,2 ± 2,2