
Maladies Vasculaires du Foie

Dominique-Charles Valla

Service d'Hépatologie, Université Denis Diderot-Paris 7, Inserm U773
Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy, France

Maladies Vasculaires du Foie

Arbre artériel

Systeme des veines hépatiques

Systeme porte

Capillaires sinusoides

Lymphatiques

Thromboses des veines splanchniques

En l'absence de cirrhose et de cancer préalables

- Etats prothrombotiques sous-jacents
 - Syndrome de Budd-Chiari (SBC)
 - Thrombose portale extrahépatique (TVP)
-

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 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

SBC et TVP : Etats Prothrombotiques

Améliorer le diagnostic étiologique?

Syndromes myéloprolifératifs: **JAK2, Calréticuline**

S. des antiphospholipides: **Anti-annexine V**

Anomalies héréditaires: **Protéines C et S, AT**

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

Spécificité de site de thrombose liée à l'état prothrombotique

	SBC	TVP
Syndromes myéloprolifératifs	+++++	+++
HPN	++++++	
Contraceptifs oraux	++	
Facteur V Leiden	+++	
Mutation du gène du Facteur II		++
Facteur local		+++

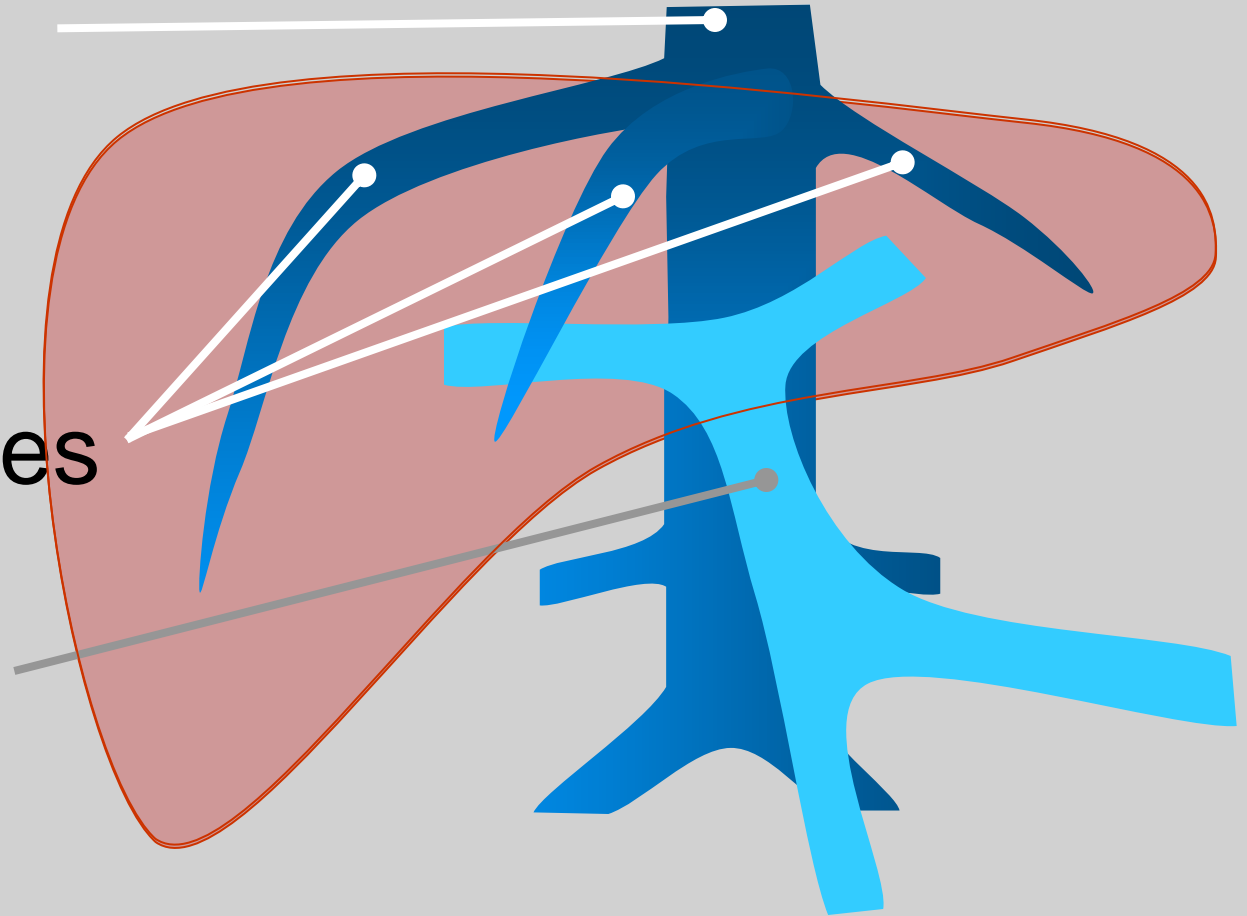
Thromboses des veines splanchniques

En l'absence de cirrhose et de cancer préalables

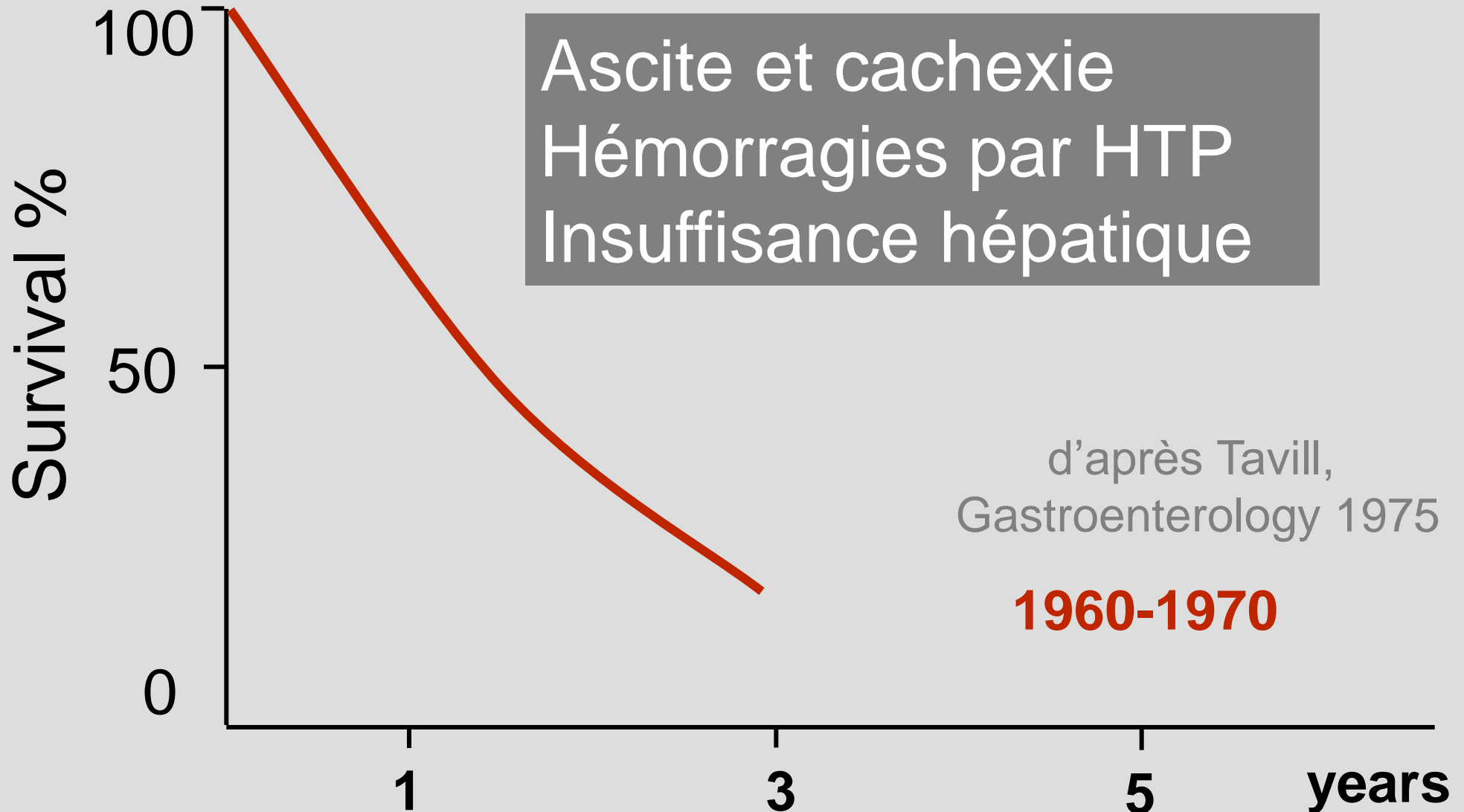
- Etats prothrombotiques sous-jacents
 - **Syndrome de Budd-Chiari (SBC)**
 - Thrombose portale extrahépatique (TVP)
-

SBC – Siège de l'obstacle en Occident

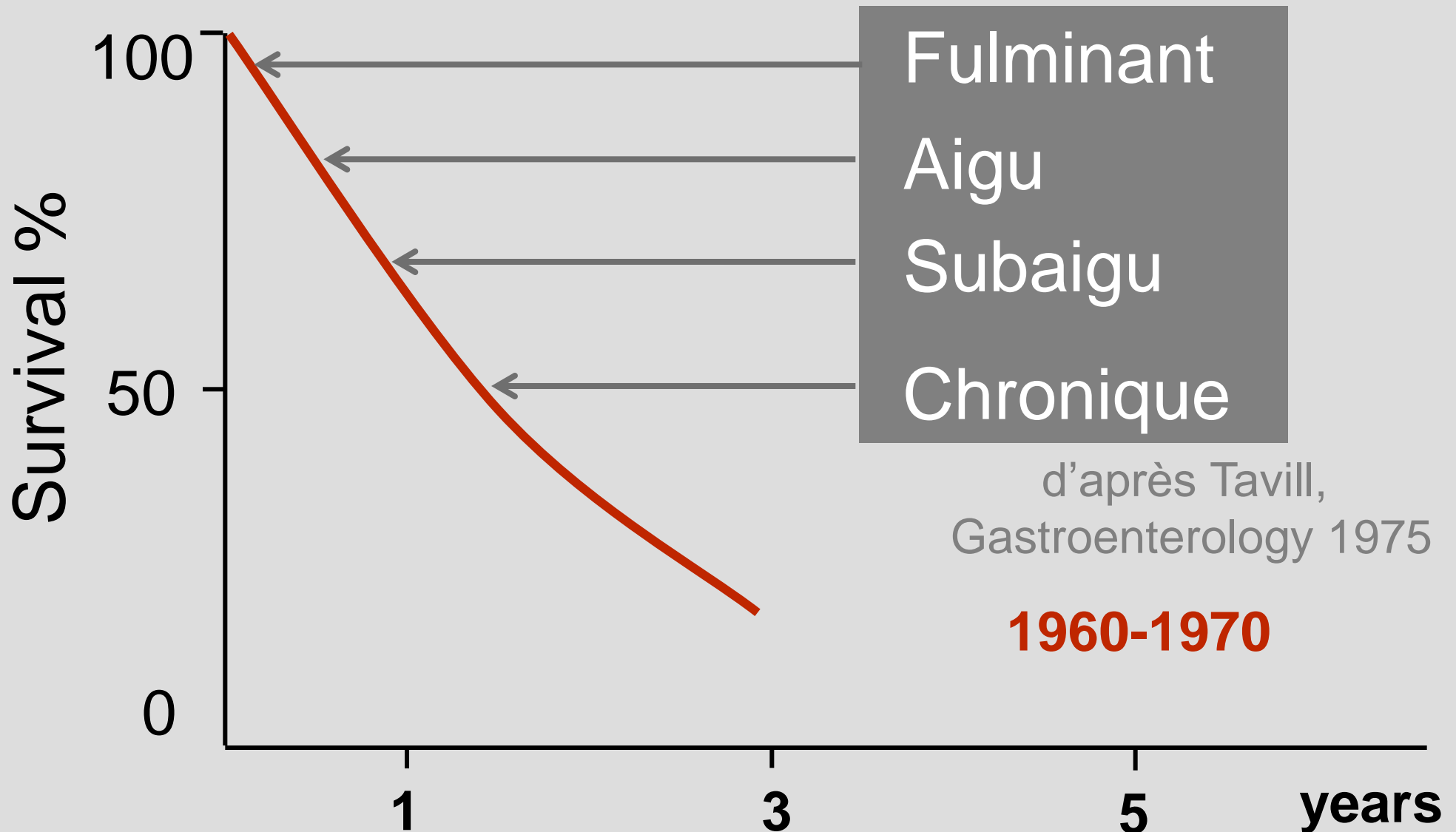
- 2% V. cave inf.
- 49% Combiné
- 49% V. hépatiques
- 18% V. porte



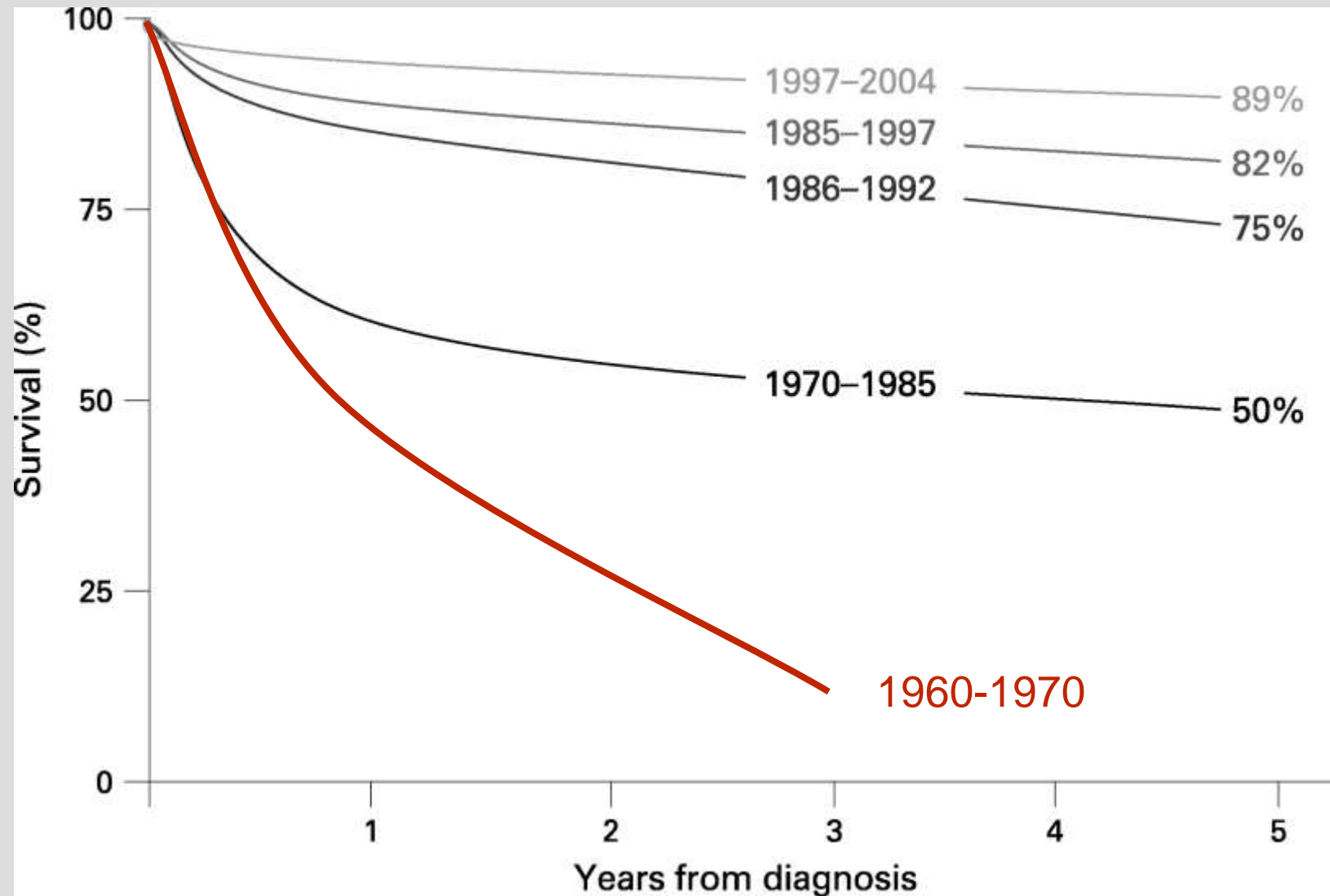
SBC Primitif– Evolution spontanée



SBC Primitif– Evolution spontanée



SBC – Amélioration de la survie



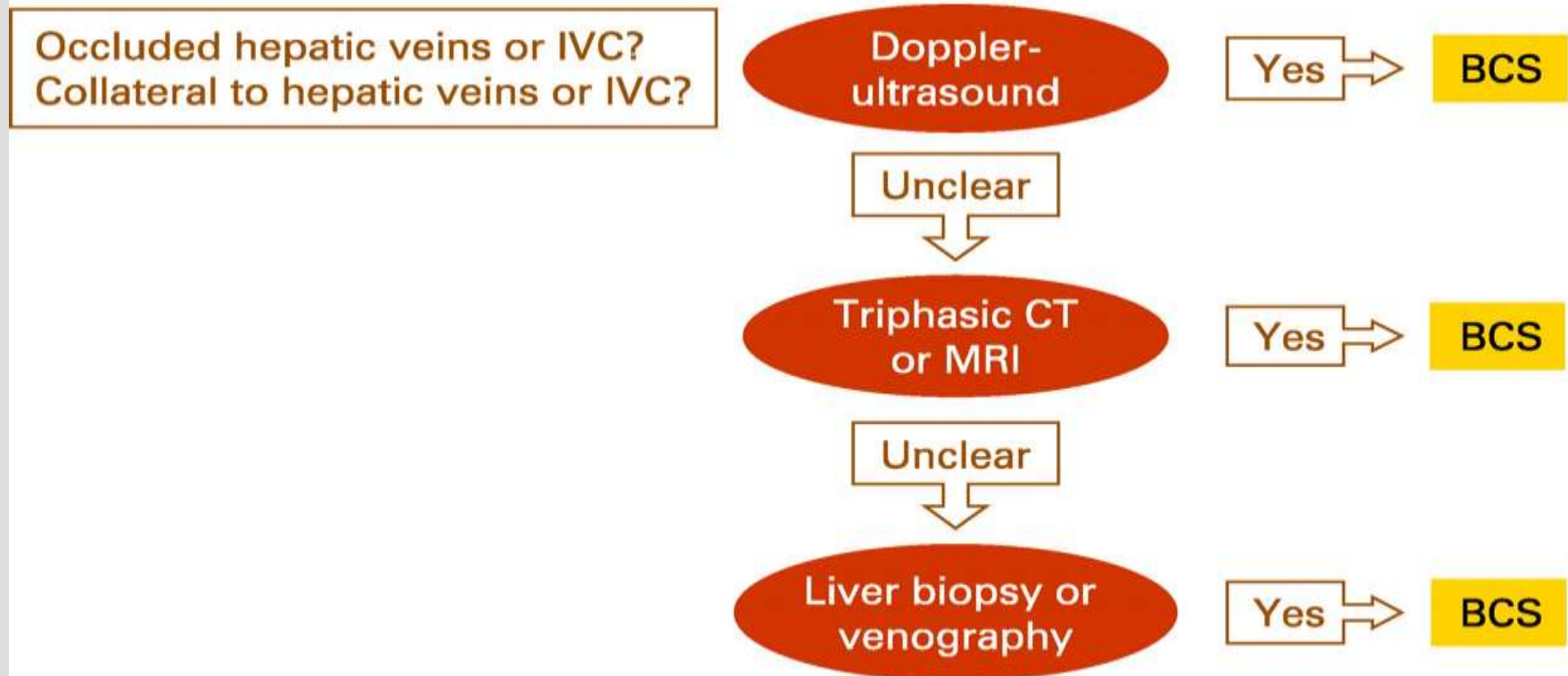
Syndrome de Budd-Chiari

Amélioration de la survie

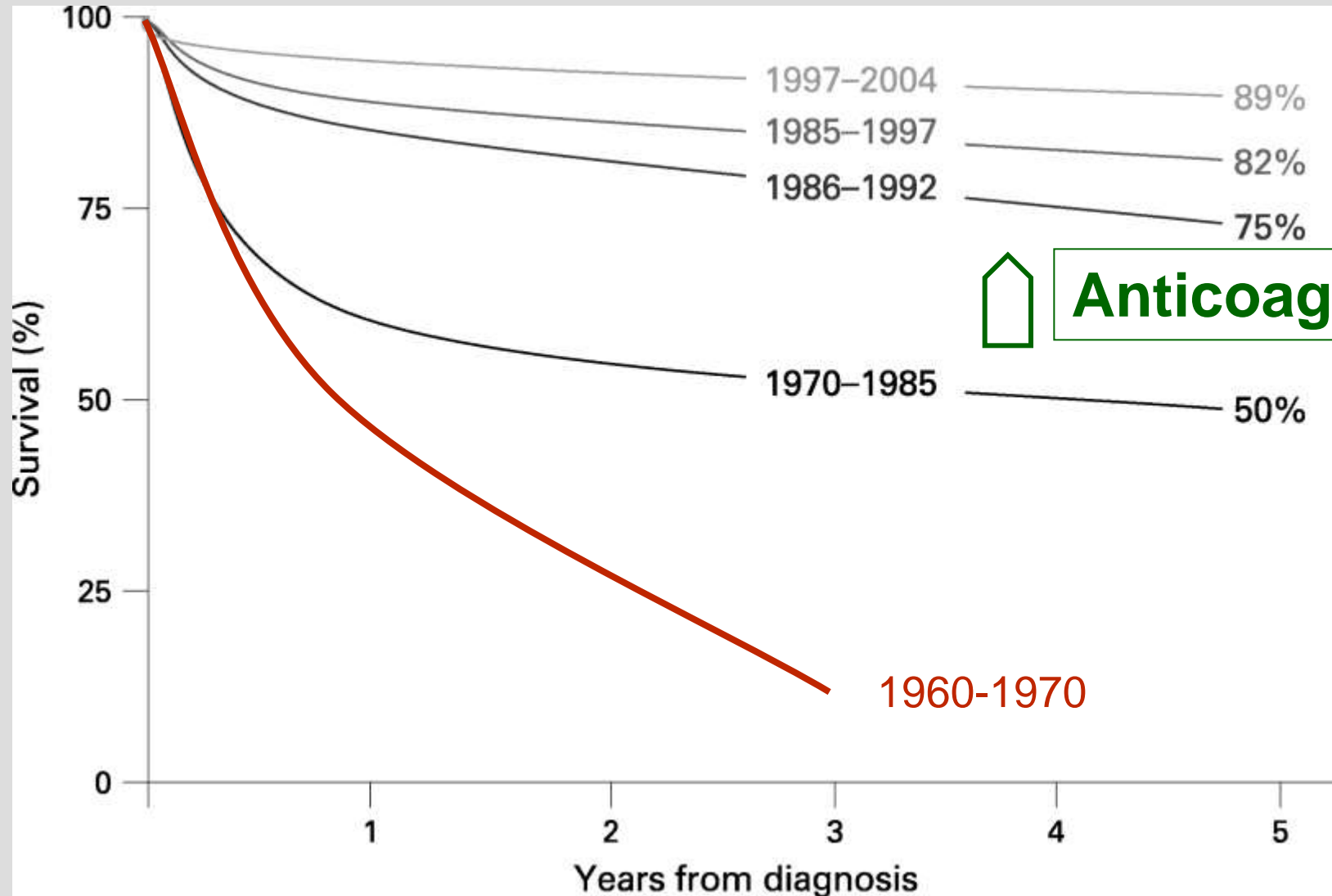
- Meilleure connaissance des causes
 - Diagnostic par méthodes non-invasives
 - Nouveaux traitements et stratégies
-

Diagnostic

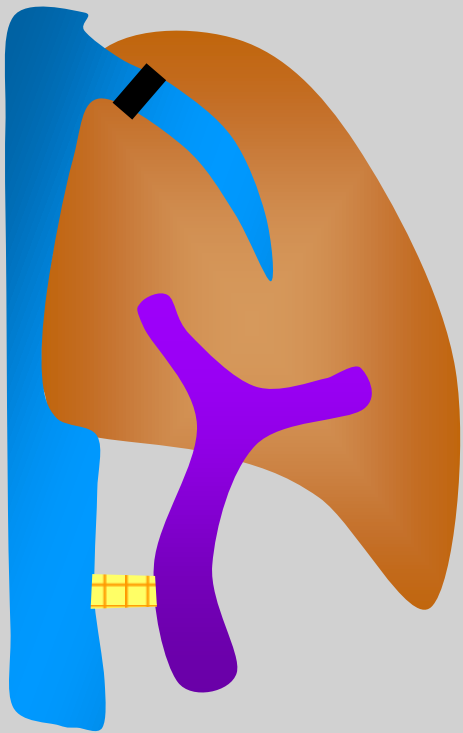
Tout patient ayant une maladie du foie aiguë ou chronique, symptomatique ou asymptomatique



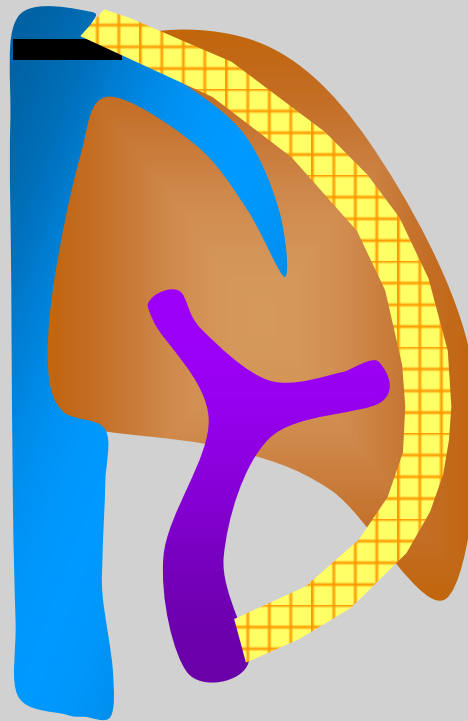
SBC – Amélioration de la survie



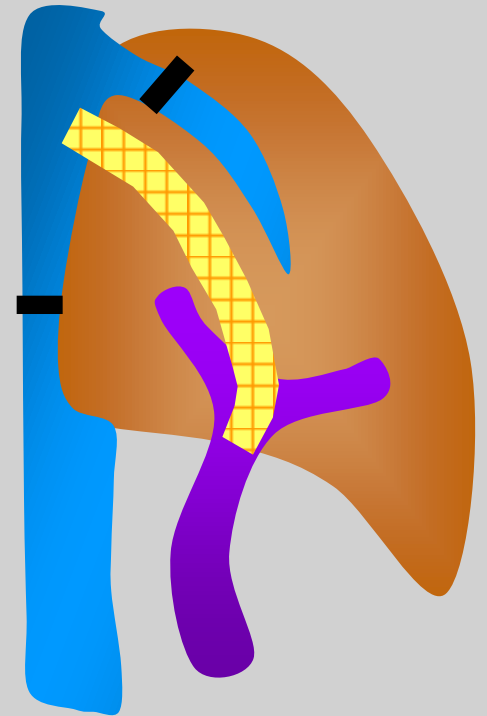
Anastomose porto-cave latérolatérale



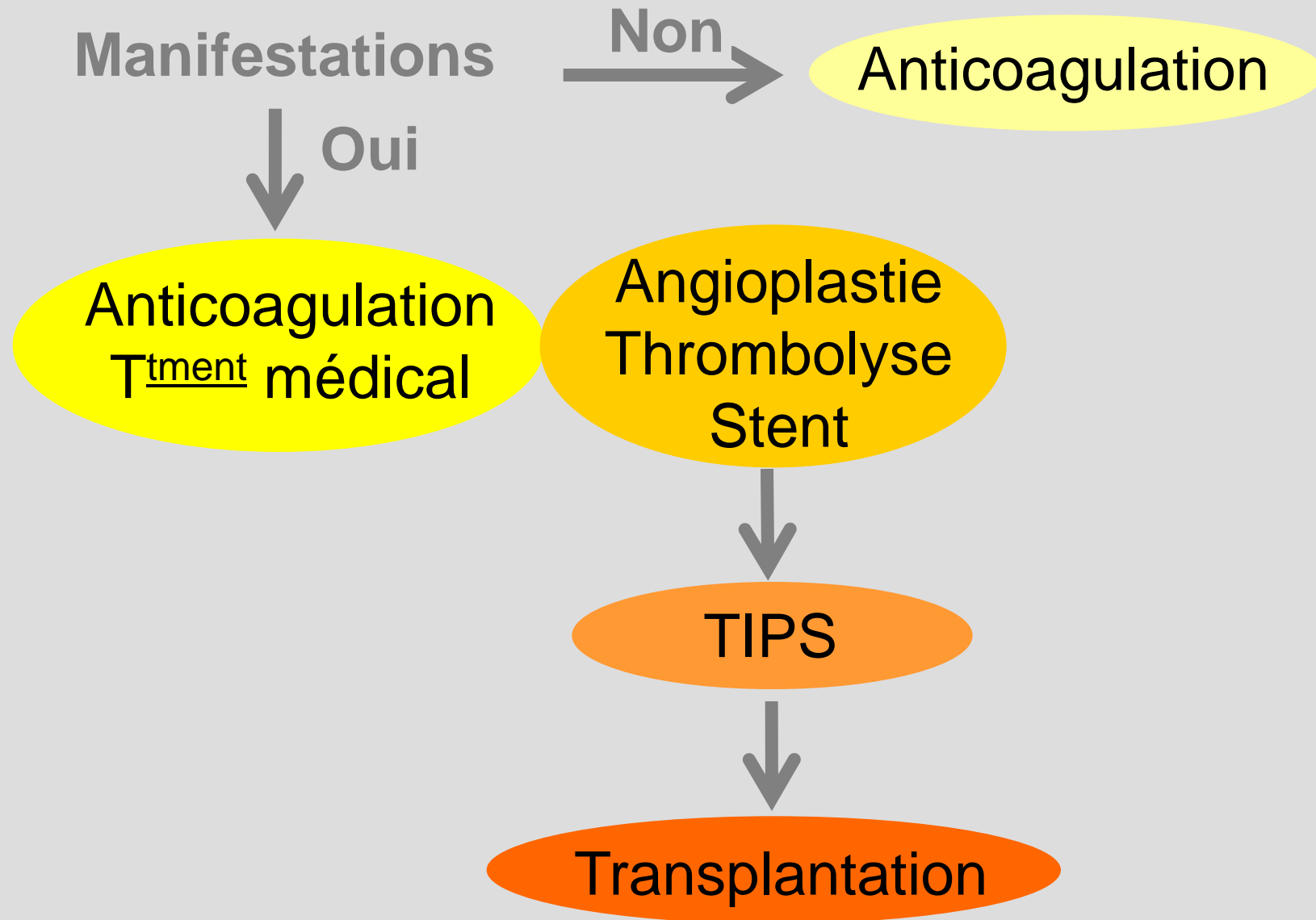
Anasomose
méso-cave



Anasomose
méso-atriale

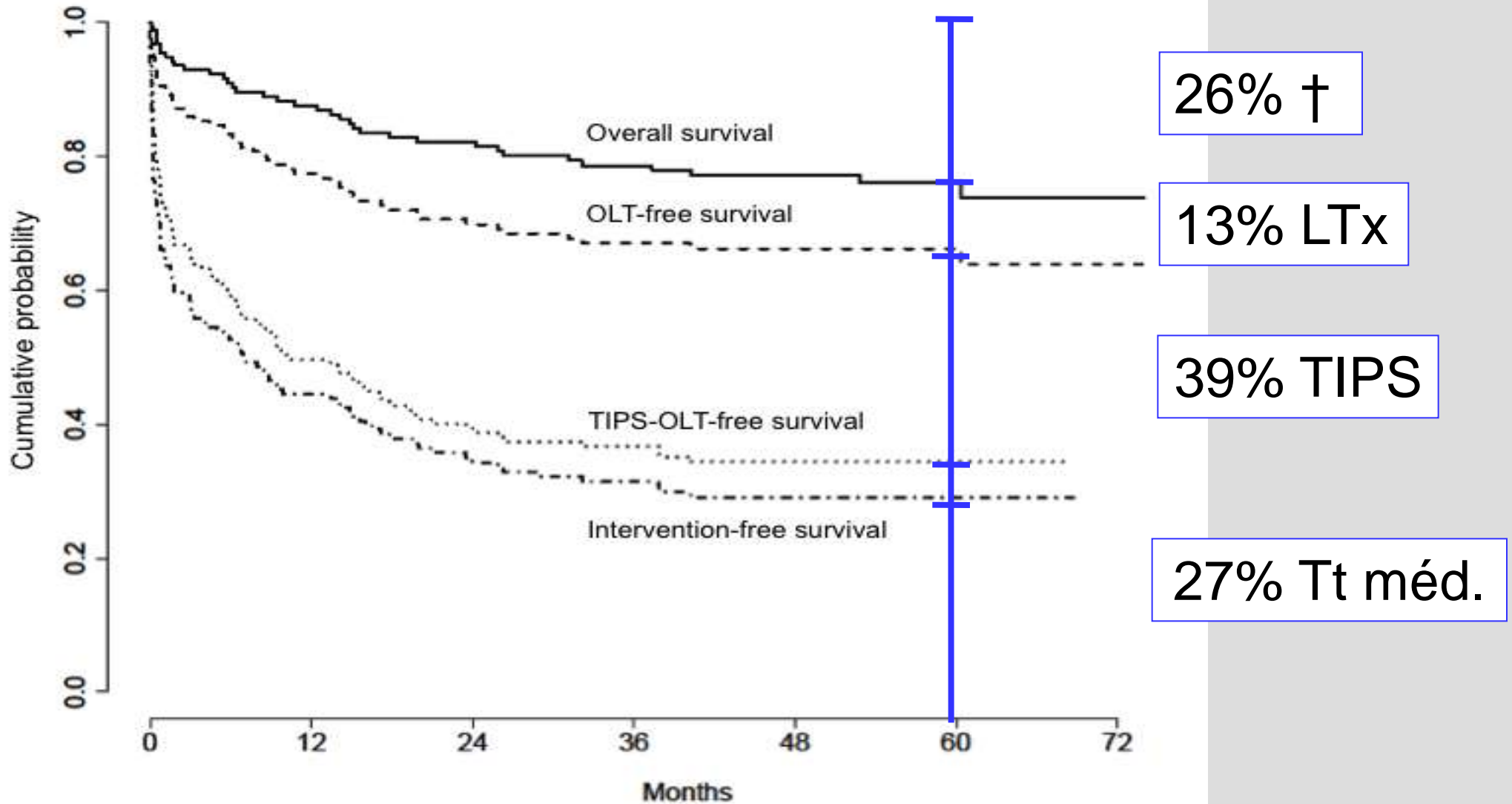


TIPS



Prague 2001 - Baveno 2005-2010

Thrombose des veines hépatiques - Survie



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

Syndrome de Budd-Chiari

Les défis en 2014

- Les complications des anticoagulants
 - Les indicateurs d'échec du traitement
 - Les complications des maladies du sang
 - Les nodules hypervasculaires et le CHC
-

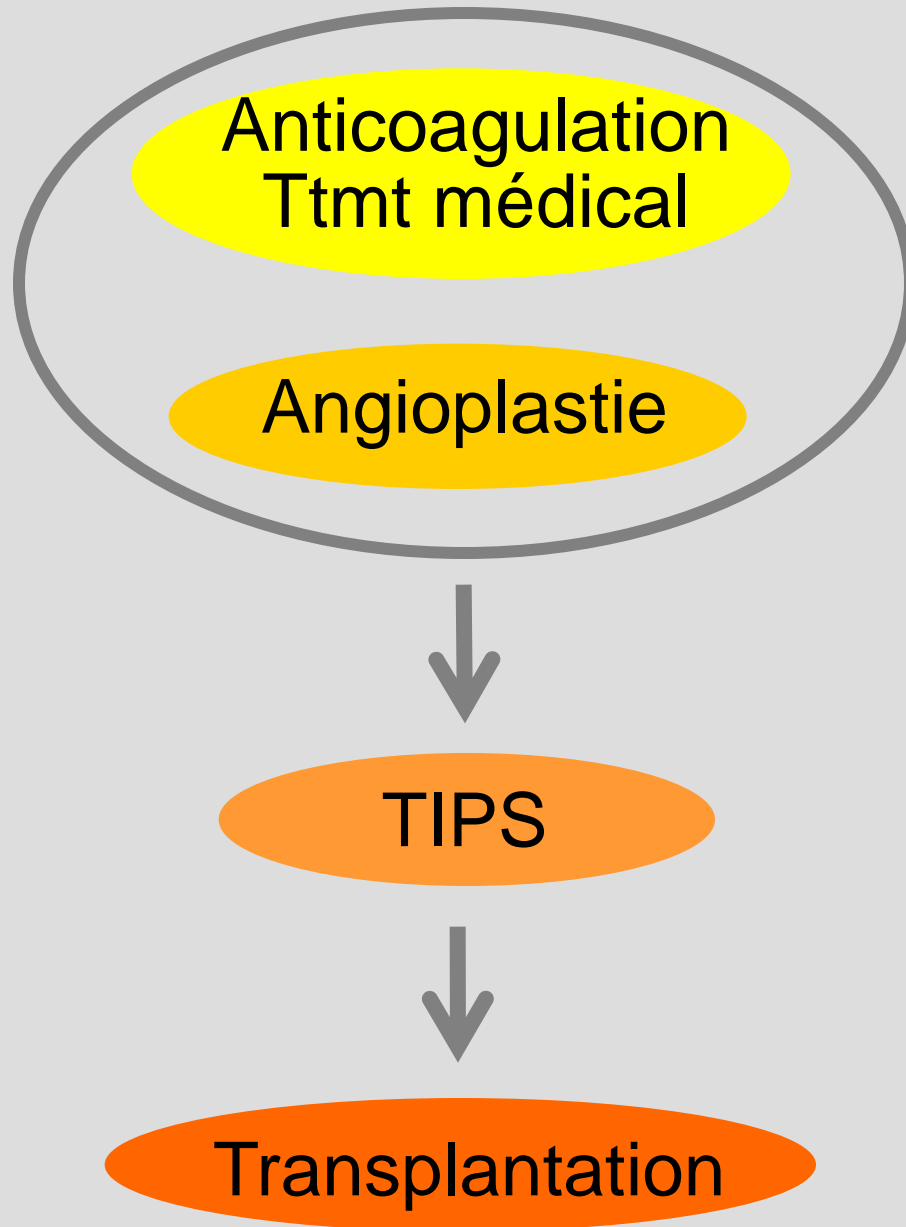
SBC - Saignement sous anticoagulant

139 patients (89%)	Saignement		Décès	
Total	24	17%	3	2%
Hypertension portale	14		2	
Intracranien	3		1	
Autre	7		0	

Syndrome de Budd-Chiari

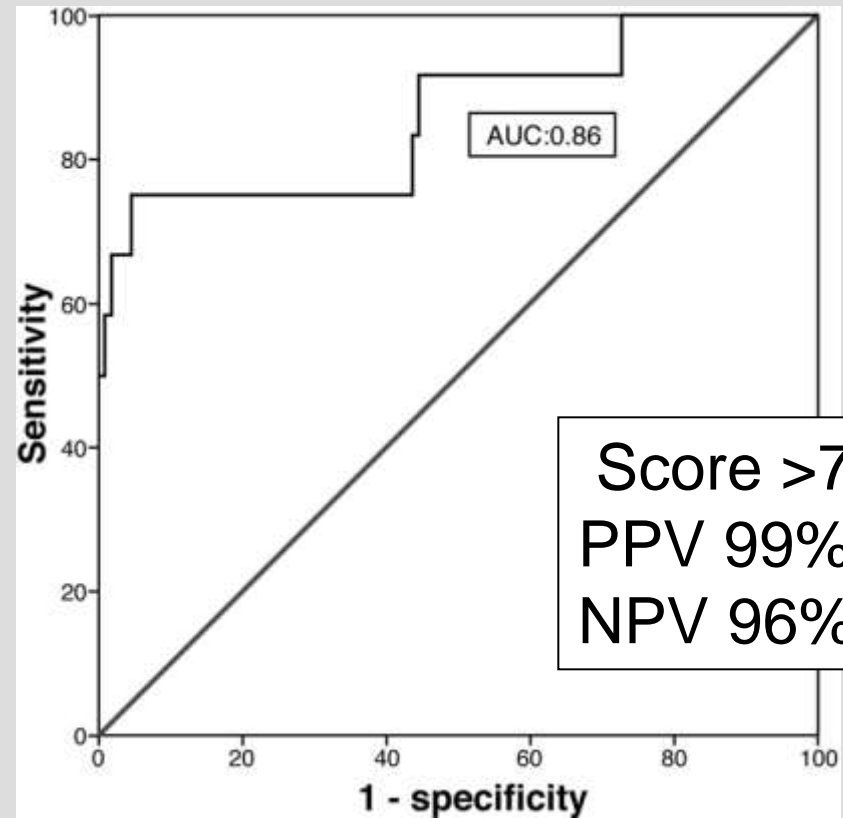
Les défis en 2014

- Les complications des anticoagulants
 - Les indicateurs d'échec du traitement
 - Les complications des maladies du sang
 - Les nodules hypervasculaires et le CHC
-



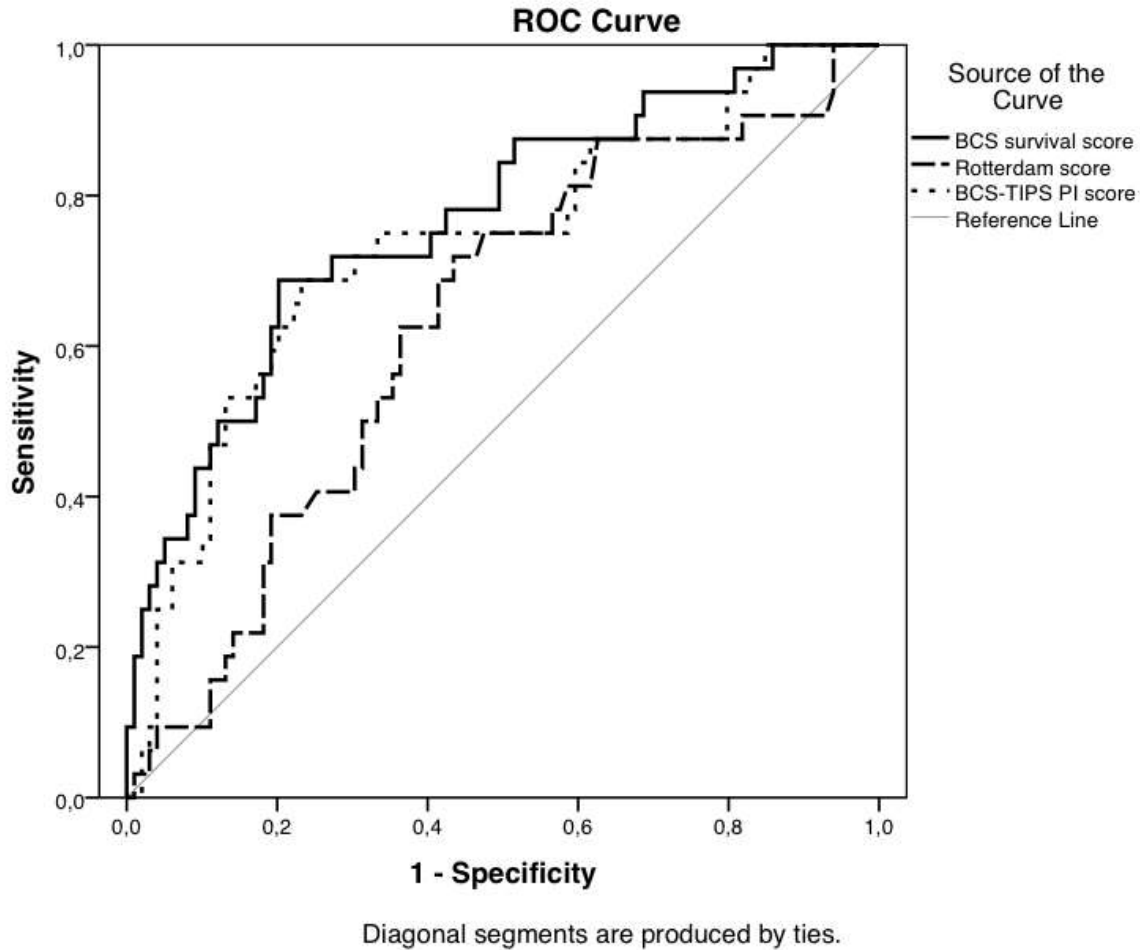
BCS TIPS PI Score

$$0.08 \times \text{age} + 0.16 \times \text{bilirubin} + 0.63 \times \text{INR}$$



Survie à 1 an sans TH

Scores pronostiques du SBC



Rotterdam score

1.27 x encephalopathy +
1.04 x ascites +
0.72 x prothrombin time +
0.004 x bilirubin

AUC 0.640

BCS TIPS PI Score

0.08 x age +
0.16 x bilirubin +
0.63 x INR

AUC 0.734

BCS Survival score

0.37 x age/10 +
0.809 x ln creatinine +
0.496 x ln bilirubin

AUC 0.767

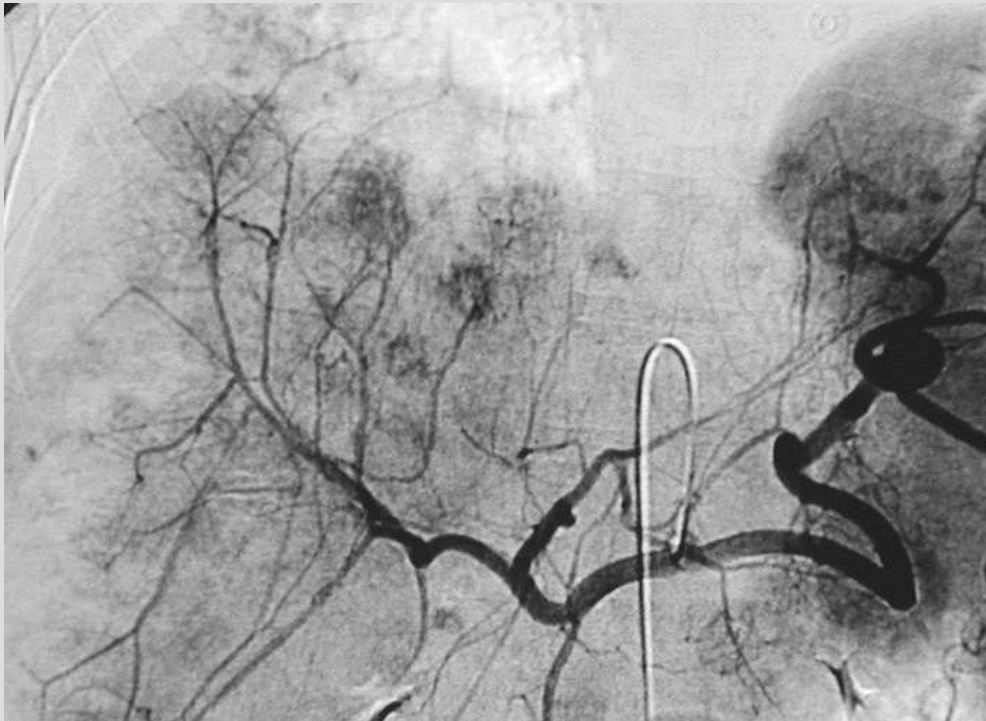
Syndrome de Budd-Chiari

Les défis en 2014

- Les complications des anticoagulants
 - Les indicateurs d'échec du traitement
 - Les complications des maladies du sang
 - Les nodules hypervasculaires et le CHC
-

Syndrôme de Budd-Chiari

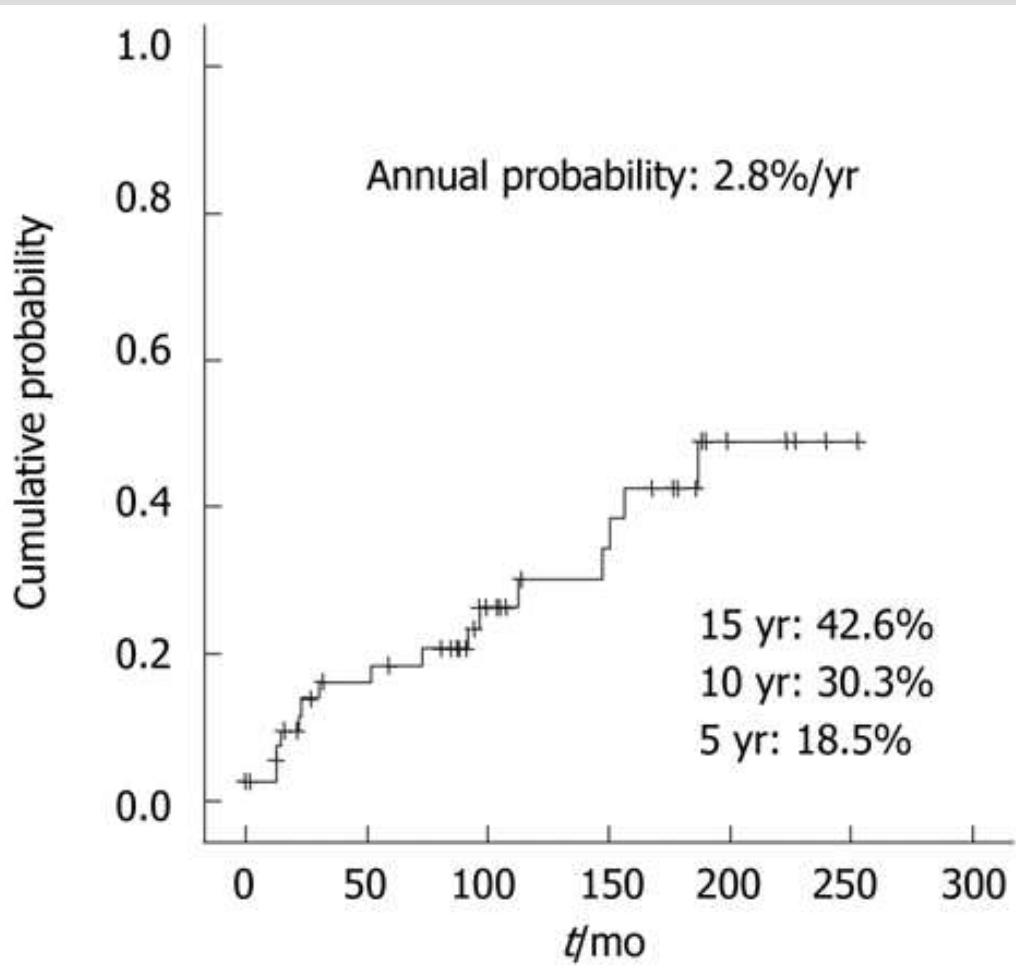
Macronodules de Régénération



Cazals-Hatem. Hepatology 2003



SBC – Carcinome hépatocellaire



1988-2008

N

SBC primitif

67

CHC

17

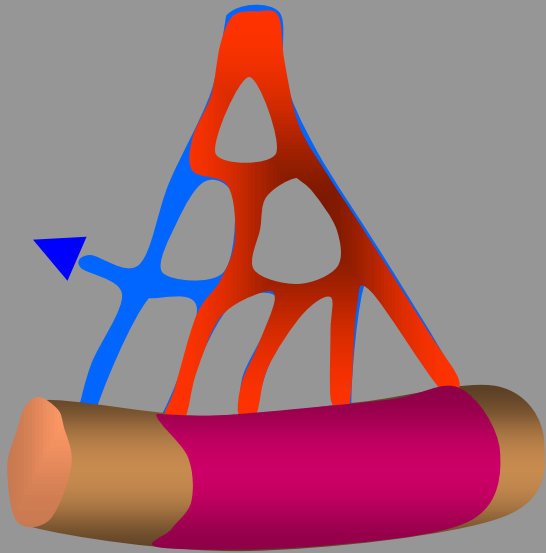
Thromboses des veines splanchniques

- Etats prothrombotiques sous-jacents
 - Syndrome de Budd-Chiari (SBC)
 - **Thrombose portale extrahépatique (TVP)**
-

En l'absence de cirrhose et de cancer préexistants

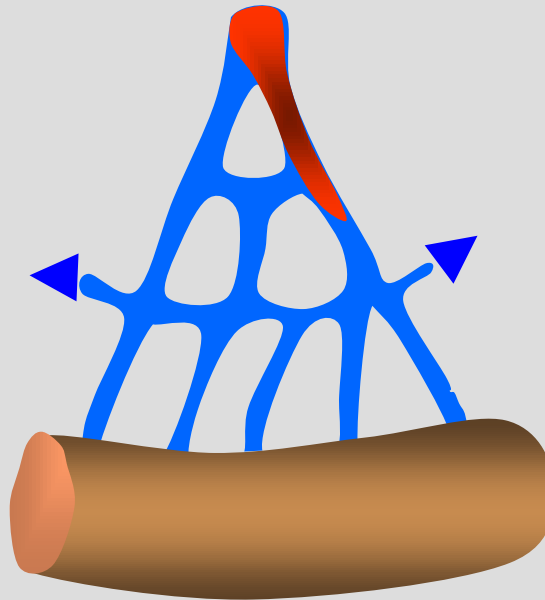
Thrombose portale

Ischémie
intestinale



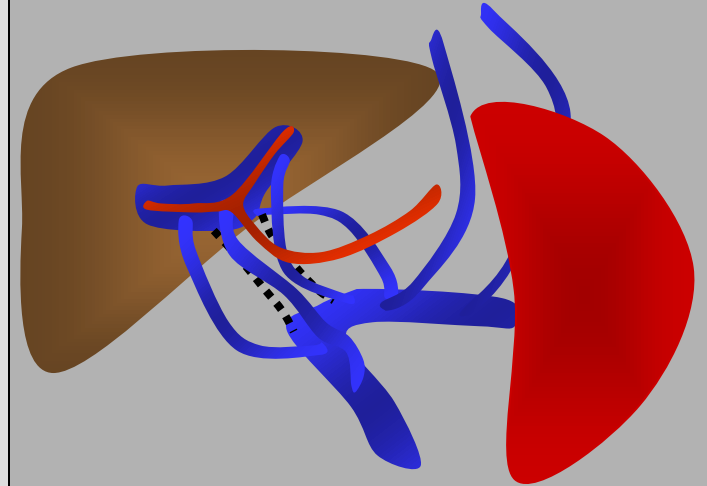
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



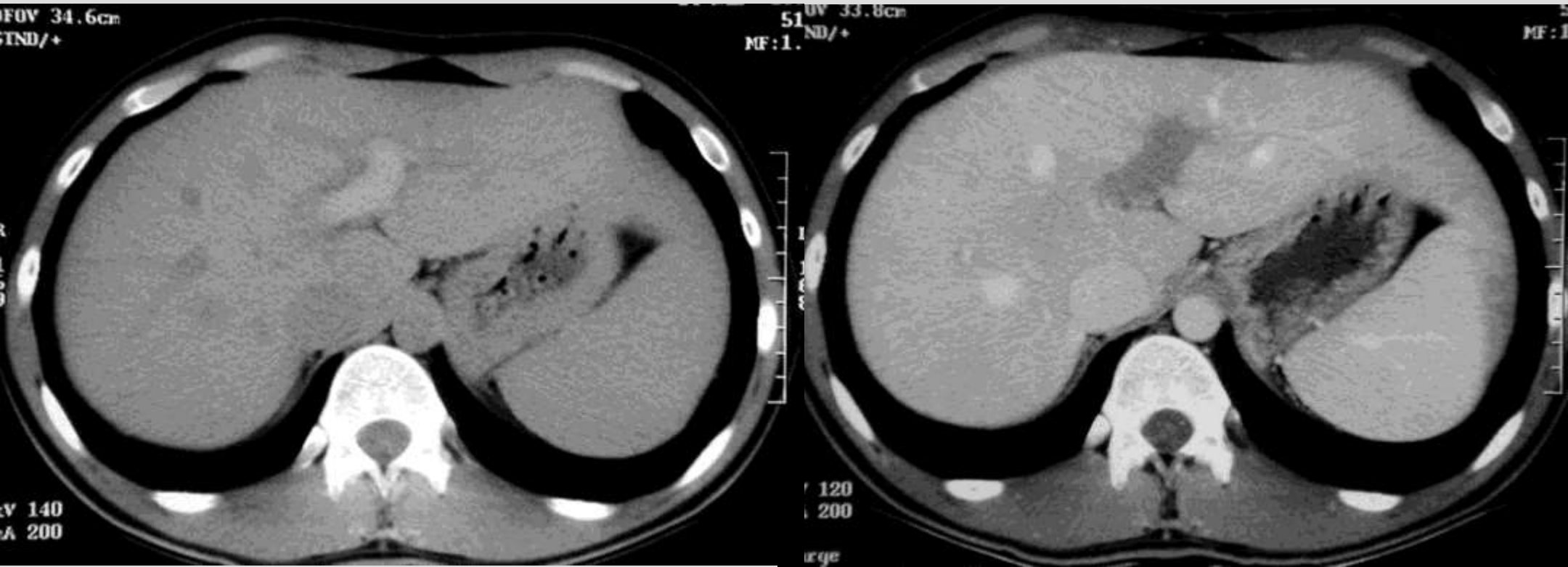
Douleur
SIRS

TVP chronique



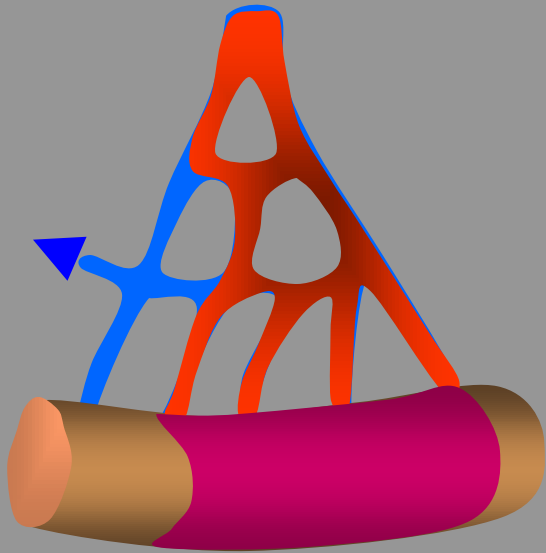
Hémorragie
Encéphalopathie

Thrombose portale aiguë



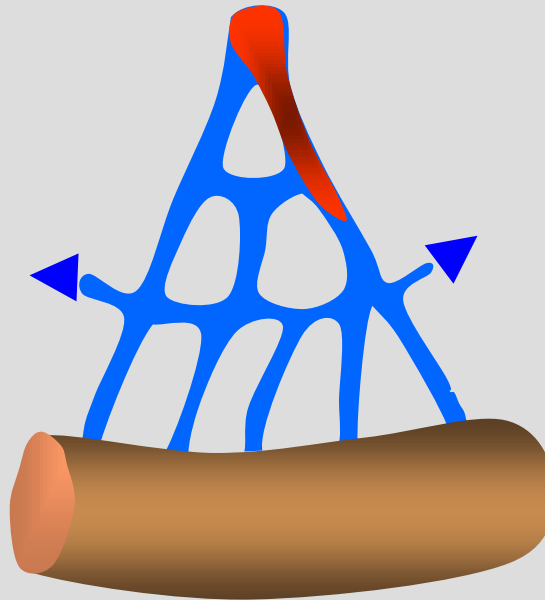
Thrombose portale

Ischémie
intestinale



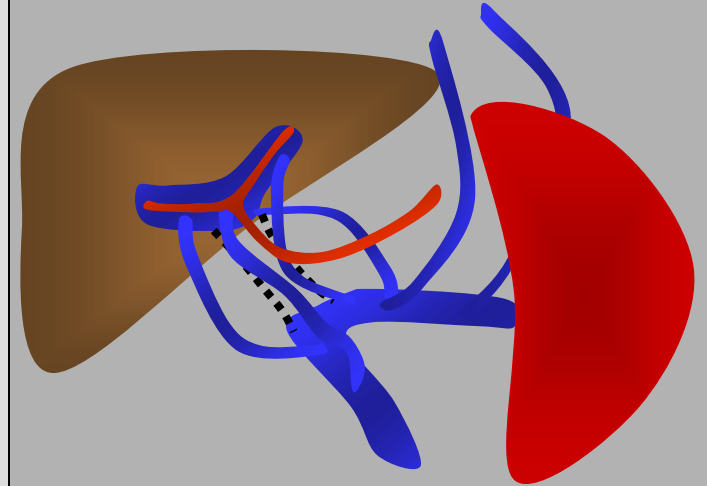
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



Douleur
SIRS

TVP chronique



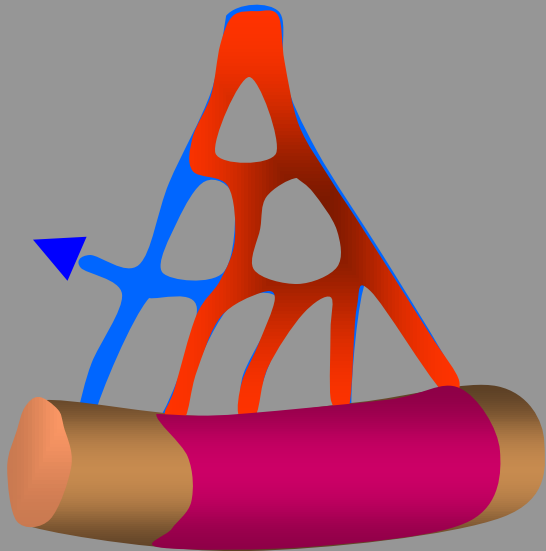
Hémorragie
Encéphalopathie

Cavernome portal



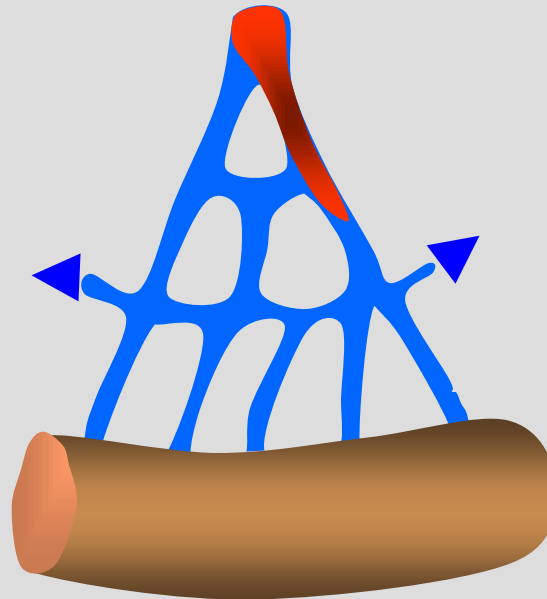
Thrombose portale

Ischémie
intestinale



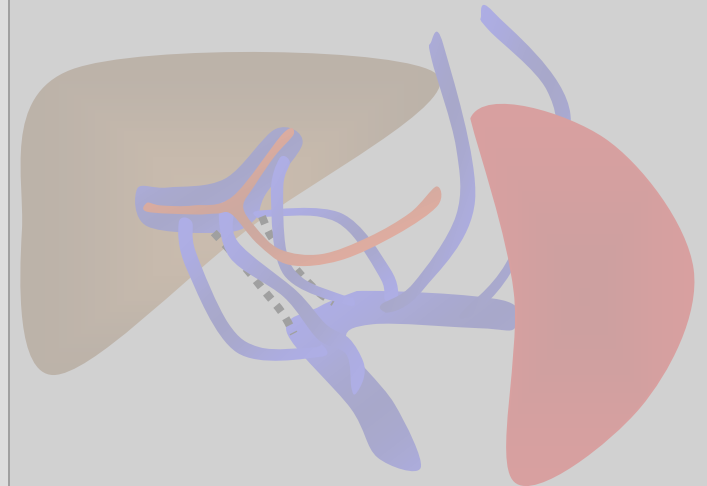
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



Douleur
SIRS

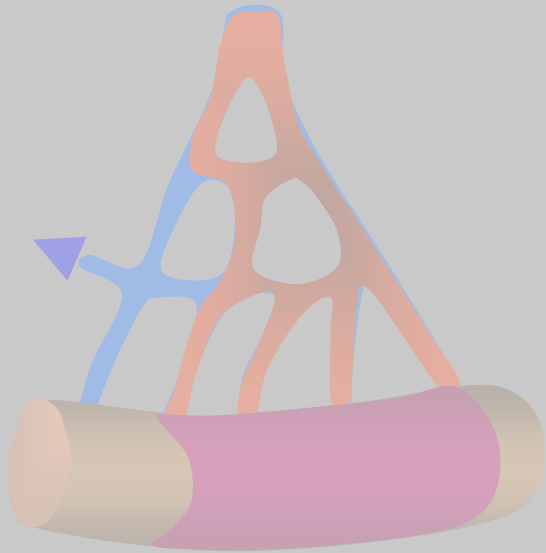
TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie

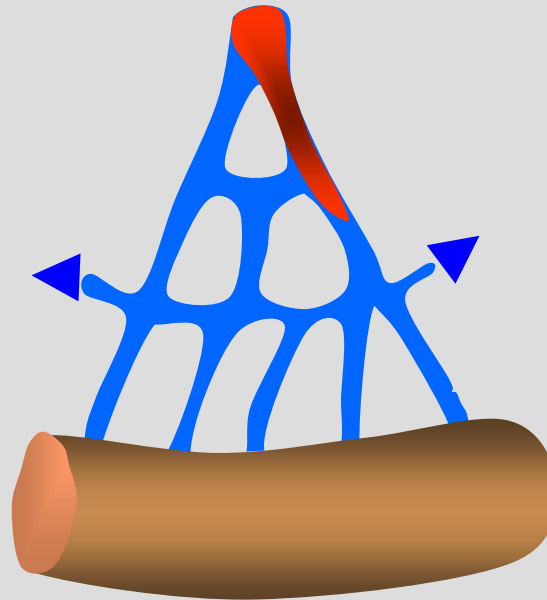
Thrombose portale

Ischémie
intestinale



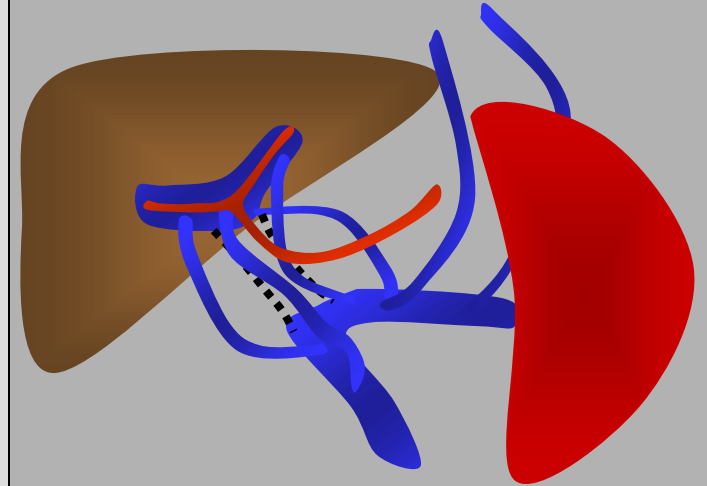
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



Douleur
SIRS

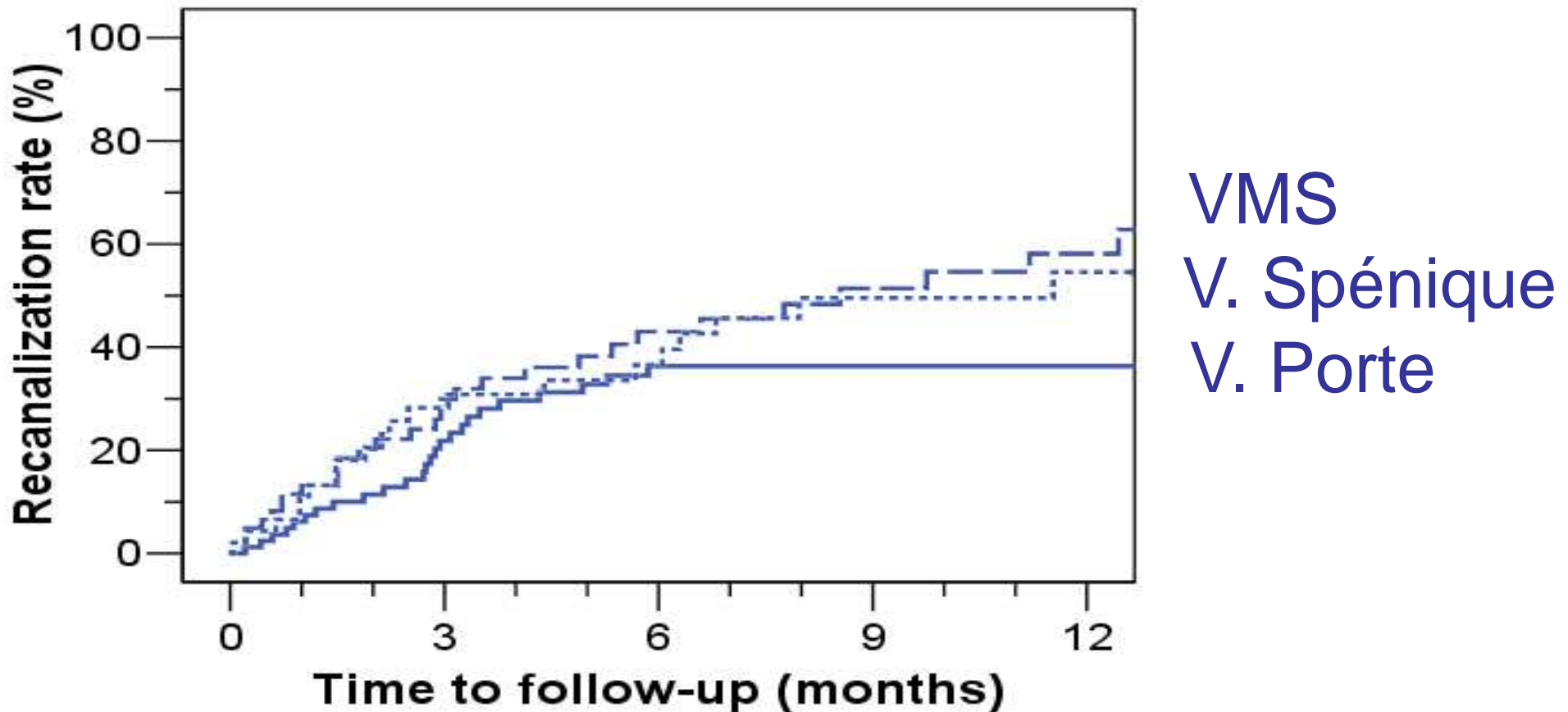
TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie

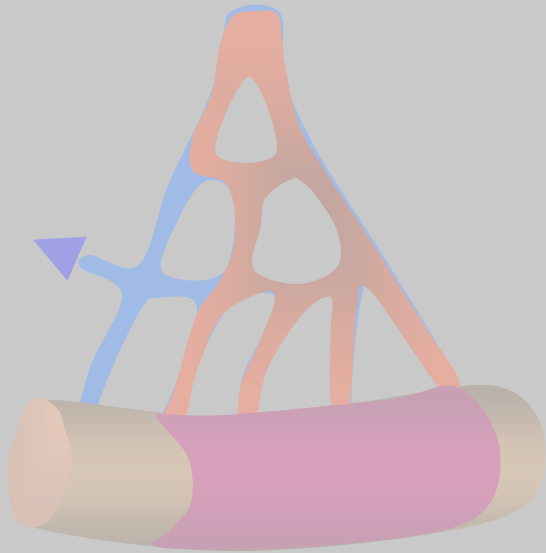
Thrombose portale aiguë

Cohorte EN-Vie : 95 patients\anticoagulants



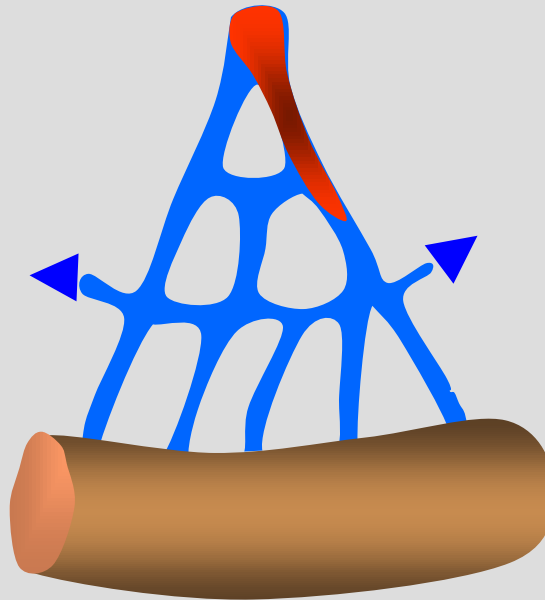
Thrombose Portale

Ischémie
intestinale



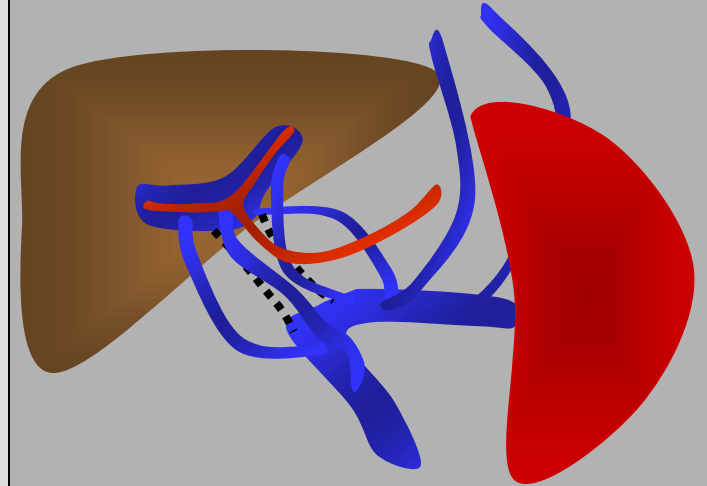
Ascite
Défaillances
viscérales

TVP aiguë
simple



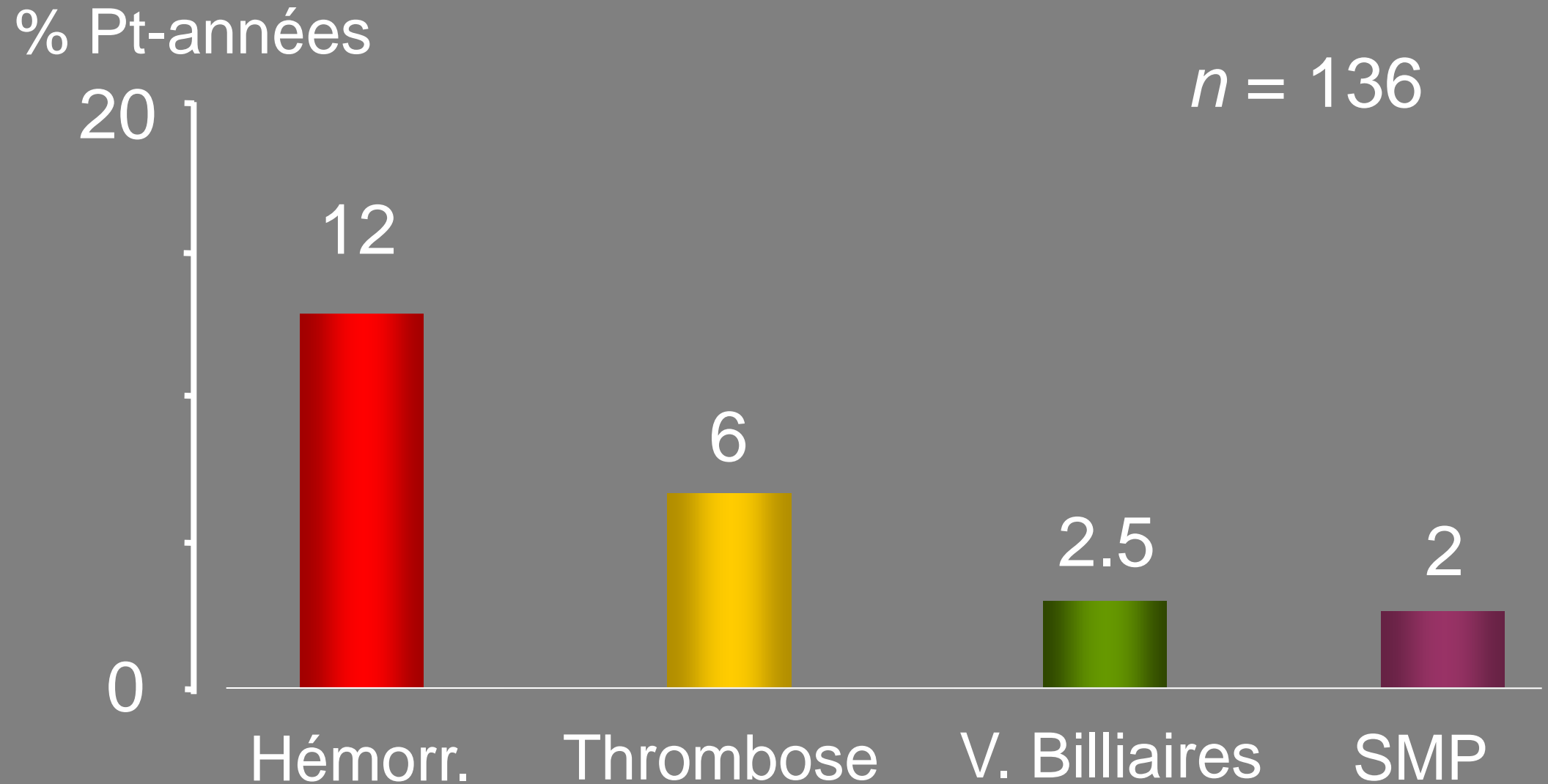
Douleur
SIRS

TVP chronique

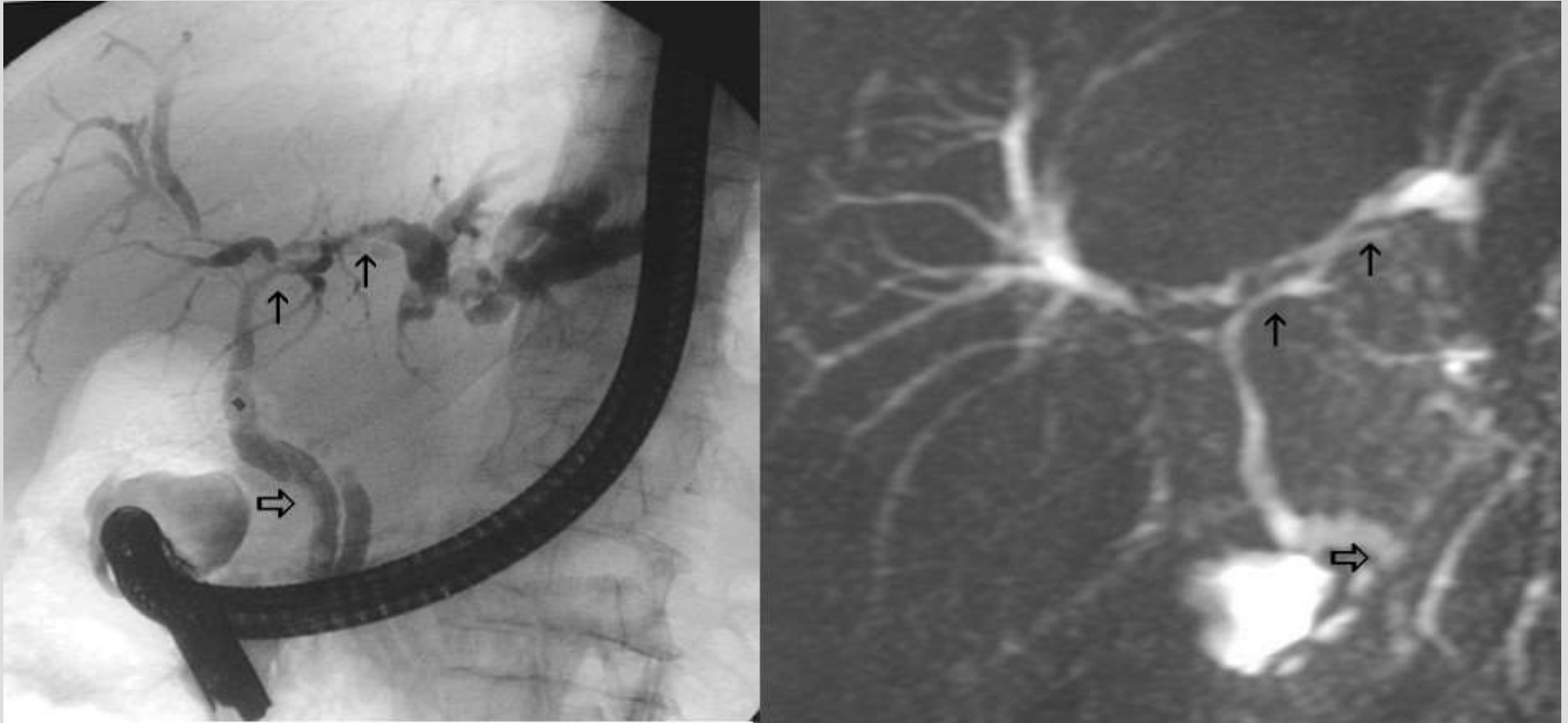


Hémorragie
Encéphalopathie

Thrombose portale chronique – Complications



Cholangiopathie portale



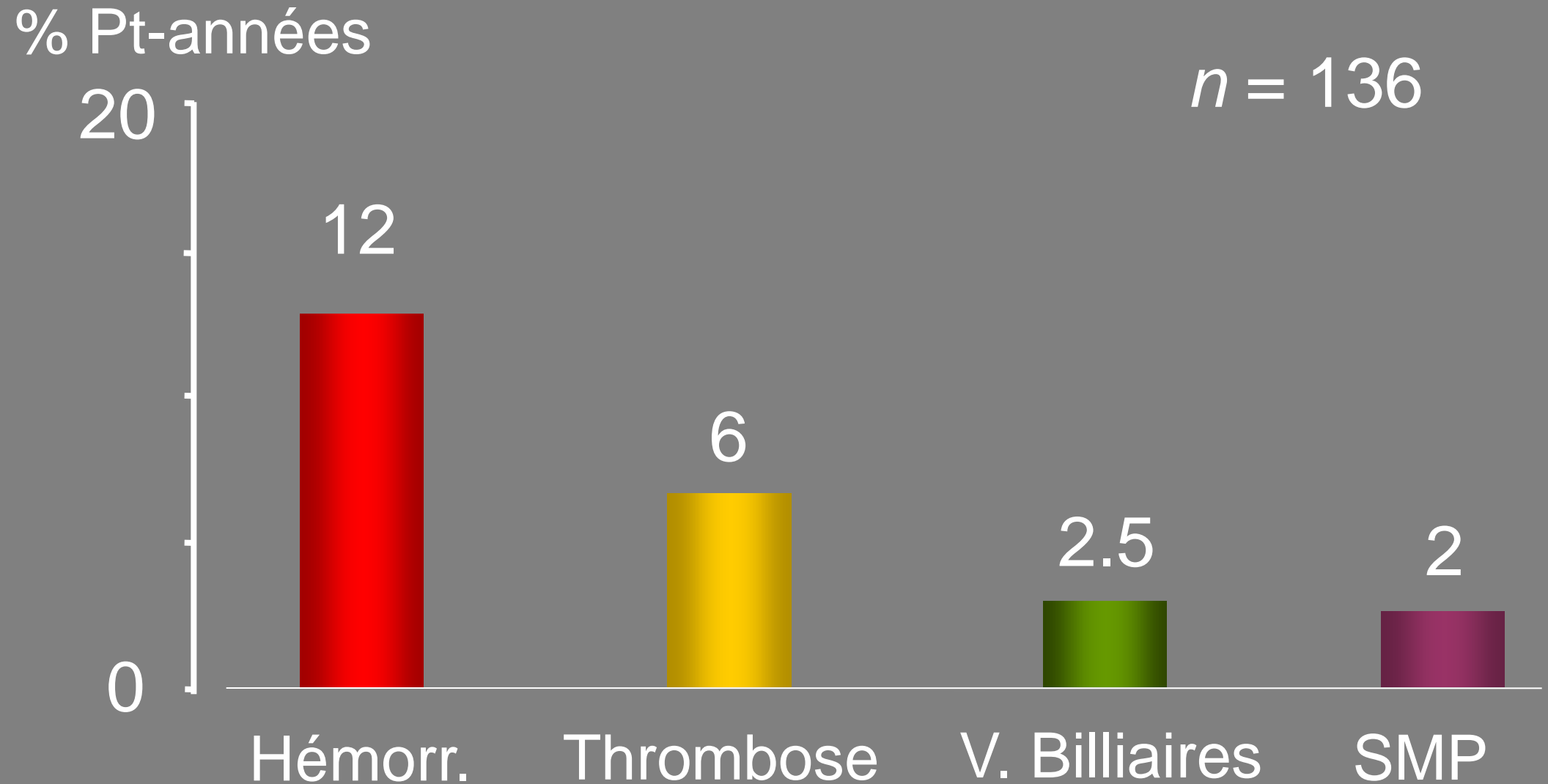
Prevalence /TVP chronique 100%
Incidence des symptomes 2.5 p.cent pt-yr

Condat. Hepatology 2003

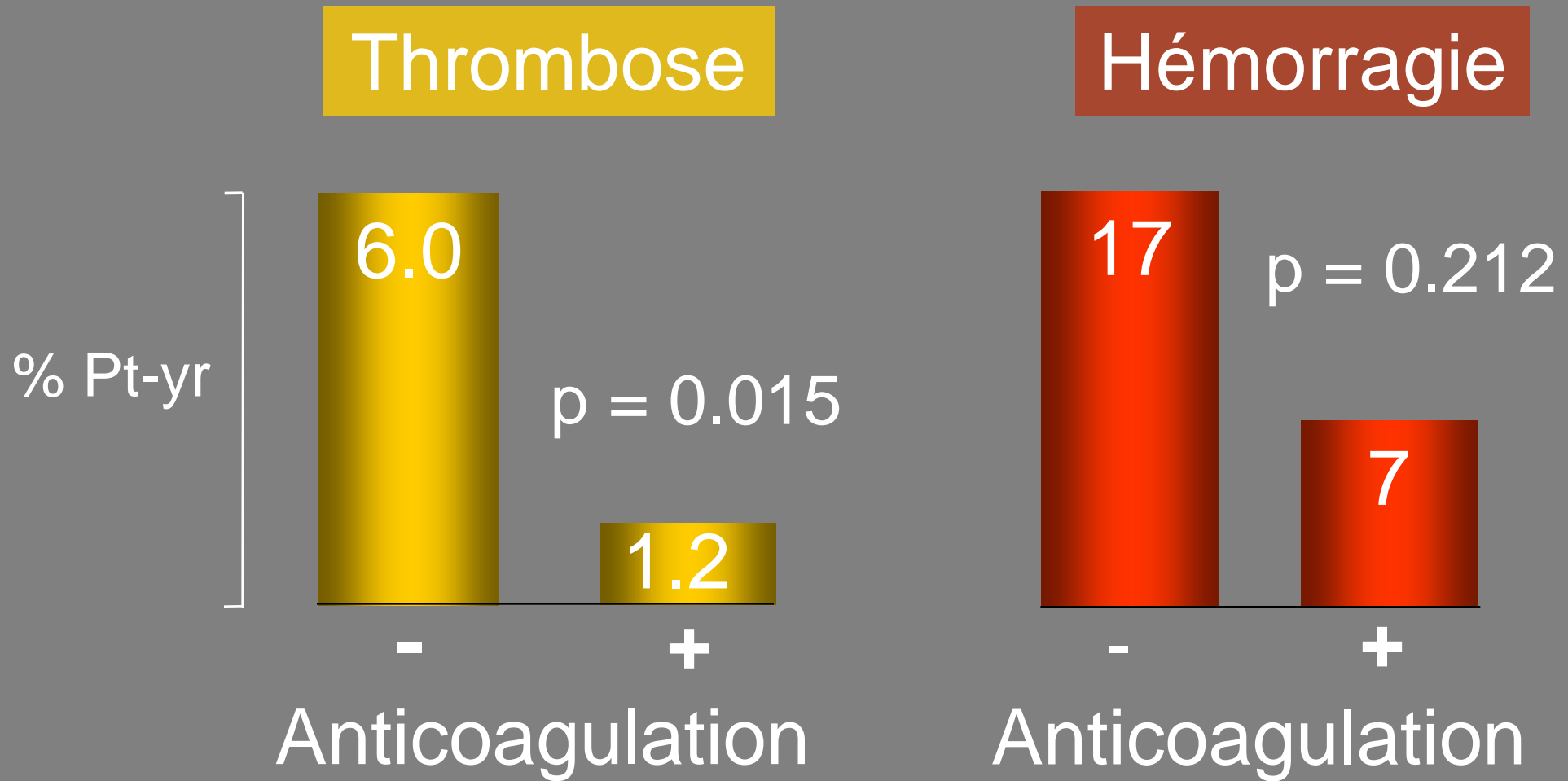
Cavernome portal



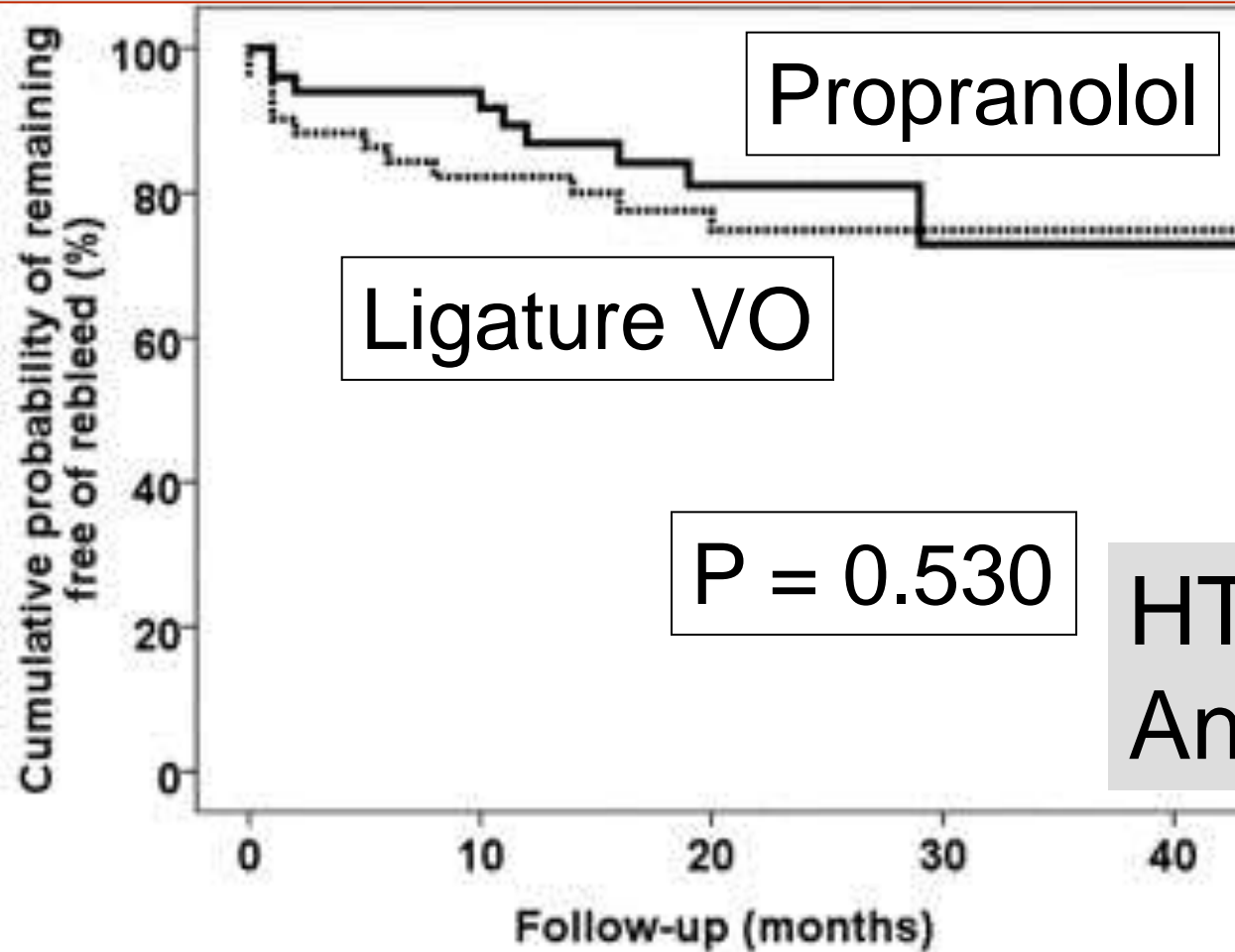
Thrombose portale chronique – Complications



Thrombose portale chronique - Anticoagulation



Récidive sous prophylaxie secondaire



~ 20% à 2 ans

HTPNC
Anticoagulation=0

Patients at risk	EVL:	51	39	27	12	3
	BB:	50	40	23	9	6

TVP extrahépatique - Mortalité

	Merkel	Condat	Janssen	Orr	Sogaard	Amitrano
N of Pts	23	136	107	59	48	121
F-U <i>mo</i>	72	46	47	42	39	41
Mortality %	17	7	15	20	17	11

Patients consécutifs, la plupart sans cirrhose ni cancer

Merkel, J Hepatol 1992. Condat, Gastroenterology 2001. Janssen, Gut 2001.
Orr, Hepatology 2005. Sogaard, BMC Gastro 2007. Amitrano AJG 2007

Thrombose des veines splanchniques

- Les thromboses des veines splanchniques ne sont que l'expression d'anomalies sanguines souvent multiples.
 - Les facteurs locaux sont rarement mis en évidence. Il y a une relation entre cause et localisation.
 - Le pronostic spontané est grave mais les traitements permettent de contrôler les atteintes vasculaires. La radiologie et l'endoscopie interventionnelles sont devenues primordiales.
-

HTP par Bloc Intrahépatique

Cirrhose

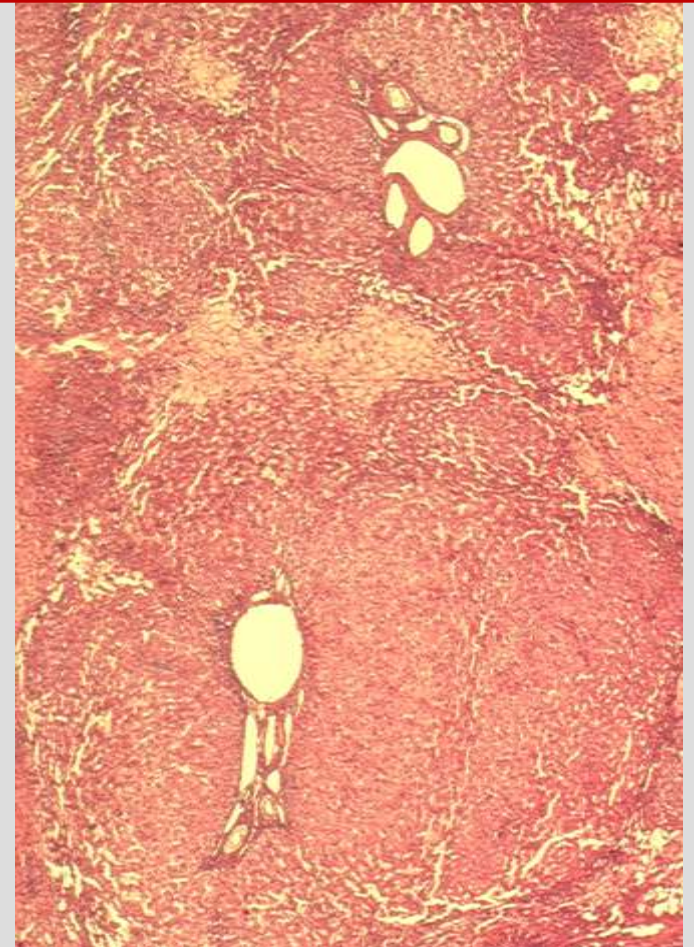
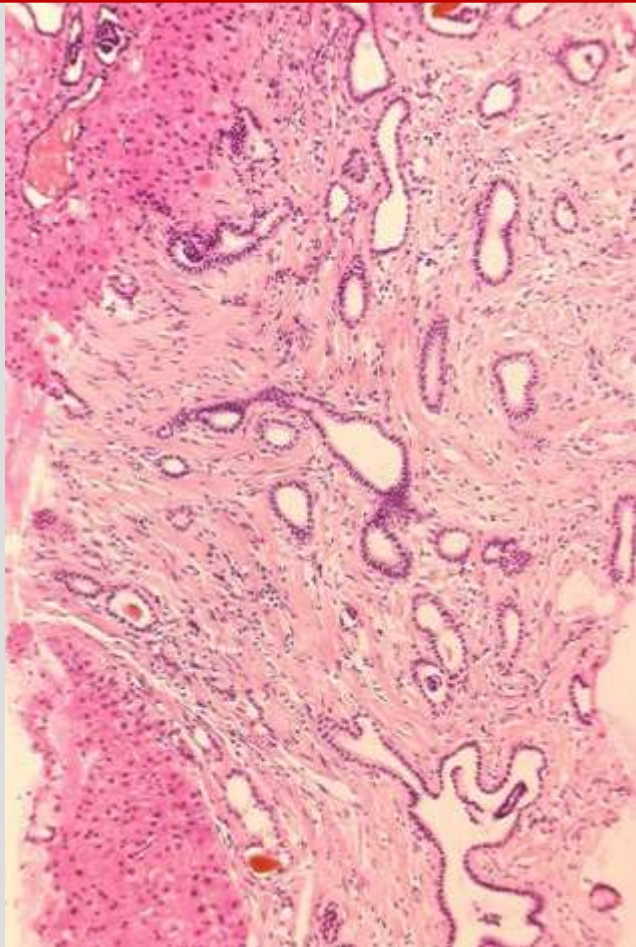
Hépatopathies chroniques cirrhogènes

Atteintes veinules porte

Atteintes des veinule hépatiques

Atteintes des sinusoides

Atteintes des Veinules Porte



Atteintes des Veinules Porte

Fibrose hépatique congénitale

Schistosomiase

Sarcoïdose

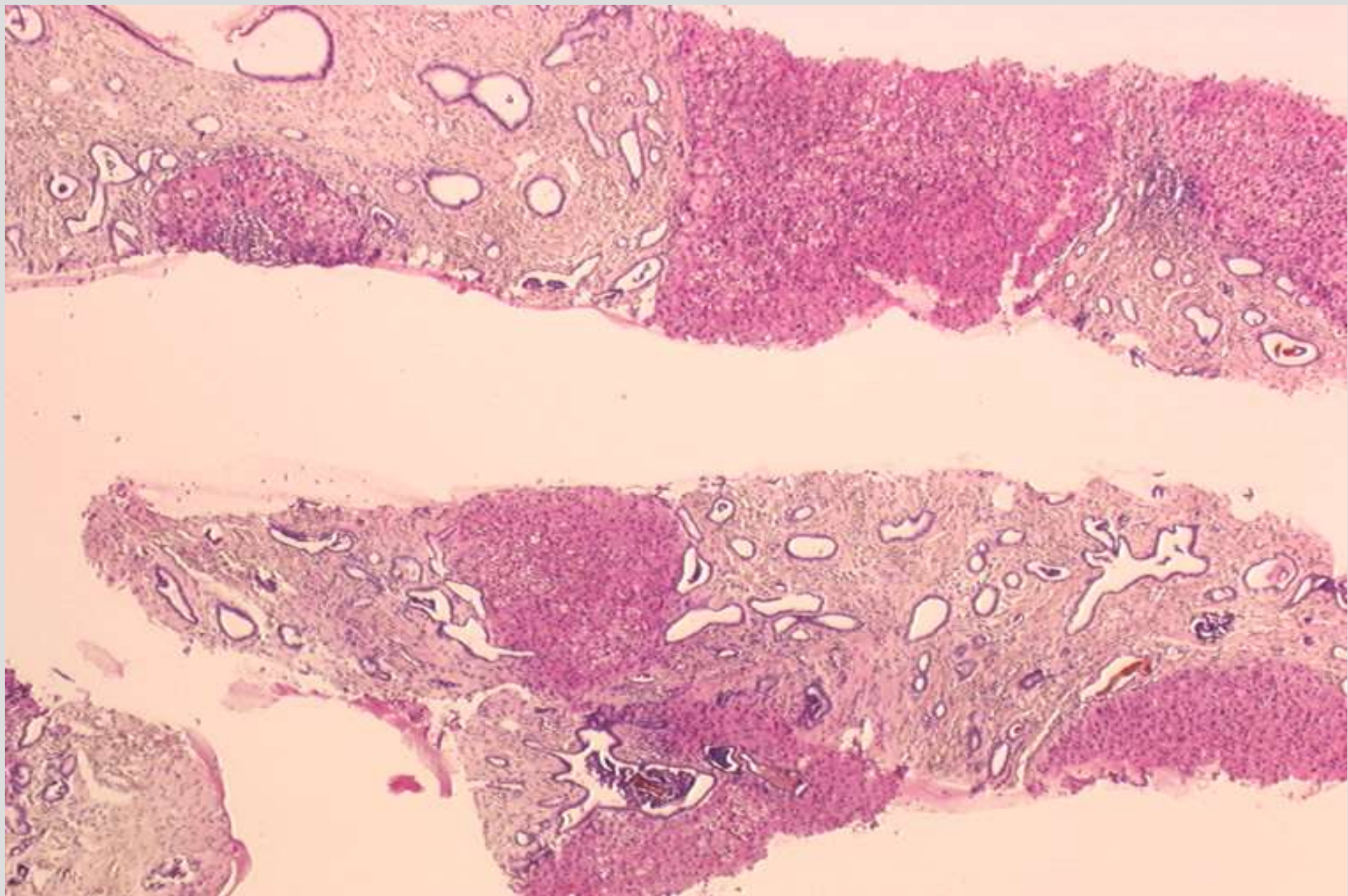
Veinopathie portale oblitérante

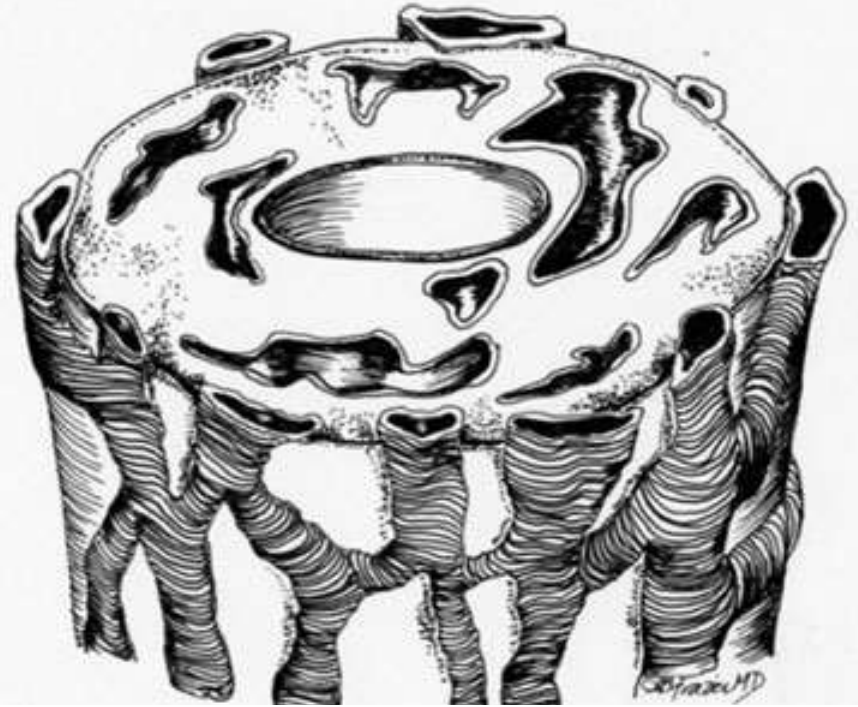
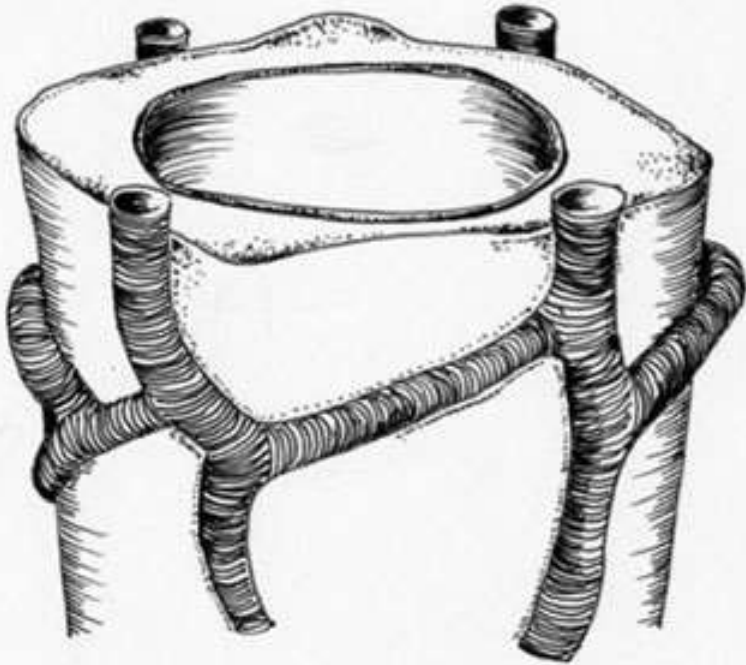
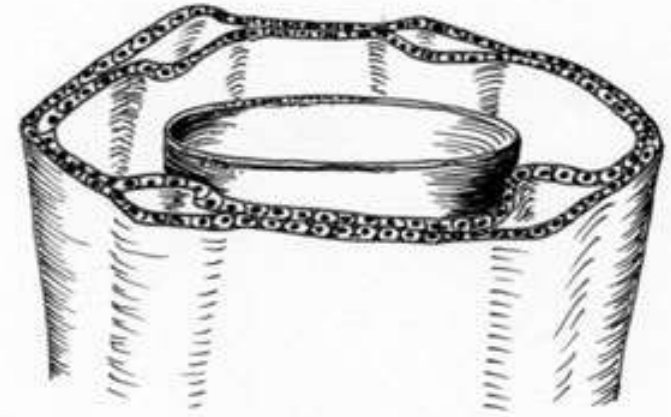
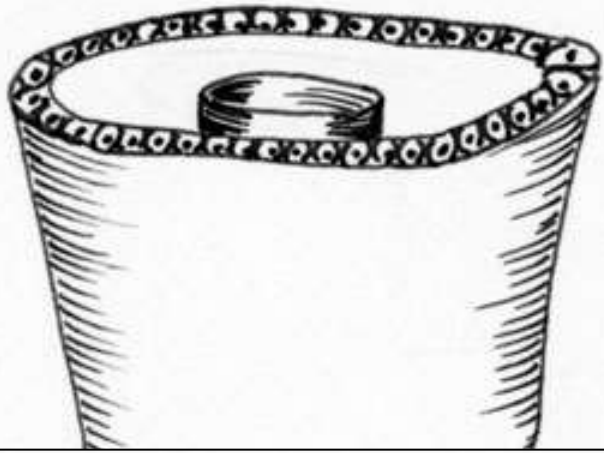
Contexte étiologique

Biopsie hépatique

Fibrose Hépatique Congénitale

- Liée à la polykystose rénale récessive *PKHD1*
Parfois (apparemment) isolée
 - Anomalie de la plaque ductale
Anomalies biliaires → Angiocholite
 - Anomalies des espaces porte
Anomalies portales → Hypertension portale
 - Expression très variées
-





ESPACE PORTE NORMAL

**MALFORMATION DE LA PLAQUE
DUCTALE**

Fibrose Hépatique Congénitale

- Liée à la polykystose rénale récessive *PKHD1*
Parfois (apparemment) isolée
 - Anomalie de la plaque ductale
Anomalies biliaires → Angiocholite
 - Anomalies des espaces porte
Anomalies veineuses → Hypertension portale
 - Expression très variée
-

Atteintes des Veinules Porte

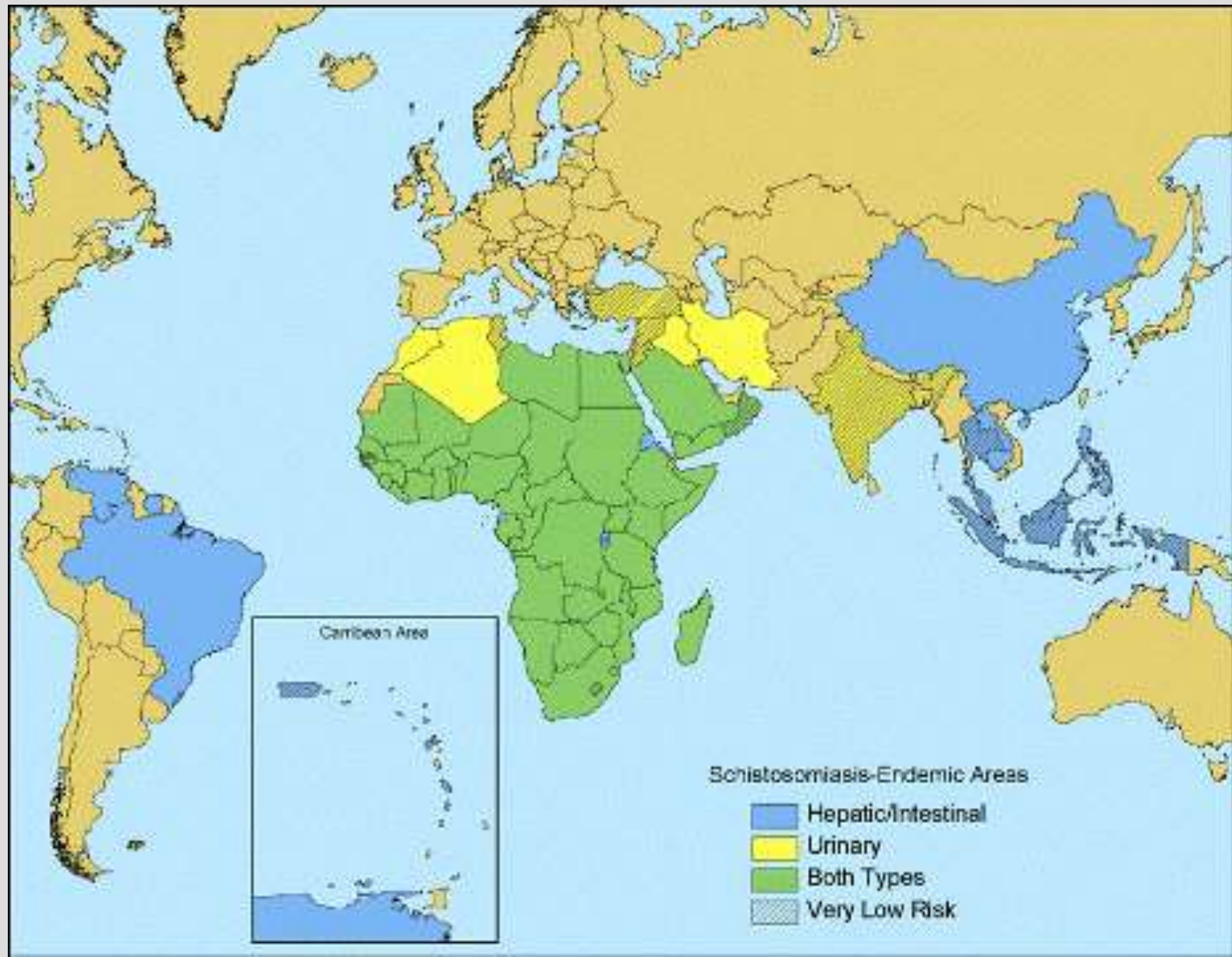
Fibrose hépatique congénitale

Schistosomiase hépatique

Sarcoïdose

Veinopathie portale oblitérante

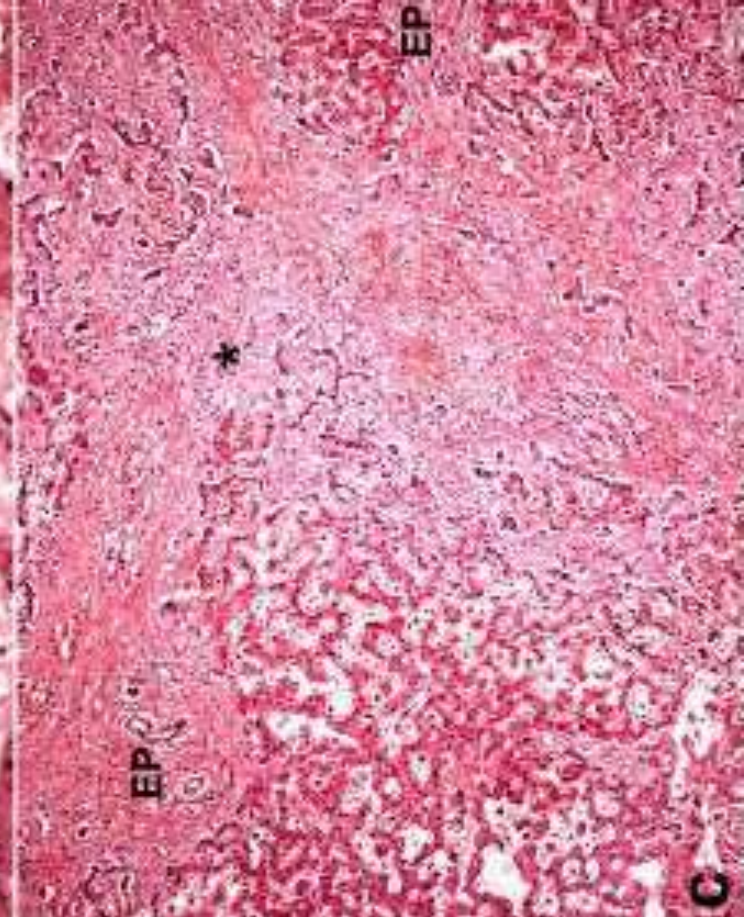
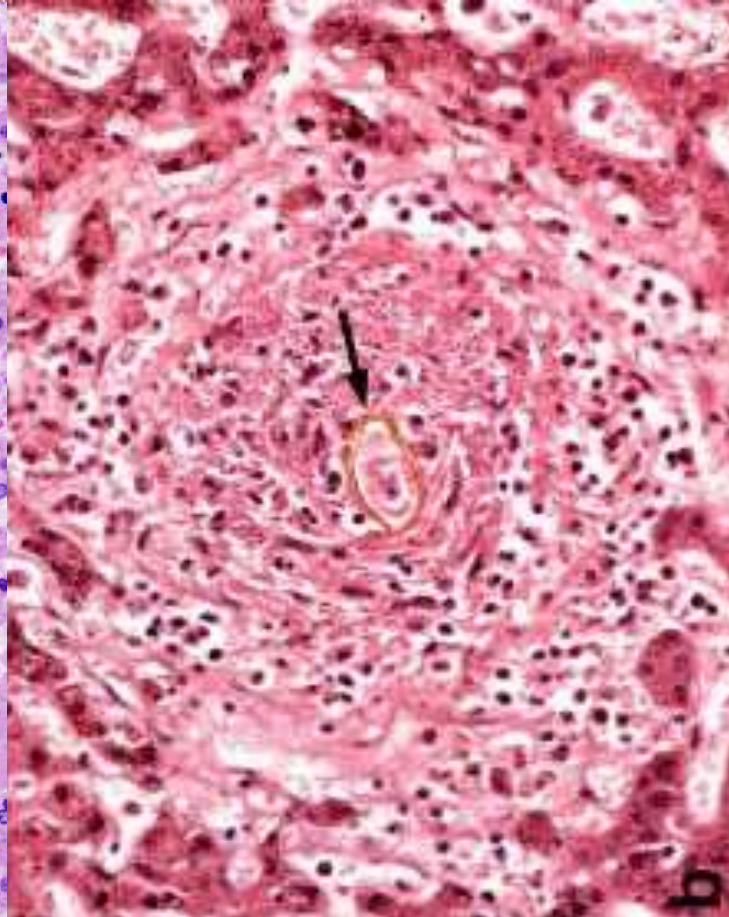
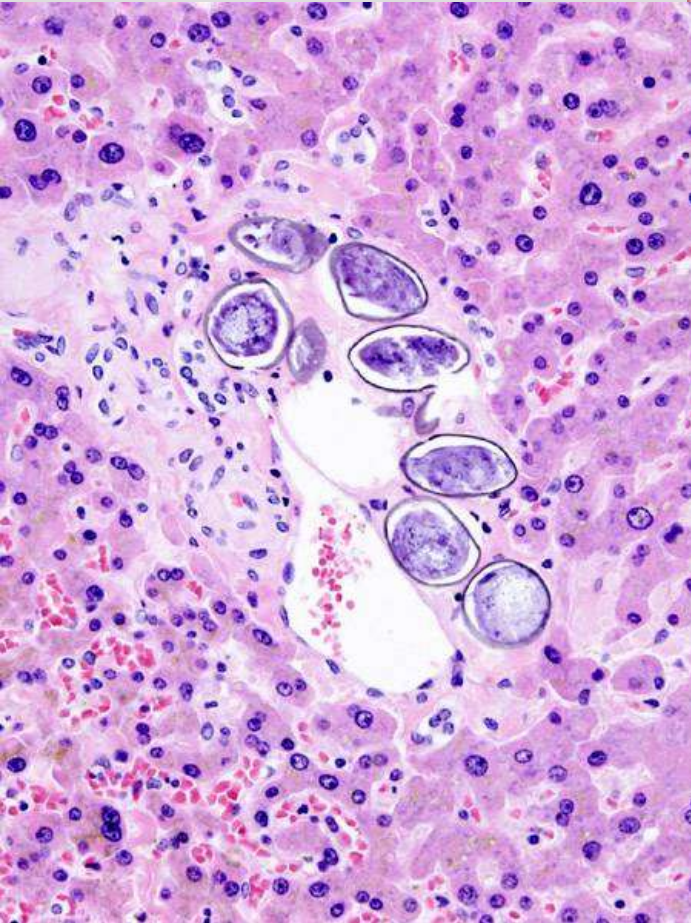
Schistosomiase Hépatique



Schistosomiase Hépatique

- *Schistosoma mansoni* ou *japonicum*
 - Embolisation veineuse portale
 - Réaction inflammatoire granulomateuse
 - Cofacteurs à préciser
-

Schistosomiase hépatique



Schistosomiase Hépatique

- *Schistosoma mansoni* ou *japonicum*
 - Embolisation veineuse portale
 - Réaction inflammatoire granulomateuse
 - Cofacteurs à préciser
-

Atteintes des Veinules Porte

Fibrose hépatique congénitale

Schistosomiase hépatique

Sarcoïdose

Veinopathie portale oblitérante

Atteintes des Veinules Porte

Fibrose hépatique congénitale

Schistosomiase hépatique

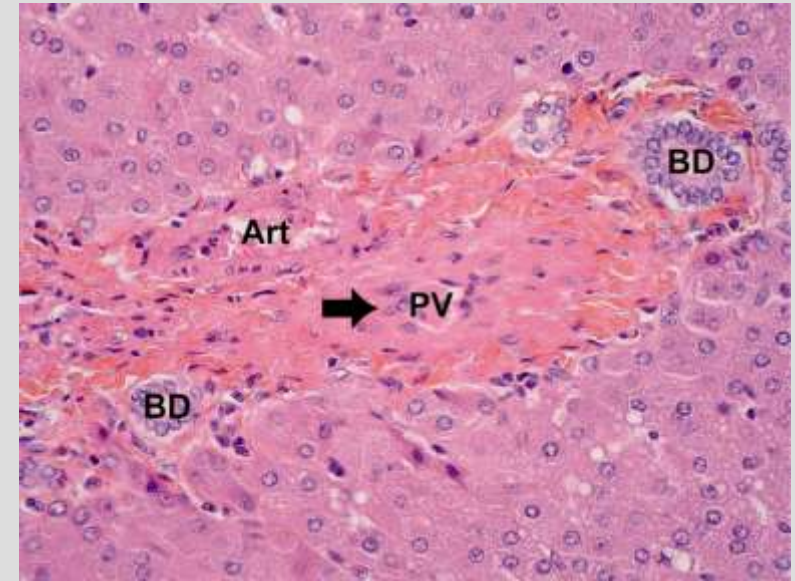
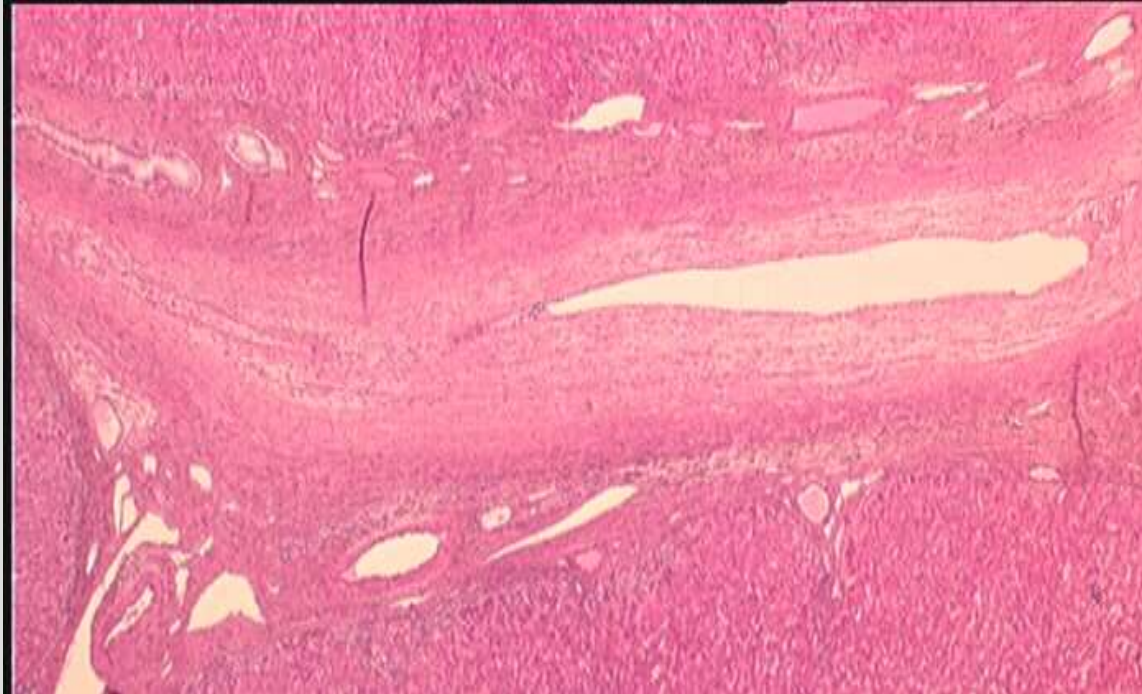
Sarcoïdose

Veinopathie portale oblitérante

Veinopathie portale oblitérante

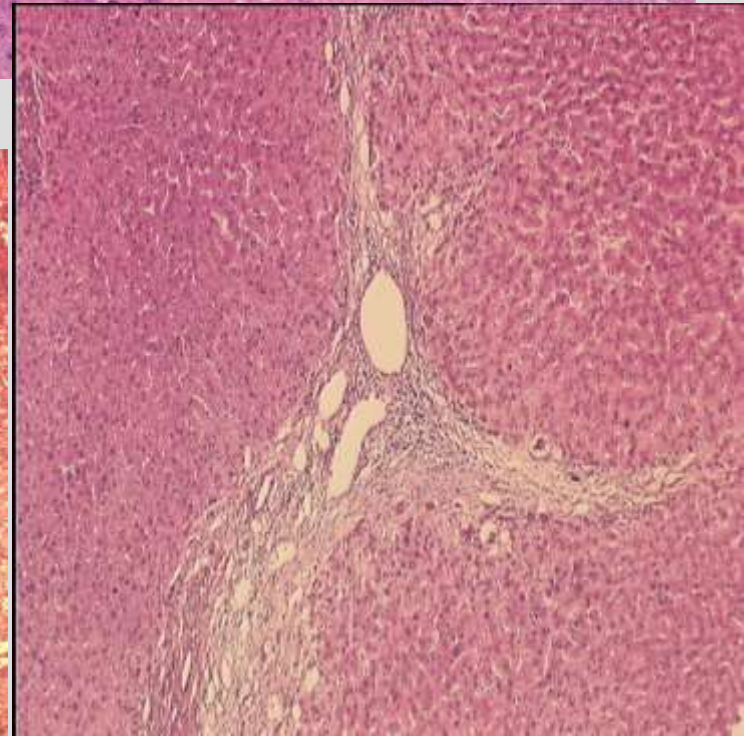
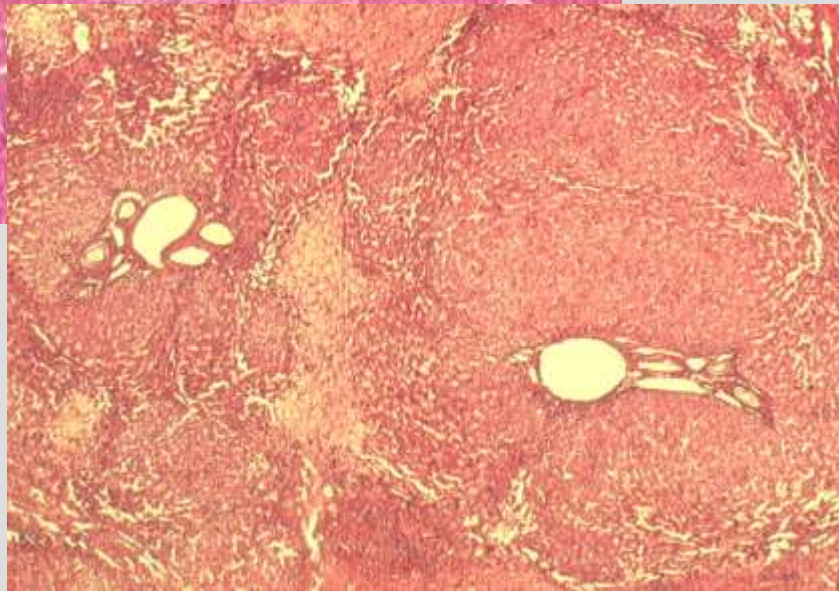
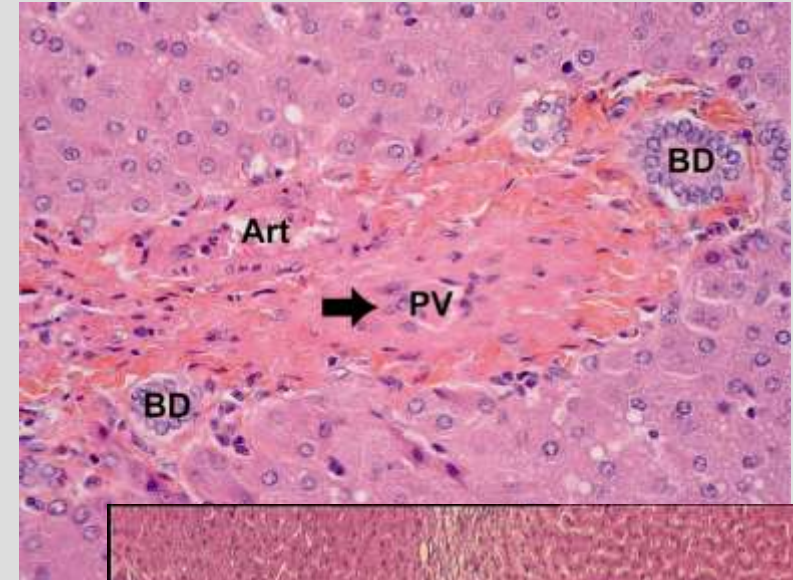
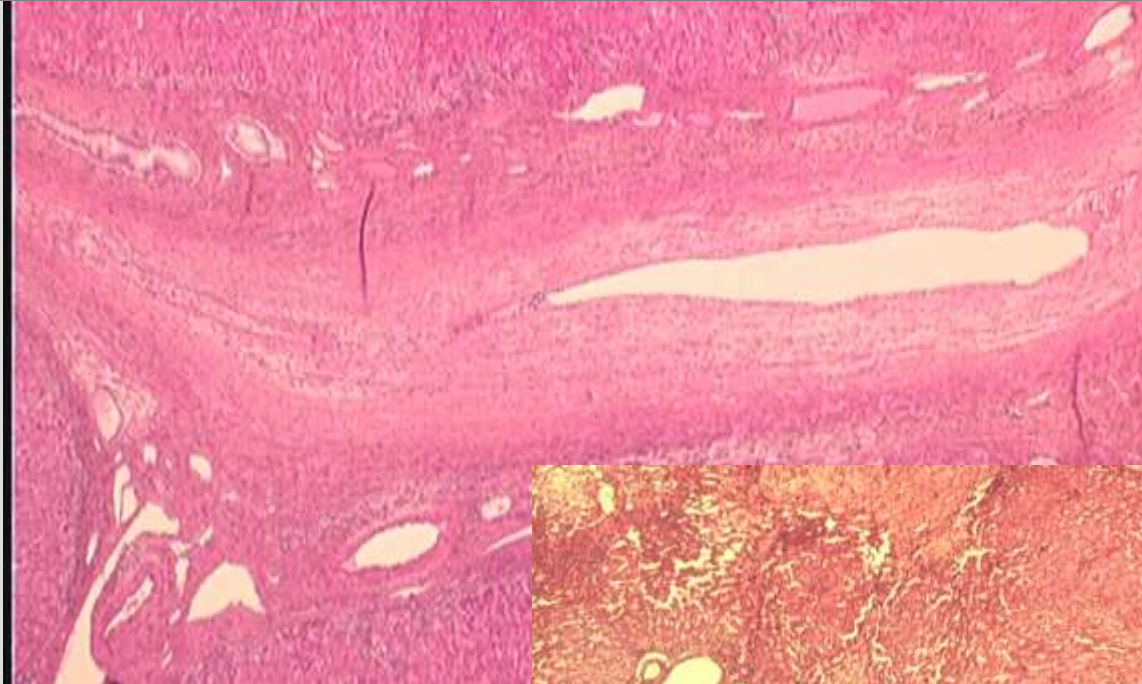
Autres dénominations

- HTP intrahépatique non cirrhotique
 - Sclérose hépatoportale
 - Fibrose portale non-cirrhotique
 - Hypertension portale idiopathique
-



Epaissement intimal/oblitération

Vaisseaux anormaux
Régénération
Dilatation sinusoidale
Fibrosis portale/sinusoidale



Veinopathie portale oblitérante

- Hypertension portale pure Habituelle
- Encéphalopathie isolée Occasionnelle
- ‘Cirrhose décompensée’ Occasionnelle
- Carcinome hépatocellulaire Occasionnelle
- TVP extrahépatique Fréquente

VPO – Affections Associées

Exposition à des toxiques

Malformation congénitale

Etats prothrombotiques

Maladies de système

Aucune cause

VPO – Affections Associées

Exposition à des toxiques

Malformation congénitale

Etats prothrombotiques

Maladies de système

Aucune cause

HTP par Bloc Intrahépatique

Cirrhose

Hépatopathies chroniques cirrhogènes

Atteintes veinules porte

Atteintes des veinule hépatiques (SBC)

Atteintes des sinusoides (SOS/VOD)

Hyperplasie nodulaire régénérative

- Equivalent microscopique du complexe atrophie/hypertrophie
 - Non spécifique au sein des atteintes vasculaires du foie
 - Traduction d'inhomogénéités de perfusion sinusoidale ou portale (SBC, VPO, SOS)
 - Parfois isolée
 - Généralement accompagnée d'hypertension portale et d'une cholestase anictérique.
-

Cirrhose, Hémostase 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, Hémostase et Thrombose

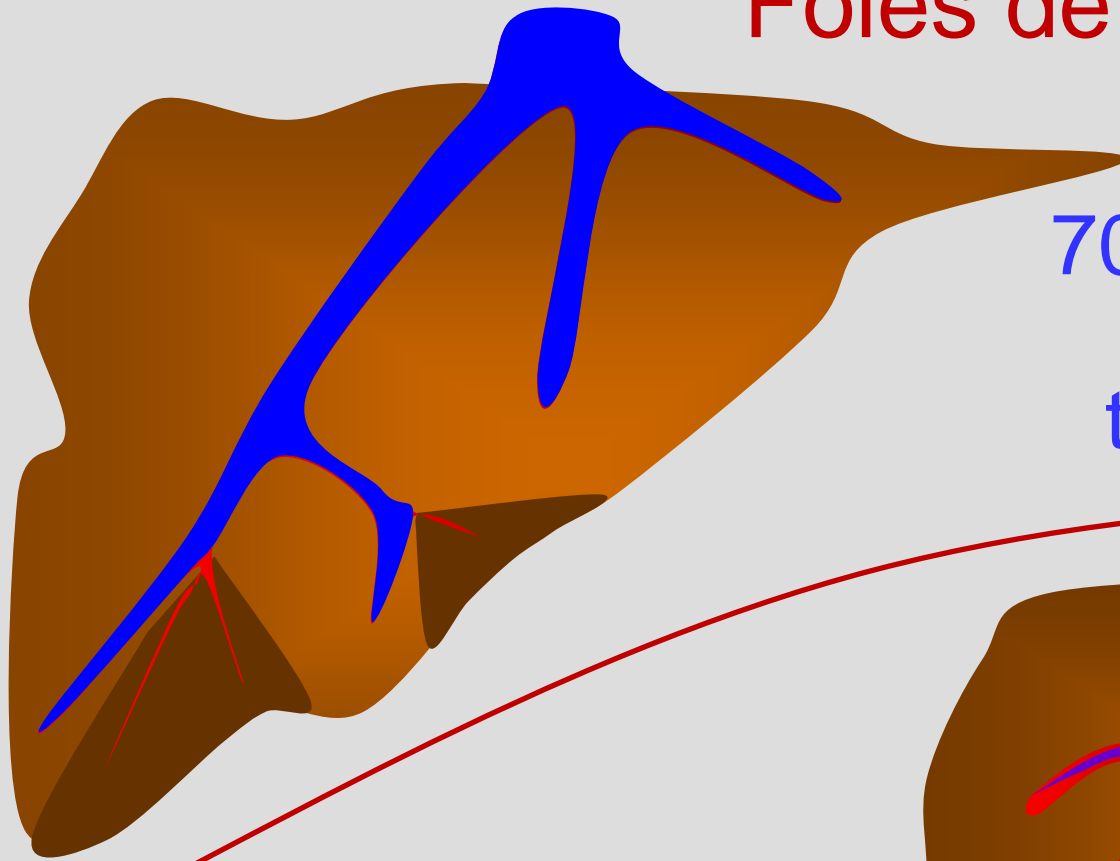
- Hémostase primaire maintenue
 - Augmentation du facteur von Willebrand de haut PM
- Coagulation maintenue
 - Diminution des facteurs I, II, V, VII, IX, X
 - Diminution des inhibiteurs PC, PS, AT
- Mauvais contrôle de l'activation de la coag.
 - Augmentation du facteur VIII
 - Diminution de la PC

Cirrhose et Thrombose Splanchnique

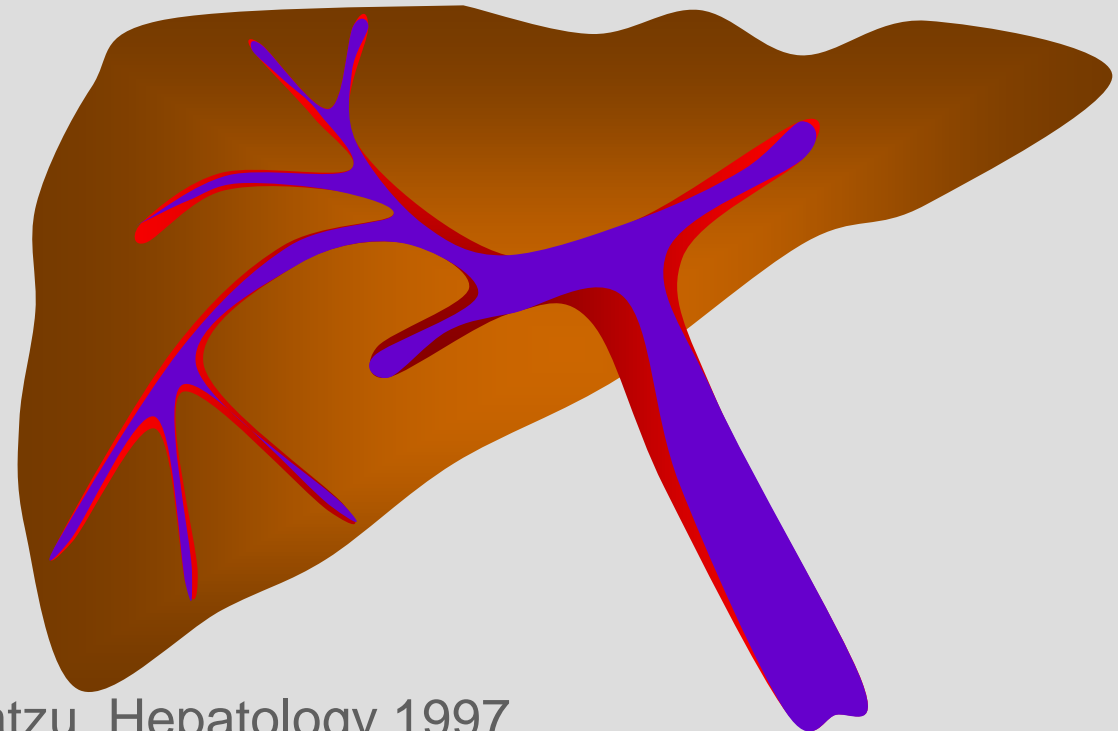
- Thrombose des veines intrahépatiques
 - Thrombose de la veine porte extrahépatique
-

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)
--	----------

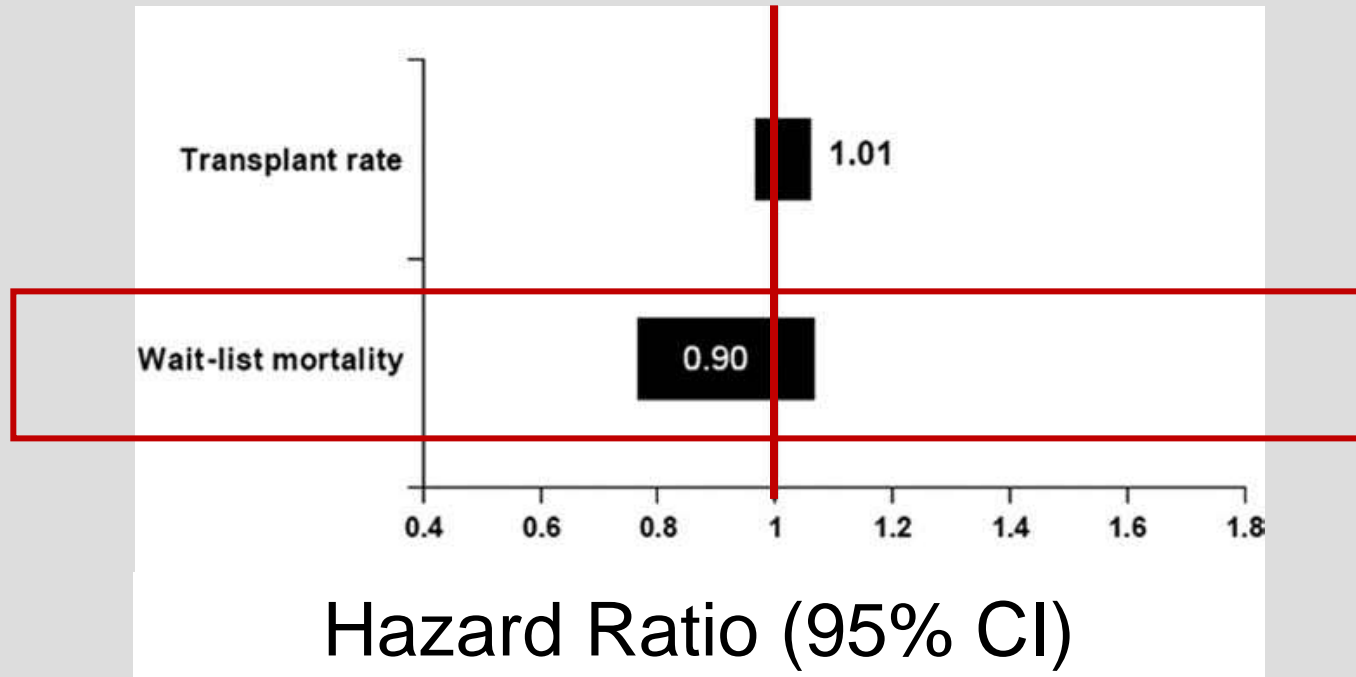
Régression spontanée

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



SRTR. 46 530 candidats inscrits. TVP occlusive 2,1%

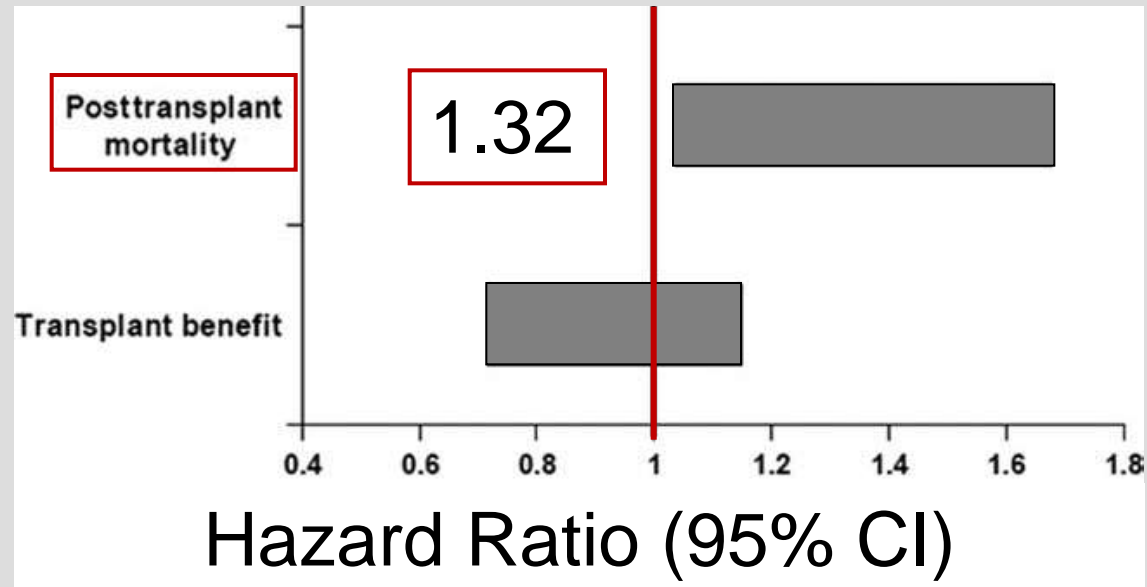
Englesbe. Liver Transplant 2010.

Cirrhose
évoluée



Thrombose de
la veine porte

Impact de la TVP après TH



SRTR. 22 291 receveurs.TVP occlusive 4.02%

Englesbe. Liver Transplant 2010.

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)

Thrombose de
la veine porte



Cirrhose
évoluée

Données associées à
l'aggravation

Age – *Initial*

VO – *Initial*

Bilirubine – *Initial*

Créatinine – *Initial*

taux de Quick – *Initial*

TVP avant – *Dép. du tps.*

NON

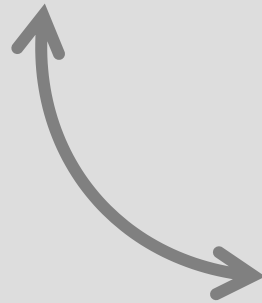
TVP < 6 mois – *Dép. du tps.*

Cirrhose
évoluée



Thrombose de
la veine porte

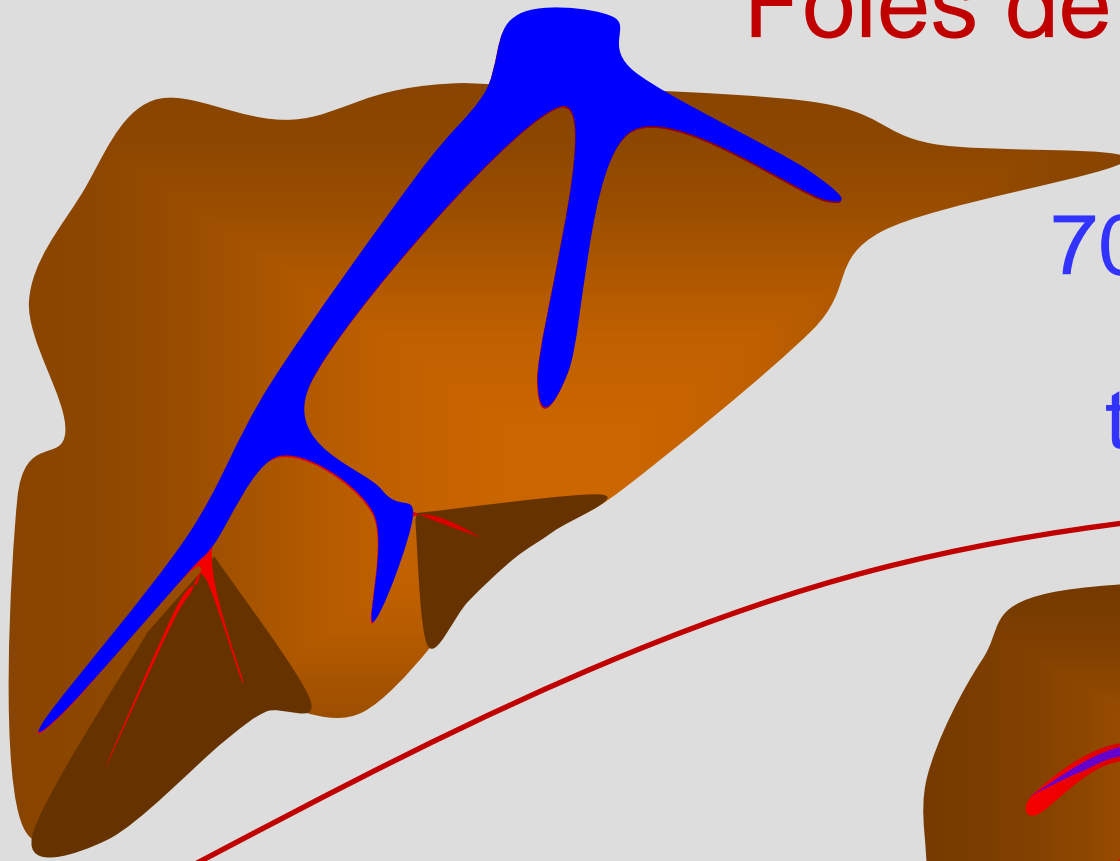
**Cirrhose
évoluée**



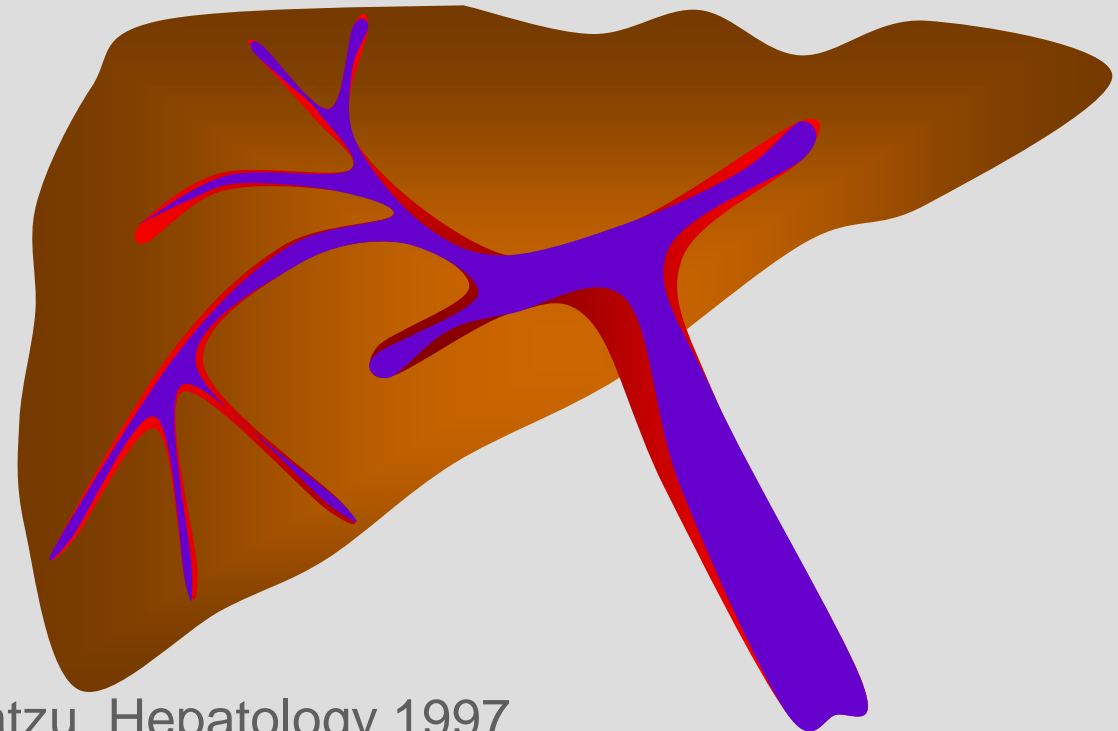
**Thrombose de
la veine porte**

Foies de cirrhose explantés

70% des veines
hépatiques
thrombosées



40% des veines porte
thrombosées



Anticoagulants et Cirrhose

- Hémostase, thrombose veineuse profonde & splanchnique
 - **Anticoagulation**
-

Cirrhose et Anticoagulants

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

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, Anticoagulants, Hémorragie

Hémorragie	Risque
Digestive spontanée	Pas ou peu augmenté ¹
Post-paracentèse	Probablement augmenté ²
Post ligature de VO	Pas ou peu augmenté ³

¹ Cirrhose. Francoz, Gut 2005. Amitrano, CGH 2010. Senzolo, Liver Int 2012. Seijo CGH 2012

² Syndrome de Budd-Chiari. Rautou J Hep 2011

³ Cavernome portal. Christol JFHOD 2012

Cirrhose et Anticoagulants

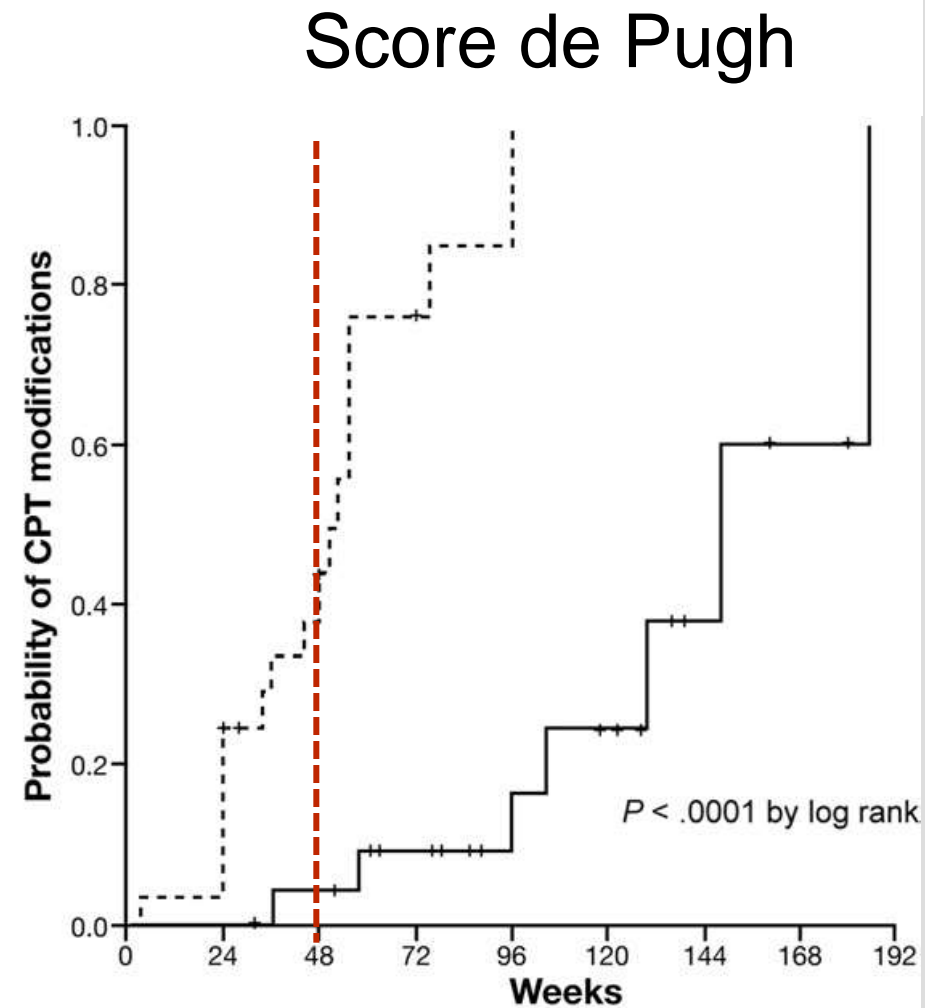
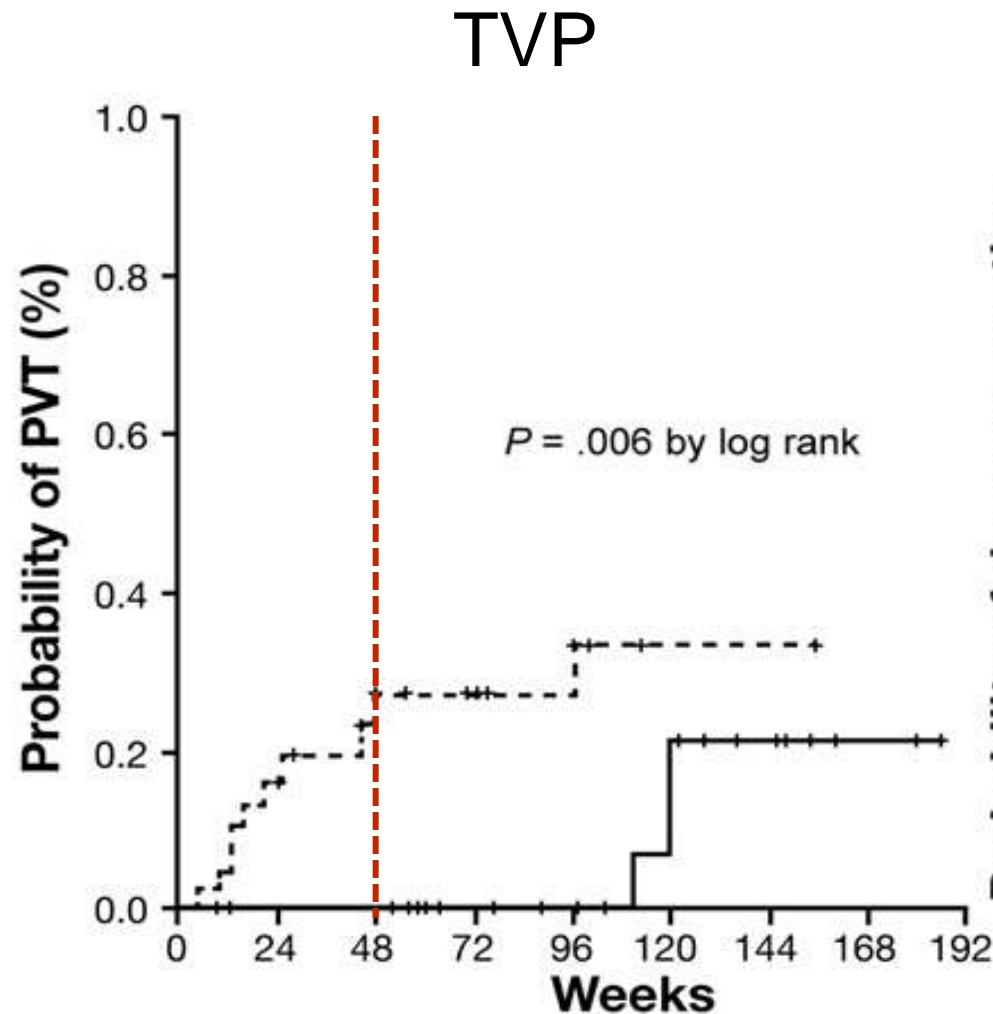
- Maladie veineuse thromboembolique
 - Traitement
 - Prophylaxie
- **Thrombose portale**
 - Traitement
 - **Prophylaxie**

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

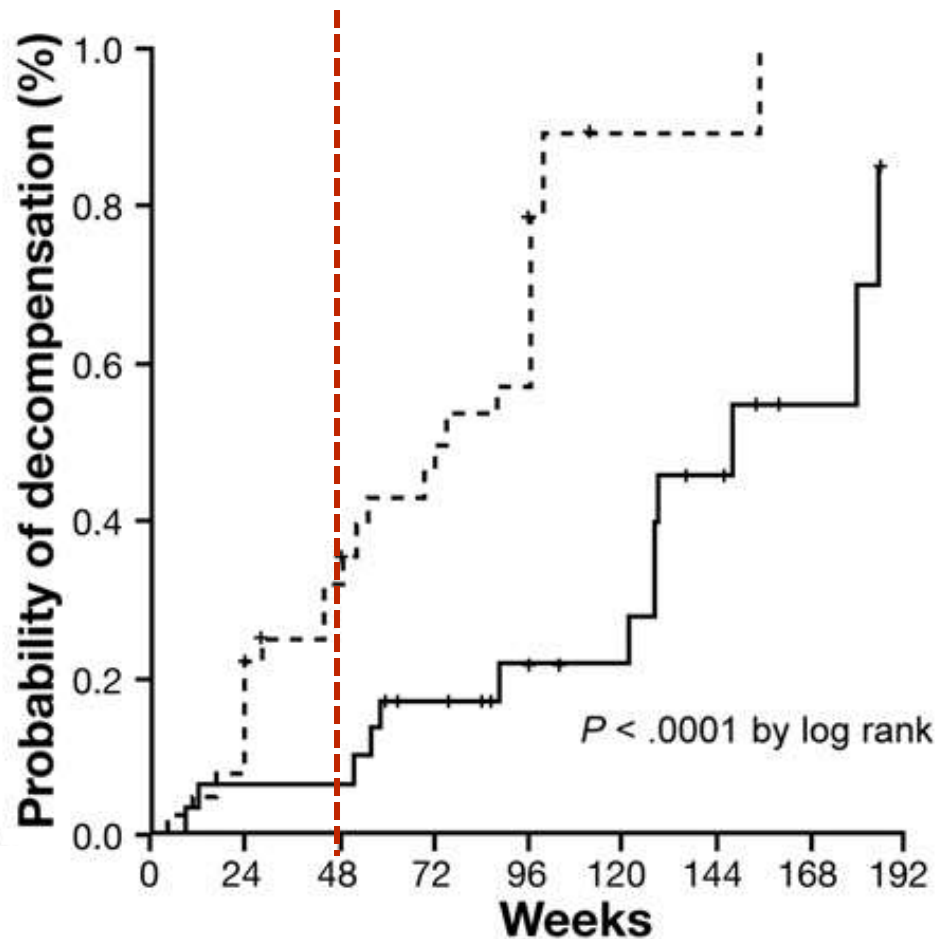
Villa. Gastroenterology 2012. Enoxaparin 4.000 UI/d, for 12 mo.

Anticoagulation prophylactique

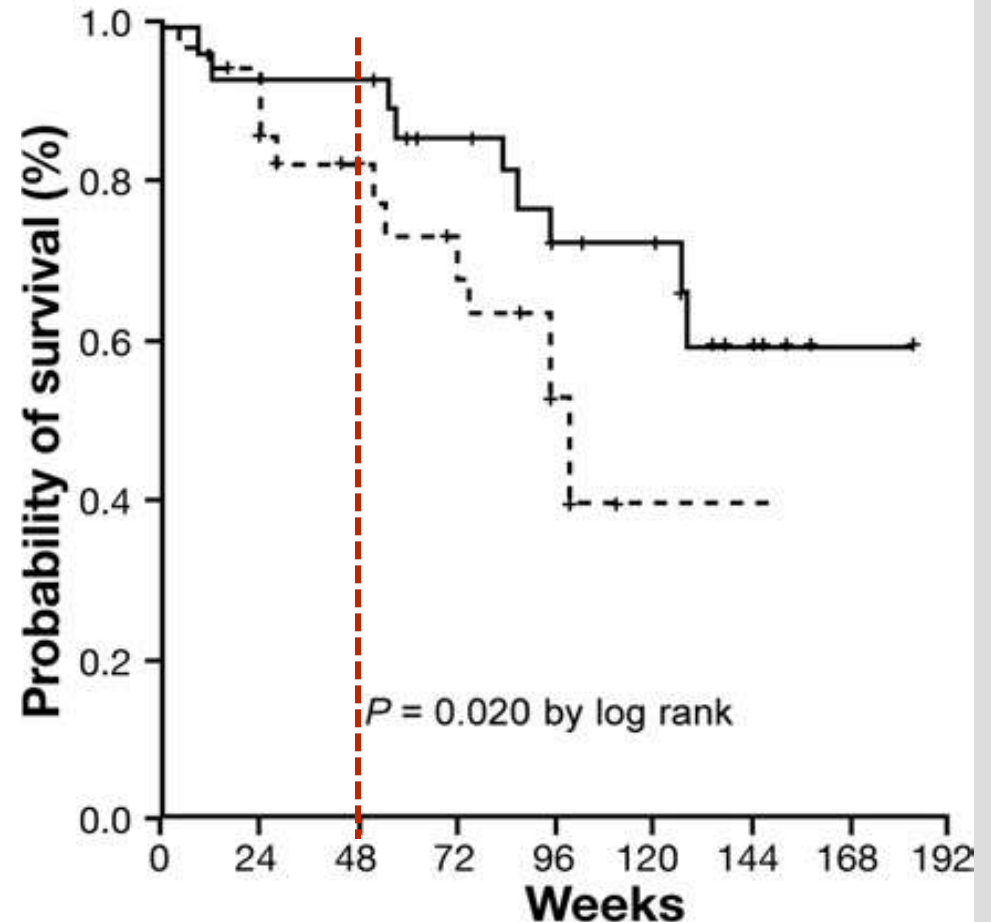


Anticoagulation prophylactique

Décompensation



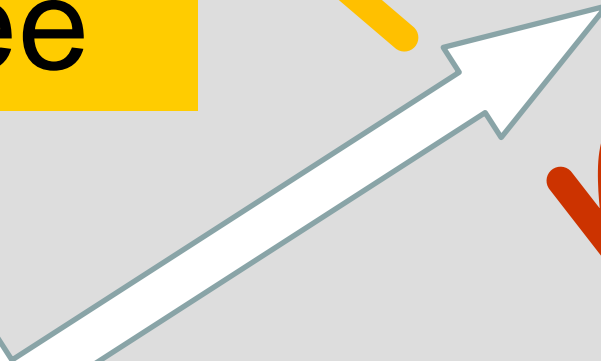
Survie



**Cirrhose
évoluée**

Enoxaparine

**Thrombose de
la veine porte**



Conclusions: Au cours de la cirrhose

- Pas “d’anticoagulation spontanée”.
 - TVP et sévérité associées de façon indirecte (cause commune?). Impact incertain de la TVP.
 - Bénéfice de la recanalisation de la veine porte extrahépatique non établi.
 - La TVP avant greffe diminue la survie après greffe quand le MELD est bas.
 - Enoxaparine peut-être efficace pour prévenir thrombose et aggravation (cirrhose Child B).
-

Recommandations personnelles

A quels patients proposer une anticoagulation ?

- Patients CHILDBENOX tirés au sort
- TVP chez un candidat à la greffe
- Ischémie intestinale par atteinte VMS
- Etat prothrombotique fort

Bénéfice non établi, plausible.
Recommandations raisonnables

Recommandations personnelles

Questions pratiques

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