

---

# 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

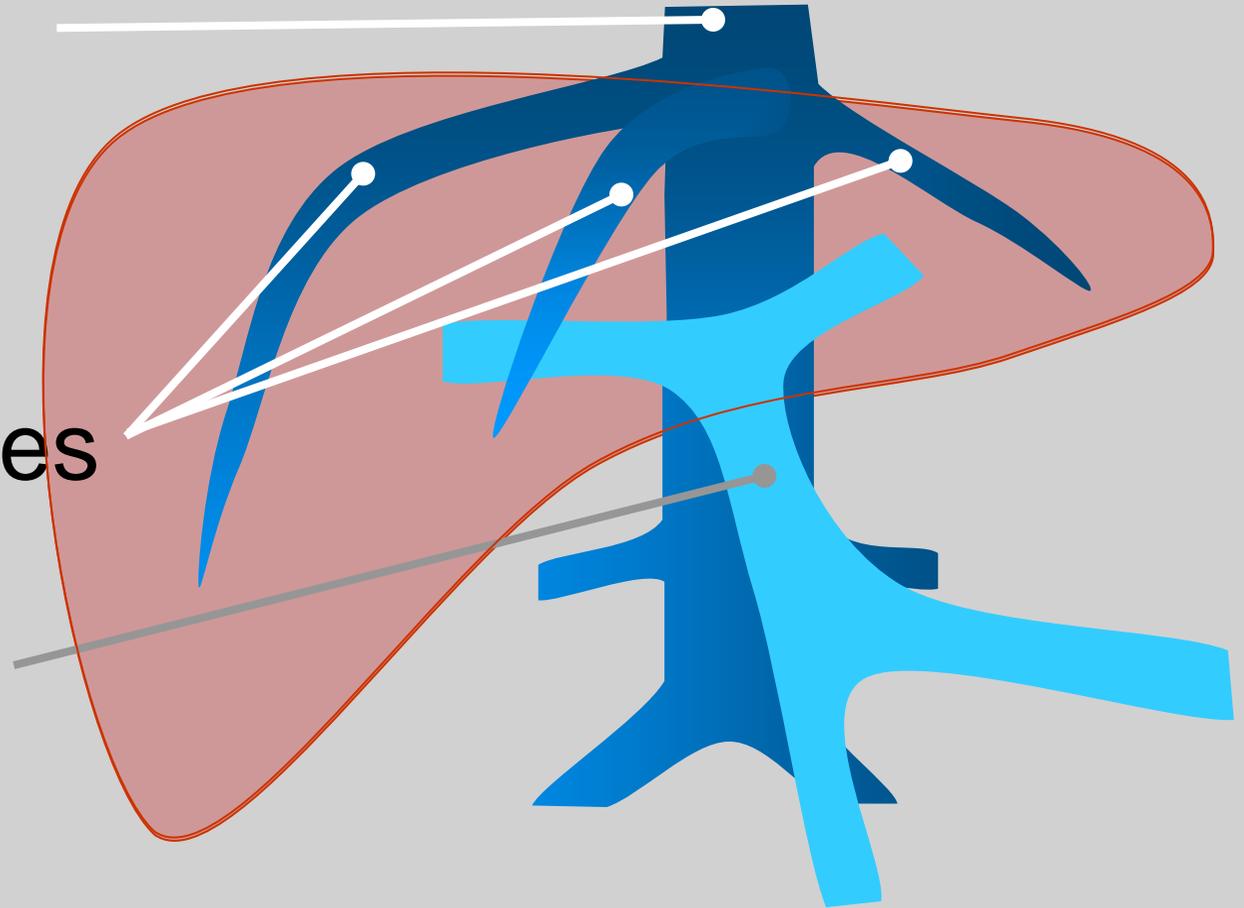
## En l'absence de cirrhose et de cancer préalables

---

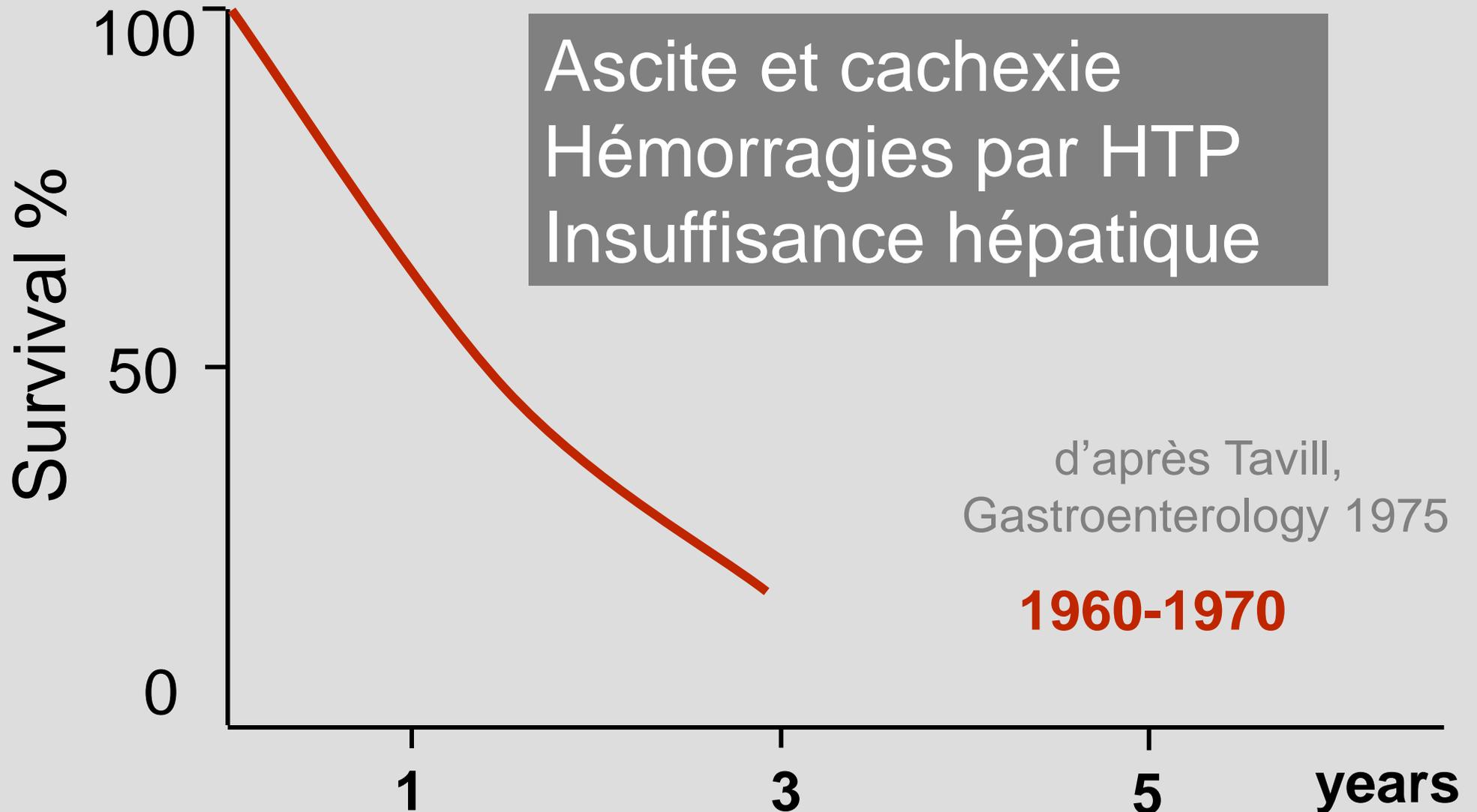
- Etats prothrombotiques sous-jacents
  - **Syndrome de Budd-Chiari (SBC)**
  - Thrombose portale extrahépatique (TVP)
-

# SBC – Siège de l'obstacle en Occident

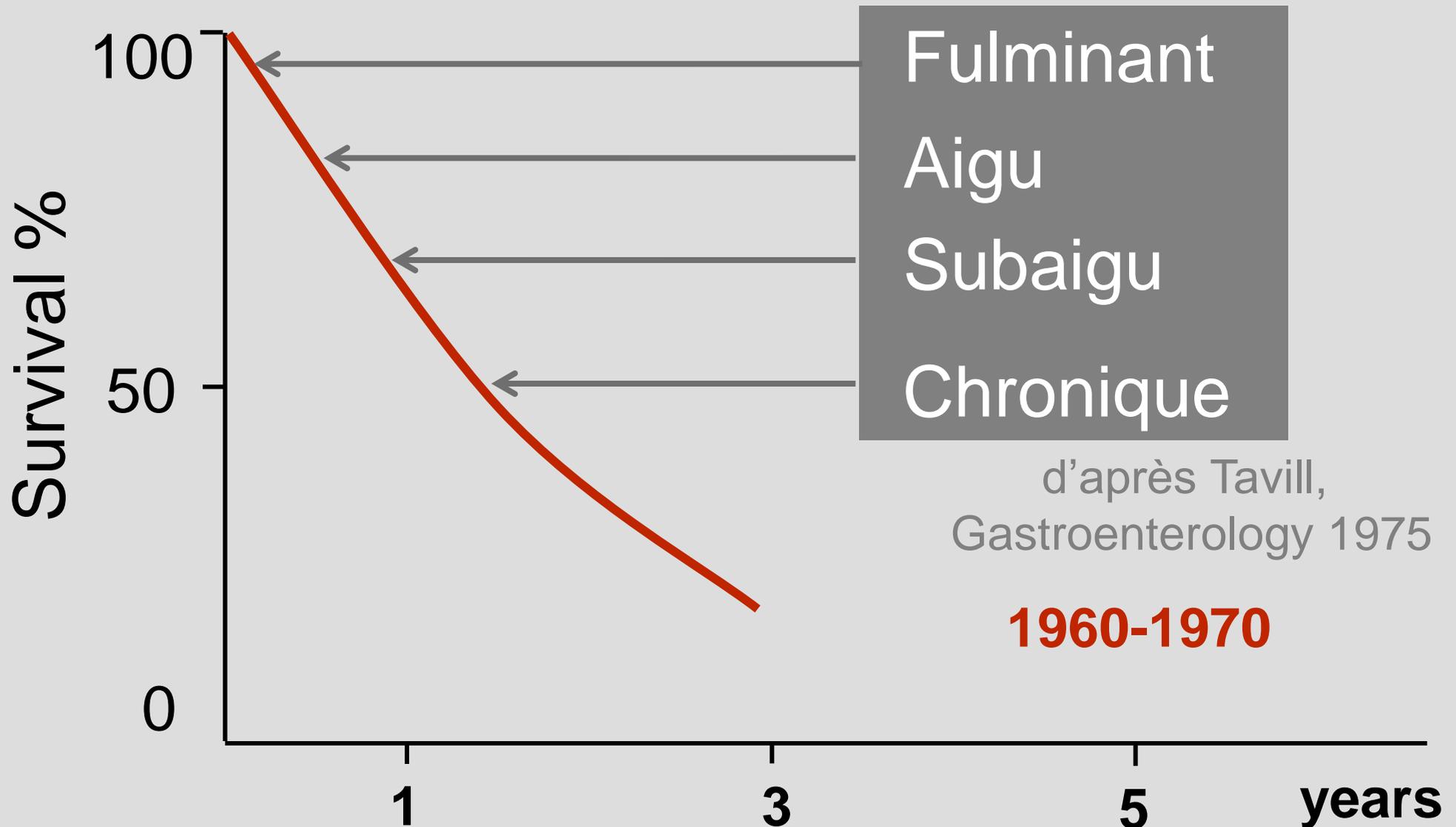
- 2% V. cave inf.
- 49% Combiné
- 49% V. hépatiques
- 18% V. porte



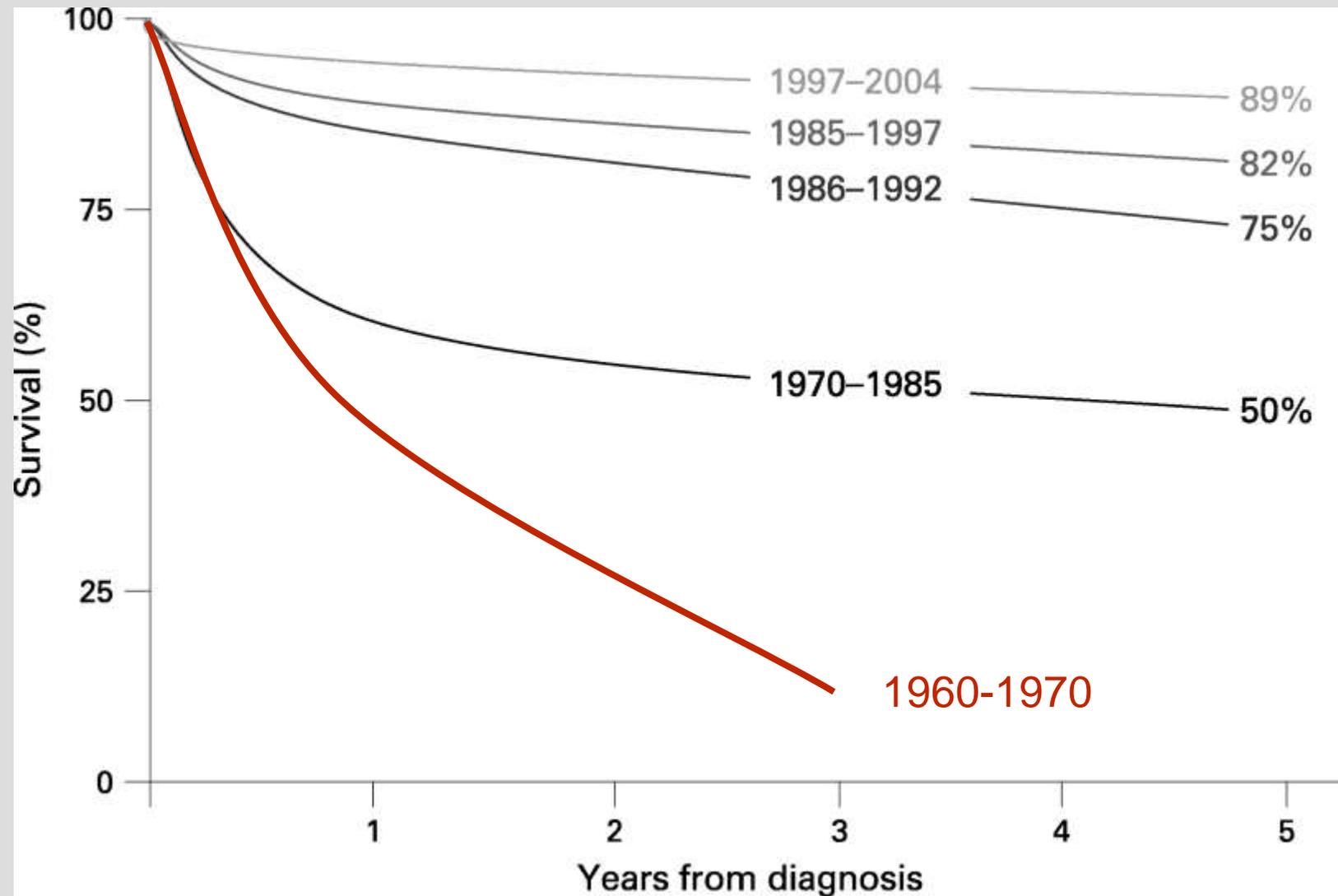
# SBC Primitif – Evolution spontanée



# SBC Primitif– Evolution spontanée



# SBC – Amélioration de la survie



# Syndrome de Budd-Chiari

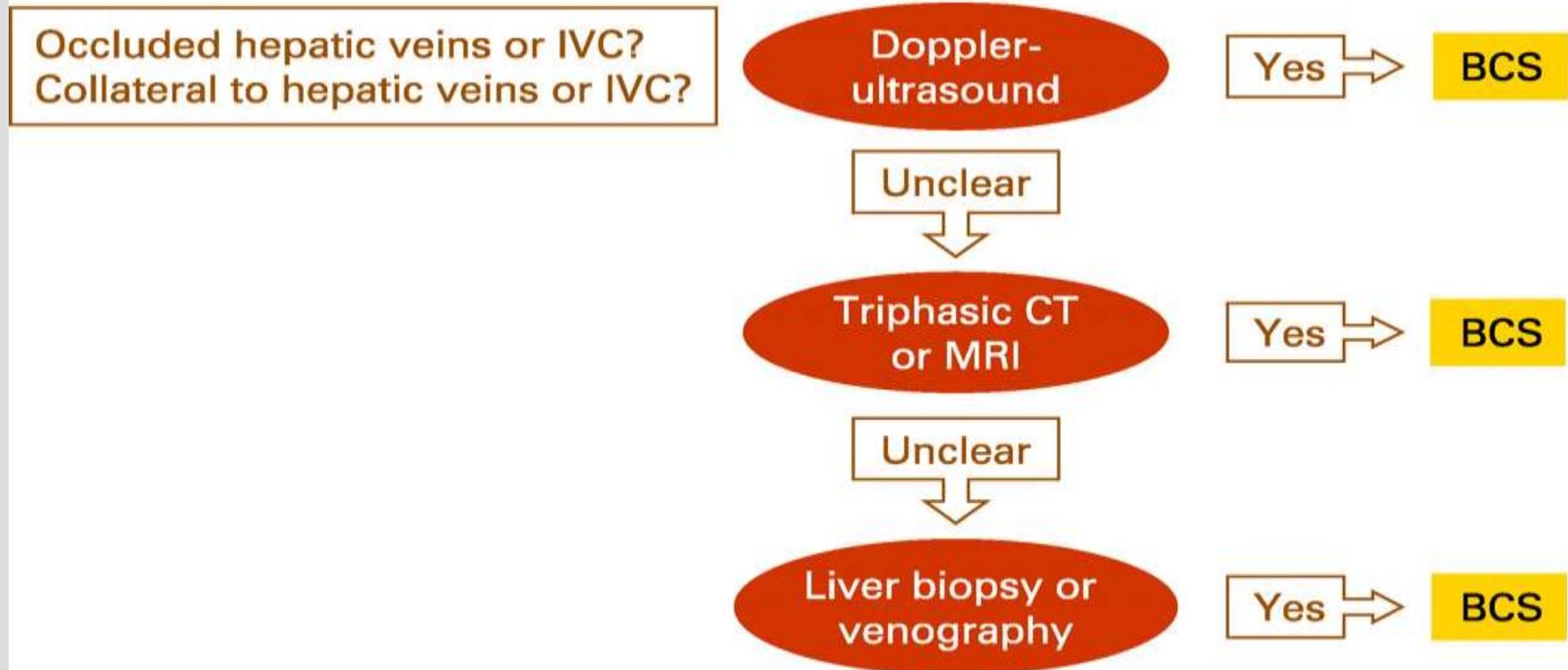
## Amélioration de la survie

---

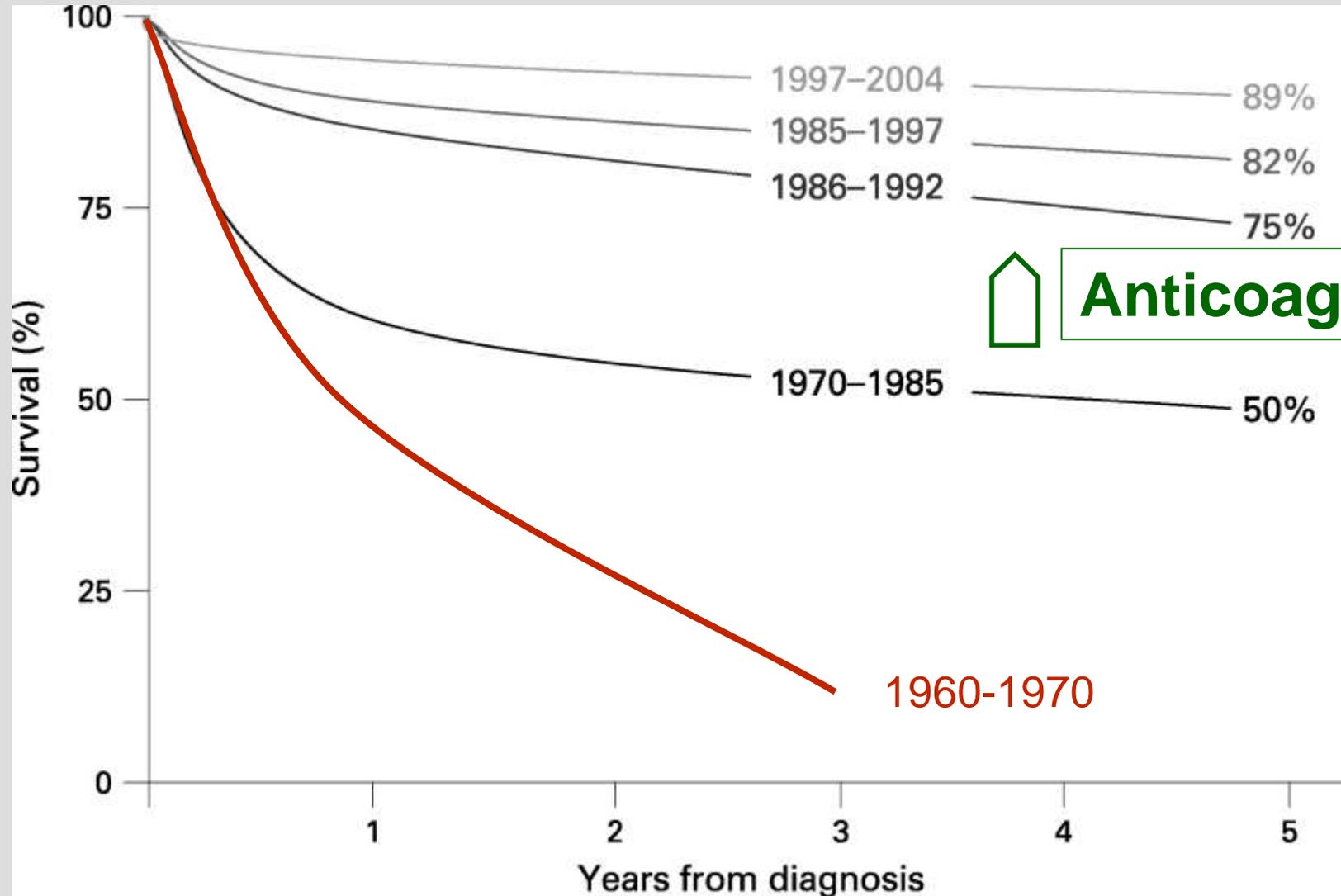
- Meilleure connaissance des causes
  - Diagnostic par méthodes non-invasives
  - Nouveaux traitements et stratégies
-

# Diagnostic

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

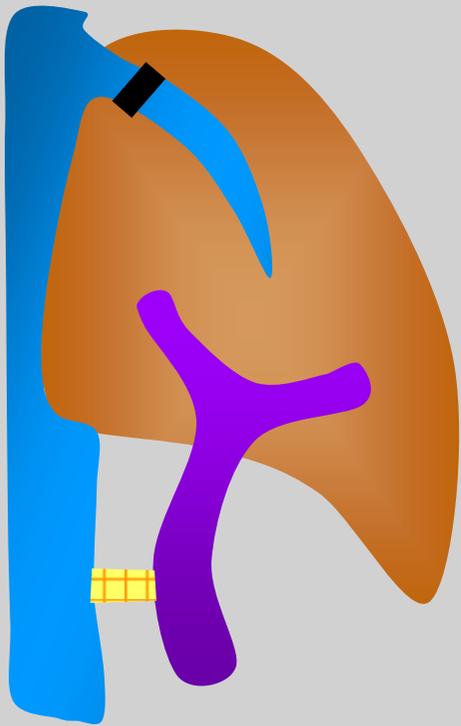


# SBC – Amélioration de la survie

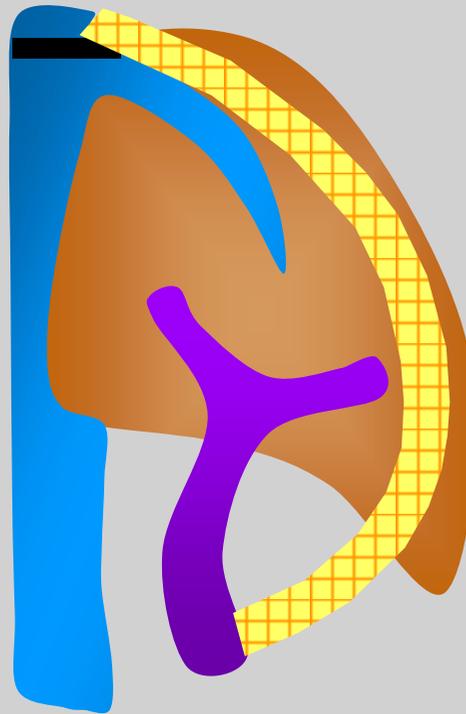


# Anastomose porto-cave latérolatérale

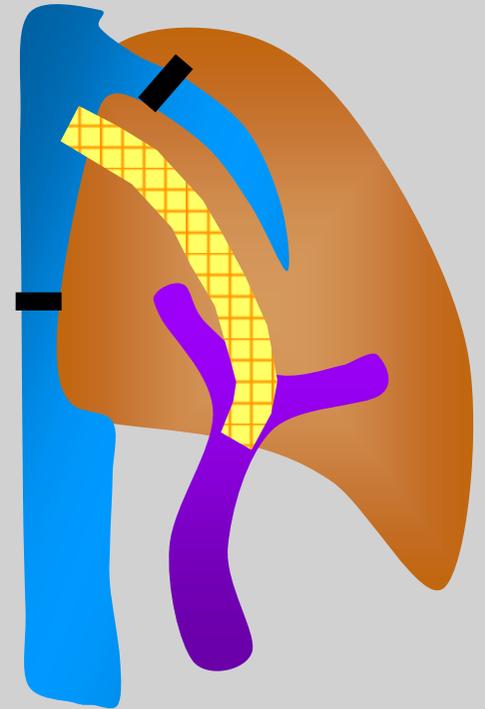
---



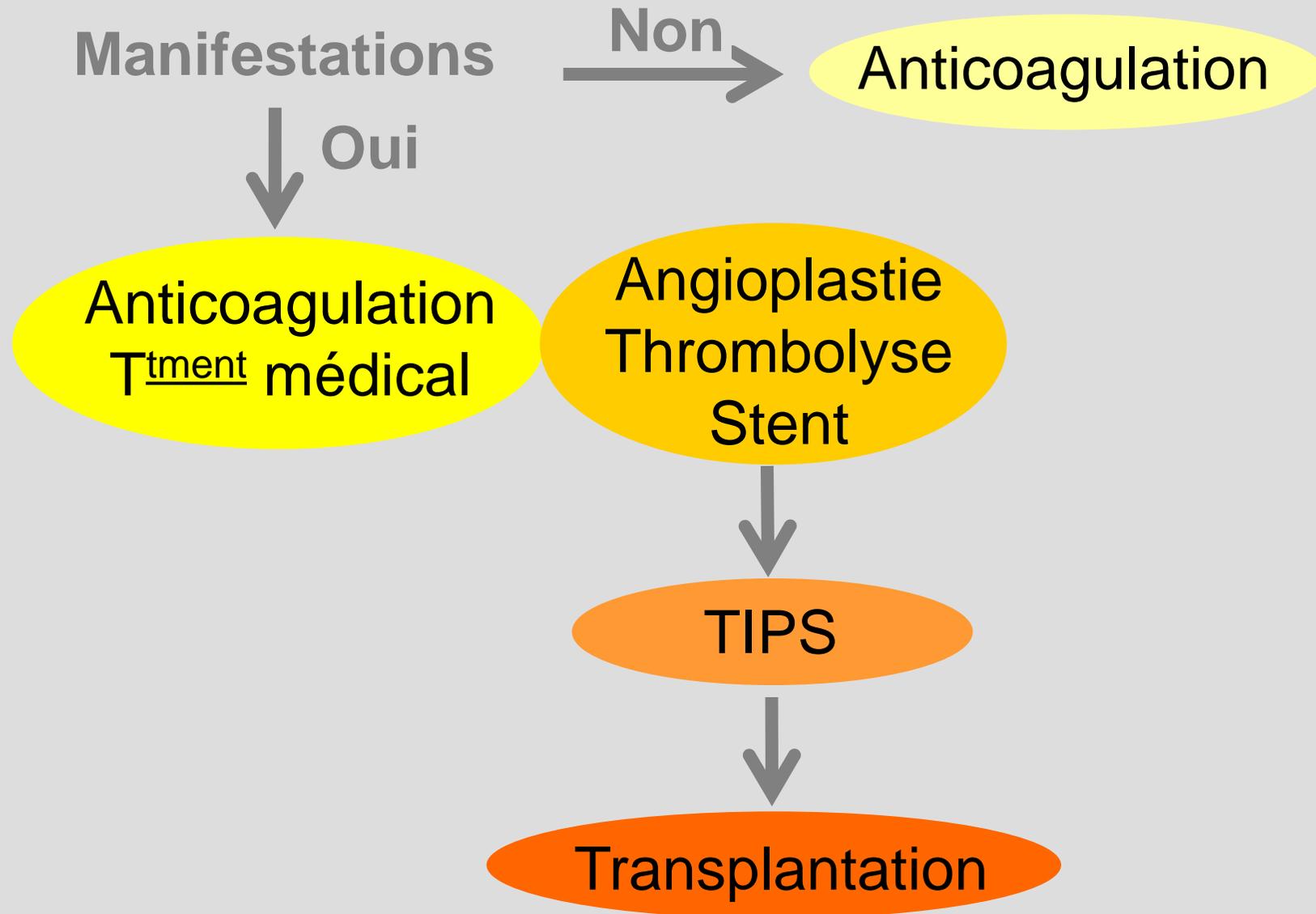
Anasomose  
méso-cave



Anasomose  
méso-atriale

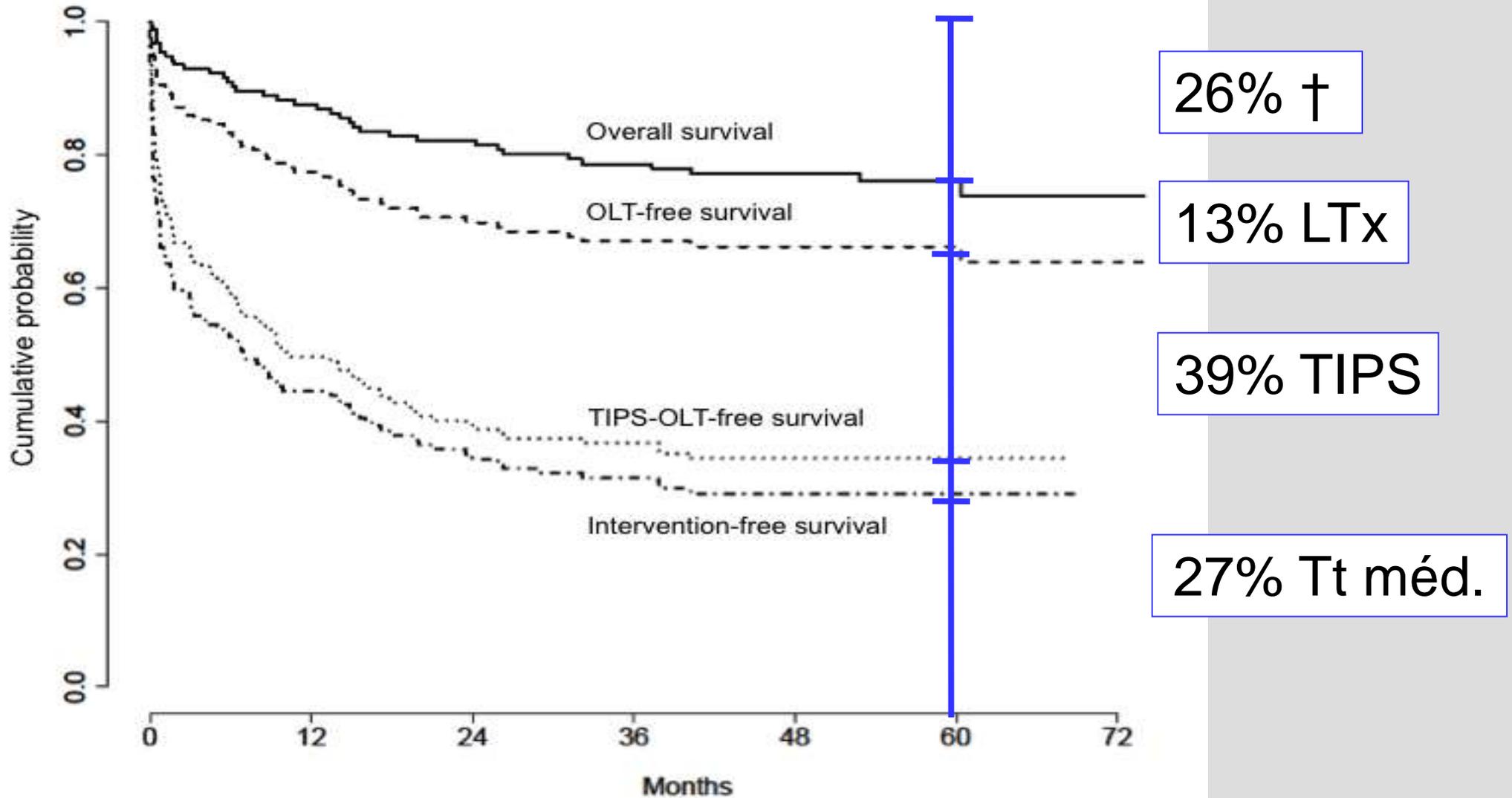


TIPS



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

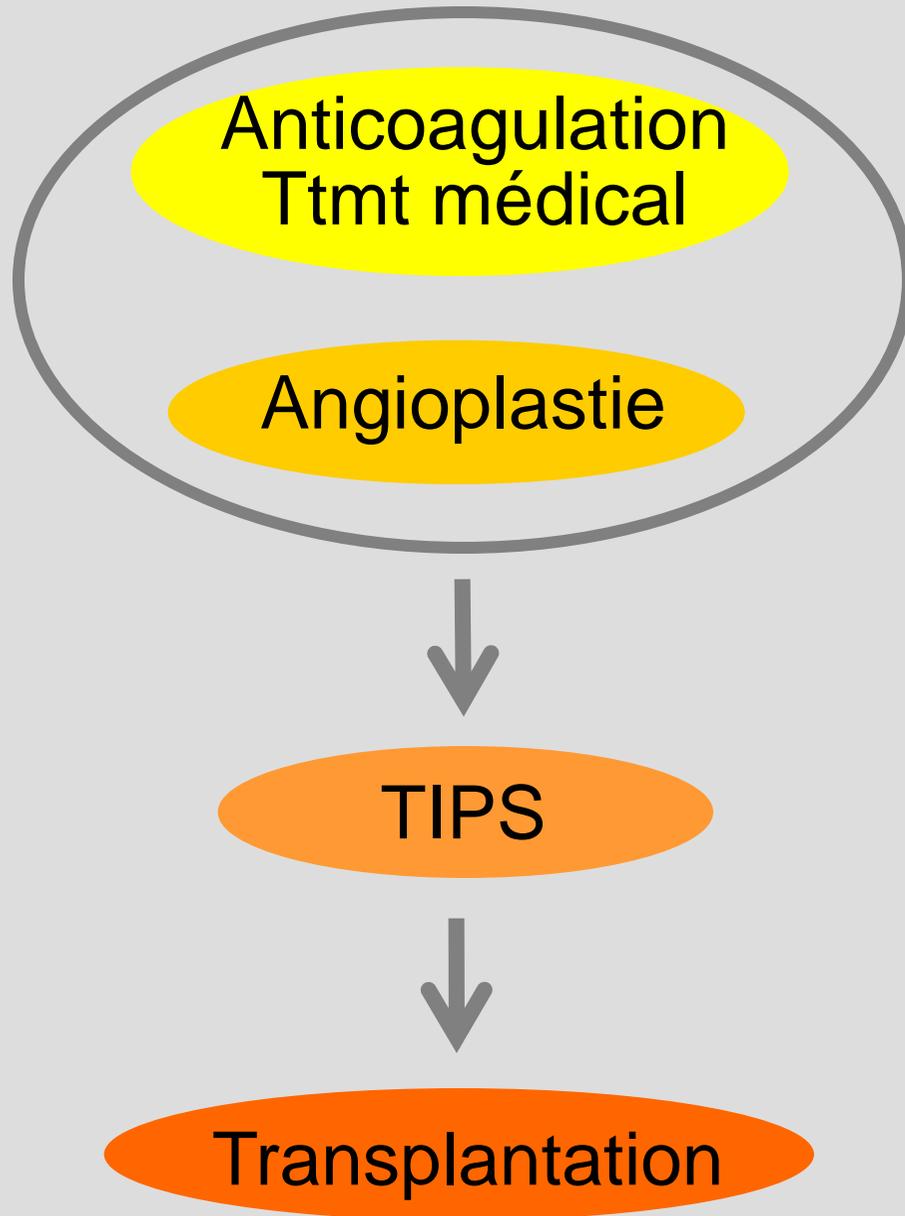
139 patients (89%)	Saignement		Décès	
Total	24	17%	3	2%
Hypertension portale	14		2	
Intracranien	3		1	
Autre	7		0	

# Syndrome de Budd-Chiari

## Les défis en 2014

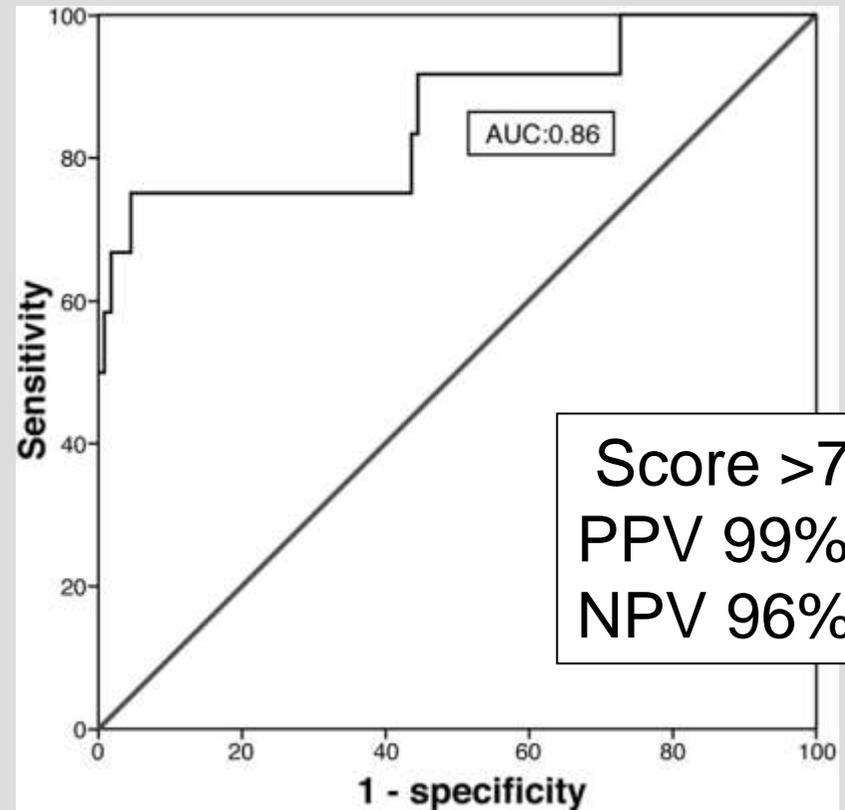
---

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



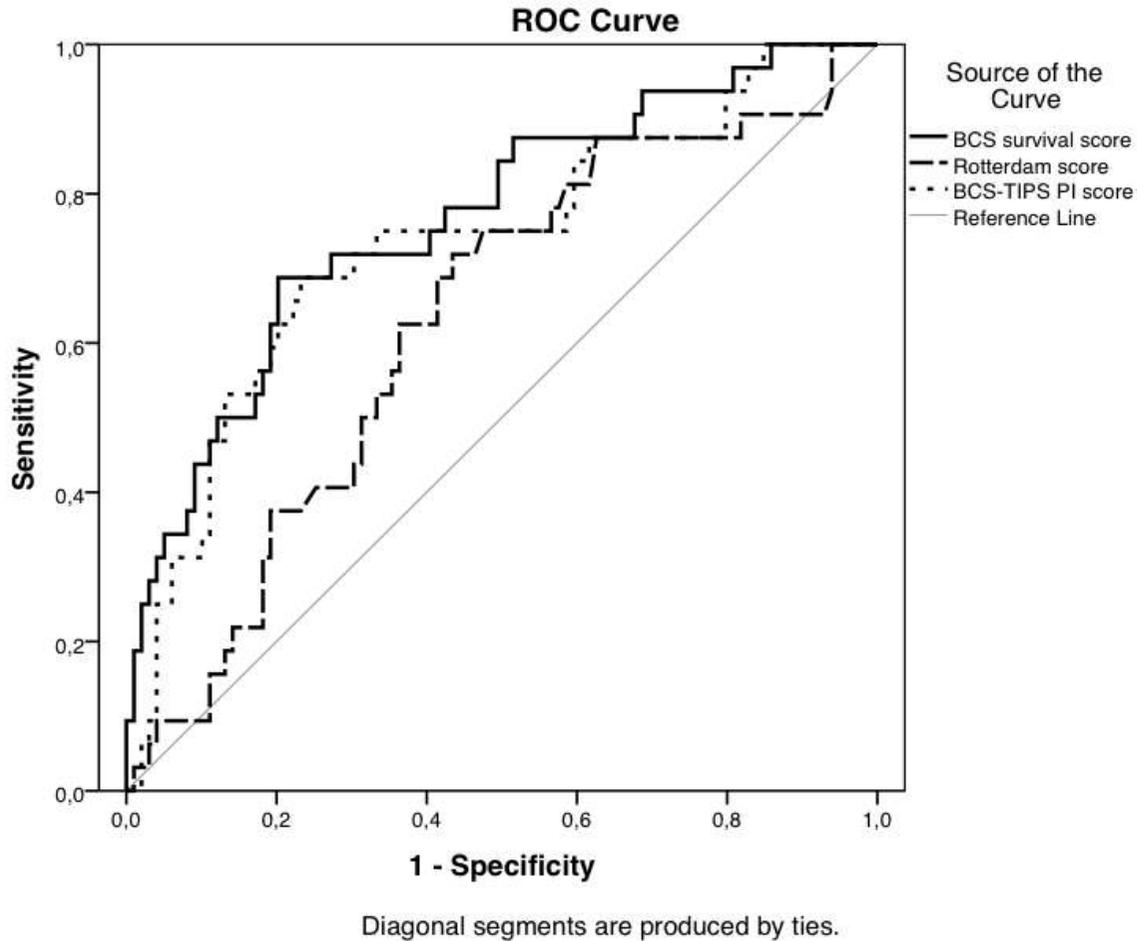
### BCS TIPS PI Score

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



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

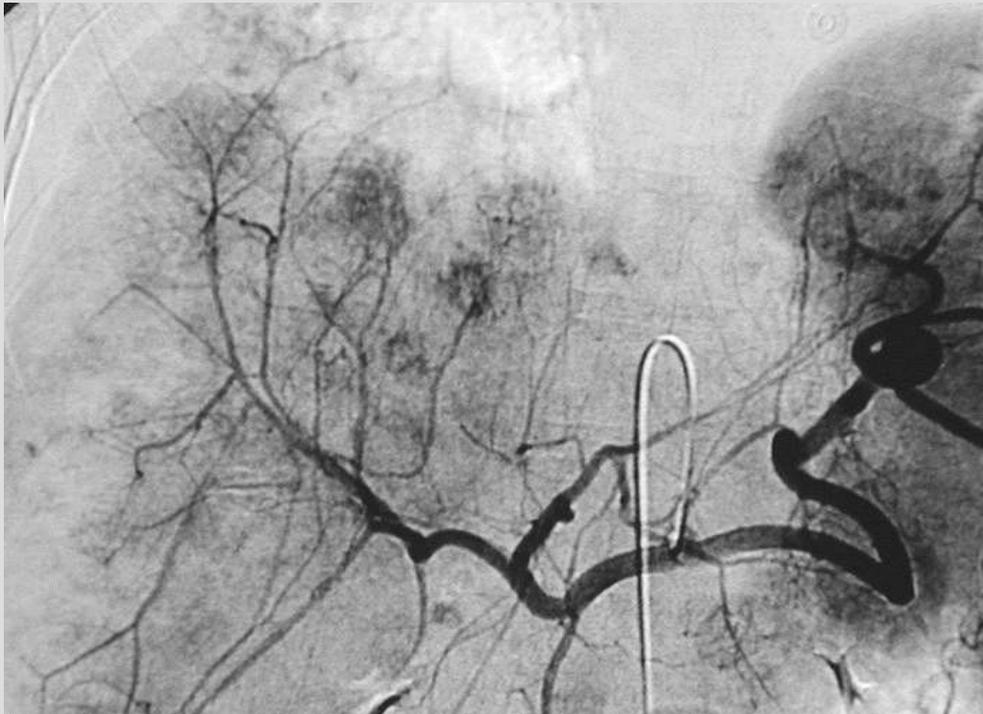
## Les défis en 2014

---

- 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

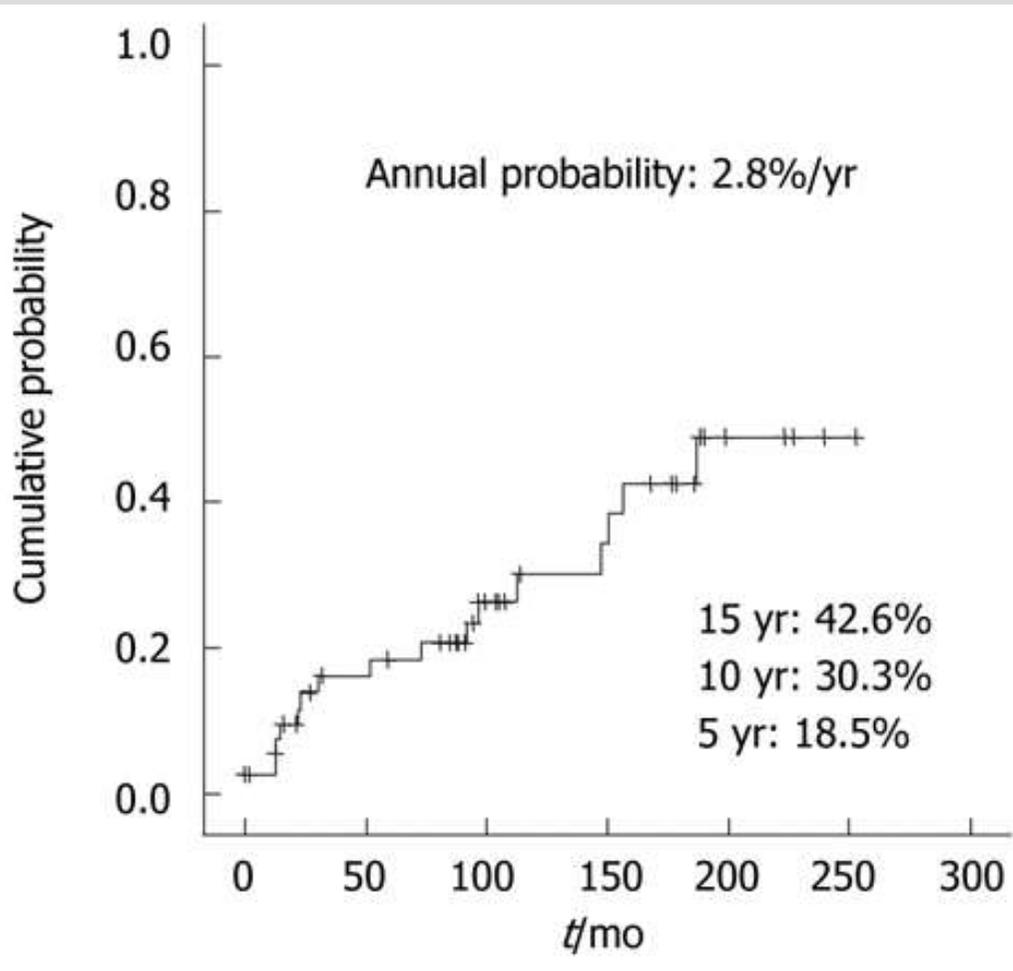
## Macronodules de Régénération



Cazals-Hatem. Hepatology 2003



# SBC – Carcinome hépatocellaire



1988-2008

N

SBC primitif

67

CHC

17

# Thromboses des veines splanchniques

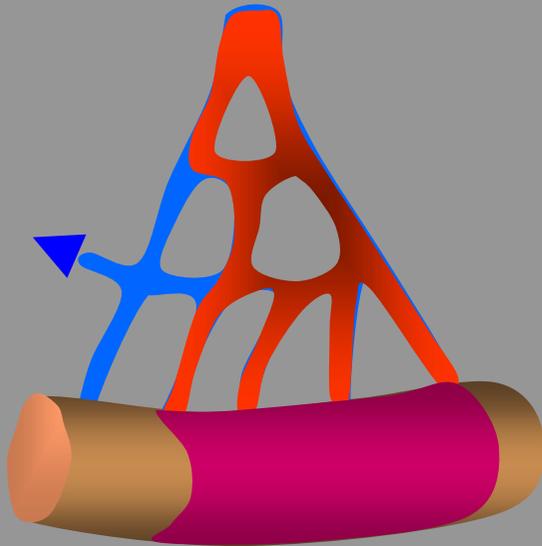
---

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

En l'absence de cirrhose et de cancer préexistants

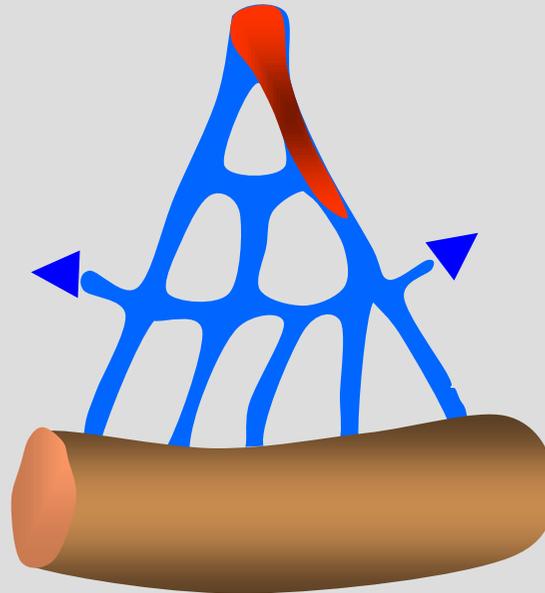
# Thrombose portale

Ischémie  
intestinale



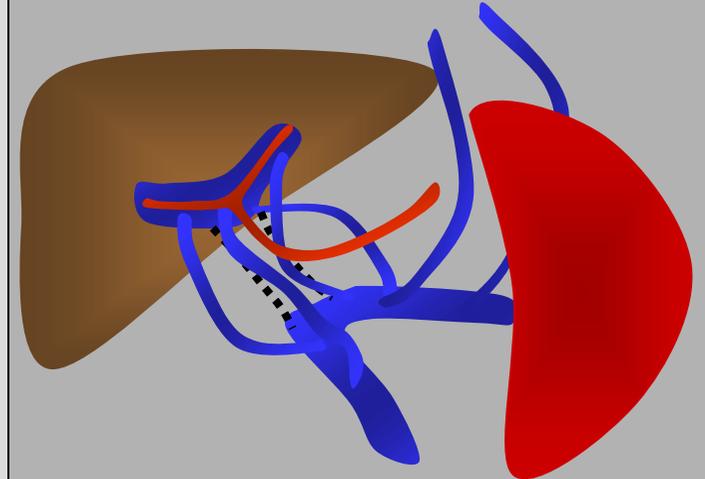
Ascite  
Défaillances  
viscérales

TVP aiguë  
simple



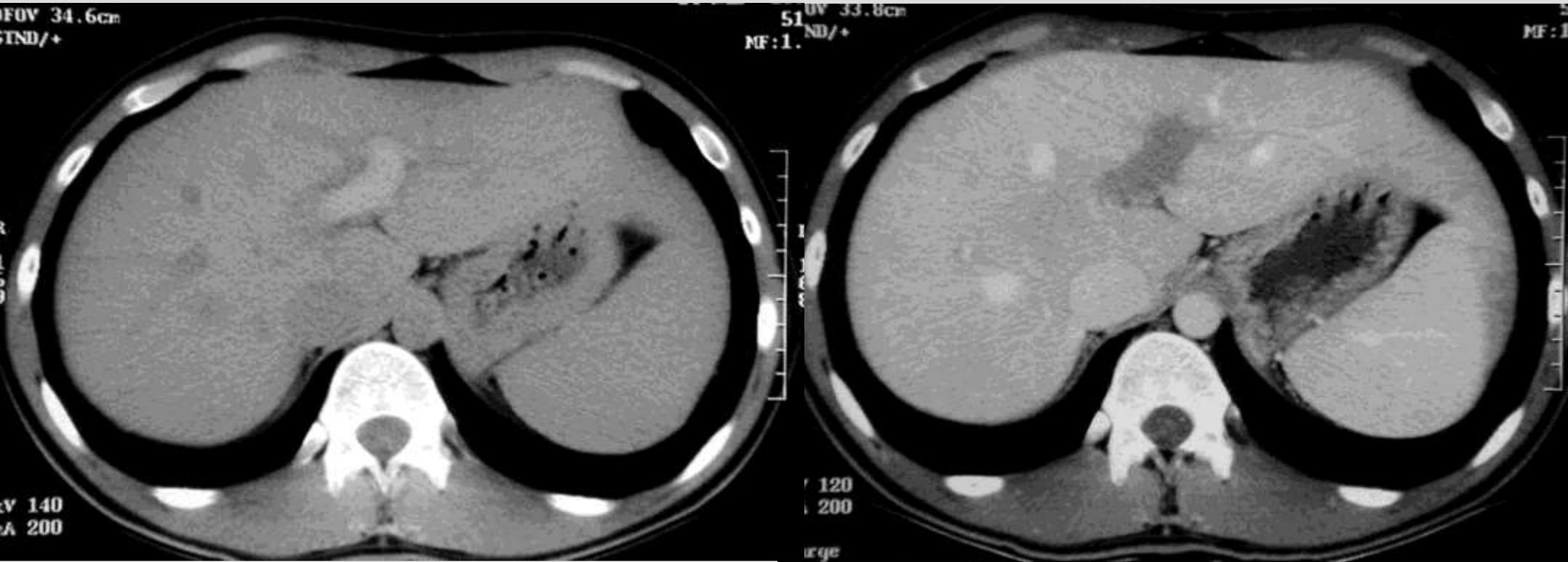
Douleur  
SIRS

TVP chronique



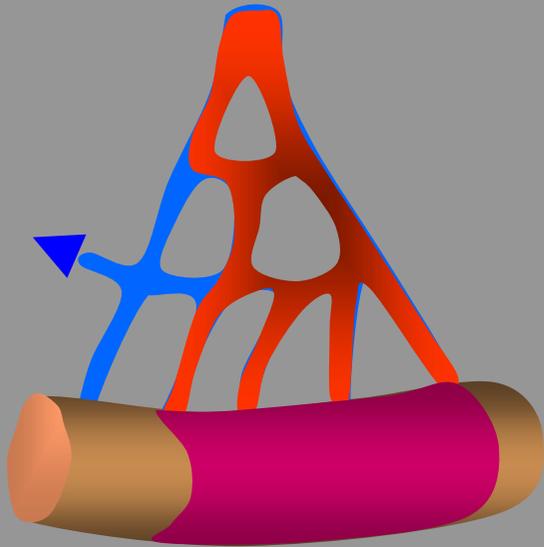
Hémorragie  
Encéphalopathie

# Thrombose portale aiguë



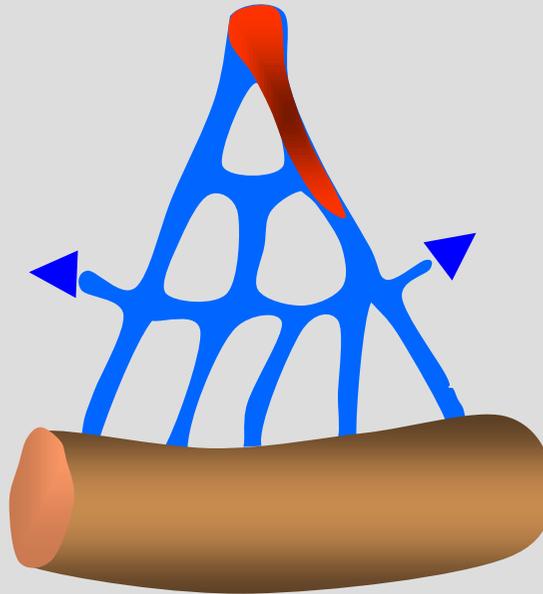
# Thrombose portale

Ischémie  
intestinale



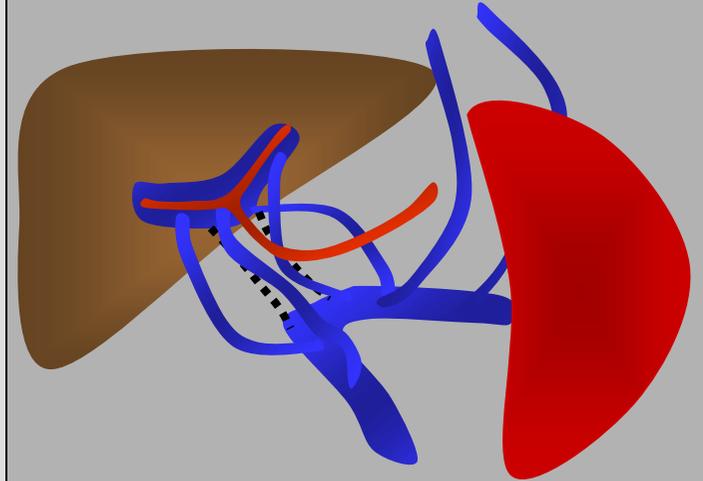
Ascite  
Défaillances  
viscérales

TVP aiguë  
simple



Douleur  
SIRS

TVP chronique



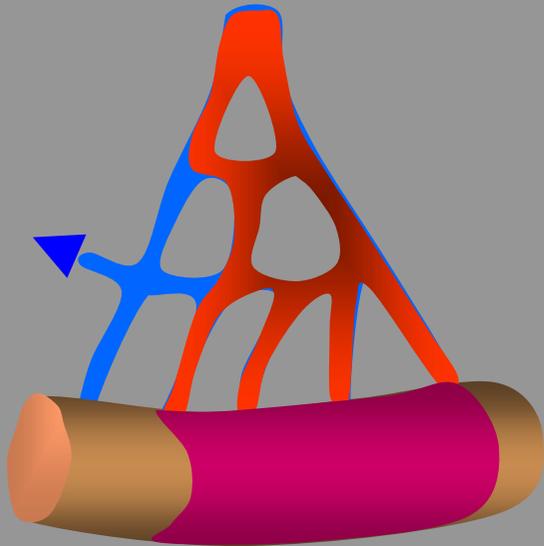
Hémorragie  
Encéphalopathie

# Cavernome portal



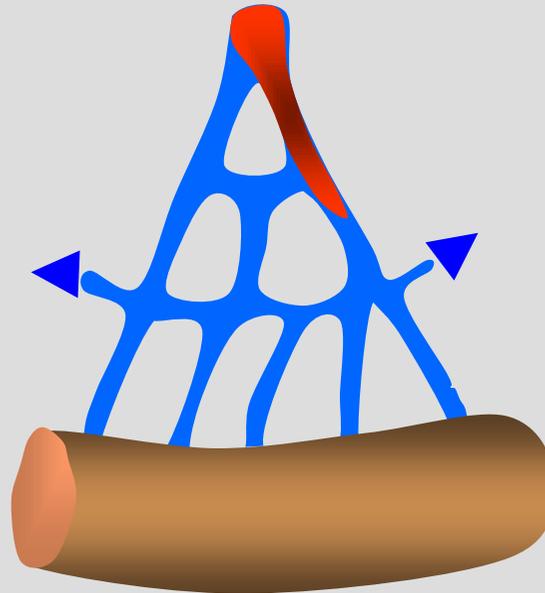
# Thrombose portale

Ischémie  
intestinale



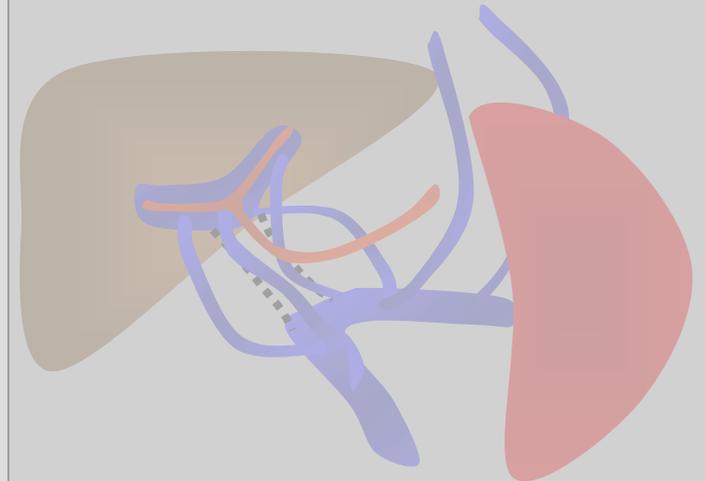
Ascite  
Défaillances  
viscérales

TVP aiguë  
simple



Douleur  
SIRS

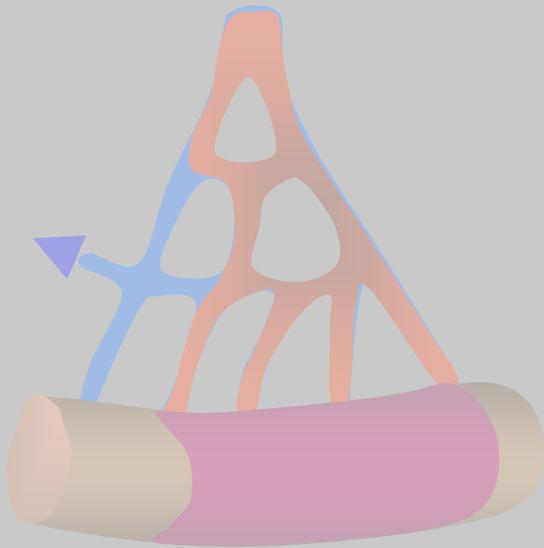
TVP chronique



Hémorragie  
Encéphalopathie

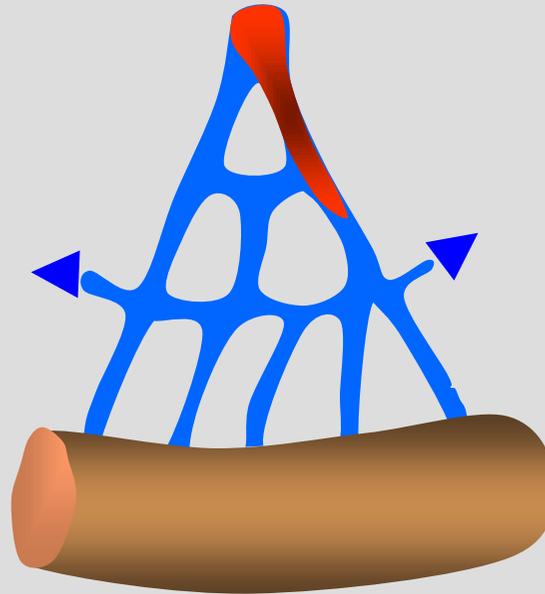
# Thrombose portale

Ischémie  
intestinale



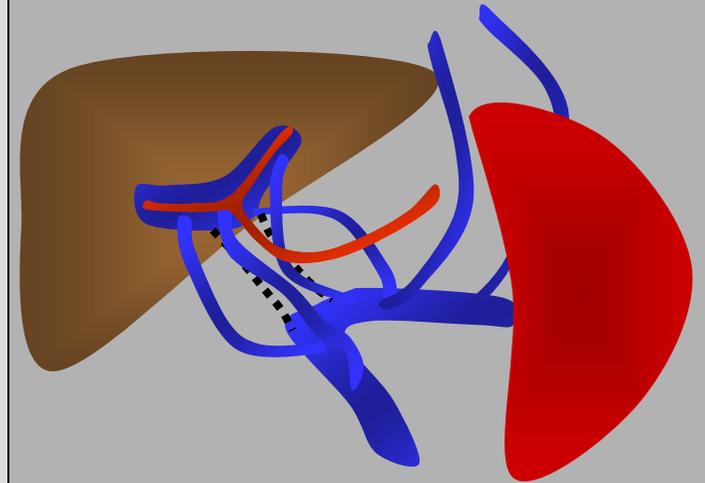
Ascite  
Défaillances  
viscérales

TVP aiguë  
simple



Douleur  
SIRS

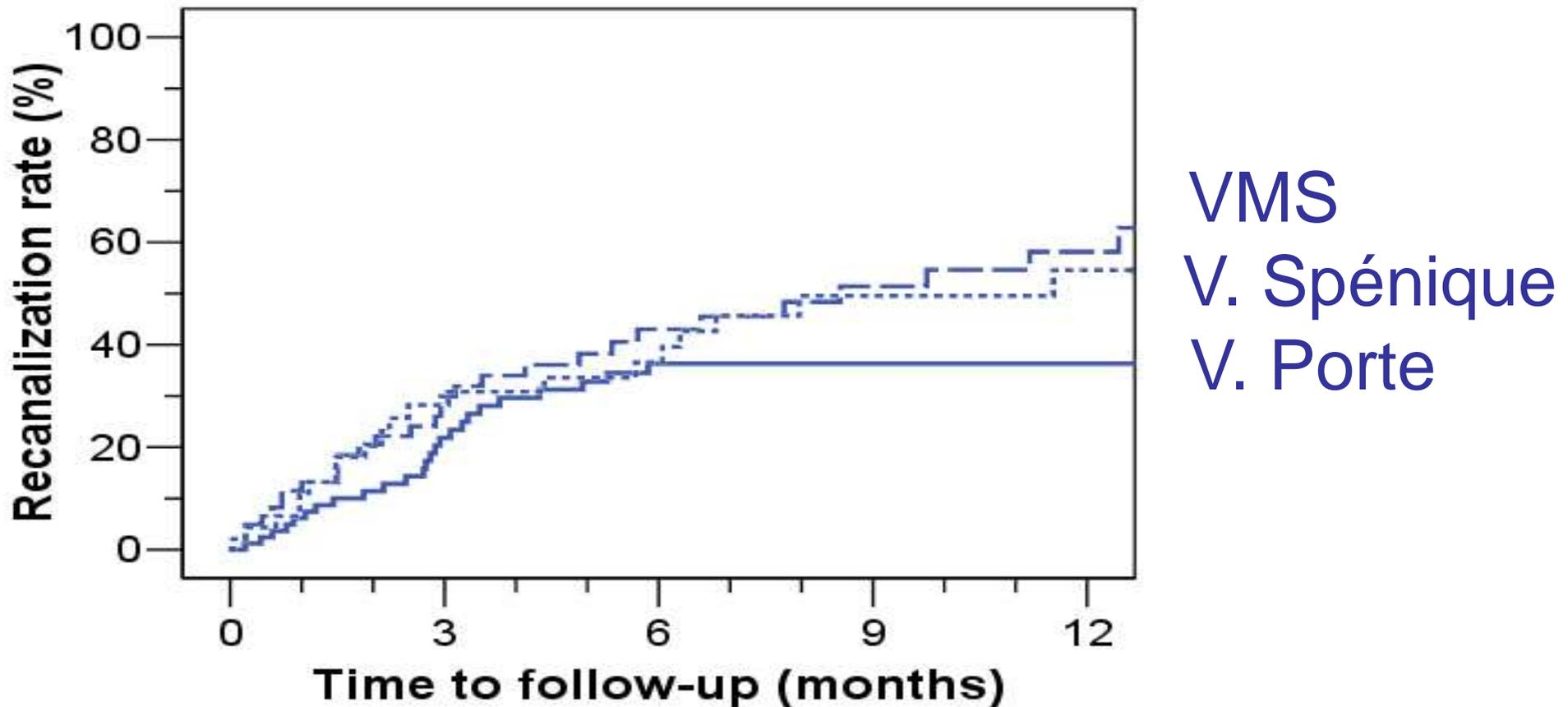
TVP chronique



Hémorragie  
Encéphalopathie

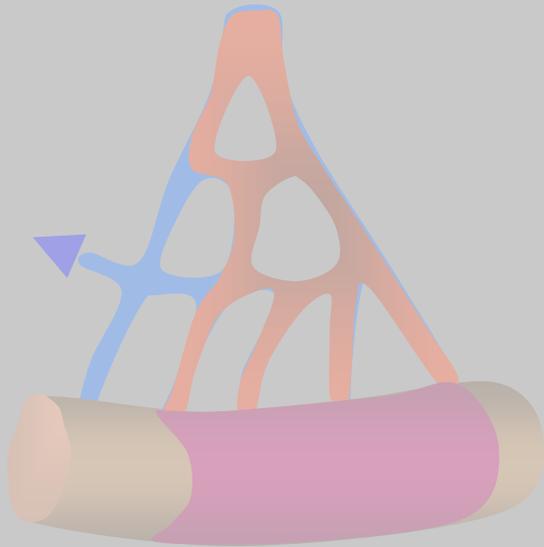
# Thrombose portale aiguë

Cohorte EN-Vie : 95 patients\anticoagulants



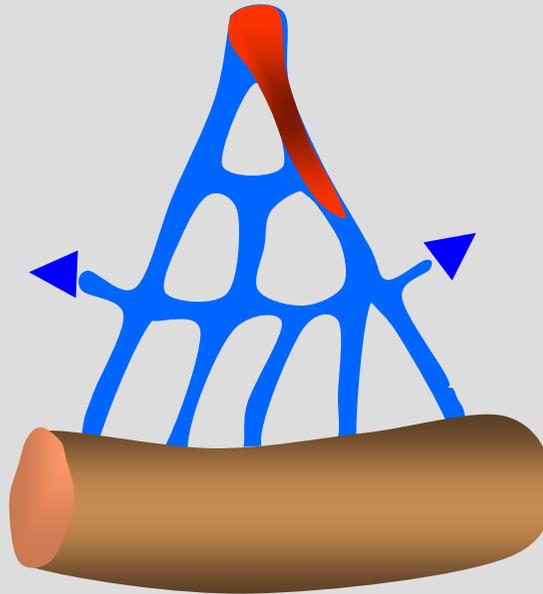
# Thrombose Portale

Ischémie  
intestinale



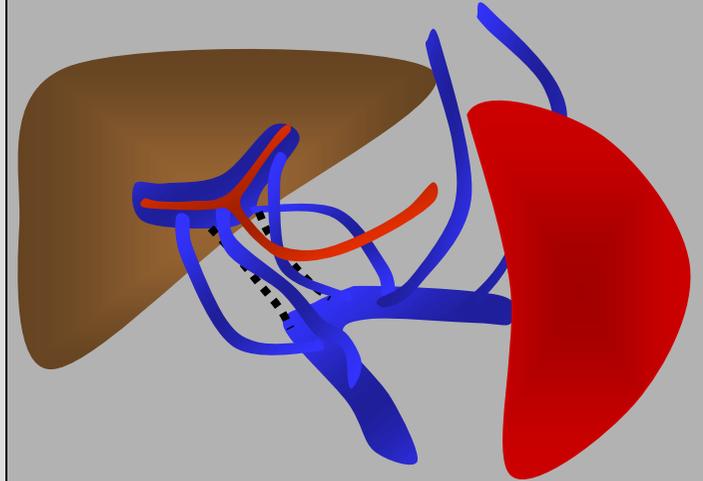
Ascite  
Défaillances  
viscérales

TVP aiguë  
simple



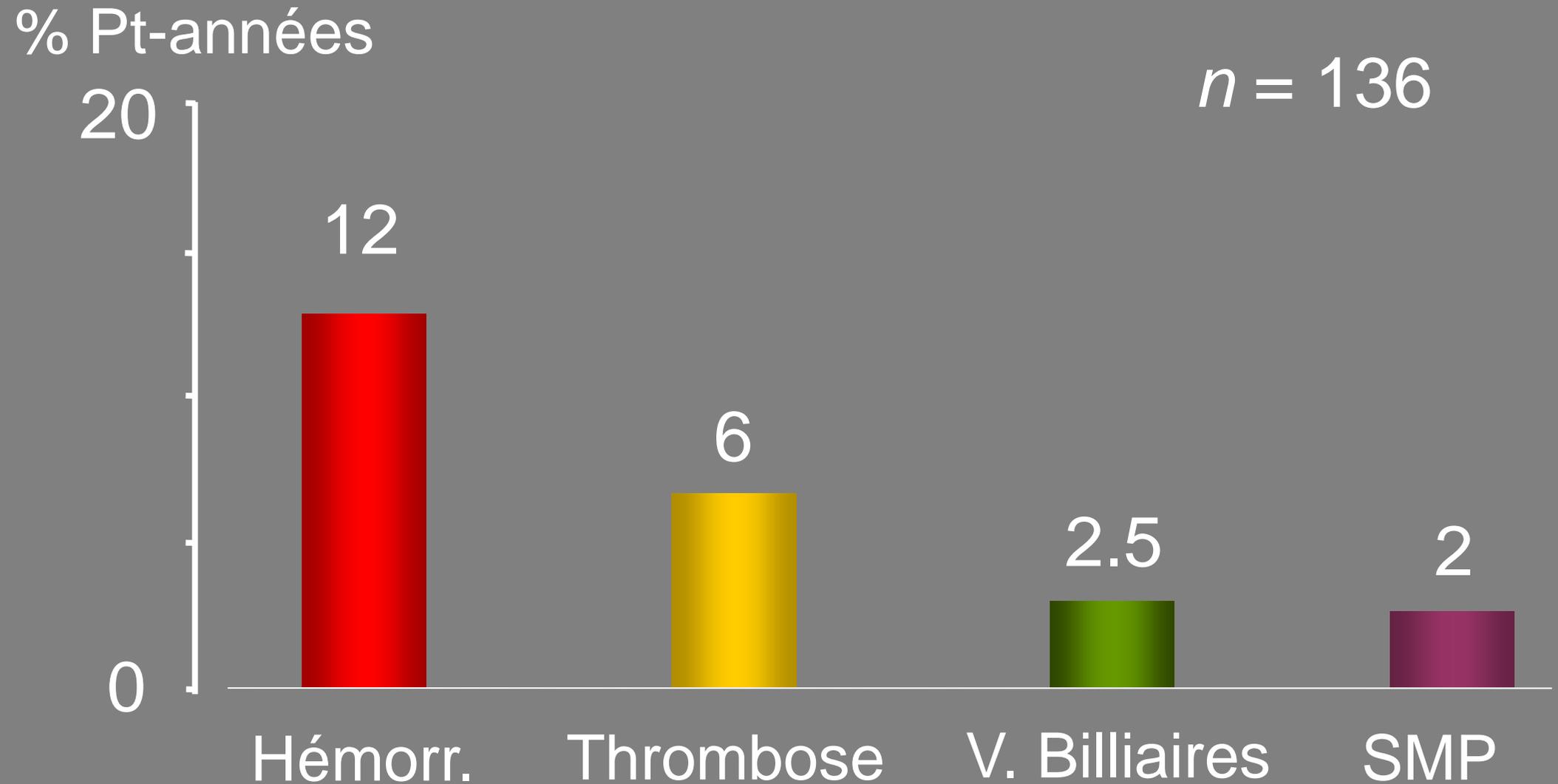
Douleur  
SIRS

TVP chronique

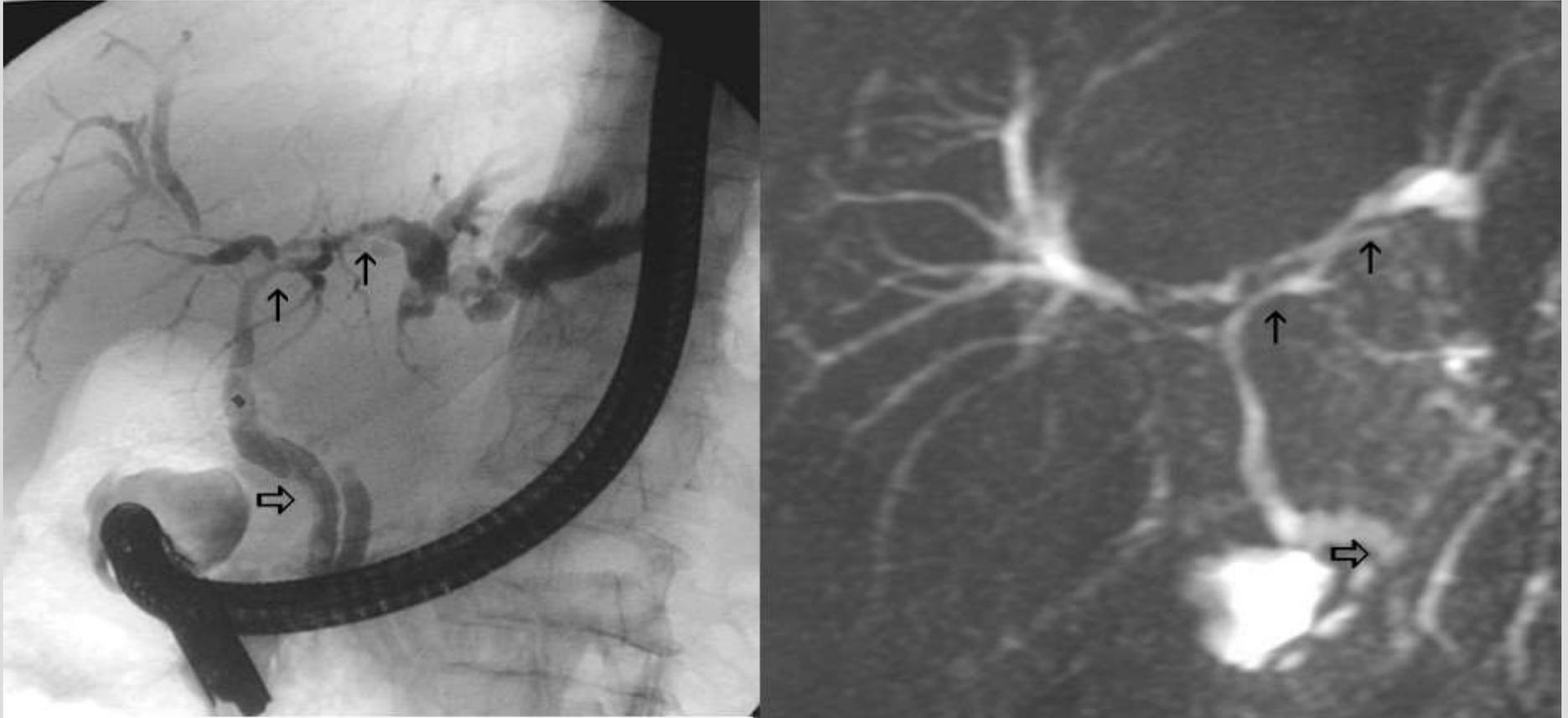


Hémorragie  
Encéphalopathie

# Thrombose portale chronique – Complications

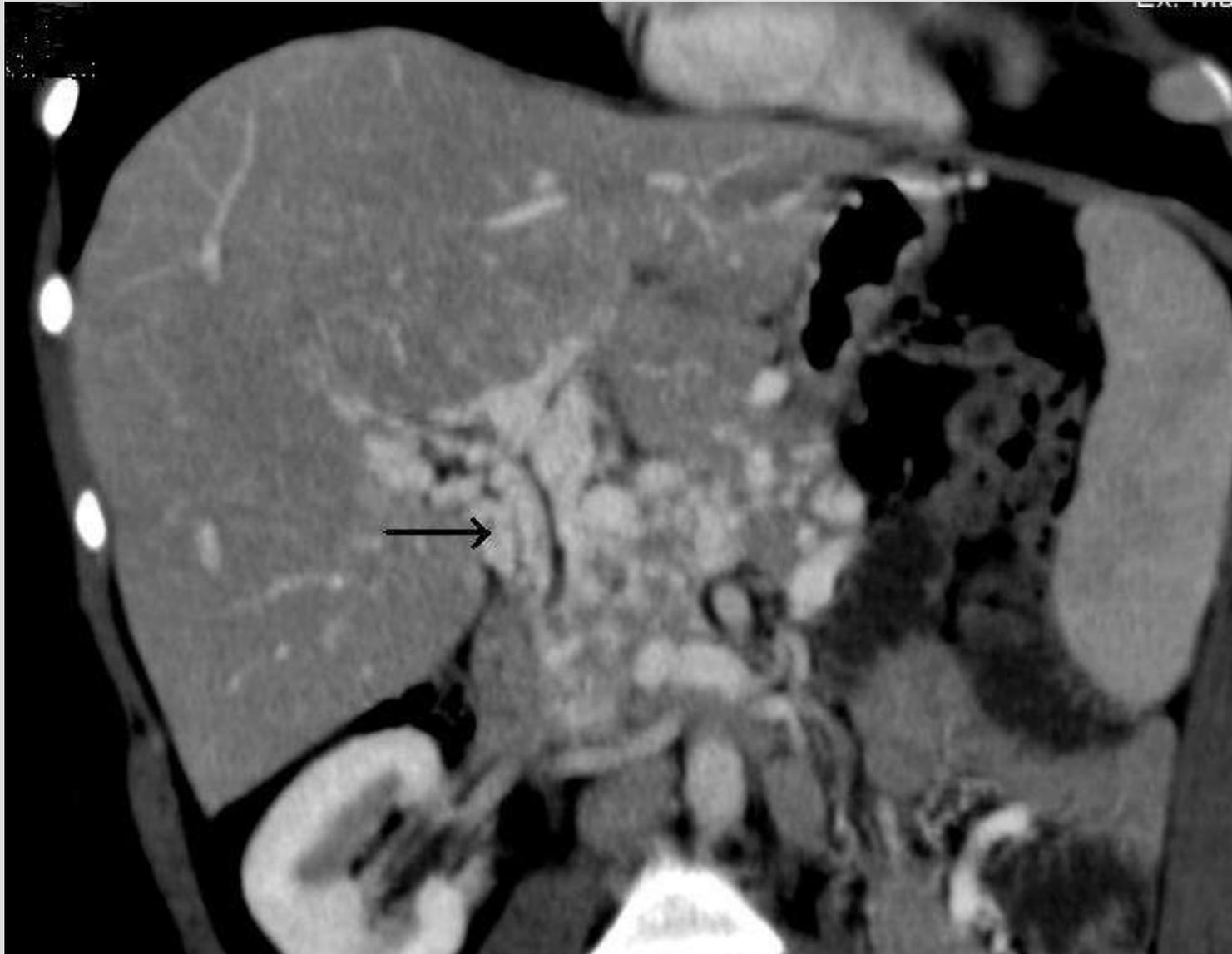


# Cholangiopathie portale

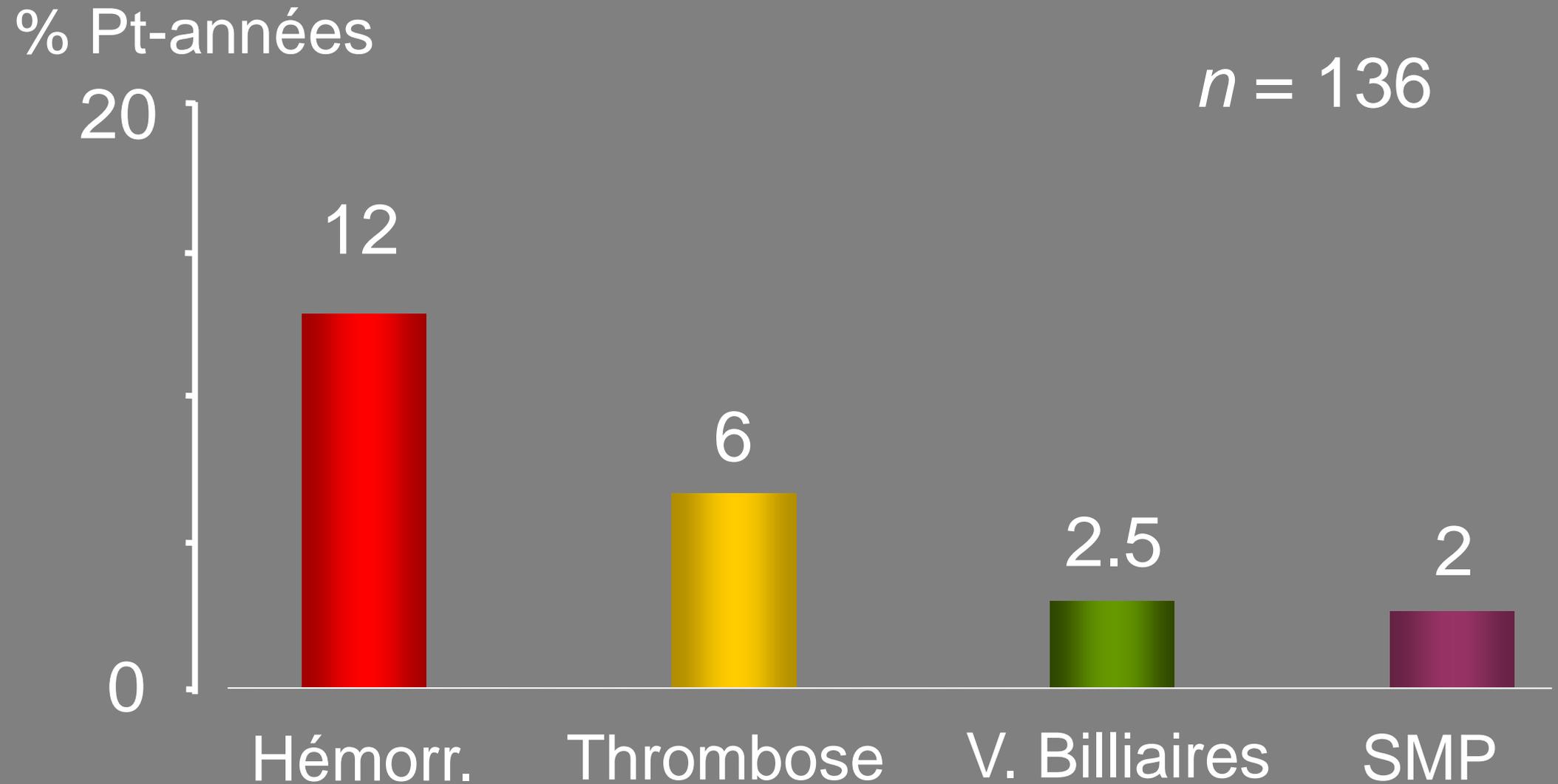


Prevalence /TVP chronique 100%  
Incidence des symptomes 2.5 p.cent pt-yr

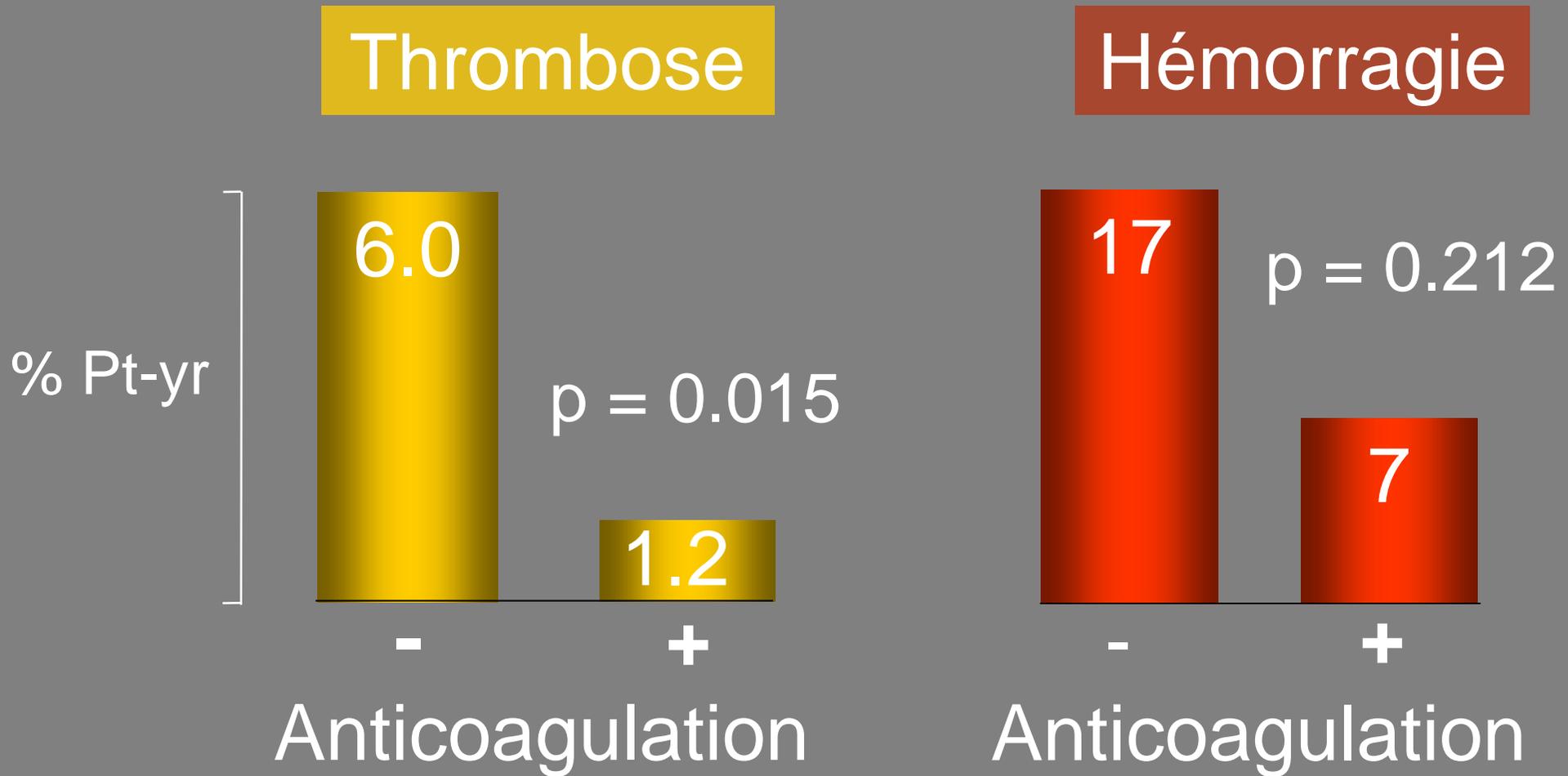
# Cavernome portal



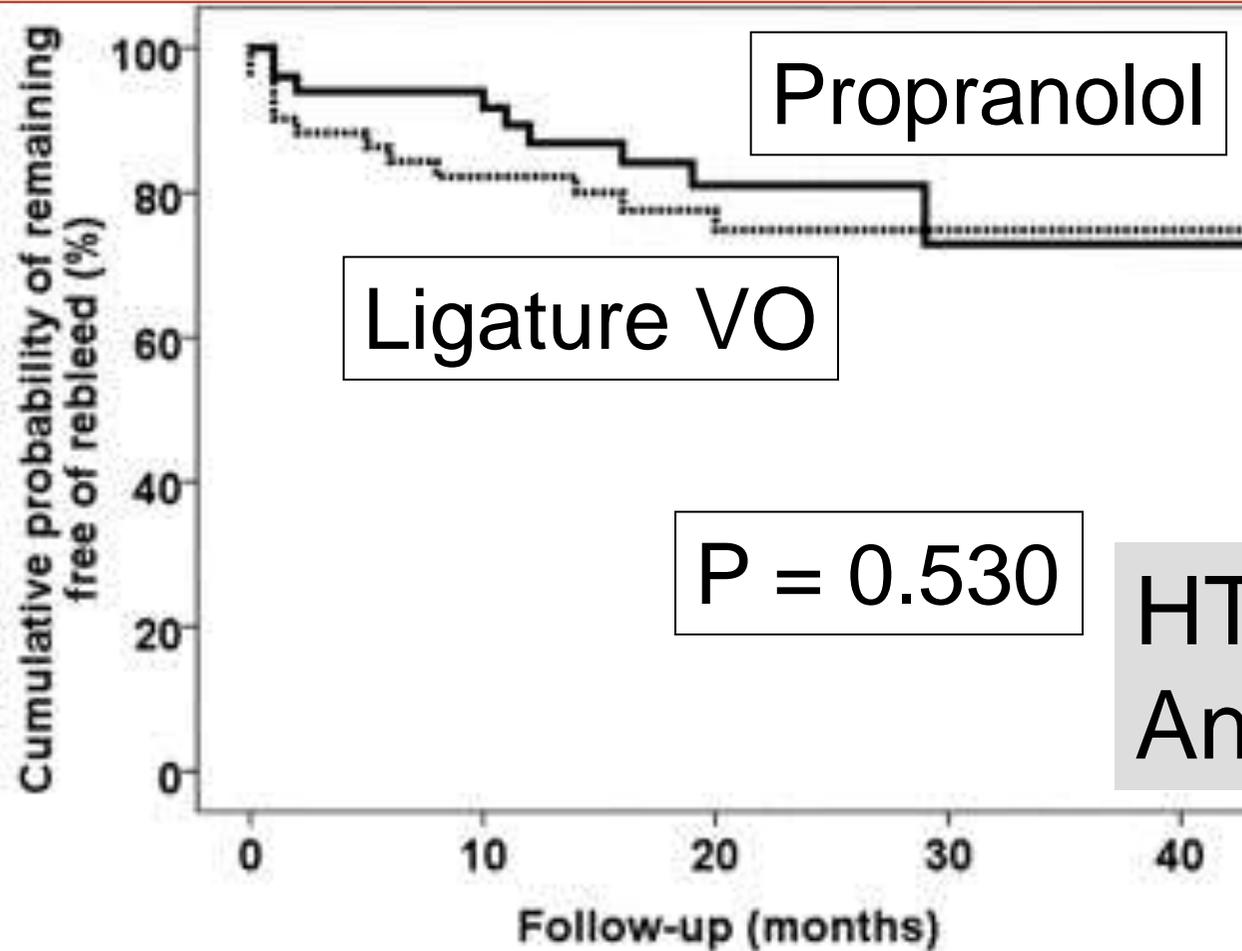
# Thrombose portale chronique – Complications



# Thrombose portale chronique - Anticoagulation



# Récidive sous prophylaxie secondaire



~ 20% à 2 ans

HTPNC  
Anticoagulation=0

Patients	EVL:	51	39	27	12	3
at risk	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

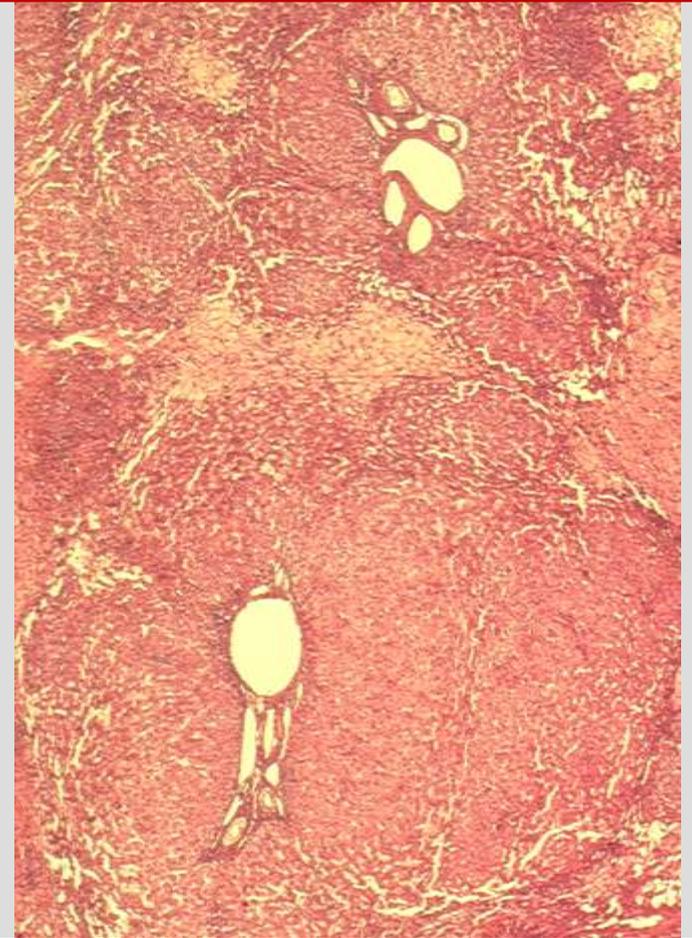
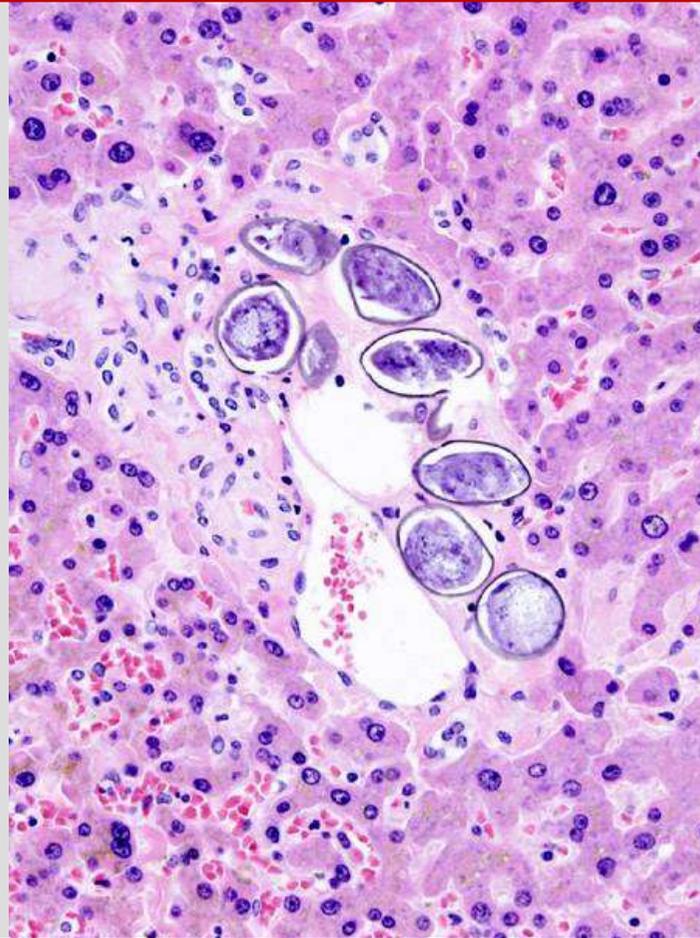
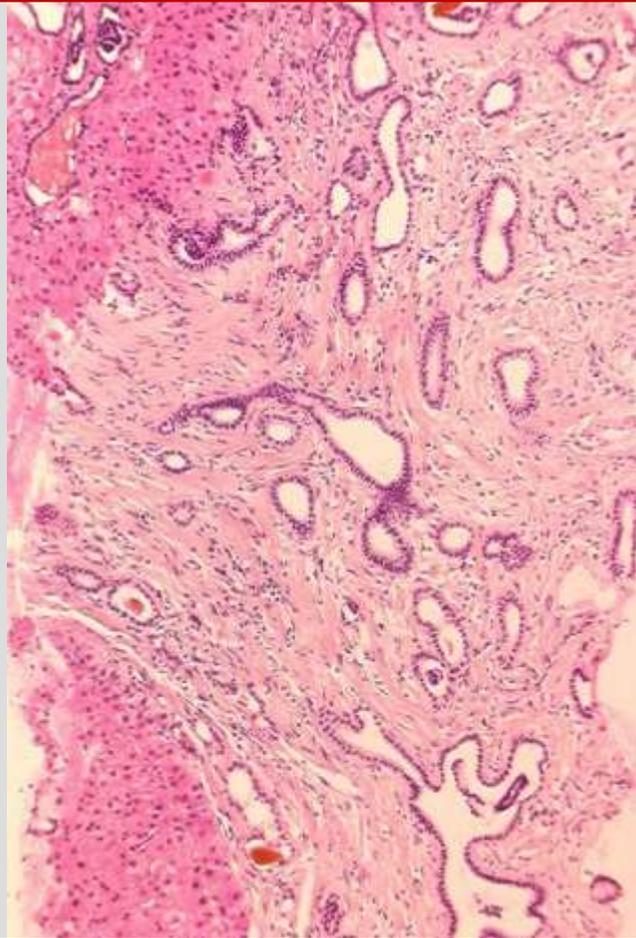
Atteintes veinules porte

Atteintes des veinule hépatiques

Atteintes des sinusoides

---

# Atteintes des Veinules Porte



# Atteintes des Veinules Porte

---

Fibrose hépatique congénitale

Schistosomiase

Sarcoïdose

Veinopathie portale oblitérante

---

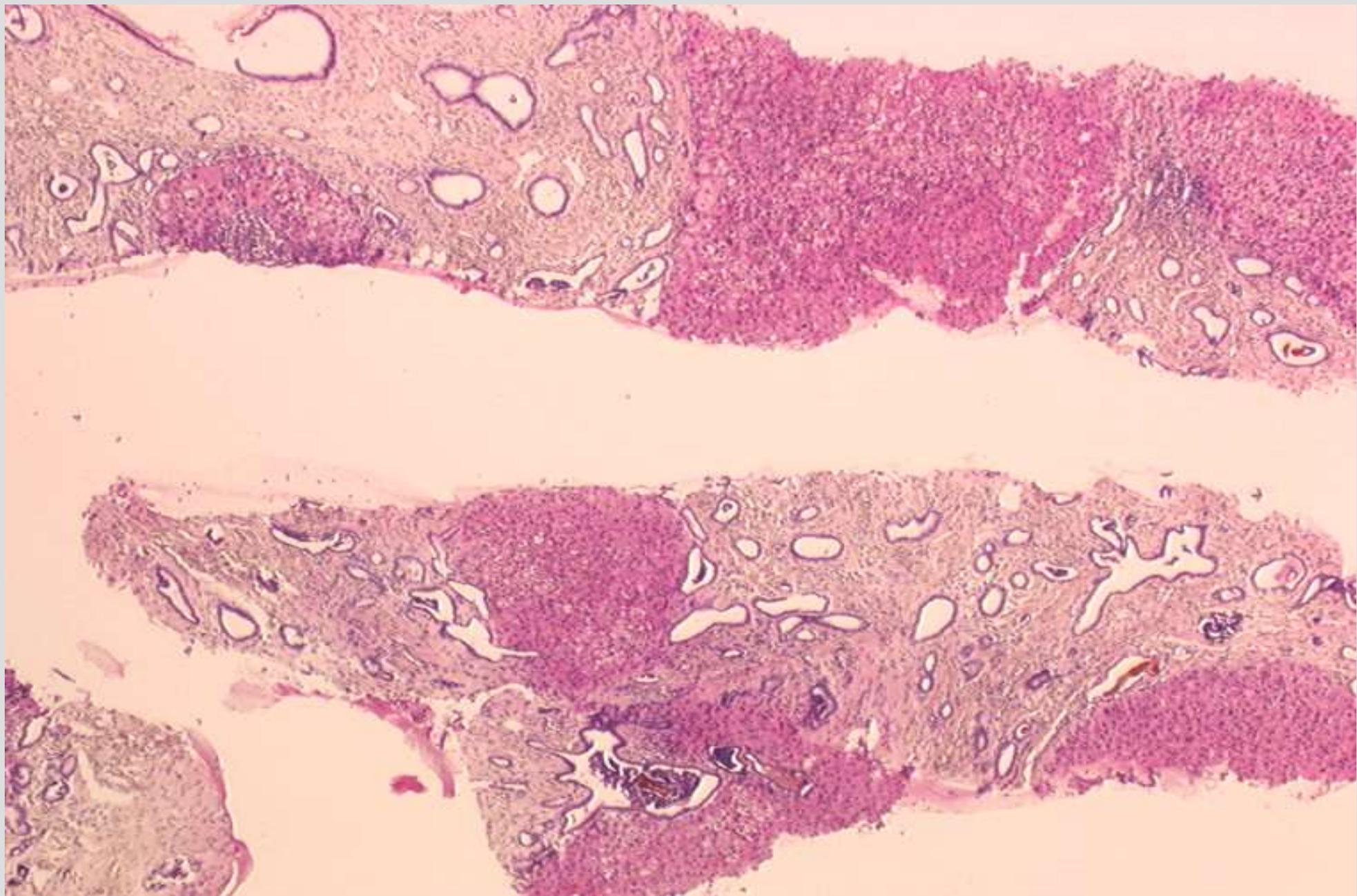
Contexte étiologique

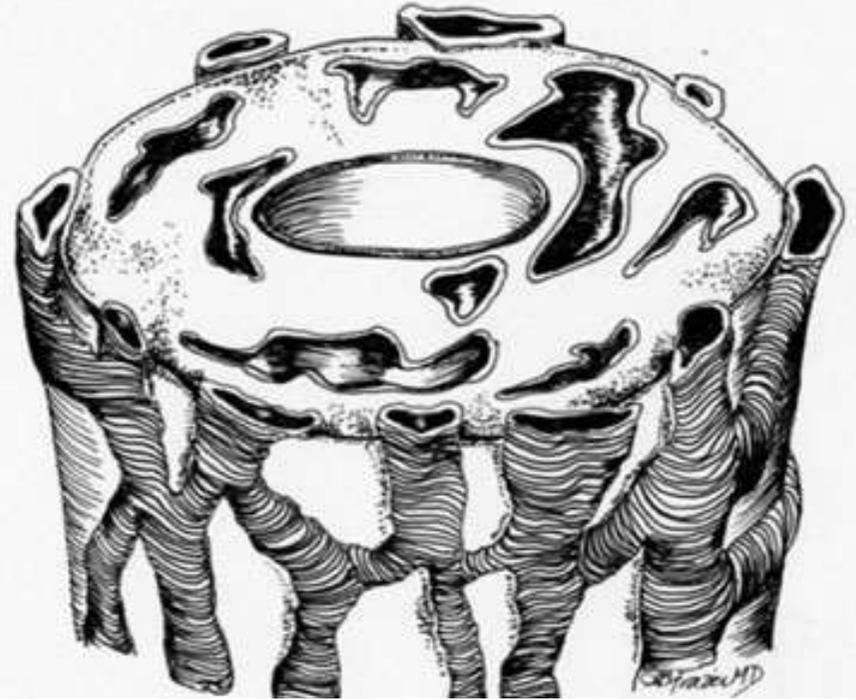
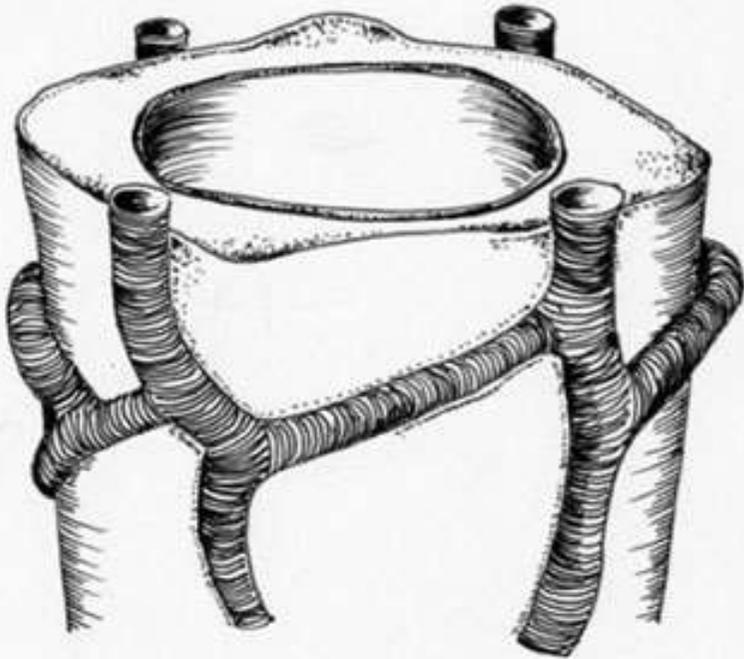
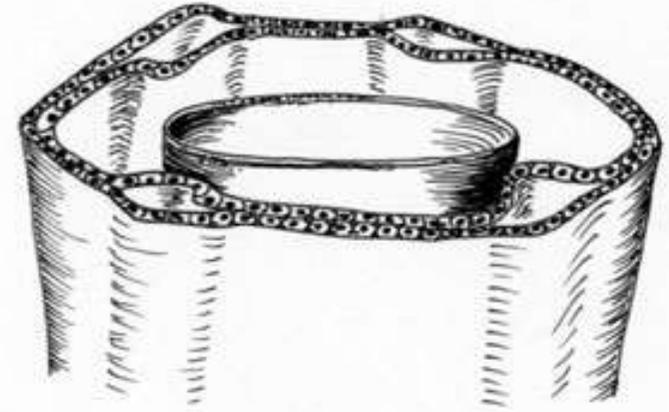
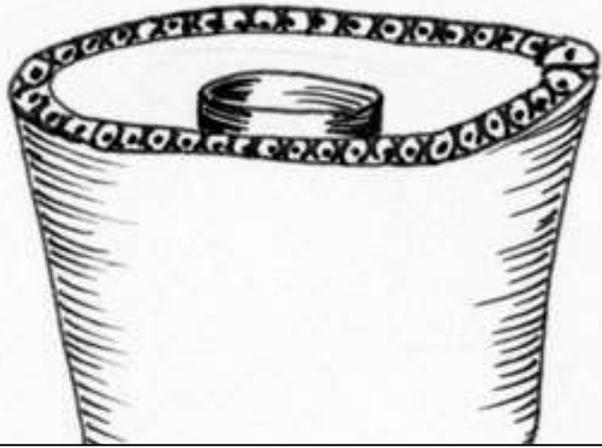
Biopsie hépatique

# 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

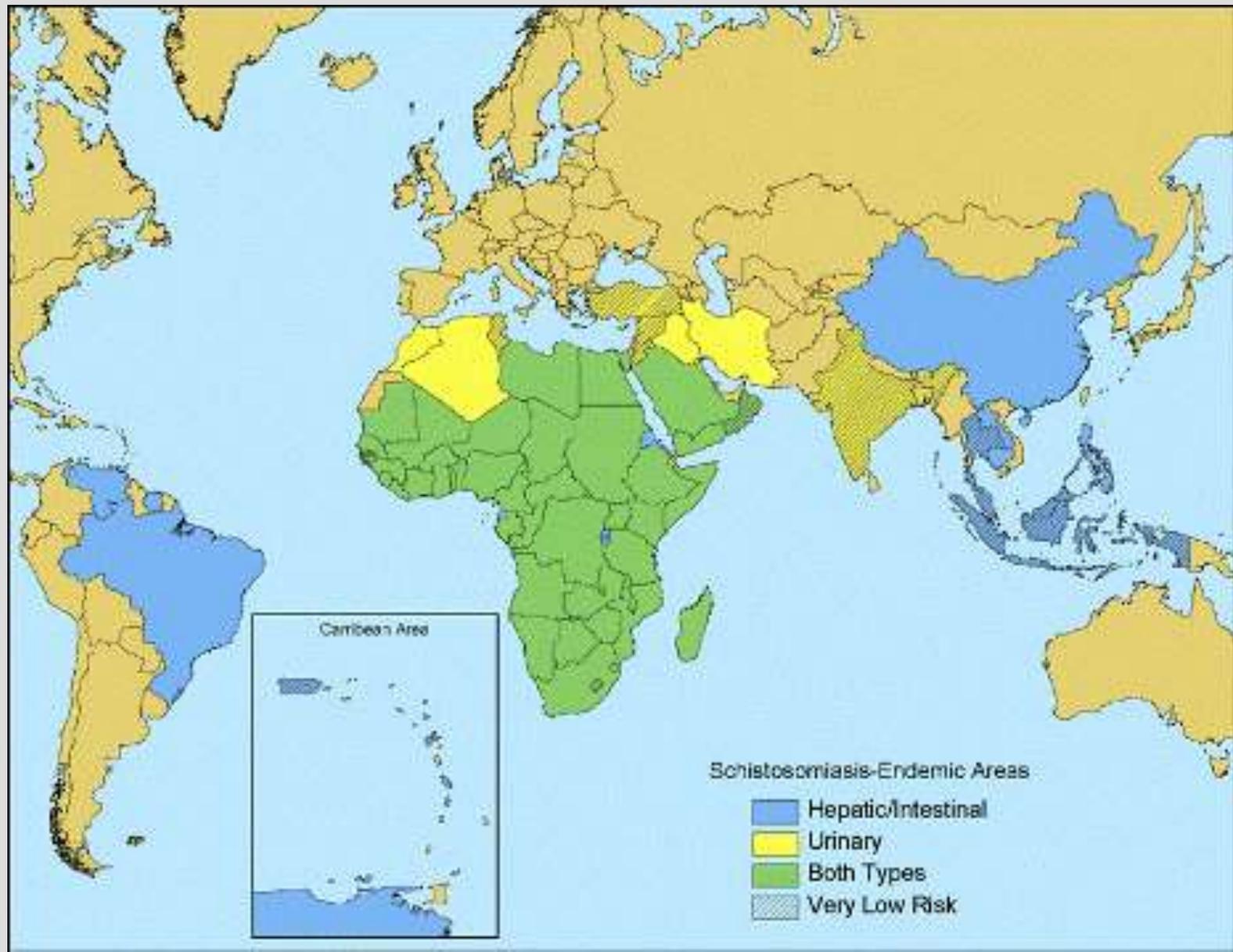
**Schistosomiase hépatique**

Sarcoïdose

Veinopathie portale oblitérante

---

# Schistosomiase Hépatique

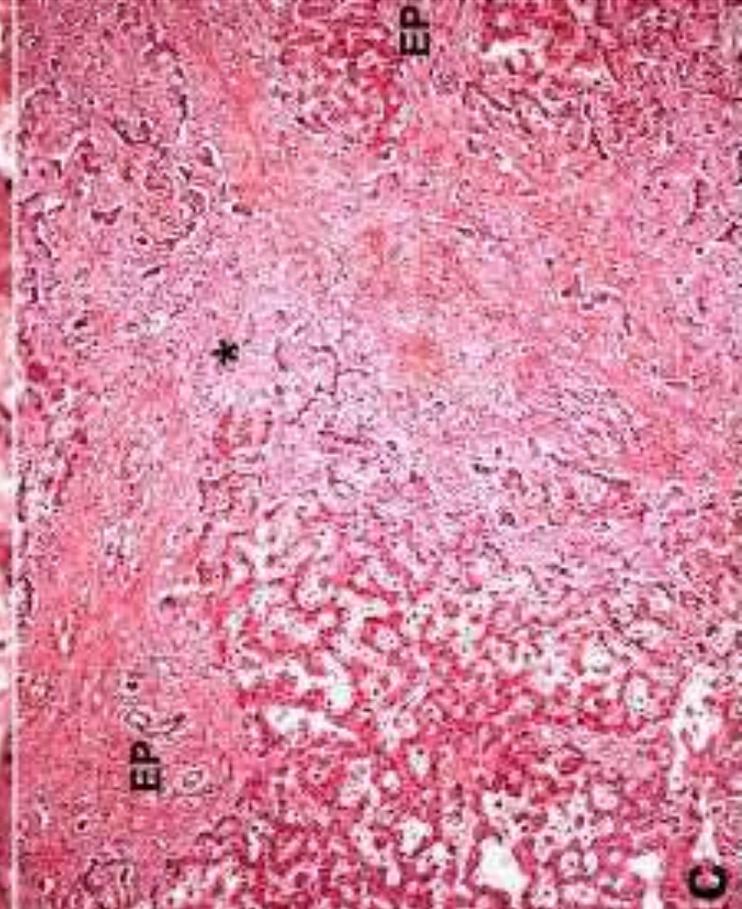
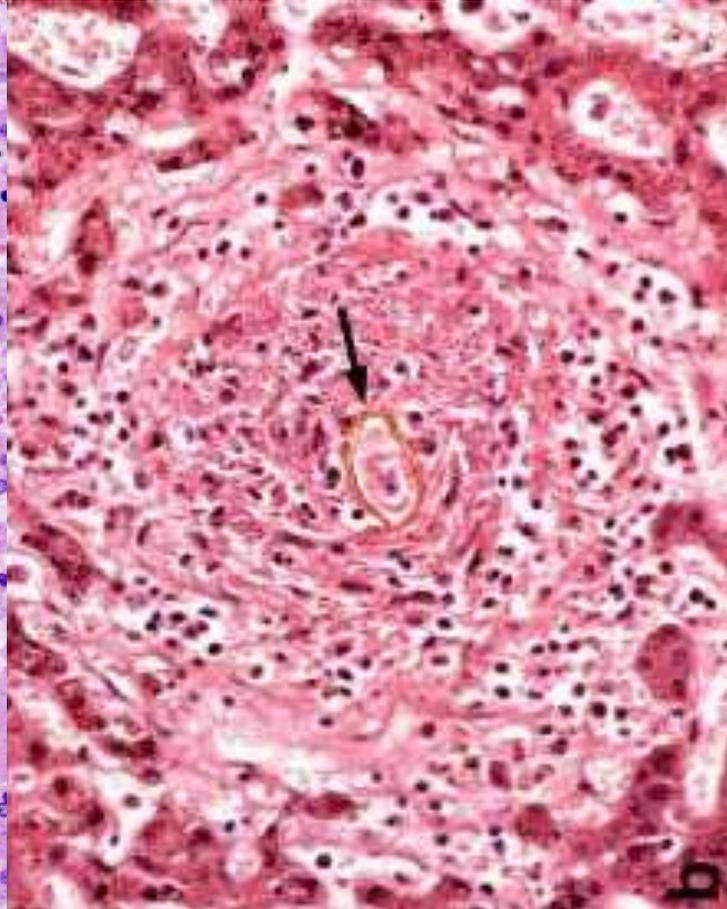
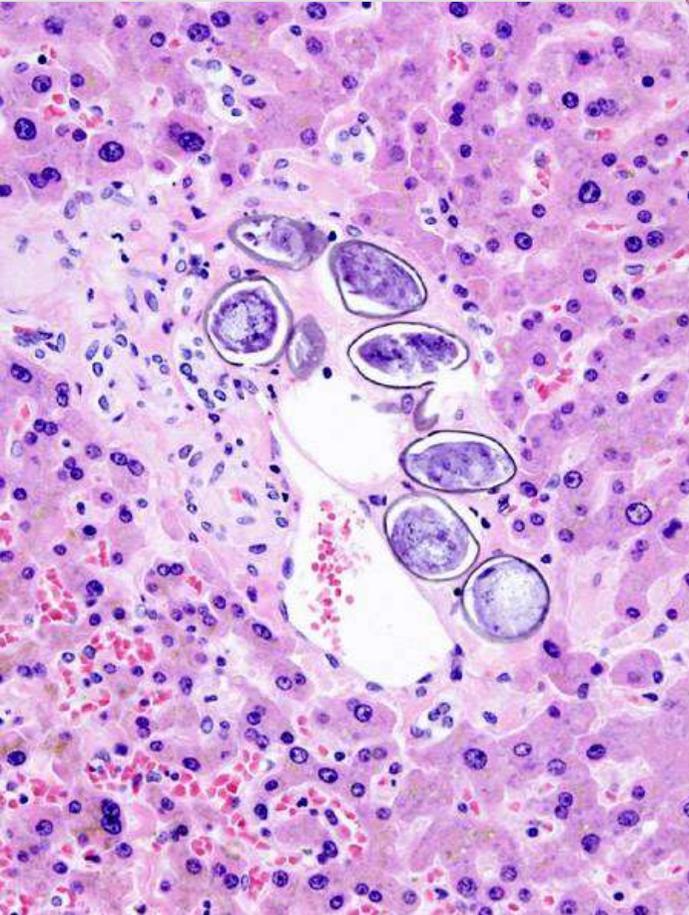


# Schistosomiase Hépatique

---

- *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**

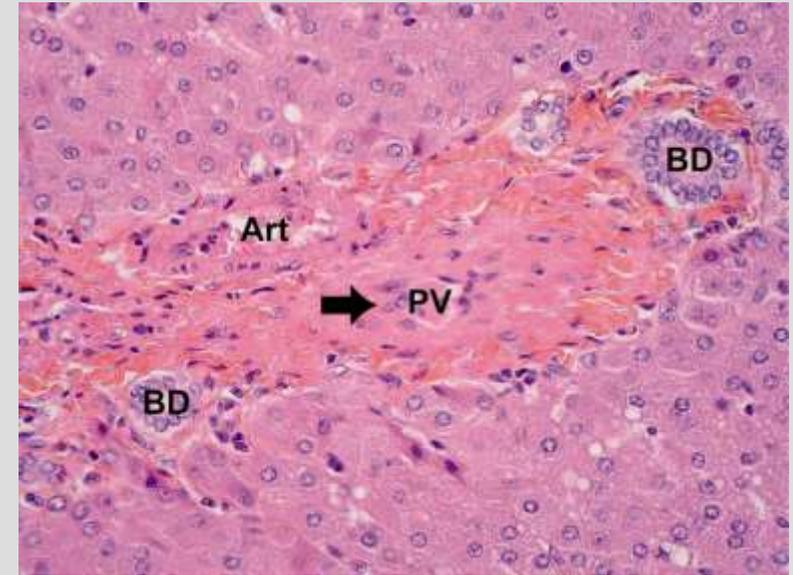
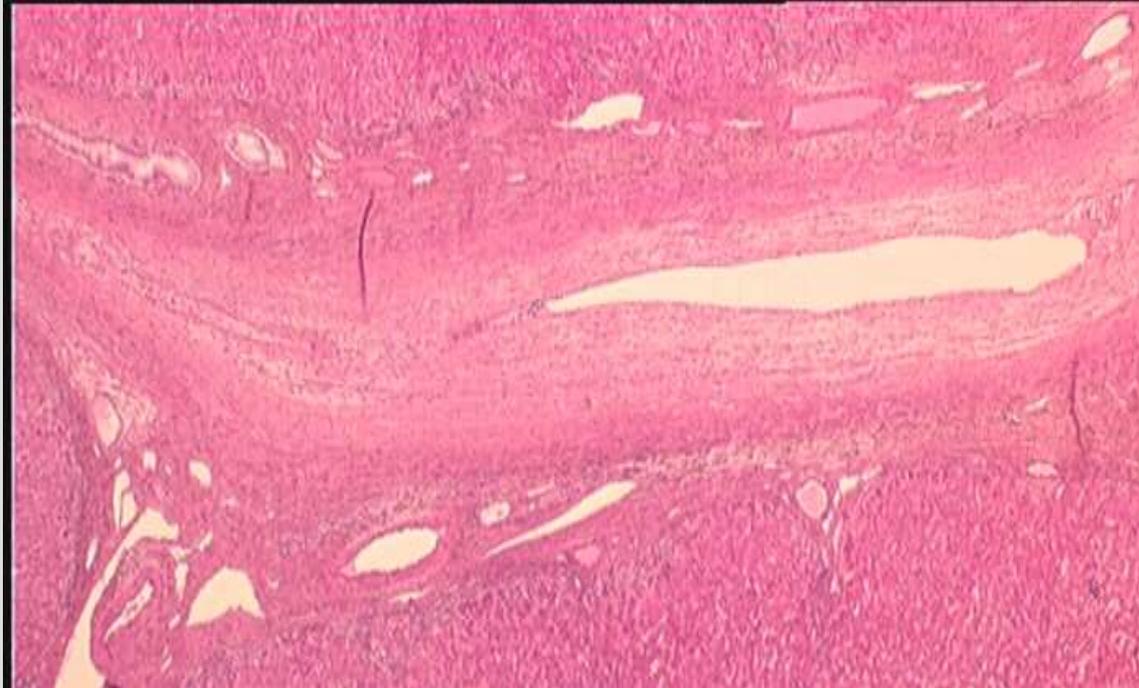
---

# Veinopathie portale oblitérante

---

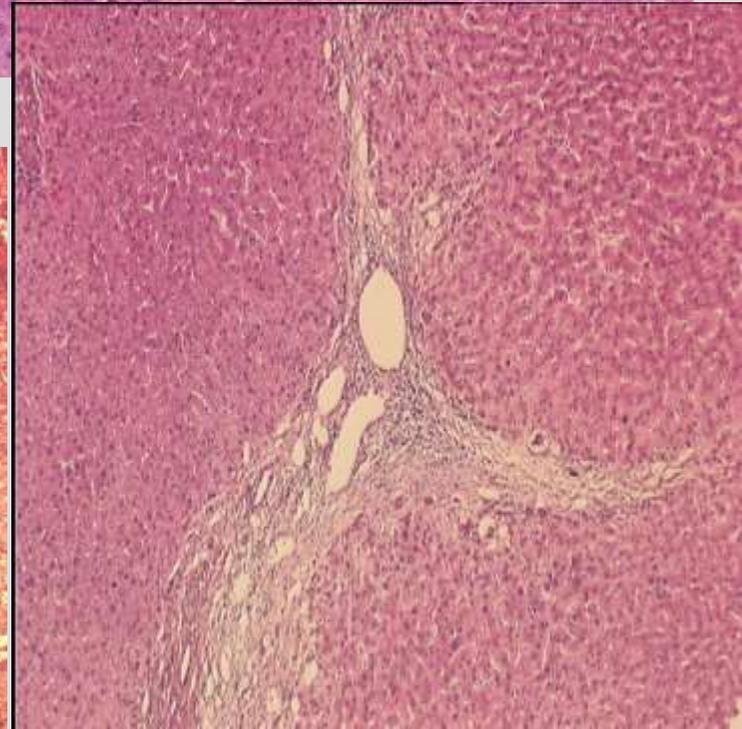
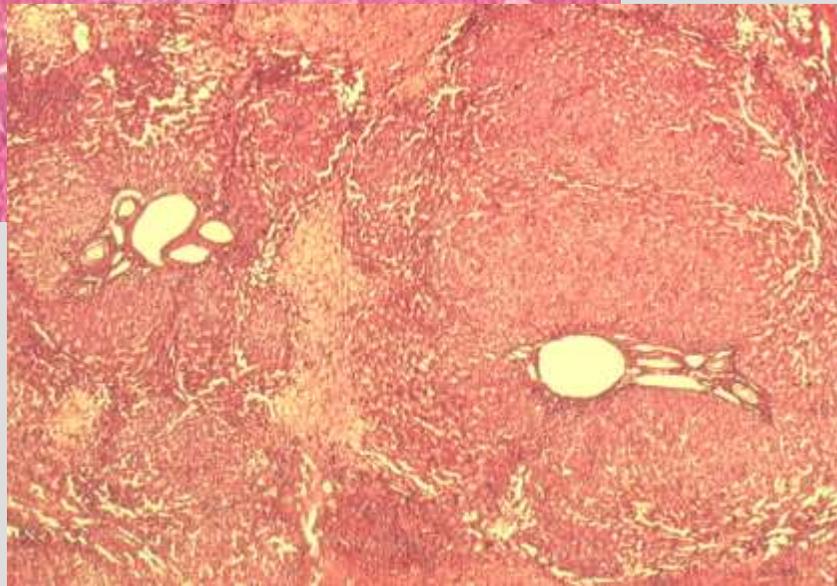
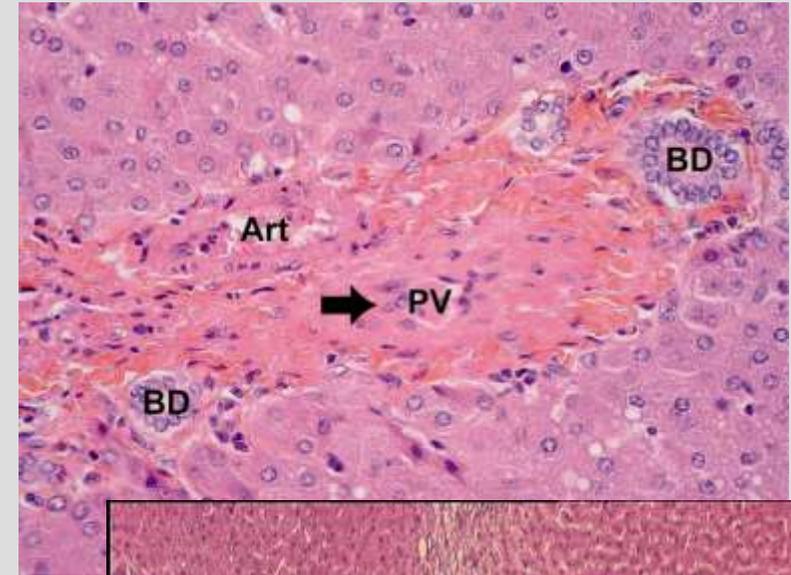
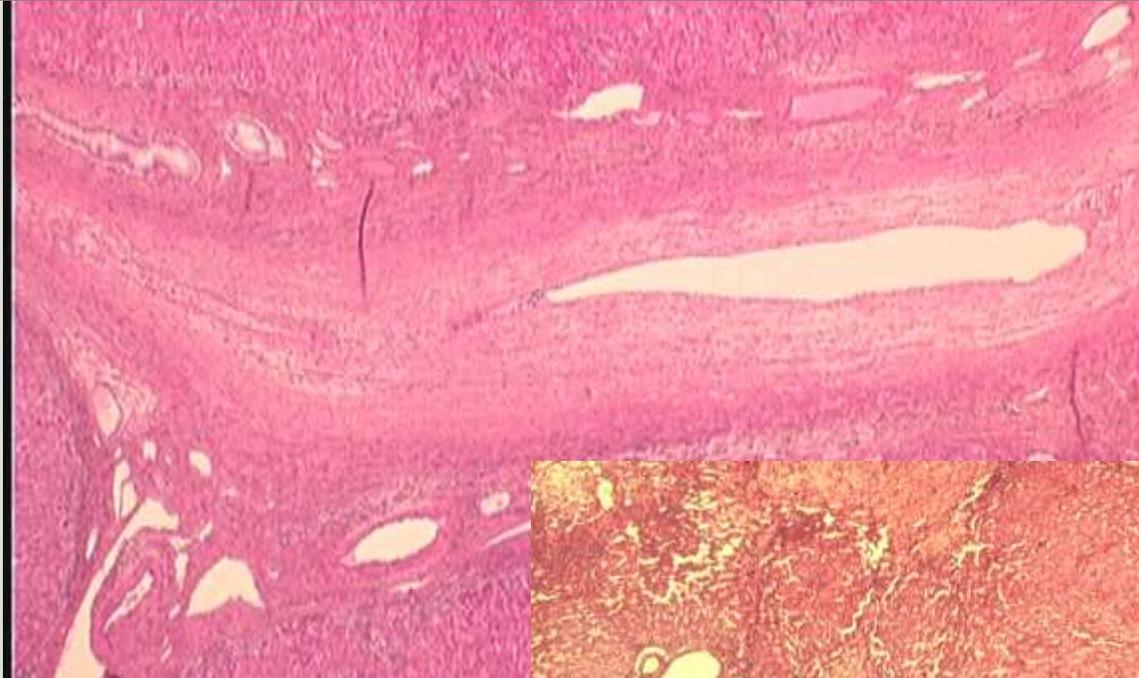
## Autres dénominations

- 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

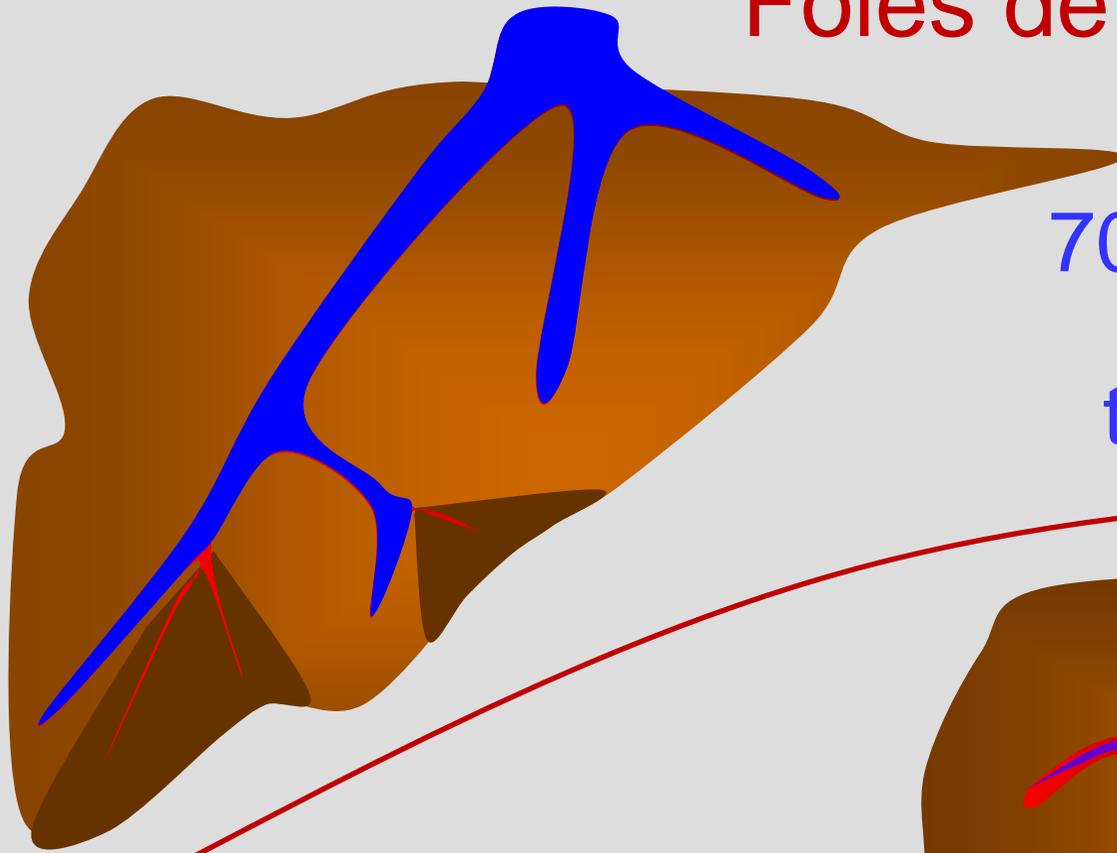
# Cirrhose et Thrombose Splanchnique

---

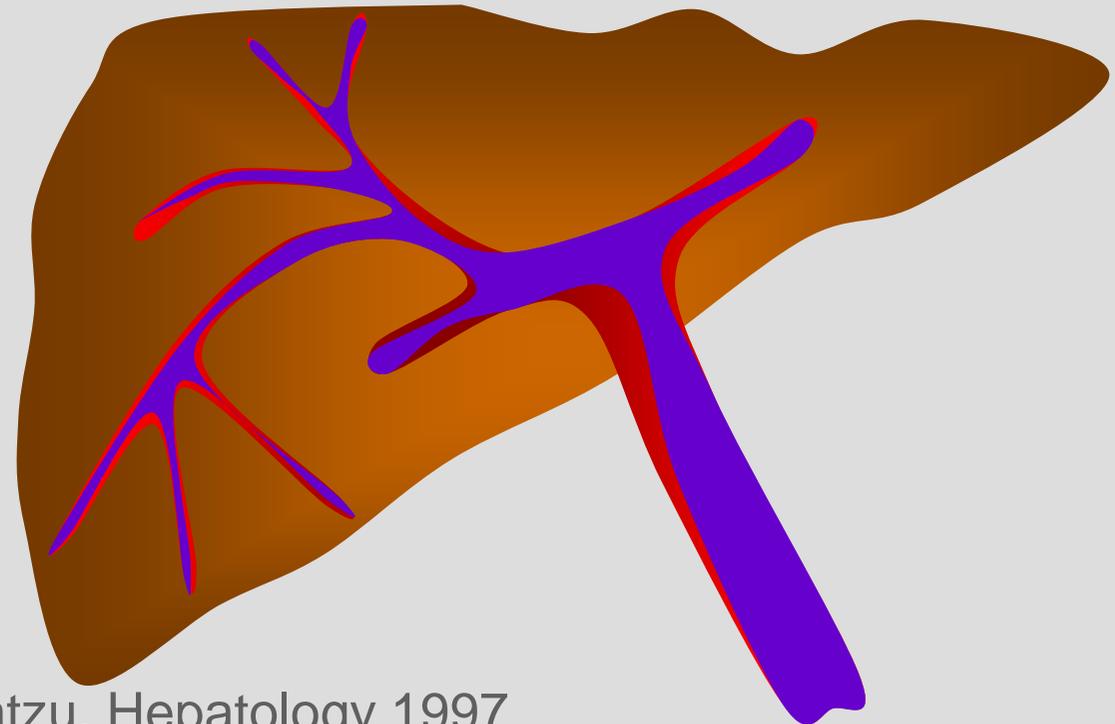
- Thrombose des veines intrahépatiques
  - Thrombose de la veine porte extrahépatique
-

# 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%
-----

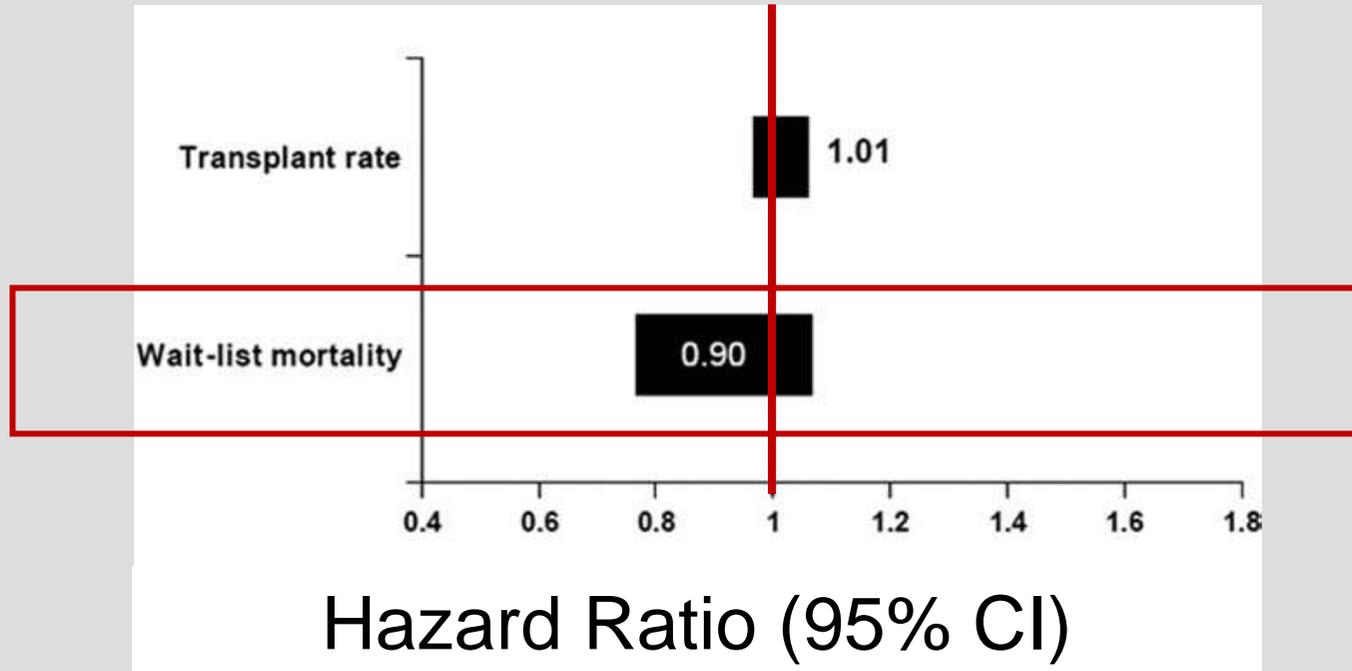
# Thrombose de la veine porte et cirrhose évoluée

---

- 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.

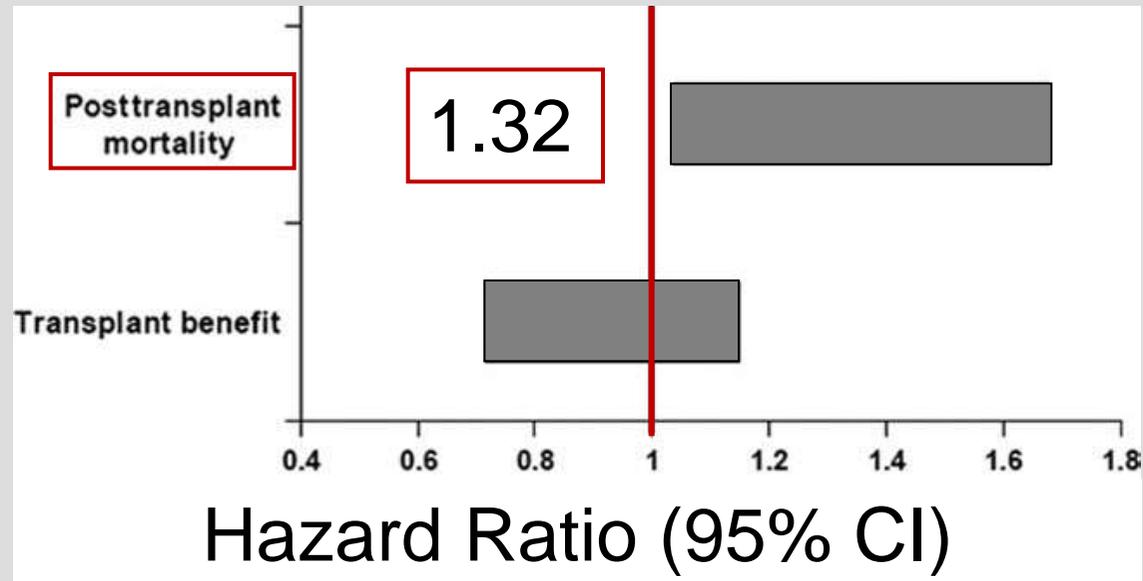
Cirrhose  
évoluée



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

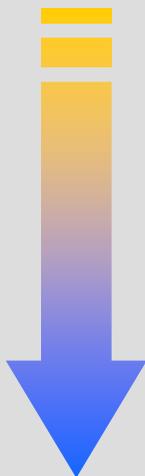


Thrombose de  
la veine porte

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*

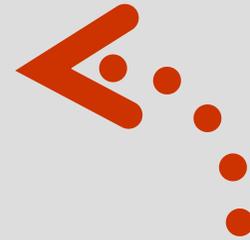
taux de Quick – *Initial*

TVP avant – *Dép. du tps.*

**NON**

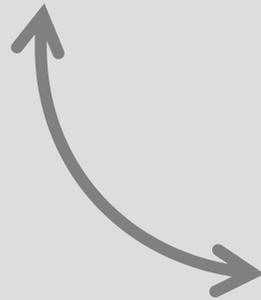
TVP < 6 mois – *Dép. du tps.*

Cirrhose  
évoluée



Thrombose de  
la veine porte

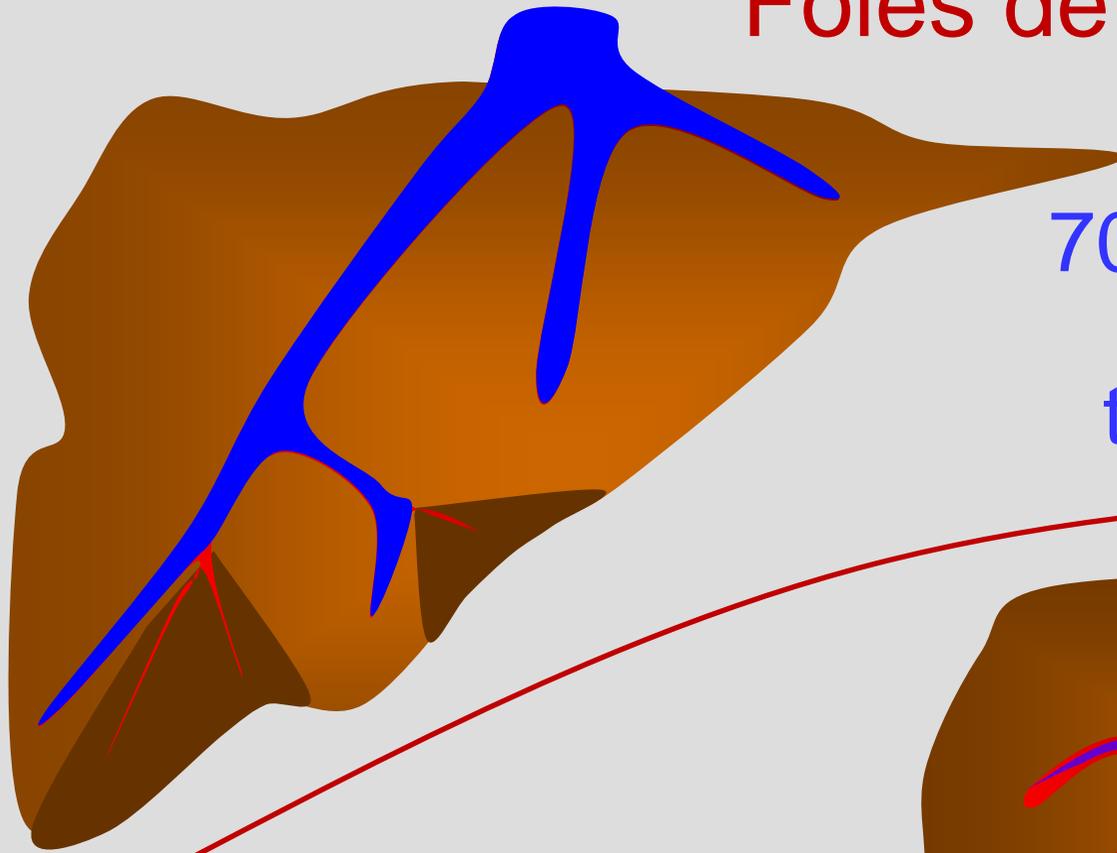
**Cirrhose  
évoluée**



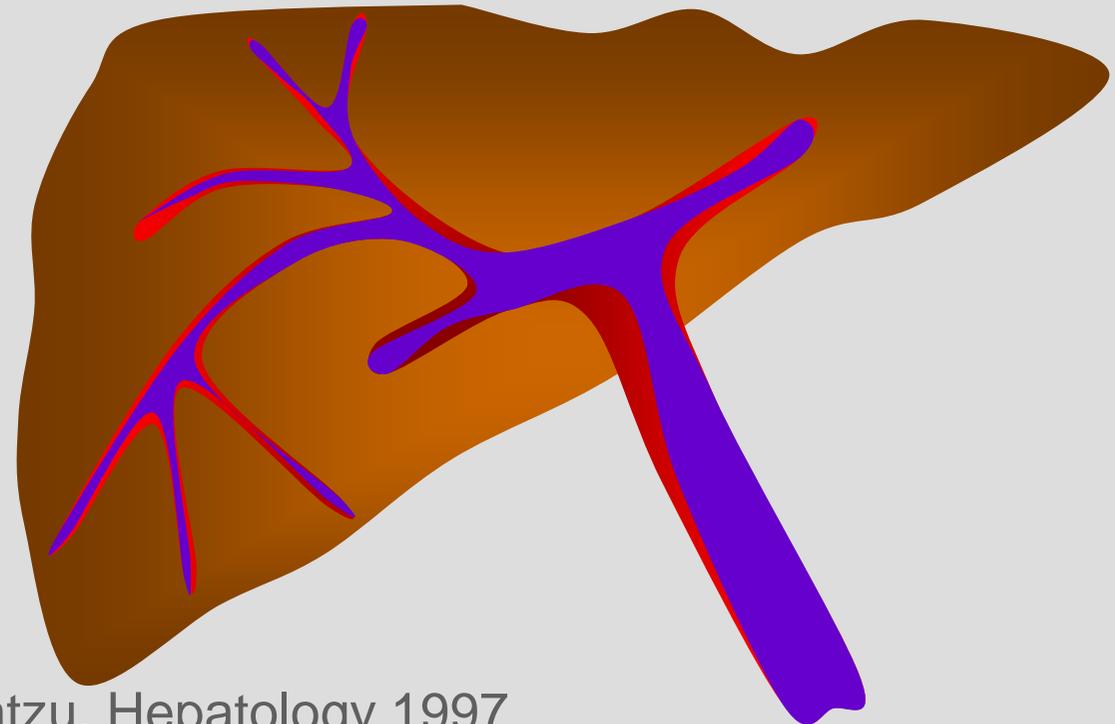
**Thrombose de  
la veine porte**

# 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 <sup>1</sup>
Post-paracentèse	Probablement augmenté <sup>2</sup>
Post ligature de VO	Pas ou peu augmenté <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cirrhose. Francoz, Gut 2005. Amitrano, CGH 2010. Senzolo, Liver Int 2012. Seijo CGH 2012

<sup>2</sup> Syndrome de Budd-Chiari. Rautou J Hep 2011

<sup>3</sup> Cavernome portal. Christol JFHOD 2012

# Cirrhose et Anticoagulants

---

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

# Prévention de la TVP – Cirrhose B7-C10

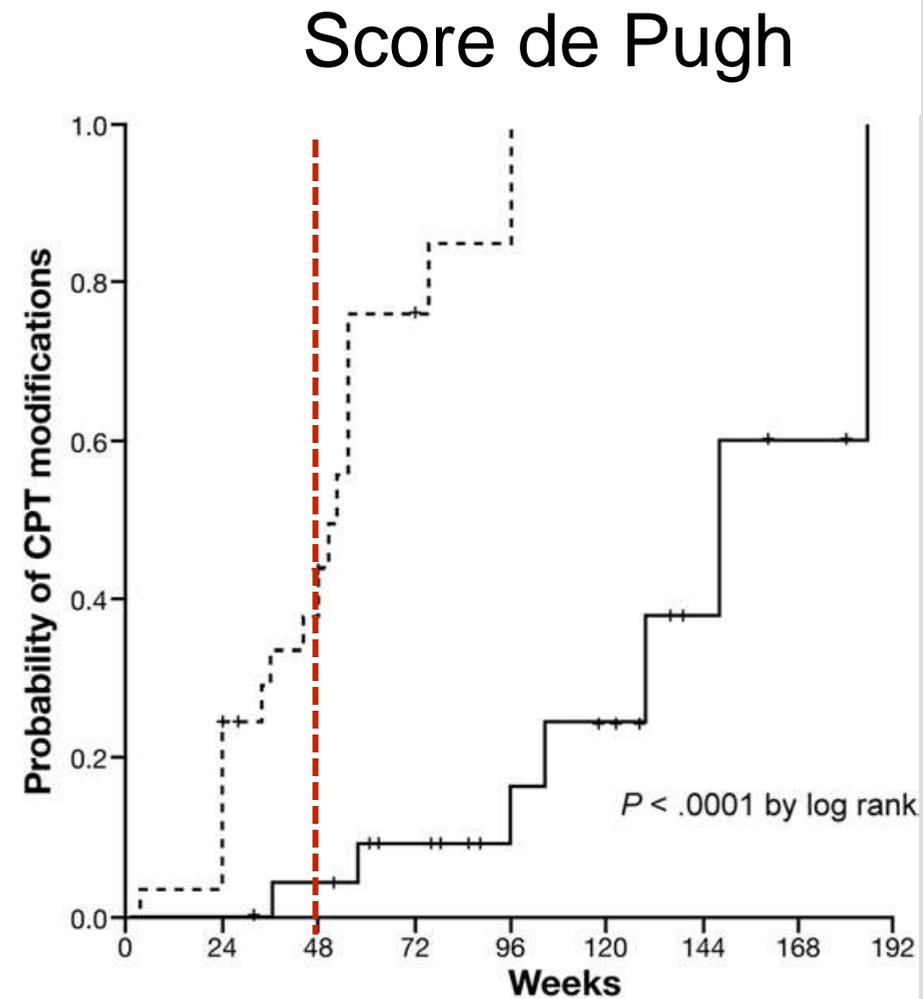
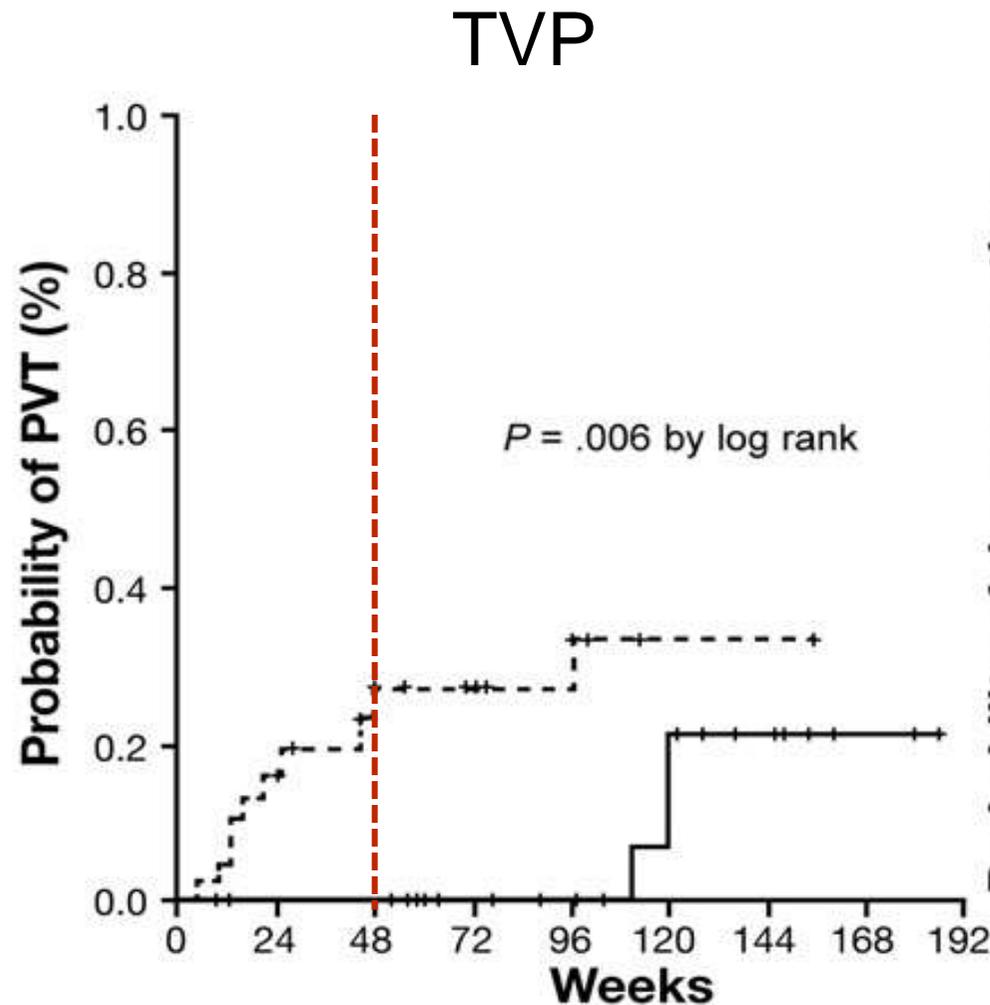
---

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

---

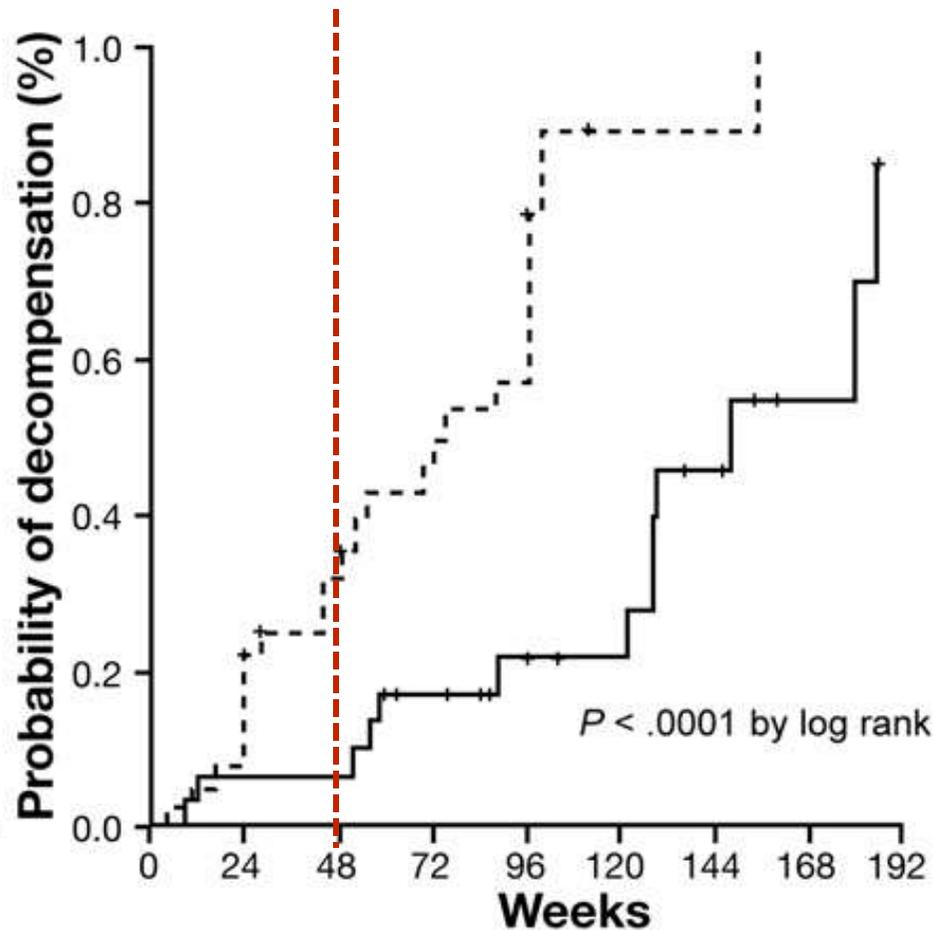
Villa. Gastroenterology 2012. Enoxaparin 4.000 UI/d, for 12 mo.

# Anticoagulation prophylactique

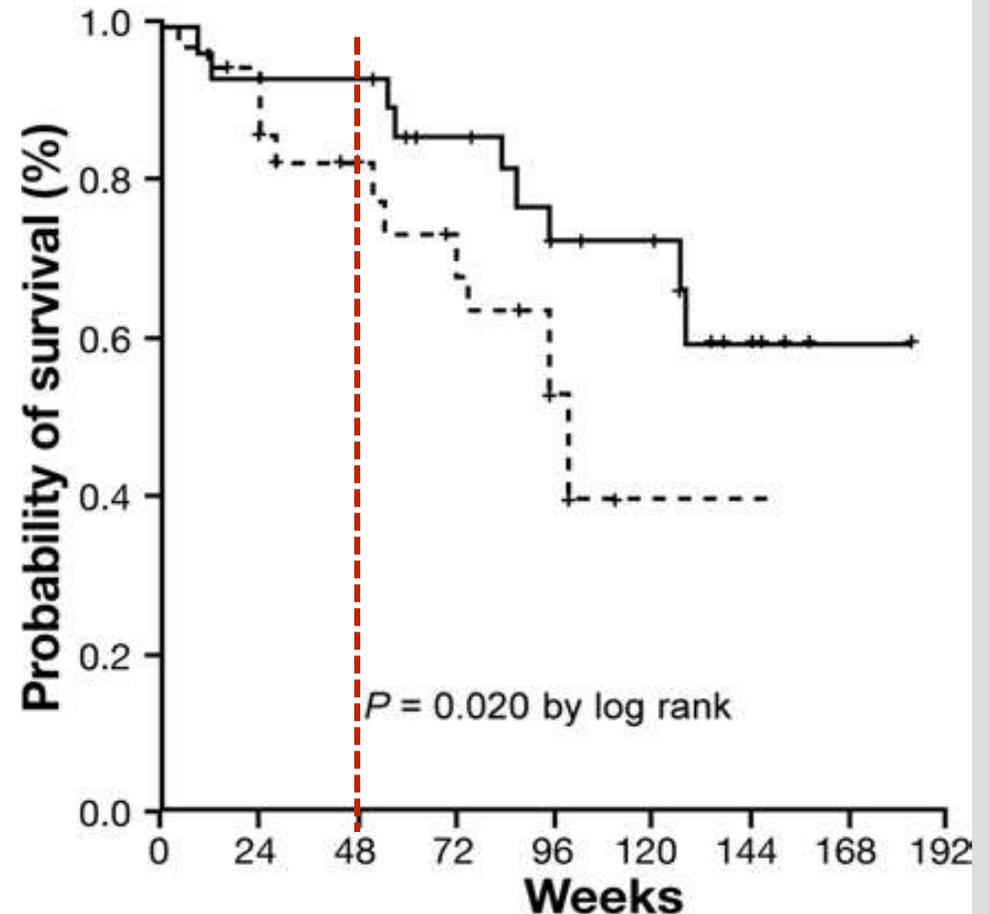


# Anticoagulation prophylactique

## Décompensation



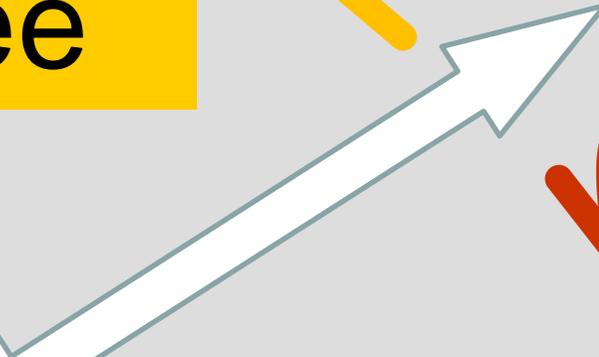
## Survie



**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
-