

Thrombose et fibrose hépatique

Armelle Poujol-Robert
Hôpital Saint Antoine

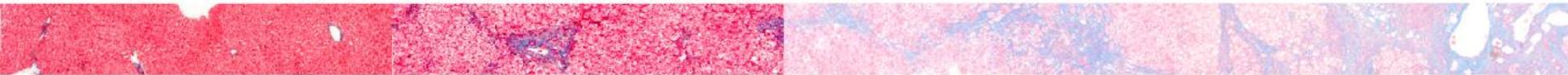


SAINT-ANTOINE

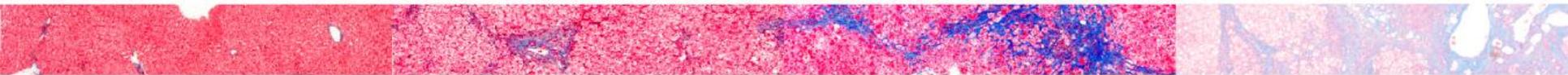




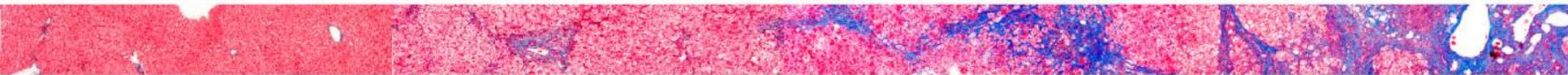
Au cours des maladies chroniques du foie

A horizontal strip at the top of the slide shows a microscopic view of liver tissue. The left side is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing pinkish-red hepatocytes and blue nuclei. The right side shows a different stain, possibly Masson's trichrome, highlighting blue collagen fibers and pinkish-red hepatocytes.

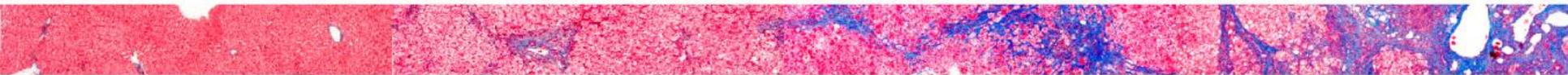
Au cours des maladies chroniques du foie



Au cours des maladies chroniques du foie

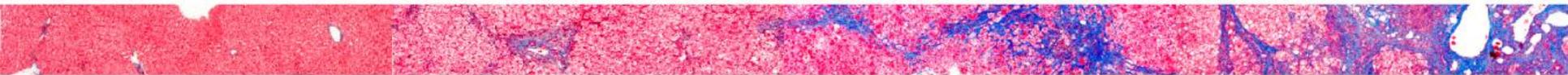


Au cours des maladies chroniques du foie



Au cours des maladies chroniques du foie

- Hypercoagulabilité



Au cours des maladies chroniques du foie

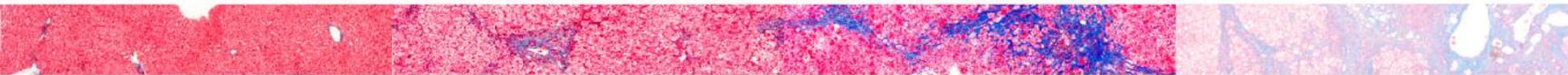
- Hypercoagulabilité
- Lien entre thrombose et fibrose / fibrose et thrombose



Au cours des maladies chroniques du foie

- Hypercoagulabilité
- Lien entre thrombose et fibrose / fibrose et thrombose
- Effets des anti « thrombotiques » sur la fibrose
 - Chez l'animal
 - Chez l'homme

**ETAT D'HYPERCOAGULABILITÉ
AU COURS DES MALADIES CHRONIQUES
DU FOIE**



Hypercoagulabilité : arguments cliniques

- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104:96-101

Hypercoagulabilité : arguments cliniques

- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)
Si cirrhose RR 1.74 (1.54-1.95)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104:96-101

Hypercoagulabilité : arguments cliniques

- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)
Si cirrhose RR 1.74 (1.54-1.95)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104;96-101

- Thrombose porte chez le cirrhotique
 - 15 % avant transplantation

Zocco J Hepatol 2009,51;682-9

Hypercoagulabilité : arguments cliniques

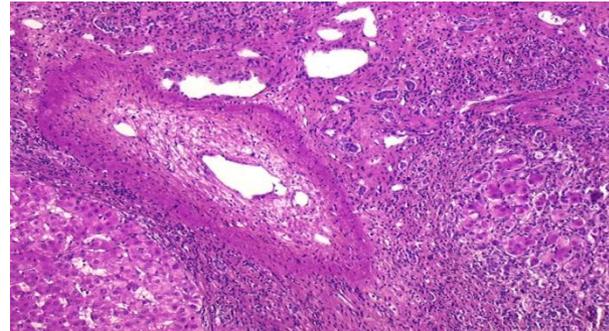
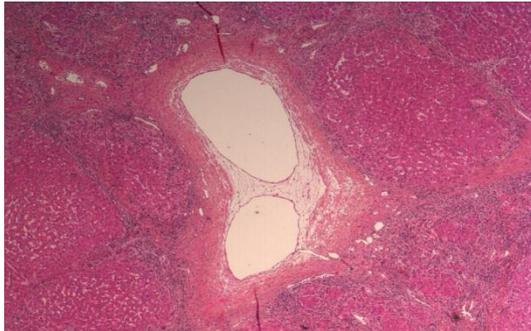
- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)
Si cirrhose RR 1.74 (1.54-1.95)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104:96-101

- Thrombose porte chez le cirrhotique
– 15 % avant transplantation

Zocco J Hepatol 2009,51:682-9

- Microthrombi intra-hépatique (61 explants hépatiques)



Wanless, Hepatology 1995,21:1238-47

Hypercoagulabilité : arguments cliniques

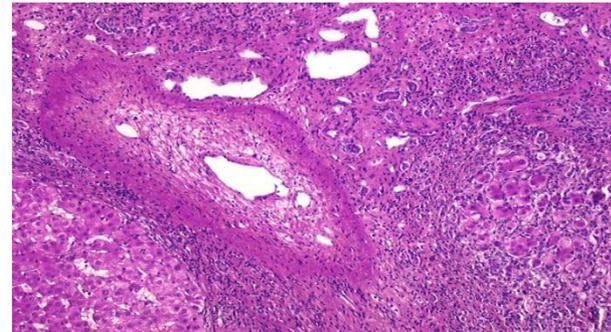
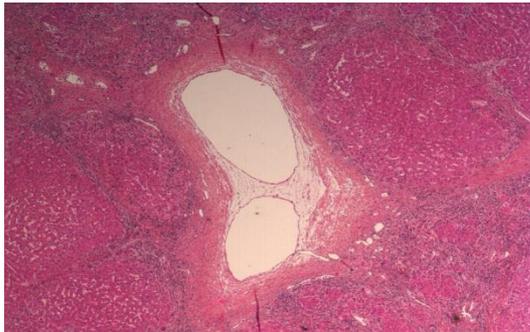
- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)
Si cirrhose RR 1.74 (1.54-1.95)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104:96-101

- Thrombose porte chez le cirrhotique
– 15 % avant transplantation

Zocco J Hepatol 2009,51:682-9

- Microthrombi intra-hépatique (61 explants hépatiques)



Fréquent : 70% des V. hépatiques, 40% des V. portes
Récurrence des événements thrombotiques

Wanless, Hepatology 1995,21:1238-47

Hypercoagulabilité : arguments cliniques

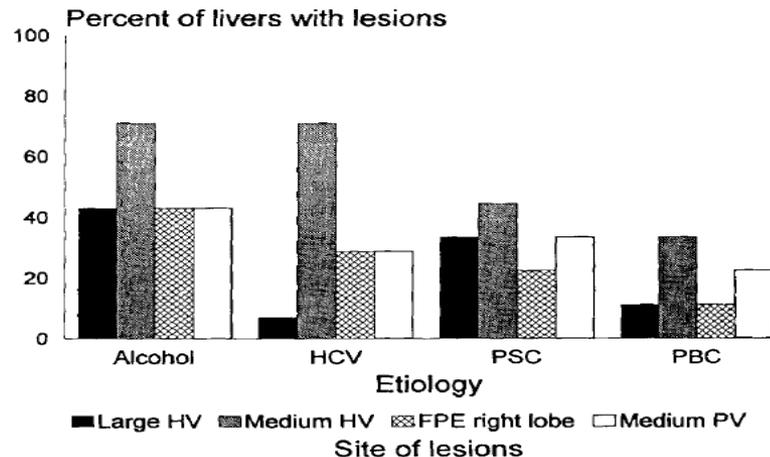
- Thrombose veineuse profonde
99444 TVP vs 496872 contrôles (population générale Danoise)
Si maladie du foie RR 1.87 (1.73-2.03)
Si cirrhose RR 1.74 (1.54-1.95)

Sogaard, Am J Gastroenterol 2009,104:96-101

- Thrombose porte chez le cirrhotique
– 15 % avant transplantation

Zocco J Hepatol 2009,51:682-9

- Microthrombi intra-hépatique (61 explants hépatiques)



Wanless, Hepatology 1995,21:1238-47

Hypercoagulabilité : arguments biologiques

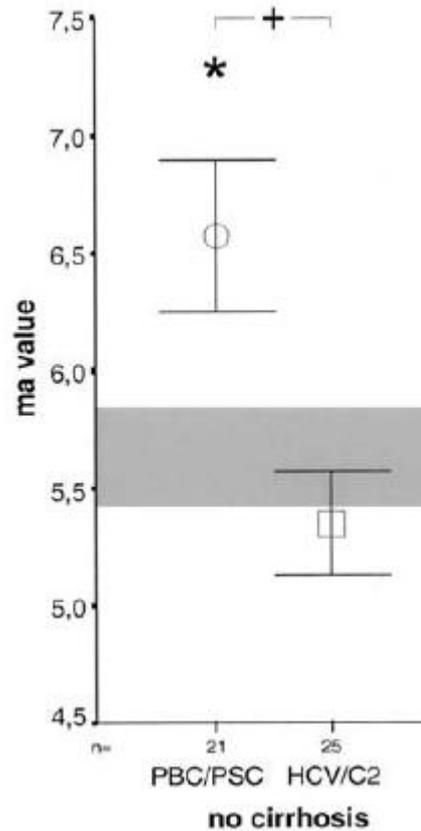
- **NAFLD (et syndrome métabolique)**
 - Augmentation agrégation plaquettaire
 - Augmentation du facteur VIII
 - Augmentation du PAI1

KARGILI. Blood Coag Fibrinolysis 2010

KOTRONEN. Liver Int. 2010

Hypercoagulabilité : arguments biologiques

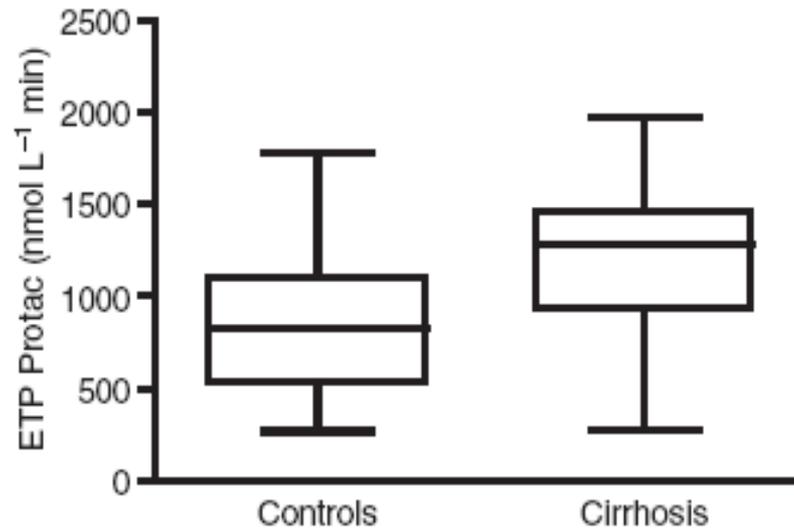
- Maladies biliaires (CBP et CSP) : thromboélastographie



Hypercoagulabilité au stade de cirrhose

Test de Génération de la thrombine en présence d'un activateur de la protéine C

- la formation de la thrombine est plus importante chez les cirrhotiques liée à une réduction des facteurs **pro** et **anticoagulants**



Gatt. J Thromb Haemost, 2010;8:1994-2000

- D' autant plus importante que la cirrhose est grave (Child C-B>A)

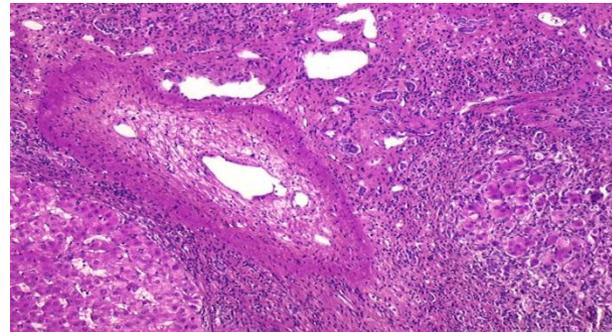
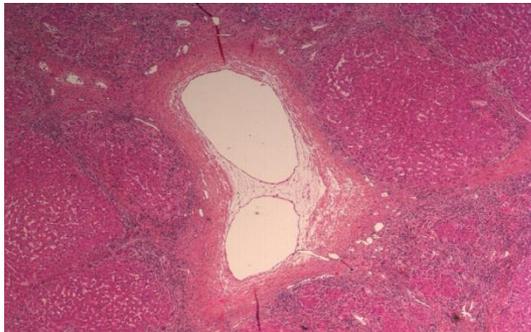
Tripodi. Gastroenterology 2009.137:2105-11

Delahousse. Thromb Haemost 2012.104:741-9

LIEN ENTRE
THROMBOSE ET FIBROSE HÉPATIQUE
FIBROSE ET THROMBOSE

Thrombose et fibrose : arguments cliniques

- Microthrombi intra-hépatique (61 explants hépatiques)



Atteinte des V. Hépatiques associée à l'extinction du parenchyme (atrophie) et la fibrose

Facteur de thrombophilie et fibrose

- Étude Néerlandaise : Population > 55 ans (n=1059)

Présence du facteur V Leiden ou mutation du II
est associée à élastométrie ≥ 8 Kpa
(OR 2.1 [1.1-4.1], p=0.02)

risque plus important si groupe sanguin Non O

Facteur V Leiden, HCV et fibrose

- FV Leiden est un facteur indépendant de progression de la fibrose
 - Taux de progression de la fibrose chez des patients VHC+
 - 0.37 unité de fibrose/an si porteur du FV Leiden
 - 0.18 unité de fibrose/an si absence du FV Leiden

Wright Gut 2003,52:1206-10

Facteur V Leiden, HCV et fibrose

- FV Leiden est un facteur indépendant de progression de la fibrose
 - Taux de progression de la fibrose chez des patients VHC+
 - 0.37 unité de fibrose/an si porteur du FV Leiden
 - 0.18 unité de fibrose/an si absence du FV Leiden

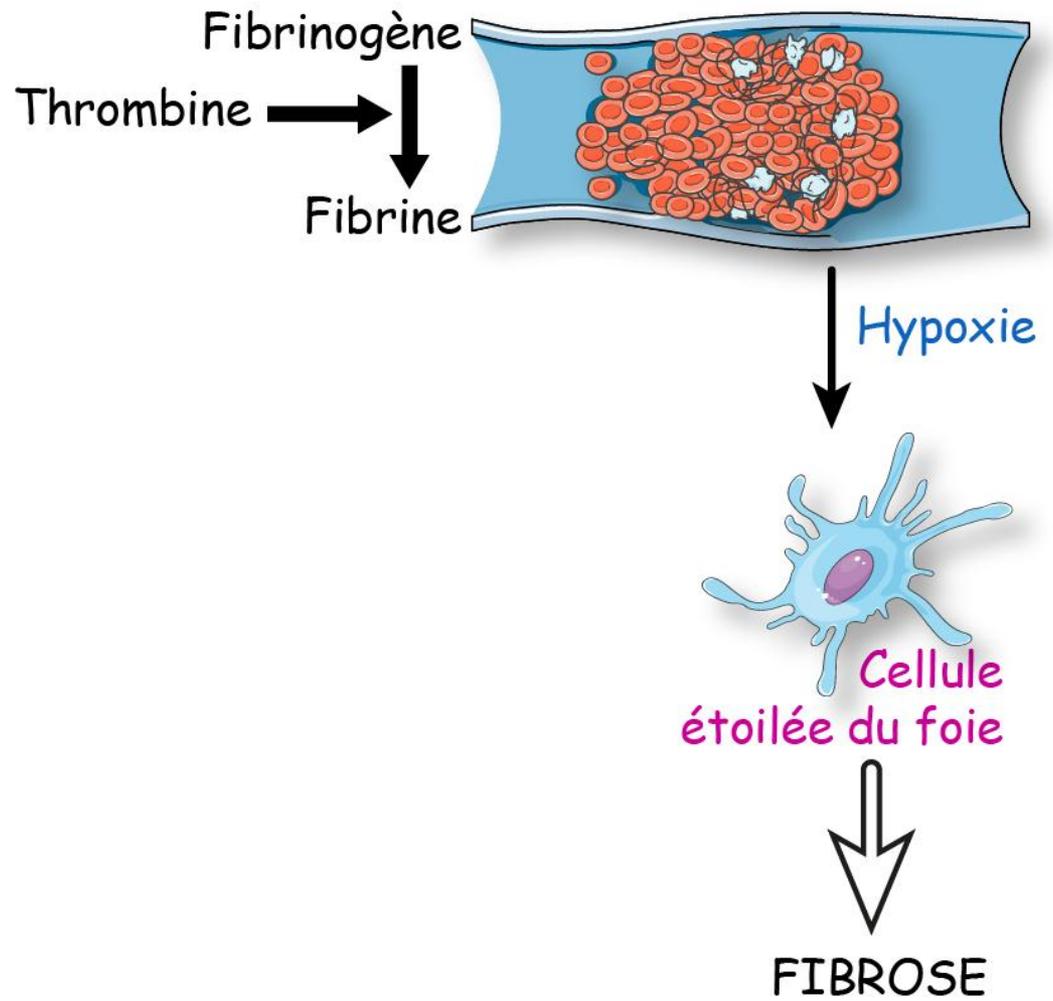
- FV Leiden présent chez
 - 10.6% des cirrhotiques vs 2.9% des non cirrhotiques HCV+
 - OR ajusté 3.6 (1.4-8.9)

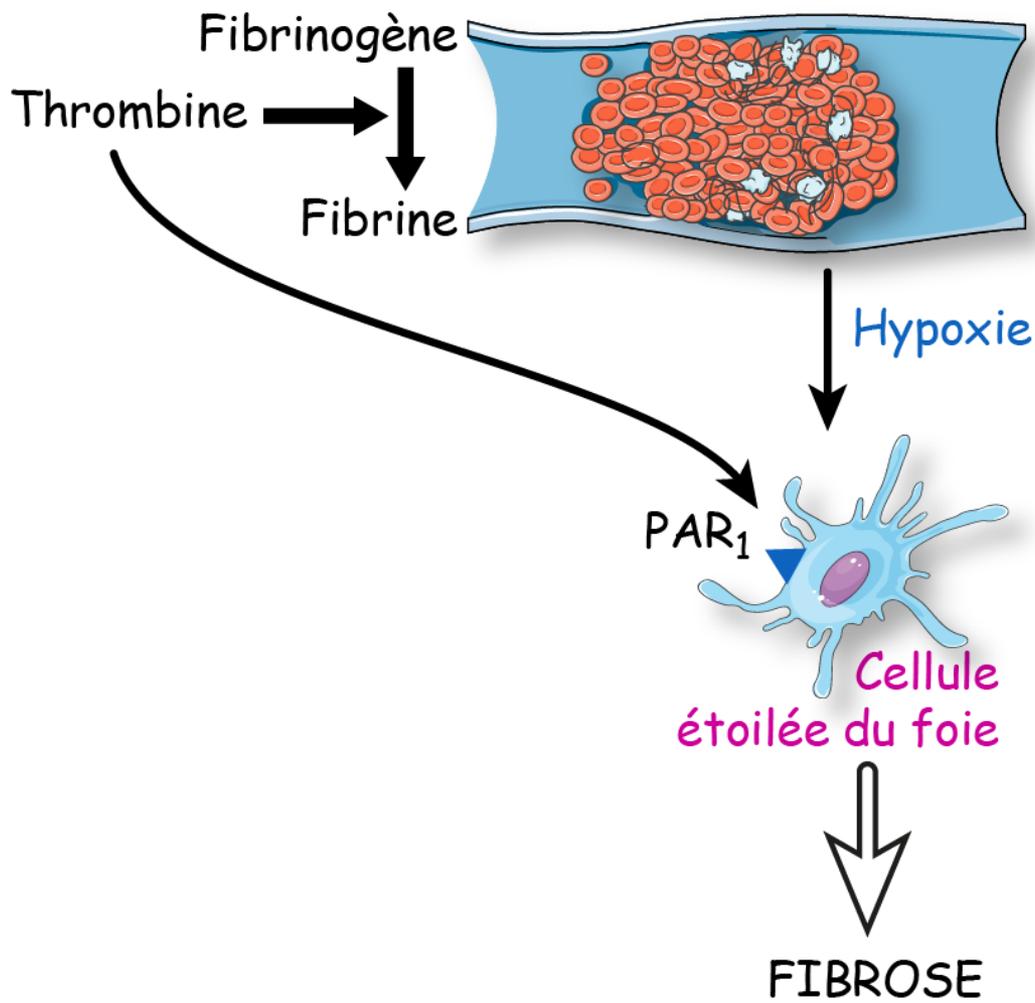
Wright Gut 2003,52:1206-10

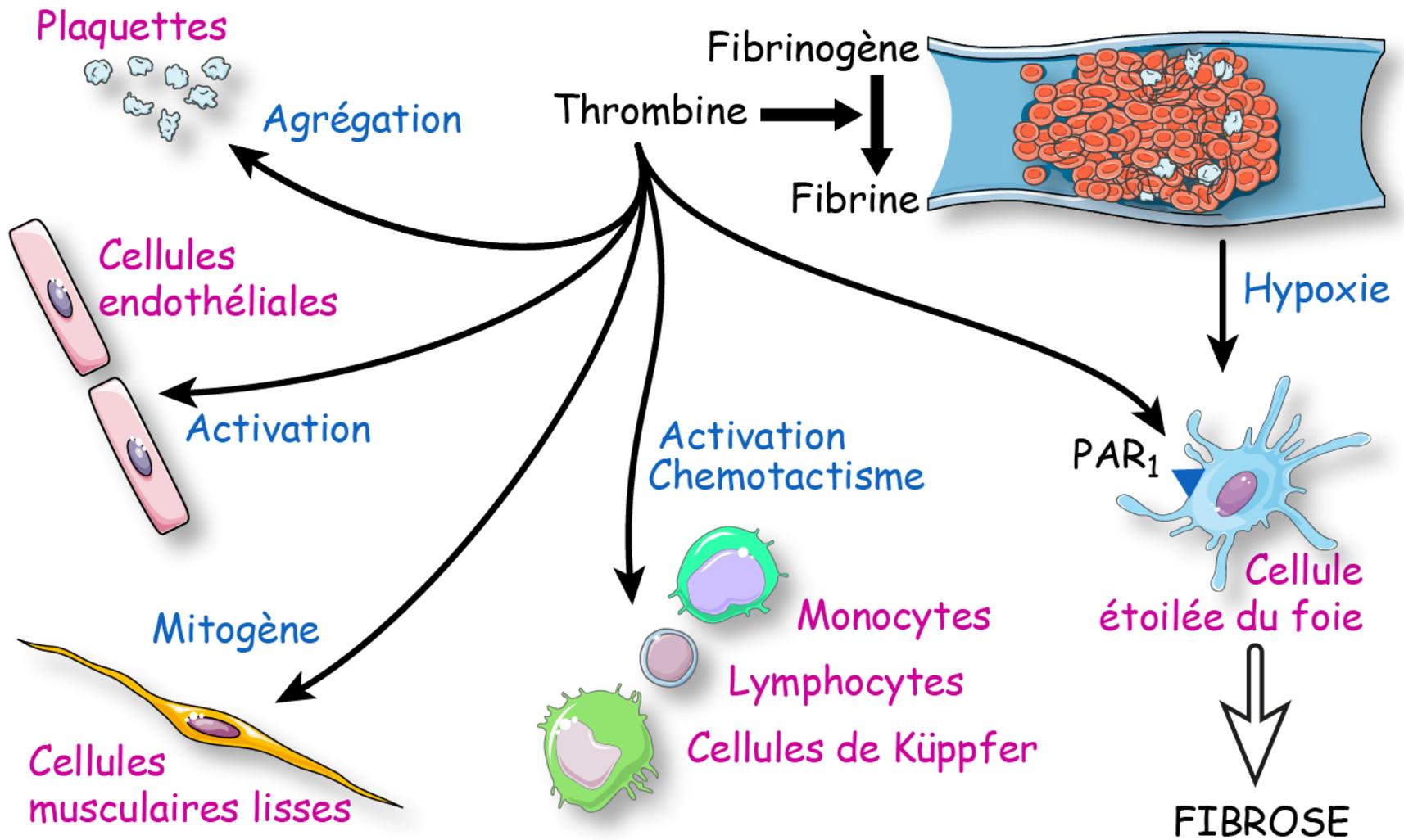
Poujol-Robert Hepatology 2004,39:1174-5

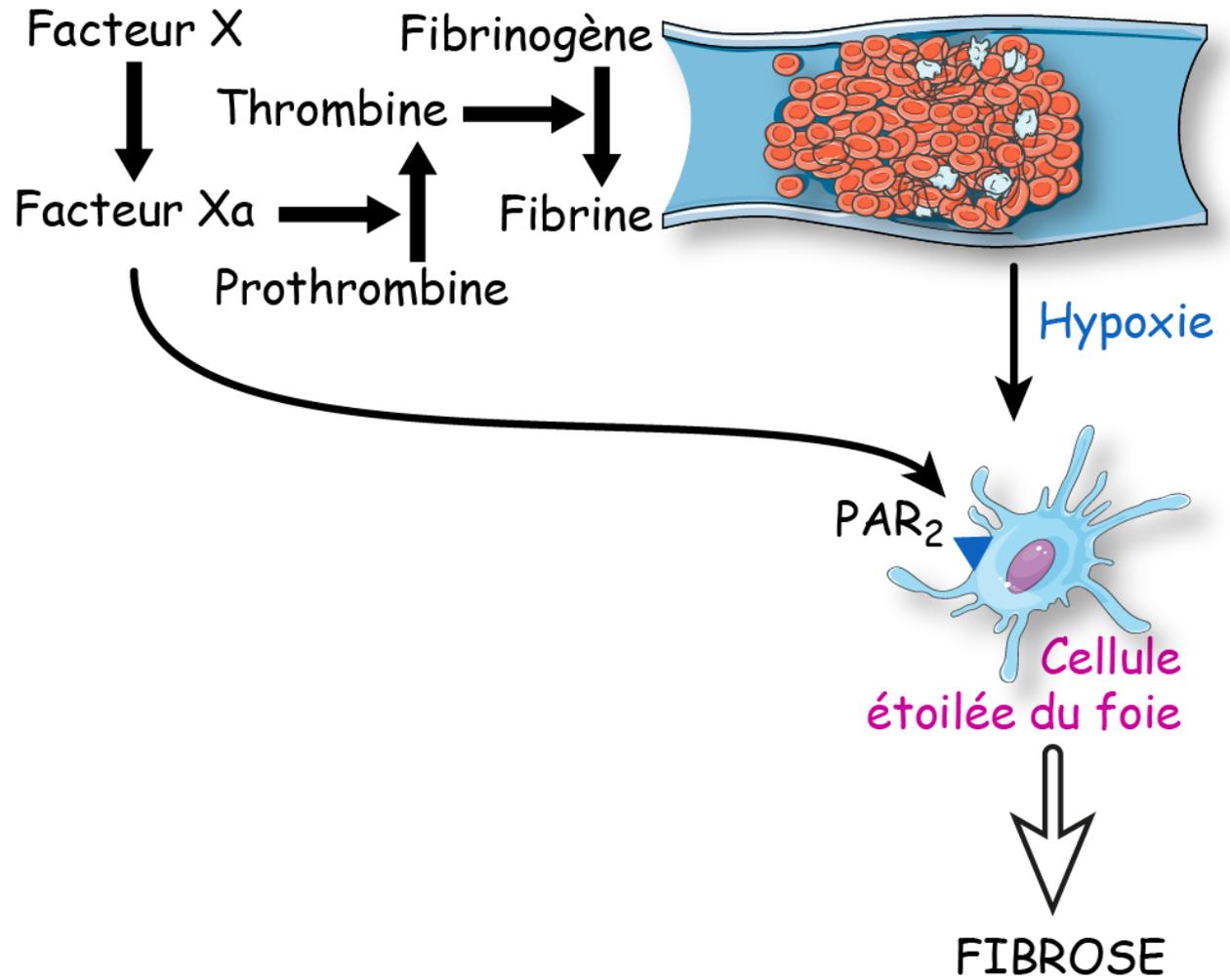
Thrombine et fibrose

- La thrombine :
 - enzyme clé de la coagulation
 - stimule la prolifération des cellules étoilées via un récepteur PAR











Fibrose et thrombose

- Remodelage de l'architecture hépatique favorise la stase et donc la thrombose
- La fibrose extensive, la cirrhose entraîne une dysfonction hépatocellulaire, des déficits en facteurs anticoagulants

Fibrose et facteurs de risque de thrombophilie

- Patients infectés par le virus de l'hépatite C avec TP>80%

Thrombotic risk factor	[F1-F2] group (N = 34) no. (%)	[F3-F4] group (N = 34) no. (%)	P value
Antithrombin deficiency	0	2 (6)	
Protein C deficiency	3 (9)	14 (41)	0.004
Protein S deficiency	2 (6)	1 (3)	
Factor V Leiden mutation	1 (3)	2 (6)	
Prothrombin mutation	0	1 (3)	
Elevated factor VIII level	6 (18)	19 (56)	0.002
Hyperhomocysteinemia	2 (6)	10 (29)	
Lupus anticoagulant	0	1 (3)	

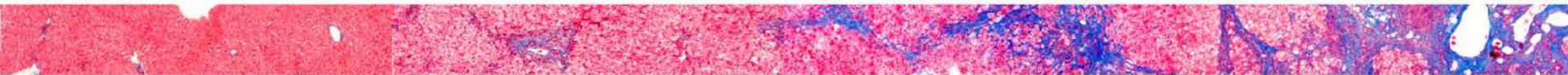
- Facteurs acquis
- Premier signe d'insuffisance hépato cellulaire

Fibrose et facteurs de risque de thrombophilie

- Etude de patients infectés par le VHC

	Pas de facteur de risque	1 facteur de risque	2 ou 3 facteurs de risque
Fibrose F1-F2 (n=34)	62.%	35%	3%
Fibrose F3-F4 (n=34)	6%	26%	56%

- Nombre de facteur de risque augmente avec la sévérité de la fibrose



Fibrose et facteurs de risque de thrombophilie

- Patients infectés par le virus de l'hépatite B ou une NASH avec fibrose extensive
 - Déficit en protéine S, anti-thrombine plus fréquent (HBV)
 - Nombre de facteurs de thrombophilie augmente avec la fibrose

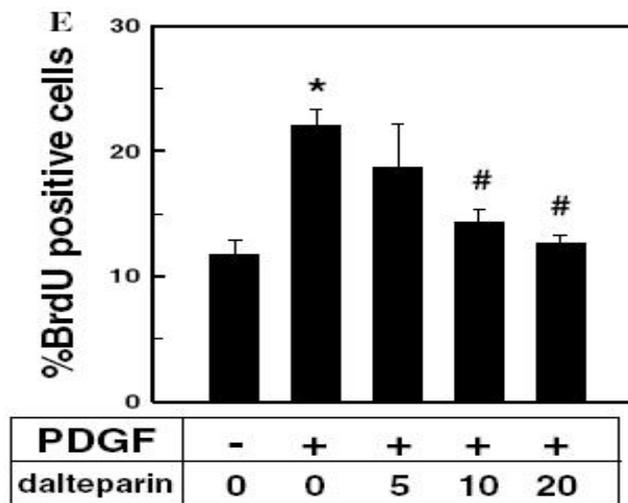
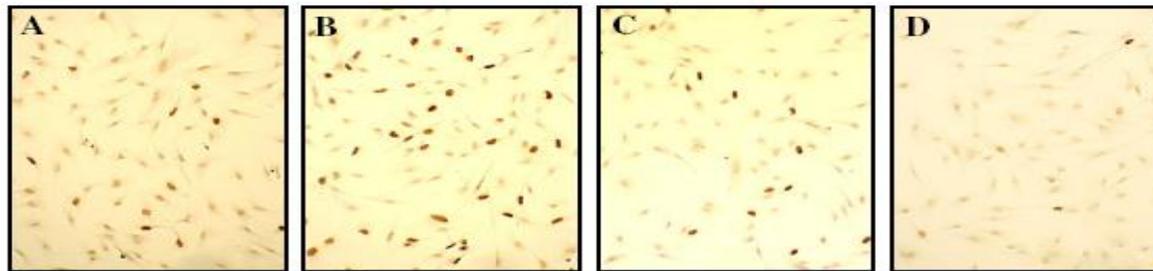
Papatheodoridis. Gut 2003;52:404-9

Papatheodoridis. J Hepatol 2009;51:931-8

**EFFETS DES ANTITHROMBOTIQUES
SUR LA FIBROSE
CHEZ L'ANIMAL**

Effet des HBPM sur la prolifération des cellules étoilées du foie in vitro

Incorporation de BrdU en présence de PDGF



Diminution de la prolifération des cellules étoilées sous HBPM

HBPM

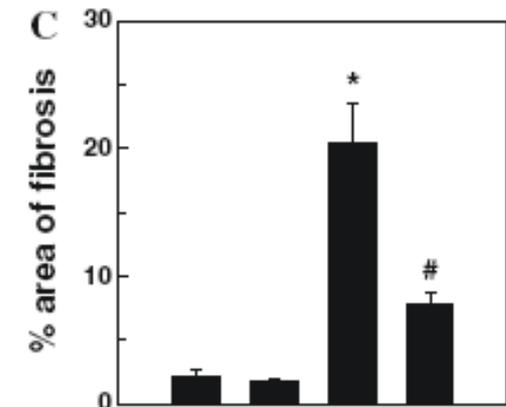
Modèle de Fibrose induite par le CCL4



Injection intra péritonéale de **CCL4** 2 fois par semaine
Avec ou sans **Dalteparin** 50 u i/ kg /j



7 semaines



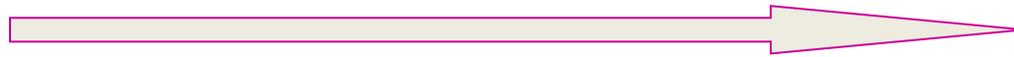
Diminution de la fibrose sous HBPM
sans modification de l'activité nécrotico-inflammatoire

AVK

Modèle de Fibrose induite par le CCL4



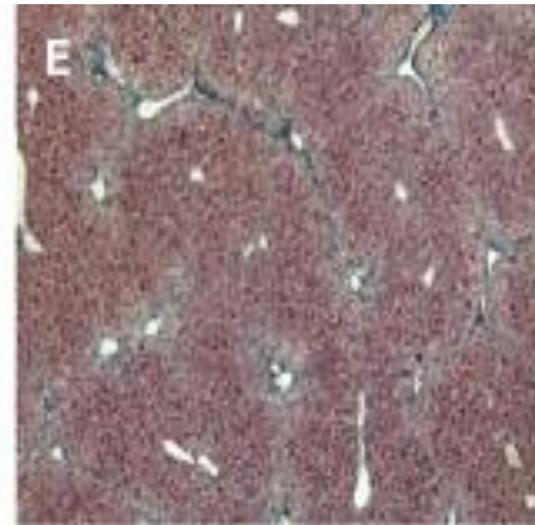
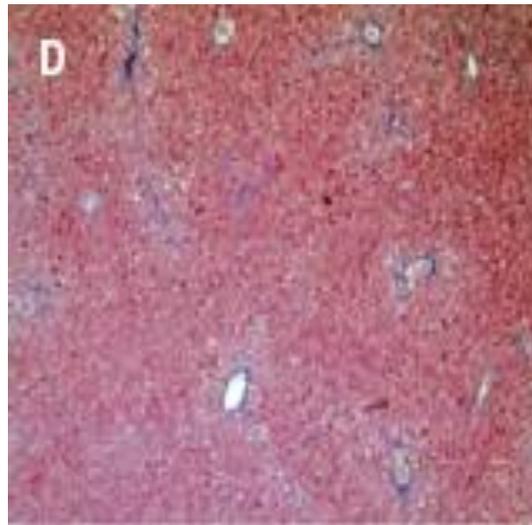
Injection intra péritonéale de **CCL4** toutes les 48 heures
Warfarine per os



4 semaines

Avec Warfarine

Sans Warfarine



% aire de fibrose 1.84+/-0.27

2.76+/-0.09

P=0.005

Inhibiteur direct du fct Xa et de la thrombine

Modèle de fibrose induit par le thioacetamide

Thioacetamide (300mg/l) per os

Soit Rivaroxaban (antiXa direct) per os

Soit Dabigatran (anti thrombine direct)

Soit groupe contrôle



8 semaines

Aire de fibrose (moyenne) :

groupe contrôle : 3,76%

groupe rivaroxaban : 2,02% (p<0,012)

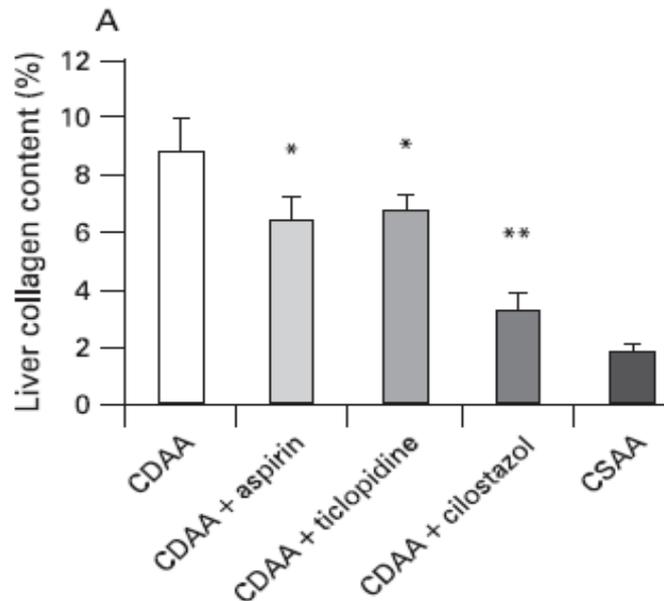
groupe dabigatran : 3,70% (NS)

Antiagrégants

Modèle de NASH

rat soumis à régime déficient en choline

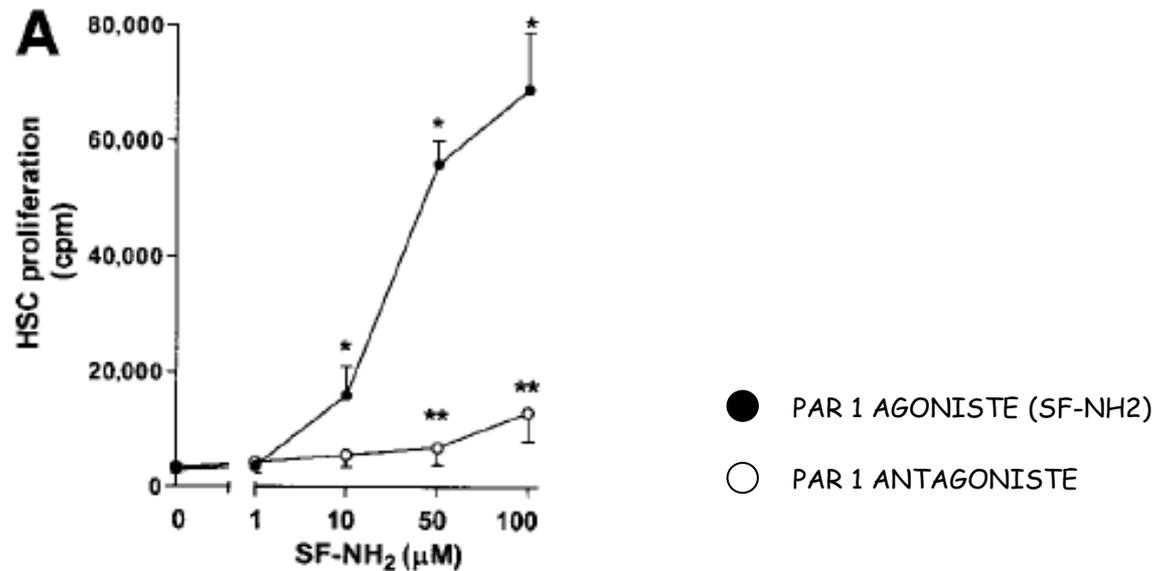
aspirine (150mg/kg/j) ou ticlopidine (100mg/kg/j) ou cilostazol (100mg/kg/j)
16 semaines



Collagène hépatique diminue avec les antiagrégants

Antagoniste de PAR1

Modèle de culture de cellules étoilées de rat (HSC-T6) en présence d'un agoniste de PAR 1 +/- antagoniste de PAR 1

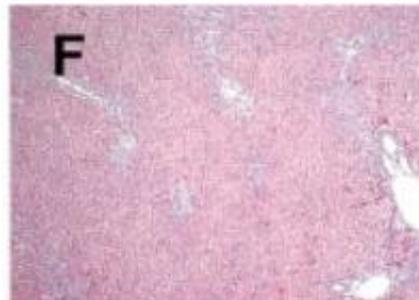
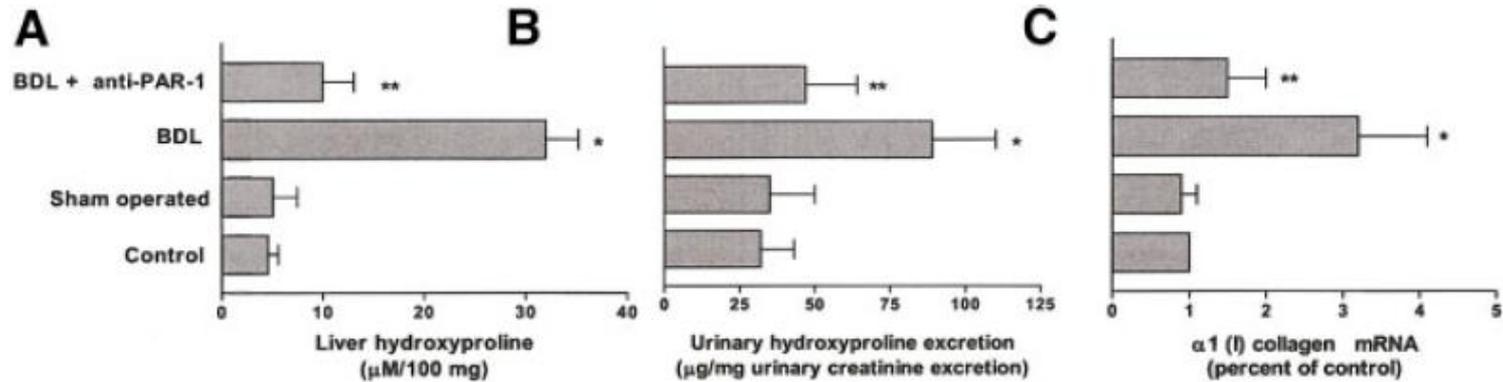


diminution de la prolifération des cellules étoilées en présence d'un antagoniste de PAR 1

Antagoniste de PAR1

Modèle de ligature du cholédoque chez le rat

21 jours après la ligature, injection quotidienne d'antagoniste de PAR 1 ou placebo pdt 10 j.



Ligature du cholédoque

Ligature du cholédoque
+ Antagoniste de PAR1

**EFFETS DES ANTITHROMBOTIQUES
SUR LA FIBROSE
CHEZ L'HOMME**

Antiagrégants

Modèle de Récidive virale C après transplantation hépatique

Étude de la progression de la fibrose jusqu'au stade F2 chez des patients avec ou sans aspirine (75 à 100mg/j)

Facteurs indépendants associés à la progression de la fibrose

Activité histologique (HR : 2,45)

Donneur masculin (HR : 1,47)

Age élevé du Donneur (HR : 1,21)

Bolus de corticoïdes (HR : 1,25)

Age jeune du receveur (HR : 0,79)

Prise d'aspirine (HR : 0,65)

Héparine ou HBPM

Hépatite virale B chez l'homme

- groupe A (n=18 dont 10 PBH)
 - tt de base (Diammonium glycyrrhizine) 3 semaines
- groupe B (n=34 dont 16 PBH)
 - tt de base et HBPM (6400UI/j) ou héparine (25mg iv /j) 3 semaines

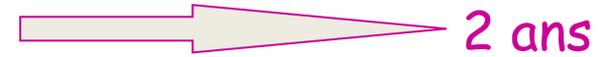
	A		B	
	Before	After	Before	After
ALT	136.45±103.46	69.88±43.58 ^a	185.58±138.54	84.93±57.14 ^a
PT	17.84±3.22	15.98±2.67	18.45±4.25	18.62±3.67
TBIL	64.65±21.35	38.42±14.38 ^a	69.54±26.53	31.25±17.84 ^a
HA	254.43±116.37	309.48±214.03	579.59±191.45	286.45±136.54 ^a
IV-C	237.5±104.44	259.3±137.65	349.56±112.43	189.8±79.63 ^a

^aP<0.05, vs before treatment.

HBPM

Enoxaparine chez des cirrhotiques Child-Pugh B7-C10

- groupe Enoxaparine 4000Ui/j pdt 1 an (n=34)
- groupe contrôle (n=36)

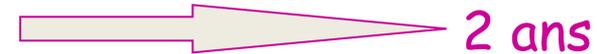


thrombose porte	Enoxaparine	Contrôle	
1 an	0	16,6 %	p < 0,025
2 ans	0	27,7 %	p = 0,001

HBPM

Enoxaparine chez des cirrhotiques Child-Pugh B7-C10

- groupe Enoxaparine 4000Ui/j pdt 1 an (n=34)
- groupe contrôle (n=36)



2 ans

thrombose porte	Enoxaparine	Contrôle	
1 an	0	16,6 %	p < 0,025
2 ans	0	27,7 %	p = 0,001
décompensations			
1 an	11,7 %	59,4 %	p < 0,0001
2 ans	38,2 %	83,0 %	p < 0,0001

HBPM

Enoxaparine chez des cirrhotiques Child-Pugh B7-C10

- groupe Enoxaparine 4000Ui/j pdt 1 an (n=34)
- groupe contrôle (n=36)



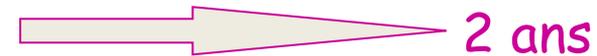
thrombose porte	Enoxaparine	Contrôle	
1 an	0	16,6 %	p < 0,025
2 ans	0	27,7 %	p = 0,001
décompensations			
1 an	11,7 %	59,4 %	p < 0,0001
2 ans	38,2 %	83,0 %	p < 0,0001

Amélioration des taux de bilirubine, albumine et de l'INR sous HBPM

HBPM

Enoxaparine chez des cirrhotiques Child-Pugh B7-C10

- groupe Enoxaparine 4000Ui/j pdt 1 an (n=34)
- groupe contrôle (n=36)



thrombose porte	Enoxaparine	Contrôle	
1 an	0	16,6 %	p < 0,025
2 ans	0	27,7 %	p = 0,001
décompensations			
1 an	11,7 %	59,4 %	p < 0,0001
2 ans	38,2 %	83,0 %	p < 0,0001
mortalité	8	13	NS



Résumé

- Hypercoagulabilité à différents stades des maladies chroniques du foie
- thrombi dans la microcirculation hépatique pourraient participer au remodelage de l'architecture hépatique (fibrose) et aggraver les maladies hépatiques (décompensations)
- La fibrose peut favoriser la survenue de thrombose
- les thérapeutiques anticoagulantes ou antiagrégantes diminuent la fibrose hépatique chez l'animal



Conclusion

Chez l'homme

- L'aspirine semble ralentir la progression de la fibrose
- Les HBPM diminuent le nombre de décompensations chez les cirrhotiques et améliorent la survie
- Les « antithrombotiques » pourraient être une nouvelle arme thérapeutique dans les maladies du foie à différents stades :
 - pour prévenir l'apparition de la fibrose,
 - éviter les décompensations dans les maladies avancées

