

Thrombose de la veine porte et cirrhose

Beaujon
CRMVF
27/5/2011

Prévalence de la thrombose portale cruorique en cas de cirrhose

Population de patients atteints de cirrhose	Taux de TVP
Child A	1 %
Population non sélectionnée	5 à 10 %
Bilan pré TH	10 à 15 %
Explants	25 %

Facteurs de risque de thrombose portale en cas de cirrhose

Facteurs de risque	
Certains	MELD Shunts porto-cave Splénectomie
Probables	Flux portal II Leiden
Possibles	Autres thrombophilies Traitements endoscopiques NASH > Virus, alcool > CSP, CBP

Facteurs de risque de thrombose portale en cas de cirrhose : MELD

- Les études transversales ont montré que le score de MELD (ou de Child) est le principal facteur de risque de TVP en cas de cirrhose.
- Cependant, 2 hypothèses persistent :
 - La TVP est la conséquence de l'atteinte hépatique sévère.
 - La TVP est responsable d'aggravation de l'état hépatique.

Facteurs de risque de thrombose portale en cas de cirrhose : Flux portal

Etude longitudinale de 73 patients atteints de cirrhose sans TVP à l'inclusion.

- Flux portal < 15 cm/s = seul facteur de risque de survenue de TVP (OR 45, 95%CI 5-382; p<0.001)

Flux portal initial	< 15 cm/s	> 15 cm/s
Apparition de TVP à 1 an	11/23 (48 %)	1/50 (2 %)

Facteurs de risque de thrombose portale en cas de cirrhose : Il Leiden

	Origine	Cirrhose avec TVP	Cirrhose sans TVP
Amitrano L. J Hepatol 2004	Italie	17/79 (21%)	4/79 (5%)
Erkan O. EJGH 2005	Turquie	5/17 (29%)	2/57 (4%)
Jaswinder S. Hepatology 2010:904A	Inde	12/70 (17%)	8/200 (4%)
Mangia A. EJGH 2005	Italie	2/43 (5%)	6/176 (3%)
TOTAL		36/212 (17%)	20/512 (4%)

La cirrhose une affection prothrombotique ?

Facteurs favorisant l'hémorragie	Facteurs favorisant la thrombose
Thrombopénie	Diminution protéine C, protéine S, antithrombine
Diminution II, V, VII, X, XI	Augmentation facteur VIII

La cirrhose : une affection prothrombotique !

La génération de thrombine est augmentée.

	Génération de Thrombine					
	Témoins sains	Child A	Child B	Child C	V Leiden	Déficit en prot C
Tipodi A. Gastroenterology 2009	0.66	0.72	0.80	0.86		0.76
Tripodi A. Hepatology 2010	0.6	0.66	0.72	0.82	0.8	
		INR < 1.21	1.21-2.0	> 2.0		
Gatt A. J Thromb Haemost 2010	0.4	0.5	0.85	0.90		
		Cirrhose				
Senzolo M. J Hepatol 2011	0.38	0.8				

Diagnostic de la thrombose portale en cas de cirrhose : modalités 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 %)
Décès	4/10
Résection intestinale	6/10
Obstructions complètes de la VMS	10/10

Diagnostic de la thrombose portale en cas de cirrhose : caractéristiques en imagerie

Extension	Tronc porte 85 %	isolé 55 %
		et VMS ou VSpl 30 %
	Branche intrahépatique, VMS ou VSpl isolées 15 %	
Obstruction partielle	70 %	
Cavernome	10 à 20 %	



Conséquence de la thrombose portale en cas de cirrhose : morbidité

Conséquences bien documentées	Hémorragies liées à l' HTP Infarctus veineux mésentérique Ascite Encéphalopathie hépatique
Conséquences possibles	Atrophie hépatique Insuffisance hépatique

Conséquence de la thrombose portale en cas de cirrhose : mortalité.

Etude de 148 TVP sur 3295 patients évalués en vue d'une TH.

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

Variables	Evaluation (n=3295)	Inscription (n=1194)	Transplantation (n=574)
âge	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)	1.024 (1.003-1.046)
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)	1.973 (0.992-3.921)

Conséquence de la thrombose portale en cas de cirrhose : mortalité.

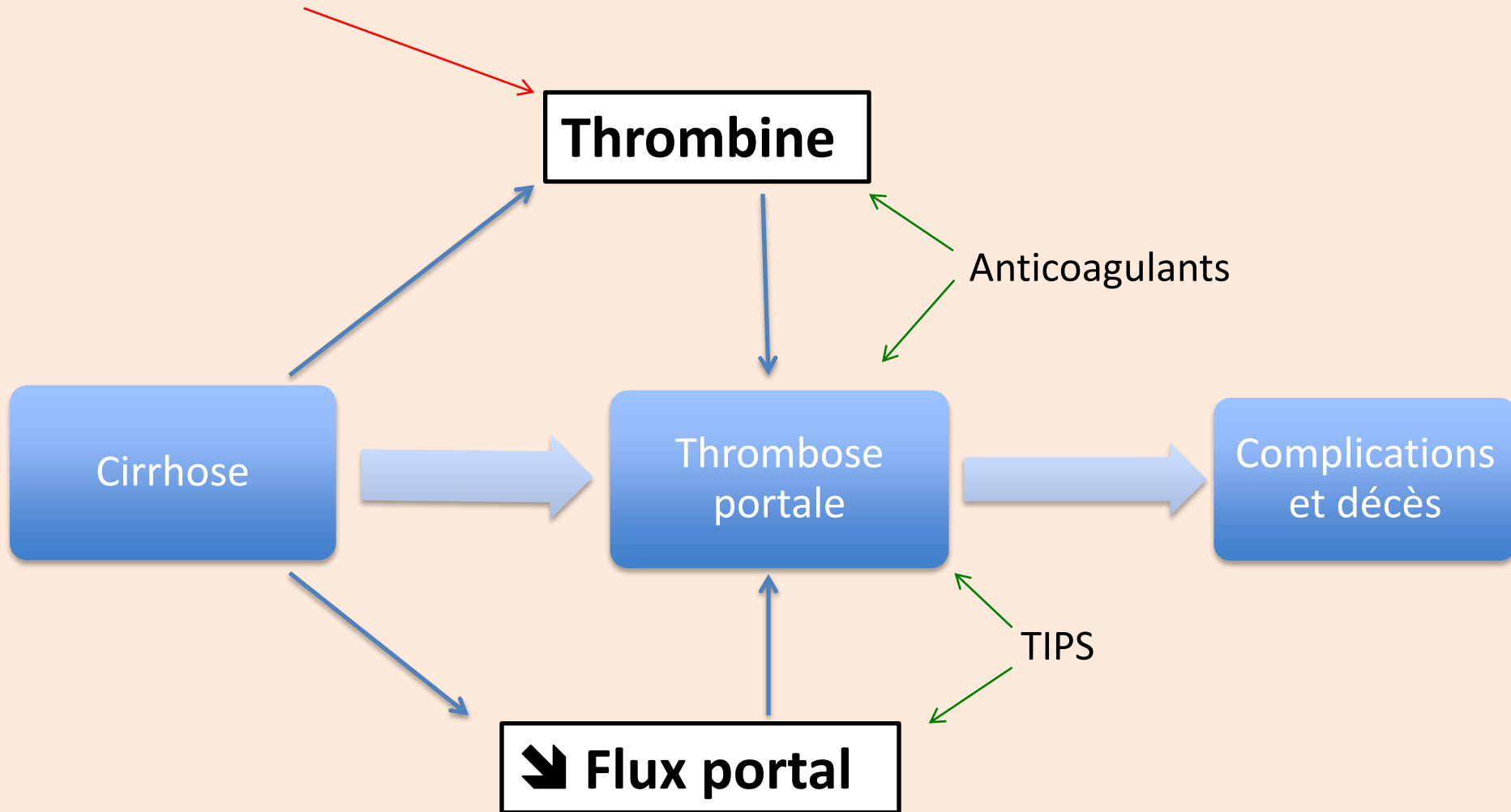
Etude de 148 TVP sur 3295 patients évalués en vue d'une TH.

- Cause du décès des patients avec TVP :
 - Hépatique 100 %
 - Infection ascite 64 %
 - Hémorragie réfractaire 0 %

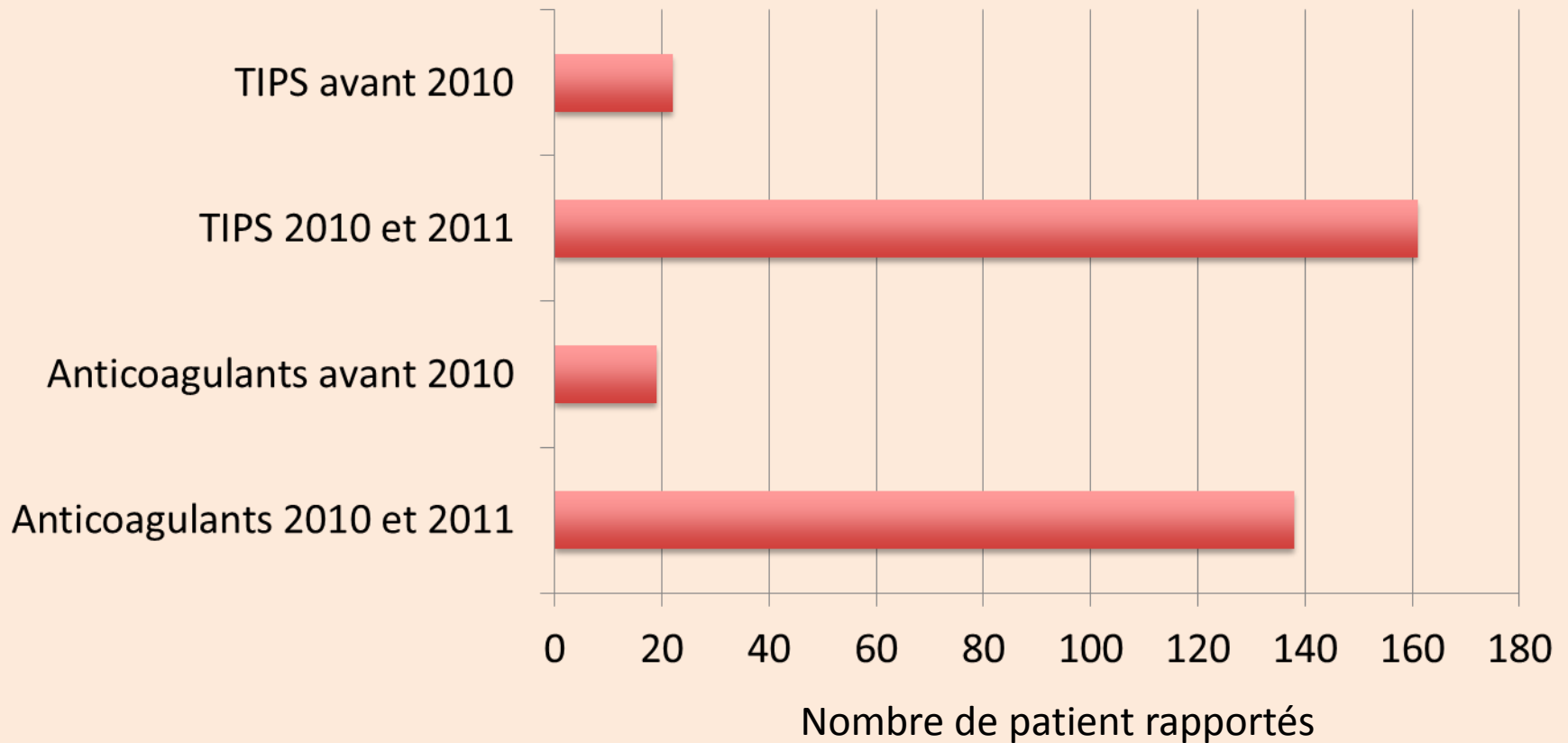
	Evaluation	Inscription
MELD des patients avec TVP	12	14
MELD des patients sans TVP ayant une mortalité équivalente aux patients avec TVP	26	31

Traitement de la thrombose portale en cas de cirrhose

V et II Leiden



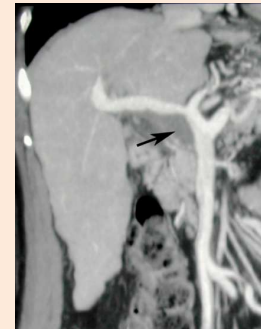
Traitement de la thrombose portale en cas de cirrhose : du nouveau !



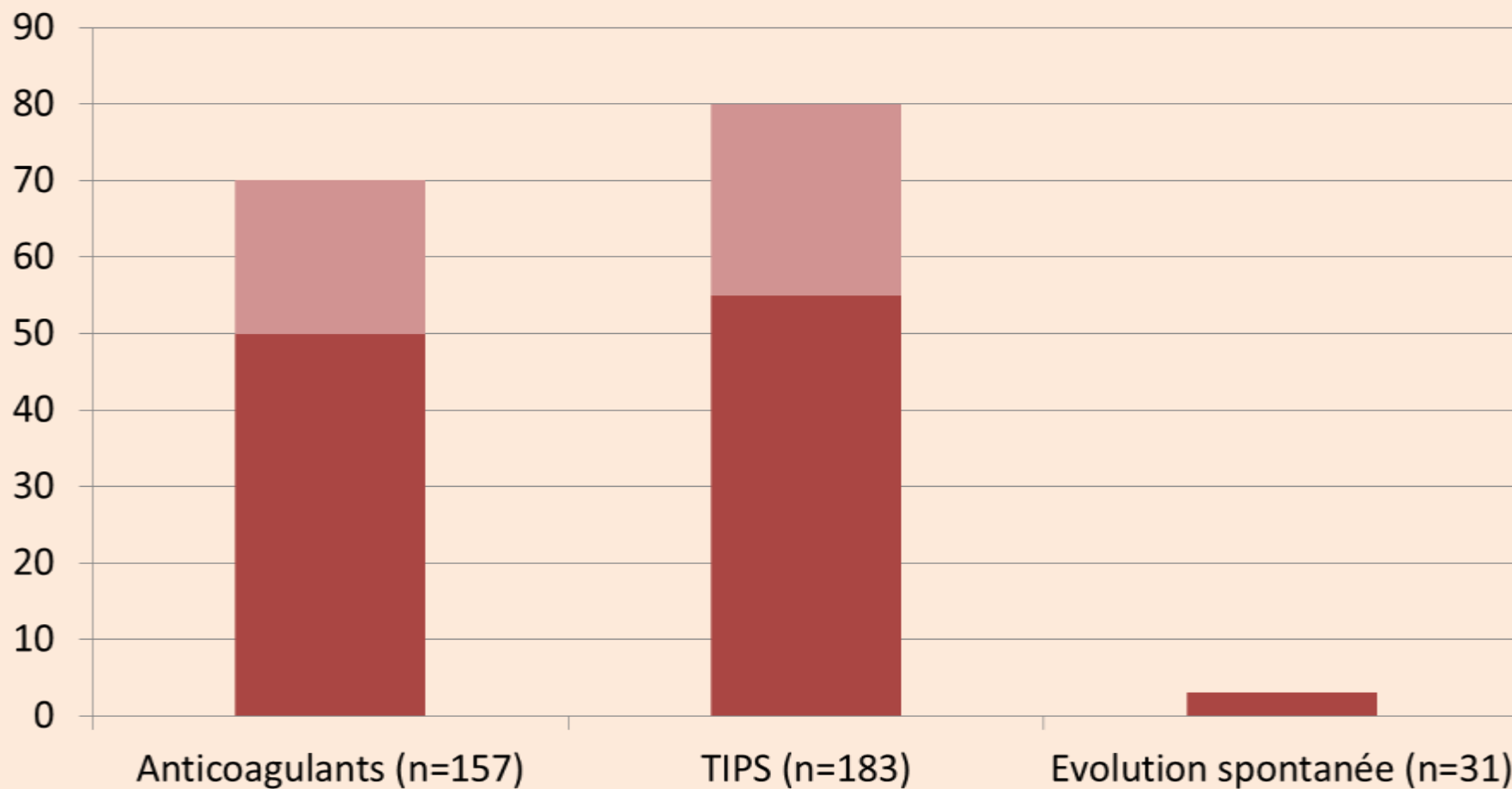
Francoz C, Gut 2005. Amitrano L, J Clin Gastroenterol 2010. senzolo M, Hepatology 2011(A). Pellicelli AM, J Hepatol 2010 (A). Debernardi WV, Dig Liv Dis 2011 (A). Butera G, Dig Liv Dis 2010 (A). Luca A, gut 2011, Han G, J Hepatol 2011, Perarnau JM, EJGH 2010. Van Ha TG, Cardiovasc Intervent Radiol 2006. Blum U, Radiology 1995.

Traitement de la thrombose portale en cas de cirrhose : le TIPS

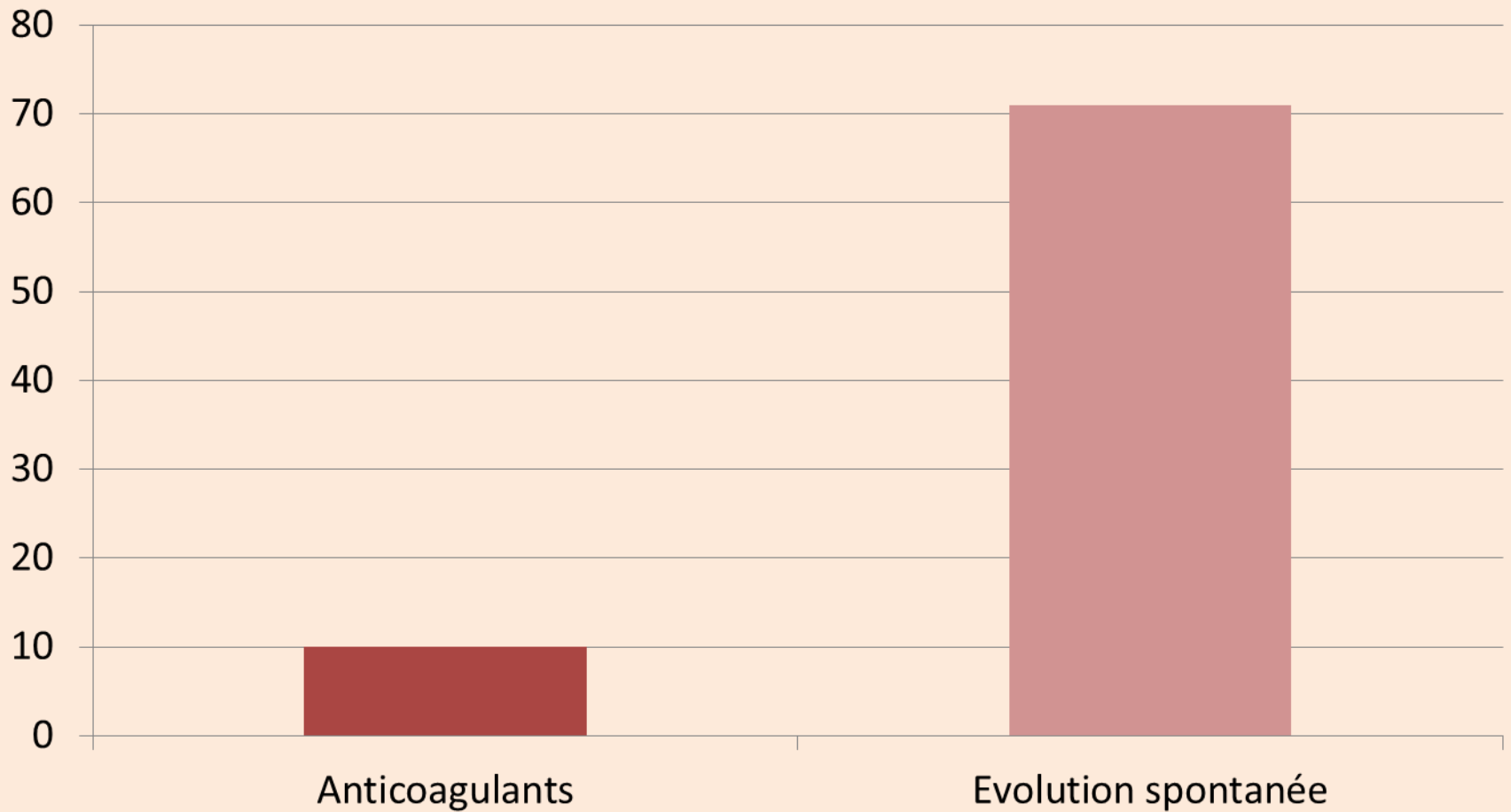
- Indications principales rapportées = hémorragie récidivante et ascite réfractaire
- Succès global $\approx 85\%$
- Thrombose partielle
 - Succès $\approx 100\%$
 - Résultats et complications identiques à la cirrhose sans TVP
- Thrombose complète ou cavernome
 - Succès $\approx 60\%$
- L'absence de veine perméable intra hépatique est une contre indication



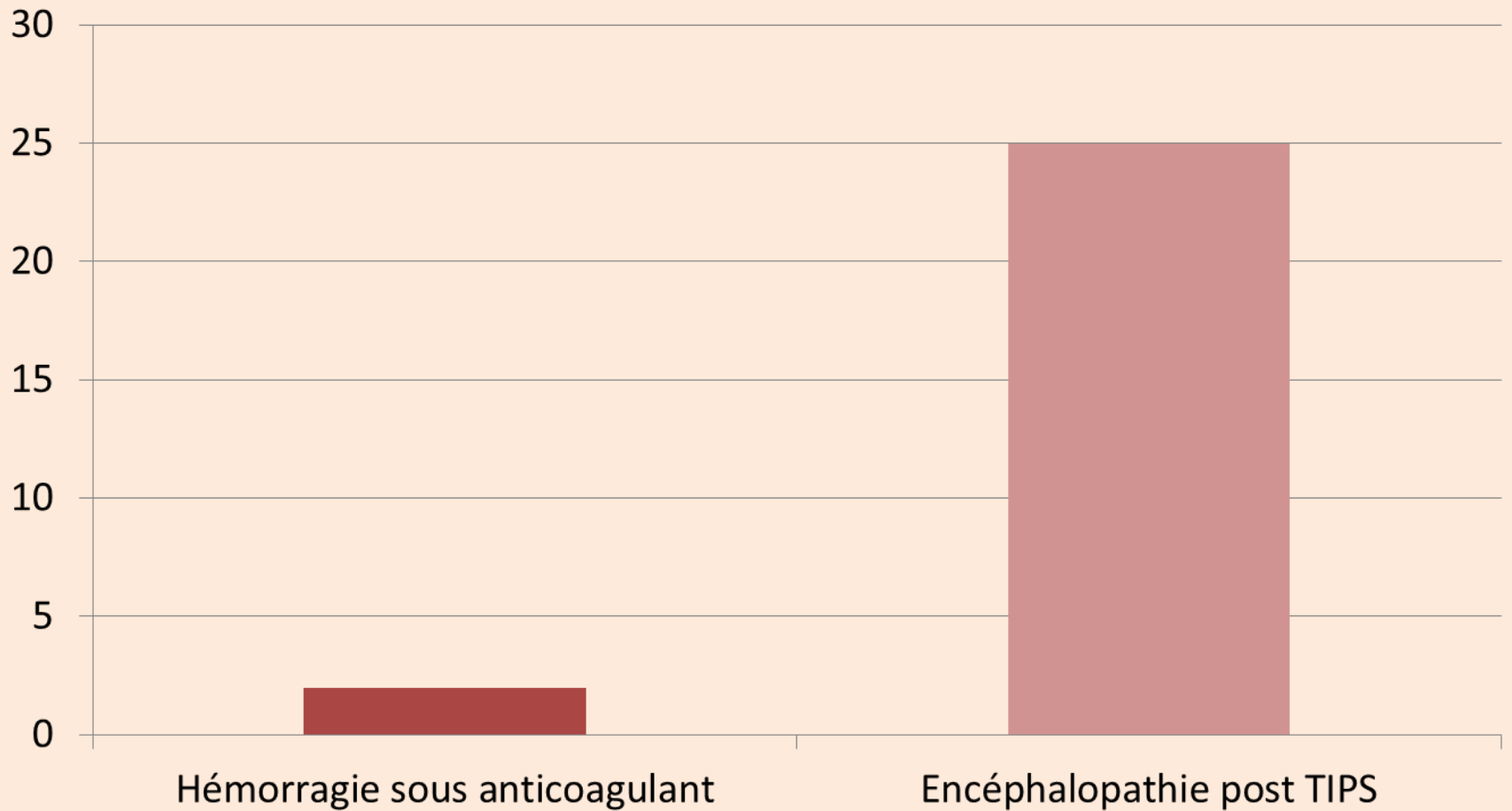
Taux de reperméabilisation



Extension de la thrombose



Taux de complications



Cirrhose et TVP

TIPS indiqué pour la cirrhose ?

oui

TIPS

non

TH envisageable, VMS thrombosée,
thrombophilie, TVP récente ?

oui

Anticoagulants

non

Pas de
traitement

Extension de la thrombose ? Hémorragie ?

non

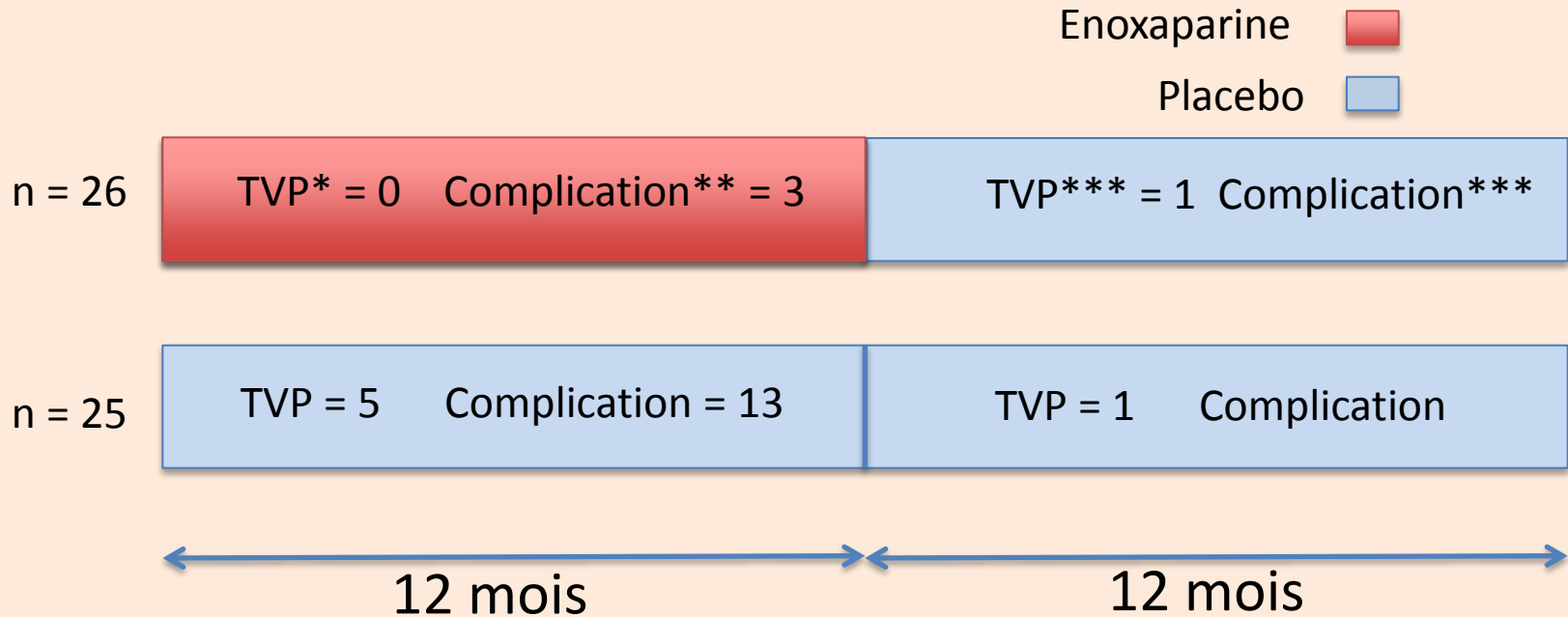
Continuer

oui

TIPS ?

Prévention de la thrombose portale en cas de cirrhose

Etude contrôlée chez des patients atteints de cirrhose, sans TVP, Child B7 – C 10, sans antécédent hémorragique, suivis par Echo / 3 mois et TDM / 6 mois.



Groupe enoxaparine versus groupe placebo :

*p = 0,0018 ; **p < 0,001 ; ***ns

THROMBOCIR

Première grande étude longitudinale des causes et des conséquences de la TVP en cas de cirrhose

- Etude ancillaire de CHC 2000
- Malades ayant une cirrhose histologiquement prouvée
- Appartenant à la classe A de Child-Pugh
- N'ayant ni CHC, ni obstruction vasculaire.
- Randomisés pour avoir une échographie tous les 3 à 6 mois.
- Objectifs : causes et conséquences de la TVP

THROMBOCIR

Etude génétique. Mutations V et II Leiden

- Une sérothèque a été effectuée à l'inclusion.
- Les recherches de mutations V Leiden et II Leiden sont possibles sur sérothèque grâce:
 - aux techniques d'extraction d'acides nucléiques sur « grand volume »
 - et à la sensibilité des méthodes de détection.
- L'étude génétique est en cours pour les patients de Beaujon et Bondy (n = 250)

V Leiden et II Leiden sur 213 patients atteints de cirrhose Child A

- V Leiden = 5.63 %
- II Leiden = 2.81 %
- Taux identiques à la population générale
- Au total \approx 8.5 % de mutation (soit 21 patients sur 250 en fin d'étude)

Résultat très préliminaires

- 1151 patients initialement sans TVP ni complication, suivis 4 ans :
 - 161 (14 %) thrombose portale
 - 297 (26%) au moins une complication
 - 46 hémorragie digestive
 - 226 ascite
 - 27 encéphalopathie
 - 54 insuffisance rénale
 - 198 marqueurs d'insuffisance hépatique.

Risque de complication modèle non ajusté

		N complications / N tot	HR (95CI)	P-value
P	Au moins une	83/457	1	0.0061
	anomalie	214/684	1.44 (1.11-1.87)	
P1	Anomalie de la	233/990	1	0.0029
	perméabilité portale	64/161	1.56 (1.04-2.32)	
P2	Anomalie du flux	145/680	1	0.15
	portal	152/461	1.22 (0.93-1.62)	
P3	Voies de dérivation	151/740	1	0.0001
	ou veine ombilicale	146/401	1.69 (1.29-2.21)	

Risque de complication modèle ajusté

Variable	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence limits		P-value
P1	1.420	0.953	2.116	0.0847
Hb \geq 13	0.698	0.536	0.908	0.0075
Bilirubine tot \geq 20	1.692	1.289	2.221	0.0002
Ph Alc \geq 150	1.310	0.998	1.718	0.0513
GGT \geq 150	1.746	1.325	2.301	<.0001
TP \geq 80	0.547	0.421	0.711	<.0001

Conclusions

- Il reste à affirmer par une large étude longitudinale les causes et conséquences de la thrombose portale.
- La suite logique est une large étude randomisée du traitement anticoagulant en cas de cirrhose
 - Pour les patients atteints de TVP
 - Pour les patients sans TVP
 - Pour prévenir la TVP
 - Pour prévenir les complications

Thrombose portale en cas de cirrhose éliminer un envahissement vasculaire tumoral

Critères morphologiques	Artérialisation du thrombus
Rapport direct avec un CHC	Rehaussement du thrombus
Diamètre du tronc porte > 23 mm	Néovascularisation du thrombus
Effet de masse du thrombus	Flux portal pulsatile
Interruption de la paroi veineuse	Fistule artério-porte

Si doute : biopsie du thrombus

Diagnostic de la thrombose portale en cas de cirrhose : Echo-döppler

- Sensibilité et spécificité de 66 à 100 %
- Etude chez 3295 patients en bilan pré TH :

Diagnostic échographique	TVP certaine n = 123	Suspicion de TVP n = 207
TVP confirmée (TDM ou IRM)	123 (100 %)	20 (10 %)

- L'écho de contraste améliore la détection de la TVP.
- A compléter par TDM ou IRM pour :
 - décrire l'extension de la thrombose
 - éliminer un infarctus intestinal
 - éliminer un CHC

Thrombose des petites veines intrahépatiques en cas de cirrhose

Explants de 61 patients atteints de cirrhose

- Fibrose intimale des petites veines hépatiques :
 - 70 % des cas
 - associées à des zones d'extinction parenchymateuse.
- Fibrose intimale des petites veines portes :
 - 36 % des cas.
- Les phénomènes thrombotiques des petites veines intra hépatiques sont très fréquents en cas de cirrhose et pourraient aggraver la cirrhose.

La cirrhose : une affection prothrombotique ?

Risque augmenté de thrombose veineuse profonde

- 3 à 6 % des patients hospitalisés
- Child C > Child A
- Registre sur l'ensemble du Canada, Odds ratio par rapport aux patients sans cirrhose :

	Avant 45 ans		Après 45 ans	
Cirrhose	Child A	Child B ou C	Child A	Child B ou C
	1.23 (1.04-1.46)	1.39 (1.15-1.69)	0.90 (0.85-0.95)	0.97 (0.91-1.04)

La thrombine majore la fibrose hépatique

Modèles animaux

- Chez la souris homozygote pour le V Leiden, la fibrose hépatique :
 - est la seule lésion spontanée notable
 - s'accroît plus vite que chez les souris témoins après CCL4
 - diminue sous Warfarine
- La thrombine active le récepteur PAR1 des cellules étoilées du foie ce qui induit :
 - leur prolifération,
 - leur contraction
 - la sécrétion de collagène de type 1.
- L'inhibition de la thrombine par l'héparine :
 - inhibe les cellules étoilées, fait décroître les aires de fibrose, et diminue la sécrétion du collagène de type 1.
 - sans diminuer la sévérité de la nécrose hépatique ce qui suggère un effet sélectif sur la fibrogénèse.

La thrombine majore la fibrose hépatique Chez l'homme

- Deux analyse multivariées ont montré une association du facteur V Leiden avec une accélération de la progression vers la cirrhose (OR à 4).
- Une troisième étude portant sur 210 femmes irlandaises contaminées par le virus de l'hépatite C par des immunoglobulines anti D n'a pas confirmé cette association.

Traitement de la thrombose portale en cas de cirrhose : quel anticoagulant ?

	HBPM	AVK	Xarelto	Dabigatran
Expérience	+	+	-	-
Cible	Anti Xa et anti II a	Facteurs de coag vit K dépendants dont prot C, S, ATIII	Anti Xa	Thrombine
Administration	Sous cut	Per os	Per os	Per os
Surveillance	Anti Xa non fiable	INR non fiable Dosage du II	-	-
Recommandations	Surveillance renforcée car situation à risque	Surveillance renforcée car situation à risque	Cirrhose Child A: AUC X 1.2. Cirrhose Child B: AUC X 2.3. Ce qui peut majorer le risque de saignement.	Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (N) ont été exclus des essais.