



# **FILFOIE**

**Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant**

**Sélection des publications marquantes de 2018**

**Maladies vasculaires du foie**

**« Ligature endoscopique des varices sous anticoagulants »**

**Dr Maeva GUILLAUME  
CHU de Toulouse**

## Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation

Maeva Guillaume<sup>a,\*</sup>, Camille Christol<sup>a,\*</sup>, Aurélie Plessier<sup>c</sup>, Michèle Corbic<sup>c</sup>, Jean-Marie Péron<sup>a</sup>, Agnès Sommet<sup>b</sup>, Pierre-Emmanuel Rautou<sup>c</sup>, Yann Consigny<sup>c</sup>, Jean-Pierre Vinel<sup>f</sup>, Charles-Dominique Valla<sup>c</sup> and Christophe Bureau<sup>a</sup>

- Obstruction de la veine porte extra-hépatique **non cirrhotique non tumorale**
  - ⇔ Thrombose de la veine porte aiguë => chronique (cavernome)
- **Anticoagulation précoce** par HBPM dans la TVP aiguë => **40% reperméabilisation**
  - Maintenu 6 mois
  - A vie (relai AVK) si état pro-thrombotique sous-jacent

*EASL guidelines, J Hepatol, 2016*

- **EHPVO = 2<sup>ème</sup> cause d'HTP**: 30% d'hémorragie à 5 ans (incidence de 12%/an)
- Prévention de l'hémorragie par rupture de VO similaire à la cirrhose:

**BBNS ou LVO (prévention 1<sup>aire</sup>) - BBNS + LVO (prévention 2<sup>aire</sup>)**

*EASL guidelines, J Hepatol, 2016*

- En cas d'AVK au long cours: BBNS vs LVO non évalué

**Aucune recommandation sur gestion des AVK durant les LVO.** Selon centres:

- *Initiation des AVK reportée jusqu'à éradication des varices*
- *Relai AVK – HBPM à chaque session de LVO*

**Objectif** : explorer une stratégie de **poursuite des AVK au cours des séances de LVO** sur le risque hémorragique et l'efficacité du traitement

- Cohorte prospective observationnelle bi-centrique CHU de **Beaujon – Toulouse**
- Inclusion **patients  $\geq 1$  séance de LVO (2001-2010)**
- Groupes :
  - **EHPVO sous AVK**
  - **EHPVO sans AVK** } appariés 1:1 **Cirrhose Child A/B sans anticoagulants**
- Exclusion des patients sous HNF / HBPM
- Critères de jugements:
  - *Principal* : **incidence de l'hémorragie digestive haute**
  - *Secondaires*: sévérité de l'hémorragie et efficacité des LVO

	<b>EHPVO sous AVK</b> (n = 30)	<b>EHPVO sans AVK</b> (n = 13)	<b>Cirrhose</b> (n = 43)
Sex (male)	21 (70)	8 (62)	33 (77)
Age (years)	48 ± 12	45 ± 19	54 ± 14
Child-Pugh's score	6.4 ± 1.5	5.8 ± 1.3	6.3 ± 1.3
Child-Pugh's class A/B	18/12	10/3	31/12
Patients with β-blockers	23 (77)	8 (62)	24 (56)
Esophageal varices stage I/II/III (%)	0/10/20 (0/33/67)	1/5/7 (8/38/54)	0/27 /16 (0/63*/37)
Gastric varices	9 (30)	6 (46)	7 (16)
Portal hypertensive gastropathy	18 (60)	5 (38)	29 (67)
INR	2.3 ± 0.7* <sup>#</sup>	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.3
Prothrombin time (%)	40 ± 5* <sup>#</sup>	81 ± 17 <sup>†</sup>	67 ± 15
Accelerin (%)	69 ± 25 <sup>#</sup>	87 ± 33 <sup>†</sup>	71 ± 20
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 2.4 <sup>#</sup>	11.5 ± 2.2 <sup>†</sup>	12.6 ± 2.2
Platelet count (G/l)	139 ± 84 <sup>*</sup>	147 ± 102 <sup>†</sup>	95 ± 54
Serum albumin (g/l)	38 ± 6	38 ± 8	36 ± 7
Serum creatinine (μmol/l)	75.0 ± 20.3 <sup>*</sup>	83.7 ± 41.4 <sup>†</sup>	70.5 ± 16.3
Serum bilirubin (μmol/l)	16.7 ± 2.9 <sup>*</sup>	17.9 ± 16.1 <sup>†</sup>	25.9 ± 29.9
MELD score	13.1 ± 6.6 <sup>*</sup>	10.7 ± 4.3	10.6 ± 3.5

<b>Etiology EHPVO (n = 43)</b>	<b>Patients, n (%)</b>
- Myeloproliferative disorders	20 (46.5%)
- Unknown	10 (23.2%)
- Antiphospholipid s. and inherited risk factors	10 (23.3%)
- Local risk factors	3 (6.9%)

## EHPVO sous AVK

n=30

## EHPVO sans AVK

n=13

## Cirrhose

n=43

	EHPVO sous AVK n=30	EHPVO sans AVK n=13	Cirrhose n=43
Follow-up (days)	1521 ± 925	1899 ± 1739	1298 ± 1459
Endoscopic procedures	369	324	542
VBL sessions	121	130	220
Indication for procedures			
Primary prophylaxis	23 (19)	10 (8)	51 (23)
Secondary prophylaxis	85 (70)	102 (78)	158 (72)
Acute variceal bleeding	13 (11)	18 (14)	11 (5)
Eradication rate	25 (83)	11 (84)	36 (84)
Number of sessions/patient	5.6 ± 3.3	5.8 ± 3.4	4.6 ± 3.0
Number of bands/session	3.4 ± 2.1*	3.2 ± 2.0 <sup>†</sup>	2.2 ± 1.4
Time (days)	279 ± 296	336 ± 345	250 ± 201

- Majorité de LVO (≥ 70%) en prévention 2<sup>aire</sup>
- Efficacité similaire sur le taux d'éradication des varices (84%)
  - 5 séances de LVO par patients, durée comparable
  - Plus d'élastiques / session en cas d'EHPVO que de cirrhose

## Risque hémorragique au cours du programme d'éradication des VO par LVO

	<b>EHPVO sous AVK</b> n=30	<b>EHPVO sans AVK</b> n=13	<b>Cirrhose</b> n=43
Patients with UGB episodes	5/30 (16.7)	4/13 (30.8)	1/43 (2.3)
<b>UGB episodes/VBL sessions</b>			
<b>During the entire follow-up</b>	<b>9/121 (7.4)</b>	<b>6/130 (4.6)</b>	<b>2/220 (0.9)</b>
Within 15 days following a VBL session	4/9 (44.4)	2/6 (33.3)	0/2 (0)
Causes of UGB episodes			
Esophageal variceal	5	4	2
Gastric variceal	4	1	
Ulcer after spontaneous slippage of a rubber band		1	

- Dans l'EHPVO, la prise d'AVK n'augmente pas le risque hémorragique
- Toutes les hémorragies sauf une sont survenues chez des patients en prévention 2<sup>aire</sup>
- La sévérité des hémorragies était similaire entre les groupes EHPVO
- Aucune hémorragie extra-digestive sur la période de suivi

- 1<sup>ère</sup> étude qui évalue le bénéfice / risque de la poursuite des AVK dans la thrombose porte non cirrhotique non tumorale au cours de l'éradication des VO par ligatures
- Etude observationnelle mais maladie rare, difficile d'envisager une étude randomisée
- La poursuite des AVK au cours des séances de LVO n'augmente pas l'incidence et la sévérité des hémorragies digestives hautes
- Les LVO sont aussi efficaces que sans AVK, avec un taux d'éradication similaire à celui des patients cirrhotiques

« Ne pas faire de relai systématique chez les patients sous anticoagulant pour le traitement endoscopique. Il n'y a pas de sur-risque hémorragique de la LVO sous AVK lorsque l'INR est dans les valeurs cibles »

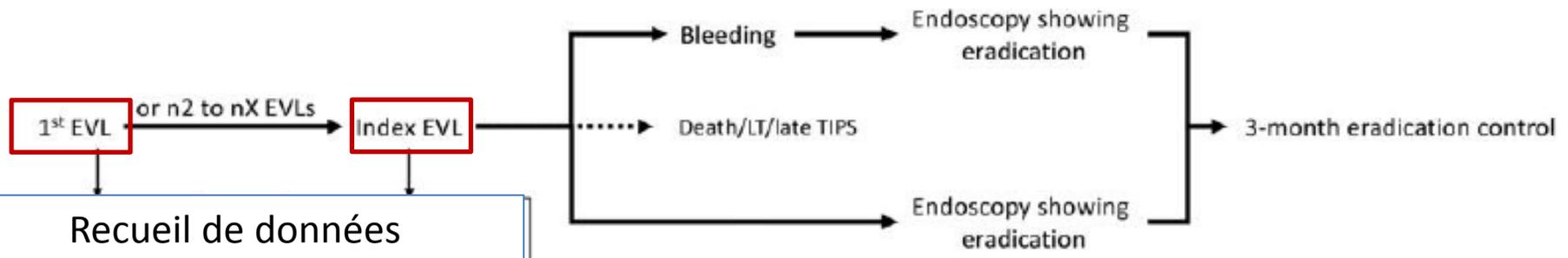
Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients

- Cirrhose ⇔ risque hémorragique / thrombotique
- **Anticoagulation** (HBPM / AVK) indiquée si TVP ou maladie thrombo-embolique
- Dans un contexte de programme de ligature de VO, sécurité HBPM non évaluée
  - 1 seule étude rétrospective a montré que l'anticoagulation n'impactait pas le pronostic après une LVO pour HD aiguë (*Cerini, Hepatology, 2015*)
  - **Bénéfice / risque non évalué dans le contexte de prévention 1<sup>aire</sup> / 2<sup>aire</sup>**

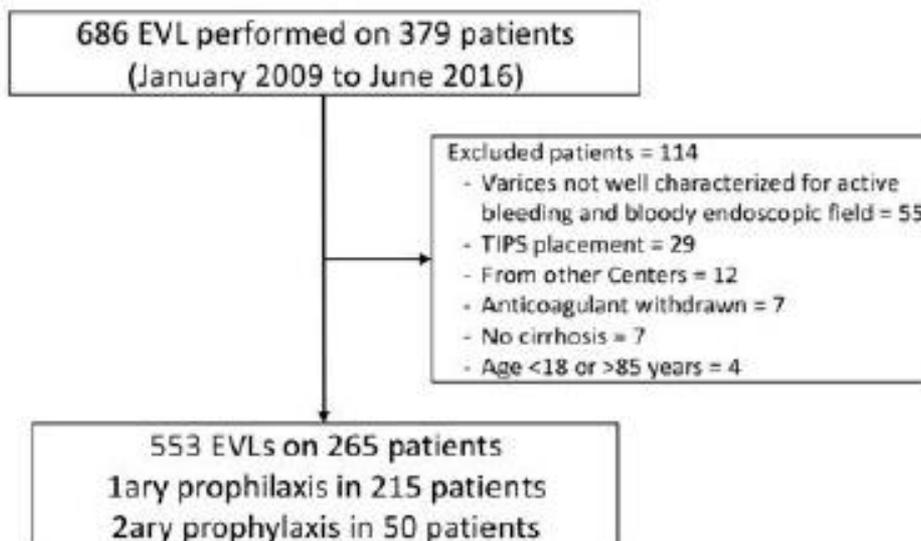
- Recommandations en cas de **TVP aiguë au cours de la cirrhose** (*EASL, J Hepatol, 2016*) :  
**BBNS ou LVO à initier AVANT de débuter l'anticoagulation**
- Pas de recommandations pour la gestion des anticoagulants chez le cirrhotique au cours d'un programme d'éradication des VO par LVO
  - ⇒ *Soit la LVO est contre-indiquée ou repoussée*
  - ⇒ *Soit les anticoagulants sont débutés après l'éradication des VO*
  - ⇒ *Soit relai AVK - HBPM à chaque séance*

**Objectif** : explorer le **risque hémorragique et la mortalité à 4 semaines** après une **ligature prophylactique de VO sous HBPM** chez le patient cirrhotique

- Etude rétrospective italienne
- Inclusion : **patients cirrhotiques avec LVO en prévention 1<sup>aire</sup> ou 2<sup>aire</sup>** (2009 – 2016)
- **Groupes: avec ou sans HBPM** (ratio 1:2) durant toute la durée du programme de LVO
- Exclusion des patients traités par TIPS (early-TIPS, TIPS de sauvetage, ou pour ascite)
- Critère de jugement principal : **incidence de l'hémorragie à 4 semaines**



- HBPM à dose préventive (70 U/kg) ou curative (100 U/kg)
- Dernière injection 12h avant la LVO, puis reprise à ½ dose le soir de la LVO ou pleine dose le lendemain
- Si dose préventive entre J-3 et J+1 => dose curative entre les LVO

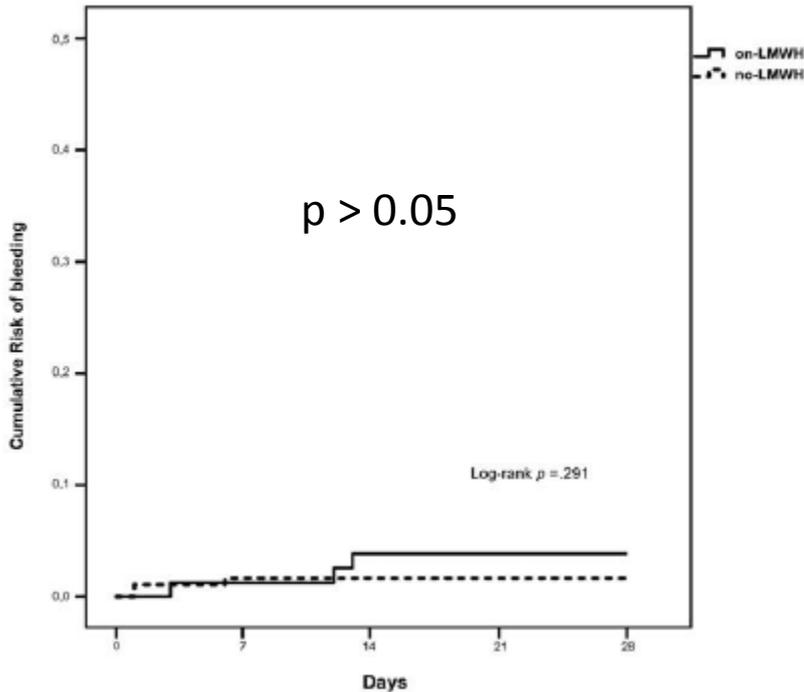


**80% des LVO faites en prévention 1<sup>aire</sup>**

- 65% patients à dose curative (100 UI/kg) / 35% à dose préventive (70 UI/kg)
- 80% indications = thrombose porte

Caractéristiques à la 1 <sup>ère</sup> LVO	avec HBPM	sans HBPM	p
	n= 80 (n= 169 LVO)	n= 185 (n= 384 LVO)	
Hommes, n (%)	55 (68.8)	131 (70.4)	.784
Age	63.5±12.1	61.1±11.5	.138
Plaquettes	84.1 ± 63.2	88.1 ± 48.2	.630
<b>INR</b>	1.25 ± 0.17	<b>1.34 ± 0.22</b>	<b>.001</b>
Child-Pugh score	6.5 ± 1.5	6.4 ± 1.6	.785
MELD score	11.2 ± 3.1	12.2 ± 4.7	.053
HVPG (mmHg)	16.9 ± 8.2	18.3 ± 5.6	.288
Prise de bêta-bloquants, n (%)	31 (38.8)	75 (40.5)	.290
<b>LVO en prévention 2<sup>aire</sup>, n (%)</b>	<b>22 (27.5)</b>	28 (15.1)	<b>.025</b>
<b>LVO en prévention 1<sup>aire</sup>, car non répondeur aux BB, n (%)</b>	<b>3 (3.8)</b>	<b>35 (18.9)</b>	<b>.001</b>

## Risque cumulé d'hémorragie par rupture de VO à 28j

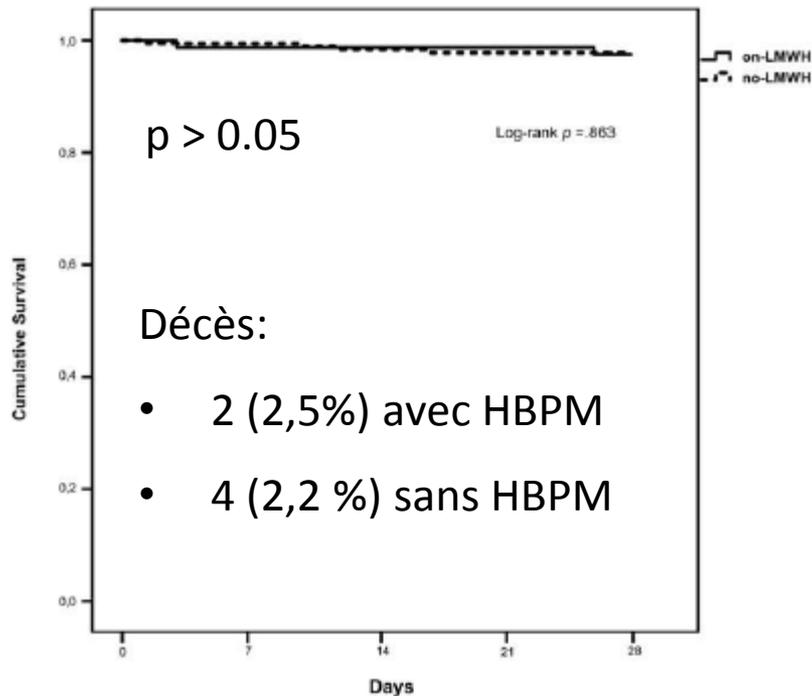


- 3 (3,75%) avec HBPM
- 3 (1,62 %) sans HBPM
- Toutes dans les 2 semaines post-LVO
- Aucune autre hémorragique (digestive ou extra-digestive) dans les 3 mois

- Taille des VO et VG comparables à la 1<sup>ère</sup> LVO et la LVO index
- **Taux d'éradication des VO comparable** (94% vs 91%), en 2 sessions, avec 4-5 élastiques

- 4 TIPS en prévention 2<sup>aire</sup> de la rupture de VO (VO grande taille malgré 4 sessions de LVO)
- 14 décès ou transplantation avant l'éradication

## Survie à 28 j



## Causes de mortalité

- 2 liés à hémorragie digestive post-LVO (1 dans chaque groupe)
- 2 liés à un sepsis,
- 1 par insuffisance hépatique,
- 1 choc hémorragique post AVP

Caractéristiques des patients à la LVO index	Hémorragie (N=6)	Pas d'hémorragie (N=259)	p
<b>Age</b>	<b>47.6 ± 11.3</b>	<b>62.1 ± 11.5</b>	<b>.003</b>
INR	1.30 ± 0.22	1.30 ± 0.21	.960
Plaquettes	98.3 ± 58.7	86.8 ± 53.3	.604
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	<b>2.2 ± 2.7</b>	<b>1.0 ± 0.8</b>	<b>.001</b>
MELD score	15.1 ± 6.9	11.8 ± 4.1	.056
Child-Pugh score	6.4 ± 1.6	6.3 ± 1.6	.699
<b>Thrombose porte, n (%)</b>	<b>4 (66.7)</b>	<b>61 (23.6)</b>	<b>.033</b>
CHC, N (%)	0 (0)	47 (18.4)	.595
Prise d'IPP, N (%)	4 (66.7)	113 (43.6)	.410
<b>Grandes varices avec signes rouges, n (%)</b>	<b>6 (100)</b>	<b>133 (51.5)</b>	<b>.031</b>
Nombre de séances de LVO	2.5 ± 1.1	2.1 ± 1.0	.335
<b>Nombres d'élastiques</b>	<b>5.67 ± 0.5</b>	<b>4.6 ± 1.2</b>	<b>.004</b>
LVO en prévention 2 <sup>aire</sup> , n (%)	1 (16.7)	49 (18.9)	1.0

- 1<sup>ère</sup> étude qui montre l'absence de risque hémorragique et d'impact sur la mortalité de la poursuite des HBPM au cours des LVO en prévention 1<sup>aire</sup> ou 2<sup>aire</sup> chez le cirrhotique
- Le risque hémorragique par rupture de VO résulte principalement de la sévérité de l'hypertension portale
- Incidence des hémorragies faible mais patients sous HBPM peu sévères (INR bas, 80% en prévention 1<sup>aire</sup>)
  - Sévérité de l'HD non évaluée du fait de cette incidence faible
  - A confirmer chez des patients + sévères

- Sécurité des anticoagulants montrée en prévention:
  - du risque thromboembolique chez les cirrhotiques hospitalisés  
*Intagliata, Liver Int, 2014*
  - de la thrombose porte et de la décompensation de cirrhose en cas de cirrhose avancée  
*Villa E, Gastroenterology, 2012*
- Lutter contre les idées reçues que les patients cirrhotiques sont «naturellement anti-coagulés » et donc protégés du risque thrombotique
  - ⇒ TVP est une complication fréquente de la cirrhose (prévalence 8-20%)
- **Ces 2 études encouragent à ne pas interrompre ou retarder l'anticoagulation au cours des ligatures de varices oesophagiennes**