



Concertation des Centres de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie.
9ème Journée.

FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE PORTE ET CIRRHOSE

En particulier rôle des bêtabloquants

Paris. Mai 2019.
Filipe Gaio Nery

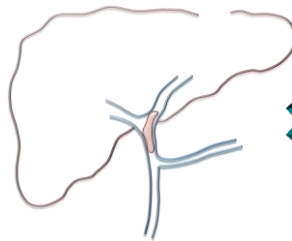
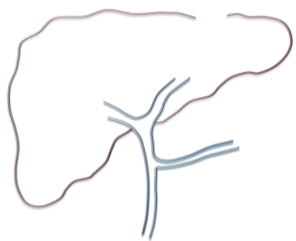
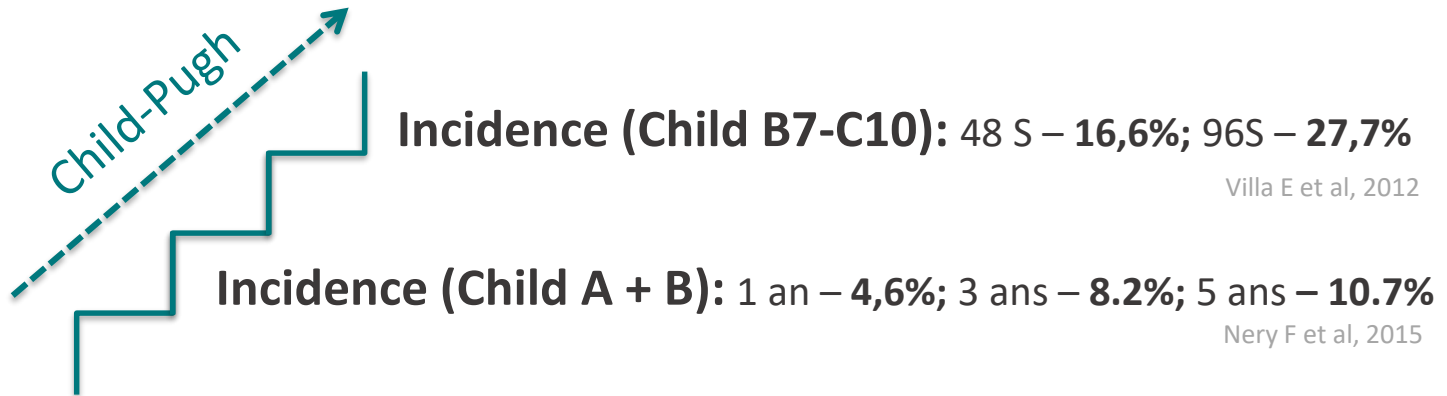


RÉSUMÉ.

- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

IMPACT DE LA TVP.



Decompensation de la maladie hépatique?
Études transversales vs longitudinales

Hunt AH WB, 1954; Nonami T et al, 1992;
Amitrano L et al, 2004
Luca A et al, 2012; John BV et al, 2013
Nery F et al, 2015; Ferreira C et al, 2019

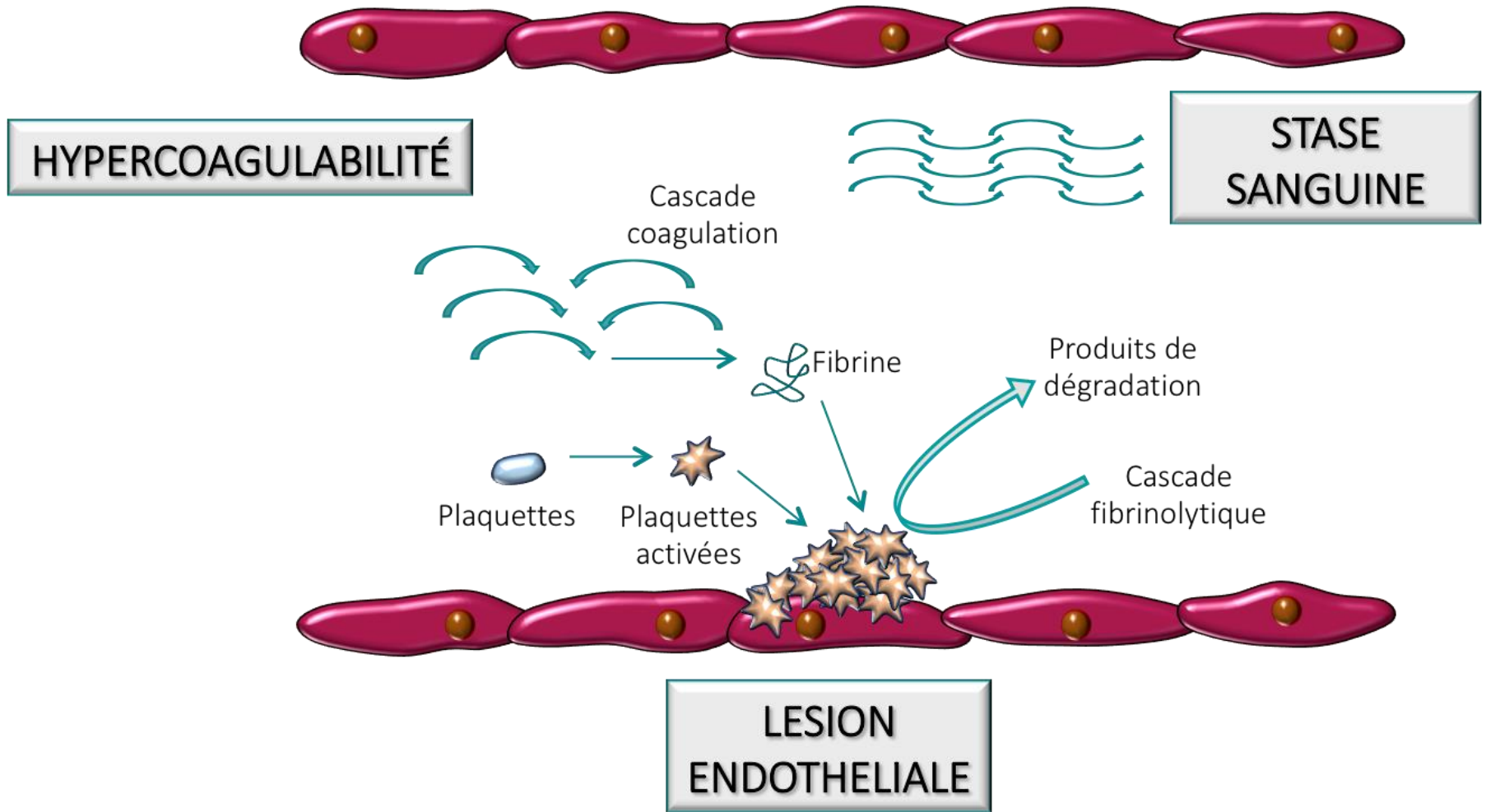
Impact sur la survie?
Mortalité accrue dans le cadre de la TH

Qi X et al, 2015; Zanetto et al, 2018

FACTEURS DE RISQUE

- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE. TRIADE DE VIRCHOW.



- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

HYPERCOAGULABILITÉ. L'ÉTAT PROTHROMBOTIQUE DE LA CIRRHOSE.

	Platelet–vessel wall interaction	Thrombin generation	Fibrin dissolution
Pro-hemostatic drivers	<ul style="list-style-type: none"> ↑ VWF ↓ ADAMTS-13 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ AT, PC, PS, TFPI ↑ FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ PAI ↓ Plasminogen
Anti-hemostatic drivers	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Platelets 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ XI, IX, X, VII, II, V, I 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ tPA ↓ TAFI, anti-Plasmin

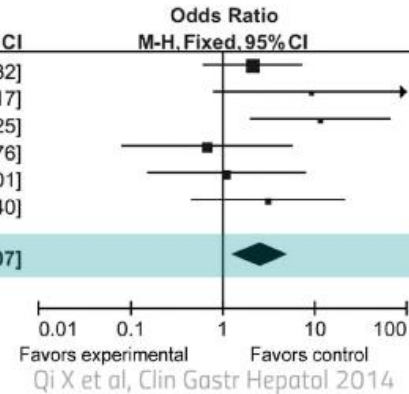
HYPERCOAGULABILITÉ. RELATION AVEC TVP?

Martinelli I et al, 2009	58 EHPVO (no cirrhosis)/ 27 EHPVO (cirrhosis)/ 108 cirrhotics/ 200 healthy controls	↑FVIII in all groups compared to controls	7M between event and measurements
Zhang D et al, 2010	116 pts (21 Child A/ 49 Child B/ 46 Child C): 31 (26.7%) PVT	↓PC, ↑D-dimers	Cross-sectional
Singhal A et al, 2012	47 cirrhotics (6 – 12,8% PVT)	All PVT patients had ↓PS	Retrospective
Zhang DL et al, 2013	188 pts (32 Child A/ 89 Child B/ 67 Child C): 51 (27%) PVT	↓PS, ↑D-dimers	Cross-sectional
Zocco MA et al, 2009	73 cirrhotics → 12 PVT	↓PC, ↓AT, ↑D-dimers, stratified according to higher MELD	Prospective
Villa E et al, 2012	Child B7-C10 pts (34 enoxaparin/ 36 controls)	↑PC, enoxaparin: independently associated to decreased PVT risk	Prospective
Kalambokis GN, 2016	102 cirrhotics → 14 PVT 34/34/ 34 Child A/B/C	↑FVIII/PC and VWF: independently associated to PVT	Prospective (Letter)
Xingshun Qi et al, 2013	7 studies (meta-analysis)	“no significant effect of decreased AT, PC and PS concentrations on the development of PVT in liver cirrhosis”	
Chen H et al, 2013	30 decompensated cirrhotics + PVT paired with 30 cirrhotics	No difference between groups (ratios coagulation factors)	Case-control
Tang W et al, 2015	151 cirrhotics (20 PVT – 13,2%)	↓PC, ↓PS, ↓AT with worse Child, but no relation with PVT	Cross-sectional

HYPERCOAGULABILITÉ. FACTEURS GÉNÉTIQUES.

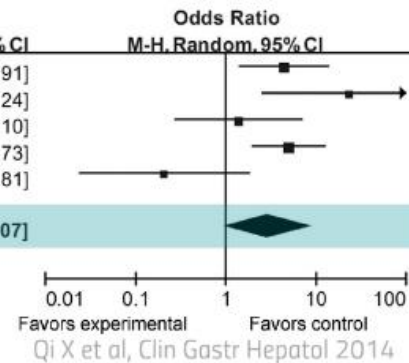
FVL mutation

Study or Subgroup	PVT		No PVT		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Amitrano, JH 2004	8	79	4	79	37.0%	2.11	[0.61, 7.32]
De Santis, DLD 2005	2	17	1	70	3.6%	9.20	[0.78, 108.17]
Erkan, EJGH 2005	5	17	2	57	6.7%	11.46	[1.98, 66.25]
Mangia, EJGH 2005	1	43	6	176	23.7%	0.67	[0.08, 5.76]
Pasta, JH 2005	2	65	2	71	19.1%	1.10	[0.15, 8.01]
Pellicelli, JH 2011	2	11	3	45	9.9%	3.11	[0.45, 21.40]
Total (95% CI)		232		498	100.0%	2.55	[1.29, 5.07]
Total events	20		18				
Heterogeneity: Chi ² = 6.16, df = 5 (P = .29); I ² = 19%							
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = .007)							



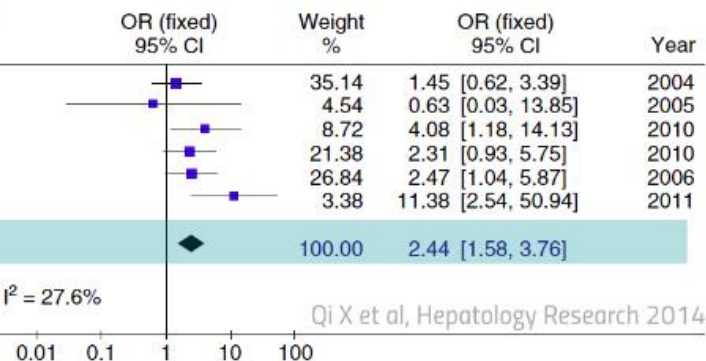
PTHR mutation

Study or Subgroup	PVT		No PVT		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Amitrano, JH 2004	15	79	4	79	24.5%	4.39	[1.39, 13.91]
Erkan, EJGH 2005	5	17	1	57	14.4%	23.33	[2.49, 218.24]
Mangia, EJGH 2005	2	43	6	176	19.5%	1.38	[0.27, 7.10]
Maras, Hepato 2010	12	70	8	200	26.8%	4.97	[1.94, 12.73]
Pasta, JH 2005	1	65	5	71	14.8%	0.21	[0.02, 1.81]
Total (95% CI)		274		583	100.0%	2.93	[0.94, 9.07]
Total events	35		24				
Heterogeneity: Tau ² = 1.01; Chi ² = 11.37, df = 4 (P = .02); I ² = 65%							
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = .06)							



MTHFR mutation

Study or sub-category	PVT n/N	No PVT n/N	OR (fixed) 95% CI	Weight %	OR (fixed) 95% CI	Year
Amitrano, JH 2	15/79	11/79	4.39 [1.39, 13.91]	35.14	1.45 [0.62, 3.39]	2004
Erkan, EJGH	0/17	2/57	23.33 [2.49, 218.24]	4.54	0.63 [0.03, 13.85]	2005
Gabr, HR	7/21	6/55	1.38 [0.27, 7.10]	8.72	4.08 [1.18, 14.13]	2010
Maras, Hepato	9/70	12/200	4.97 [1.94, 12.73]	21.38	2.31 [0.93, 5.75]	2010
Pasta, LI	19/78	9/78	0.21 [0.02, 1.81]	26.84	2.47 [1.04, 5.87]	2006
Pellicelli, JH	7/11	6/45	0.21 [0.02, 1.81]	3.38	11.38 [2.54, 50.94]	2011
Total (95% CI)	276	514	2.44 [1.58, 3.76]	100.00	2.44 [1.58, 3.76]	
Total events: 57 (PVT), 46 (No PVT)						
Test for heterogeneity: Chi ² = 6.91, df = 5 (P = 0.23), I ² = 27.6%						
Test for overall effect: Z = 4.01 (P < 0.0001)						



HYPERCOAGULABILITÉ. FACTEURS GÉNÉTIQUES.

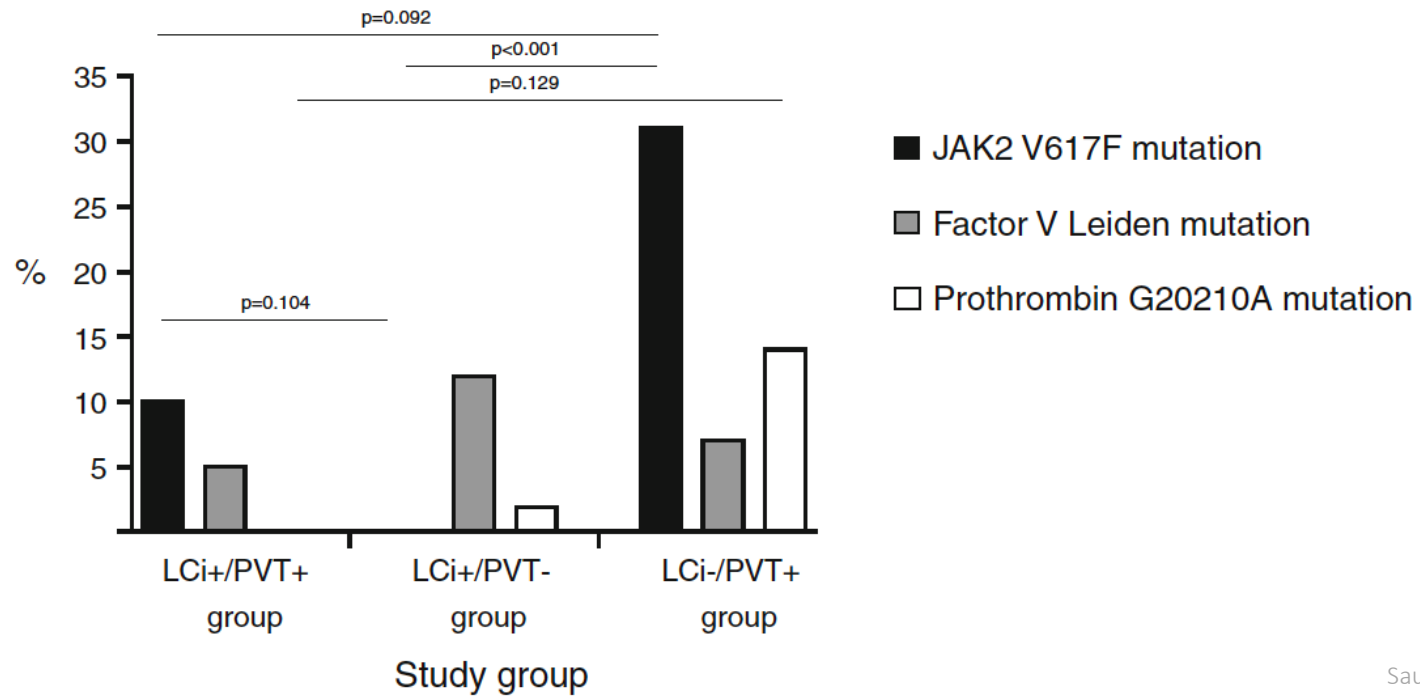


FVLeiden: 5% des patients – 13 hétérozygotes e 1 homozygote

PTHR: 3% des patients – 8 hétérozygotes

HR=1.84; 95% CI: 0.68-4.98; P=0.23

HYPERCOAGULABILITÉ. FACTEURS GÉNÉTIQUES.



- Manque d'études dans la cirrhose
- Splénomégalie + plaquettes > 200.000/mm³ = forte probabilité MMP
- Étude des mutation JAK2 et calréticuline (Baveno VI)

HYPERCOAGULABILITÉ. FACTEURS GÉNÉTIQUES.

« Envisager le dépistage de conditions thrombophiliques génétiques sous-jacentes chez les patients atteints de TVP et de cirrhose (B2) »

EASL Vascular Guidelines 2016

« Une collaboration étroite avec les hématologues est suggérée pour un travail complet sur les facteurs prothrombotiques, y compris les facteurs thrombophiliques héréditaires et acquis... (5;D) »

Baveno VI, 2015

« Les thrombophilies héréditaires peuvent jouer un rôle dans la thrombose des vaisseaux splanchniques, mais rien n'indique que leur présence devrait modifier la gestion (2C) »

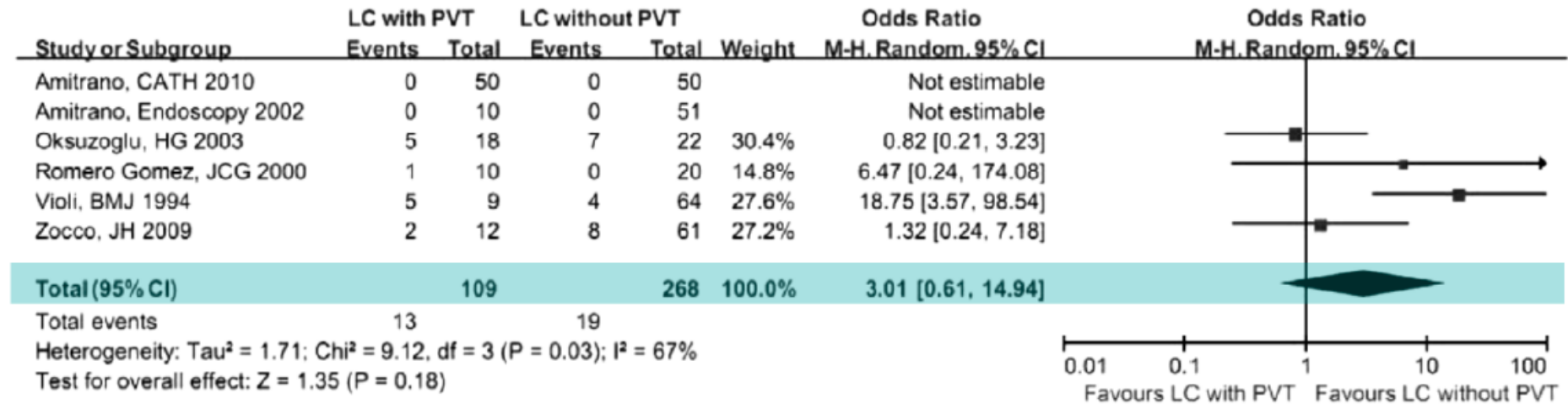
BSH, 2012

« L'intérêt du bilan de thrombophilie chez le patient cirrhotique porteur d'une TVP n'est pas établi (C2) »

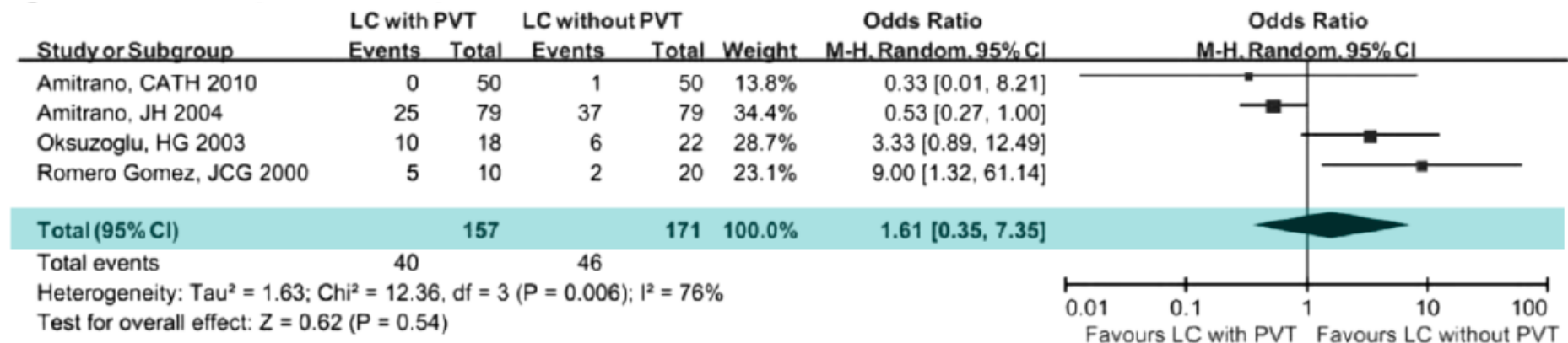
AFEF, 2018

HYPERCOAGULABILITÉ. ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES.

Anticoagulant lupique

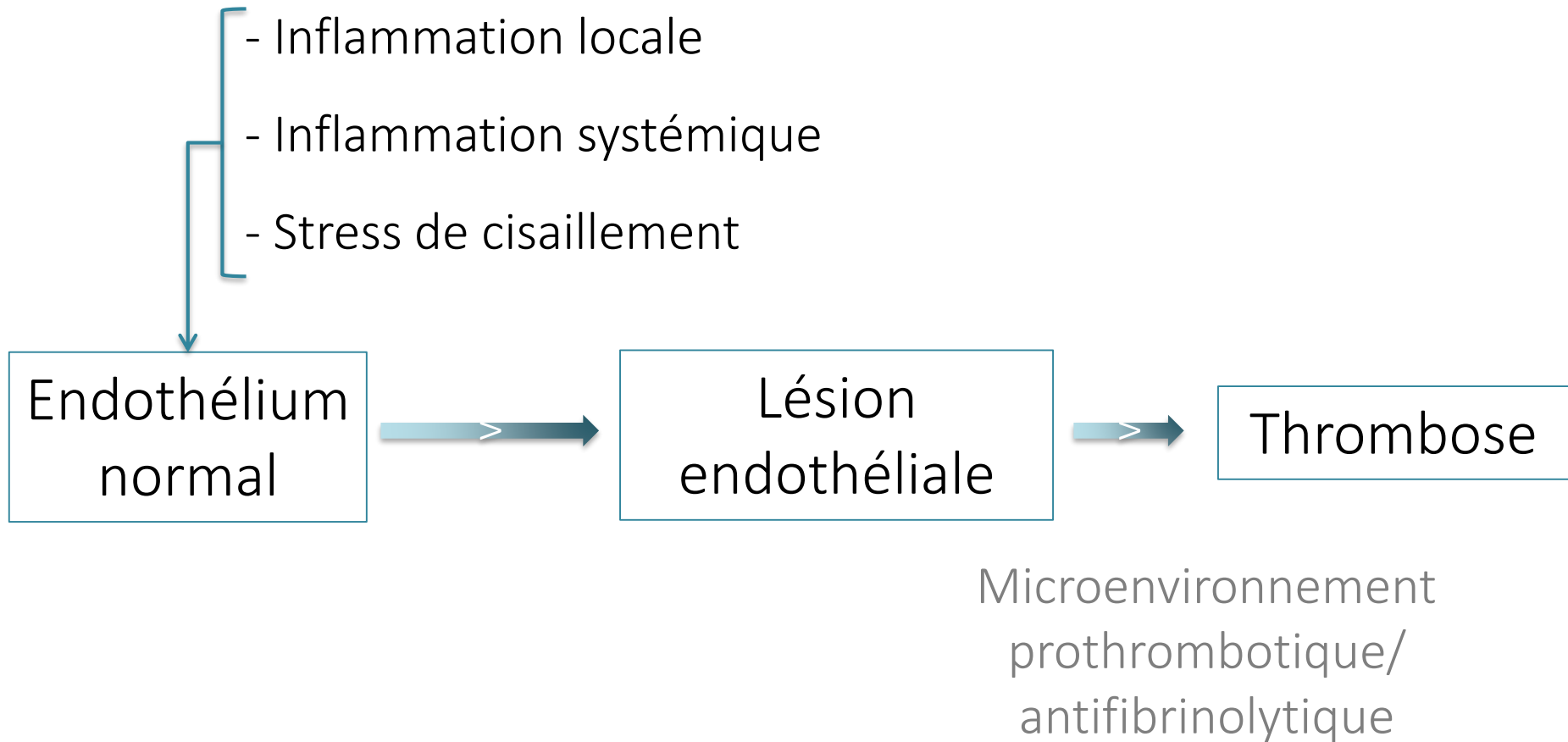


Anticorps IgG anti-cardiolipine

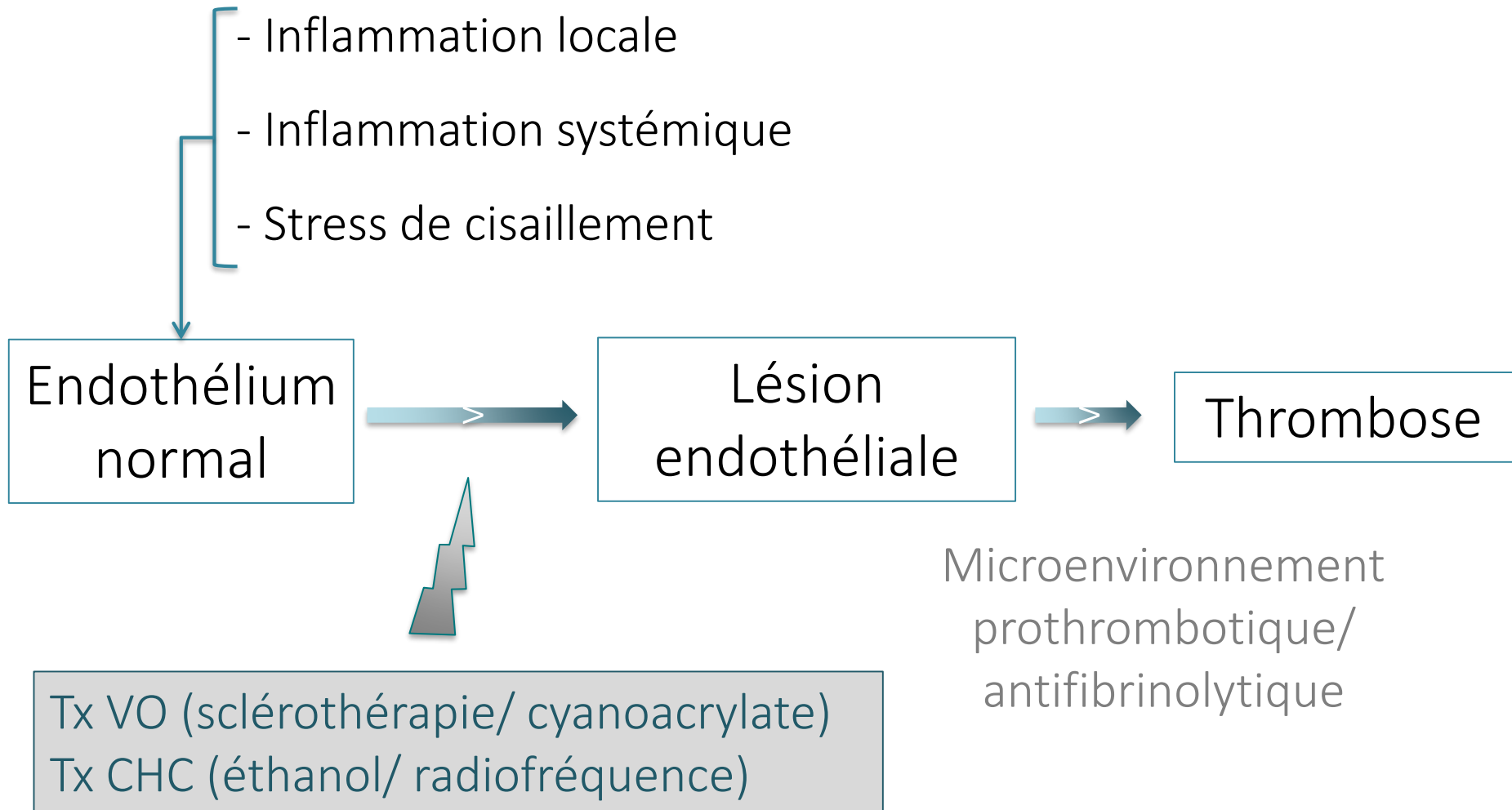


- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

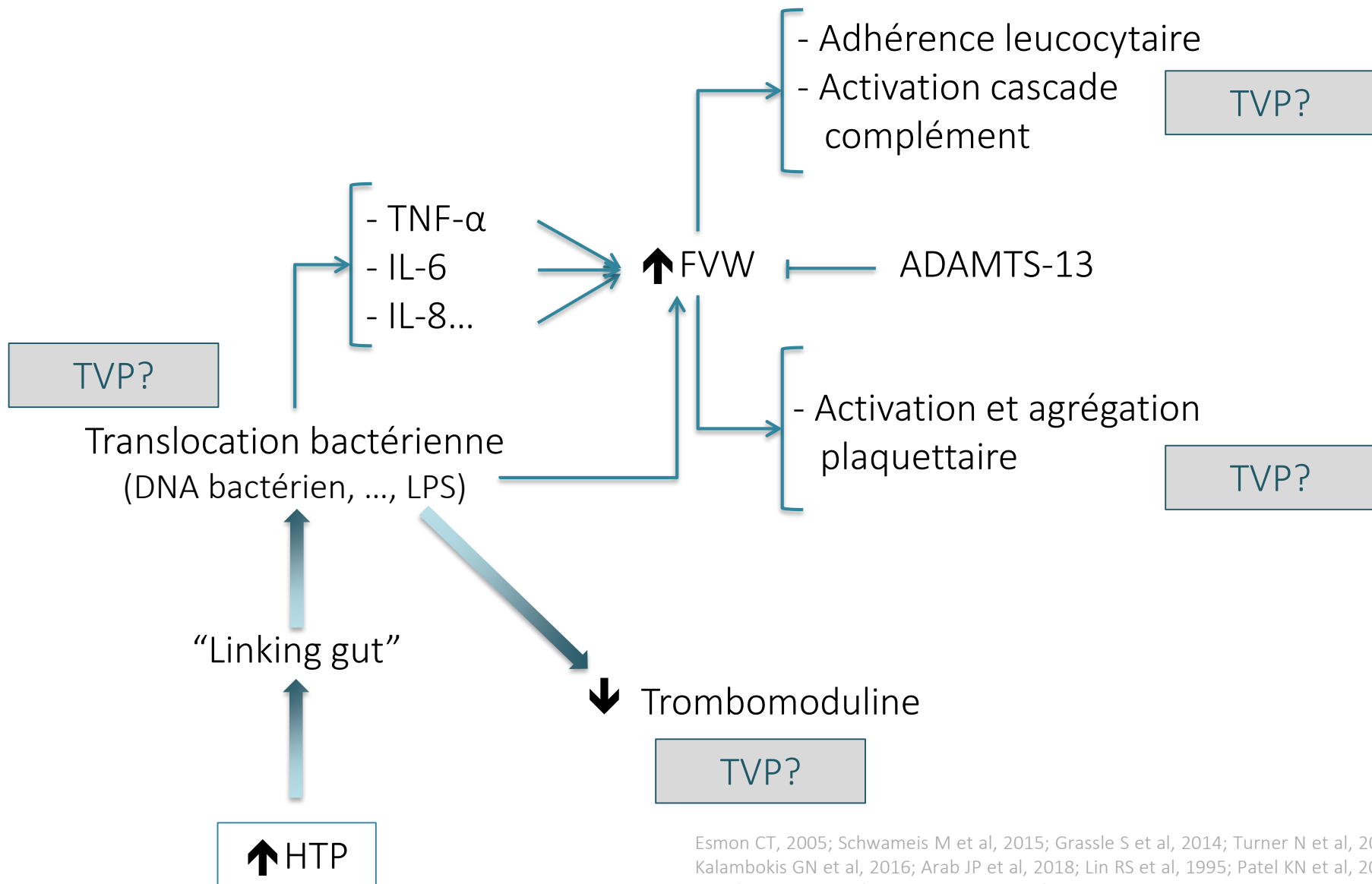
LÉSION ENDOTHÉLIAL. RELATION AVEC THROMBOSE.



LÉSION ENDOTHÉLIAL. RELATION AVEC THROMBOSE.



LÉSION ENDOTHÉLIAL. LIEN POSSIBLE AVEC TVP.



LÉSION ENDOTHÉLIAL. RÉSULTATS ÉTUDE FRTVPCir (non publié).



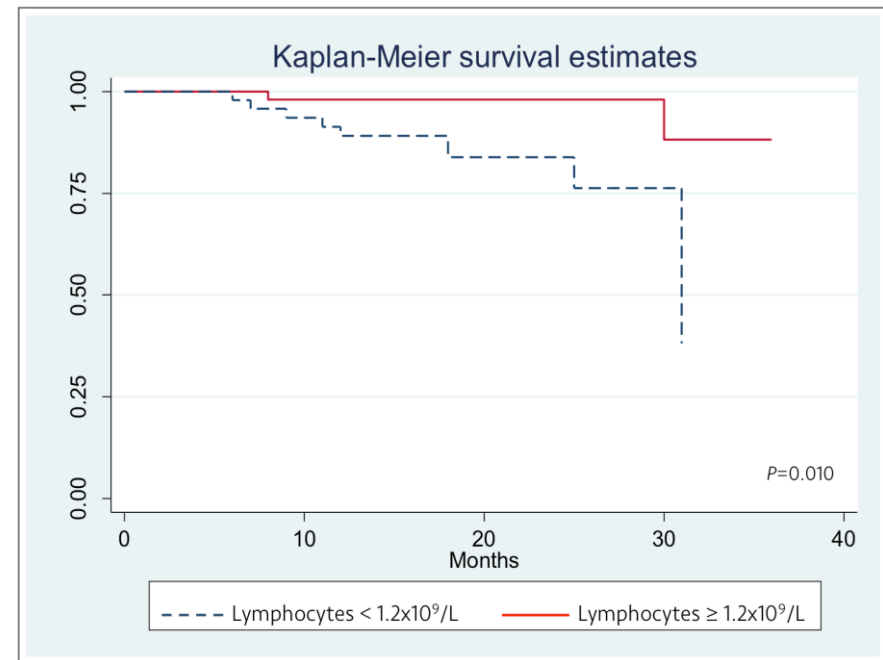
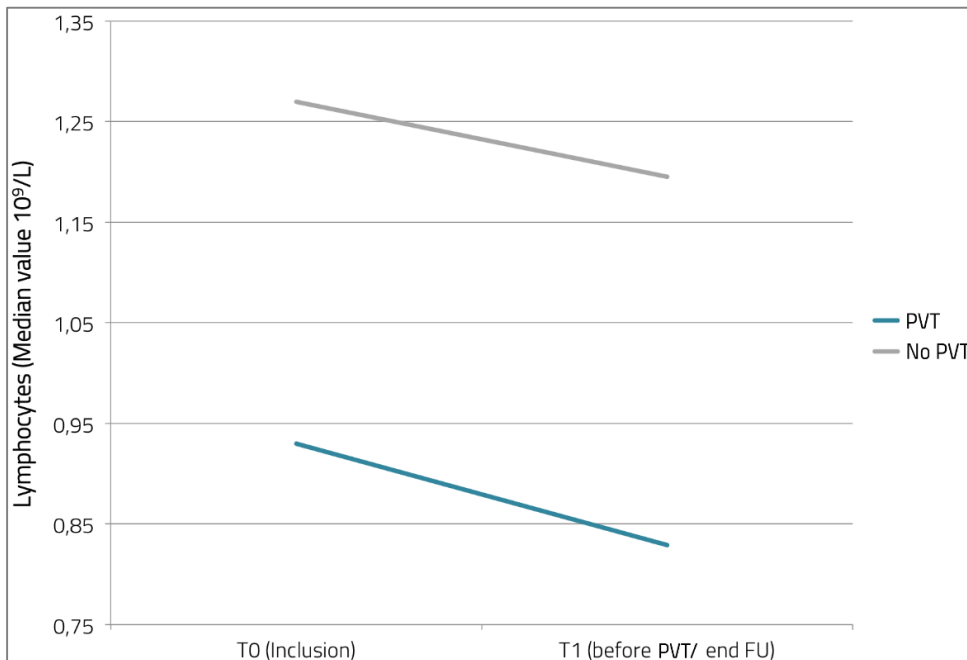
	HR	95% IC	P
Leucocytes ($10^9/L$)	0.74	0.50-1.09	0.127
Neutrophiles ($10^9/L$)	0.73	0.42-1.24	0.245
Lymphocytes ($10^9/L$)	0.18	0.04-0.80	0.023
Log Hs-PCR (mg/L)	1.43	0.89-2.29	0.135
Ferritine (ng/mL)	1.00	1.00-1.00	0.743
IL-6 > 5.5 pg/mL (vs ≤ 5.5 pg/mL) *	5.64	1.21-26.33	0.028

LÉSION ENDOTHÉLIAL. RÉSULTATS ÉTUDE FRTVPCir (non publié).

Lymphocytes

Variation du nombre de lymphocytes dans le temps:

- Diminution globale moyenne: $0.043 \pm 0.364 \times 10^9/L$
 - Patients développant du PVT: $0.132 \pm 0.163 \times 10^9/L$
 - Patients sans PVT: $0.033 \pm 0.394 \times 10^9/L$
- P=0.413



LÉSION ENDOTHÉLIAL. RÉSULTATS ÉTUDE FRTVPCir (non publié).

Lymphocytes

	HR	95% IC	P
Interleukine-6 > 5.5 pg/mL (vs ≤ 5.5 pg/mL) *			
	5.64	1.21-26.33	0.028
Ajusté BBNCS	5.00	1.05-23.65	0.043
Ajusté alcool	5.55	1.18-26.00	0.030
Ajusté MELD ≥ 13	5.97	1.24-28.8	0.026
Ajusté taille rate	5.50	1.17-25.90	0.031
Ajusté collatérales	5.63	1.20-26.47	0.029
Ajusté VO	4.96	1.05-23.23	0.042
Ajusté ascite	4.91	1.00-24.11	0.050
Lymphocytes (10 ⁹ /L)			
	0.18	0.04-0.80	0.023
Ajusté taille rate	0.19	0.04-0.87	0.033

LÉSION ENDOTHÉLIAL. RÉSULTATS ÉTUDE FRTVPCir (non publié).

Interleukine-6

	HR	95% IC	P
Interleukine-6 > 5.5 pg/mL (vs ≤ 5.5 pg/mL) *			
	5.64	1.21-26.33	0.028
Ajusté BBNCS	5.00	1.05-23.65	0.043
Ajusté alcool	5.55	1.18-26.00	0.030
Ajusté MELD ≥ 13	5.97	1.24-28.8	0.026
Ajusté taille rate	5.50	1.17-25.90	0.031
Ajusté collatérales	5.63	1.20-26.47	0.029
Ajusté VO	4.96	1.05-23.23	0.042
Ajusté ascite	4.91	1.00-24.11	0.050
Lymphocytes (10 ⁹ /L)			
	0.18	0.04-0.80	0.023
Ajusté taille rate	0.19	0.04-0.87	0.033

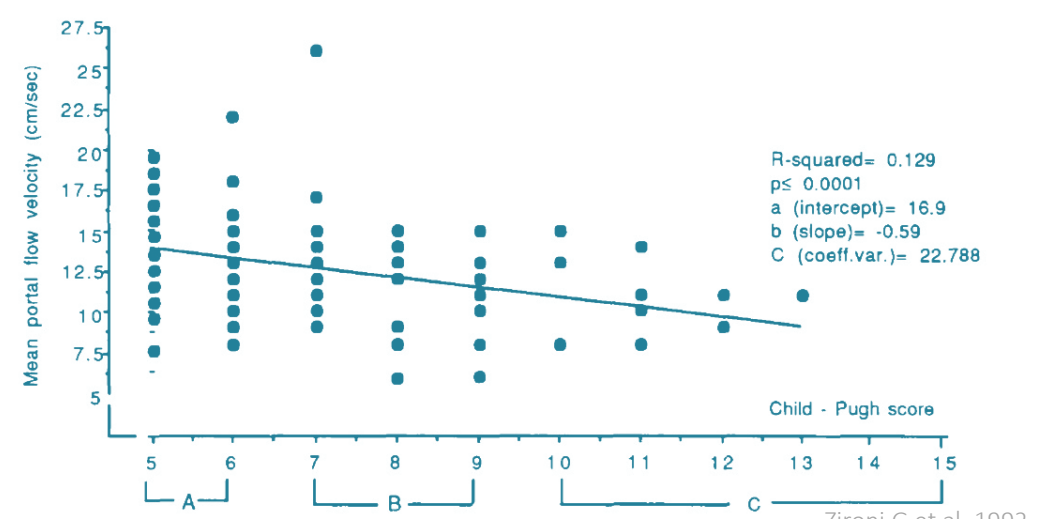
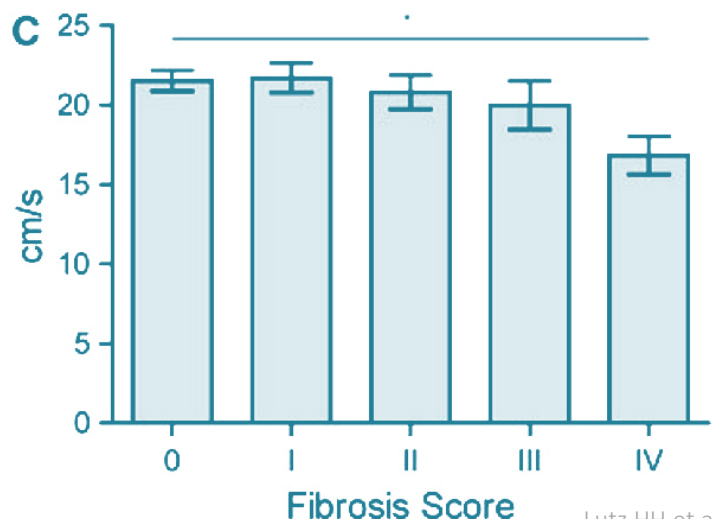
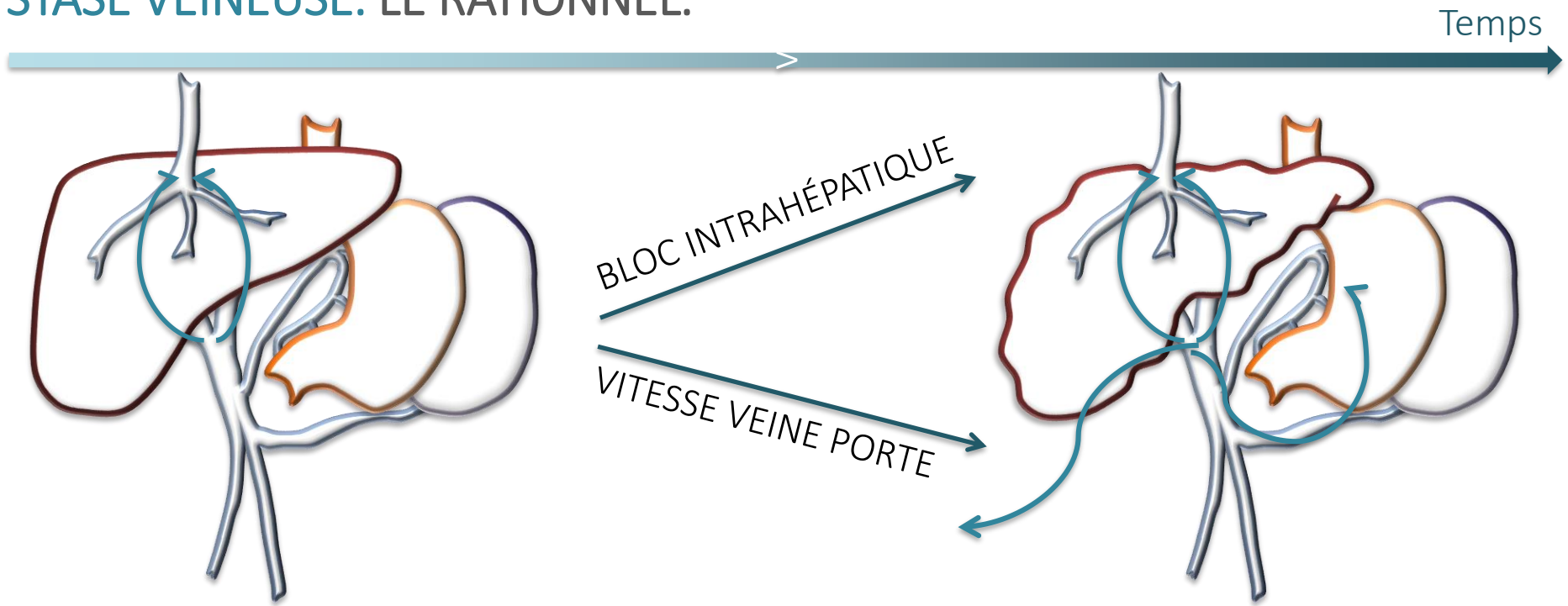
LÉSION ENDOTHÉLIAL. RÉSULTATS ÉTUDE FRTVPCir (non publié).

Interleukine-6

	HR	Médiane de l'IL-6 (pg/mL) 95% IC	P
Varices oesophagiennes			
Grade <2	4.23	1.55-6.4	
Grade ≥2	6.96	4.94-9.27	0.048
Taille rate (cm)			
< 15	4.41	1.55-6.19	
≥ 15	6.16	4.23-8.02	0.4694
Collatérales			
Absente	4.73	3.20-5.92	
Présente	10.05	4.92-12.60	0.018
Consommation d'alcool			
Non	5.08	3.32-6.4	
Oui	9.73	1.55-12.8	0.127
Prophylaxie antibiotique			
Non	5.27	3.32-6.81	
Oui	9.27	1.55-74.6	0.145
Hs-PCR (mg/L)			
< 2	1.55	1.55-3.32	
≥ 2	10.2	8.02-12.6	0.0001

- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

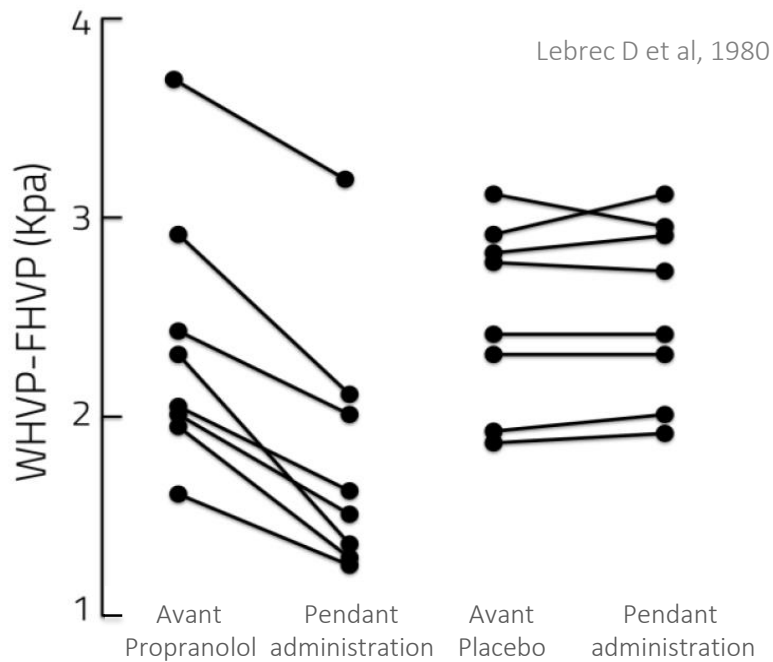
STASE VEINEUSE. LE RATIONNEL.



STASE VEINEUSE. ÉTUDES EN FAVEUR ET CONTRE.

Auteur	N	Vitesse VP (cm/s)		Suivi	
		TVP	Sans TVP		
Zocco MA et al, 2009 (Prospective)	73 49% MELD>13	11.8±2.6	19.6±5.7	12M 12TVP	HR=44.9; 95%IC:5.3-382.7; P<0.001
Abdel-Razik A et al, 2015 (Prospective)	95 88% Child B/C	11.6±4.3	17.9±4.5	12M 17TVP	P<0.001
Stine JG et al, 2018 (Cas-témoins)	50/50 78% Child B/C	16.9 (13.9-20.0)	25.0 (21.8-28.8)	7M 50TVP	HR=6.0; 95%IC:2.20-1.64; P<0.001
Villa E et al, 2012 (Prospective)	70 ChildB7-C10	-	-	58±37S control 89±57S enoxa 13TVP	HR=0.97; 95%IC:0.89-1.05; P=0.472
Maruyama H, 2013 (Rétrospective longitudinale)	150 92% Child A/B	-	-	42TVP	P=NS
Chen H et al, 2014 (Rétrospective)	162 84% Child B/C	17.3±6.2	17.8±4.8	40TVP	P=0.70
Nery F et al, 2015 (Prospective)	1243 863/ 380 Child A/B	11 (8-16)	13 (10-18)	47M 118 TVP	HR=0.98; 95%IC: 0.95-1.01; P=0.19
Nery F et al 2019 (Prospective)	108 84/19/5 Child A/B/C	20.6±5.0	20.4±6.1	12M (TVP) 19M (absence TVP)	P=NS

STASE VEINEUSE. RÔLE DES BÊTA-BLOQUANTS.

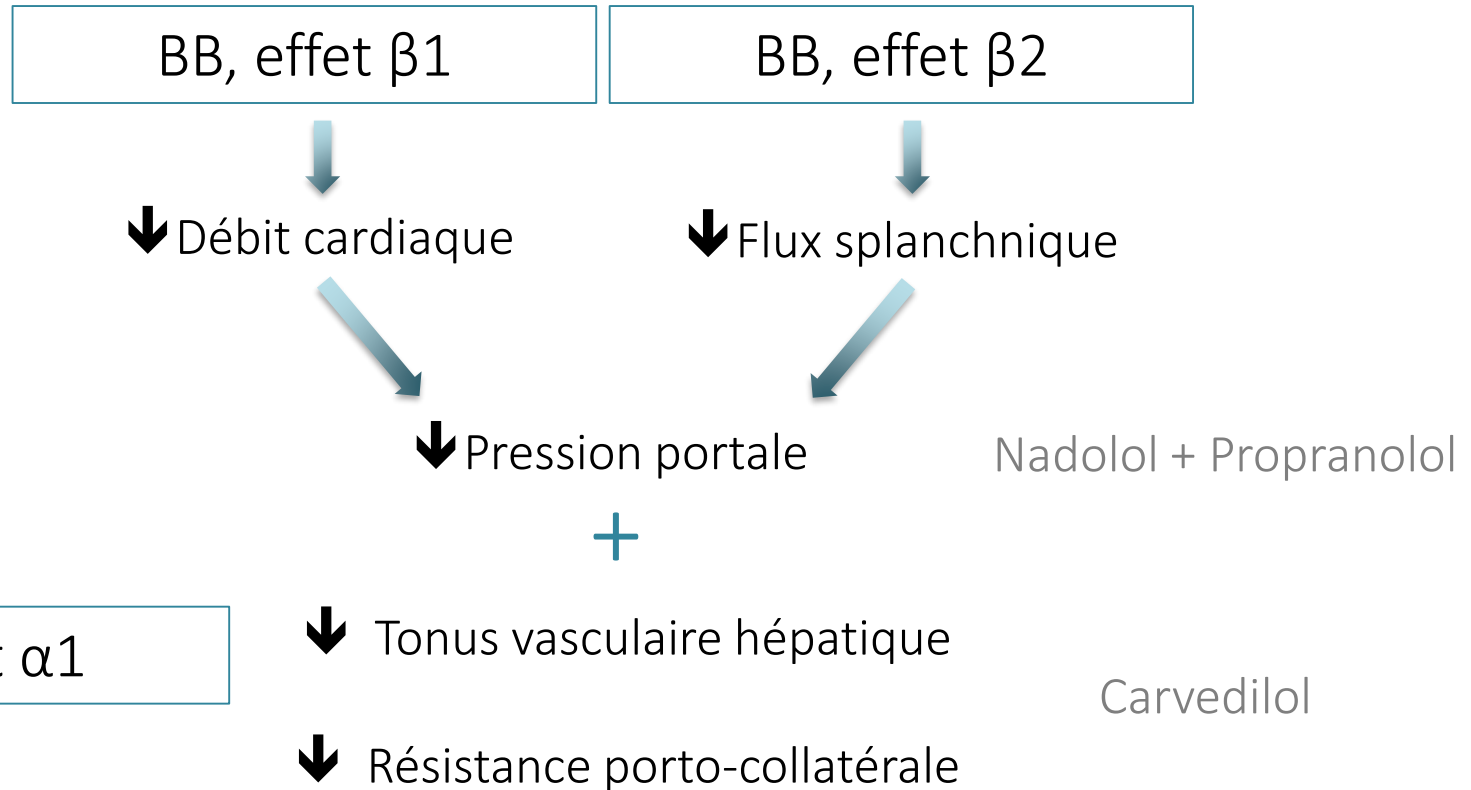


Patients with medium-large varices (unchanged)

- Either NSBB or endoscopic band ligation is recommended for the prevention of the first variceal bleeding of medium or large varices (1a;A).
- The choice of treatment should be based on local resources and expertise, patient preference and characteristics, contraindications and adverse events (5;D).

De Franchis, BAVENO VI 2015

STASE VEINEUSE. RÔLE DES BÊTA-BLOQUANTS.



STASE VEINEUSE. RÔLE DES BÊTA-BLOQUANTS.



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11463

World J Gastroenterol 2014 August 28; 20(32): 11463-11466
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

LETTERS TO THE EDITOR

Nonselective β -blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis

Xing-Shun Qi, Ming Bai, Dai-Ming Fan

Possible relationship between use of NSBBs and occurrence of PVT in liver cirrhosis

Considering the capability of NSBBs to reduce portal vein inflow and portal pressure, we propose that NSBBs may further induce the occurrence of PVT in liver cirrhosis. Many uncertainties exist regarding whether or not the dosage of NSBBs and the level of portal pressure or heart rate reduction by NSBBs are associated with the occurrence of PVT. Furthermore, if possible, the clinical significance of PVT induced by NSBBs on patients' survival remains uncertain.

Ideally, this hypothesis should be confirmed by prospective cohort studies, in which cirrhotic patients without prior PVT treated with and without NSBBs are followed up, and the development of PVT is evaluated. Additionally, subgroup analyses may be necessary according to the dose of NSBBs and the reduction of portal inflow velocity after NSBB treatment.

THROMBOSE VEINE PORTE. BÊTA-BLOQUANTS = FACTEUR RISQUE?

1 Étude rétrospective cas-témoins

130 patients, 19 TVP (15%). 77.7% Child A/ 16.2% Child B/ 6.1% Child C

18/ 19 sous BBNCS et 18/19 avec VO

Independent variables	Coefficient	Standard error	Chi-square	P	OR	C.I.
Constant	-36.00	191.78				
Platelets	-0.0000	0.0000	0.96	0.32	0.99	0.99-1.0
Child-Pugh			3.38	0.19		
Esophageal varices			14.07	0.007		
Hypertension	1.48	0.85	3.38	0.06	4.4	-0.2-3.1
Beta-blocker use	2.88	0.92	13.4	0.0003	17.8	1.03-4.7

PVT: Portal Vein Thrombosis; Model R-squared=53.5% P=0.00001

Zampino R et al, 2018

2 Étude rétrospective

230 patients, 19 TVP (8.3%). 88.3% Child A/ 11.7% Child B

Aucune info concernant BB et TVP...

Suspicion d'une relation BB et TVP...

Facteurs de risque pour TVP chez les patients traités par BB

	β	OR	p	95% CI
PLT count, $n \times 10^3/L$	0.000	1	<0.31	1-1
Spleen LD, mm	0.044	1.02	<0.346	0.94-1.1
PLT/LD ratio	0.006	1.0	<0.282	0.98-1.02
PD, cm	13.7	24.0	<0.156	0.7-70
Esophageal varices grade 0-1/2/3	1.591	4.4	<0.05	1.2-21.1
Ascites	2.421	1.1	<0.1	0.07-17.5
NSBB/SBB ratio	1.2	1.12	<0.05	1.09-19
Constant	-13.65			

Giannitrapani L et al, 2018

THROMBOSE VEINE PORTE. BÊTA-BLOQUANTS = FACTEUR RISQUE?

3 Étude THROMBOCIR. Prospective.

1243 patients

40/ 118 sous BBNCS et TVP + (34%); 242/1125 sous BBNCS et TVP – (22%)

Variable dépendent du temps (univariée) HR=1.67; IC 95%: 1.02-2.73; P=0.04

Nery F et al, 2015

4 Étude FRTVPCir. Prospective.

108 patients

10/ 11 sous BBNCS et TVP + (90.9%); 47/97 sous BBNCS et TVP – (48.4%)

HR=10.56; IC 95%: 1.35-82.73; P=0.025

Nery F et al, 2019

5 Étude « Lisbonne ». Prospective.

241 patients. 15 TVP (6.4%). 76.3% Child A/ 12.9% Child B/ 10.8% Child C

63/ 241 patients (26.1%) sous BBNCS

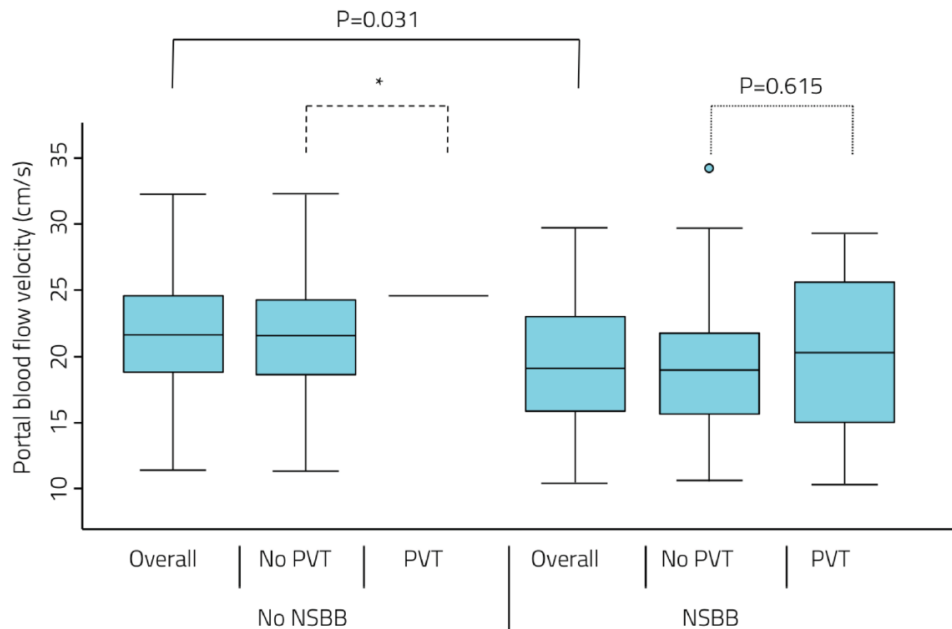
Analyse univariée: HR=4.63; IC 95%: 1.64-13.05; P=0.004

Ferreira C et al, 2019

THROMBOSE VEINE PORTE. BÊTA-BLOQUANTS = FACTEUR RISQUE?

	Moyenne \pm DS	P
Départ		
Sans BBNCS	76.5 \pm 9.6	
BBNCS	65.6 \pm 8.6	<0.001
Dernière observation		
Sans BBNCS	73.5 \pm 10.9	
BBNCS	64.5 \pm 7.8	<0.001

BBNCS diminuent la FC



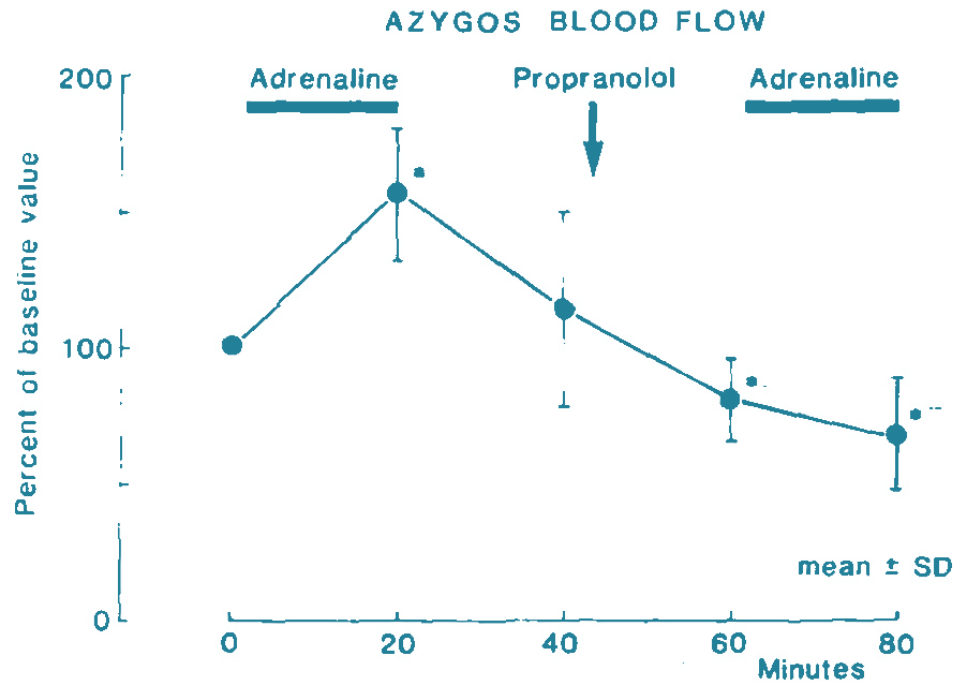
BBNCS diminuent le flux portal

THROMBOSE VEINE PORTE. BÊTA-BLOQUANTS = FACTEUR RISQUE?

Multivariate Cox proportional models of predictive factors for portal vein thrombosis (PVT) development, adjusted for potential confounders

	PVT hazard ratio	95% confidence interval	P
Oesophageal varices (Medium/Large vs Null/small)			
Crude	5.67	1.49-21.63	0.011
Adjusted for NSBB	2.45	0.55-10.89	0.238
NSBB (yes vs no)			
Crude	10.56	1.35-82.73	0.025
Adjusted for PBFV	12.47	1.58-98.43	0.017
Adjusted for heart rate	13.66	1.51-123.85	0.020
Adjusted for OV	6.15	0.63-59.96	0.118

THROMBOSE VEINE PORTE. BÊTA-BLOQUANTS - MECANISME?



Valla D et al, 1987

La libération de catécholamines endogènes potentialise-t-elle l'effet vasoconstricteur des BBNCS?

STASE VEINEUSE. AUTRES FACTEURS.

THROMBOCYTOPENIE

Francoz C et al, 2005; Zocco MA et al 2009;
Abdel-Razik A et al, 2015; Ferreira C et al, 2019

VO GRANDE TAILLE

Nery F et al, 2015; Nery F et al, 2019

FLUX DANS LA PLUS GRANDE
COLLATÉRALE

Maruyama H et al, 2013

ASCITE

Maruyama H et al, 2013; John BV et al, 2013;
Ghabril M et al, 2016

SAIGNEMENT PRÉCÉDENT

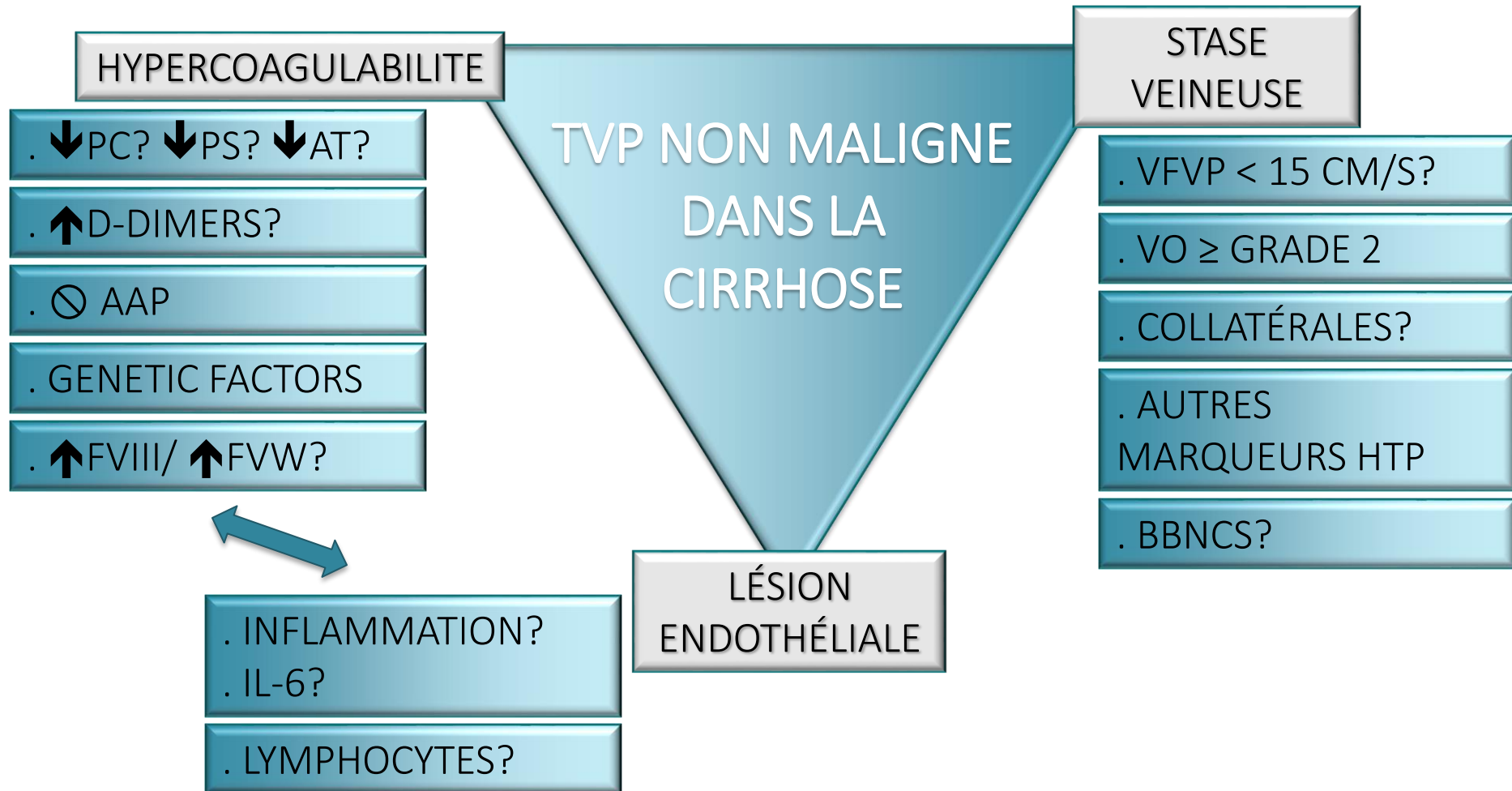
Francoz C et al, 2005; Nonami T et al, 1992;
Bagheri Lankarani K et al, 2015

TAILLE/
ÉPPAISEUR DE LA RATE

Abdel-Razik A et al, 2015; Maruyama H et al, 2013

- Impact de la TVP
- Facteurs de risque connues
 - * Hypercoagulabilité
 - * Dysfonctionnement endothélial
 - * Ralentissement du flux et marqueurs d'hypertension portale
- Conclusions

CONCLUSIONS.



PERSPECTIVE FUTURE.

↑ LPS → ↑ IL-6 → ↓ Thrombomoduline ↑ FVW → TVP?

Groupe de patients sous
BBNCS + susceptible

Insuffisance hépatique (↑TP)

Facteurs de coagulation?

TVP?

facteurs hémodynamiques
locaux? + BBNCS → TVP?

Mécanismes de
“homing” pour les
lymphocytes

Lésion endothéliale

TVP?

Création d'un score prédictif
de TVP dans la cirrhose

Rôle des stratégies prophylactiques pour éviter la TVP chez les patients à risque



Concertation des Centres de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie.
9ème Journée.

FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE PORTE ET CIRRHOSE

En particulier rôle des bêtabloquants

Paris. Mai 2019.
Filipe Gaio Nery

