Publications marquantes MVF

2019

Dr Florence Tanné

CHRU Brest

FILFOIE

FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

1

HEPATOLOGY
AASLD
HEPATOLOGY, VOL. 0, NO. 0, 2019

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

Anna Baiges,[1] Fanny Turon,[1] Macarena Simón-Talero,[2] Stephanie Tasayco,[2] Javier Bueno,[3] Kamal Zekrini,[4] Aurélie Plessier,[4] Stéphanie Franchi-Abella,[5] Florent Guerin,[5] Amar Mukund,[6] C.E. Eapen,[7] Ashish Goel,[7] Nidugala Keshava Shyamkumar,[8] Sandra Coenen,[9] Andrea De Gottardi,[10] Avik Majumdar,[11] Simona Onali,[11] Akash Shukla,[12] Flair José Carrilho,[13] Lucas Nacif,[13] Massimo Primignani,[14] Giulia Tosetti,[14] Vicenzo La Mura,[14,15] Frederik Nevens,[16] Peter Witters,[16] Dhiraj Tripathi,[17] Luis Tellez,[18] Javier Martínez,[18] Carmen Álvarez-Navascués,[19] Miguel López Fraile López,[19] Bogdan Procopet,[20] Fabio Piscaglia,[21] Barbara de Koning,[22] Elba Llop,[23] Mario Romero-Cristobal,[24] Eric Tjwa,[25] Alberto Monescillo-Francia,[26] Marco Senzolo,[27] Mercedes Perez-LaFuente,[28] Antonio Segarra,[28] Shiv Kumar Sarin,[29] Virginia Hernández-Gea,[1] David Patch,[11] Wim Laleman,[15] Hermien Hartog,[9] Dominique Valla,[4] Joan Genescà,[2] and Juan Carlos García-Pagán[1]; for the REHEVASC, VALDIG an EASL consortium, Abernethy group*

2

Angioplasty with versus without routine stent placement for Budd-Chiari syndrome: a randomised controlled trial

Qiuhe Wang, Kai Li*, Chuangye He*, Xulong Yuan, Bohan Luo, Xingshun Qi, Wengang Guo, Wei Bai, Tianlei Yu, Jiahao Fan, Zhengyu Wang, Jie Yuan, Xiaomei Li, Ying Zhu, Na Han, Jing Niu, Yong Lv, Lei Liu, Jing Li, Shihao Tang, Shuai Guo, Enxing Wang, Dongdong Xia, Zhexuan Wang, Hongwei Cai, Jianhong Wang, Zhanxin Yin, Jielai Xia, Daiming Fan, Guohong Han*

Lancet Gastroenterol Hepatol
2019; 4: 686–97

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

1

HEPATOLOGY

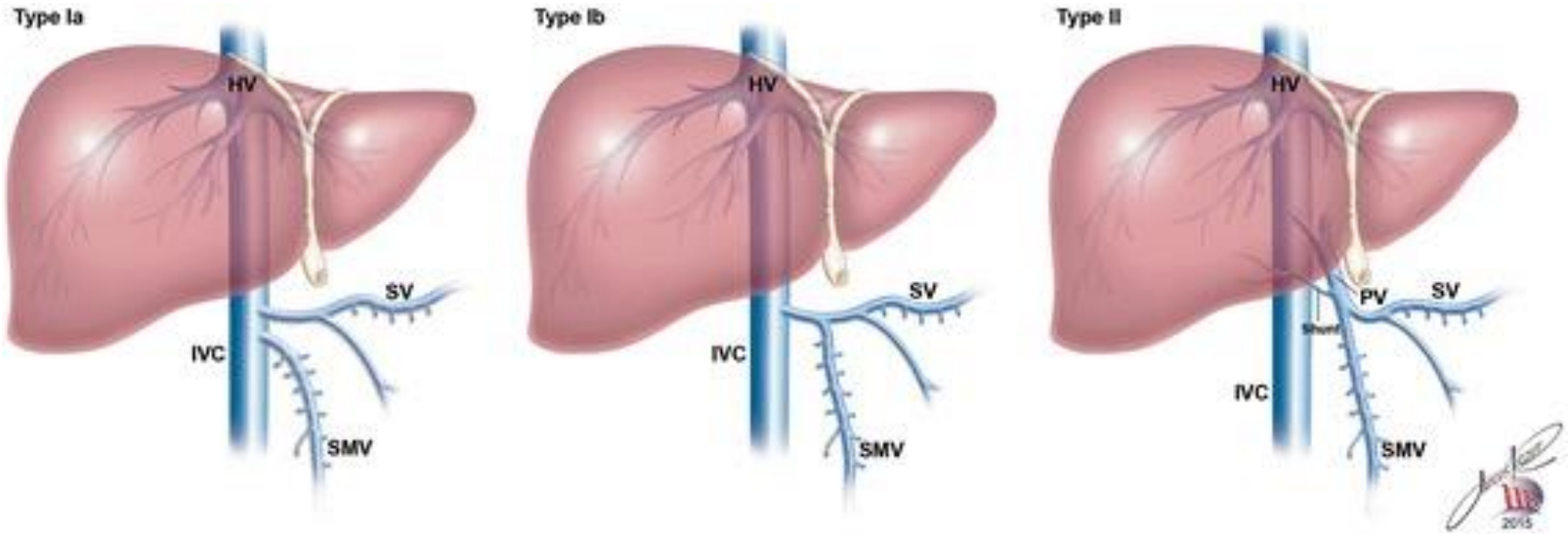
AASLD

HEPATOLOGY, VOL. 0, NO. 0, 2019

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

Anna Baiges,[1] Fanny Turon,[1] Macarena Simón-Talero,[2] Stephanie Tasayco,[2] Javier Bueno,[3] Kamal Zekrini,[4] Aurélie Plessier,[4] Stéphanie Franchi-Abella,[5] Florent Guerin,[5] Amar Mukund,[6] C.E. Eapen,[7] Ashish Goel,[7] Nidugala Keshava Shyamkumar,[8] Sandra Coenen,[9] Andrea De Gottardi,[10] Avik Majumdar,[11] Simona Onali,[11] Akash Shukla,[12] Flair José Carrilho,[13] Lucas Nacif,[13] Massimo Primignani,[14] Giulia Tosetti,[14] Vicenzo La Mura,[14,15] Frederik Nevens,[16] Peter Witters,[16] Dhiraj Tripathi,[17] Luis Tellez,[18] Javier Martínez,[18] Carmen Álvarez-Navascués,[19] Miguel López Fraile López ,[19] Bogdan Procopet,[20] Fabio Piscaglia,[21] Barbara de Koning,[22] Elba Llop,[23] Mario Romero-Cristobal,[24] Eric Tjwa,[25] Alberto Monescillo-Francia,[26] Marco Senzolo,[27] Mercedes Perez-LaFuente,[28] Antonio Segarra,[28] Shiv Kumar Sarin ,[29] Virginia Hernández-Gea,[1] David Patch,[11] Wim Laleman,[15] Hermien Hartog,[9] Dominique Valla,[4] Joan Genescà ,[2] and Juan Carlos García-Pagán [1]; for the REHEVASC, VALDIG an EASL consortium, Abernethy group*

Shunts porto-systémiques congénitaux/ Classification



Type 1: absence de branches portales intra hépatiques

1 a: VMS et VS se jettent séparemment dans VCI

1b: VMS et VS forment un tronc commun avant de se drainer dans VCI

Type 2: veines portes intrahépatiques sont hypoplasiques mais présentes . VP se draine dans la VCI

Iconographie Aurélie Plessier

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

- Pathologie rare
- Spectre clinique de forme asymptomatique à des formes sévères
- 300 cas dans littérature, surtout des cas pédiatriques
- Exclus ici les shunts intra hépatiques, car pronostic différent et souvent fermeture spontanée du shunt avant 2 ans

Méthodes

Etude rétrospective, observationnelle, multicentrique, internationale ; VALDIG Group (Vascular Liver Disease Interest Group) et REHEVASC group.

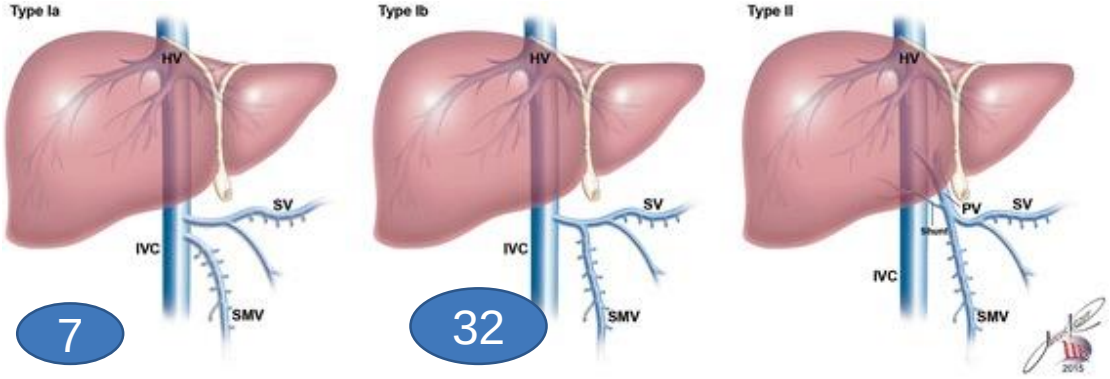
Résultats

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

- De Juin 1989 à Mai 2018 : 76 patients dans 23 centres. 10 exclus (3 Dg non concluant, 3 Shunt intra hépatiques, 4 Cirrhose associée)

66 patients

53% Hommes, âge médian au diagnostic 21 ans, suivi médian 5.2 ans, âge médian à la fin du suivi 30 ans



7

32

39 (59%)

27 (41%)

Résultats

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

TABLE 1. Baseline Characteristics (n = 66)

	N	%
Sex (male)	35	53
Reason diagnosis		
CEPS symptoms:	13	19.7
HE	6	9.1
Dyspnea	7	10.6
Imaging study for:		
Abnormal liver test	16	24.2
Abdominal pain	10	15.2
Other malformations	7	10.6
Prenatal US	2	3
Others	18	27.3
Type 1 CEPS	39	59
Type 1a	7	
Type 2b	32	
Type 2 CEPS	27	41
	Median	Range (SD)
Age at diagnosis	21	0-66 (16.7)
ALT U/L	36	10-103 (21.1)
AST U/L	38	11-93 (17.9)
GGT U/L	79	15-370 (95.1)
Bilirubin mg/dL	1.1	0.1-4.0 (0.94)
Ammonia µmol/L*	101	48-273 (49.7)
Prothrombin ratio	80	60-100 (13)

*Ammonia levels were determined in 20 patients.
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase.

- 13 (19.7%) patients symptomatiques
- Pas de différence d'âge au diagnostic , symptomatique ou non
- Pas de différences entre 2 types : sexe, âge, association avec malformations congénitales ou âge au diagnostic.
- Fonction hépatique conservée

19 PBH:

- Normale n=3
- N=9 absence de veinule porte dans l'espace porte

  + ou – dilatation sinusoidale et hyperarterialisation
- N=8 fibrose périportale
- N=3 stéatose

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

Malformations congénitales associées

44% ont 1 ou plusieurs malformations

Supplementary Table 1. Associated malformations/diseases		
		N
Cardiac Malformations		20
	Atrial Septal Defect	9
	Interventricular Septal Defect	4
	Vascular Malposition	2
	Patent Ductus Arteriosus	1
	Permeable Foramen Oval	2
	Annuloaortic ectasia	1
	Fallot Tetralogy	1
Musculoskeletal Abnormalities		9
	Scoliosis	5
	Chondromalacia patella	1
	Limb Hemangiomas	1
	Syringomyelia	1
	Cranium malformations	1
Biliary Atresia		1

Principales complications

TABLE 2. Main CEPS Complications

	Age at Complication (Median, Range)	Sex (Male)	Type 1 CEPS	Shunt Closure
HE: n = 19 (29%)	12 (5-65)	9 (47%)	12 (63%)	4
PaHT: n = 10 (15%)	20 (2 -42)	6 (60%)	6 (60%)	3
HPS: n = 2 (3%)	41 (41-41)	1 (50%)	0	2
HCC: n = 8 (12%)	39 (32-53)	7 (87%)	8 (100%)	0
Adenoma: (n = 10, 15%)	18 (4-46)	0	7 (70%)	1
No main complications (n = 21, 32%)	30 (0-67)*	16 (76%)	13 (62%)	5

*Age at last follow-up.

Encéphalopathie hépatique

- EH au diagnostic chez 14/19. Age médian 12 ans

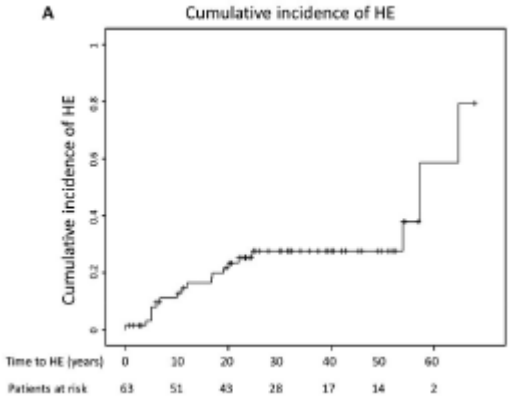
14 EH persistante, 2 EH récurrente, 3 EH épisodique. Grade 1 (11/19)

- Pas de facteurs prédictifs
- 3/19 amélioration sous traitement médical lactulose et rifaximine

  16/19 persistance ou récidive :

  4 fermeture shunt=> amélioration

  2TH



Incidence EH :

- 13% à 10 ans
- 24% à 20 ans
- 28% à 30 ans

Nodules hépatiques

- 43/66 (65%) ont des nodules hépatiques
- 18 lésions néoplasiques : 8 CHC et 10 Adénomes
- 25 non néoplasiques: HNR 7, HNF 12 ,non spécifiques 6

Adénome

10 adénomes, 100% chez la femme
3 résections, pas de complications à 12 mois
5 TH (1 DCD à 5 mois complication septique)
1 fermeture de shunt: pas de modification de taille de adénome
1 surveillance, stable à 4 ans de suivi

Carcinome hépato cellulaire

	Age at Complication (Median, Range)	Sex (Male)	Type 1 CEPS	Shunt Closure
HE: n = 19 (29%)	12 (5-65)	9 (47%)	12 (63%)	4
PaHT: n = 10 (15%)	20 (2 -42)	6 (60%)	6 (60%)	3
HPS: n = 2 (3%)	41 (41-41)	1 (50%)	0	2
HCC: n = 8 (12%)	39 (32-53)	7 (87%)	8 (100%)	0

- Taille médiane 94 mm
- 4 diagnostiqués lors diagnostic du Shunt ; 4 après suivi médian 9 ans
- **7/8 chez Homme 87%**
- **100% type 1**

=> Incidence cumulée de 40% chez homme > 30 ans

Traitement:

- 1 Hémopéritoine : DCD
- 6 hépatectomie: 3 pas de récidive à 36 mois ; 3 récidives dans 44 mois
- 1TH

Incidence cumulée de complications

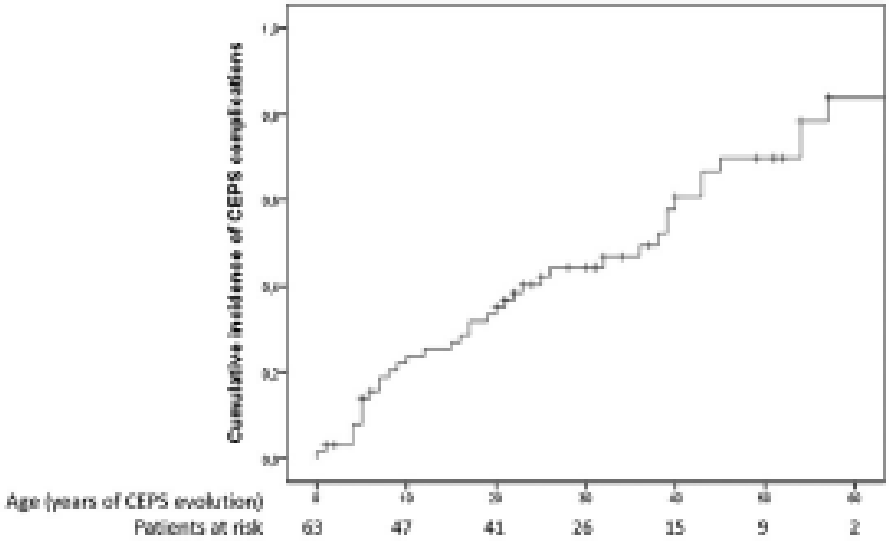


FIG. 2. Cumulative incidence of CEPS complications.

35% à 20 ans
45% à 30 ans
58% à 40 ans

EH, **HTAP (10), SHP (2)** , CHC ou Adénome

Obstruction du shunt , effet

		Type I CEPS		Type II CEPS	
Shunt closure		8		7	
Technique	Surgical	5		6	
	Endovascular	3		1	
Steps	One step	5		4	
	Two steps	3		3	
Indication	PaHT	2	Resolution in 1	1	Resolution
	HPS	0		2	Resolution
	HE	4	Improvement in all	0	
	Adenoma	1	No changes	0	
	Prophylactic	1	No complications	4	No complications
Complications		1		0	

23%

- 2SHP , fermeture=> résolution
- 1 thrombose mésentérique et splénique, Aucune complication d'HTP

Discussion / Conclusions

- Plus large série et long suivi
- >80% âge adulte
- Pathologie sévère avec 68% complications sévères
- **EH :** 1 patient sur 4; pas de facteurs prédictifs; recherche EH minime que chez 2 / 47 asymptomatiques => test
- Nodules hépatiques 40% dans littérature/ ici 65%
- **CHC** dans type 1 exclusivement, chez homme, complication tardive après 30 ans => dépistage / 6 mois
- **HTAP/ SHP :** 80% dyspnée , 11% asymptomatique. Diagnostic à des âges variables => dépistage régulier. Echo cardiaque +/- cathétérisme

conclusion

Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study

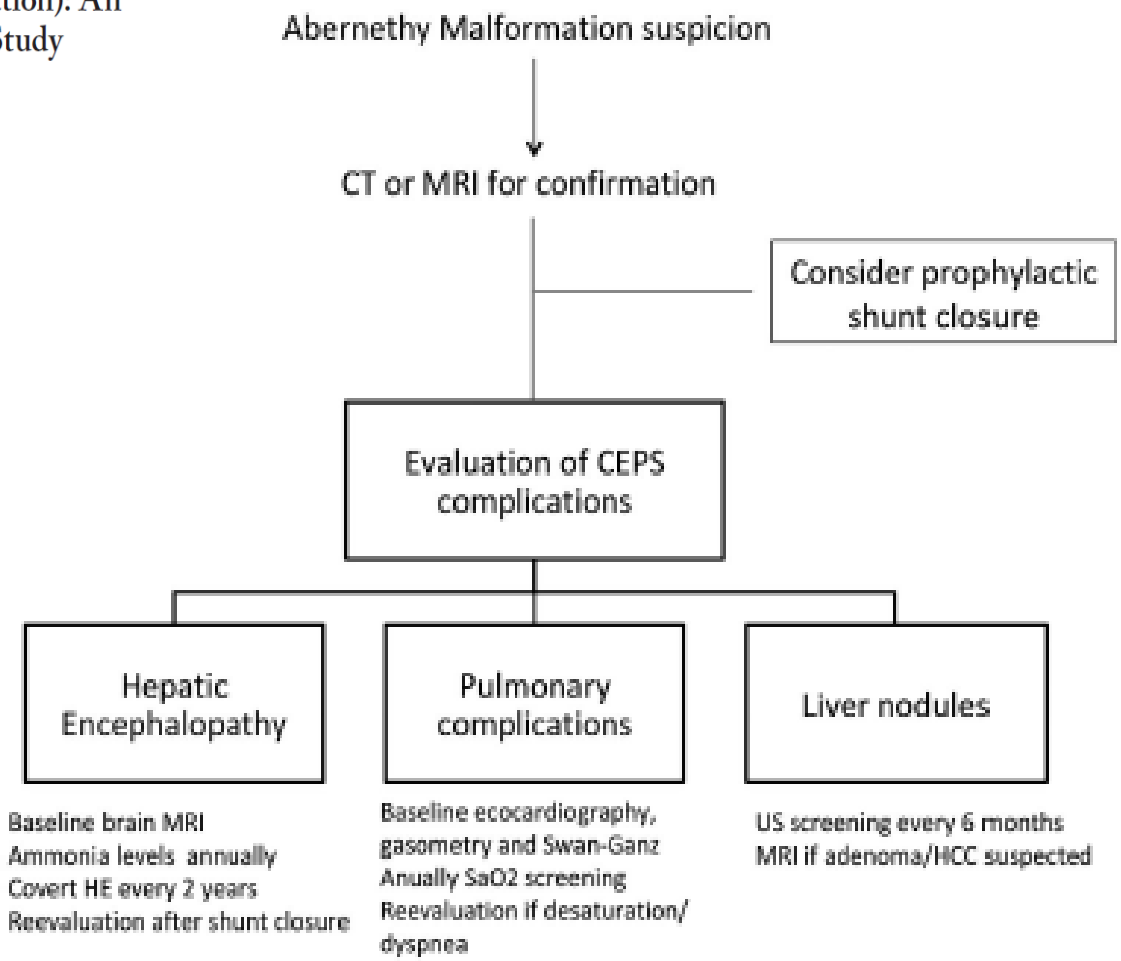


FIG. 3. CEPS management algorithm.

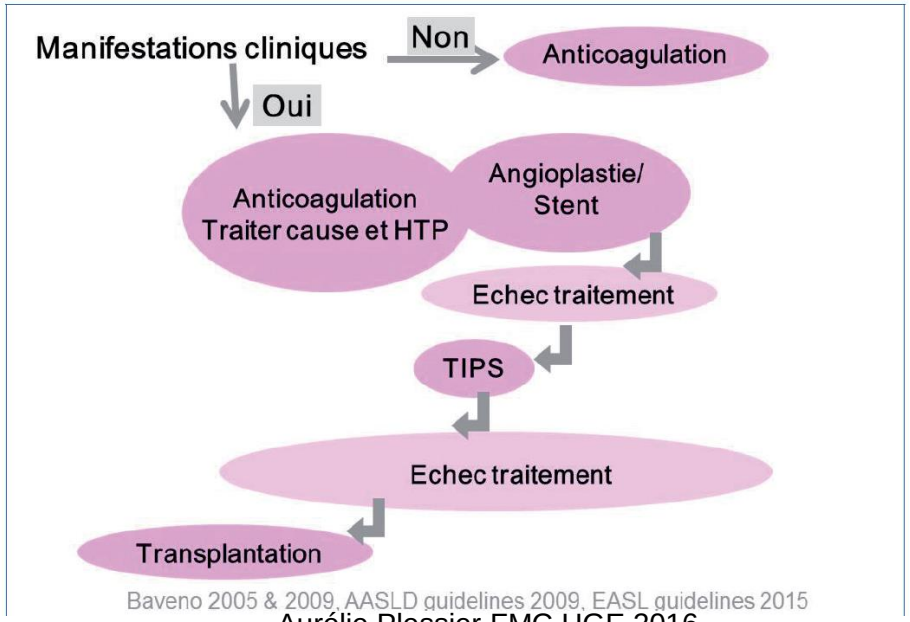
FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALA
DU FOIE DE L'ADULTE ET D

2

Angioplasty with versus without routine stent placement for Budd-Chiari syndrome: a randomised controlled trial

Qiuhe Wang*, Kai Li*, Chuangye He*, Xulong Yuan, Bohan Luo, Xingshun Qi, Wengang Guo, Wei Bai, Tianlei Yu, Jiahao Fan, Zhengyu Wang, Jie Yuan, Xiaomei Li, Ying Zhu, Na Han, Jing Niu, Yong Lv, Lei Liu, Jing Li, Shihao Tang, Shuai Guo, Enxing Wang, Dongdong Xia, Zhexuan Wang, Hongwei Cai, Jianhong Wang, Zhanxin Yin, Jielai Xia, Daiming Fan, Guohong Han

Lancet Gastroenterol Hepatol
2019; 4: 686–97



Aurélie Plessier FMC HGE 2016

Traitement du SBC:

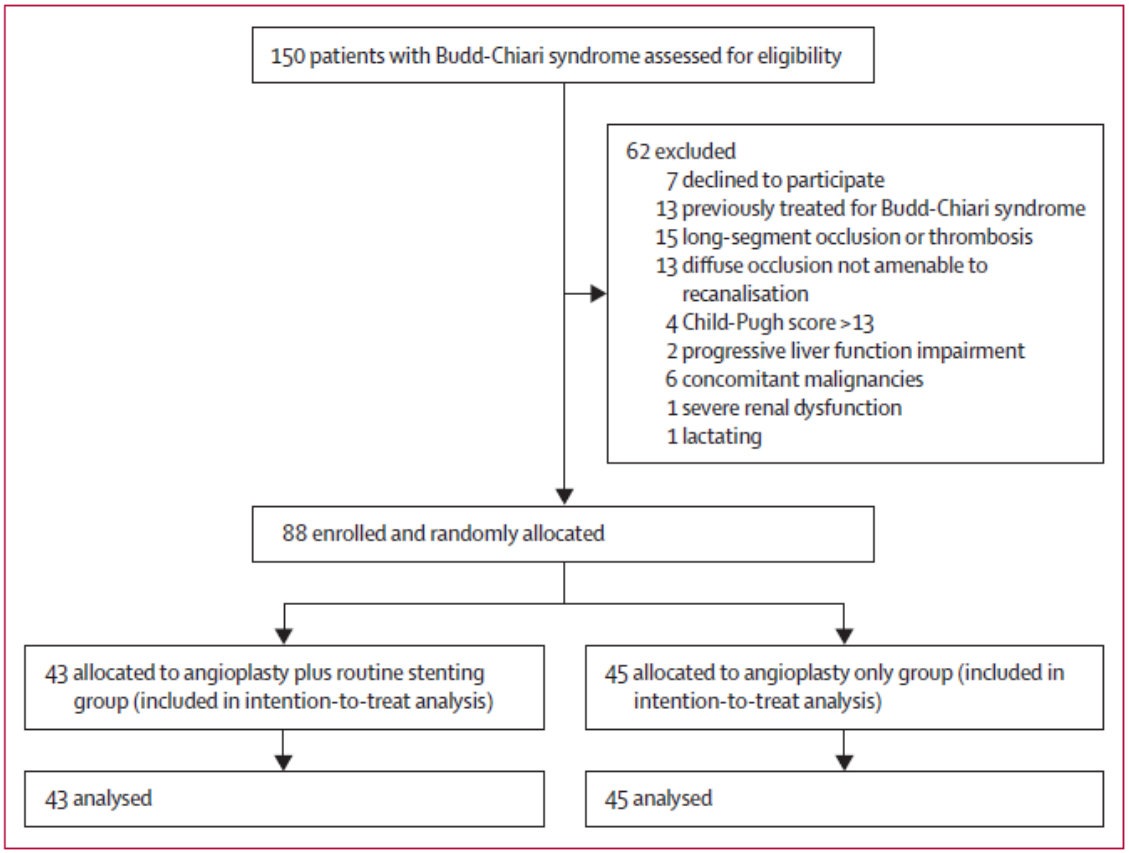
-traitement anticoagulant et de l'étiologie
-recanalisation des sténoses veineuses accessibles par angioplastie +/- stent
-TIPS
-TH

Angioplastie:

Resténose fréquente => 50%, récidive des symptômes et nécessitant traitements invasifs
Pas de facteurs de risque identifiés

Méthodes

Etude randomisée , contrôlée pour évaluer efficacité et sécurité de angioplastie+ stent versus angioplastie seule, chez des patients SBC, non sélectionnés, avec sténose courte ou obstruction ≤ 4 cm, et CHILD< 13



Du 28/07/2014 au 28/09/17

-Randomisation dans les 24h
-Bilan étiologique complet
-HBPM 5à 7j dès diagnostic puis switch pour warfarine

Résultats

	Angioplasty only group (n=45)	Angioplasty plus routine stenting group (n=43)
Sex		
Male	17/45 (38%)	17/43 (40%)
Female	28/45 (62%)	26/43 (60%)
Age, years	44 (34-51)	46 (39-53)
Type of Budd-Chiari syndrome		
Inferior vena cava	20/45 (44%)	20/43 (47%)
Hepatic vein	6/45 (13%)	5/43 (12%)
Combined	19/45 (42%)	18/43 (42%)
Number of obstructed hepatic veins		
1	4/45 (9%)	5/43 (12%)
2	15/45 (33%)	13/43 (30%)
3	21/45 (47%)	23/43 (53%)
Obstruction morphology		
Membranous	29/45 (64%)	33/43 (77%)
Segmental	16/45 (36%)	10/43 (23%)
Disease course, years*	13 (3–20)	20 (7–30)
Variceal bleeding history	2/45 (4%)	3/43 (7%)
High-risk varices	19/45 (42%)	20/43 (47%)
Ascites	20/45 (44%)	14/43 (33%)
Hydrothorax	7/45 (16%)	3/43 (7%)
Hepatic encephalopathy	0/45	1/43 (2%)
Hepatitis B virus infection	1/45 (2%)	1/43 (2%)
History of splenectomy	1/45 (2%)	2/43 (5%)
Concomitant portal vein thrombosis	0/45	2/43 (5%)
Body mass index, kg/m²	22·9 (21·0–24·6)	22·2 (20·0–25·1)
Child-Pugh class		
A	36/45 (80%)	36/43 (84%)
B	9/45 (20%)	7/43 (16%)
C	0/45	0/43
MELD score	9·9 (8·7–12·1)	10·3 (8·7–11·8)
Albumin-bilirubin grade		
1	25/45 (56%)	23/43 (53%)
2	19/45 (42%)	20/43 (47%)
3	1/45 (2%)	0/43
Symptoms		
Lower limb oedema	20/45 (44%)	18/43 (42%)
Lower limb pigmentation	16/45 (36%)	13/43 (30%)
Lower limb varices	10/45 (22%)	9/43 (21%)
Lower limb ulcer	4/45 (9%)	2/43 (5%)
Abdominal distension	12/45 (27%)	12/43 (28%)
Abdominal varices	11/45 (24%)	11/43 (26%)
Abdominal pain	0/45	1/43 (2%)
Others	11/45 (24%)	7/43 (16%)

(Table 1 continues in next column)

- 88% type VCI ou combiné
- Suivi médian 27 mois.

- 22 resténoses chez 18 (40%) patients dans grp angio seule vs 1 (2%) dans grp avec stent (p< 0.0001)

- Pas de différence de complications lors de la procédure entre les 2 groupes

- 18 resténoses: =>stent (11) angio seule (7, dont un TIPS suite resténose)

	Angioplasty only group (n=45)	Angioplasty plus routine stenting group (n=43)	p value
Follow-up, months	23 (12–41)	32 (24–42)	0·033
Restenosis*	18 (40%)	1 (2%)	<0·0001
One occurrence	15 (33%)	1 (2%)	--
Two or more occurrences	3 (7%)	0	--
Symptom recurrence*	22 (49%)	5 (12%)	0·0002
One recurrence	14 (31%)	3 (7%)	--
Two or more recurrences	8 (18%)	2 (5%)	--
Recurrence of Budd-Chiari syndrome-related symptoms	18 (40%)	5 (12%)	0·0033
Recurrence of portal hypertension complications	13 (29%)	4 (9%)	0·030
Variceal rebleeding	0	2 (5%)	0·236
Ascites recurrence	10 (22%)	3 (7%)	0·039
Mild	8 (18%)	1 (2%)	--
Moderate	1 (2%)	2 (5%)	--
Severe	1 (2%)	0	--
Hepatic encephalopathy	1 (2%)	0	1·000
Death	1 (2%)	2 (5%)	0·612
Due to liver failure	1 (2%)	1 (2%)	--
Due to intracranial haemorrhage	0	1 (2%)	--
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)	2 (5%)	0·612
Anticoagulation-related adverse events	5 (11%)	5 (12%)	0·736
Major bleeding	1 (2%)	1 (2%)	--
Minor bleeding	3 (7%)	4 (9%)	--
Other adverse events	1 (2%)	0	--
Procedure-related complications	0	1 (2%)	0·489
Hepatic artery pseudo aneurysm	0	0	--
Myocardial puncture	0	0	--
Hepatic capsule perforation	0	0	--
Inferior vena cava rupture	0	0	--
Pulmonary embolism	0	0	--
Puncture site haematoma	0	1 (2%)	--
Stent fracture	NA	0	--
Stent migration	NA	0	--
Re-hospitalisations			
Number	1 (1–2)	1 (0–1)	0·0004
Duration, days	12 (9–17)	9 (7–12)	0·0044

Data are n (%) or median (IQR). *Data are number of patients in whom event occurred.

Table 2: **Outcome measurements and events during follow-up**

Résultats

	Univariate analysis*		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Risk of restenosis				
Treatment group				
Angioplasty only	1·00 (ref)	..	1·00 (ref)	..
Angioplasty plus routine stenting	0·05 (0·01–0·35)	0·0028	0·04 (0·01–0·31)	0·0020
Obstruction site				
Inferior vena cava	1·00 (ref)	..	..	..
Hepatic vein	1·03 (0·21–4·96)	0·971	..	..
Combined	1·58 (0·59–4·25)	0·367	..	..
Obstruction morphology				
Membranous	1·00 (ref)	..	..	..
Segmental	3·14 (1·27–7·73)	0·013	..	..
Child-Pugh score (per point increase)	1·15 (0·77–1·70)	0·493	..	..
Age (per year increase)	1·04 (1·00–1·09)	0·026	..	..
Creatinine concentration (per µmol/L increase)	1·03 (1·00–1·06)	0·061	..	..
Systemic aetiological factors				
Absent	1·00 (ref)	..	..	..
Present	5·70 (0·76–43·05)	0·091	..	..

En analyse multivariée: seul le type de traitement était un facteur prédictif indépendant de resténose (p= 0.002)

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

- Proportion de patients sans resténose à 1 an et 3 ans significativement différente (p=0.0011 et p<0.0001) :
  100% et 96% gpe stent vs
  75.6 % et 60.4% gpe angio seule

- Stent =>Diminution du risque absolue de resténose à 3 ans de 35.6%

- Survie sans récidive de symptômes à 1an et 3 ans: 95.3% , 89,1% gpe stent vs 66.7% et 40.5% gpe angio seule.

- Pas de différence de survie entre les 2 groupes

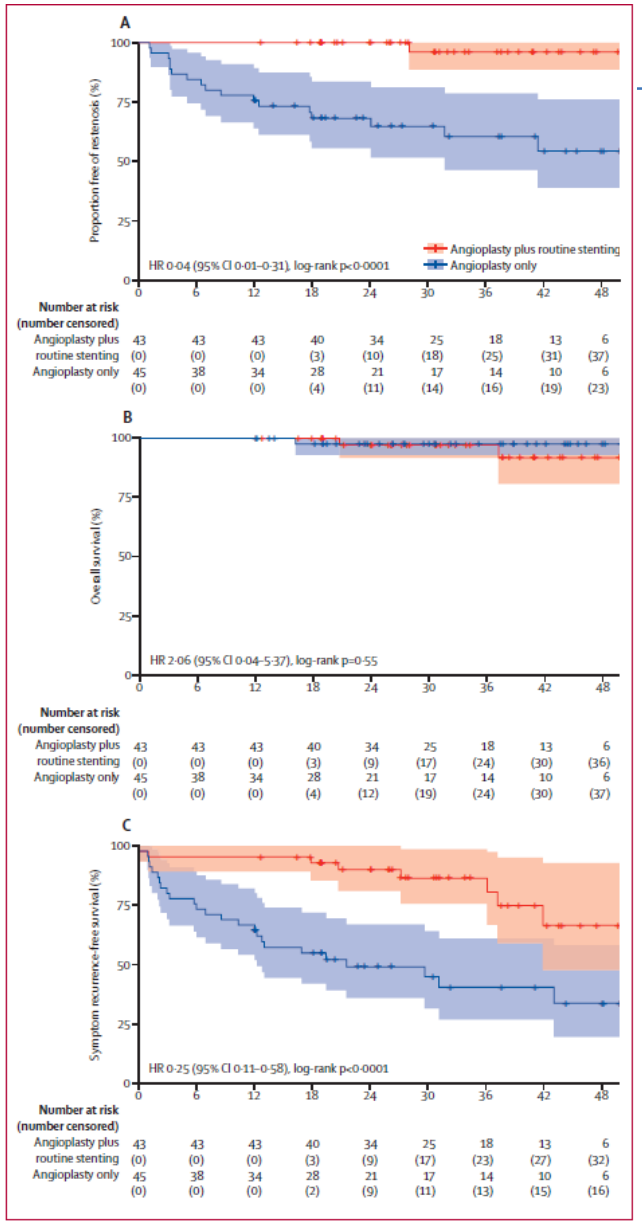
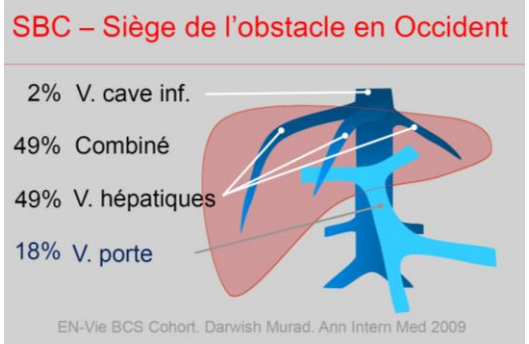


Figure 2: Kaplan-Meier curves for proportion of patients free of restenosis (A), overall survival (B), and symptom recurrence-free survival (C)

Discussion

- 1ére étude contrôlée interventionnelle dans SBC, réduction incidence de resténose et récurrence des symptômes dans groupe stent

- Etude Chinoise …différence sur le type obstruction avec patients Européens.
- En Chine 65% requièrent une angioplastie, 15% en Europe



- La fréquence de récidive de sténose entre obstruction VSH et VCI est méconnue

- Différence d'étiologie entre Asie et Europe, notamment en Chine <10% SMP . Impact du SMP sur stent?

- Durée évolution longue avant diagnostic …sélection patients?

- Résultats difficilement transposable mais patient sélectionné:
  - sténose courte, surtout de la VCI, sans SMP => Angioplastie + stent

Editorial Audrey Payancé

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

	Angioplasty only group (n=45)	Angioplasty plus routine stenting group (n=43)
(Continued from previous column)		
Aetiological factors		
Local		
Abdominal surgery	1/45 (2%)	0/43
Abdominal trauma	1/45 (2%)	3/43 (7%)
Hormonal		
Pregnancy	0/45	1/43 (2%)
Oral contraceptive use	0/45	1/43 (2%)
Inherited thrombophilia†		
Factor V Leiden mutation	0/43	0/41
Prothrombin 20210G→A mutation	0/43	0/41
Protein C deficiency	2/44 (5%)	3/43 (7%)
Protein S deficiency	9/44 (20%)	8/43 (19%)
Antithrombin deficiency	0/45	4/43 (9%)
Personal or familial history of deep vein thrombosis	2/44 (5%)	1/43 (2%)
Personal or familial history of splanchnic vein thrombosis	0/44	0/43
Acquired thrombophilia†		
Hyperhomocysteinaemia	22/45 (49%)	24/42 (57%)
Antiphospholipid syndrome	4/45 (9%)	6/42 (14%)
Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	0/44	0/43
Behçet's disease	0/45	0/43
Myeloproliferative neoplasms†		
Polycythaemia vera	0/44	1/43 (2%)
Essential thrombocythemia	0/44	0/43
Idiopathic myelofibrosis	0/44	0/43
Unclassified	3/44 (7%)	0/43
JAK2 Val617Phe mutation	0/44	1/43 (2%)
CALR mutation	3/39 (8%)	0/38
Number of aetiological factors†		
None	9/37 (24%)	10/42 (24%)
Single	17/37 (46%)	19/42 (45%)
Multiple	11/37 (30%)	13/42 (31%)
Pre-procedure venous pressure, mm Hg	19·9 (0·8)	18·3 (0·8)

Data are n/N (%), median (IQR), or mean (SD). MELD=model for end-stage liver disease. *Time between appearance of first symptoms and confirmation of Budd-Chiari syndrome. †Some aetiological investigations were not done in all patients (percentages are calculated on the number of patients who underwent this investigation).

Table 1: **Baseline information**