



THROMBOSE PORTE NON TUMORALE ET CIRRHOSE

Antoine DEBOURDEAU

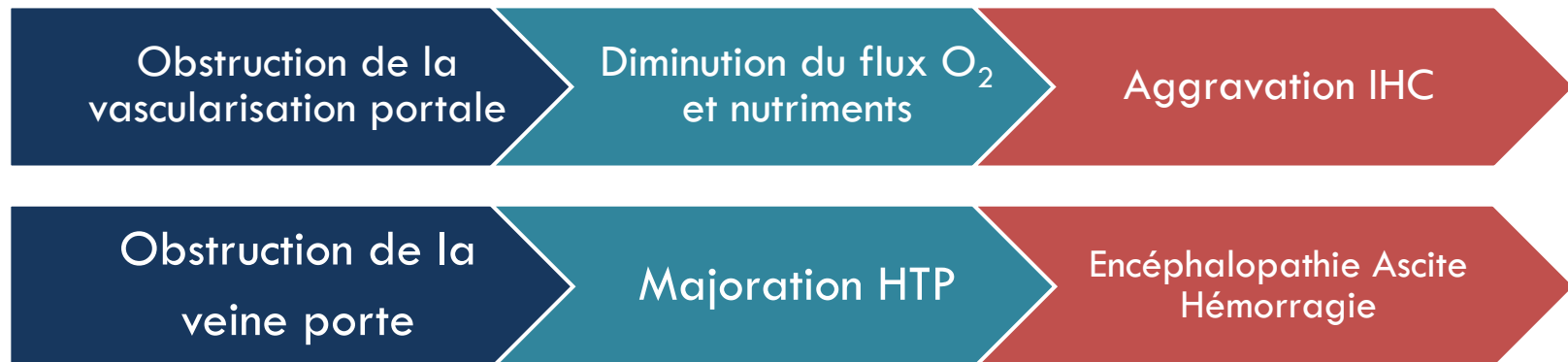
Cause ou conséquence de l'avancée de la maladie ?

INTRODUCTION

2

- Thrombose porte (=TP) : formation d'un thrombus cruorique dans le tronc porte ou ses branche.
 - ▣ Prévalence de 11%¹
 - ▣ Incidence de 4,60% - 8,20% - 10,70% (à 1-3-5ans)²

- Considéré jusqu'à présent comme une complication de cirrhose
 - ▣ Liens physiopathologiques classiquement admis :
 - Aggravation de l'hypertension portale
 - Aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire



¹Amitrano et al. J Hepatol. 2004

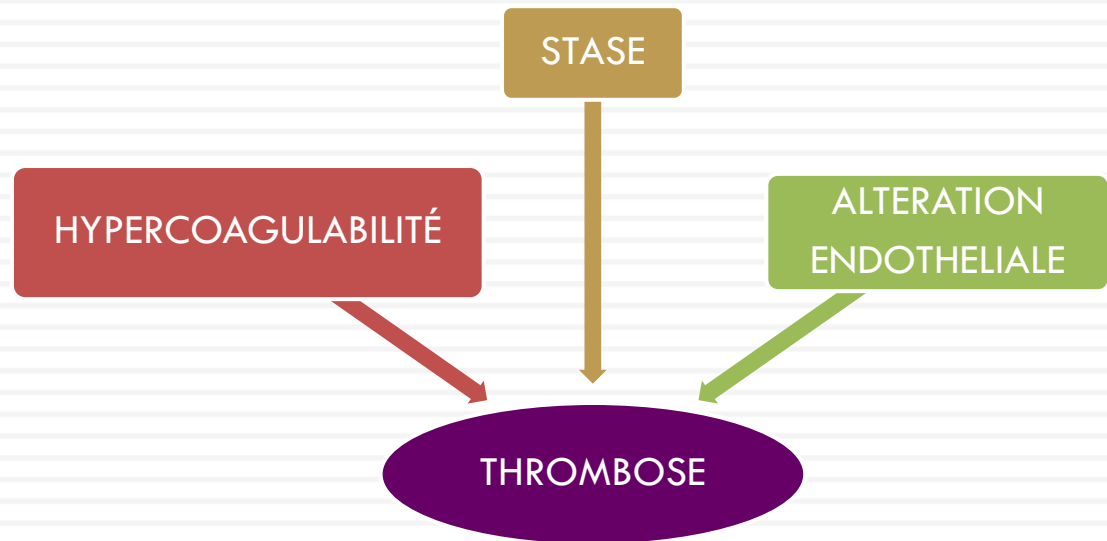
²Nery et al. Hepatol.2015

3

Facteurs de Risque de Thrombose Porte



Rudolf Virchow



HÉMOSTASE ET TP = ABSENCE DE FACTEUR PRÉDICTIF

4

- Cirrhose = baisse commune des facteurs pro et anti-coagulants,
 - ▣ Équilibre vers un état d'hypercoagulabilité¹⁻².
- L'apparition d'une thrombose porte ne peut pas s'expliquer par l'apparition d'un facteur pro-coagulant particulier.
- Résultats contradictoires selon les séries. Beaucoup de candidats, peu d'élus

Études des facteurs de coagulation comme facteur de risque de TP selon les séries

ETUDES	Pr C	Pr S	AT III	Facteur V Leyden	Facteur II	Temps prothrombine activée	Complexe Thrombine Antithrombine	D-Dimères	SAPL	TP	Plaquettes
<i>Maruyama et al. Am J Gastroenterol 2013</i>	NS	NS	NS	-	-	NS	-	-	-	-	NS
<i>Nery et al. Hepatology 2015</i>	-	-	-	NS	NS	-	-	-	-	0,81	NS
<i>Zocco et al. J Hepatol 2009</i>	oui	NS	oui	NS	NS	NS	-	oui	NS	-	oui
<i>Mangia et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005</i>	-	-	-	NS	NS	-	-	-	-	NS	NS
<i>Amitrano et al. J Hepatol 2004</i>	-	-	-	NS	OR 5,95	-	-	-	NS	-	-
<i>Francoz et al. Gut 2005</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NS	oui
<i>Kalambokis et al. J Hepatol Res 2015</i>	NS	NS	RR:0,96	-	-	NS	1,2	NS	-	NS	-

¹Ng et al. J Thromb Haemost. 2015

²Tripodi et al. J.Thromb Haemost. 2011

HYPERTENSION PORTALE = FACTEUR DE RISQUE DE TP

5

- Triade de Virchow = Hypercoagulabilité + Stase veineuse + Altération endothéliale.
- Intensité de l'hypertension portale = Facteur de risque le plus puissant de thrombose porte.
 - ▣ HTP → Collatéralité porto-systémique → Diminution du flux porte → Thrombose

Études des marqueurs d'HTP comme facteur de risque de TP selon les séries

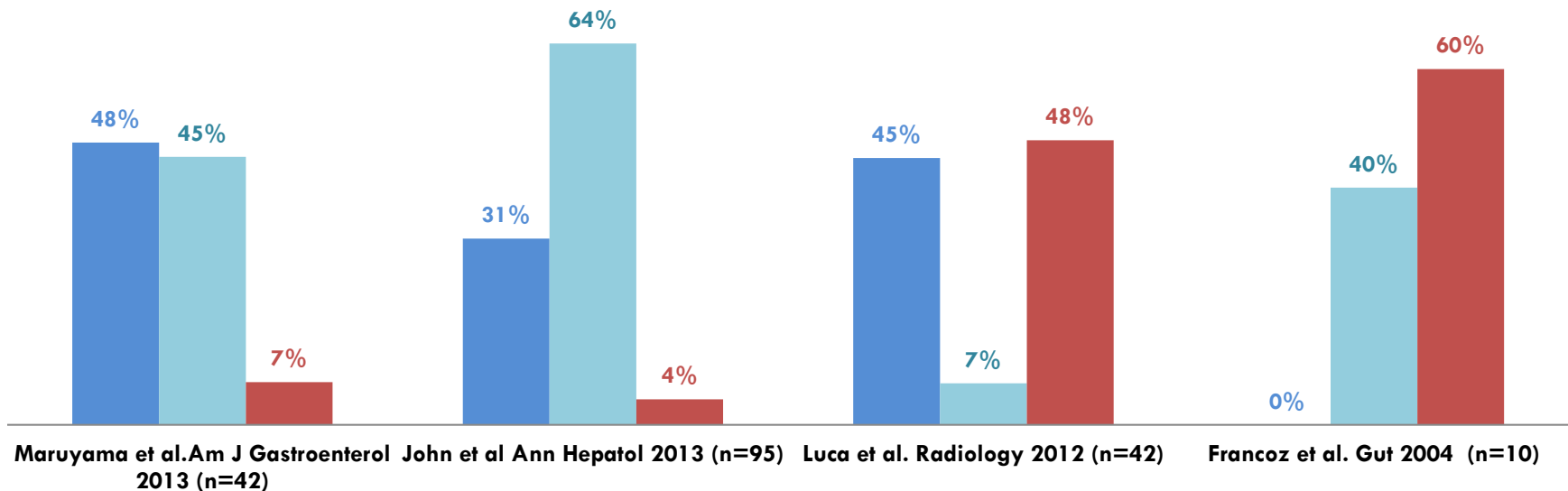
ETUDES	Plaquettes	VO > stade II	Insertion BB-	Flux porte	Sclérothérapie	Flux Veines collatérales
<i>Maruyama et al. Am J Gastroenterol 2013</i>	NS	-	-	-	-	>10cm/s
<i>Nery et al. Hepatology 2015</i>	NS	RR 1,78	RR 1,67	NS	-	NS
<i>Zocco et al. J Hepatol 2009</i>	oui	NS	-	< 15 cm/s	-	-
<i>Mangia et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005</i>	NS	Points rouges	-	-	oui	-
<i>Amitrano et al. J Hepatol 2004</i>	-	-	-	-	OR 2,1	-
<i>Francoz et al. Gut 2005</i>	oui	ATCD sgt	-	-	NS	-

SANS TRAITEMENT, LA THROMBOSE PORTE NE S'AGGRAVE PAS DANS 80% DES CAS

- Amélioration spontanée dans près de 37% des cas.
- Dans 80% des cas, absence d'aggravation sans traitement.
- Au bout de 6 mois, 70% disparaissent spontanément¹, puis 20% réapparaît à 6 mois.

ÉVOLUTION DU THROMBUS PORTE SANS TRAITEMENT

■ Amélioration ■ Stable ■ Extension



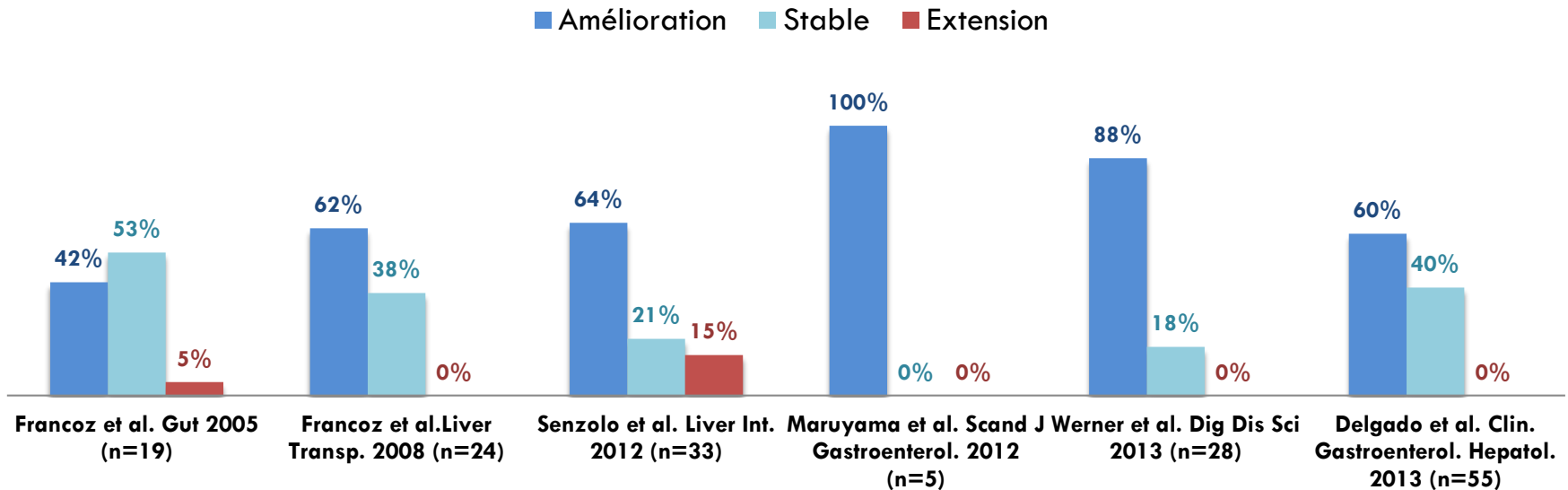
¹Nery et al. Hepatology 2015

ANTICOAGULATION = RÉSULTATS MITIGÉS

7

- Objectif de l'anticoagulation = Limiter l'état d'hypercoagulabilité
- Limite le risque d'extension du thrombus (4%) mais ne le supprime pas.
- Résultats aléatoires:
 - ▣ 2/3 des cas améliorés
 - ▣ 1/3 des cas stables
- Réduire l'hypercoagulabilité = solution peu satisfaisante
 - ▣ 1/3 d'échec de recanalisation

ÉVOLUTION DU THROMBUS PORTE SOUS ANTICOAGULATION



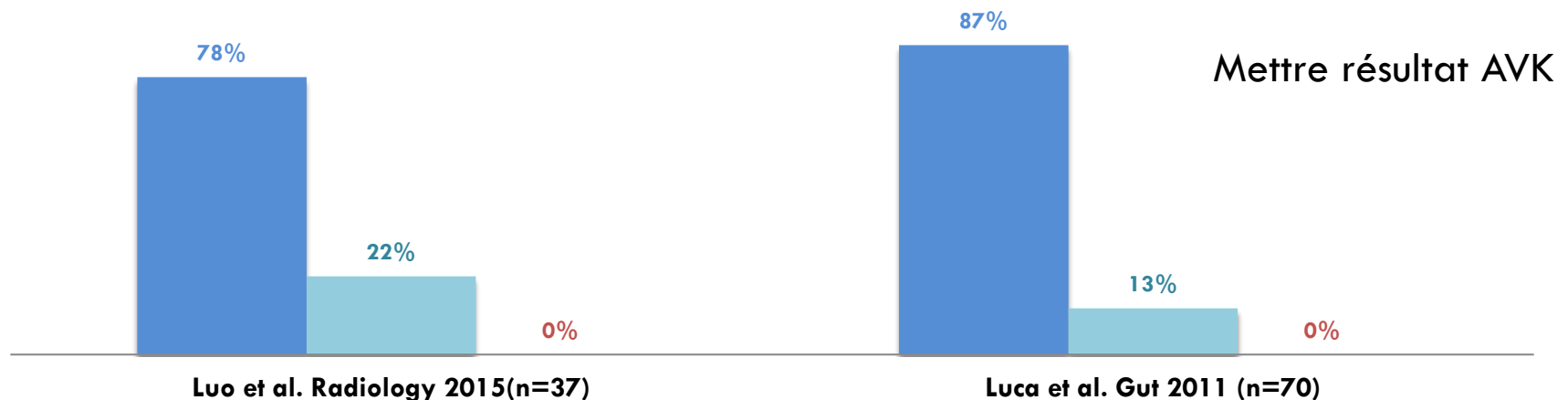
LE TIPS A LES MEILLEURS TAUX DE RECANALISATION PORTE.

8

- 2 études, 107 patients.
- TIPS posé dans le cadre de ses indications (ascite / hémorragie)
- Absence d'extension du thrombus après pose de TIPS - Recanalisation dans 90% des cas.
- Luo et al = Randomisée contrôlée VS Anticoagulation
 - TIPS > Anticoagulation (

ÉVOLUTION DU THROMBUS PORTE APRÈS POSE DE TIPS

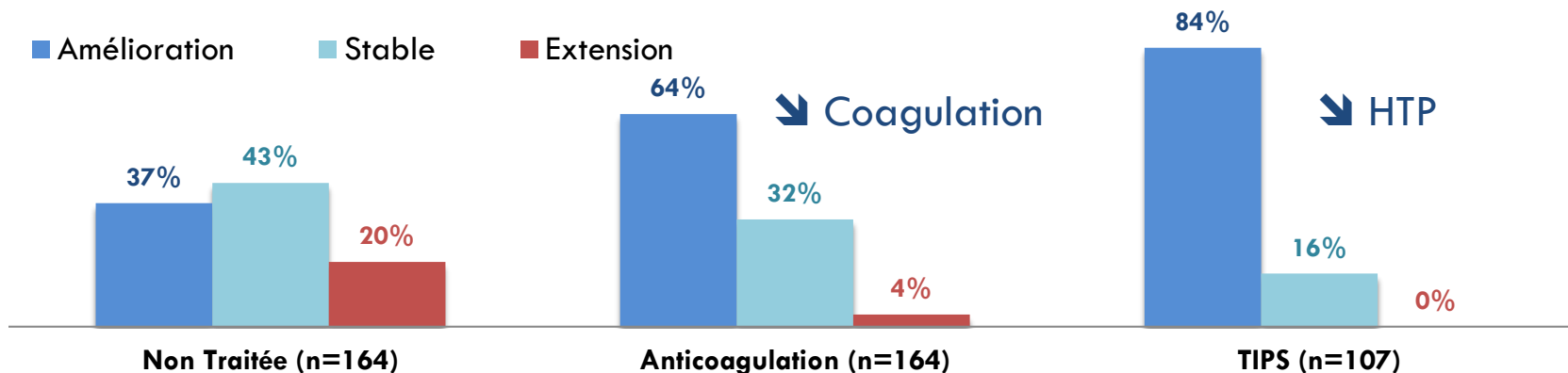
■ Amélioration ■ Stable ■ Extension



SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

9

- TIPS > Anticoagulation pour recanalisation veine porte¹
- Diminution HTP > Diminution hypercoagulabilité
 - ▣ La suppression de l'HTP supprime la thrombose porte.
→ HTP = Facteur de Risque de Thrombose porte majeur
- La thrombose porte paraît être une conséquence de l'hypertension portale.
- **Attention : recanaliser la veine porte n'a jamais montré un bénéfice sur la survie.**



SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ÉVOLUTION DU THROMBUS PORTE SELON LE TRAITEMENT
(cumul des effectifs*)

*Cumul des études précédemment citées

¹Luo et al. Radiology 2015



10

IMPACT DE LA THROMBOSE PORTE SUR L'HISTOIRE DE LA MALADIE

Simple association ou relation de causalité ?

IL Y A UNE ASSOCIATION ENTRE THROMBOSE PORTE ET GRAVITÉ DE LA CIRRHOSE.

11

- Thrombose porte (TP) = maladie plus avancée.
 - ▣ + de varices œsophagiennes, d'antécédents hémorragiques.
 - ▣ + d'ascite
 - ▣ Score de MELD et Child-Pugh plus élevés

Facteurs pronostiques péjoratifs retrouvés chez les cirrhotiques avec thrombose porte
Comparés aux patients cirrhotiques contrôles

MELD	Child Pugh	VO et hémorragies	Thrombopénie	Ascite
<ul style="list-style-type: none">• Mangia²	<ul style="list-style-type: none">• Englesbe⁴• Nery⁶• Berry⁷	<ul style="list-style-type: none">• Francoz¹	<ul style="list-style-type: none">• Francoz¹• Zocco³	<ul style="list-style-type: none">• Francoz¹• Maruyama⁵

¹Francoz et al. Gut 2005

²Mangia et al. Eur J Gastroenterol 2005

³Zocco et al. J Hepatol 2009

⁴Englesbe et al. Liver Transpl 2010

⁵Maruyama et al. Am J Gastroenterol 2013

⁶Nery et al. Hepatol 2015

⁷Berry et al CGH 2015

L'IMPACT DE LA THROMBOSE PORTE SUR LA CIRRHOSE EST LIMITÉ

12

□ **Etude THROMBOCIR¹ :**

- ▣ 1243 cirrhotiques child A et B
- ▣ Patients non anticoagulés
- ▣ **La thrombose porte n'est pas à l'origine de l'aggravation de la cirrhose¹**
 - Décompensation : HR=1,32 (0,68-2,55) p= 0,41
 - Progression de la maladie : HR=1,37 (0,62-3,03)

□ **Berry et al.²**

- ▣ 66.000 patients cirrhotiques
- ▣ Cohorte du registre de transplantation hépatique des USA
- ▣ **La mortalité est diminuée chez les patients avec thrombose porte (n=2207)**
 - HR = 0,88 (0,81-0,96)
- **La thrombose porte n'aggrave pas la cirrhose et ne modifie pas le pronostic des patients cirrhotiques**
- Juste un épiphénomène ?

¹Nery et al. Hepatology 2015

²Berry et al. CGH 2015

HYPERCOAGULABILITÉ & CIRRHOSE

Pistes d'avenir

Si la thrombose porte est principalement déterminée par l'HTP et qu'elle influe peu sur le pronostic, faut-il alors se désintéresser de l'hypercoagulabilité chez le cirrhotique ?

L'HYPERCOAGULABILITÉ, VRAI FACTEUR DE RISQUE DE DÉCOMPENSATION ?

□ L'anticoagulation préventive de cirrhotiques Child B-C permet de prévenir les décompensation¹.

- Etude contrôlée randomisée. 70 patients (34 HBPM lovenox 0,4x1/j Versus 36 Ø)

	Thrombose porte	Décompensation
HBPM	0/34	4/34
Ø	6/36	21/36
p	=0,001	<0,0001

- Prévention décompensation >>> Prévention thrombose porte.
- Mécanisme commun décompensation-thrombose traité par HBPM → Hypercoagulabilité ?

□ Les états prothrombotiques aggravent la fibrose hépatique².

- Microthrombi et ischémie tissulaire → Fibrose
- Activation cellules étoilés hépatiques → Fibrose

□ Le taux des marqueurs de génération de thrombine est prédictif de l'évolution de la cirrhose³.

- Augmentation significative du RR d'ascite, Hémorragie par HTP, Thrombose porte.
- Diminution de la survie significative si augmentation des complexes thrombine-antithrombine.

¹Villa et al. Gastroenterology 2012

²Anstee et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011

³Kalambokis et al. Hepatol Res 2015

EN CONCLUSION

15

Take Home message

- TP = \emptyset d'influence pronostique
- TP = conséquence HTP
- TP \neq Cause HTP
- État pro-coagulant = ➔ fibrogénèse hépatique
 - Cible thérapeutique potentielle (HBPM préventive¹)
 - Prédiction de l'histoire de la maladie (Marqueurs de génération de Thrombine)²

Synthèse

