

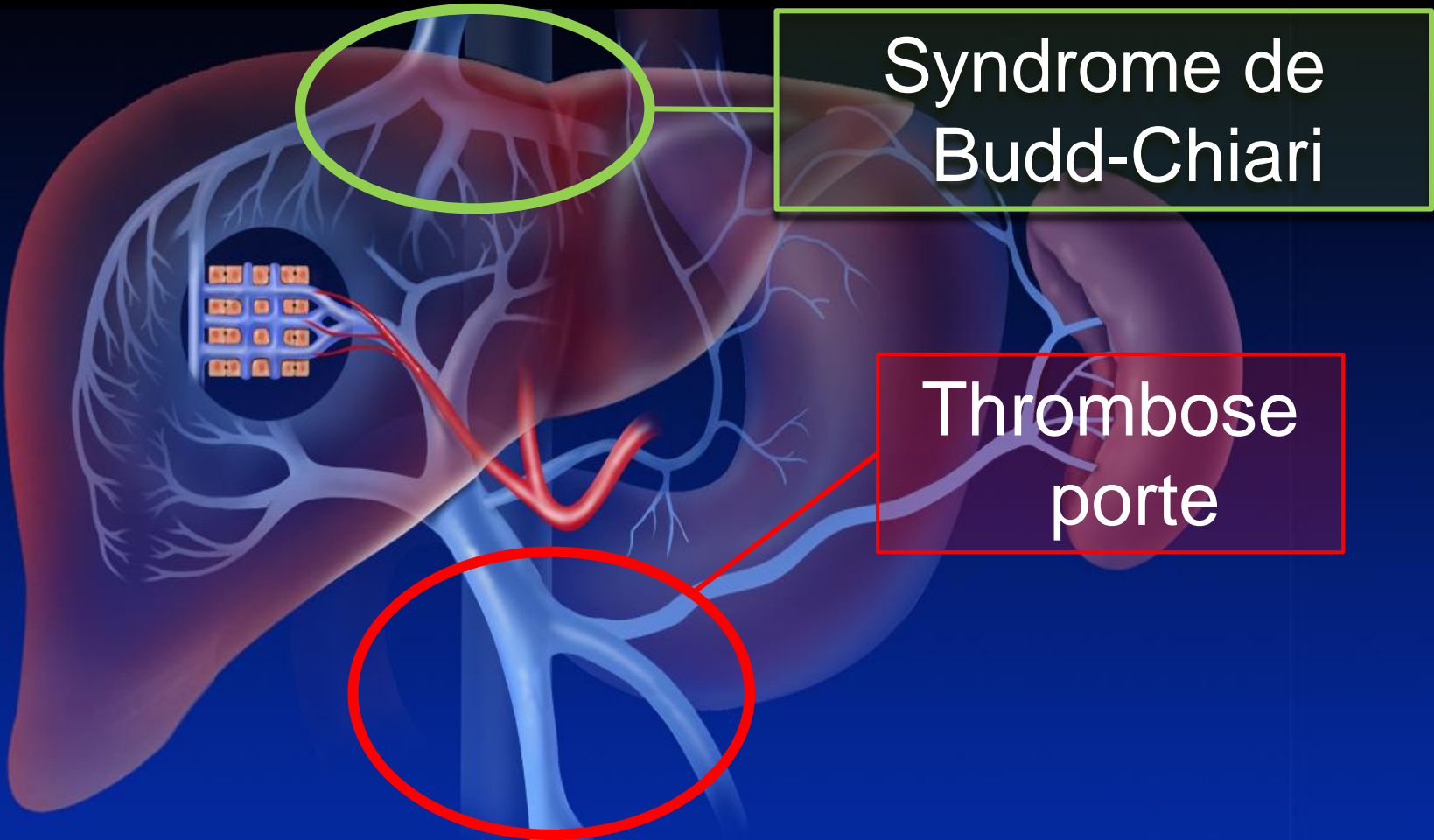


Thromboses du système porte

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Paris
Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France
pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr

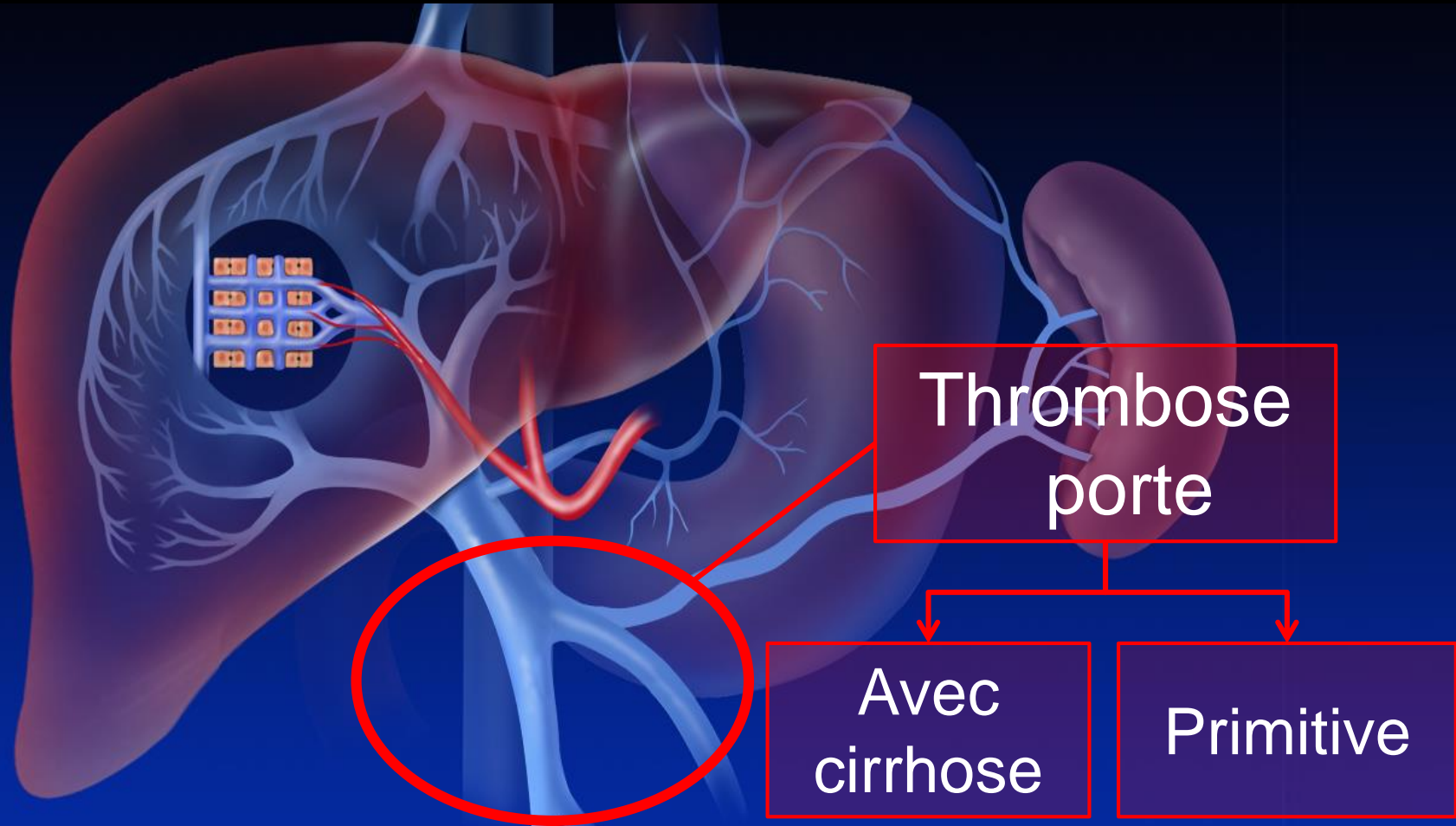
Maladies vasculaires du foie



Syndrome de
Budd-Chiari

Thrombose
porte

Maladies vasculaires du foie



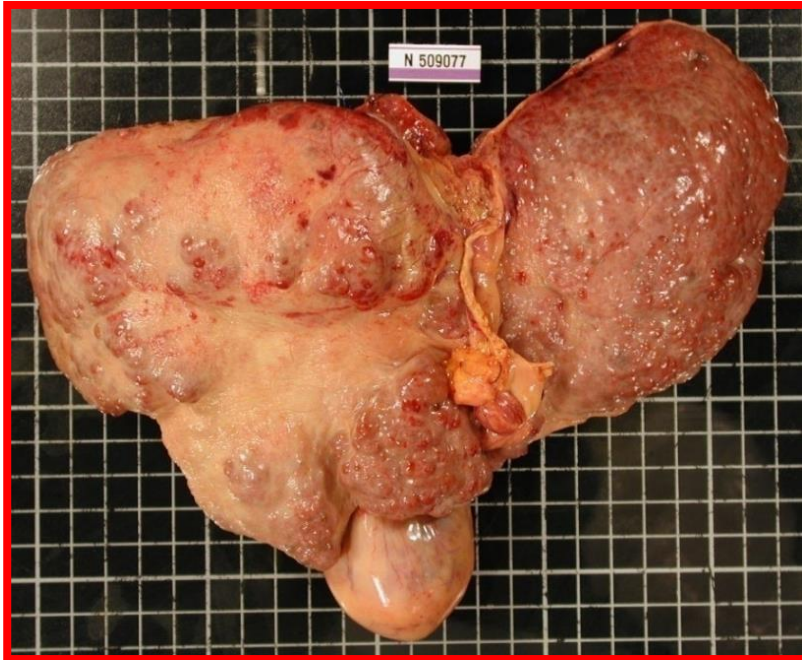
Y a t'il une cirrhose ?



Hypertension portale + insuffisance hépatique
+ cause potentielle de cirrhose

Y a t'il une cirrhose ?

Hypertension portale
+ contours bosselés du foie



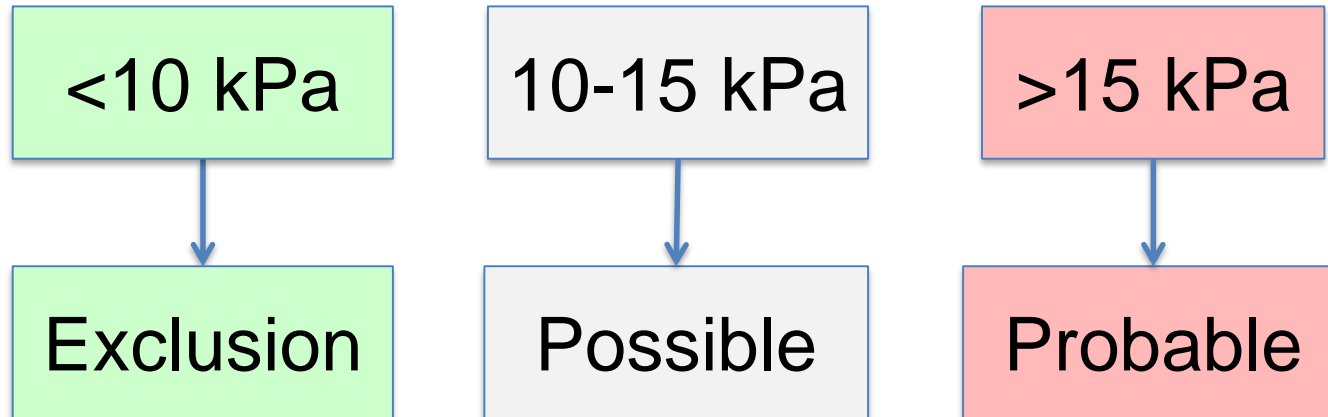
Elasticité hépatique
Fibroscan®



Y a t'il une cirrhose ?

Elasticité hépatique
Fibroscan®

Dépistage : Fibroscan foie x 2



Quand faire une biopsie ?

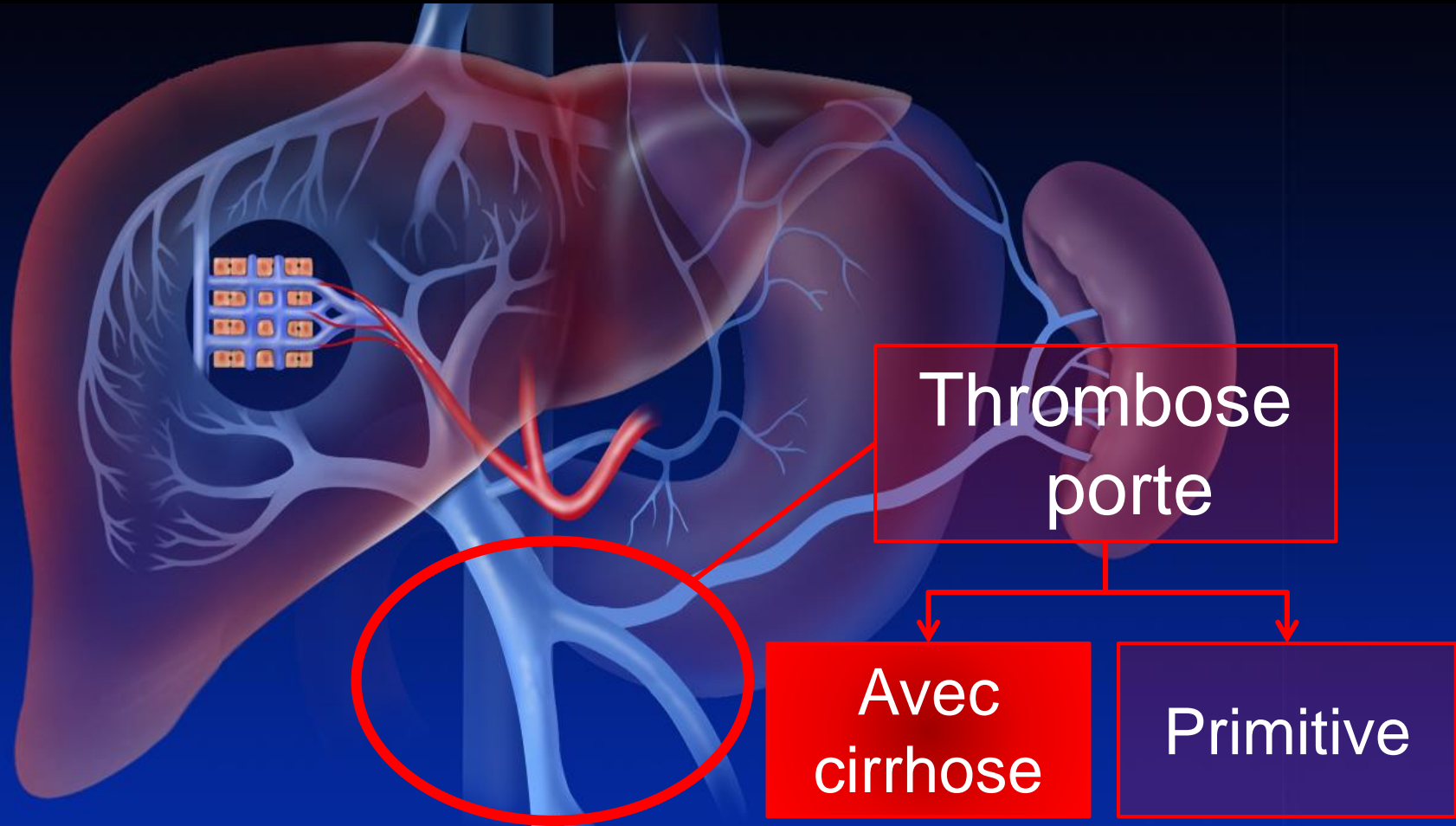
	Features suggesting a normal liver	Features suggesting PSVD	Features suggesting cirrhosis
Clinical features	No risk factor for cirrhosis Presence of systemic or local risk factor for thrombosis	No risk factor for cirrhosis Extrahepatic condition associated with PSVD	At least one cause for cirrhosis
CT scan	Smooth liver surface Normal segment IV	Smooth liver surface Normal or enlarged segment IV	Nodular liver surface Segment IV atrophy
Liver stiffness measurement	< 7 kPa	< 20 kPa (typically 7 to 14 kPa)	> 20 kPa

Liver biopsy not necessary

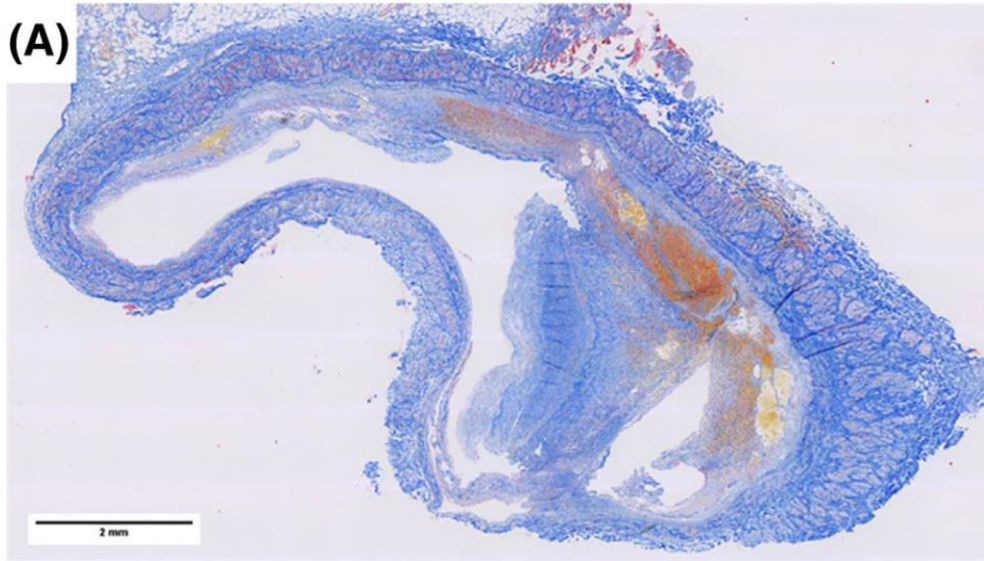
Consider liver biopsy

Liver biopsy not necessary

Maladies vasculaires du foie

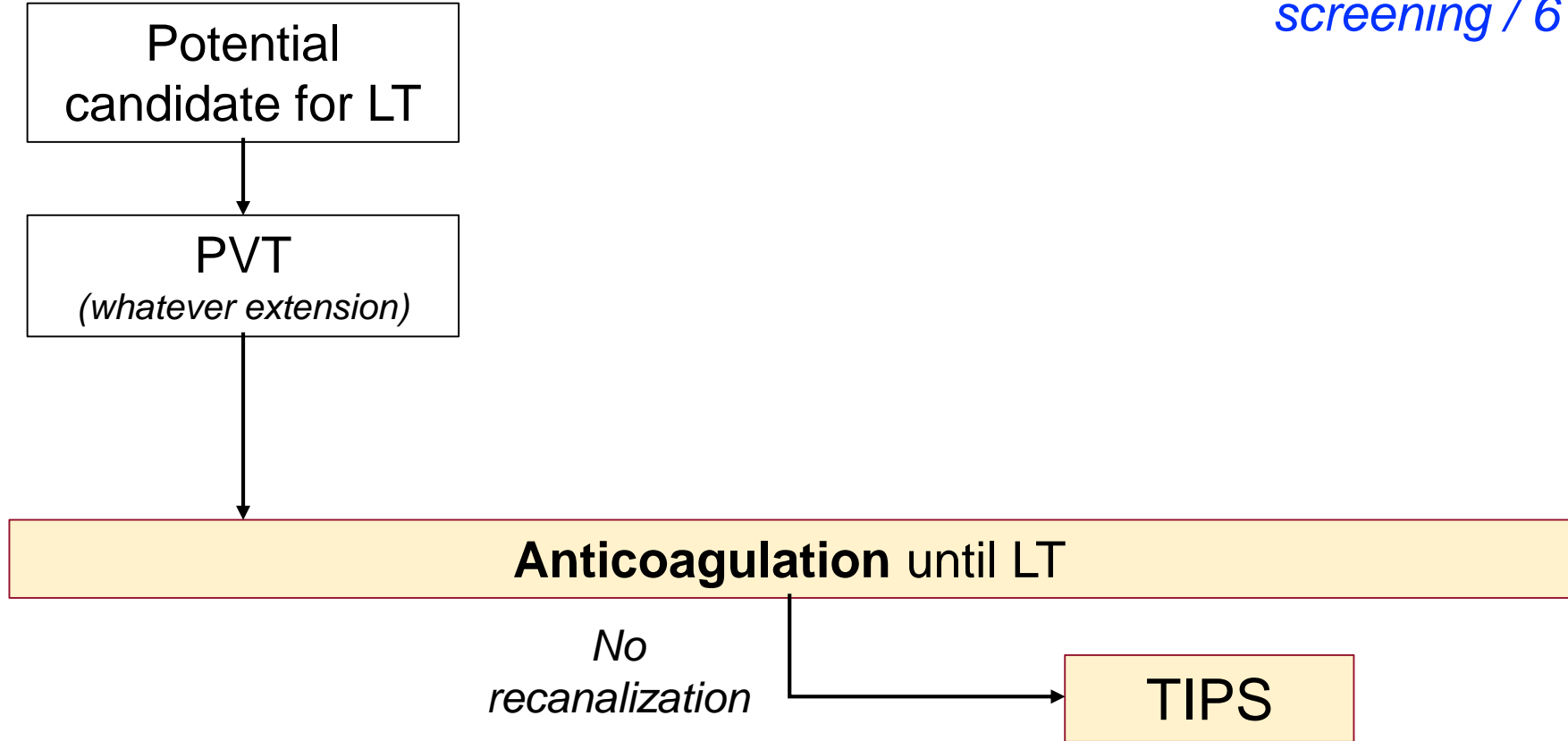


« Thrombose porte » sur cirrhose



Current indications for anticoagulants in cirrhosis

screening / 6 mo

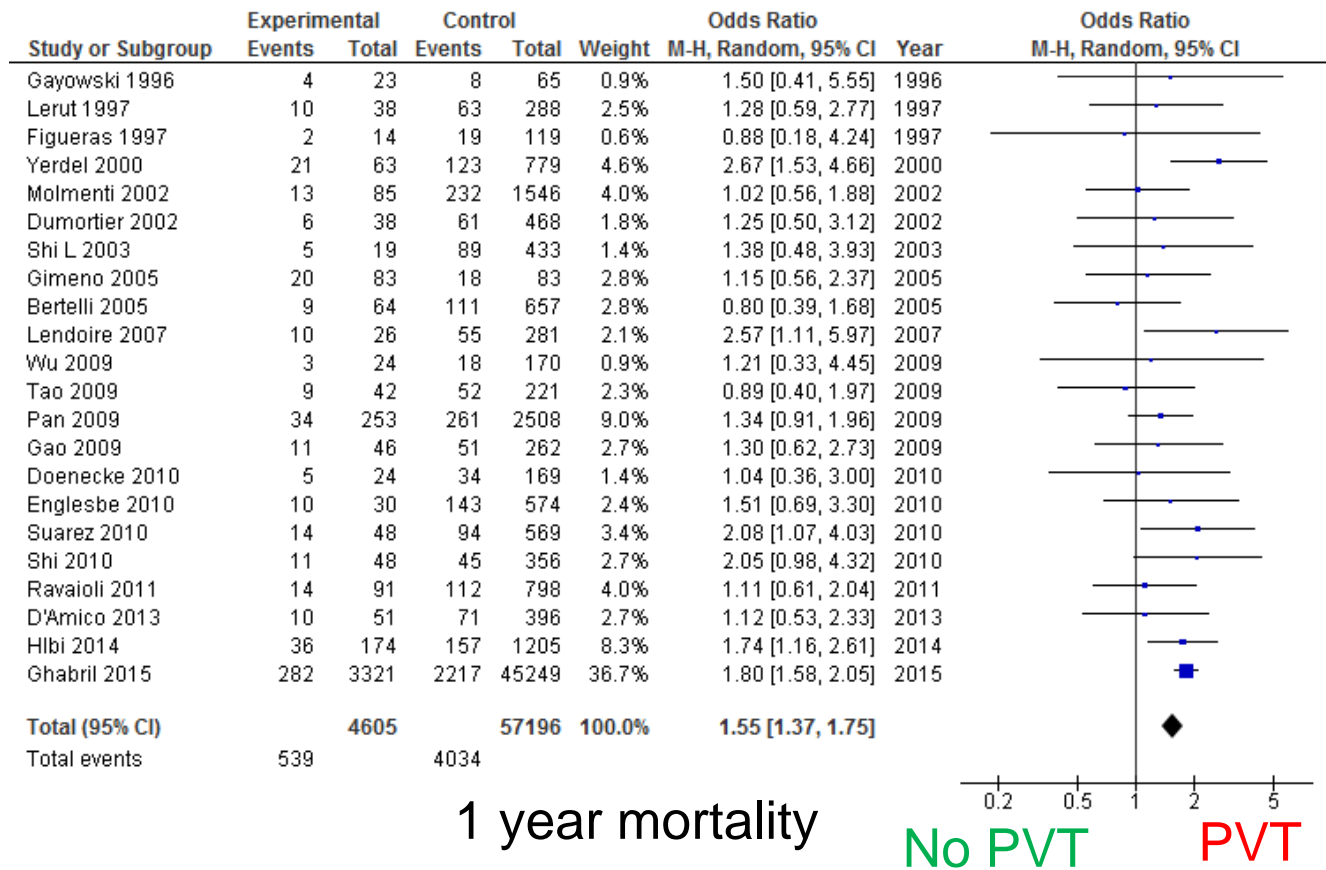


LT, liver transplantation; PVT, portal vein thrombosis

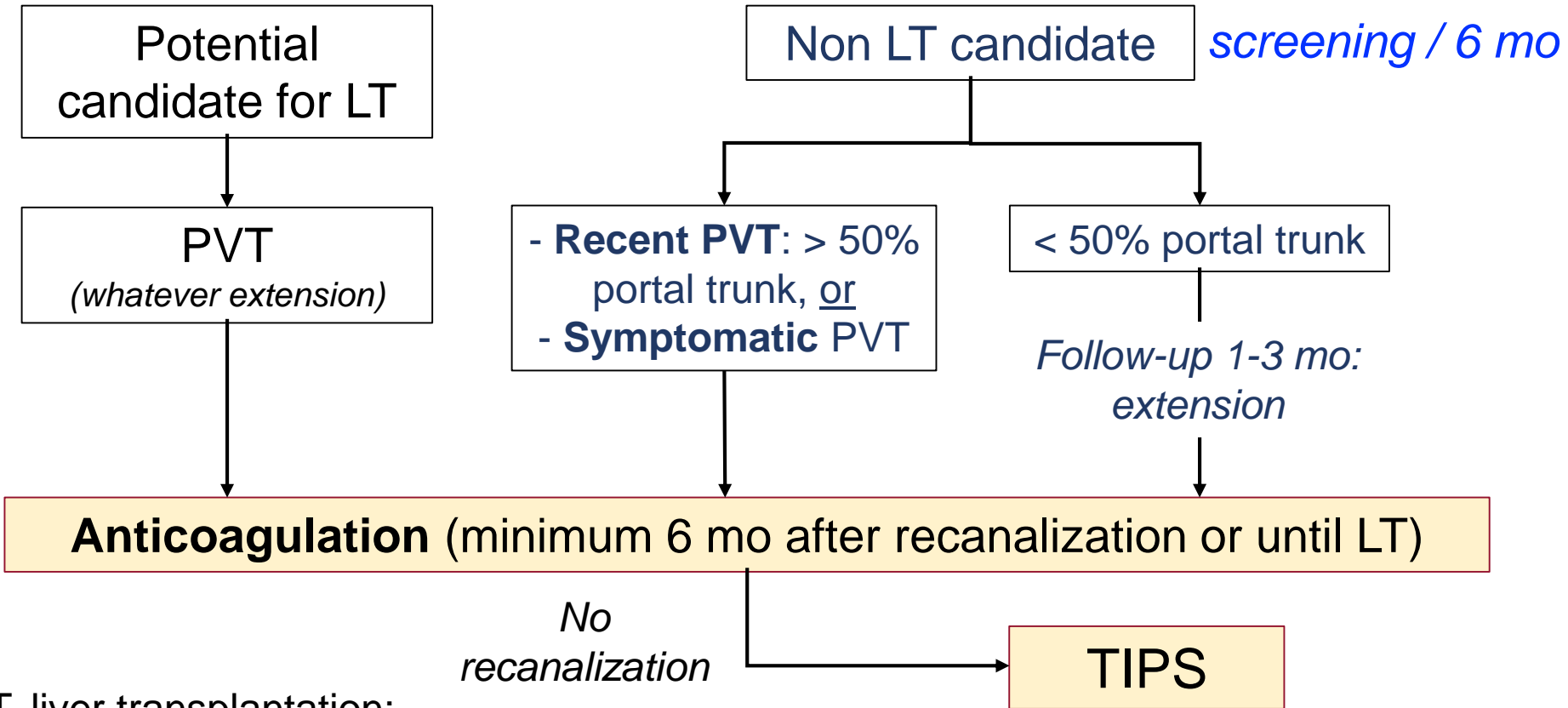
De Franchis et al, J Hepatol 2022

PVT is associated with worse post-LT outcome

Goal of anticoagulation:
facilitate adequate portal
anastomosis



Current indications for anticoagulants in cirrhosis



LT, liver transplantation;
PVT, portal vein thrombosis

Current indications for anticoagulants in cirrhosis

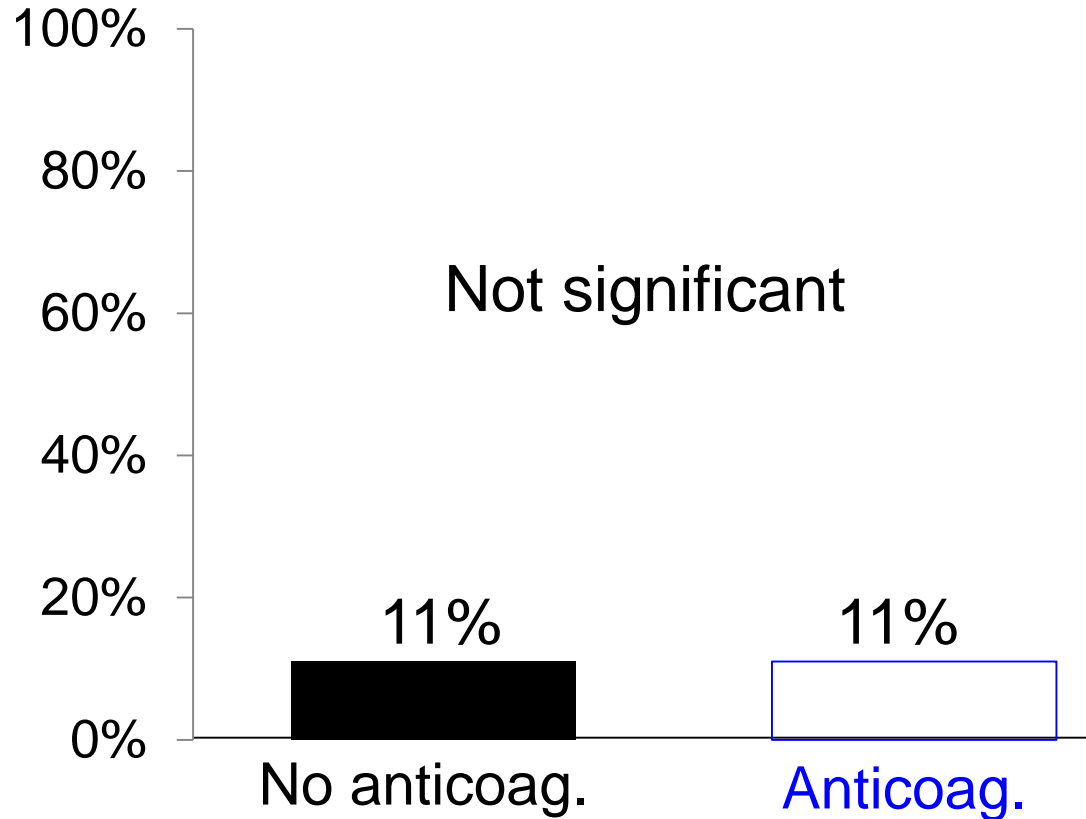


“Anticoagulation should not be discouraged in patients with cirrhosis and an approved indication for anticoagulation, since anticoagulation may reduce liver-related outcomes in patients with and without portal vein thrombosis and may improve overall survival.”

Safety of anticoagulants in cirrhosis

	LMWH/VKA	No anticoagulant
Francoz, 2005	19	10
Garcovich, 2011	15	15
Senzolo, 2012	35	21
Cai, 2013	5	6
Chung, 2014	14	14
Risso, 2014	50	20
Chen, 2015	30	36
Wang, 2016	31	33
TOTAL	199	155

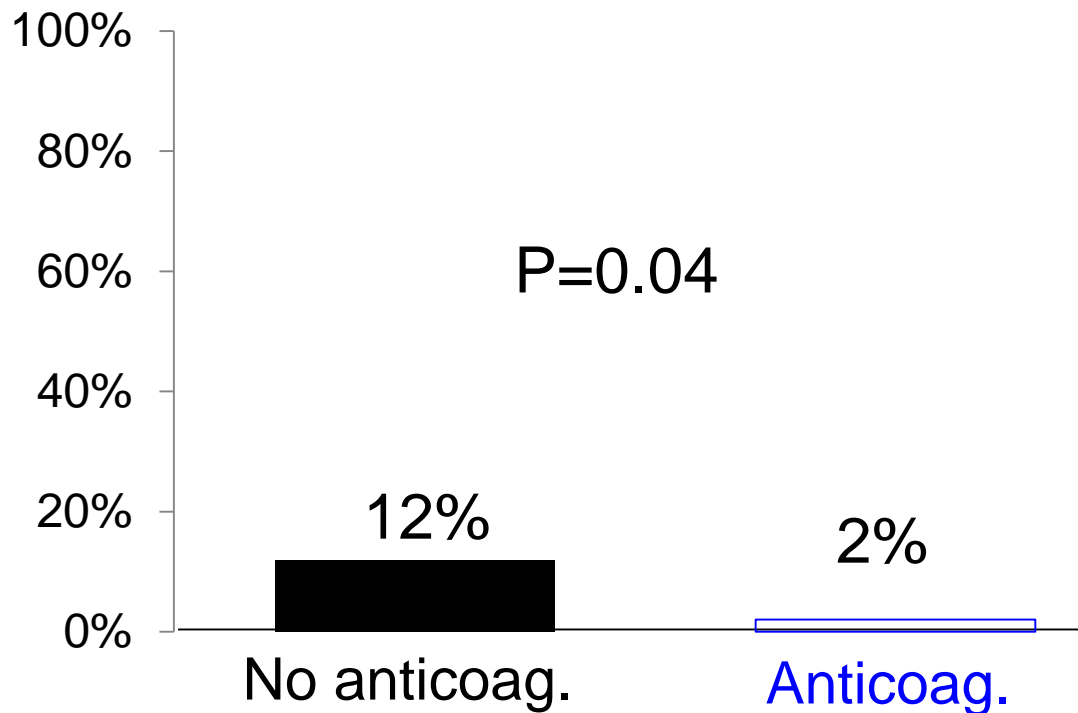
Major or minor bleedings



6 studies; 257 patients

Loffredo, Gastroenterology 2017

Portal hypertension related bleeding

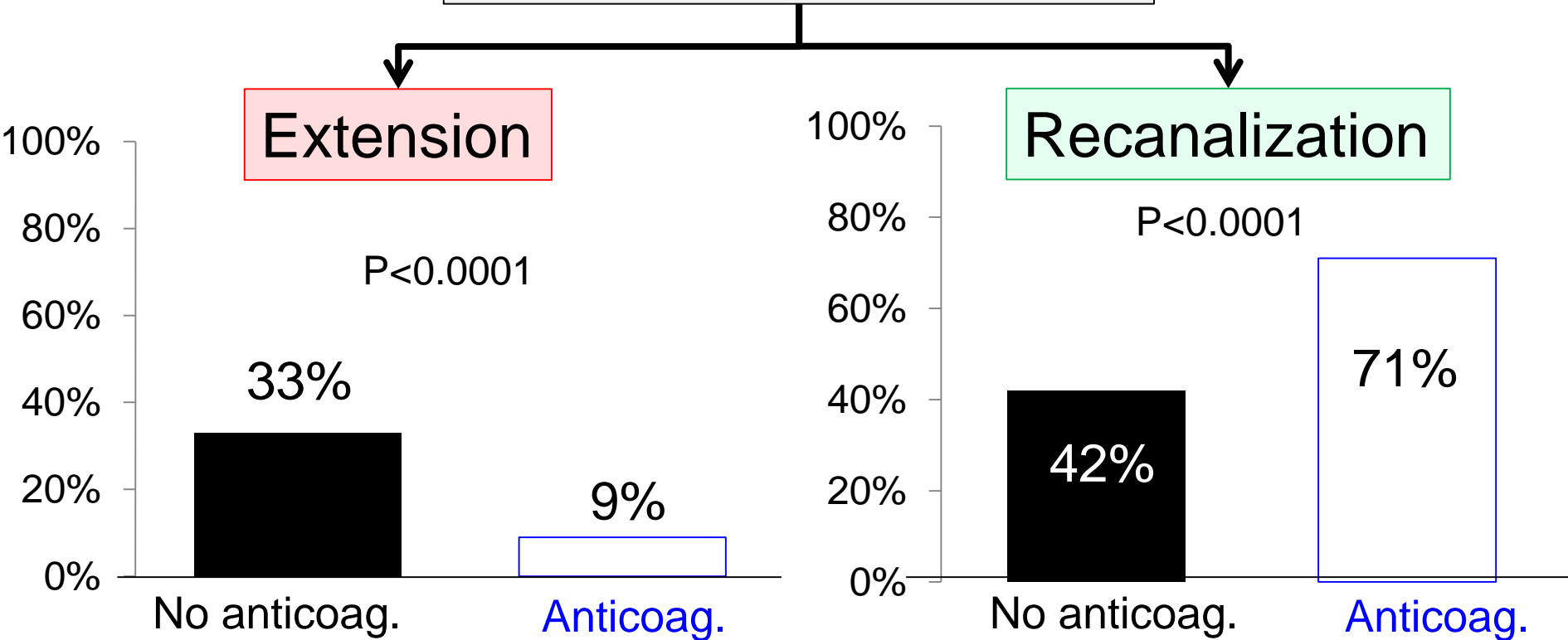


4 studies; 158 patients

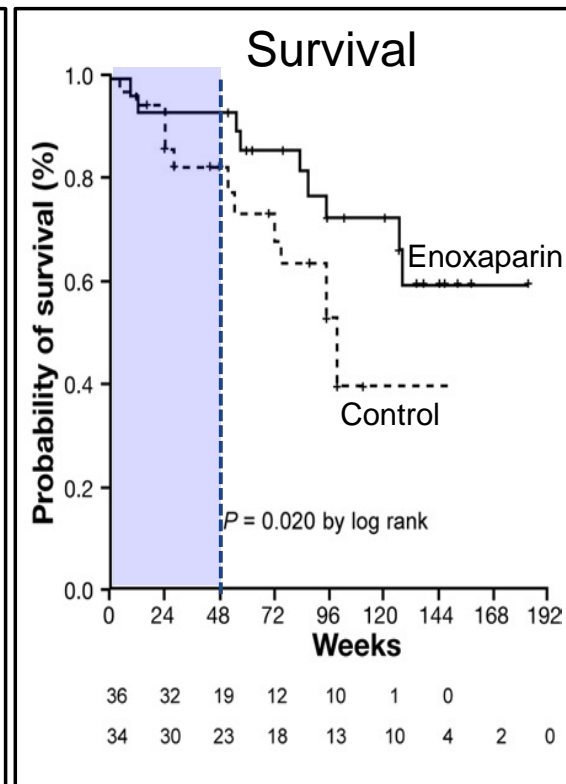
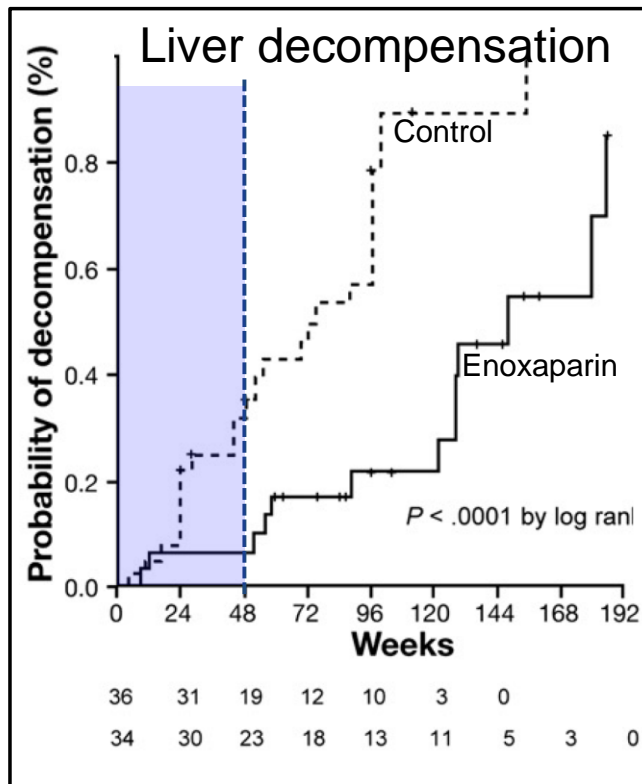
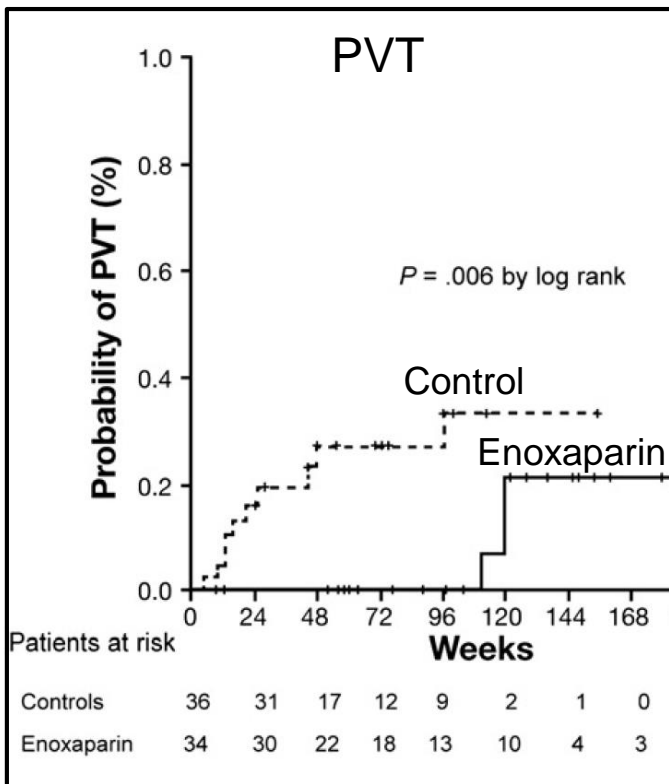
Loffredo, Gastroenterology 2017

Efficacy of anticoagulation

Portal vein thrombosis



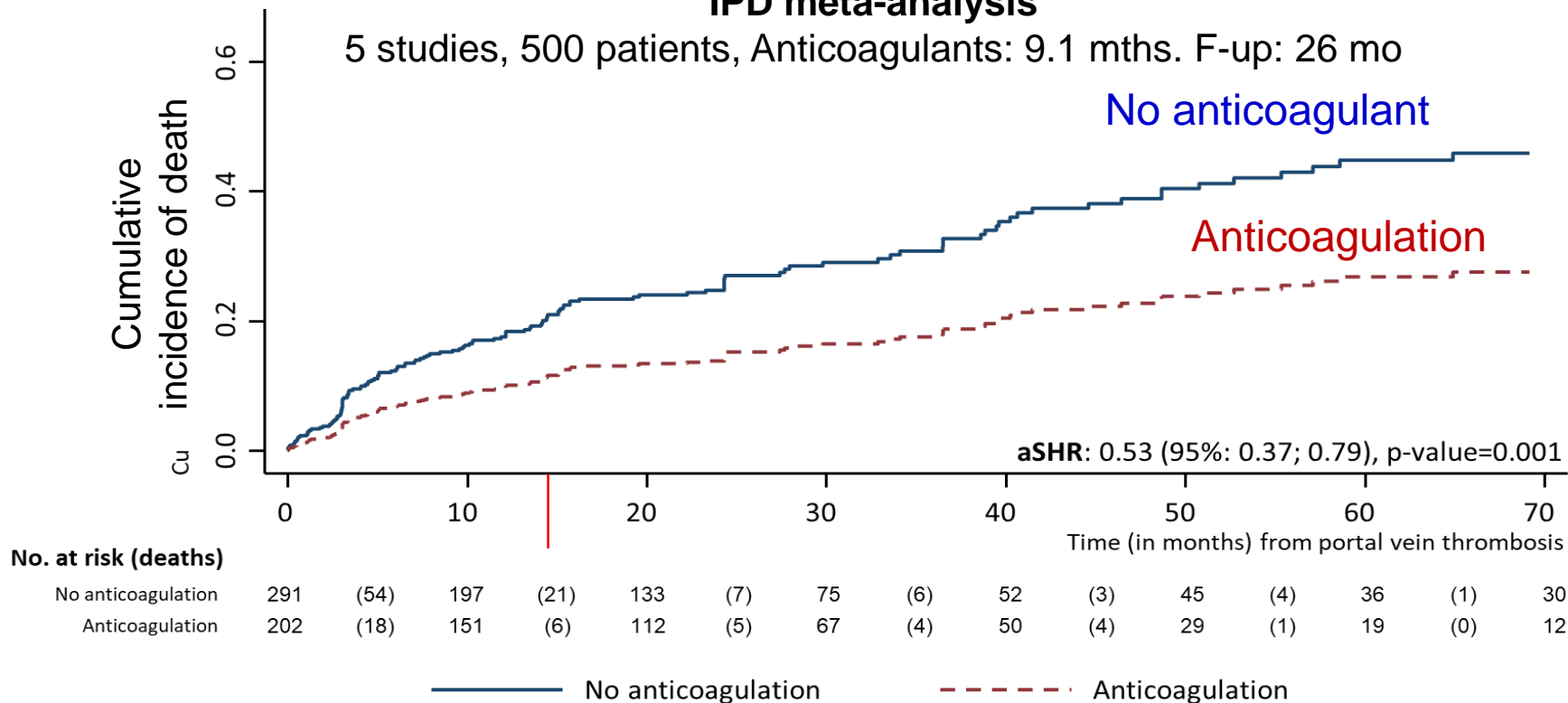
Anticoagulants in cirrhosis improve outcome



Anticoagulants in cirrhosis improve outcome

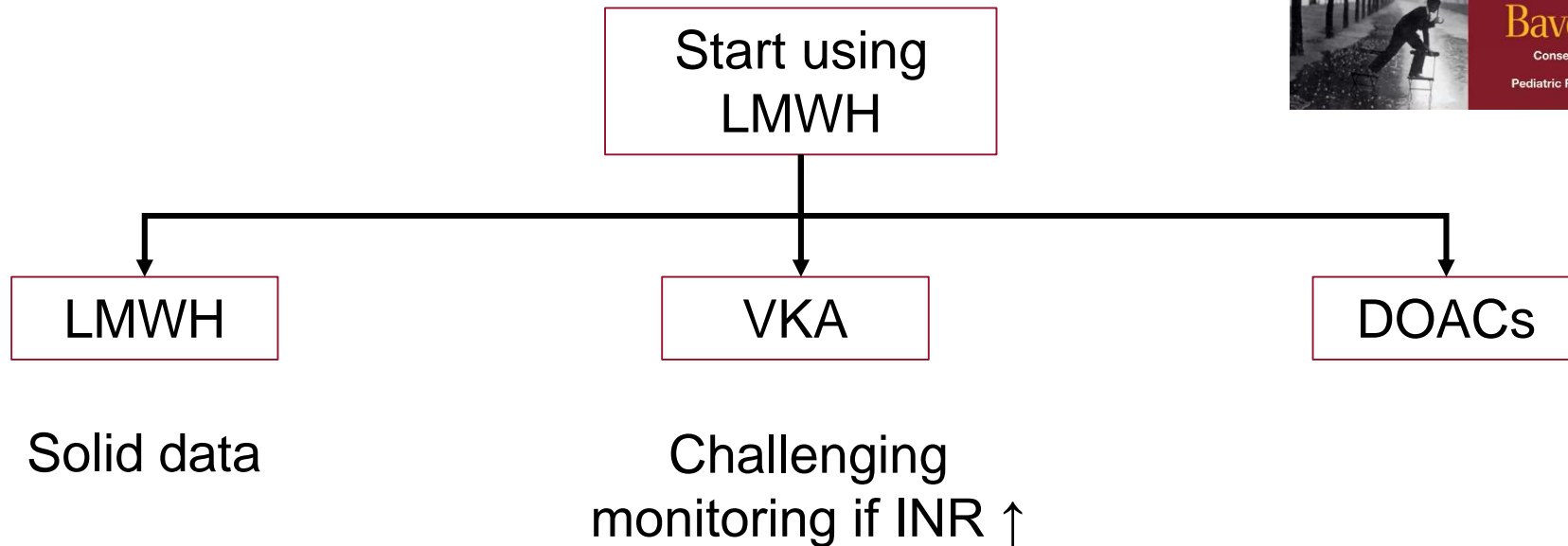
IPD meta-analysis

5 studies, 500 patients, Anticoagulants: 9.1 mths. F-up: 26 mo



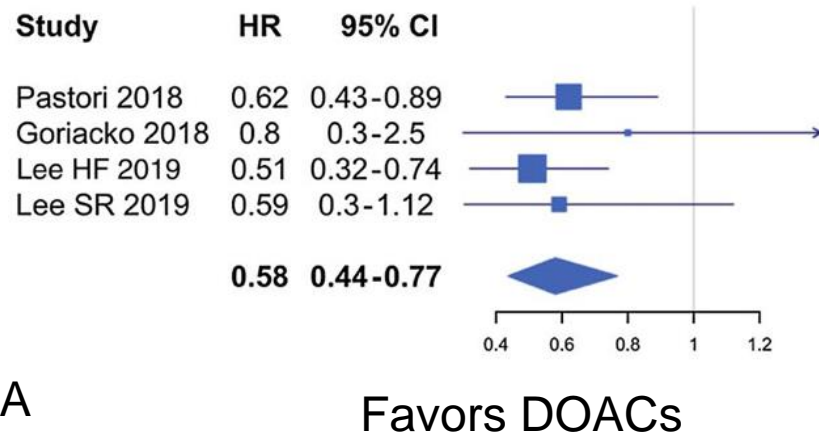
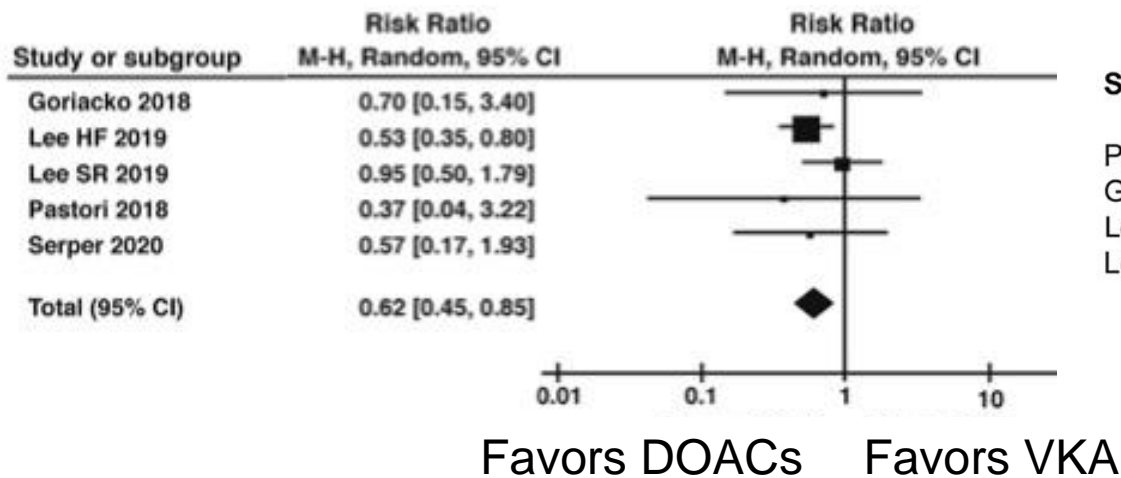
Sub-hazard ratio adjusted (**aSHR**) by age at diagnosis, etiology, Child, thrombosis extension and localization and variceal prophylaxis
 Competing risk model with LT

What kind of anticoagulants in cirrhosis?



VKA vs. DOACs in patients with cirrhosis and atrial fibrillation

Major bleeding events



VKA vs DOACs in patients with cirrhosis and PVT

References	Number of patients	Bleeding risk
Koh <i>et al.</i> 2022	N=551	DOAC = VKA
Chen <i>et al.</i>	N= 3479	DOAC = VKA
Ng <i>et al.</i> Hepatology Int 2021	N=527	DOAC = VKA
Mohan <i>et al.</i> Ann Gastr 2020	N=648	DOAC = VKA
Valeriani <i>et al.</i> Thromb H. 2021	N=1475	

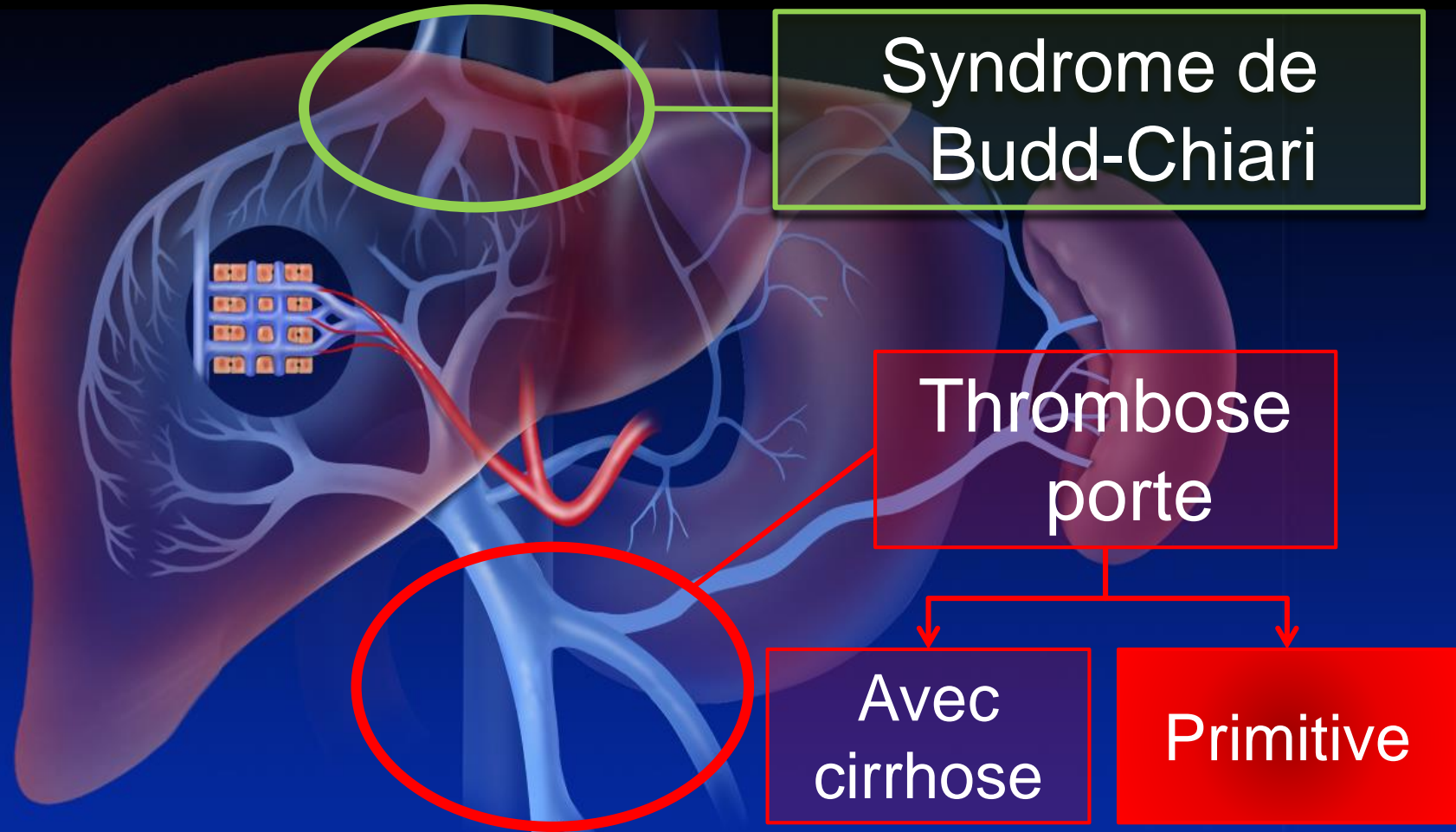
Safety of DOACs according to cirrhosis severity

- Child A: no concern
- Child B or creatinine clearance < 30 ml/min: used with caution
- Child C: do not use

De Franchis et al, J Hepatol 2022; EASL CPG guidelines 2022 on bleeding & coagulation

Child-Pugh category	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
A (5–6 points)	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction	No dose reduction
B (7–9 points)	Use with caution	Use cautiously	Use cautiously	Do not use
C (10–15 points)	Do not use	Do not use	Do not use	Do not use

Maladies vasculaires du foie



Facteurs de risques de thromboses veineuses digestives primitives

	SBC	TVP
• Au moins un	84%	67%
• Multiples	46%	18%
• Facteur local	5%*	21%

* 38% d'entre eux avec facteur général surajouté

Facteurs de risques de thromboses veineuses digestives primitives

	Turon 2014 (n=209)	Bureau 2016 (n=79)	Poisson 2017 (n=312)
Facteur local	23%	16%	6%
Facteur général	<ul style="list-style-type: none">• Chir. abdo• Infection abdo.• Trauma abdo.• Pancréatite / MICI		
Idiopathique			

Facteurs de risques de thromboses veineuses digestives primitives

	Turon 2014 (n=209)	Bureau 2016 (n=79)	Poisson 2017 (n=312)
Facteur local	23%	16%	6%
Facteur général	50%	34%	69%
Idiopathique	31%	49%	33%

Facteurs de risque généraux

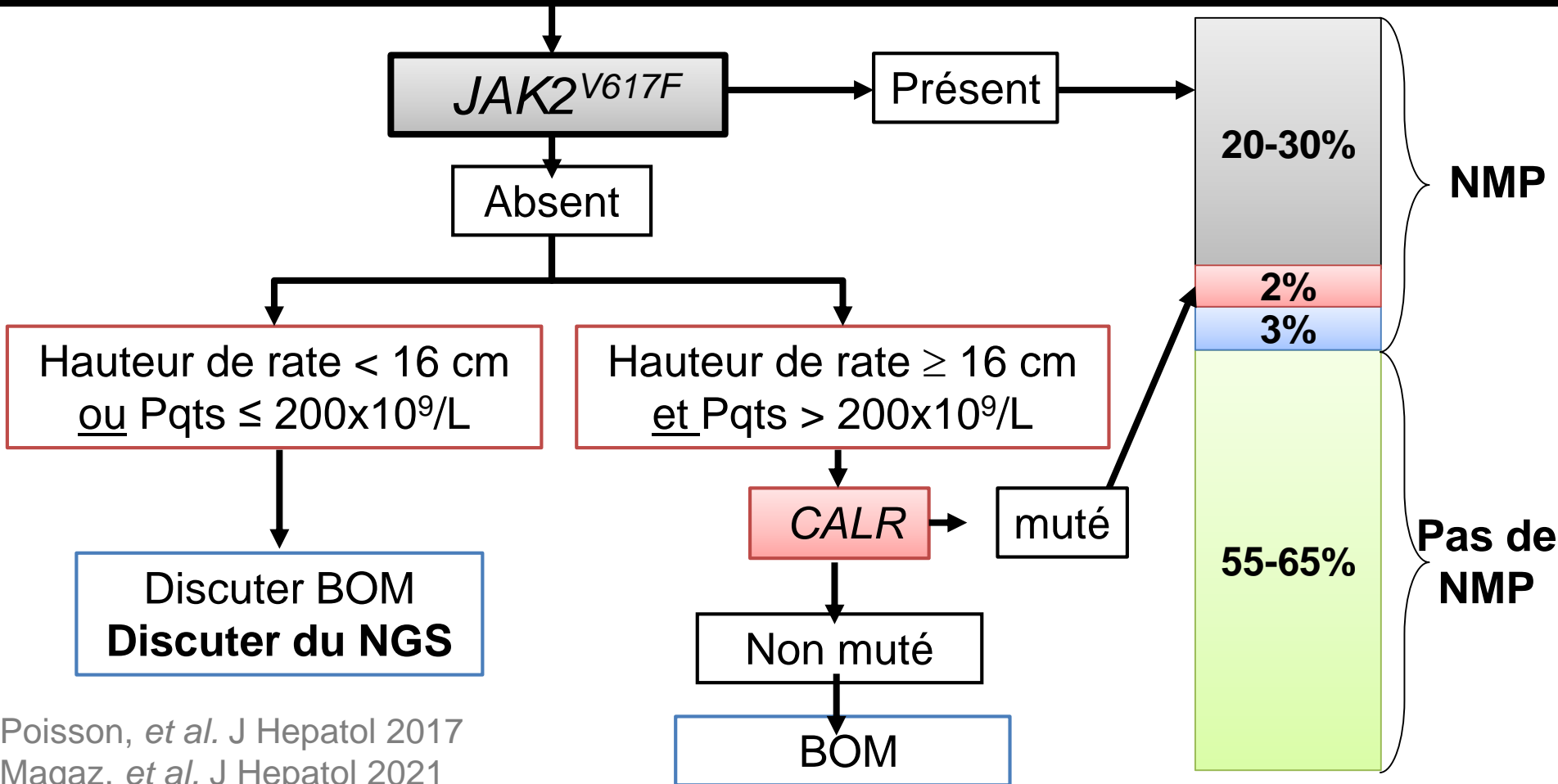
**Barcelone + Toulouse +
Clichy (n=600)**

Syndrôme myéloprolifératif %	27%
Facteur II Leiden	4%
Facteur V Leiden	4%
Prot. C basse	5%
Prot. S basse	5%
SAPL %	7%
Autre (HPN, Behcet, CMV, ...) %	7%

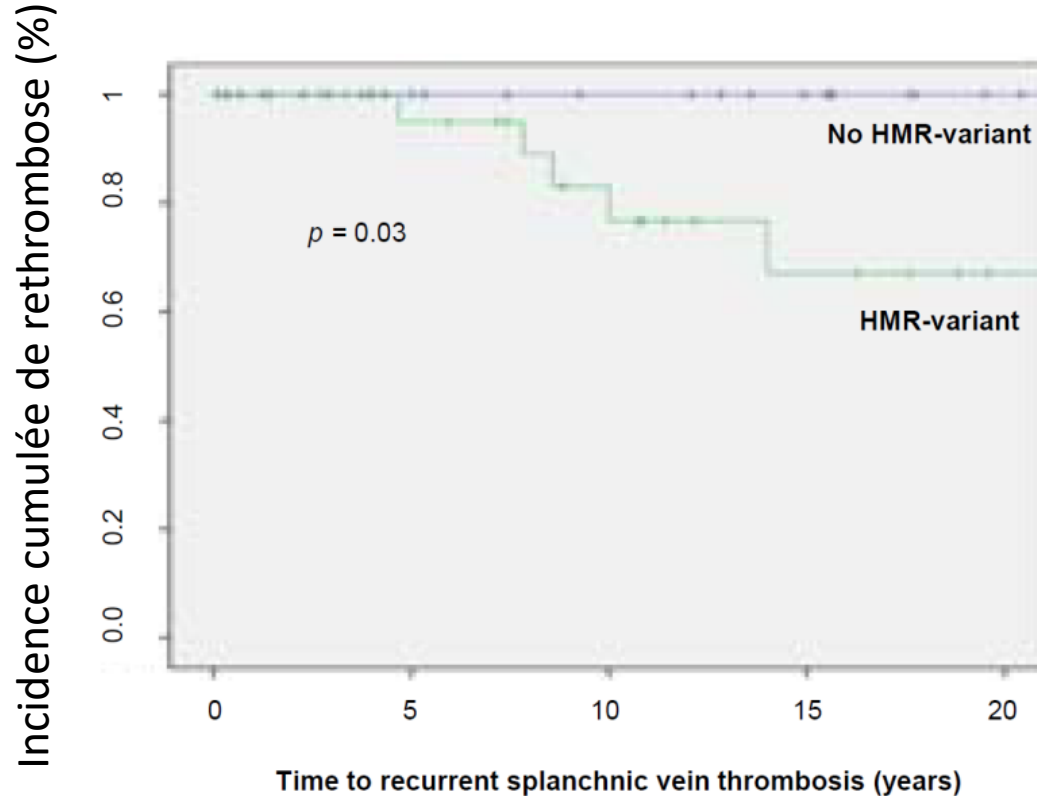
NMP et thromboses veineuses digestives

	Popu. générale	NMP
Budd-Chiari (/10 ⁵)	0.1	1200
Thrombose porte primitive (/10 ⁵)	4	6100

Thromboses veineuses digestives primitives



Apport du NGS : récurrence de thrombose

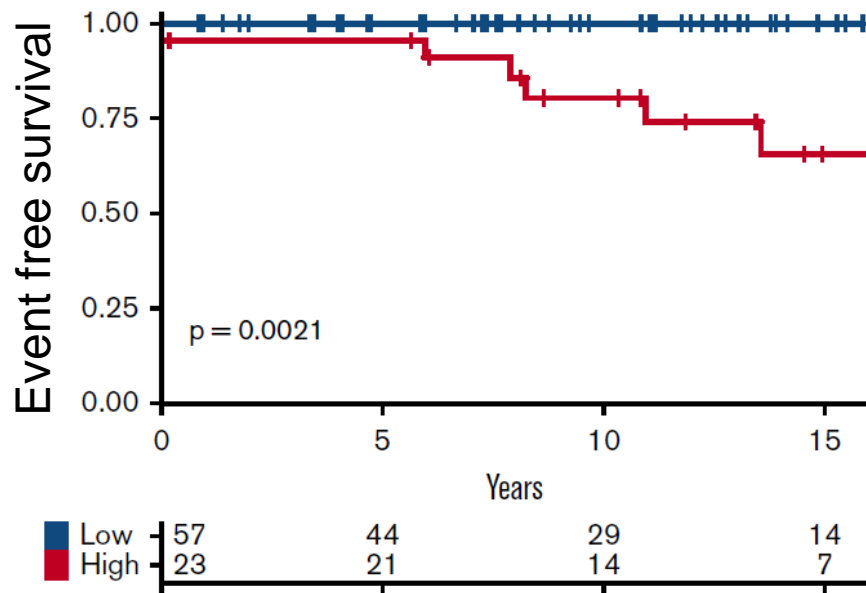


28/74: high molecular variants (involved in myeloid disorders)

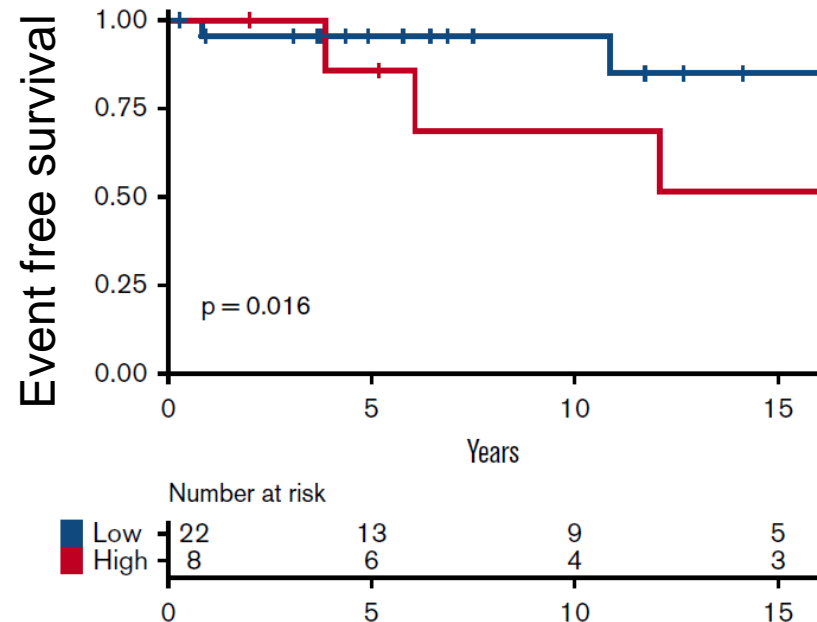
Apport du NGS : évolution du NMP

Malades avec NMP et thrombose splanchnique

Cohorte test (n=80)



Cohorte de validation (n=30)



- **Endpoint:** evolution vers myélofibrose, leucémie aiguë, ou décès
- **High risk:** JAK2^{V617F} > 50% ou présence de mutation chromatin/spliceosome/TP53

MPN treatment and BCS/PVT outcome

Budd-Chiari syndrome

(n=46)



Major events

(N=33)

Portal vein thrombosis

(n=63)



Major events

(N=26)

**Independent prognostic factor: absence of
cytoreductive therapy after BCS/PVT diagnosis**

Major events: vascular events (new thrombosis, hemorrhage)
or liver-related events (refractory ascites, hepato renal
syndrome, encephalopathy and transplantation)

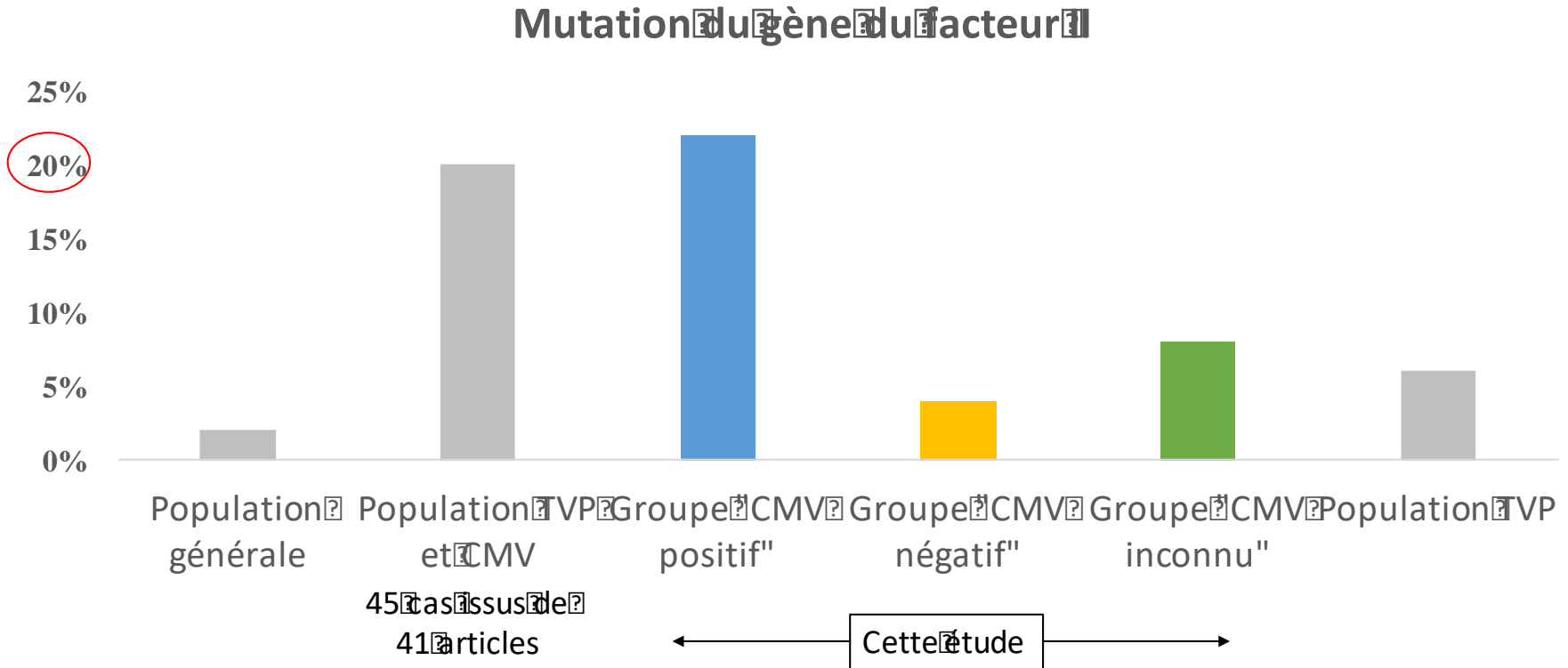
Facteurs de risque généraux

**Barcelone + Toulouse +
Clichy (n=600)**

Syndrôme myéloprolifératif %	27%
Facteur II Leiden	4%
Facteur V Leiden	4%
Prot. C basse	5%
Prot. S basse	5%
SAPL %	7%
Autre (HPN, Behcet, CMV, ...) %	7%

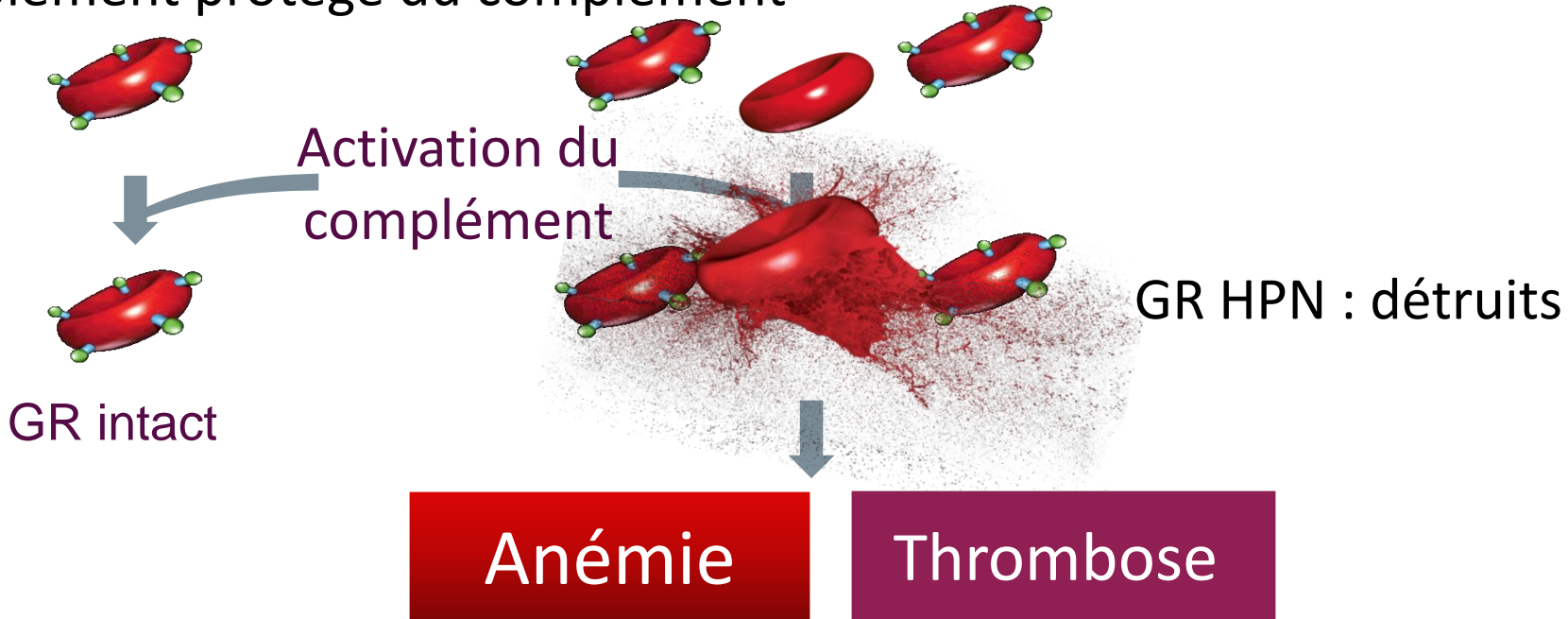
TVP et CMV : causes associées

- > 50% ont un autre facteur de risque de thrombose que le CMV



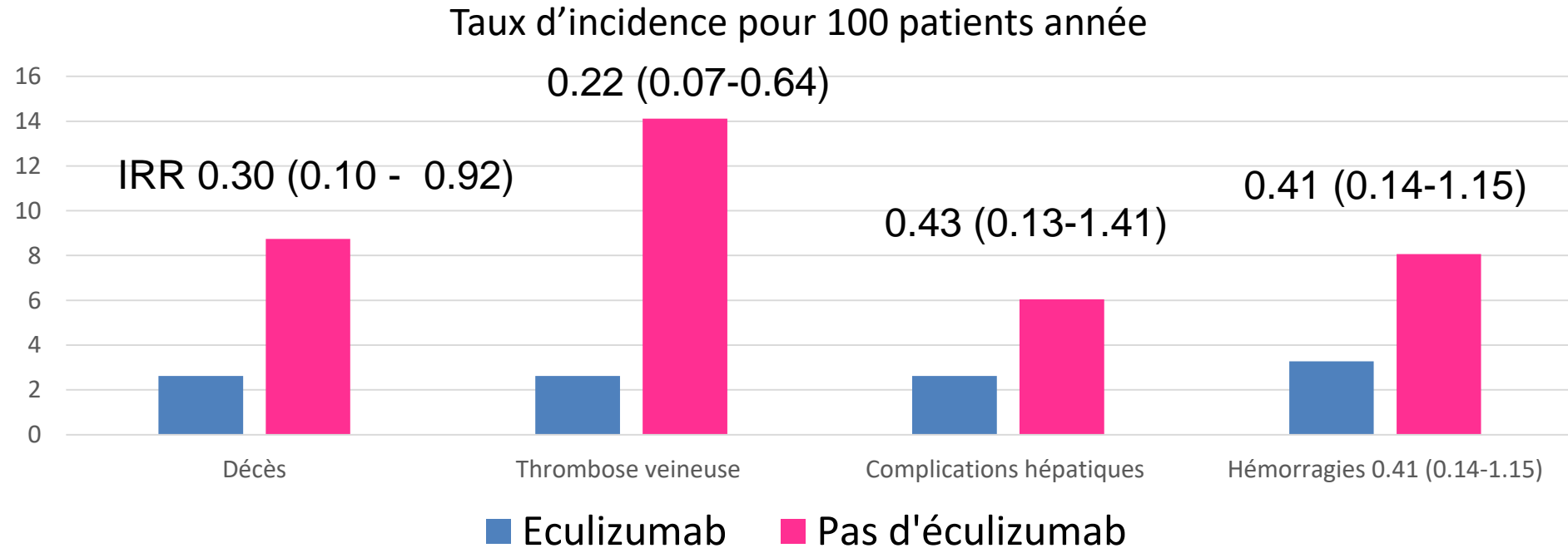
Hémoglobinurie paroxystique nocturne

GR normaux : bouclier d'inhibiteurs du complément protège du complément



*bouclier protecteur= protéines GPI ancrées

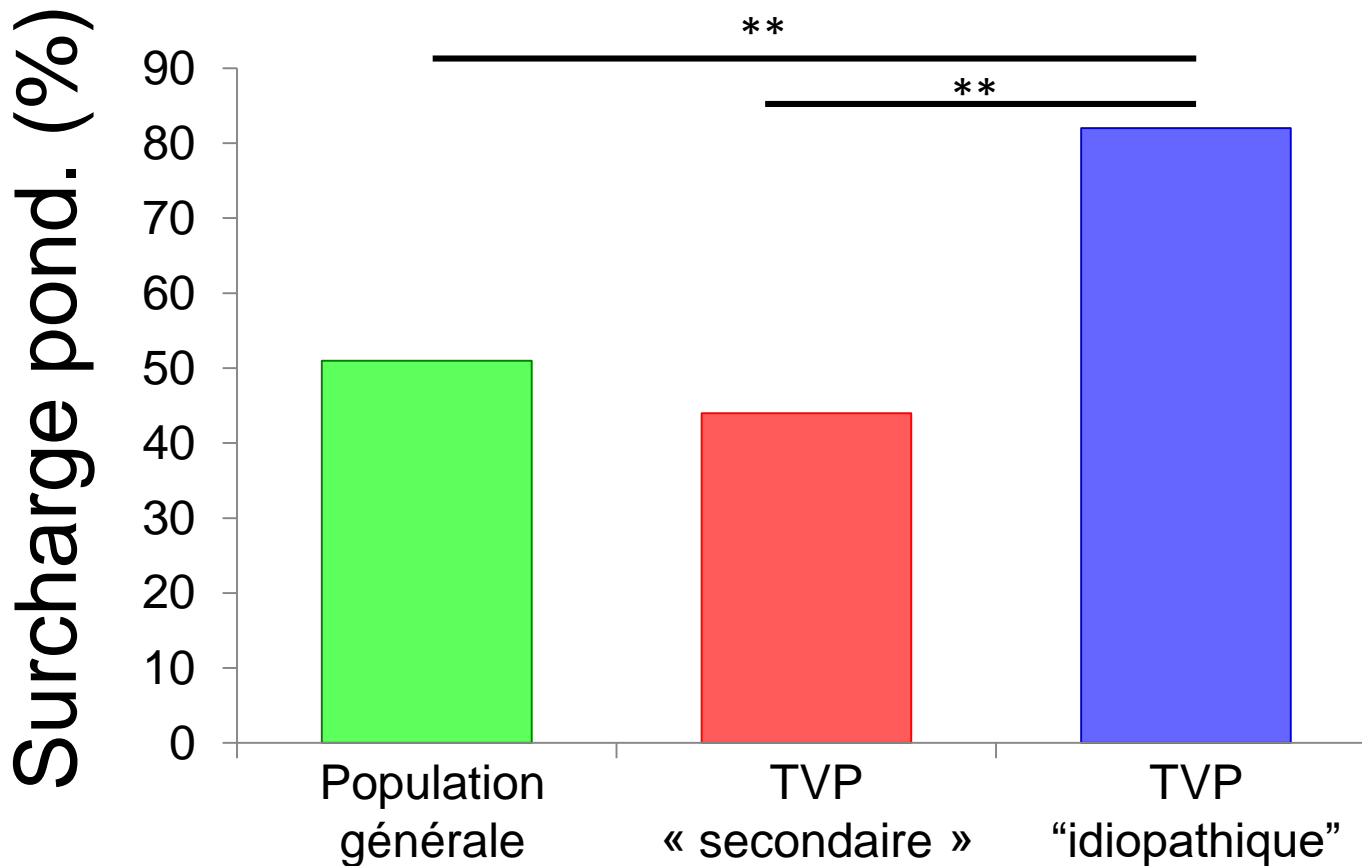
Impact de l'éculizumab



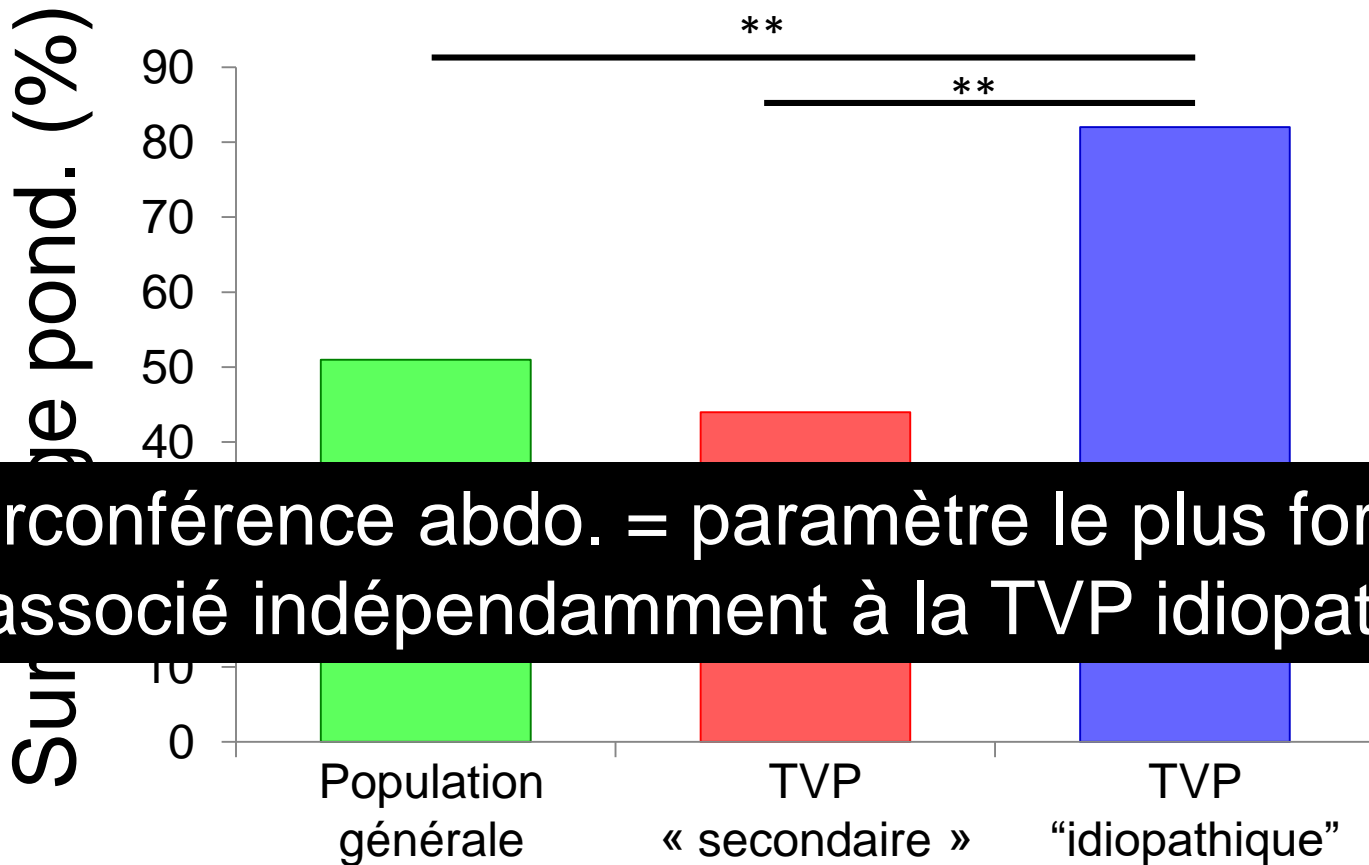
Facteurs de risques de thromboses veineuses digestives primitives

	Turon 2014 (n=209)	Bureau 2016 (n=79)	Poisson 2017 (n=312)
Facteur local	23%	16%	6%
Facteur général	50%	34%	69%
Idiopathique	31%	49%	33%

Surcharge pondérale : un FR de TVP



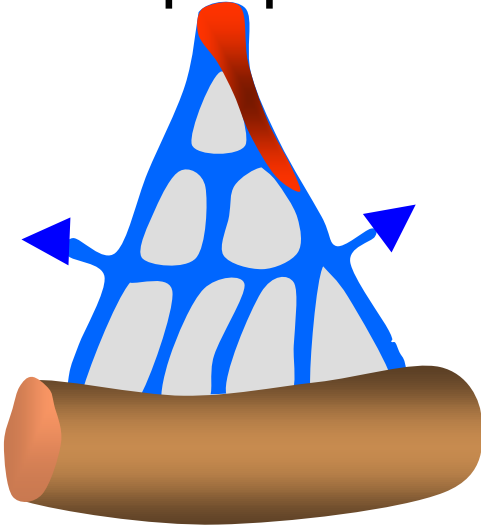
Surcharge pondérale : un FR de TVP



Circonférence abdo. = paramètre le plus fortement associé indépendamment à la TVP idiopathique

Thrombose porte : symptômes

TVP aiguë non compliquée



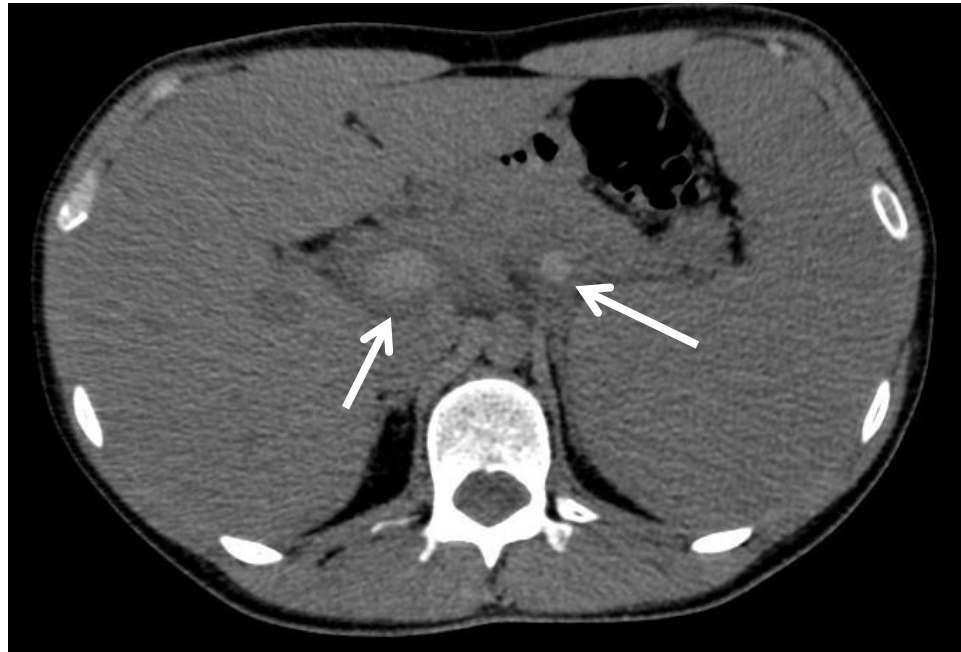
Dleur abdo
Inflam. System.

Thrombose porte : diagnostic

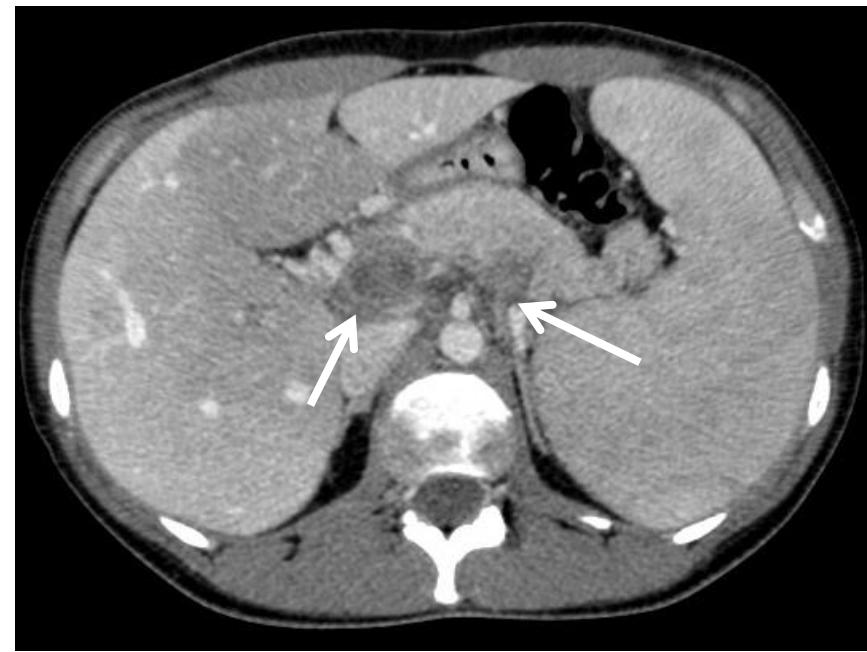
- Echo-Doppler :
 - Absence de flux porte
 - Thrombus hyperéchogène
- **Scanner injecté 4 temps ++**
 - Diagnostic
 - Extension
 - Complication
 - Facteur local

Thrombose porte aiguë

Sans injection



Temps portal

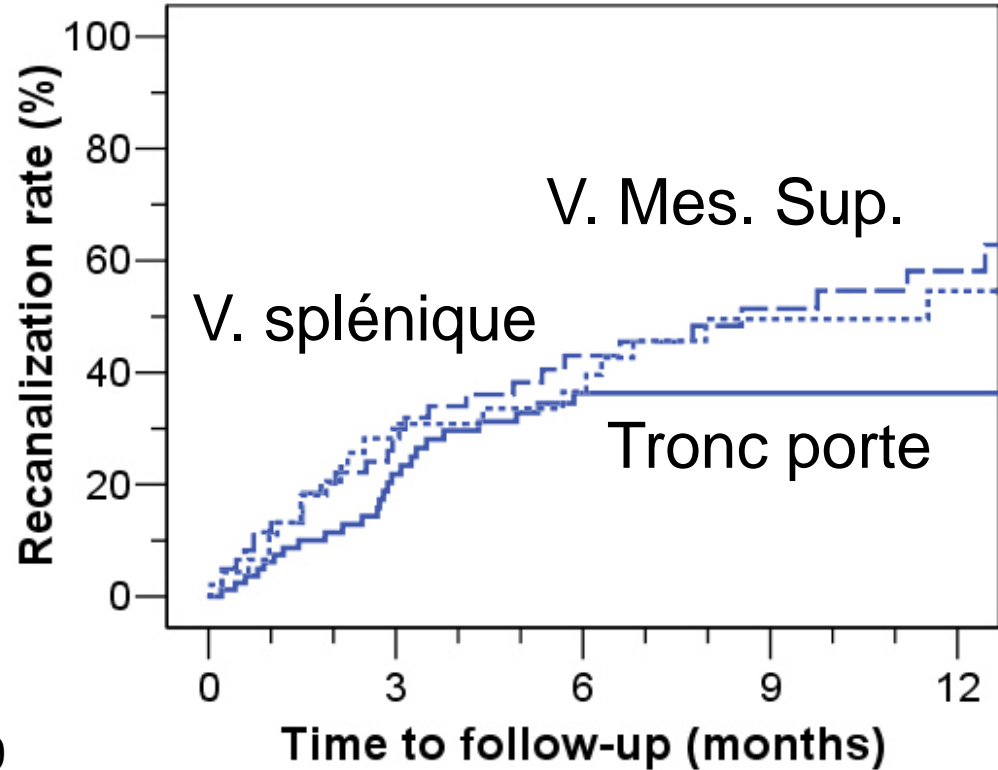


Pas de collatérale

Plessier, J Hepatol 2012
Plessier, Hepatology 2009

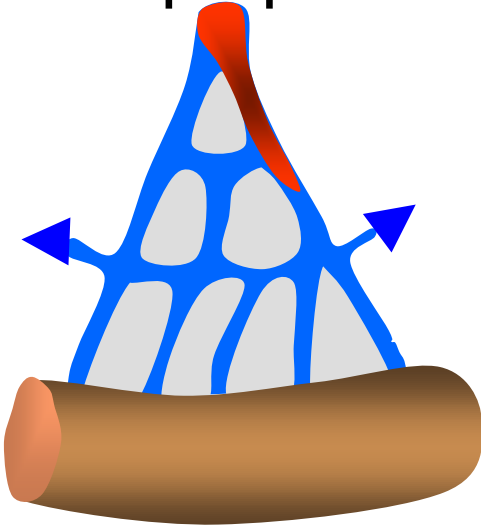
Traitement de la thrombose porte aiguë primitive

- Préviend extension/récidive
- Recanalisation chez 40% si débuté en aigu (6 à 12 mois)



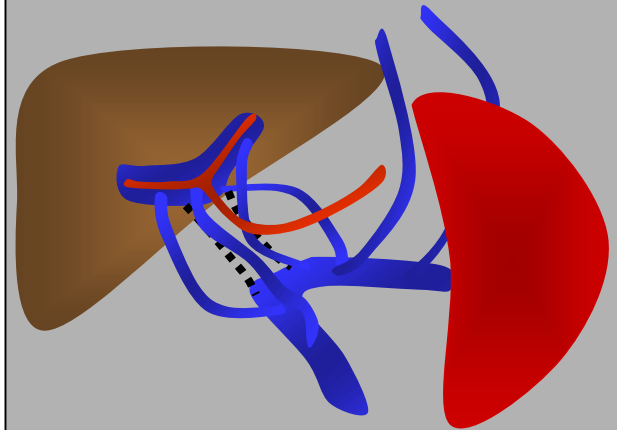
Thrombose porte : symptômes

TVP aiguë non compliquée



Dleur abdo
Inflam. System.

TVP chronique



Hémorragie
Encéphalopathie
Cholangiopathie

Thrombose porte chronique



Traitement de la TVP chronique

Facteur de risque de thrombose fort ?
(SMP, SAPL, ATCD perso ou familial)

non

PHRC national RIPOORT
→ Rivaroxaban 15 mg/j

oui

AVK, INR 2-3 ou
Xarelto 20 mg/j

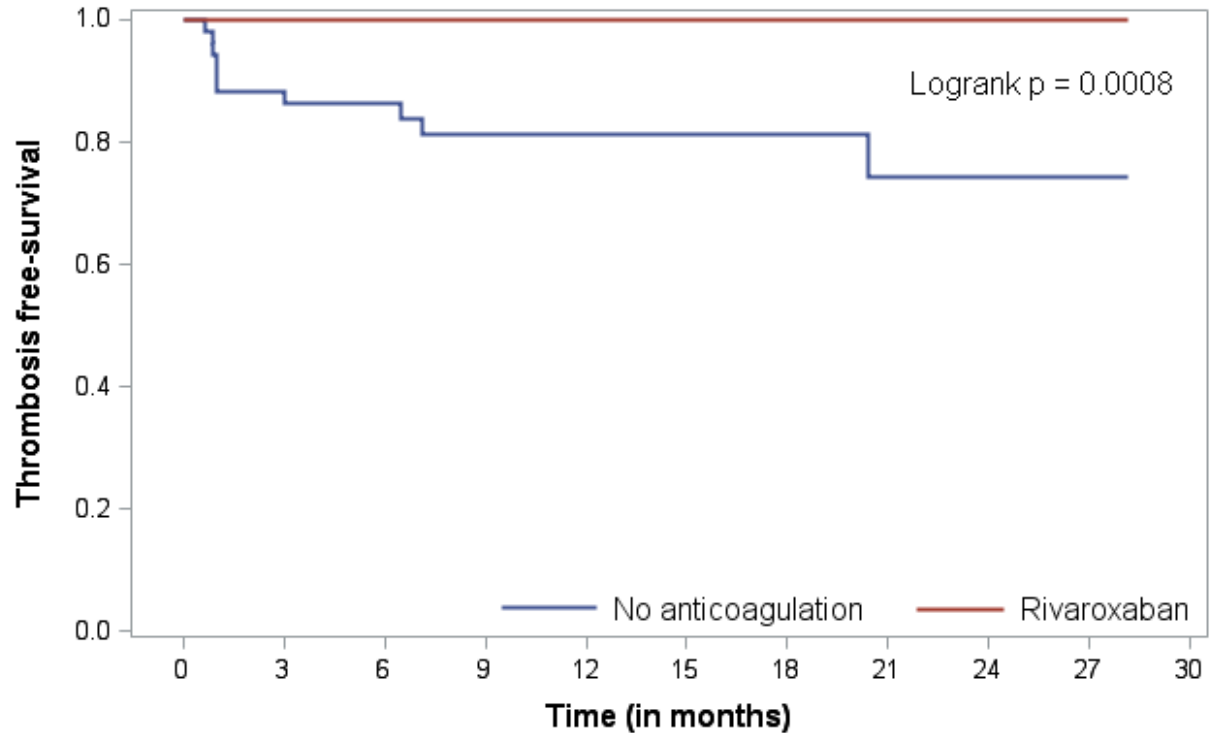
Survie sans thrombose

Bras Xarelto : 0 évènement
soit un taux d'incidence
0/100 PA

Bras contrôle : 10
évènements soit un taux
d'incidence
19,7/100 PA [7,5 - 31,9]

- 3 phlébites
- 3 embolies pulmonaires
- 4 thromboses
splanchniques

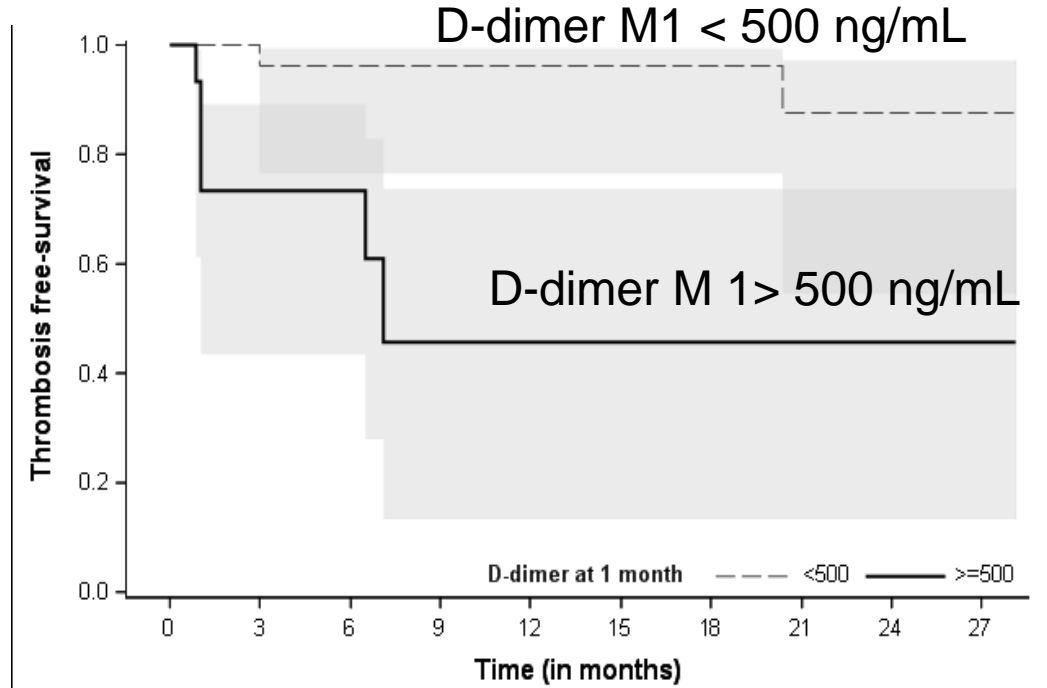
Suivi médian 11.8 mois (95%
IC [8.8-13.2])



Number of subjects at risk

—	56	40	36	26	23	12	12	11	11	8
—	55	45	39	32	25	17	17	17	17	12

Valeur des d-dimères à M1 sans anticoagulants



- D-dimer M1 > 500 ng/mL valeur predictive positive (VPP) 37.5 %
- D-dimer M1 < 500 ng/mL valeur predictive negative (VPN) 93.5%

D-Dimer > 500 ng/mL associé à récurrence de thrombose (HR=7.78 [1.49-40.67])

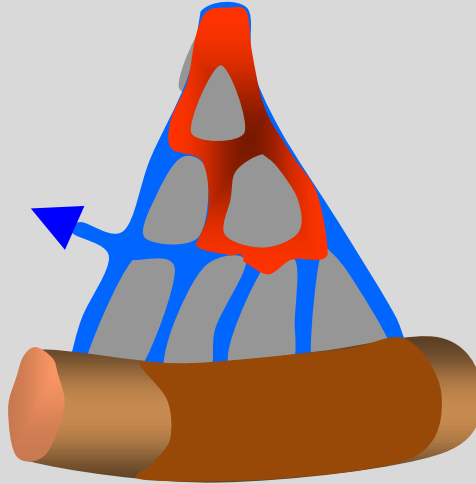
Complications majeures

- **Suivi médian : 30.32 mois [29.83-35.88]**
- **Hémorragies majeures : 3 hémorragies sévères sur rupture de varices oesophagiennes**

	Taux d'incidence pour 100 PA [IC 95%]
Exposition aux AODs	1.02 [0.00 – 2.43]
Non exposé à un traitement anticoagulant	1.23 [0.00 – 3.64]

Thrombose porte : complications

Ischémie
intestinale



Douleur, Ascite
Choc

Conclusion : thromboses porte sur cirrhose

- **Anticoagulation :**
 - ✓ si récent (< 6 mois) et >50% occlusion, ou
 - ✓ si symptomatique, ou
 - ✓ si candidat potentiel à la greffe (qq soit degré occlusion)

Conclusion : thromboses porte primitive

- ✓ Bilan de thrombose systématique immédiat
- ✓ Traiter la causez influence l'évolution : HPN, SMP
- ✓ Thrombose porte chronique :
 - Facteur de risque fort → AC au long cours
 - Pas de facteur de risque fort → Rivaroxaban 15
 - D dimers < 500 ng/mL : peu de risque de récidence



Instituts
thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

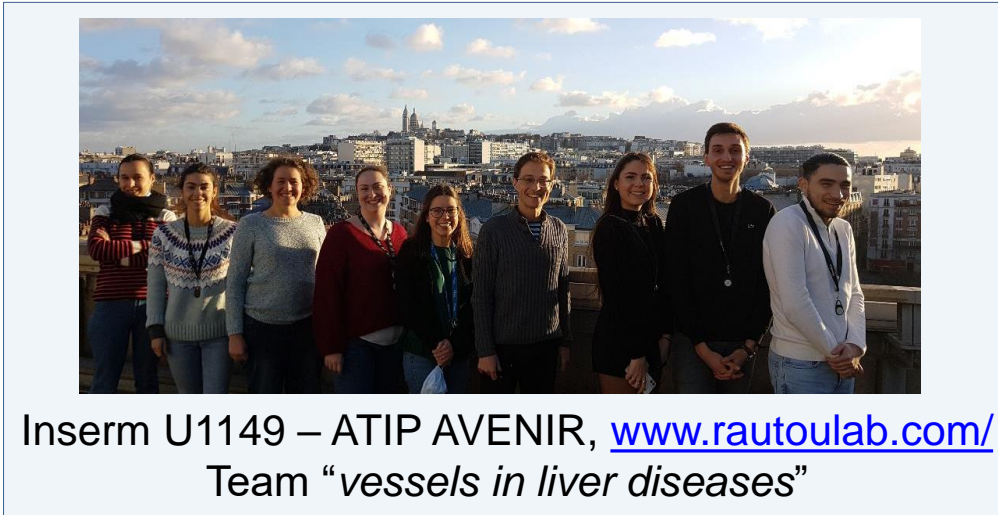


Université
de Paris

CRi
CENTRE de RECHERCHE
sur l'INFLAMMATION



Hepatology unit, Beaujon Hospital
Reference center for vascular liver diseases



Inserm U1149 – ATIP AVENIR, www.rautoulab.com/
Team “vessels in liver diseases”



Get these slides there:



Les Programmes Hospitaliers
de Recherche Clinique
(PHRC)



Réseau Français des maladies vasculaires du foie



CENTRE DE RÉFÉRENCE
MALADIES VASCULAIRES
DU FOIE

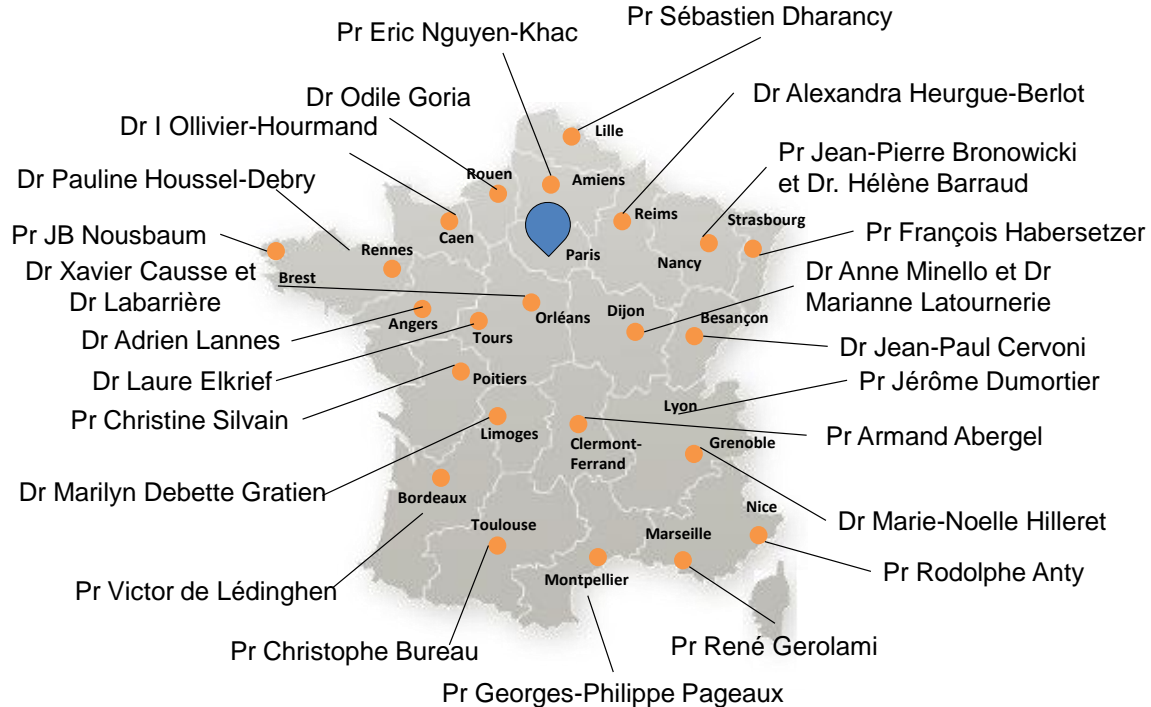
Aurélie Plessier
Odile Gorja
Audrey Payancé
PE Rautou
Sabrina Sidali
Dominique Valla

crmvf.foie@bjn.aphp.fr

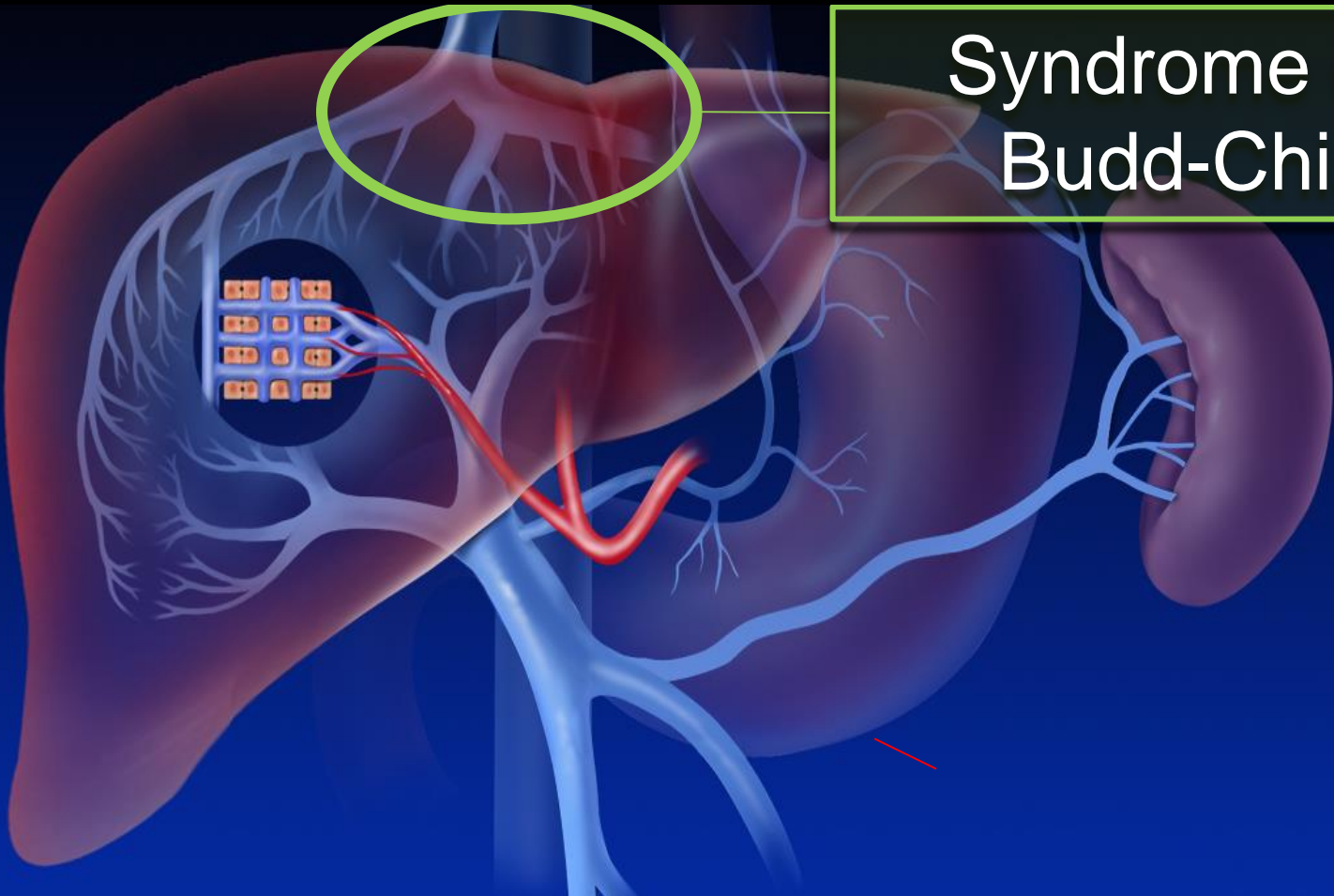
Tél : 01 40 87 51 60



Centre de compétence maladies vasculaires du foie

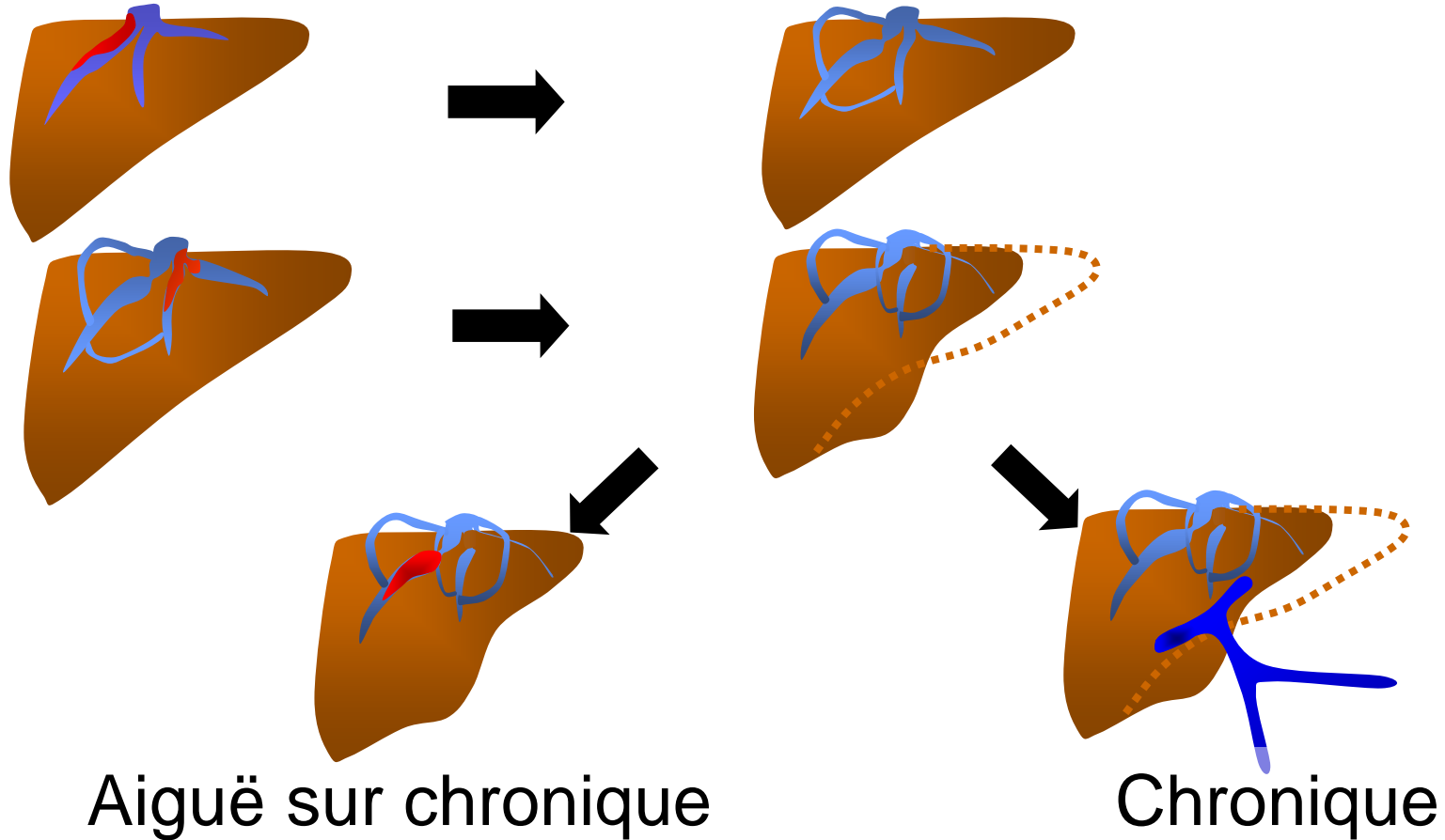


Maladies vasculaires du foie



Syndrome de
Budd-Chiari

SBC primitif : scénario habituel



SBC primitif : caractéristiques cliniques

Ascite	83 %
Douleurs abdominales	61%
Encéphalopathie hépatique	9%
Hémorragie digestive	5%
Hépatomégalie	67 %
Splénomégalie	52 %
Varices œsophagiennes	58%

SBC primitif : caractéristiques cliniques

Ascite 83 %

Douleurs abdominales 61%

Encéphalopathie hépatique 9%

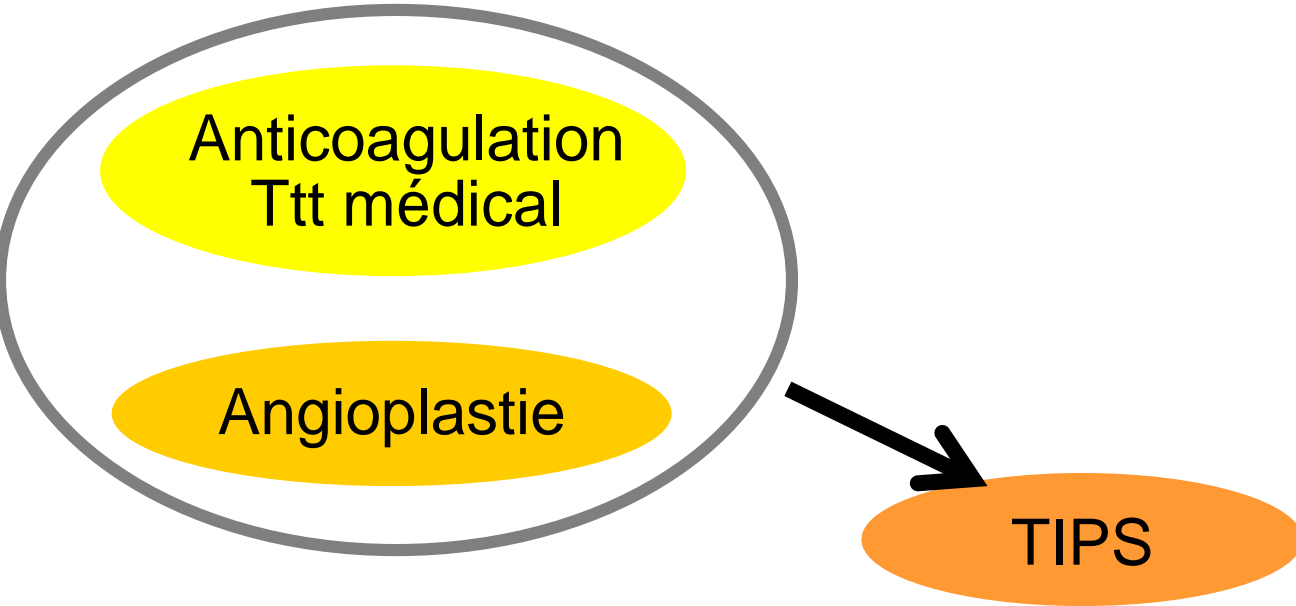
Y penser devant toute maladie aigue ou chronique du foie → **écho-doppler**

Hépatomégalie 67 %

Splénomégalie 52 %

Varices œsophagiennes 58%

SBC primitif : traitement

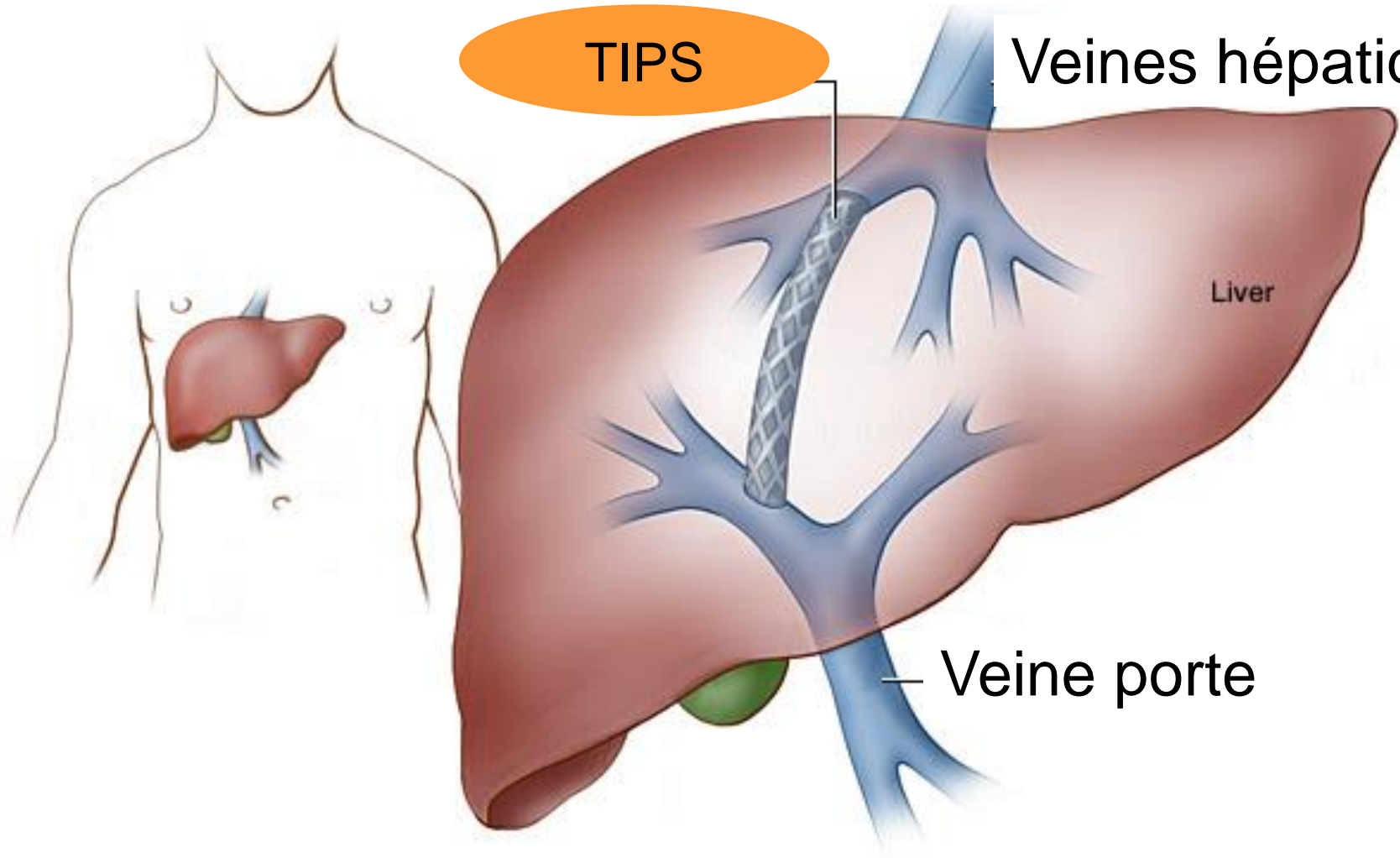


TIPS

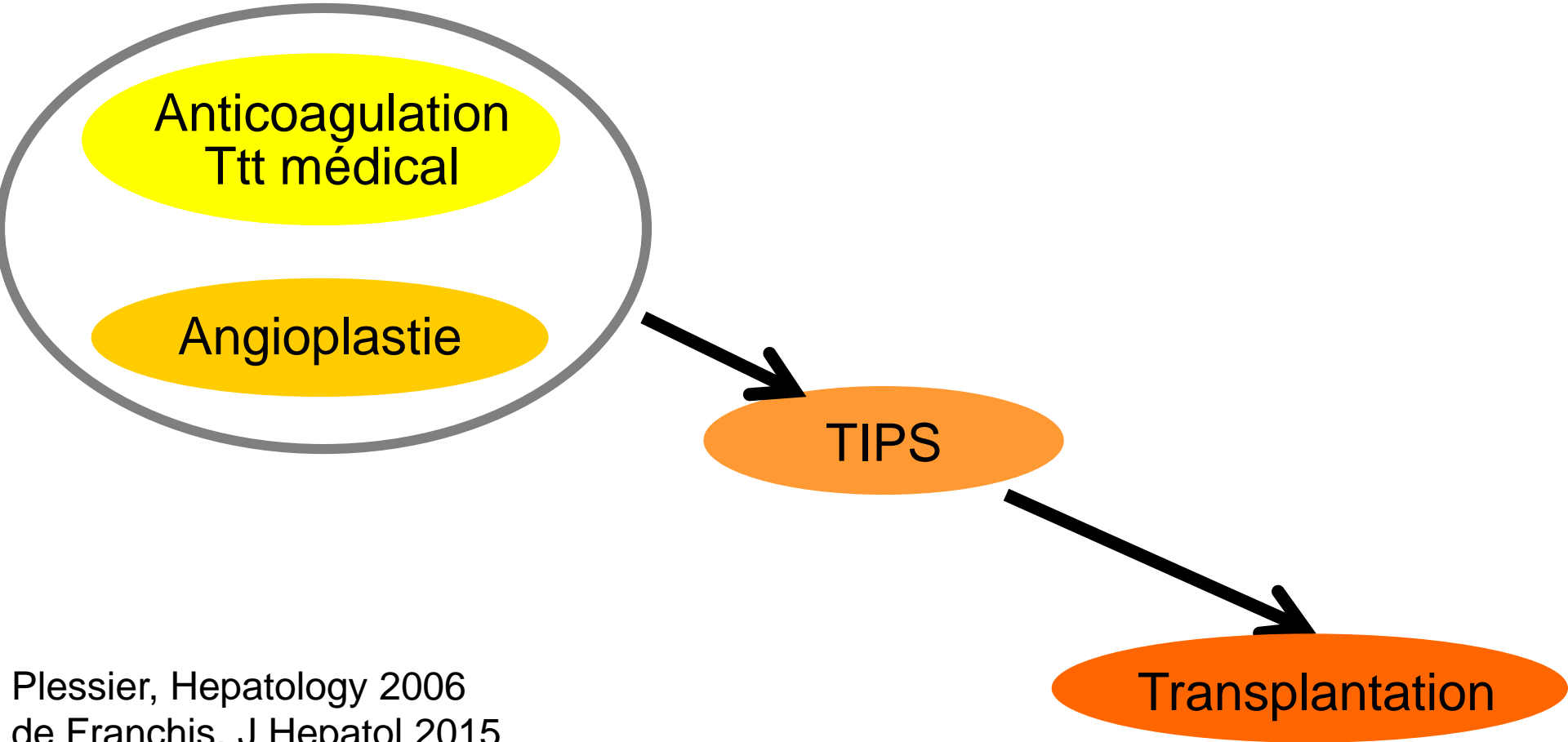
Veines hépatiques

Liver

Veine porte

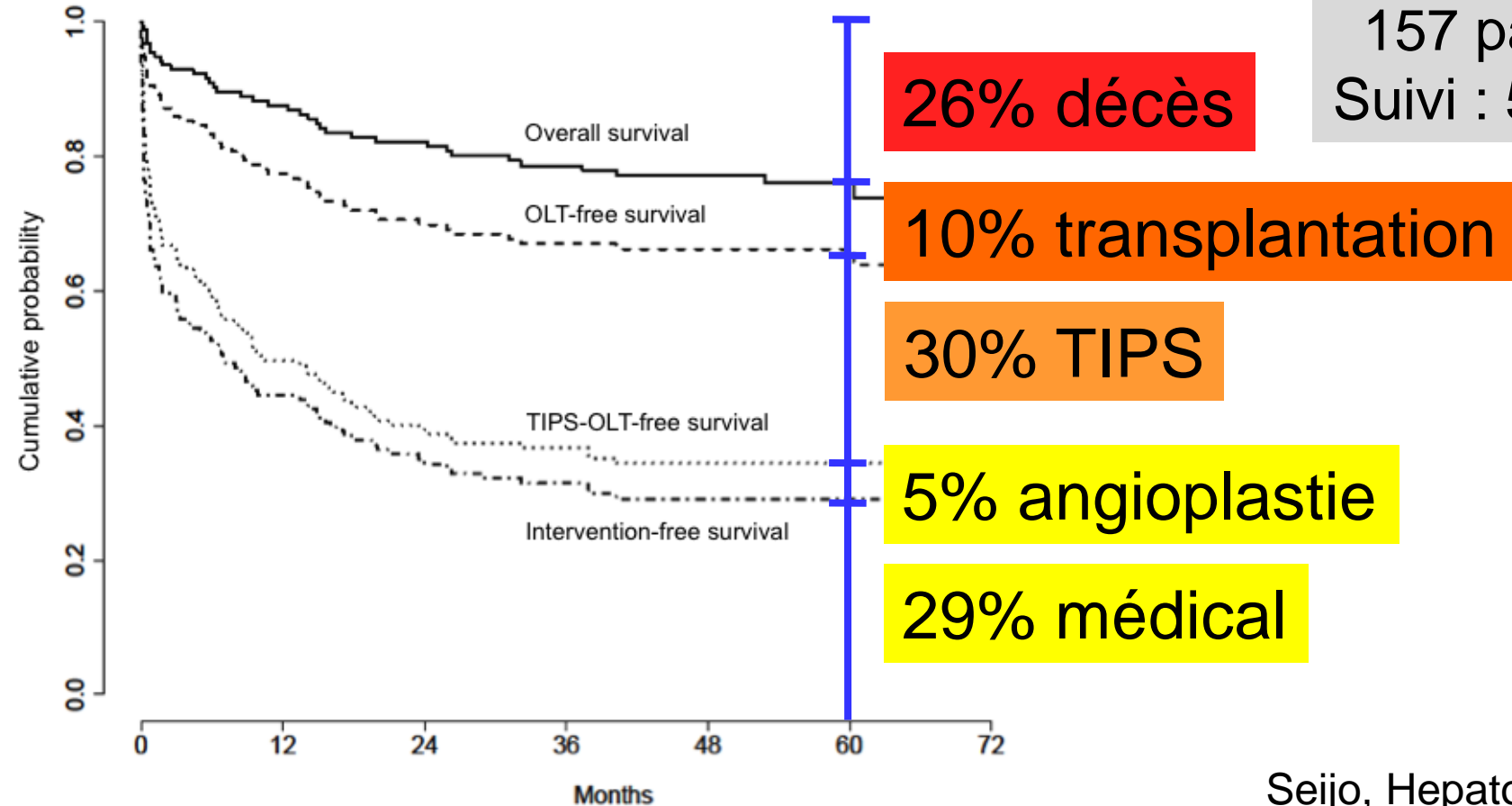


SBC primitif : traitement



SBC primitif : évolution

157 patients
Suivi : 50 mois



Traitements : résumé

	SBC	TVP aigue	TVP chronique
Anticoagulation	Oui	Oui	De + en +
Bétabloquants et/ou ligature	Oui	Non	Oui
Angioplastie/stent	Oui	Non	Non
TIPS	Oui	Non	Cas par cas
Transplantation hépatique	Oui	Non	Non