

EPU Paris VII



Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateur scientifique

Professeur Dominique VALLA

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92118 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

Thrombose porte. Les anticoagulants

Dominique VALLA

Service d'Hépatologie
Hôpital Beaujon
100, Bld du Général Leclerc
92118 CLICHY cedex

dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr

La notion de thrombose veineuse appelle naturellement celle de traitement anticoagulant. La notion de thrombose de la veine porte appelle celle d'hypertension portale et donc d'hémorragie digestive. Chez les sujets atteints de thrombose de la veine porte, est-il possible de diminuer le risque d'extension ou de récidive de thrombose par les anticoagulants sans augmenter simultanément le risque d'hémorragie digestive ? Les données sur lesquelles s'appuyer pour répondre à cette question sont pauvres ou indirectes. Elles sont de trois ordres : 1) l'association de la thrombose portale à des facteurs de risque permanent de thrombose ; 2) les études rétrospectives de cohortes de patients atteints de thrombose portale traités ou non par les anticoagulants ; et 3) les données concernant les anticoagulants dans la thrombose veineuse profonde en général.

1. Thrombose portale et facteurs de risque permanent de thrombose

De nombreuses études aux résultats homogènes ont été effectuées.¹⁻³ Elles indiquent que, une fois exclus les malades atteints de cirrhose ou de cancer obstruant la veine porte :

- un facteur général de risque de thrombose, héréditaire ou acquis, est présent dans environ 70% des cas ;
- l'association de plusieurs facteurs généraux est observée dans 15 à 20% des cas ;
- un facteur local est identifiable dans 25% des cas ;
- même quand un facteur local est présent, un facteur général est associé dans 60% des cas ;
- le facteur général est habituellement permanent ;
- les facteurs généraux sont identiques pour les thromboses récentes et les cavernomes.⁴

Autrement dit, la survenue d'une thrombose de la veine porte indique que un ou plusieurs facteurs de risque permanent de thrombose sont présents.

Parmi les facteurs de risque héréditaires, on trouve, par ordre décroissant de fréquence : déficit en protéine S et mutation du facteur II (environ 25% des cas), puis déficit en antithrombine, déficit en protéine C et facteur V Leiden (5 à 10% des cas). Parmi les facteurs de risque acquis, on trouve les syndromes myéloprolifératifs primitifs (25 à 30%), syndrome des antiphospholipides (10 à 15%), colite inflammatoire. Le rôle favorisant des contraceptifs oraux et de la grossesse est moins clair pour la thrombose portale que pour les thromboses d'autres territoires veineux.

2. Les études de cohorte dans la thrombose portale

2.1. Thrombose portale récente

Plusieurs études rétrospectives de petites cohortes de patients ont été rapportées. Lorsque l'on combine leurs données, il apparaît que la reperméabilisation n'est jamais observée spontanément, alors qu'une reperméabilisation partielle ou totale est observée dans près de 70% des cas sous anticoagulant seul ou après thrombolyse pharmacologique.⁴⁻⁶ Les accidents sévères des anticoagulants seuls paraissent très rares alors que les accidents sévères de la thrombolyse pharmacologique sont fréquents (plus de 30% des cas).^{5, 6} Des données voisines ont été rapportés dans des groupes sélectionnés : thrombose après splénectomie laparoscopique⁷ ou thrombose veineuse mésentérique isolée (ref). Des reperméabilisations retardées jusqu'au 6^{ème} mois ont été rapportées.⁴ L'effet de la durée du traitement anticoagulant n'a pas été analysé. Une étude a indiqué que l'étendue de la thrombose initiale était un facteur prédictif négatif de la reperméabilisation.⁴

2.2. Thrombose portale ancienne (cavernome portal)

Deux études rétrospectives de larges cohortes de patients ont été rapportées. Dans la première, publiée en 2000, 136 patients atteints de thrombose portale de siège et d'étendue diverse ont été inclus dans une analyse multivariée.⁸ La durée cumulée de suivi était de 691 patients années. La mortalité était très faible. Aucun malade sous anticoagulant n'est décédé d'hémorragie digestive. Après ajustement pour les facteurs de risque de thrombose et d'hémorragie par hypertension portale, le traitement anticoagulant diminuait significativement le risque de récidive de thrombose sans augmenter la fréquence ni la sévérité des hémorragies digestives. De plus la prophylaxie des hémorragies selon les règles établies pour la cirrhose permettait de réduire significativement le risque d'hémorragie digestive. Dans la seconde étude, tout récemment présentée au congrès de l'AASLD⁹, 59 patients atteints de thrombose chronique portomesentérique ou portosplénomésentérique ont été inclus. Le suivi moyen était de 3,5 ans. La survie à 5 ans était de 72%. L'analyse multivariée a montré un avantage, cette fois-ci en terme de survie, du traitement par anticoagulant oral et du traitement bêtabloquant adrénnergique. Toutes ces données convergent donc pour indiquer un bénéfice global des anticoagulants, particulièrement lorsque la prophylaxie des accidents hémorragiques est adaptée.

2.3. Thrombose portale et cirrhose

En l'absence de carcinome hépatocellulaire, la thrombose portale est d'autant plus fréquente en cas de cirrhose que celle-ci est évoluée.¹⁰ Quelques études indiquent que certains facteurs de risque sont plus fréquents chez les patients cirrhotiques atteints de thrombose porte que chez ceux qui en sont indemnes.¹¹ Mais les études ont été limitées aux facteurs de risque identifiables par biologie moléculaire.

Une étude s'est intéressée au cas particulier de la thrombose portale survenant chez les sujets atteints de cirrhose et en attente de transplantation hépatique.^{12, 13} Dans cette cohorte de 251 patients, la prévalence initiale de la thrombose portale était de 8.4% et l'incidence de 7,4%. Chez 8 des 19 patients traités par anticoagulants, mais aucun des 10 patients non traités, la veine porte s'est reperméabilisée. Il n'y a pas eu de complication des anticoagulants.

3. Données disponibles pour les thromboses veineuses profondes en général

Les recommandations actuelles sur le traitement anticoagulant dans la maladie thromboembolique veineuse sont fondées sur un grand nombre d'essais thérapeutiques et leurs méta-analyses.^{13, 14} Les buts du traitement sont le soulagement des symptômes et la prévention de l'embolie et de la récidive. Le traitement initial consiste en l'administration d'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, visant à obtenir une activité plasmatique anti-Xa de 0,3 à 0,7 U/ml. Les effets indésirables de l'héparine non fractionnée incluent les hémorragies, l'ostéoporose (pour les durées > 6 mois), et le thrombopénie induite par l'héparine qui est compliquée de thrombose artérielle ou veineuse dans 30 à 50% des cas. Comparées à l'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire ont une efficacité similaire mais des effets indésirables plus rares ; elles sont plus chères mais elles diminuent les coûts globaux. Les agents thrombolytiques dissolvent les caillots récents et restaurent la perméabilité veineuse plus vite que les anticoagulants mais ils causent plus d'accidents hémorragiques.

Le traitement au long cours est utilisé » pour la prophylaxie secondaire. Les antagonistes oraux de la vitamine K à dose adaptée à l'obtention d'un INR entre 2,0 et 3,0 pendant 1 à 3 mois réduit de 90% le risque récidive. L'administration d'héparine de bas poids moléculaire est un substitut possible aux antagonistes de la vitamine K.

Le bénéfice d'une anticoagulation d'au moins 3 mois est clair. Cependant, au-delà de ce terme, le bénéfice dépend de la notion de facteur de risque transitoire précédant la thrombose. Quand un tel facteur transitoire est présent, le risque de saignement fatal dépasse celui de récidive fatale. En cas de thrombose veineuse idiopathique (sans facteur de risque transitoire), le risque de récidive est diminué par un traitement de 6 mois comparativement à un traitement de 3 mois. Il y a peu d'arguments pour préconiser un traitement à vie chez des patients non sélectionnés. L'intérêt d'une anticoagulation de basse intensité par antagonistes de la vitamine K n'est pas clairement établi. Cependant, un traitement à vie est généralement recommandé chez les sujets avec facteurs de risque élevé, permanents (par exemple, déficit en antithrombine, protéine C, ou protéine S ; syndrome des antiphospholipides ; homozygotie pour le facteur V Leiden ou la mutation du

gène du facteur II, ou leur double hétérozygotie), ou des épisodes récurrents de thrombose veineuse idiopathique, sous réserve que le risque hémorragique soit faible.

4. Recommandations

De ces données disparates il est possible de tirer quelques recommandations, entérinées par la conférence d'expert de Baveno.¹⁵

4.1. Thrombose portale récente

Un traitement anticoagulant de 3 mois au moins est recommandé. Au-delà de 3 mois, aucune recommandation n'a été faite. La décision de poursuivre le traitement à vie est raisonnable lorsque sont réunis les 3 critères suivants : (a) aucun facteur favorisant transitoire n'a été identifié ; (b) un facteur permanent de risque élevé de thrombose ou des antécédents personnels de thrombose veineuse idiopathique sont présents ; et (c) il n'y a pas de facteur de risque hémorragique. Dans les autres cas, il n'est pas possible de faire de recommandation solide. Les éléments qui pourraient faire pencher pour la prolongation du traitement sont l'absence de reperméabilisation complète ; l'extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure ; les antécédents familiaux de thrombose veineuse idiopathique ; des antécédents de douleur abdominale inexplicable, compatible avec une ischémie mésentérique.

4.2. Thrombose portale ancienne (cavernome)

Aucune recommandation précise n'a été faite à la conférence de Baveno, autre que la prophylaxie de la rupture de varice oesophagiennes par les moyens habituels au cours de la cirrhose. Cependant, il est souligné que le traitement anticoagulant au long cours peut être envisagé lorsqu'un facteur permanent de risque élevé de thrombose a été documenté.

La position de notre centre est un peu différente :

- Un traitement anticoagulant est systématiquement proposé en l'absence de contre-indication majeure, lorsqu'un facteur de risque permanent de thrombose est documenté.
- En l'absence de facteur de risque identifié, le traitement anti-coagulant est toujours envisagé en cas d'extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure ; en cas d'antécédents familiaux de thrombose veineuse idiopathique ; et en cas d'antécédents de douleur abdominale inexplicable, compatible avec une ischémie mésentérique. Les facteurs de risques de complication des anticoagulants sont particulièrement pris en compte (âge, comorbidité)
- Les antécédents d'hémorragie digestive due à l'hypertension portale – et, a fortiori la présence de grosses varices oesophagiennes ou gastriques – ne sont pas considérés comme une contre-indication au traitement anticoagulant à partir du moment où une prise en charge adaptée de l'hypertension portale a été mise œuvre.

4.3. Thrombose portale et cirrhose

Aucune recommandation internationale n'a été élaborée sur ce sujet. Les données sont trop limitées pour avancer des propositions. Toutefois, dans le cas très particulier du patient en attente de transplantation hépatique, la mise en évidence d'une thrombose portale au cours du suivi sur liste d'attente pourrait conduire à un traitement anticoagulant en raison de l'impact majeur de la thrombose portale sur le pronostic après transplantation.

References

1. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillain MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-91.
2. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, Dell'era A, Pappalardo E, Mannucci PM. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-8.
3. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattum J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with budd-chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-8.
4. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-70.
5. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-61.
6. Takahashi N, Kuroki K, Yanaga K. Percutaneous transhepatic mechanical thrombectomy for acute mesenteric venous thrombosis. *J Endovasc Ther* 2005;12:508-11.
7. Miniati DN, Padidar AM, Kee ST, Krummel TM, Mallory B. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: an ongoing clinical challenge. *J SLS* 2005;9:335-8.
8. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillain MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current Outcome of Portal Vein Thrombosis in Adults: Risk and Benefit of Anticoagulant Therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490-497.
9. Orr DW, Harrisson PM, Karani J, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Chronic portomesenteric and portosplenomesenteric venous thrombosis: evaluation of long term follow-up and determinants of survival. *Hepatology* 2005;42:212A.

10. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32:865-71.
11. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-41.
12. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-7.
13. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77.
14. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83.
15. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.