

HTP non cirrhotique - à l'heure de Baveno V-

Dr F. OBERTI

Hépto-gastroentérologie

Service d'Hépto-Gastroentérologie, CHU, Angers

13/12/2010 - Alger

Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension

Roberto de Franchis*, On behalf of the Baveno V Faculty¹



Baveno V



21-22 Mai 2010

HTP non cirrhotique

Orient (20%) > occident (5%) ; enfant

HTP sans cause de cirrhose « classique »

Alcool, VHC, VHB, NASH, auto-immunes, wilson...

Thrombose veineuse porte (HTP extra hépatique)

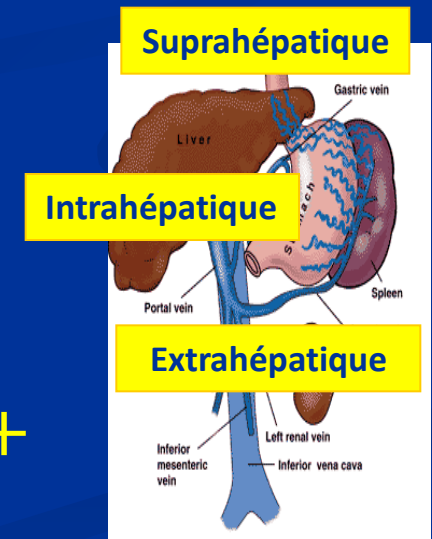
Syndrome de Budd-Chiari

Hypertension portale intra-hépatique

Extension atteinte intra-hépatique

Association état pro-thrombotique ++

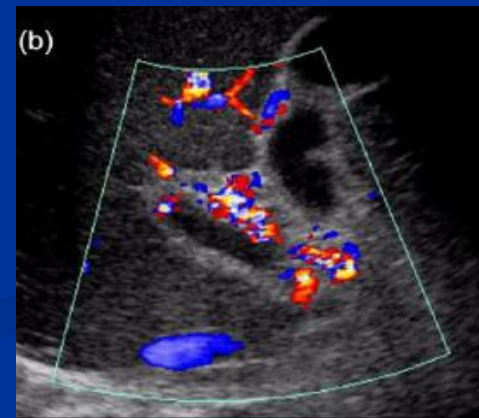
1/3 thrombose porte, 2/3 Budd-Chiari



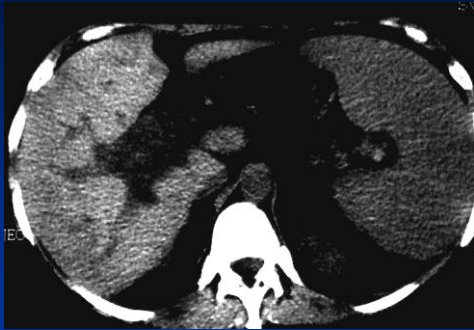
Trombose veine porte aiguë

- **Tronc porte et ses branches D et G**
- **Symptomatologie fonction extension et délai d'installation**
- **Douleurs, fièvre, nausées ; élévation CRP ; possible asymptomatique**
- **Echo-Doppler ++ : obstruction et absence de cavernome**
± ascite (thrombose mésentérique, infarctus intestinal)
- **Gravité si extension veine mésentérique,**
possible infarctus intestinal
décès > 50%

Recherche syndrome myeloprolifératif ++



Thrombose porte chronique : cavernome



HTP ++ : découverte fortuite

Ascite, voies de dérivations, splénomégalie

Varices OG, duodénales, rectales

Dysmorphie hépatique

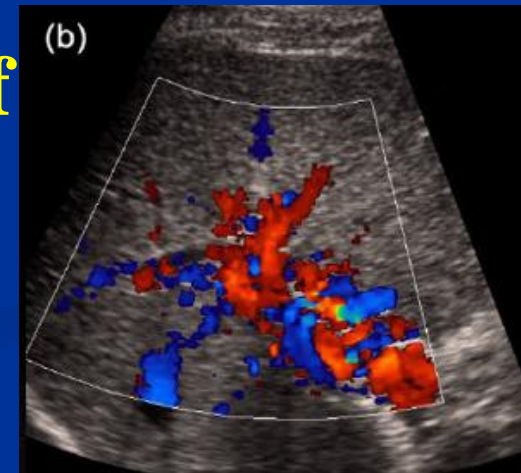
Diminution modéré TP (80-90 %)

ASAT, thrombopénie, albumine normale, cholestase

Ascite (si hgie, sepsis, chirurgie, insuf rénale)

Recherche syndrome myeloprolifératif

Biliopathie portale (81–100%)



Classification de la thrombose porte

Site de la thrombose

- Tronc porte
- Branches droite et gauche

Présentation clinique

- Aiguë
- Chronique

Maladie hépatique sous jacente

- Cirrhose
- CHC
- Atteinte intra-hépatique

Degré d'obstruction portale

- totale
- partielle

Extension aux territoires pré-portaux

- Veine mésentérique
- Veine splénique

HTP intra-hépatique



Bilharziose

œufs, granulomes éosinophiles, fibrose

Veinopathie portale oblitérante (sclérose hépato-portale, cirrhose septale incomplète)

homme jeune, fibrose périportale avec lésion veinulaire portale, dilatations sinusoidales, dysmorphie, **possible extension extra-hépatique** (30%), nodules HNF like, HTP++, états prothrombotiques (15%), VIH

Syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO)

Radio-chimiothérapie après greffe de moelle, toxique

Chimiothérapie (cancer colorectal), irradiation

Hyperplasie nodulaire régénérative

défaut de perfusion focale, atrophie-régénération, pas de fibrose toxique, chimio, sepsis (BK), mal. système, crohn, myélodysplasie

Fibrose hépatique congénitale (PKHR)

HTP ++, dilatation kystique des voies biliaires et VBP, hamartomes biliaires, nodules HNF like

Maladie générale : amylose, Rendu-Osler, mastocytose, sarcoïdose

Syndrome de Budd- Chiari

Obstruction veinules hépatiques – terminaison VCI

- **primitif** : thrombose, membrane, sténose
- **secondaire** : tumeur, parasite, compression

Augmentation pression sinusoidale : dilatation sinusoidale, HM, ascite, HTP, shunts intra-hépatiques, diminution perfusion foie

Fibrose centro-lobulaire

Régénération péri-portale : **nodules HNF-like, cirrhose**

Clinique

asymptomatiques (15%)

Formes **aiguës** (rares) : fièvre, douleur, syndrome inflammatoire

Formes **chroniques** : dysmorphie, ASAT, ascite, insuf rénale, RVO, insuf hépatique modérée

Facteur prothrombotique : **syndrome myéloprolifératif** (Vaquez, thrombocytémie, myélofibrose), **HNP**, SAP...

Budd-Chiari : diagnostic

Circonstances

- **50 % : HM + douleurs abdominales + ascite ± IH**
- maladie du foie + ascite + anomalies biologiques modérées
- affection thrombogène connue + maladie du foie
- maladie chronique hépatique inexplicée

Moyens

- Echo-Doppler, TDM, IRM
- Angiographie : transpariétale, rétrograde
- **PBH si suspicion atteintes petites veines hépatiques**

Facteurs associés	TVP	BC	VPO
	(%)	(%)	(%)
Facteur prothrombotique	51	84	33
mutations gène prothrombine, facteur V Leiden, prot. C, S, ATIII mutation C677T MTHR et hyperhomocystéinémie, VIII, IX, XI, SAP, HNP			
Syndrome myéloprolifératif	30	50	10
Vaquez, thrombocytémie, myélofibrose			
Facteur de risque acquis	31	38	17
Oestro-progestatifs, mal. systemique, grossesse			
Facteur local	22	5	
Pancréatite, colite, MICI, appendicite, chirurgie abdominale			
Absence de cause	25	16	53

Facteurs thrombophiliques

	TVP (n = 102)		BC (n = 160)		p
Syndromes myeloprolifératifs	21/94	22 %	55/143	39 %	0,009
Mutation JAK2	14/82	17 %	35/121	29 %	0,053
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0/39	0 %	15/77	19 %	0,003
Mutation du facteur V Leiden	3/95	3 %	18/147	12 %	0,014
Mutation du facteur II	14/98	14 %	5/144	4 %	0,002
Déficit protéines C et S/AT	6/93	7 %	11/147	8 %	0,762
Anticorps antiphospholipides	28/98	29 %	37/150	25 %	0,494
Maladie systémique	5/102	5 %	17/160	11 %	0,103
Facteur de risque hormonal	17/50	34 %	35/93	38 %	0,667
Cause locale	29/102	28 %	21/160	13 %	0,002

HTP intra-hépatique : facteurs associés

Syndrome myélodysplasique

Recherche mutation Jak 2 (26 %)

BOM : culture colonies érythroblastes, mégacaryocytes dystrophiques

Maladie auto-immune

Auto-anticorps (12%), hypergamma globulinémie (26%), syndrome antiphospholipides (13%)

Affections pro-thrombotiques (26%)

HTP non cirrhotique : bilan thrombophilique recommandé

Bilan « classique »

Déficit prot. C, S, AT III

Facteur V Leiden

Mutation gène facteur II

+

- **Mutation JAK2** et BOM (mégacaryocytes dystrophiques, culture progéniteurs érythroblastes)
- Syndrome anti-phospholipides (anticoagulant lupique, anticardiolipine, anti B2 glycoprotéine)
- Dosage homocystéine et mutation MTHFR
- Dosage facteur VIII, IX, X
- HNP (cytométrie de flux, test Ham Dacie)
- Anti-glutaminases, anti-endomysium

Bilan thrombophilique : pièges à éviter

Facteurs prothrombotiques

- Déficit expliqué par insuffisance hépatique
Prot C, S, ATIII, facteur V, prothrombine
- Augmentation en lien avec atteinte hépatique
Hyperhomocystéinémie, facteur VIII
- Interférence avec traitement anti-coagulant
Prot C, S, AT III
- Faible spécificité des taux faibles d'anticardiolipine

Syndromes myélodysplasiques primitifs

- Facteurs confondants : hémodilution, hypersplénisme
- Absence mutation JAK 2 mais SMP présent / BOM (10 % des cas)

Association de plusieurs facteurs ++ : 10 à 15 % des cas

- Facteurs prothrombotiques entre eux ou généraux et locaux

HTP extra-hépatique : traitement

Limites

- Rares études prospectives (Plessier et al. HY 2010)
- Peu de malades et pronostic bon
- Pas de données spécifiques sur traitement hémorragie aiguë
- Prophylaxie primaire et secondaire combinées
- Enfants et adultes souvent combinés

Thrombose porte aiguë : traitement

Obtenir reperméabilisation et éviter extension thrombus

Anticoagulation la plus précoce possible ++

HBPM (2-3 semaines) ;

Activité anti-Xa : 0,5 à 0,8 U/ml ; risque thrombopénie à héparine ++

AVK quand stabilisation clinique et bilan diagnostique terminé

INR entre 2 et 3

Re-perméabilisation 40% à 1 an vs 1% spontanément (écho à 3 mois)

(mésentérique 61 %, splénique 54 %)

Durée

- **Au minimum 3 à 6 mois**

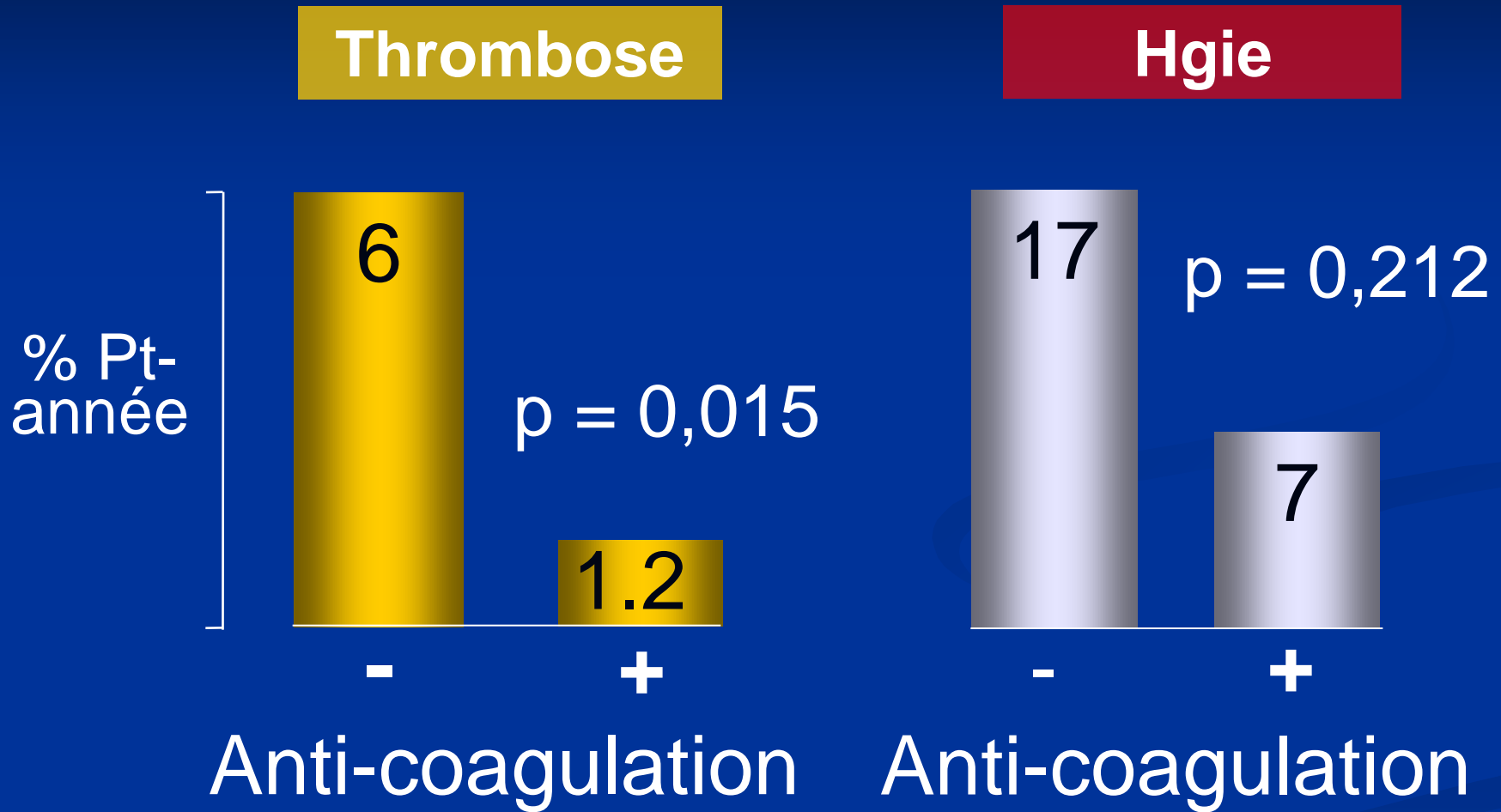
- **A vie si syndrome myéloprolifératif présent**

Si sepsis : antibiothérapie (bactéroïdes)

Efficacité traitements invasifs non évaluée (fibrinolyse, thrombectomie)

Mortalité < 10 % ; 85 % survie à 5 ans

TVP chronique : anti-coagulation



TVP chronique : warfarine



TVP : pronostic de l'hémorragie

	<u>Anti-coagulation</u>		<i>p</i>
	Non	Oui	
Hémoglobine (g/dL)	8.0	7.9	NS
Durée d'hospitalisation (j)	9.6	14.0	NS
Besoins transfusionnels (n)	4.3	2.9	

Condat et al. Gy 2001;

TVP chronique : indications anticoagulation

A vie, si

- **Thrombophilie ou antécédent personnel ou familial de thrombose profonde**
- **Antécédent d'infarctus intestinal ou de thrombose de la veine mésentérique supérieure**
- **En l'absence de contre-indication hémorragique en dehors de l'hypertension portale**

Autres situations

« au cas par cas »

Pas d'argument pour le TIPS ou thrombolyse

Budd-Chiari : traitement

Manifestations peu sévères

Anti-coagulation ++ : HBPM puis AVK

Manque de données, prise en charge inspirée de la thrombose porte

Manifestations sévères ou échec du traitement médical et complications non contrôlées

Angioplastie ± thrombolyse : sténose courte, sténose VCI

Dérivation porto-systémique, **TIPS ++**

Transplantation

Pronostic global : 75-85 % survie à 5 ans

(20 % de mortalité à 3 mois)

Contraception contre-indiquée

Dépistage CHC au long cours ++

Budd-Chiari : critères d'échec de traitement

Absence de réponse complète : présence d'au moins 1 des critères suivants à 15 jours

Ascite malgré faibles doses de diurétiques ou intolérance aux diurétiques

Facteur V < 40%, bilirubine > 15 $\mu\text{mol/L}$

Hémorragie digestive sur hypertension portale malgré une prophylaxie efficace

Infection bactérienne, BMI < 20 kg/m²



TIPS

Stratégie traitement Budd-Chiari

- 1) **Anticoagulation** + traitement de la condition sous-jacente et HTP
- 2) **Recherche de lésions veineuses** accessibles à une angioplastie ou à un stent
- 3) **TIPS** si échec anticoagulation + absence lésions veineuses accessibles à une angioplastie, ou en cas d'échec d'une angioplastie ou d'un stent
- 4) Si échec TIPS : **transplantation hépatique**

Manifestations sévères

Non



Anticoagulation



Oui

Anticoagulation
Traiter cause et
HTP

Angioplastie/
Stent

30-58%

Echec traitement

TIPS

34-60%

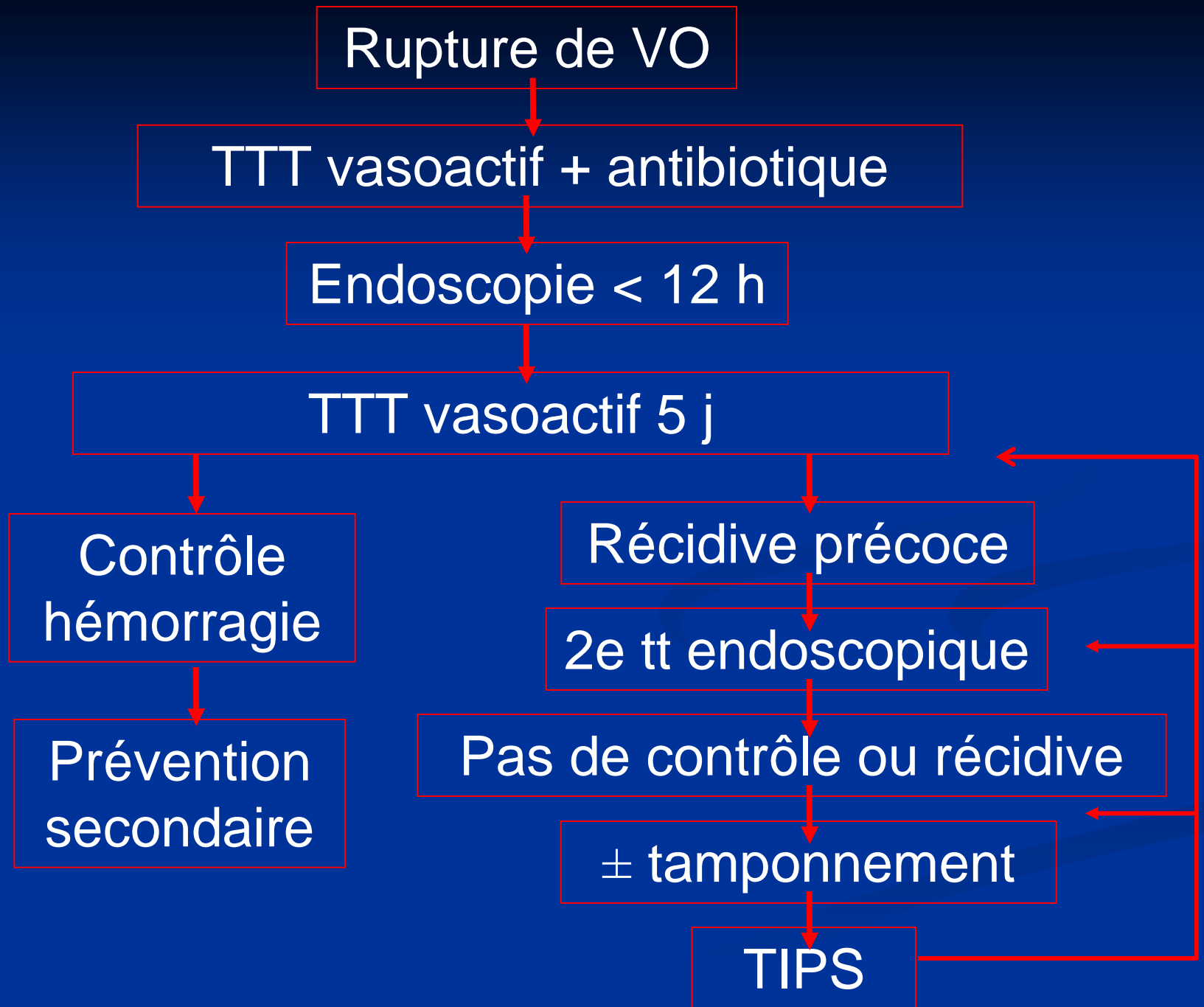
Echec traitement

Transplantation

10-25%

HTP non cirrhotique : traitement des complications liée à HTP

- **Hémorragie aiguë**
- **Prophylaxie primaire et secondaire**
 - **Béta-bloquants**
 - **Endoscopie (ligature, sclérose)**
 - **Shunt porto-systemique / dévascularisation**
 - **Reperméabilisation / shunt mésentérico-porte**
- **Biliopathie portale**



Rupture de VO

TTT vasoactif + antibiotique

Endoscopie < 12 h

TTT vasoactif 5 j

Contrôle
hémorragie

Prévention
secondaire

Récidive précoce

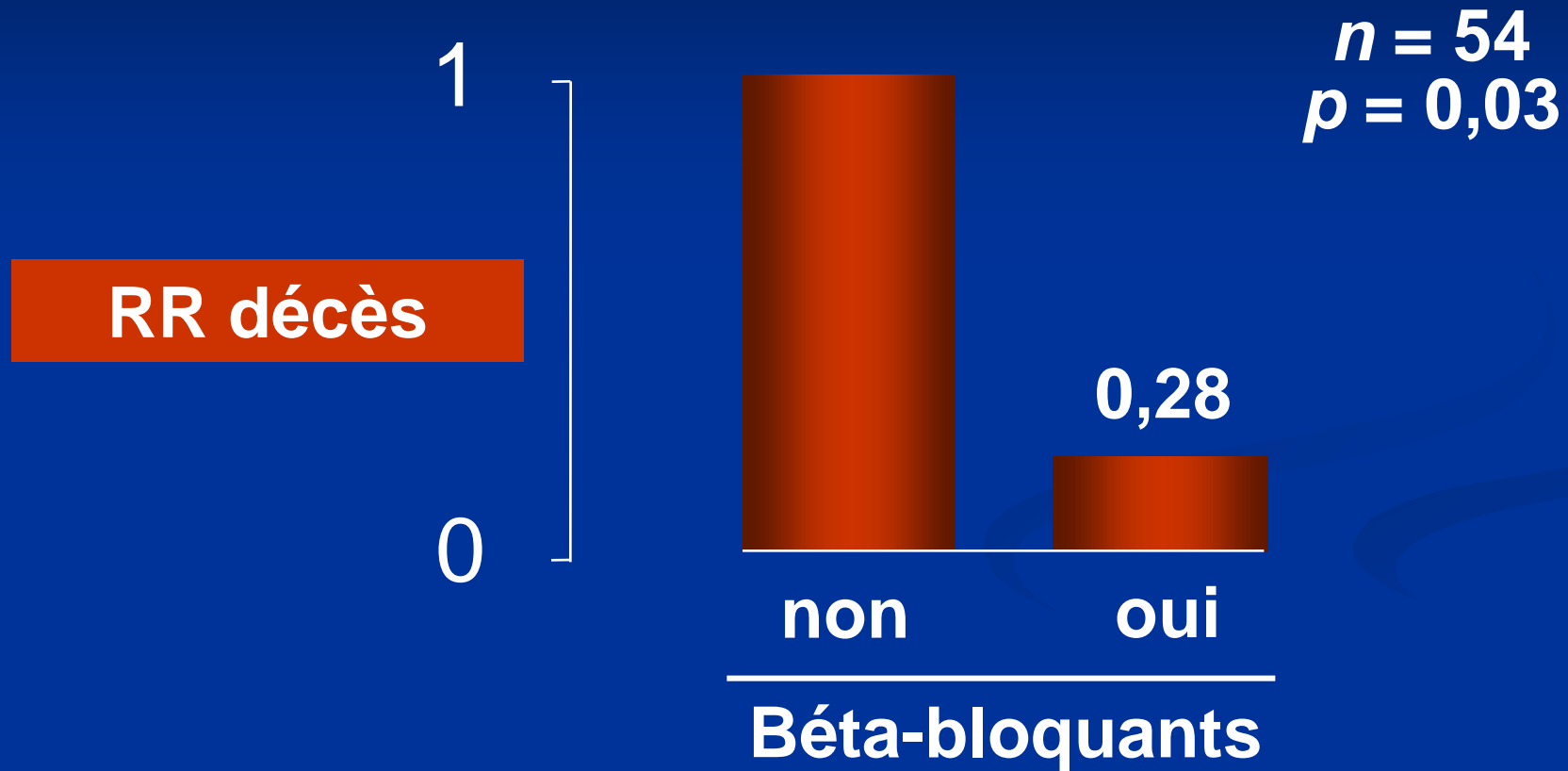
2e tt endoscopique

Pas de contrôle ou récurrence

± tamponnement

TIPS

Thrombose portale chronique intérêt bêta bloquant



Schistosomiase Mansonii : propranolol

Variation %

Pression artérielle	NS
Index cardiaque	- 18
Résistance vasculaire systémique	NS
Pression pulmonaire libre	NS
Résistance vasculaire pulmonaire	+ 48
Débit sanguin azygos	- 34
Pression porte	NS
Gradient de pression hépatique	NS

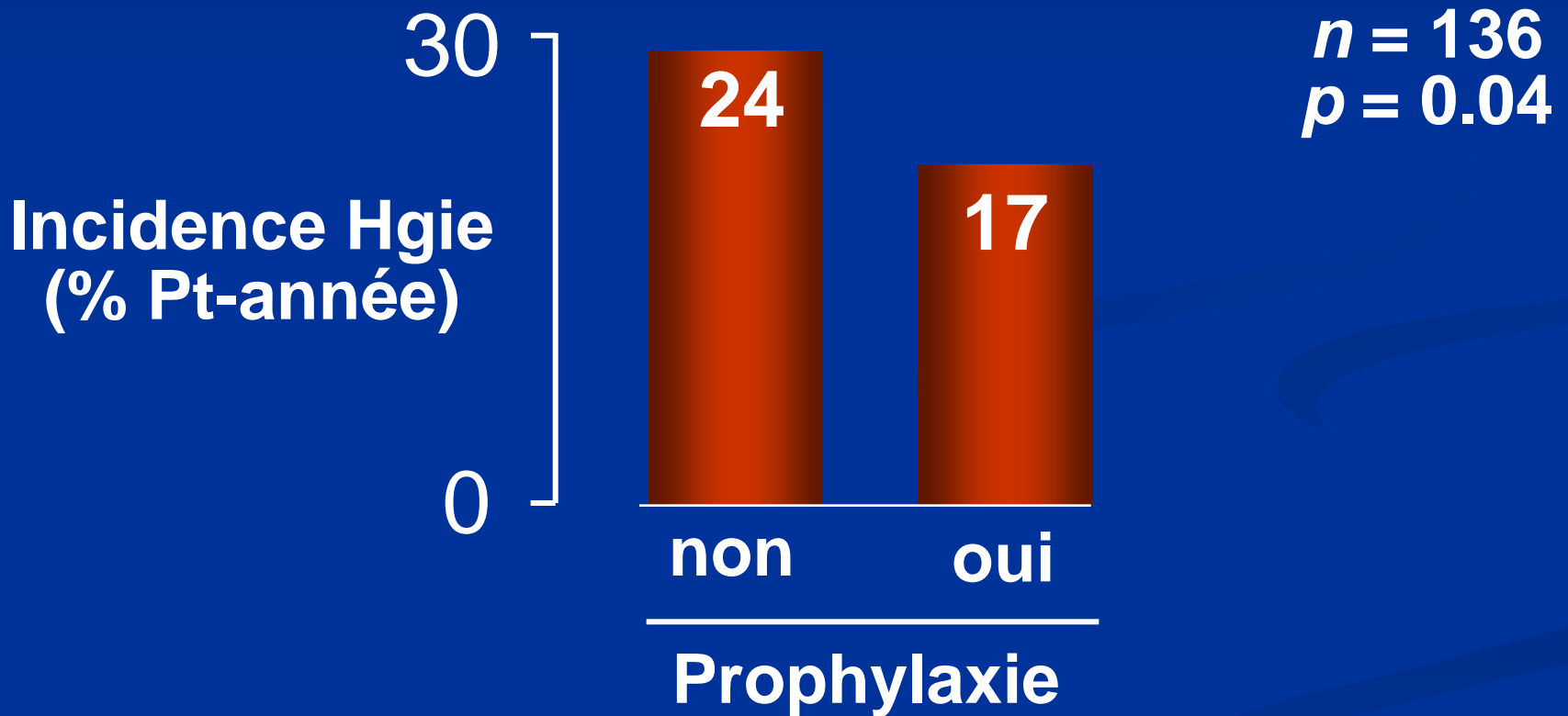
n = 11, administration chronique

Mies, Dig Dis Sci 1997

HTP extra-hépatique

Traitement pharmacologique/endoscopie

Grosses varices



Biliopathie portale

Fréquente sur le plan anatomique et radiologique (80-100%)
(foie gauche ++)

Rarement symptomatique

douleur, ictère

Diagnostic

- Bili-IRM ++
- CPRE thérapeutique

Traitement

- Abord **endoscopique**
CPRE et sphinctérotomie
Extraction calcul
prothèse
- **AUDC ?**



Dilatation VBIH et VBP

Conclusions

HTP non cirrhotique :

- Tableaux hétérogènes de causes multiples
- Recherche des facteurs thrombophiliques qui peuvent être associés
- Anticoagulation +++
- Nécessité d'études contrôlées pour mieux définir la prise en charge thérapeutique
 - Place du TIPS ?
 - Prévention des complications liées à l'HTP

Questions non résolues

Epidémiologie des thromboses portales chroniques

Histoire naturelle chez enfant vs adultes ; devenir fonction hépatique

Prophylaxie primaire ?

Incidence des états pro-thrombotiques.

Intérêt anticoagulant au long cours, TIPS, anastomose mésentérico-cave.

Facteurs d'échec de traitement, de progression et de récurrence

Modèles animaux de thrombose aiguë porte et ancienne

Prise en charge des varices ectopiques

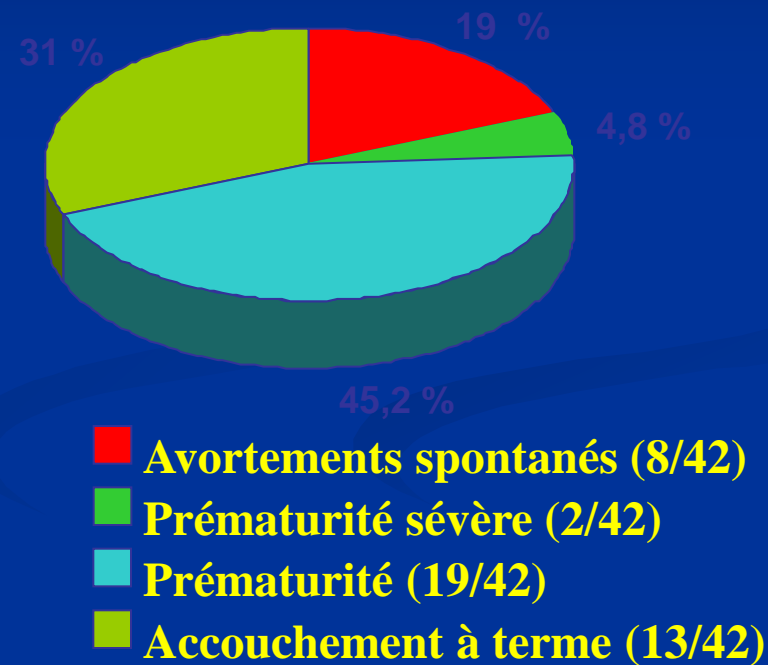
Grossesse HTP non cirrhotique

Thrombose portale

Risques maternels (hors fausses couches)

Complication	Nb
Saignements post-césarienne	3/17
Saignements vaginaux	1/17
HELLP	2/34
Rupture des varices œsophagiennes	3/34
Infarctus splénique	1/34

Risques fœtaux



Grossesse HTP non cirrhotique

Budd-Chiari

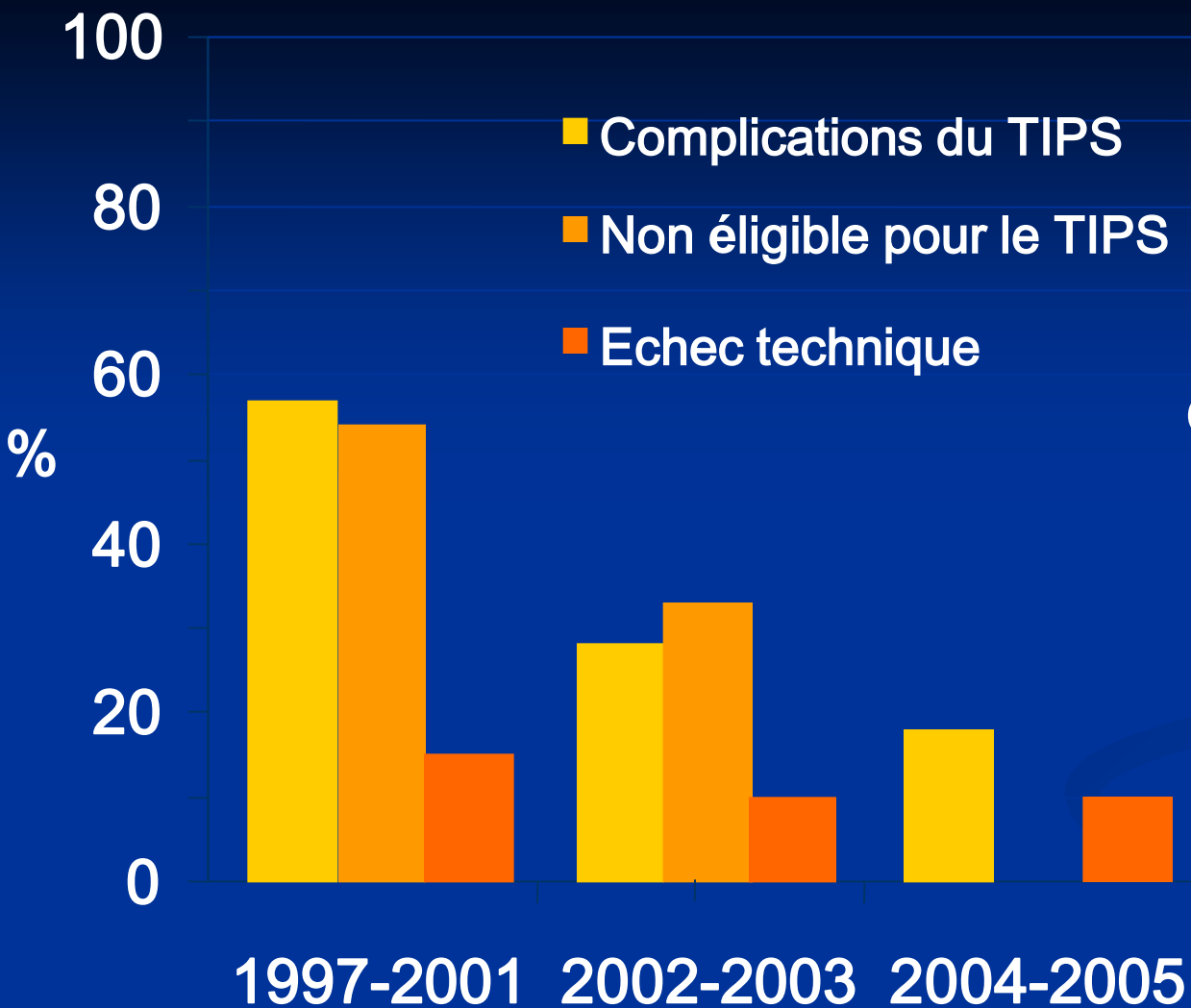
Complications obstétricales	
Prématurité	7 (20 %)
Hospitalisation pour surveillance	4 (12 %)
Contractions prématurées	2 (6 %)
Saignements vaginaux	2 (6 %)

Complications / maladie sous jacente	
Mortalité maternelle	Aucune
Douleur abdominale	2 (6 %)
Aggravation de l'ascite	2 (6 %)
Occlusion veineuse	1 (3 %)
Hémorragie variqueuse	1 (3 %)

Baveno IV

Une définition consensuelle du syndrome de Budd-Chiari est adoptée. Le rôle des états prothrombotiques est souligné. On doit chercher un syndrome myéloprolifératif mais il n'y a pas de consensus sur la méthode pour ce faire. Les anticoagulants sont recommandés mais leur durée n'est pas précisée. Le traitement par angioplastie, puis TIPS, puis transplantation est recommandé. L'obstruction de la veine porte extrahépatique est définie. La distinction des cas avec ou sans cirrhose,

avec ou sans cancer est recommandée. Les anticoagulants sont recommandés pour une durée d'au moins 3 mois en cas de thrombose aiguë. En ce qui concerne la thrombose chronique (cavernome), les données sont jugées trop fragmentaires pour servir de base à des recommandations précises, tant en ce qui concerne l'hypertension portale que les états prothrombotiques ou les anticoagulants.



Complications immédiates

- perforation cardiaque
- hématome, hémobilie
- cardiaques

Complications tardives

- EH 21% à 1 an
- Dysfonction

	1997-2001	2002-2003	2004-2005
TIPS envisagé	13	10	11
Succès	5	6	10

Étiologies TVPEH	Facteur causal	Prévalence (%)
Affections acquises	Syndrome myeloprolifératif sans mutation JAK 2	8 – 35
	avec mutation JAK 2	17 – 53
	Sd des antiphospholipides	1 – 11
	HPN	0 – 9
	Hyperhomocysteinémie	1 – 15
Affections Héréditaires	Mutation fact. V Leiden	3 – 9
	Mutation fact. II	2 – 22
	Déficit en prot C	1 – 9
	// en prot S	1 – 7
	Déficit en Antithrombine	1 – 4
Facteurs locaux	Lésions inflammatoires locales (pancréatite, Diverticulite, cholécystite..)	7 – 34
	Chirurgie sur l'axe veineux portal (splénectomie, colectomie,..)	3 – 45
Autres	Grossesse, post partum	0 – 4
	Contraception	7 – 44

Etats pro-thrombotiques

Tableau 1. Principaux états prothrombotiques et facteurs de risque de thrombose

Anomalies héréditaires	Gain de fonction	Facteur V Leiden
		Prothrombine G20210A
	Perte de fonction	Déficit en Protéine C
		Déficit en Protéine S
		Déficit en antithrombine
Anomalies acquises	Syndromes myéloprolifératifs primitifs	
	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	
	Syndrome des antiphospholipides	
	Maladie de Behcet	
	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	
	Etat inflammatoire	
	Etat cancéreux	
	Hyperhomocystéinémie	
	Prise de contraceptifs oraux	
	Grossesse	

Manifestations cliniques masquées par hypersplénisme et hémodilution

Causes %

TVP

SBC

VPO

Anomalie prothrombotique mutations gène prothrombine, facteur V Leiden, prot. C, S, ATIII mutation C677T MTHR et hyperhomocystéinémie, VIII, IX, XI, SAP, HNP	51	84	33
Syndrome myéloprolifératif Vaquez, thrombocytémie, myélofibrose	30	50	10
Facteur de risque prothrombotique Oestro-progestatifs, mal. systemique, grossesse	31	38	17
Facteur local Pancréatite, colite, MICI, appendicite, chirurgie abdominale	22	5	
Pas de cause	25	16	53

Bilan thrombophilique

Facteur acquis

Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Cytométrie de flux pour CD55 et CD59 deficient cells
Syndrome myéloprolifératif	Recherche de la mutation de JAK2 dans un premier temps. Biopsie médullaire, volume globulaire total après correction d'une carence martiale, taux d'érythropoïétine sérique et recherche de pousse spontanée de colonies érythroblastiques dans un second temps.
Syndrome des antiphospholipides	Dosage des anticardiolipines en ELISA et recherche d'un anticoagulant circulant lupique
Maladie de Behcet	Données clinique
Rectocolite hémorragique	Données clinique et rectosigmoïdoscopie si symptômes d'appel
Maladie Coeliaque	Anticorps antiendomysium et antiglutamine
Hyperhomocystéinémie	Taux sérique après recharge en méthionine

Facteur héréditaire

Antithrombine, protéine C, et protéine S	Ratio avec les facteurs II, V, VII or X après correction d'un déficit en vitamine K et si possible enquête familiale.
Facteur V Leiden	Recherche d'une résistance à la protéine C activée et biologie moléculaire pour le polymorphisme G1691A
Mutation du gène du facteur II	Biologie moléculaire pour le polymorphisme G20210A
Mutation MTHFR	Biologie moléculaire pour le polymorphisme C677T

Diagnostic Budd-Chiari

Éliminer les lésions, bénignes ou malignes, comprimant ou envahissant les voies de drainage veineux hépatique par une échographie doppler, un scanner ou une IRM.

Rechercher des arguments cliniques suggérant une maladie inflammatoire chronique intestinale, une maladie coeliaque ou une maladie systémique.

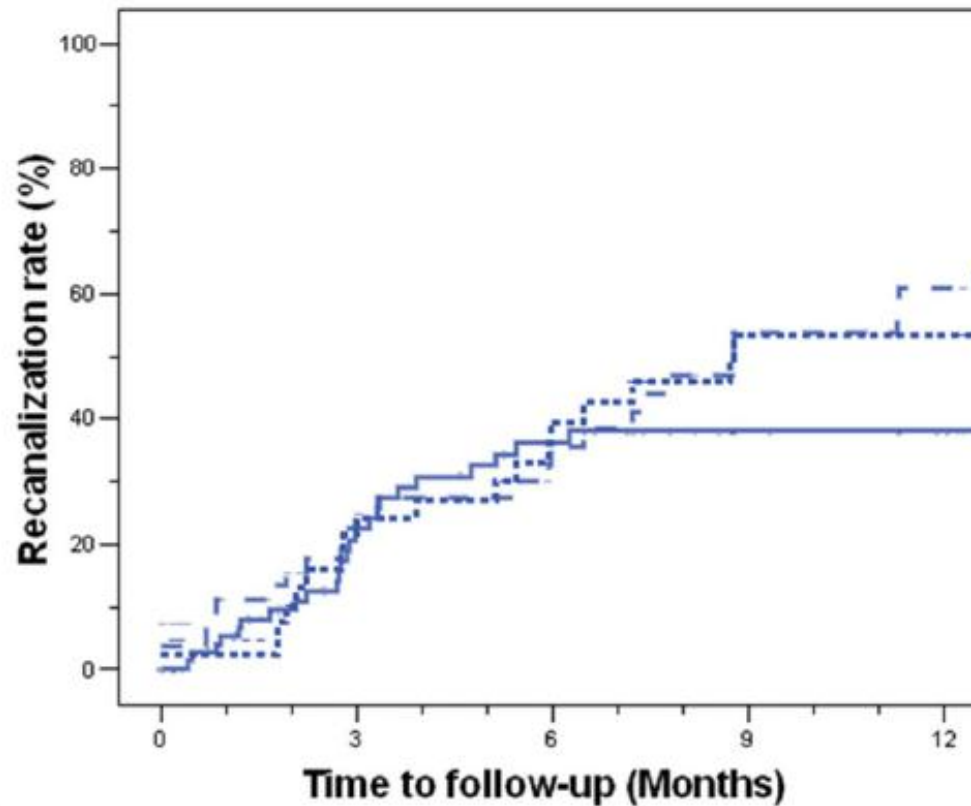
Rechercher systématiquement les causes multiples de thrombose

Ne pas s'affranchir de la recherche d'un syndrome myéloprolifératif sur la seule base d'un chiffre normal ou bas d'éléments sanguins périphériques à la numération formule sanguine.

Lorsque les taux des facteurs de coagulation sont diminués, ne pas conclure que de faibles taux de protéines C, protéines S ou antithrombine, sont la conséquence d'un déficit primitif, possiblement héréditaire, en l'absence d'une enquête familiale.

Ne pas considérer que des facteurs de risque « faible » (mutation du facteur V Leiden, mutation du facteur II, hyperhomocystéinémie, contraception orale) sont les seuls facteurs de risque de SBC, tant que les autres causes n'ont pas été éliminées.

Anticoagulation et thrombose porte aiguë



Patients at risk

Trunk or both branches of portal vein



83

47

33

19

15

Splenic vein



41

28

19

12

12

Superior mesenteric vein



55

32

23

14

11

Budd-Chiari : critères d'échec de traitement

Absence de réponse complète : présence d'au moins 1 des critères suivants à 15 jours

Ascite malgré faibles doses de diurétiques ou intolérance aux diurétiques

Facteur V < 40%, bilirubine > 15 µmol/L

Hémorragie digestive sur hypertension portale malgré une prophylaxie efficace

Infection bactérienne, BMI < 20 kg/m²

Absence de réponse partielle

Natriurèse inefficace sous faibles doses de diurétiques, avec natrémie et créatininémie normales (ou élévation de la natrémie si initialement basse)

Pas d'augmentation du facteur V si initialement bas

Pas de baisse de la bilirubine conjuguée si initialement élevée

Budd-Chiari : indications du TIPS

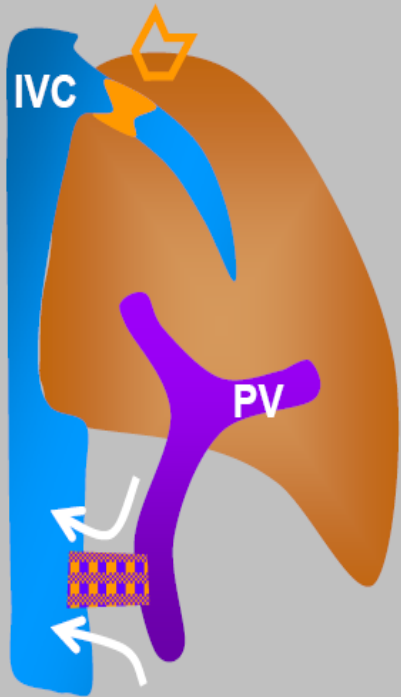
Ascite réfractaire : 60 %

Insuffisance hépatique : 20 %

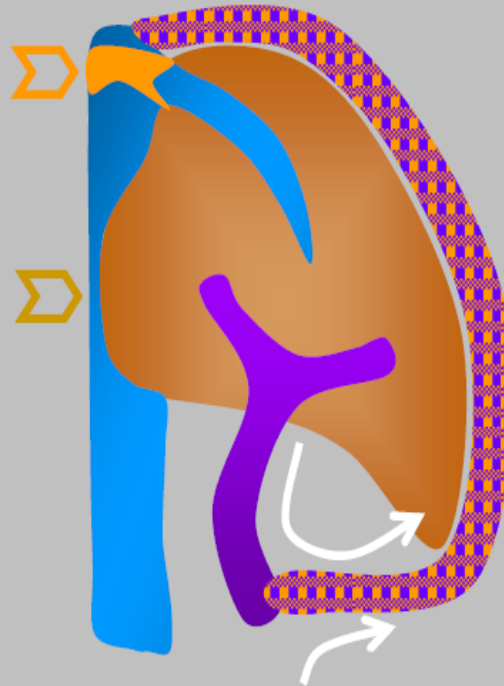
Hémorragie digestive

Autres

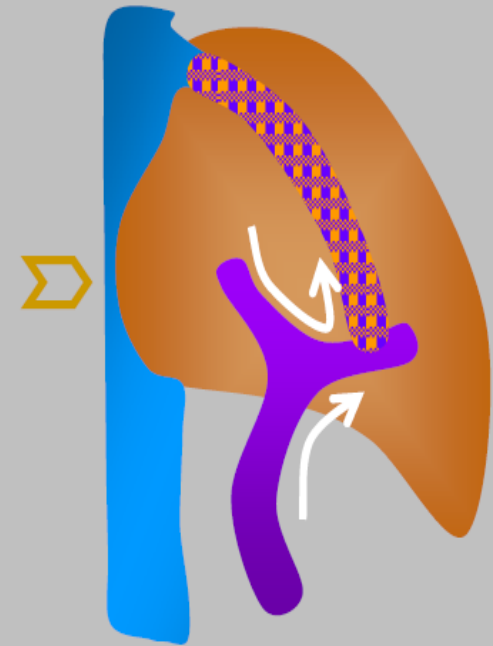
Traitements invasifs Budd-Chiari



Shunts portocaves ou
mésocaves



shunts portoatrial ou mésoatrial

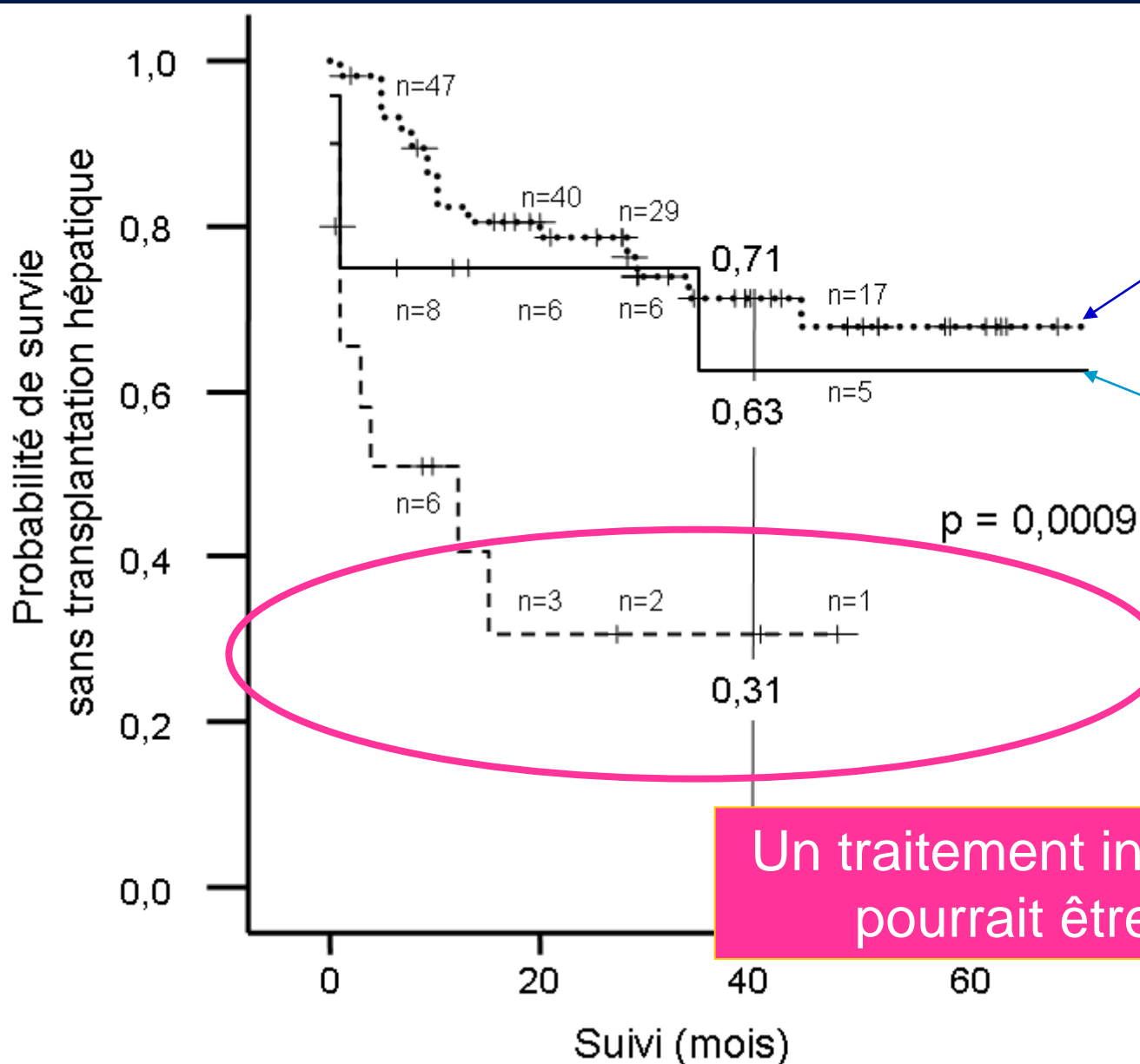


Shunts transveineux ou
transcaves

shunts portosystémiques
latérolatéro chirurgicaux

TIPS

Traitement BC : intérêt prédictif des ALAT



ALAT < 5N

ALAT ≥ 5N et
baisse rapide
(En 3 jours, ↓ des
ALAT > 50%)

ALAT ≥ 5N et
baisse lente (En 3
jours, ↓ des
ALAT < 50%)

Un traitement invasif plus rapide
pourrait être intéressant

Trombose porte chronique : traitement

Prévenir extension thrombus et aggravation HTP

Traitement épisodes d'hémorragie

Grossesse possible

- Béta-bloquants ou ligature en prévention primaire
- Anti-coagulation poursuivie : HBPM

Biliopathie portale

HTP extra-hépatique : complications

