

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Comparaison de deux stratégies thérapeutiques pour thromboses veineuses  
digestives : interruption versus maintien de l'anticoagulation**

**Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2012**

**Par Sonia ZAOUI**

**Jury**

**Président : Madame le Professeur Brigitte JUDE**  
**Assesseurs : Madame le Professeur Sophie SUSEN**  
**Madame le Docteur Nathalie TRILLOT**  
**Madame le Docteur Valérie CANVA**  
**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

## **TABLE DES MATIERES**

<b>RESUME</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>18</b>
Caractéristiques de l'étude	18
Patients	18
Bilan de thrombophilie	18
Critères d'exclusion	18
Procédure de choix de la stratégie thérapeutique	19
Suivi et critères de jugement	19
Analyses statistiques	20
<b>RESULTATS</b>	<b>21</b>
Description de la cohorte globale	21
Comparaison des caractéristiques en fonction du sous-groupe de traitement	22
Analyse du risque de récurrence thrombotique	24
Analyse du risque hémorragique	26
Analyse de sensibilité restreinte aux patients avec thrombose porte	28
<b>DISCUSSION</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>37</b>

## RESUME

**Introduction :** Les thromboses veineuses digestives (TVD) en l'absence de cirrhose sont souvent liées à la combinaison de facteurs pro-thrombotiques locaux et généraux. Une anticoagulation (ATG) d'une durée minimale de 6 mois est recommandée, à poursuivre au long cours en cas de syndrome de Budd-Chiari ou de facteur pro-thrombotique majeur. En l'absence de ces critères, les indications d'ATG au long cours ne sont pas clairement établies. L'objectif de cette étude était de comparer 2 stratégies thérapeutiques dans le traitement des TVD : interruption versus maintien de l'ATG. **Patients et Méthodes :** Etude contrôlée, monocentrique, non randomisée, rétrospective, incluant l'ensemble des cas de TVD survenus 2007 et 2012. La stratégie thérapeutique était décidée en comité multidisciplinaire. Le suivi morphologique était réalisé à M1, M6 puis annuellement. Les critères de jugement étaient la récurrence thrombotique et la survenue d'une hémorragie. **Résultats :** Soixante-neuf patients, d'âge moyen  $47 \pm 13$  ans ont été inclus, avec un suivi moyen de  $33 \pm 16$  mois. L'ATG était poursuivie chez 43 patients (62%). Les 2 groupes différaient en termes de présentation initiale (symptomatique dans 88% des cas dans le groupe ATG maintenue versus 54%,  $p=0.001$ ), d'antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse (35 versus 11.5%,  $p=0.03$ ), de la présence d'une inflammation locale (14% vs 58%,  $p<0.001$ ), et d'au moins un facteur de risque biologique (33.3 vs 7.7%,  $p=0.015$ ). Durant le suivi, 14 patients ont présenté une hémorragie, dont 5 un épisode sévère, sans différence significative entre les 2 groupes. A M6, on notait une reperméabilisation complète chez 41%, partielle chez 30% des patients, sans différence entre les 2 groupes. A M36, une récurrence était mise en évidence dans 67% des cas dans le groupe ATG interrompue, versus 0%,  $p=0.01$ . **Conclusion :** L'ATG est efficace chez les patients présentant une TVD en l'absence de cirrhose et de SMP. La poursuite de l'ATG n'est pas associée à un sur-risque hémorragique et diminuerait le risque de récurrence thrombotique à moyen terme.

## ABSTRACT

**Introduction:** Splanchnic vein thrombosis (SVT) in the absence of cirrhosis is often related to a combination of local causes and general prothrombotic conditions. The duration of anticoagulation therapy (ATG) has been recommended for at least 6 months, it should be permanently continued in case of Budd-Chiari Syndrome or in the presence of a strong prothrombotic factor. In the absence of these criteria, the indications for permanent ATG are still unclear. The aim of this study was to compare 2 strategies of SVT treatment: withdrawn vs permanent ATG. **Patients and Methods:** Retrospective non-randomized controlled study performed from 2007 to 2012 in all consecutive patients with SVT without cirrhosis. Treatment was withdrawn or continued according to a multidisciplinary committee decision. End points were the rates of recurrent thrombosis and bleeding events in each group. **Results:** Sixty-nine patients (mean age  $47\pm 13$  yrs) followed for a mean of  $33\pm 16$  months were enrolled. ATG was permanently continued for 43 patients (62%). The 2 groups differed in terms of initial presentation (symptomatic in 88% of patients in the permanent ATG group vs 54%,  $p=0.001$ ), of personal medical history of venous thromboembolism (35 vs 11.5%,  $p=0.03$ ), of local inflammation (14% vs 58%,  $p<0.001$ ), and of the presence of at least one prothrombotic condition (33.3 vs 7.7%,  $p=0.015$ ). During follow-up, bleeding occurred in 14 patients, 5 of which were severe, with no difference between the 2 groups. At M6, total or partial recanalization occurred in 41% and 30% of patients respectively, with no difference between the 2 groups. At M36, recurrence occurred in 67% of patients in the withdrawn ATG group vs 0%,  $p=0.01$ . **Conclusion:** Anticoagulation therapy is effective in most of SVT cases in the absence of cirrhosis and myeloproliferative diseases. In this study, permanent continuation of ATG was not associated with an increased risk of bleeding and prevented medium-term recurrence.

## **INTRODUCTION :**

Les thromboses veineuses digestives (TVD) recouvrent un large spectre d'atteintes vasculaires de localisation variée et de niveau de gravité hétérogène. La thrombose de la veine porte (TP) est la localisation la plus fréquente, son incidence et sa prévalence ont été respectivement évaluées à 0.7 et 3.7 pour 100 000 habitants/an (1). En l'absence de cirrhose, on retrouve au moins un facteur de risque pro-thrombotique dans 52% des cas. Le facteur le plus fréquemment retrouvé est le syndrome myéloprolifératif (SMP) présent dans 44% des cas (2). Un facteur local inflammatoire intra-abdominal (pancréatite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ou une chirurgie récente sont mis en évidence dans 21% des cas (3). La thrombose des veines sus-hépatiques, responsable du syndrome de Budd-Chiari (SBC) primaire, est une pathologie rare et potentiellement grave, dont l'incidence est estimée à 0.13 à 0.36 par million d'habitants/an (4). Elle est très fréquemment associée à la présence de pathologies pro-thrombotiques, on retrouve en effet au moins 1 facteur de risque pro-thrombotique dans 84% des cas, et plus d'un facteur de risque dans 46% des cas, l'étiologie la plus fréquente étant le SMP (mis en évidence dans 49% des cas). La présence d'un facteur local est retrouvée dans 6% des cas (5). Les principaux facteurs de risque de TP et de SBC sont détaillés dans le Tableau 1.

Le traitement de référence des TVD repose sur l'anticoagulation (ATG). Son administration sans délai est recommandée par différentes réunions de consensus (6,7) en cas de SBC ou de TP aigue. L'ATG permet une reperméabilisation de la veine porte à un an dans 38%, de la veine splénique dans 54% et de la veine mésentérique supérieure dans 61% des cas (3). L'ATG diminue le risque de récurrence chez les patients présentant un facteur de risque de thrombose (RR = 6.3, p = 0.01), et a tendance à diminuer ce risque en l'absence de facteur de risque identifié (RR = 2.9, p = NS) (8). Dans le SBC, l'ATG seule est recommandée en première intention, permettant une amélioration dans 17% des cas (9), en cas de non réponse,

des thérapeutiques plus invasives doivent être envisagées successivement : l'angioplastie, le TIPS et en dernier lieu la transplantation hépatique.

**Tableau 1.** Prévalence des facteurs de risque thrombotiques congénitaux et acquis dans la TP aigue (3) et le SBC (5)

Facteur de risque thrombotique	TP	SBC
Syndrome myéloprolifératif	21%	39%
JAK 2 +	16%	29%
Sd des anti-phospholipides	8%	25%
Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	0%	19%
Mutation facteur V Leiden	3%	12%
Mutation facteur II	14%	3%
Déficit protéine C	1%	4%
Déficit protéine S	5%	3%
Déficit antithrombine	2%	3%
Grossesse ou post-partum	1%	6%
Contraception orale récente	44%	33%
≥ 1 facteur de risque	52%	84%
> 1 facteur de risque	10%	46%
Facteur local	21%	6%

Le taux d'évènements hémorragiques graves chez les patients sous ATG au long cours est estimé de 0.3 à 10% selon les études (10). Les TVD traitées sont des pathologies associées à un sur-risque hémorragique. Les référentiels actuels de traitement des TVD (6,7) sont basés sur des études dont le niveau de preuve est faible. Brièvement ils recommandent de :

- débuter sans délai l'ATG en cas de SBC et la maintenir au long cours en dehors de la survenue d'une contre-indication ou d'une complication.

- administrer l'ATG pour une durée minimale de 3 mois pour tout patient présentant une TP aigue, et la poursuivre au long cours pour les patients présentant un facteur de risque permanent de thrombose, envisager la poursuite au long cours en cas d'extension du thrombus aux veines mésentériques
- envisager l'ATG au long cours chez les patients présentant une TP chronique avec facteur de risque permanent de thrombose, en dehors de contre-indication majeure.

En dehors du SBC, il n'existe donc pas, à l'heure actuelle, de recommandations concernant la durée de l'ATG chez les patients présentant une TVD hors contexte de cirrhose et néoplasique et en l'absence de facteur de risque biologique majeur de thrombose. Les objectifs de cette étude étaient :

- 1) Comparer 2 stratégies thérapeutiques : ATG maintenue versus interrompue sur le risque de récurrence thrombotique
- 2) Comparer l'incidence des événements hémorragiques entre ces deux groupes
- 3) Réaliser une analyse de sensibilité restreinte aux patients avec TP sur les événements thrombotiques et hémorragiques.

## **PATIENTS ET METHODES :**

### Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude contrôlée, monocentrique non randomisée, rétrospective entre 2007 et 2012 réalisée dans le centre de compétence des maladies vasculaires du foie du CHRU de Lille.

### Patients

L'ensemble des cas adultes incidents et prévalents de TVD hospitalisés ou vus en consultation entre janvier 2007 et janvier 2012 ont été étudiés. Il s'agissait soit de patients pris en charge au CHRU de Lille lors de l'évènement thrombotique initial ou de son suivi, soit de patients adressés en consultation d'hémostase clinique (Institut d'Hématologie Transfusion) par d'autres centres de la région au décours de l'épisode initial.

### Bilan de thrombophilie

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan exhaustif à la recherche d'un facteur de risque biologique, comportant : numération et formule sanguine, réticulocytes, dosage des facteurs de coagulation (TP, TCA, Facteur II, Facteur V, temps de thrombine, antithrombine, protéine S, protéine C), recherche d'une mutation du facteur V Leiden, d'une mutation de la prothrombine (G20210A), d'une mutation de Jak 2, phénotype CD 55 CD 59, recherche d'un anticoagulant circulant, d'IgM et IgG anticardioline, et anti $\beta$ 2GP1, dosage de l'érythropoïétine, des folates, de l'homocystéine, et des vitamines B6 et B12.

### Critères d'exclusion

- Patients ayant présenté une TVD avant janvier 2007 ou après janvier 2012,
- TVD survenue dans un contexte néoplasique ou cirrhotique,
- Patients présentant un SMP ou une mutation de Jak 2.



### Procédure de choix de la stratégie thérapeutique

L'ensemble des dossiers a été présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire du centre de référence, réunissant hépatologues (service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition), onco-hématologues (service des Maladies du Sang), hémobiologistes (service d'Hématologie Transfusion), internistes (service de Médecine Interne) et obstétriciens (service de Pathologies Maternelles et Fœtales), afin d'envisager au cas par cas l'indication et la durée du traitement anticoagulant. Les critères de choix de la stratégie thérapeutique dépendaient : du siège et de l'étendue de la thrombose, de la présentation clinique initiale et de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque biologiques, local ou général, mineur ou majeur de thrombose.

### Suivi et critères de jugement

Le suivi incluait un suivi clinique, une surveillance biologique avec au minimum une numération et un INR, une surveillance endoscopique en cas de thrombose sus-hépatique ou porte, et une surveillance morphologique, par tomodensitométrie, échographie abdominale ou IRM au diagnostic puis à 1 mois, 6 mois puis annuel ou en cas de survenue d'un nouvel élément clinique.

- L'extension ou la reperméabilisation complète ou partielle de la TVD ont été spécifiquement recherchées lors de chaque examen morphologique.
- La survenue d'un évènement hémorragique a été systématiquement recherchée de manière rétrospective par l'analyse du dossier médical complété par un entretien téléphonique. Les critères de l'HAS d'Avril 2008 ont été utilisés pour définir les évènements hémorragiques non sévères ou sévères (cf Annexe 1).

## **ANALYSE STATISTIQUE:**

Les variables recueillies lors du diagnostic de TVD étaient : l'âge, le sexe, la localisation et le mode de révélation de la TVD, la présence de facteur de risque clinique et/ou biologique de thrombose. Les événements cliniques et les critères principaux de jugement (thrombose et hémorragie) ainsi que les données biologiques standards ont été collectés à chaque visite : M1, M6, M12, M24 et M36.

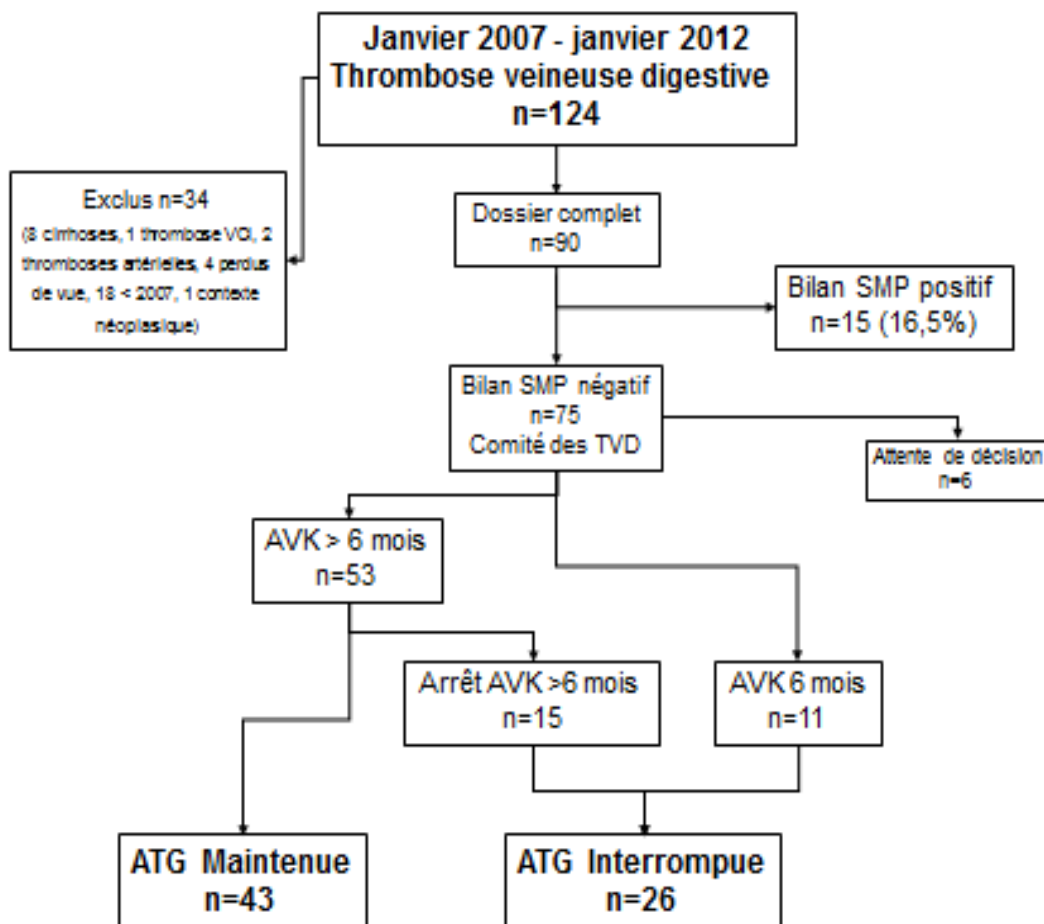
Les variables continues étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard. L'analyse statistique reposait sur les tests du Chi-square et de Mann-Whitney pour comparer les variables qualitatives et quantitatives. L'analyse s'est portée sur les 2 groupes définis par la stratégie thérapeutique. On distinguait les patients avec ATG maintenue et ceux avec ATG interrompue. Une analyse de sensibilité restreinte aux patients avec TP a été effectuée spécifiquement. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel NCSS 4.0 2001. Pour l'ensemble des comparaisons testées, les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

## RESULTATS

### Description de la cohorte globale

Quatre-vingt-dix dossiers complets de TVD diagnostiquée entre janvier 2007 et janvier 2012 ont été analysés par le comité des TVD (Figure 1). Quinze patients présentant un SMP et 6 en attente de décision d'une stratégie thérapeutique ont été exclus de l'analyse. L'étude a porté sur 69 dossiers pour lesquels une décision de stratégie thérapeutique a été prise. Pour 43 patients, l'ATG a été maintenue, alors que pour 26 patients, elle a été interrompue (à M6 de traitement pour 11 patients et au-delà de M6 pour 15 patients).

**Figure 1.** Thromboses veineuses digestives survenues entre janvier 2007 et janvier 2012



Les principales caractéristiques de la cohorte globale et des sous groupes de traitement sont décrits dans le Tableau 2. Brièvement, dans la cohorte globale, l'âge moyen était de 47 ans, il y avait autant d'hommes que de femmes et la durée moyenne de suivi était de 33 mois. En ce qui concerne la localisation de la TVD, elle survenait plus fréquemment au niveau du tronc porte (51.5%), d'une de ses branches (66.2%) ou de la veine mésentérique (60.3%). Dans 20.3% des cas, elle atteignait la veine splénique, et dans 11.8% des cas un cavernome était présent au diagnostic.

### **Comparaison des caractéristiques en fonction du sous groupe de traitement**

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe et la durée moyenne de suivi. La présentation clinique initiale différait entre les 2 groupes, puisque le diagnostic de TVD était posé devant un patient asymptomatique dans 46,2% des cas dans le groupe ATG interrompue, contre 11.6% des cas dans le groupe ATG maintenue ( $p < 0.001$ ). On retrouvait plus fréquemment des complications au diagnostic dans le groupe ATG maintenue avec la survenue d'un infarctus mésentérique, d'une ascite ou d'une hémorragie digestive respectivement dans 30.2%, 9.3% et 7% des cas. Le SBC ne concernait que 7.4% des patients, chez lesquels l'ATG a été constamment maintenue. La localisation de la TVD était différente dans les 2 groupes avec une TP plus fréquemment retrouvée dans le groupe ATG maintenue ( $p = 0.03$ ). Dans le groupe ATG maintenue, les patients présentaient plus fréquemment des antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse (34.9 contre 11.5%,  $p = 0.032$ ), et moins de pathologie inflammatoire abdominale (14 contre 57.7%,  $p < 0.001$ ). Plusieurs facteurs de risque biologiques étaient mis en évidence dans le groupe ATG maintenue (33% vs 8%,  $p = 0.015$ )

**Tableau 2.** Caractéristiques générales de la cohorte et des deux groupes thérapeutiques au diagnostic

Variables	Population TVD	ATG interrompu	ATG maintenu	p
	n=69	n=26	n=43	
<b>Démographie</b>				
Age au diagnostic (années), moyenne ±EC	47 ± 13	47 ± 16	46 ±13	NS
Sexe (Masculin/Féminin) nbre (%)	34 (49.3) / 35 (50.7)	16/10	18/25	NS
Age au diagnostic hommes (années), moyenne ±EC	51 ±15	49.7 ±17	52.2 ±13	NS
Age au diagnostic femmes (années), moyenne ±EC	42 ±11	43.0 ±15	42.1 ±10	NS
Durée de suivi (mois), moyenne ±EC	33 ±16	32 ±16	33 ±16	NS
Décès <sup>a</sup> aux dernières nouvelles, nbre (%)	1 (1.4)	-	1 (2.3)	NS
Durée ATG (mois), moyenne ±EC	24 ±18	9.4 ±6.6	33.4 ±16.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diagnostic TVD</b>				
Asymptomatique/Symptomatique, nbre (%)	17 (24.6) / 52 (75.4)	12 (46.2) / 14 (53.8)	5 (11.6) / 38 (88.4)	<b>0.001</b>
<b>Manifestations cliniques</b>				
Douleur, nbre (%)	30 (43.5)	12 (46.2)	18 (42)	} <b>0.001</b>
Infarctus mésentérique, nbre (%)	13 (18.8)	-	13 (30.2)	
Hémorragie digestive, nbre (%)	5 (7.2)	2 (7.7)	3 (7)	
Ascite, nbre (%)	4 (5.8)	-	4 (9.3)	
<b>Localisation TVD<sup>b</sup></b>				
Thrombose Porte (TP) O/N, nbre (%)	52 (76.5) / 17 (23.5)	20 (77) / 6 (23)	32 (76) / 10 (24)	NS
TP tronculaire, nbre (%)	35 (51.5)	9 (34.6)	26 (61.9)	<b>0.03</b>
TP segmentaire, nbre (%)	45 (66.2)	17 (65.4)	28 (66.7)	NS
Thrombose mésentérique, nbre (%)	41 (60.3)	13 (50)	28 (66.7)	NS
Thrombose splénique, nbre (%)	18 (26.5)	7 (26.9)	11 (26.2)	NS
Thrombose sus hépatique, nbre (%)	5 (7.4)	0 (0)	5 (11.9)	NS
Présence cavernome O/N, nbre (%)	8 (11.8)	1 (3.8)	7 (16.7)	NS
<b>FDR TVD</b>				
<b>FDR clinique</b>				
Atcd personnel thromboembolique veineux, nbre (%)	18 (26.1)	3 (11.5)	15 (34.9)	<b>0.032</b>
Atcd familial thromboembolique veineux, nbre (%)	11 (15.9)	2 (7.7)	9 (20.9)	NS
Facteur de risque cardiovasculaire, nbre (%)	11 (15.9)	6 (23.1)	5 (11.6)	NS
Contraception orale > 1 an, nbre (%)	16 (23.2)	7 (26.9)	9 (20.9)	NS
Contraception orale ≤ 1 an, nbre (%)	4 (5.8)	0 (0)	4 (9.3)	NS
Grossesse / post partum, nbre (%)	2 (2.9)	1 (3.8)	1 (2.3)	NS
Inflammation digestive <sup>d</sup> , nbre (%)	21 (30.4)	15 (57.7)	6 (14)	<b>&lt;0.001</b>
Traumatisme abdominal / chirurgie, nbre (%)	9 (13.0)	3 (11.5)	6 (14)	NS
Aucun FDR, nbre (%)	9 (13)	2 (8)	7 (16)	} NS
1 FDR, nbre (%)	37 (54)	14 (54)	23 (54)	
2 FDR, nbre (%)	14 (20)	7 (27)	7 (16)	
3 FDR, nbre (%)	9 (13)	3 (11)	6 (14)	
<b>FDR biologique</b>				
Aucun FDR, nbre (%)	52 (76.5)	24 (92.3)	28 (66.7)	} NS
Facteur V ou II hétérozygote, nbre (%)	11 (16.2)	2 (7.7)	9 (21.4)	
Constitutionnel sévère <sup>e</sup> , nbre (%)	3 (4.4)	-	3 (7.1)	
SAPL, nbre (%)	2 (2.9)	-	2 (4.8)	
≥ 1 FDR biologique, nbre (%)	16 (23.5)	2 (7.7)	14 (33.3)	<b>0.015</b>

<sup>a</sup>Cause décès : adénocarcinome gastrique survenu à distance de l'épisode thrombotique,

<sup>b</sup>La somme peut dépasser 100%, plusieurs localisations pouvant toucher un même patient ;

<sup>c</sup>Constitutionnel sévère : déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutations homozygotes des facteurs V et II, double hétérozygotie II et V

<sup>d</sup>Par exemple : poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pancréatite aiguë

### **Analyse du risque de récurrence thrombotique**

Les données concernant le suivi morphologique sont détaillées dans le Tableau 3. Globalement le taux de répermabilisation à M6 (totale et partielle) était respectivement de 41 et 30%

L'analyse longitudinale comparative n'a pas identifié de différence significative en termes de récurrence thrombotique à M1, M6, M12 et M24. En revanche, il existe une différence significative en termes d'extension de la thrombose à M36 de suivi, avec 67% des patients du groupe ATG interrompue présentant une extension de la thrombose, contre 0% dans le groupe ATG maintenue ( $p=0.01$ ).

**Tableau 3.** Suivi morphologique dans les deux groupes thérapeutiques.

<b>Variables</b>	<b>ATG interrompu</b>	<b>ATG maintenu</b>	<b>p</b>
<b>Evaluation M1 (n=46)</b>	n=18	n=28	
Reperméabilisation complète	3 (17)	3 (11)	NS
Reperméabilisation partielle	8 (44)	13 (46)	
Stabilité	6 (33)	10 (36)	
Extension/Récidive Thrombose	1 (6)	2 (7)	
Extension O/N	1 (6) / 17(94)	2 (7) / 26 (93)	NS
<b>Evaluation M6 (n=44)</b>	n=20	n=24	
Reperméabilisation complète	9 (45)	9 (38)	NS
Reperméabilisation partielle	5 (25)	8 (33)	
Stabilité	6 (30)	6 (25)	
Extension/Récidive Thrombose	-	1 (4)	
Extension O/N	0 / 20 (100)	1 (4) / 23 (96)	NS
<b>Evaluation M12 (n=34)</b>	n=16	n=19	
Reperméabilisation complète	8 (50)	5 (26)	NS
Reperméabilisation partielle	2 (12.5)	6 (32)	
Stabilité	4 (25)	7 (37)	
Extension/Récidive Thrombose	2 (12.5)	1 (5)	
Extension O/N	2 (12.5) / 14 (84.5)	1 (5) / 18 (95)	NS
<b>Evaluation M24 (n=19)</b>	n=3	n=15	
Reperméabilisation complète	1 (33)	5 (33)	NS
Reperméabilisation partielle	-	4 (27)	
Stabilité	2 (67)	5 (33)	
Extension/Récidive Thrombose	-	1 (7)	
Extension O/N	0 / 3 (100)	1 (7) / 14 (93)	NS
<b>Evaluation M36 (N=11)</b>	n=3	n=8	
Reperméabilisation complète	1 (33)	3 (37.5)	0.06
Reperméabilisation partielle	-	2 (25)	
Stabilité	-	3 (37.5)	
Extension/Récidive Thrombose	2 (67)	-	
Extension O/N	2 (67) / 1 (33)	0 / 8 (100)	<b>0.01</b>

## Analyse du risque hémorragique

Les données concernant la survenue d'évènements hémorragiques sont détaillées dans les Tableaux 4 et 5. Les hémorragies les plus fréquentes étaient les méno-métrorragies (40%), les gingivorragies et épistaxis (23% des évènements) et les rectorragies (25%). Les évènements sévères concernaient les méno-métrorragies (8% des évènements), les hémorragies digestives hautes (4%) et la survenue d'un hématome post-opératoire (2%). Il n'était pas observé de différence significative entre les 2 sous groupes en ce qui concerne la survenue d'hémorragie quelle que soit sa gravité, avec une incidence d'évènements hémorragiques dans le groupe ATG maintenue à 17.5% à 1 mois, à 21.9% à 6 mois, à 17.9% à 12 mois, à 26% à 24 mois et à 35.3% à 36 mois. Sept évènements hémorragiques graves sont survenus, dont 1 dans le groupe ATG interrompue, sans différence significative entre les 2 groupes, avec néanmoins, à M24, une tendance en faveur d'évènements hémorragiques plus fréquents dans le groupe ATG maintenue (8% versus 0%,  $p=0.07$ ). En incidence cumulée, on comptait 28.2% d'évènements hémorragiques (10.3% d'évènements graves) dans le groupe ATG maintenue, contre 13% dans le groupe ATG interrompue (4.3% d'évènements graves), sans différence significative. Il n'existait pas non plus de différence significative en ce qui concerne les taux d'hémoglobine et de plaquettes durant le suivi. Comme attendu l'INR était différent entre les 2 groupes à M24.

**Tableau 4.** Détail des évènements hémorragiques selon le type et la sévérité

Type d'évènement hémorragique	Evènements non sévères N=41	Evènements sévères N=7	Total
Gingivorragies, épistaxis	11 (23%)	-	11 (23%)
Rectorragies	12 (25%)	-	12 (25%)
Méno-métrorragies	15 (31%)	4 (8%)	19 (40%)
Hémorragie digestive haute	-	2 (4%)	2 (4%)
Autre	3 (6%)	1 (2%)	4 (8%)

Un même patient pouvant présenter plusieurs évènements, les chiffres indiqués sont des pourcentages du nombre total d'évènements hémorragiques.



**Tableau 5.** Comparaison des évènements hémorragiques dans les deux groupes thérapeutiques.

Variables	ATG interrompu	ATG maintenue	p
<b>Evaluation M1 (n=62)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	4 (18.2) / 18 (81.8)	7 (17.5) / 33 (82.5)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	-	
Tx Hb, moy ±EC	12.3 ±2	12.6 ±2	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	264 ±163	245 ±94	NS
INR, moy ±EC	2± 1.5	1.6± 1	NS
<b>Evaluation M6 (n=65)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	4 (16.7) / 20 (83.3)	9 (21.9) / 32 (78)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	1 (1.5)	
Tx Hb, moy ±EC	13.3 ±1.6	13.7 ±1.8	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	231 ±113	217 ±88	NS
INR, moy ±EC	2 ±1	2.2 ±1	NS
<b>Evaluation M12 (n=61)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	2 (9.1) / 20 (90.9)	7 (17.9) / 32 (82.1)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	-	
Tx Hb, moy ±EC	13.6 ±1.4	14.1 ±1.9	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	235 ±123	224 ±92	NS
INR, moy ±EC	2 ±1	2.4 ±0.9	NS
<b>Evaluation M24</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	- / 16 (100)	8 (26.7) / 22 (73.3)	<b>0.07</b>
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	2 (6.7)	
Tx Hb, moy ±EC	13.4 ±1.4	13.7 ±1.7	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	238 ±114	200 ±87	NS
INR, moy ±EC	1.1 ±0.1	2.3 ±0.5	<b>0.001</b>
<b>Evaluation M36</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	1 (8.3) / 11 (91.7)	6 (35.3) / 11 (64.7)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	1 (8.3)	3 (17.6)	
Tx Hb, moy ±EC	11.7 ±0.5	14 ±2.1	<b>0.08</b>
Tx Plaquettes, moy ±EC	NA	192 ±82	-
INR, moy ±EC	NA	2.7 ±0.8	-
<b>Données cumulatives</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	3 (13) / 20 (87)	11 (28.2) / 28 (71.8)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	1 (4,3)	4 (10,3)	NS

## **Analyse de sensibilité restreinte aux patients avec TP**

Les caractéristiques générales de la cohorte de patients avec une TP sont détaillées dans le Tableau 6. Comme dans la cohorte générale, il n'existait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'âge, de sexe et de durée de suivi. L'ATG était maintenue pour une durée de 8.9 mois dans le groupe ATG interrompue, et de 32.1 mois dans le groupe ATG maintenue ( $p < 0.001$ ). Le diagnostic était plus fréquemment porté chez un patient symptomatique dans le groupe ATG maintenue (87.5 contre 40% des cas,  $p = 0.001$ ), avec des complications au diagnostic plus fréquentes dans ce groupe ( $p = 0.002$ ) puisque l'on notait la survenue d'un infarctus mésentérique, d'une hémorragie digestive et d'une ascite dans 28%, 6% et 3% des cas respectivement. On retrouvait, comme dans la cohorte générale, une plus grande fréquence d'antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse dans le groupe ATG maintenue (37.5% versus 5% des cas,  $p = 0.008$ ), et une plus grande fréquence des pathologies inflammatoires dans le groupe ATG interrompue (60% versus 12.5% des cas,  $p < 0.001$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres facteurs de risque cliniques. A nouveau, on retrouvait plus fréquemment un ou plusieurs facteurs de risque biologiques dans le groupe ATG maintenue (32% contre 5% dans le groupe ATG interrompue,  $p = 0.021$ ).

Les données concernant le suivi morphologique des patients avec TP sont détaillées dans le Tableau 7. Une extension de la thrombose au 36<sup>e</sup> mois de suivi survenait plus fréquemment dans le groupe ATG interrompue ( $p = 0.014$ ). En ce qui concerne les événements hémorragiques (Tableau 8), il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes avec, dans le groupe ATG maintenue, 28.2% de patients ayant présenté un ou plusieurs événements hémorragiques (10.3% ayant présenté une hémorragie grave), contre 13% dans le groupe ATG interrompue (4.3% d'hémorragies graves).

**Tableau 6.** Caractéristiques générales et des deux groupes thérapeutiques au diagnostic dans le sous-groupe TP.

Variables	Population TVP	ATG interrompu ATG maintenu		p
	n=52	n=20	n=32	
<b>Démographie</b>				
Age au diagnostic (années), moyenne ±EC	47 ±14	49 ±16	46 ±13	NS
Sexe (Masculin/Féminin), nbre (%)	29 (56) / 23 (44)	12/8	17/15	NS
Age au diagnostic hommes (années), moyenne ±EC	51 ±15	50 ±18	51 ±14	NS
Age au diagnostic femmes (années), moyenne ±EC	42 ±12	47 ±14	41 ±10	NS
Durée de suivi (mois), moyenne ±EC	32 ±17	32 ±16	32 ±17	NS
Décès <sup>a</sup> aux dernières nouvelles, nbre (%)	1 (1.92)	0 (0)	1 (3.1)	NS
Durée ATG (mois), moyenne ±EC	23 ±18	8.9 ±3	32.1 ±17	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Diagnostic TVD</b>				
Asymptomatique / Symptomatique, nbre (%)	16 (30.8) / 36 (69.2)	12 (60) / 8 (40)	4 (12.5) / 28 (87.5)	<b>0.001</b>
<b>Manifestations cliniques</b>				
Douleur, nbre (%)	22 (42)	6 (30)	16 (50)	} <b>0.002</b>
Infarctus mésentérique, nbre (%)	9 (17)	-	9 (28)	
Hémorragie digestive, nbre (%)	4 (8)	2 (10)	2 (6)	
Ascite, nbre (%)	1 (2)	-	1 (3)	
<b>FDR TVD</b>				
<b>FDR clinique</b>				
Atcd personnel thromboembolique veineux , nbre (%)	13 (25)	1 (5)	12 (37.5)	<b>0.008</b>
Atcd familial thromboembolique veineux, nbre (%)	6 (11.5)	1 (5)	5 (55.6)	NS
Fdr CV, nbre (%)	9 (17.3)	5 (25)	4 (12.5)	NS
Contraception orale ≤ 1 an, nbre (%)	3 (5.8)	0 (0)	3 (9.4)	NS
Contraception orale > 1 an, nbre (%)	12 (23.1)	6 (30)	6 (18.8)	NS
Grossesse / post partum, nbre (%)	1 (1.9)	0 (0)	1 (3.1)	NS
Inflammation digestive <sup>c</sup> , nbre (%)	16 (30.8)	12 (60)	4 (12.5)	<b>&lt; 0.001</b>
Traumatisme abdominal / chirurgie, nbre (%)	6 (11.5)	2 (10)	4 (12.5)	NS
Aucun FDR, nbre (%)	7 (13)	2 (10)	5 (16)	} NS
1 FDR, nbre (%)	30 (58)	11 (55)	19 (59)	
2 FDR, nbre (%)	9 (17)	5 (25)	4 (12.5)	
3 FDR, nbre (%)	6 (12)	2 (10)	4 (12.5)	
<b>FDR biologique</b>				
Aucun	40 (78.4)	19 (95)	21 (67)	} NS
Facteur V ou II hétérozygote	8 (15.7)	1 (5)	7 (22.6)	
Constitutionnel sévère <sup>b</sup>	1 (2)	0 (0)	1 (3.2)	
SAPL	2 (3.9)	0 (0)	2 (6.5)	
≥ 1FDR biologique	11 (21.6)	1 (5)	10 (32.3)	<b>0.02</b>

<sup>a</sup> Cause décès : adénocarcinome gastrique survenu à distance de l'épisode thrombotique.

<sup>b</sup> Constitutionnel sévère : déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutations homozygotes des facteurs V et II, double hétérozygotie II et V

<sup>c</sup> Par exemple : poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pancréatite aiguë

**Tableau 7.** Suivi morphologique dans les deux groupes thérapeutiques du sous-groupe TP

<b>Variables</b>	<b>ATG interrompu</b>	<b>ATG maintenu</b>	<b>p</b>
<b>Evaluation M1 (n=35)</b>	n=14	n=21	
Reperméabilisation complète	1 (7)	1 (5)	NS
Reperméabilisation partielle	8 (57)	10 (48)	
Stabilité	5 (36)	8 (38)	
Extension/Récidive Thrombose	-	2 (9)	
Extension O/N	0 / 14 (100)	2 (9) / 19 (91)	NS
<b>Evaluation M6 (n=37)</b>	n=19	n=18	
Reperméabilisation complète	8 (42)	7 (39)	NS
Reperméabilisation partielle	5 (26)	6 (33)	
Stabilité	6 (32)	4 (22)	
Extension/Récidive Thrombose	-	1 (6)	
Extension O/N	0 / 19 (100)	1 (6) / 17 (94)	NS
<b>Evaluation M12 (n=27)</b>	n=13	n=15	
Reperméabilisation complète	6 (46)	3 (20)	NS
Reperméabilisation partielle	1 (8)	5 (33)	
Stabilité	4 (31)	6 (40)	
Extension/Récidive Thrombose	2 (15)	1 (7)	
Extension O/N	2 (15) / 11 (85)	1 (7) / 14 (93)	
<b>Evaluation M24 (n=16)</b>	n=3	n=13	
Reperméabilisation complète	1 (33)	4 (31)	NS
Reperméabilisation partielle	-	4 (31)	
Stabilité	2 (67)	4 (31)	
Extension/Récidive Thrombose	-	1 (7)	
Extension O/N	0 / 3(100)	1 (7)/ 12 (93)	NS
<b>Evaluation M36 (N=6)</b>	n=2	n=4	
Reperméabilisation complète	-	1 (25)	NS
Reperméabilisation partielle	-	2 (50)	
Stabilité	-	1 (25)	
Extension/Récidive Thrombose	2 (100)	-	
Extension O/N	2 (100) / 0	0 / 4 (100)	<b>0.01</b>

**Tableau 8.** Comparaison des évènements hémorragiques dans les deux groupes thérapeutiques du sous-groupe TP.

<b>Variables</b>	<b>ATG interrompu</b>	<b>ATG maintenue</b>	<b>p</b>
<b>Evaluation M1 (n=47)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	3 (16.7) / 15 (83.3)	6 (20.7) / 23 (79.3)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	-	
Tx Hb, moy ±EC (n=37)	12.7 ±2.1	12.5 ±1.7	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	284 ±181	230 ±95	NS
INR, moy ±EC	2.1 ±1.6	1.7 ±1	NS
<b>Evaluation M6 (n=48)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	3 (16.7) / 15 (83.3)	7 (23.3) / 23 (76.7)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	1 (3.3)	
Tx Hb, moy ±EC (n=40)	13.3 ±1.5	13.8 ±1.9	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	234 ±122	206 ±93	NS
INR, moy ±EC	2.2 ±0.8	2 ±1	NS
<b>Evaluation M12 (n=44)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	2 (12.5) / 14 (87.5)	5 (17.9) / 23 (82.1)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	-	
Tx Hb, moy ±EC (n=30)	13.4 ±1.5	14.1 ±2.1	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	233 ±137	202 ±80	NS
INR, moy ±EC	2.2 ±1.1	2.3 ±0.8	NS
<b>Evaluation M24 (n=34)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	- / 12 (100)	6 (27.3) / 16 (72.7)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	-	2 (9.1)	
Tx Hb, moy ±EC (n=20)	13.3 ±1.5	13.9 ±1.9	NS
Tx Plaquettes, moy ±EC	246 ±125	184 ±88	NS
INR, moy ±EC	1.1 ±0.1	2.3 ±0.6	<b>0.008</b>
<b>Evaluation M36 (n=20)</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	1 (11.1) / 8 (88.9)	4 (36.4) / 7 (63.6)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	1 (11.1)	2 (18.2)	
Tx Hb, moy ±EC (n=13)	11.7 ±0.5	14.5±1.7	<b>0.02</b>
Tx Plaquettes, moy ±EC	NA	189 ±90	-
INR, moy ±EC	NA	2.9 ±0.8	-
<b>Données cumulatives</b>			
Hémorragie O/N, nbre (%)	3 (17.6) / 14 (82.4)	9 (32.1) / 19 (67.9)	NS
Hémorragie sévère, nbre (%)	1 (5.9)	3 (10.7)	NS

## DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant aux TVD hors contexte de cirrhose et néoplasique, et en l'absence de facteur de risque biologique majeur de thrombose, qui compare 2 stratégies thérapeutiques d'ATG (maintien versus interruption) sur une cohorte importante de 75 patients consécutifs. Cette étude monocentrique suggère l'absence de sur-risque hémorragique lors de la poursuite au long cours de l'ATG. En revanche, son interruption semblerait associée à un risque de récurrence à moyen terme de la TVD. Du fait de l'absence de recommandations consensuelles concernant la durée de l'ATG dans les TVD dans ce contexte, la prise en charge de ces patients fait systématiquement l'objet d'une discussion multidisciplinaire au sein du comité des TVD du CHRU de Lille. La décision thérapeutique n'était pas randomisée et reposait sur un faisceau d'arguments comme la présence d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase ou des antécédents personnels et familiaux de maladie thromboembolique veineuse, et sur des critères en rapport avec l'évènement thrombotique, comme la localisation de la thrombose, les manifestations cliniques et la gravité du tableau initial. Cette procédure explique donc les différences de caractéristiques entre les 2 groupes de patients, et représente un biais potentiel à prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

La fréquence des facteurs de risque thrombotiques cliniques ou biologiques retrouvés dans cette étude est comparable aux données de la littérature (3,6,11,12), en revanche, elle souligne l'importance des antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse dans la survenue d'une TVD, puisque 26% et 16 % des patients avaient des antécédents personnels et familiaux, comme dans l'étude de Plessier et coll. (3)

Les résultats en termes de reperméabilisation complète sont de 41% dans la cohorte globale comme dans le groupe TP. La reperméabilisation partielle concerne 30% de patients supplémentaires. Ainsi le taux de patients tirant un bénéfice de l'ATG atteint 71% après 6

mois d'ATG. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature et confirme l'intérêt de l'ATG dans les TVD (13–15). Il n'a pas été retrouvé de lien entre l'efficacité de l'ATG et les caractéristiques initiales, tant en termes de localisation de la thrombose initiale qu'en termes de facteur de risque de thrombose. Dans leur étude sur les TP, Plessier et coll. (3) ne mettaient pas non plus en évidence de lien entre la reperméabilisation et les différents facteurs de risque de thrombose, en revanche, la présence d'une ascite ou d'une thrombose de la veine splénique étaient indépendamment associées à un échec de reperméabilisation.

Dans notre étude, le risque de récurrence de la TVD était supérieur dans le groupe ATG interrompue versus maintenue. Dans leur étude qui comportait un groupe sous ATG et un groupe sans aucune ATG, Amitrano et coll. n'ont pas trouvé de lien entre la récurrence thrombotique et la présentation clinique initiale ou la localisation de la thrombose au diagnostic (14). Les deux éléments indépendamment liés à la récurrence thrombotique étaient la présence d'un SMP et l'absence d'ATG. La récurrence survenait chez 18.5% des patients sans ATG et 0% des patients sous ATG. Il n'existait pas non plus de lien avec la présence d'un facteur de risque de thrombose en dehors du SMP, mais un biais probable était, comme dans notre étude, l'absence de randomisation et donc l'attribution systématique d'une ATG aux patients présentant ces facteurs de risque.

Une des principales limites de ce travail est l'absence de suivi morphologique systématique des patients. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients n'ont pas tous bénéficié d'un suivi centralisé d'emblée et par une hétérogénéité dans la prise en charge après la décision adoptée par le comité des TVD. Ainsi, à M36, on ne dispose des données de suivi morphologique que pour 11 patients, soit 35% de la cohorte. L'augmentation significative des récurrences thrombotiques dans le groupe ATG interrompue doit donc être interprétée avec prudence du fait des faibles effectifs de patients.

En ce qui concerne la survenue d'un évènement hémorragique, l'ensemble des dossiers ont été étudiés, et tous les patients à l'exception de 7 d'entre eux ont pu être interrogés, afin de ne pas méconnaître un accident hémorragique mineur comme une épistaxis ou des gingivorragies qui ne figurerait pas dans le dossier médical. Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, les évènements hémorragiques les plus fréquents, sévères ou non, n'étaient pas en rapport avec l'hypertension portale mais étaient représentés par les ménométrorragies. Il n'a été rapporté que 2 hémorragies digestives hautes, toutes deux en rapport avec l'hypertension portale et survenues sous ATG. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative dans la survenue d'évènements hémorragiques sous ATG, bien qu'il existe tout de même une tendance vers l'augmentation de leur fréquence en cas d'ATG maintenue. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature, puisque Condat et coll. (8) ont montré que l'ATG n'augmentait ni le risque ni la sévérité des épisodes hémorragiques, ce risque n'étant lié qu'à la taille des varices oesophagiennes en analyse multivariée. Dans une étude prospective multicentrique menée chez les patients non cirrhotiques présentant une thrombose porte, Plessier et coll. (3) ont retrouvé un taux de survenue d'hémorragie sévère de 5%, ajoutant que ce chiffre était similaire à ceux observés chez les patients sous ATG pour une thrombose veineuse profonde. Notre étude retrouve un taux d'hémorragie sévère comparable dans le groupe ATG interrompue (4.3%), ce taux s'élevant à 10.4% dans le groupe ATG maintenue sans que la différence ne soit significative.

En conclusion, en l'absence de recommandations de prise en charge thérapeutique, cette étude apporte des arguments en faveur du maintien de l'ATG au long cours en cas de TVD sans cirrhose, néoplasie, ou SMP, puisque ce traitement n'augmente pas le risque hémorragique, et que son interruption s'accompagne d'un risque de récurrence thrombotique. Ces résultats doivent être confirmés par une étude comportant un suivi morphologique prospectif systématique.



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010 nov;32(9):1154-62.
2. Kiladjian J-J, Cervantes F, Leebeek FWG, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood.* 2008 mai 15;111(10):4922-9.
3. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* 2010 janv;51(1):210-8.
4. Valla D-C. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2004;19:S204-S211.
5. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009 août 4;151(3):167-75.
6. DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009 mai;49(5):1729-64.
7. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010 oct;53(4):762-8.
8. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001 févr;120(2):490-7.

9. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger M-H, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*. 2006 nov;44(5):1308-16.
10. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003 déc 2;139(11):893-900.
11. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005 mars;41(3):603-8.
12. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med*. 2010 déc;5(6):487-94.
13. 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 sept;32(3):466-70.
14. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am. J. Gastroenterol*. 2007 nov;102(11):2464-70.
15. Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008 déc;6(12):1412-7.

## **Annexe 1. Définition de l'hémorragie grave dans le cadre d'un traitement par AVK**

**Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :**

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - hémorragie intracrânienne et intraspinale,
  - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
  - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde,
  - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
  - hémorragie digestive aiguë,
  - hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

*HAS, Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_687296/surdosage-en-avk-situations-a-risque-et-accidents-hemorragiques-recommandations](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_687296/surdosage-en-avk-situations-a-risque-et-accidents-hemorragiques-recommandations), consulté le 15 juillet 2012.*



**Auteur : Nom :** ZAOUI

**Prénom :** Sonia

**Date de Soutenance :** 25 Septembre 2012

**Titre de la Thèse :** Comparaison de deux stratégies thérapeutiques pour thromboses veineuses digestives : interruption versus maintien de l'anticoagulation

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement :** DES Hépatogastro-entérologie

**Mots-clés :** Thrombose veineuse digestive, Anticoagulation, Hypertension Porte, Syndrome de Budd-Chiari, Thrombose Porte, Récidive thrombotique, Hémorragie

**Résumé :**

**Introduction :** Les thromboses veineuses digestives (TVD) en l'absence de cirrhose sont souvent liées à la combinaison de facteurs pro-thrombotiques locaux et généraux. Une anticoagulation (ATG) d'une durée minimale de 6 mois est recommandée, à poursuivre au long cours en cas de syndrome de Budd-Chiari ou de facteur pro-thrombotique majeur. En l'absence de ces critères, les indications d'ATG au long cours ne sont pas clairement établies. L'objectif de cette étude était de comparer 2 stratégies thérapeutiques dans le traitement des TVD : interruption versus maintien de l'ATG. **Patients et Méthodes :** Etude contrôlée, monocentrique, non randomisée, rétrospective, incluant l'ensemble des cas de TVD survenus 2007 et 2011. La stratégie thérapeutique était décidée en comité multidisciplinaire. Le suivi morphologique était réalisé à M1, M6 puis annuellement. Les critères de jugement étaient la récurrence thrombotique et la survenue d'une hémorragie. **Résultats :** Soixante-neuf patients, d'âge moyen  $47 \pm 13$  ans ont été inclus, avec un suivi moyen de  $33 \pm 16$  mois. L'ATG était poursuivie chez 43 patients (62%). Les 2 groupes différaient en terme de présentation initiale (symptomatique dans 88% des cas dans le groupe ATG maintenue versus 54%,  $p=0.001$ ), d'antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse (35 versus 11.5%,  $p=0.03$ ), de la présence d'une inflammation locale (14% vs 58%,  $p<0.001$ ), et d'au moins un facteur de risque biologique (33.3 vs 7.7%,  $p=0.015$ ). Durant le suivi, 14 patients ont présenté une hémorragie, dont 5 un épisode sévère, sans différence significative entre les 2 groupes. A M6, on notait une reperméabilisation complète chez 41%, partielle chez 30% des patients, sans différence entre les 2 groupes. A M36, une récurrence était mise en évidence dans 67% des cas dans le groupe ATG interrompue, versus 0%,  $p=0.01$ . **Conclusion :** L'ATG est efficace chez les patients présentant une TVD en l'absence de cirrhose et de SMP. La poursuite de l'ATG n'est pas associée à un sur-risque hémorragique et diminuerait le risque de récurrence thrombotique à moyen terme.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Brigitte JUDE

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT