



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Histoire naturelle des thromboses veineuses digestives :
Recherche de facteurs prédictifs de rethrombose**

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre à 18h00

Au Pôle Recherche

Par Elodie Warmoes

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé.....	14
Introduction.....	16
Patients et Méthodes	20
Caractéristiques de l'étude.....	20
Patients.....	20
Bilan de thrombophilie	20
Critères d'exclusion.....	21
Procédure de choix de la stratégie thérapeutique	21
Suivi et critères de jugement.....	22
Analyse statistique	22
Résultats.....	24
Description de la cohorte globale	24
Comparaison des caractéristiques générales en fonction du groupe de traitement.....	26
Histoire naturelle de la TVD	28
a. Analyse du risque de récurrence thrombotique	28
b. Analyse du risque hémorragique	30
Comparaison des groupes rethrombose versus absence de rethrombose.....	34
Discussion.....	36
Conclusion	39
Références bibliographiques	40
Annexe A. Définition de l'hémorragie grave dans le cadre d'un traitement par AVK. ...	42

Résumé

Introduction : Les thromboses veineuses digestives (TVD) en l'absence de cirrhose et de pathologie néoplasique sont liées à la combinaison de facteurs prothrombotiques locaux et généraux. Une anticoagulation (ATG) d'une durée minimale de 3 mois est recommandée, à poursuivre au long cours en cas de syndrome de Budd-Chiari ou de facteur prothrombotique majeur. En dehors de ces critères, les indications d'ATG au long cours ne sont pas clairement établies. L'objectif de cette étude était de décrire l'histoire naturelle des TVD en fonction de deux stratégies thérapeutiques : interruption versus maintien de l'ATG. **Patients et Méthodes :** Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, comparative, incluant les cas de TVD survenus entre 2007 et 2014 hors syndrome myéloprolifératif (SMP). 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'hémorragie. **Résultats :** 94 patients, d'âge moyen 47 ± 14 ans ont été inclus, avec un suivi moyen de 50 ± 26 mois. Les deux groupes différaient en terme de présentation clinique initiale (symptomatiques dans 91.3% vs 72%, $p=0.01$), avec 24.6% d'infarctus mésentérique dans le groupe ATG maintenue ($p=0.006$), de localisation thrombotique (75.4% de thrombose de la veine mésentérique vs 44%, $p=0.04$), d'antécédents personnels (42% vs 12%, $p=0.006$) et familiaux (30.4% vs 8%, $p=0.02$) de maladie thromboembolique veineuse, de présence d'une inflammation locale (64% vs 18.8%, $p<0.001$) et d'au moins un facteur de risque biologique (39 vs 16%, $p=0.03$). Le taux de reperméabilisation à M6 était de 67%. A M12, on constate une différence significative de reperméabilisation complète dans le groupe ATG interrompue (72.2% vs 22%, $p=0.002$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survenue d'évènements thrombotiques entre les 2 groupes (12% vs 5.8%, $p=NS$). Au total, 67 évènements hémorragiques sont survenus chez 31 patients dont 8 graves (12%). Le nombre d'évènements hémorragiques cumulatifs jusqu'à M36 était significativement plus important dans le groupe ATG maintenue ($p=0.04$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes d'hémorragies graves. La présence d'une ascite ($p=0.004$) et l'atteinte des veines sus-hépatiques ($p<0.001$) étaient prédictives du risque de rethrombose. **Conclusion :** L'ATG est efficace chez les patients présentant une TVD en l'absence de cirrhose et de pathologie néoplasique. Cependant, sa poursuite semble associée à un sur-risque hémorragique à moyen terme concernant les hémorragies non sévères sans pour autant diminuer le risque de récurrence thrombotique.

Abstract

Background and aims: Non-cirrhotic and non-neoplastic splanchnic vein thromboses (SVTs) are associated with combined local and systemic pro-thrombotic risk factors. Anticoagulant treatment (ATG) is recommended for a minimum of 3 months, long-term administration being carried on for Budd-Chiari syndrome or in case of major pro-thrombotic risk factor. Out of these criteria, indications of long-term ATG are not well established. The aim of the study was to describe the natural history of SVTs following two different strategies: treatment discontinuation after 6 months or long-term treatment. **Methods:** Observational, retrospective, monocentric, non-randomized, comparative study of SVTs occurring at Lille University Hospital between 2007 and 2014. A multidisciplinary team was involved in treatment allocation. Morphological follow-up was performed at month 1 and 6, and then annually. Endpoints were recurrence of thrombosis and bleeding. **Results:** 94 patients (mean age 47 ± 14 years old) were included for a median follow-up of 50 ± 26 months. Statistical differences between the 2 groups, respectively in long-term treatment vs 6-month treatment, were observed for initial symptomatic presentation (91.3% vs 72%, $p=0.01$), mesenteric venous thrombosis (75.4% vs 44%, $p=0.04$), personal (42% vs 12%, $p=0.006$) and family history of venous thromboembolism (30.4% vs 8%, $p=0.02$), local inflammation (64% vs 18.8%, $p<0.001$) and presence of at least 1 biological risk factor (39% vs 16%, $p=0.03$). Overall dissolution rate at month 6 was 67%. There were more complete dissolution of clot in the 6-month therapy group (72.2% vs 22%, $p=0.002$). There was no statistical difference in terms of thrombosis recurrence (12% vs 5.8%, $p=NS$). 67 bleeding events occurred in 31 patients, including 8 severe events (12% overall). Cumulative bleeding events were significantly increased up to 36 months of follow-up in the long-term treatment group ($p=0.04$). There was no significant increase in severe bleeding events. Ascites ($p=0.004$) and supra-hepatic thrombosis ($p<0.001$) were predictive of recurrence. **Conclusion:** Anticoagulant therapy is effective in non-cirrhotic, non-neoplastic SVTs. However, long-term treatment was associated with an increased risk of minor bleeding event without decreasing the risk of thrombosis recurrence.

Introduction

Les thromboses veineuses digestives (TVD) en dehors d'un contexte néoplasique et d'hépatopathie chronique sont des atteintes rares, de localisations variées allant de la thrombose portale (TP) au syndrome de Budd Chiari (SBC). La plus fréquente est la TP dont l'incidence et la prévalence sont respectivement de 0.7 et de 3.7 pour 100 000 habitants par an (1). Le retentissement clinique varie selon l'extension du thrombus notamment à la veine mésentérique supérieure. Les TVD se révèlent soit sous une forme aiguë soit sous une forme chronique. La première se présente sous forme d'un syndrome douloureux abdominal associé ou non à de la fièvre et un iléus. Elle peut se compliquer d'un infarctus mésentérique avec défaillance multi viscérale et décès dans 20 à 50% des cas, en cas d'extension à la veine mésentérique (2). La seconde est découverte de manière fortuite avec mise en évidence d'un cavernome porte ou de signes d'hypertension portale. Leurs étiologies sont identiques. Les TVD résultent souvent de la combinaison de facteurs locaux et généraux identifiés respectivement dans 30% et 70% des cas (2-3-4). En l'absence de cirrhose et de pathologie néoplasique, le facteur de risque local le plus fréquemment retrouvé est une inflammation abdominale (pancréatite, cholécystite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin). Les facteurs de risques généraux sont dominés par le syndrome myéloprolifératif (SMP) présent dans 30 à 40% des cas dans la littérature en cas de TP (5). La prévalence des principaux facteurs de risque thrombotiques retrouvés en cas de TP et SBC est détaillée dans le tableau 1.

Tableau 1. Prévalence des facteurs de risques thrombotiques dans les TP et SBC (5)

Risk Factors	PVT Patients	BCS Patients
Myeloproliferative disorders	30%–40%	40%–50%
Atypical	14%	25%–35%
Classical	17%	10%–25%
Antiphospholipid syndrome	6%–19%	4%–25%
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	0%–2%	0%–4%
Behçet's disease	0%–31%	0%–33%
Factor V Leiden mutation	6%–32%	6%–32%
Factor II mutation	14%–40%	5%–7%
Protein C deficiency*	0%–26%	10%–30%
Protein S deficiency*	2%–30%	7%–20%
Antithrombin deficiency*	0%–26%	0%–23%
Plasminogen deficiency*	0%–6%	0%–4%
Recent pregnancy	6%–40%	6%–12%
Recent oral contraceptive use	12%	6%–60%
Hyperhomocysteinemia	12%–22%	37%
TT677 MTHFR genotype	11%–50%	12%–22%

*Regarded as preceding the development of PVT or BCS

Le traitement de référence des TVD repose sur l'anticoagulation (ATG).

A la phase aiguë, l'anticoagulation par Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) doit être débutée sans délai avec relais rapide par Anti-vitamines K (AVK) (5-6-7). L'objectif du traitement est alors de permettre la reperméabilisation, d'éviter l'extension du thrombus et de prévenir les complications à type d'infarctus mésentérique et d'hypertension portale.

A la phase chronique, le traitement permet de diminuer le risque de récurrence notamment 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 facteurs de risque identifiés (RR=2.9, p=NS) (8-9-10).

Sous traitement, le taux de reperméabilisation à un an, de la veine porte, de la veine splénique et de la veine mésentérique supérieure est respectivement de 38%, 54% et 61%. La présence d'ascite (HR 3.8, 95% IC 1.3-11.1) et de thrombose de la veine splénique (HR 3.5, 95% IC 1.4-8.9) ont été identifiées comme des facteurs prédictifs indépendants d'échec de reperméabilisation (4).

Des complications hémorragiques graves (cf. Annexe A) du traitement ATG sont rapportées dans moins de 5% des cas. Dans le travail de Condat et coll, le traitement ATG n'augmente ni la fréquence ni la sévérité des épisodes d'hémorragies digestives (8). En revanche, l'existence de varices œsophagiennes de grade \geq à 2 en l'absence de mesures prophylactiques adaptées est un facteur de risque prédictif indépendant de saignement (8-11-12).

Les recommandations actuelles concernant la conduite du traitement anticoagulant (5-6-7) sont basées sur des études de faible niveau de preuve. Actuellement, il est recommandé :

- De débiter sans délai une anticoagulation au long cours en cas de SBC même en l'absence de facteur de risque identifié (5-6-7).
- De débiter sans délai une anticoagulation pour une durée d'au moins 3 mois en cas de TP aigue et de la poursuivre au long cours en cas de mise en évidence d'un facteur prothrombotique majeur (SMP, Hémoglobinurie paroxystique nocturne, syndrome des antiphospholipides, déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutation homozygote facteur V et II, dysfibrinogénémie), d'extension à la veine mésentérique supérieure, de complication à type d'infarctus mésentérique (5-6-7).

- D'envisager une ATG au long cours en cas de TP chronique avec un facteur de risque permanent de thrombose ou en cas d'antécédents thrombotiques multiples (5-6-7).
- L'hypertension portale (HTP) doit être recherchée et ne présente pas une contre-indication à l'ATG. Sa prise en charge est celle de l'HTP en cas de cirrhose. Dans ce cas, l'ATG doit être associée à un traitement prophylactique efficace de l'hémorragie digestive (7).

En dehors du SBC et de l'existence d'un SMP, il n'existe pas, à l'heure actuelle de recommandations concernant la durée de l'anticoagulation chez les patients présentant une TVD hors contexte de cirrhose, hors contexte néoplasique et en l'absence de facteur de risque biologique majeur de thrombose.

Les objectifs de cette étude étaient de :

1. Décrire l'histoire naturelle des patients présentant une TVD en fonction du maintien ou de l'arrêt de l'ATG.
2. Comparer l'incidence des événements hémorragiques entre ces deux groupes.
3. Comparer l'incidence des événements thrombotiques entre ces deux groupes et rechercher des facteurs prédictifs de récurrence thrombotique.

Patients et Méthodes

Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, non randomisée, comparative, réalisée dans le centre de compétence des maladies vasculaires du foie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre 2007 et 2014.

Patients

L'ensemble des cas adultes incidents et prévalents de TVD hospitalisés ou vus en consultation entre janvier 2007 et mai 2014 ont été étudiés. Les patients étaient soit pris en charge dans le service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition du CHRU de Lille lors de l'évènement thrombotique initial ou de son suivi, soit 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 bénéficiés d'un bilan exhaustif à la recherche d'un facteur de risque biologique acquis ou héréditaire comportant : numération et formule sanguine, réticulocytes, dosage des facteurs de coagulation (TP, TCA, Fibrinogène, Facteur II, Facteur V, Antithrombine, Protéine S, Protéine C), recherche d'une mutation du facteur V Leiden, d'une mutation de la Prothrombine (G20210A), d'une mutation V617F de Jak 2, d'une mutation MTHFR (C677T), d'un clone d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN), d'un anticoagulant lupique circulant (Rosner et/ou DRVVT), d'anticorps anticardioline (IgG) et anti β 2GP1 (IgG ou IgM), dosage de l'Erythropoïétine, de l'Homocystéine, des vitamines B6, B12 et des folates.

Critères d'exclusion

- Patients ayant présenté une TVD avant janvier 2007 ou après mai 2014,
- TVD survenue dans un contexte néoplasique ou cirrhotique,
- Patients présentant un SMP,
- Dossiers incomplets.

Procédure de choix de la stratégie thérapeutique

Les cas incidents de TVD ont bénéficié d'une ATG efficace pour une durée minimale de 6 mois. A l'issue de cette période, les dossiers étaient présentés 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'Hémostase Transfusion), internistes (service de Médecine Interne) et obstétriciens (service de Pathologies Maternelles et Fœtales). La poursuite ou l'arrêt du traitement anticoagulant étaient envisagés au cas par cas. Les éléments pris en considération pour cette décision étaient : le siège et l'étendue de la thrombose, la présentation clinique initiale et la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque thrombotiques clinique ou biologique, local ou général, mineur ou majeur.

Suivi et critères de jugement

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

* L'extension, la reperméabilisation complète ou partielle ou la stabilité 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 complétée par un entretien téléphonique. Les critères de l'HAS (avril 2008) ont été utilisés pour définir la sévérité des évènements hémorragiques (cf. Annexe A).

Analyse statistique

Les variables recueillies lors du diagnostic de TVD étaient : l'âge, le sexe, le mode de révélation (fortuite, douleur ou complication), le siège de la thrombose, la présence de facteurs de risque clinique et/ou biologique de thrombose et la survenue de complications (infarctus mésentérique, hémorragie digestive, ascite, insuffisance hépatocellulaire, décès). Les évènements 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, M36, M48 et M60.

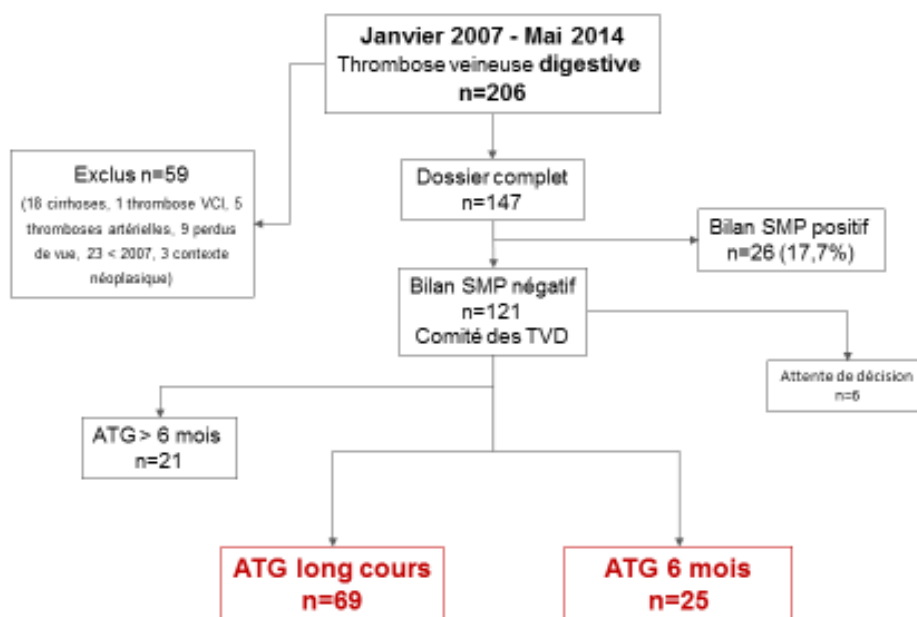
Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. L'analyse statistique repose sur les tests du Chi-square et de Mann-Whitney pour comparer les variables qualitatives et quantitatives. L'analyse s'est portée sur les deux groupes définis par la stratégie thérapeutique. On distingue les patients avec une anticoagulation maintenue au long cours de ceux avec une anticoagulation maintenue 6 mois. Une analyse comparative de deux sous-groupes rethrombose versus absence de rethrombose a été réalisée 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.

Résultats

Description de la cohorte globale

Cent- quarante- sept dossiers complets de TVD diagnostiquées entre janvier 2007 et mai 2014 ont été analysés par le comité des TVD (Figure 1). Vingt-six patients présentant un SMP soit 17.7% et six en attente de décision d'une stratégie thérapeutique ont été exclus de l'analyse. L'étude a porté sur cent-quinze patients pour lesquels une décision de stratégie thérapeutique a été prise en comité des TVD. Pour soixante-neuf patients, l'anticoagulation a été maintenue au long cours, alors que pour quarante-six patients elle a été interrompue (à 6 mois de traitement pour vingt-cinq d'entre eux et au-delà pour les vingt et un autres). Compte tenu d'une durée hétérogène d'ATG, nous avons restreint l'analyse à une comparaison entre le groupe ATG au long cours (n=69) et le groupe 6 mois d'ATG (n=25).

Figure 1. Thromboses veineuses digestives survenues entre janvier 2007 et mai 2014



Les caractéristiques générales de la cohorte globale et des deux groupes de traitement sont décrites dans le Tableau 2. Brièvement, dans la cohorte globale, l'âge moyen était de 46.6 ans, il y avait autant d'hommes que de femmes et la durée moyenne de suivi était de 50 ± 26 mois. En termes de survie, 4 décès (4.3%) ont été enregistrés sur la période de suivi. Aucun n'était lié à la TVD. La majorité était de causes néoplasiques (3 cas sur 4 soit 75% des cas) survenues à distance de l'épisode thrombotique.

Concernant la localisation des TVD, elle survenait dans 70% des cas au niveau de la veine porte (au niveau du tronc dans 50% des cas et de ses branches dans 55.3% des cas). La deuxième localisation la plus fréquente était la veine mésentérique dans 67% des cas. Dans 27.6% des cas, elle atteignait la veine splénique et dans 4.3% des cas les veines sus-hépatiques. Un cavernome porte était présent au diagnostic dans 9.6% des cas.

Dans la cohorte globale, 86% des patients étaient symptomatiques et présentaient des douleurs abdominales dans 62.8% des cas au diagnostic. Dans 18% des cas, le mode de révélation était un infarctus mésentérique, dans 7.4% des cas une hémorragie digestive ou une ascite. Les trois facteurs de risques cliniques les plus retrouvés étaient les facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabac, surpoids) à 39.4%, les antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse à 34% et l'inflammation digestive à 30.9%. Au moins deux facteurs de risque cliniques étaient associés dans 37.2% des cas. Aucun facteur de risque biologique n'était mis en évidence dans 67% des cas. Les mutations des facteurs V et II hétérozygotes étaient les plus fréquentes, mises en évidence chez 19% des patients. Un facteur de risque biologique constitutionnel sévère était diagnostiqué chez 8% des patients. Plus d'un facteur biologique était retrouvé dans 33% des cas.

Comparaison des caractéristiques générales en fonction du groupe de traitement

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe et la durée moyenne de suivi. Comme attendu, il existait une différence significative en termes de présentation clinique initiale entre les deux groupes avec 91.3% des patients symptomatiques dans le groupe ATG au long cours versus 72% dans le groupe ATG interrompue ($p=0.01$). On retrouvait plus fréquemment des complications au diagnostic dans le groupe ATG maintenue avec la survenue d'un infarctus mésentérique dans 24.6% des cas dans le groupe ATG au long cours contre aucun dans le groupe ATG 6 mois ($p=0.006$).

De même, la localisation de la TVD était différente dans les deux groupes avec des localisations porte tronculaire et veineuse mésentérique significativement plus fréquentes dans le groupe ATG maintenue (p respectivement à 0.03 et 0.04).

Enfin, dans le groupe ATG maintenue, les patients présentaient plus fréquemment de manière significative des antécédents personnels et familiaux de maladie thromboembolique veineuse respectivement 42% contre 12% ($p=0.006$) et 30.4% contre 8% ($p=0.02$). Il existait significativement moins de pathologie inflammatoire abdominale dans le groupe ATG maintenue (18.8 contre 64%, $p<0.001$). Il n'existait pas de différence significative en termes de nombre de facteurs de risque cliniques associés.

Les patients du groupe ATG maintenue avaient significativement plus de facteurs de risques biologiques associés (39%) que les patients du groupe ATG arrêtée (16%) ($p=0.03$).

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

Variables	Population TVD n=94	ATG = 6 mois n=25	ATG au long cours n=69	p
Démographie				
Age au diagnostic (années), moyenne ± EC	46.6 ± 13.8	45.8 ± 14	46.9 ± 13.8	NS
Sexe (Masculin/Féminin) nbre (%)	52(55)/42(45)	49.9 ± 25.8	50.2 ± 25.8	NS
Age au diagnostic hommes (années), moyenne ± EC	51±13.7	48.5±15	52.2±13	NS
Age au diagnostic femmes (années), moyenne ± EC	41±12	40.9±11	41±12	NS
Durée de suivi (mois), moyenne ± EC	50.1± 25.6	49.9±26	50.2±26	NS
Décès ¹ aux dernières nouvelles, nbre (%)	4 (4.3)	1 (4)	3 (4.3)	NS
Durée ATG (mois), moyenne ± EC		6	53.6±28	0.001
Diagnostic TVD				
Asymptomatique/Symptomatique, nbre (%)	13 (14)/81 (86)	7(28) / 18(72)	6(8.7) / 63(91.3)	0.01
<i>Manifestations cliniques:</i>				
Douleur, nbre (%)	59 (62.8)	18 (72)	41 (59.4)	<0.01
Infarctus mésentérique, nbre (%)	17 (18)	-	17 (24.6)	0.006
Hémorragie digestive, nbre (%)	7 (7.4)	-	7 (10.1)	NS
Ascite, nbre (%)	7 (7.4)	1 (4)	6 (8.7)	NS
Localisation TVD²				
TP tronculaire, nbre (%)	47 (50)	8 (32)	39 (56.5)	0.03
TP segmentaire, nbre (%)	52 (55.3)	15 (60)	37 (53.6)	NS
Thrombose mésentérique, nbre (%)	63 (67)	11 (44)	52 (75.4)	0.04
Thrombose splénique, nbre (%)	26 (27.6)	7 (28)	19 (27.5)	NS
Thrombose sus hépatique, nbre (%)	4 (4.3)	1 (4)	3 (4.3)	NS
Présence cavernome O/N, nbre (%)	9 (9.6)	-	9 (13)	0.06
Rethrombose				
Evènement, nbre (%)	7 (7.4)	3 (12)	4 (6)	NS
FDR TVD				
<i>FDR clinique</i>				
Atcd personnel thromboembolique veineux, nbre(%)	32 (34)	3 (12)	29 (42)	0.006
Atcd familial thromboembolique veineux, nbre (%)	23 (24.5)	2 (8)	21 (30.4)	0.02
Facteur de risque cardiovasculaire, nbre (%)	37 (39.4)	8 (32)	29 (42)	NS
Contraception orale > 1 an, nbre (%)	18 (19.2)	3 (12)	15 (21.7)	NS
Contraception orale ≤ 1 an, nbre (%)	5 (5.3)	1 (4)	4 (5.8)	NS
Grossesse / Post partum, nbre (%)	2 (2.1)	-	2 (2.9)	NS
Inflammation digestive ³ , nbre (%)	29 (30.9)	16 (64)	13 (18.8)	< 0.001
Traumatisme abdominal/ chirurgie, nbre (%)	13 (13.8)	5 (20)	8 (11.6)	NS
Aucun FDR, nbre (%)	11 (11.7)	4 (16)	7 (10.1)	
1 FDR, nbre (%)	29 (30.9)	8 (32)	21 (30.4)	NS
2 FDR, nbre (%)	35 (37.2)	10 (40)	25 (36.2)	
3 FDR, nbre (%)	16 (17)	2 (8)	14 (20.3)	
<i>FDR biologique</i>				
Aucun FDR, nbre (%)	63 (67)	21 (84)	42 (61)	
Facteur V ou II hétérozygote, nbre (%)	18 (19)	3 (12)	15 (22)	NS
Constitutionnel sévère ⁴ , nbre (%)	7 (8)	-	7 (10)	
SAPL, nbre (%)	6(6)	1 (4)	5 (7)	
≥ 1 FDR biologique, nbre (%)	31 (33)	4 (16)	27 (39)	0.03

¹Causes de décès : adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique métastatique, arrêt cardio-respiratoire sur probable dissection aortique, adénocarcinome gastrique en carcinose péritonéale et cancer pulmonaire. Tous les événements néoplasiques sont survenus à distance de l'épisode thrombotique.

²La somme peut dépasser 100%, plusieurs localisations pouvant toucher un même patient.

³Par exemple : poussée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pancréatite aiguë, cholécystite.

⁴Déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutations homozygotes des facteurs V et II, double hétérozygotie II et V, dysfibrinogénémie.

Histoire naturelle de la TVD

Les données concernant le suivi morphologique sont détaillées dans le Tableau 3. Le taux de reperméabilisation (complète et partielle) atteignait 57% à 1 mois et 67% à 6 mois dans la cohorte globale.

A 12 mois, il existait une différence significative en faveur du groupe ATG interrompue avec un taux de reperméabilisation complète de 72.2% contre 22% dans le groupe ATG maintenue ($p=0.002$).

a. Analyse du risque de récurrence thrombotique

Au cours du suivi, entre M6 et M60, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survenue d'évènement thrombotique entre les deux groupes avec 7.4% de rethrombose dans la cohorte globale dont 12% dans le groupe ATG interrompue et 5.8% dans le groupe ATG maintenue (cf. tableau 2).

L'analyse longitudinale comparative n'a pas identifié de différence significative entre les deux groupes en termes d'extension ou de récurrence thrombotique sur toute la durée du suivi. A noter que nous avons exclu tous les cas de récurrences thrombotiques précoces survenus pendant la période d'ATG de 6 mois dans les deux groupes.

Tableau 3. Suivi morphologique dans les deux groupes.

Variables Nombre (%)	Cohorte totale n= 94		P
Evaluation M1 (n=74)			
Reperméabilisation complète	16 (22)		NA
Reperméabilisation partielle	26 (35)		
Stabilité	32 (43)		
Evaluation M6 (n=70)			
Reperméabilisation complète	25 (36)		NA
Reperméabilisation partielle	22 (31)		
Stabilité	23 (33)		
Evaluation M12 (n=59)			
	ATG = 6 mois	ATG au long cours	
Reperméabilisation complète	13 (72)	9 (22)	0.002
Reperméabilisation partielle	2 (11)	15 (36.5)	
Stabilité	2 (11)	15 (36.5)	
Extension/Récidive Thrombose	1 (6)	2 (5)	0.06
Reperméabilisation O/N	15 (83)/ 3 (17)	24 (58.5)/ 17 (41.5)	
Evaluation M24 (n=46)			
Reperméabilisation complète	10 (83)	16 (47)	NS
Reperméabilisation partielle	1 (8.5)	8 (24)	
Stabilité	1 (8.5)	10 (29)	
Extension/Récidive Thrombose	-	-	
Reperméabilisation O/N	11 (92)/1(8)	24 (71)/10 (29)	
Evaluation M36 (n=37)			
Reperméabilisation complète	6 (86)	13 (43)	NS
Reperméabilisation partielle	-	7 (23)	
Stabilité	-	8 (27)	
Extension/Récidive Thrombose	1 (14)	2 (7)	
Reperméabilisation O/N	6 (86)/1 (14)	20 (67)/10 (33)	
Evaluation M48 (n=24)			
Reperméabilisation complète	3 (60)	8 (42)	NS
Reperméabilisation partielle	2 (40)	5 (26.5)	
Stabilité	-	5 (26.5)	
Extension/Récidive Thrombose	-	1 (5)	
Reperméabilisation O/N	5 (100)/-	13 (68.4)/ 6 (31.6)	
Evaluation M60 (n=15)			
Reperméabilisation complète	1 (50)	6 (46)	NS
Reperméabilisation partielle	1 (50)	4 (31)	
Stabilité	-	3 (23)	
Extension/Récidive Thrombose	-	-	
Reperméabilisation O/N	2 (100)/-	10 (77)/3 (23)	

b. Analyse du risque hémorragique

Les données concernant la survenue d'évènements hémorragiques sont détaillées dans les Tableaux 4 et 5. Brièvement, 67 évènements hémorragiques sont survenus chez 31 patients sur toute la durée du suivi dont 8 évènements graves, représentant 12% des cas.

Par ordre de fréquence, les hémorragies étaient d'origine gynécologiques dans 35% des cas, digestives dans 28% des cas, ORL (gingivorragie – épistaxis) dans 24% des cas et d'origine diverses (hématurie et hématome) dans 13% des cas. Les évènements graves concernaient principalement les méno-métrorragies (50% des cas) avec recours à l'hystérectomie totale chez 4 patientes.

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

Type d'évènement hémorragique, nombre (%)	Evènements non graves (n=59)	Evènements graves (n=8)	Total (n=67)
Gingivorragies, épistaxis	15 (22)	1 (1.5)	16 (24)
Hémorragies digestives (HD haute et rectorragies)	18 (27)	1 (1.5)	19 (28)
Méno-métrorragies	19 (29)	4 (6)	23 (35)
Autres (hématurie, hématome)	7 (10)	2 (3)	9 (13)

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

La prévalence d'événements hémorragiques à M1 dans la cohorte globale était de 16%. A M6, elle était de 15% dont un épisode hémorragique grave nécessitant une hystérectomie.

Il existait une tendance en faveur d'un plus grand nombre d'évènements hémorragiques dans le groupe ATG au long cours à M12 (13% vs 0, $p=0,055$) et d'un plus grand nombre d'évènements graves à M24 (3.5% vs 0, $p=0,08$). Le nombre d'évènements hémorragiques cumulatifs était significativement plus important dans le groupe ATG au long cours jusque M36 (13% vs 42%, $p=0.04$) mais cette différence n'était plus significative à M48 et M60 ($p=0.053$ et 0.08). Quel que soit le point d'analyse, le nombre d'hémorragies graves n'était pas différent entre les deux groupes sur toute la durée du suivi.

Tableau 5. Comparaison des événements hémorragiques dans les deux groupes M1 à M36

Variables	Cohorte globale		p
Evaluation M1 (n=92)			
Hémorragie O/N, nbre événements(%)	15(16)/77 (84)		NA
Hémorragie grave, nbre événements (%)	-		
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	4		
Hémorragies digestives	2		
Méno-métrorragies	5		
Autres	4		
Evaluation M6 (n=94)			
Hémorragie O/N, nbre événements (%)	14(15)/80(85)		NA
Hémorragie grave, nbre événements (%)	1(1)		
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	4		
Hémorragies digestives	3		
Méno-métrorragies	6 (1 hystérectomie)		
Autres	1		
Evaluation M12 (n=93)	ATG = 6 mois	ATG au long cours	
Hémorragie O/N, nbre événements (%)	-/ 25 (100)	9 (13)/ 59 (87)	0,055
Hémorragie grave, nbre événements (%)	-	-	
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	-	1 (11)	
Hémorragies digestives	-	3(33)	
Méno-métrorragies	-	5 (56)	
Autres	-	-	
Evaluation M24 (n=80)			
Hémorragie O/N, nbre événements (%)	0/ 23 (100)	11 (19) / 46 (81)	NS
Hémorragie grave, nbre événements (%)	-	2 (3.5)	0.08
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	-	1(9)	
Hémorragies digestives	-	5(46)	
Méno-métrorragies	-	4(36) (1 hystérectomie)	
Autres	-	1(9) (hématome)	
Evaluation M36 (n=60)			
Hémorragie O/N, nbre événements (%)	1 (7) / 14 (93)	9 (20) / 36 (80)	NS
Hémorragie grave, nbre événements (%)	-	3 (6.7)	NS
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	-	2(22)	
Hémorragies digestives	1(6.7)	3 (33) (1 HD haute)	
Méno-métrorragies	-	3(33) (2 hystérectomies)	
Autres	-	1(11)	
Données cumulatives M0-M36			
Hémorragie O/N, nbre malades (%)	2 (13) / 13 (87)	19 (42) / 26 (58)	0.04
Hémorragie grave, nbre malades (%)	1 (7) / 14 (93)	5 (11) / 40 (89)	NS

Tableau 5. Comparaison des événements hémorragiques dans les deux groupes M48 à M60.

Variables	ATG = 6 mois	ATG au long cours	p
Evaluation M48 (n=48)			
Hémorragie O/N, nbre évènements (%)	0/ 13 (100)	5 (14) /30 (86)	NS
Hémorragie grave, nbre évènements (%)	-	1	NS
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	-	2(40)	
Hémorragies digestives	-	1(20)	
Méno-métrorragies	-	-	
Autres	-	2(40) (1 plaie porto-mésentérique)	
Données cumulatives			
Hémorragie O/N, nbre malades (%)	2 (15.4) / 11 (84.6)	16 (45.7)/ 19 (54.3)	0.053
Hémorragie grave, nbre malades (%)	1 (7.7) / 12 (92.3)	6 (17.1) / 29 (82.9)	NS
Evaluation M60 (n= 36)			
Hémorragie O/N, nbre évènements (%)	-/ 8 (100)	3 (11) / 25 (89)	NS
Hémorragie grave, nbre évènements (%)	-	1 (3.6)	NS
Descriptif :			
Gingivorragies/épistaxis	-	2 (67) (1 embolisation)	
Hémorragies digestives	-	1(33)	
Méno-métrorragies	-	-	
Autres	-	-	
Données cumulatives			
Hémorragie O/N, nbre malades (%)	1 (12.5) / 7 (87.5)	13 (46.4) / 15 (53.6)	0.08
Hémorragie grave, nbre malades (%)	1 (12.5) / 7 (87.5)	5 (17.9) / 23 (82.1)	NS

Comparaison des groupes rethrombose versus absence de rethrombose

Les caractéristiques générales des deux sous-groupes sont détaillées dans le Tableau 6. Il n'existait pas de différence significative en termes d'âge et de sexe entre les deux sous-groupes. Comme attendu, la durée de suivi était significativement plus importante dans le sous-groupe rethrombose avec 69.7 mois de suivi contre 48.6 dans le sous-groupe absence de rethrombose ($p=0.03$).

On identifiait 7 évènements rethrombose au total représentant 7.4% de la cohorte totale parmi laquelle 3 (12%) survenues dans le groupe ATG 6 mois et 4 (6%) dans le groupe ATG au long cours sans différence significative entre les 2 groupes.

Il existait une différence significative en termes de présentation clinique initiale entre les deux sous-groupes. Les patients du sous-groupe absence de rethrombose étant significativement plus symptomatiques au moment du diagnostic du premier événement ($p=0.02$) que ceux du sous-groupe rethrombose. En revanche, les patients du sous-groupe rethrombose présentaient significativement plus de complications au moment du diagnostic que ceux du sous-groupe absence de rethrombose ($p=0.01$) et plus spécifiquement la présence d'une ascite ($p=0.004$).

Concernant la localisation des TVD, l'atteinte des veines sus hépatiques était prédictive du risque de rethrombose (28.6% vs 2.3%, $p<0.001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de facteurs de risque cliniques et biologiques.

Tableau 6. Caractéristiques générales par sous-groupe rethrombose vs absence de rethrombose

Variables	Rethrombose + (n=7)	Rethrombose - (n=87)	p
Démographie			
Age au diagnostic (années), moyenne ± EC	47.1 ± 16.3	46.5 ± 13.6	NS
Sexe (Masculin/Féminin), nbre (%)	4 (57.1) / 3 (42.9)	48 (55.2) / 39 (44.8)	NS
Groupe traitement ATG 6 mois/long cours	3 (12)/4 (6)	22 (32)/65 (68)	NS
Durée de suivi (mois), moyenne ± EC	69.7 ± 24.1	48.6 ± 25.2	0.03
Diagnostic TVD			
Asymptomatique/Symptomatique, nbre (%)	3 (43) / 4 (57)	10 (12) / 77 (88)	0.02
<i>Mode de découverte :</i>			
Fortuit	3 (43)	10 (11)	} 0.01
Douleur	1 (14)	58 (67)	
Complication	3 (43)	19 (22)	
Ascite	2 (28.6)	3 (3.4)	0.004
Localisation TVD			
Thrombose Porte (TP) O/N, nbre (%)	5 (71.4) / 2 (28.5)	61 (70.1)/26 (29.8)	NS
TP tronculaire, nbre (%)	4 (57.1)	43 (49.4)	NS
TP segmentaire, nbre (%)	4 (57.1)	48 (55.2)	NS
Thrombose mésentérique, nbre (%)	6 (85.7)	57 (65.5)	NS
Thrombose splénique, nbre (%)	1 (14.3)	25 (28.7)	NS
Thrombose sus hépatique, nbre (%)	2 (28.6)	2 (2.3)	< 0.001
FDR TVD			
FDR clinique			NS
FDR biologique			NS

Discussion

La prise en charge des TVD en dehors d'un contexte néoplasique, myéloprolifératif et d'hépatopathie chronique est complexe. En effet, les recommandations disponibles concernant la durée précise du traitement ATG reposent sur des études de niveau de preuve faible. L'enjeu est important car l'usage au long cours de l'ATG expose les patients à un risque hémorragique potentiellement grave. Du fait de l'absence de recommandations consensuelles concernant la durée de l'ATG dans les TVD dans ce contexte, la prise en charge locale de ces patients fait systématiquement l'objet d'une discussion multidisciplinaire au sein du comité des TVD du CHRU de Lille. La décision thérapeutique finale n'est pas randomisée et repose 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 à prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

Notre étude visait à décrire l'histoire naturelle des TVD en fonction du maintien au long cours ou de l'arrêt de l'ATG à 6 mois et à comparer l'incidence des évènements hémorragiques et des récives thrombotiques en fonction du groupe de traitement dans une importante cohorte de 94 patients suivis en moyenne 50 mois. Les principaux résultats peuvent être résumés ainsi: 1) L'ATG permettait une reperméabilisation totale ou partielle des TVD à 6 mois dans 67% des cas; 2) Le nombre d'évènements hémorragiques cumulatifs était significativement plus important dans le groupe ATG au long cours; 3) Le nombre d'hémorragies graves n'était pas différent entre les deux

groupes ; 4) Le taux de rethrombose à 5 ans était bas à 7,4% sans différence entre les 2 groupes et 5) La présence d'une ascite au diagnostic et la localisation sus-hépatique de la thrombose étaient prédictives d'une rethrombose.

Les facteurs de risque thrombotique, clinique et biologique, retrouvés dans notre étude étaient comparables aux données de la littérature (3-4-6-10). En revanche, la fréquence relative des facteurs de risques cardiovasculaires et des antécédents personnels thromboemboliques veineux apparaît plus importante (39.4% et 34%) que dans l'étude de Plessier et coll (4).

Après 6 mois d'ATG, 36% des patients présentent une reperméabilisation de leur TVD de façon complète et 31% de façon partielle avec un bénéfice global dans 67% des cas. Cette donnée est comparable à celle fournie dans d'autres études (3-4). La différence significative de reperméabilisation observée à M12 en faveur du groupe ATG 6 mois peut être expliquée par notre procédure de choix de stratégie thérapeutique. En effet, les patients n'ayant pas reperméabilisé à 6 mois étaient souvent inclus dans le groupe poursuite de l'ATG au long cours. Après 12 mois de suivi, nos résultats sont en faveur de l'absence de bénéfice additionnel de la poursuite de l'ATG au long cours sur la réversion de la TVD puisque les taux de reperméabilisation restaient globalement stables.

En ce qui concerne la survenue d'évènements hémorragiques, notre étude est la première à analyser l'ensemble des évènements hémorragiques et non pas seulement ceux liés à l'hypertension portale (HTP). Trente et un patients ont présenté au moins un épisode hémorragique, parmi lesquels 8 un épisode grave. L'HTP n'était responsable que de 2 épisodes hémorragiques dont 1 grave. Les évènements hémorragiques graves représentent 12% des évènements hémorragiques.

Les hémorragies les plus fréquentes étaient gynécologiques avec notamment le recours à 4 hystérectomies. Dans ce contexte, il pourrait être discuté d'intégrer un bilan gynécologique dans l'évaluation pré-thérapeutique avant la mise en route de l'ATG. Comme dans la littérature, le nombre d'hémorragie grave n'était pas différent entre les deux groupes (8-15). Cette constatation est néanmoins en faveur de la sécurité de l'ATG au long cours même si le taux global d'événements est plus important. Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'événements hémorragiques cérébraux. Dans la littérature, l'incidence des complications hémorragiques sous AVK est de 7.6 pour 100 patients/année avec un taux d'hémorragies intracrâniennes à 0.25 pour 100 patients/année. Ce chiffre augmente à 10.5 pour 100 patients/année chez les patients âgés de plus de 70 ans (13-14-15). Les facteurs de risque identifiés d'évènements hémorragiques sous ATG sont outre l'âge supérieur à 70 ans, les antécédents d'AVC (OR 2.32, 0.98-5.46), la durée du traitement ATG inférieure à 12 mois (OR 3.74, 1.21-11.56) ou supérieure à 96 mois (OR 0.25, 0.07-0.88), l'INR supérieur à 4.5 (OR 10.92, 2.46-48.43), et surtout l'hypertension artérielle (OR 2.69, 1.04-6.97) pour les localisations intracrâniennes (16). L'explication de ces différences est vraisemblablement liée à l'âge plus jeune de notre population par rapport aux autres indications d'ATG plus exposées aux risques d'AVC comme la fibrillation auriculaire par exemple. En France, selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, les AVK sont au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves et concernaient à eux seuls 31% des évènements indésirables pour l'année 2009 (18).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes d'extension/récidive de thrombose entre les deux groupes. Ces données contrastent avec celles de la littérature où l'absence d'ATG a été identifiée comme un facteur de

risque de récurrence thrombotique (8-9-10). Les deux éléments indépendamment liés à la récurrence thrombotique étaient la présence d'un SMP et l'absence d'ATG. Néanmoins dans notre étude il faut prendre en considération plusieurs éléments : 1) les SMP étaient un critère d'exclusion, 2) le nombre d'événement global était faible, 3) l'absence de données morphologiques pour tous les patients à chaque point d'analyse liée à l'absence d'une procédure systématisée et centralisée de surveillance morphologique.

En termes de facteurs de risque de rethrombose, nous avons mis en évidence deux facteurs prédictifs : la présence d'une ascite et la localisation sus hépatique. Ces deux facteurs allant de pair et correspondent au syndrome de Budd Chiari. De façon surprenante les facteurs de risque clinique et biologique n'étaient pas associés à ce risque en dehors des SMP. Il existe cependant là un frein méthodologique à notre étude qu'il conviendrait de compléter par une étude cas-témoins plus adaptée à la recherche de facteurs prédictifs de rethrombose.

En conclusion, l'anticoagulation est efficace et reste le traitement de référence des TVD. Notre étude souligne une augmentation des événements hémorragiques non graves chez les patients anticoagulés au long cours témoignant toutefois d'une certaine sécurité du traitement. En revanche, la récurrence thrombotique reste un événement rare et il n'a pas été démontré dans notre étude de sur-risque à l'arrêt de l'ATG. L'indication d'ATG au long cours en cas de TVD hors cirrhose, néoplasie et SMP reste donc à évaluer au cas par cas chez des patients bien sélectionnés avec notamment la réalisation d'un examen gynécologique pré-thérapeutique. Deux facteurs prédictifs de rethrombose tels que l'ascite et la localisation sus hépatique ont été mis en évidence. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective, multicentrique cas-témoins et comprenant un suivi morphologique 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.* nov 2010;32(9):1154-62.
2. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* mai 2000;32(5):865-71.
3. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatol Baltim Md.* avr 2008;47(4):1384-93.
4. 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. *Hepatol Baltim Md.* janv 2010;51(1):210-8.
5. DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatol Baltim Md.* mai 2009;49(5):1729-64.
6. Plessier A, Rautou P-E, Valla D-C. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S25-38.
7. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 3 juin 2015;
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.* févr 2001;120(2):490-7.
9. 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.* nov 2007;102(11):2464-70.
10. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* déc 2010;5(6):487-94.
11. Rautou P-E, Douarin L, Denninger M-H, Escolano S, Lebrec D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol.* janv 2011;54(1):56-63.
12. Riva N, Ageno W, Poli D, Testa S, Rupoli S, Santoro R, et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2015;13(6):1019-27.
13. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond Engl.* 17 août 1996;348(9025):423-8.

14. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* août 2007;120(8):700-5.
15. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* juin 2008;133(6 Suppl):257S - 298S.
16. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM Mon J Assoc Physicians.* août 2000;93(8):513-21.
17. Spaander MCW, Hoekstra J, Hansen BE, Van Buuren HR, Leebeek FWG, Janssen HLA. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost JTH.* mars 2013;11(3):452-9.
18. Les anticoagulants en France en 2014, état des lieux, synthèse et surveillance, ANSM, avril 2014.

ANNEXE A. 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 (service des bonnes pratiques professionnelles), Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamine K en ville et en milieu hospitalier, avril 2008.
www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf

Auteur : Warmoes Elodie

Date de Soutenance : 23 octobre 2015

Titre de la thèse : Histoire naturelle des thromboses veineuses digestives : Facteurs prédictifs de rethrombose.

Thèse- Médecine- Lille 2015

Cadre de classement : DES Hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : Thrombose veineuse digestive- anticoagulation- récurrence thrombotique- hémorragie

Résumé :

Introduction : Les thromboses veineuses digestives (TVD) en l'absence de cirrhose et de pathologie néoplasique sont liées à la combinaison de facteurs prothrombotiques locaux et généraux. Une anticoagulation (ATG) d'une durée minimale de 3 mois est recommandée, à poursuivre au long cours en cas de syndrome de Budd-Chiari ou de facteur prothrombotique majeur. En dehors de ces critères, les indications d'ATG au long cours ne sont pas clairement établies. L'objectif de cette étude était de décrire l'histoire naturelle des TVD en fonction de deux stratégies thérapeutiques : interruption versus maintien de l'ATG. **Patients et Méthodes :** Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, comparative et non randomisée, incluant les cas de TVD survenus entre 2007 et 2014 hors syndrome myéloprolifératif. 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'hémorragie. **Résultats :** 94 patients, d'âge moyen 47 ± 14 ans ont été inclus, avec un suivi moyen de 50 ± 26 mois. Les deux groupes différaient en terme de présentation clinique initiale (symptomatiques dans 91.3% vs 72%, $p=0.01$), avec 24.6% d'infarctus mésentérique dans le groupe ATG maintenue ($p=0.006$), de localisation thrombotique (75.4% de thrombose de la veine mésentérique vs 44%, $p=0.04$), d'antécédents personnels (42% vs 12%, $p=0.006$) et familiaux (30.4 % vs 8%, $p=0.02$) de maladie thromboembolique veineuse, de présence d'une inflammation locale (64% vs 18.8%, $p<0.001$) et d'au moins un facteur de risque biologique (39%vs 16%, $p=0.03$). Le taux de reperméabilisation à M6 était de 67%. A M12, on constate une différence significative de reperméabilisation complète dans le groupe ATG interrompue (72.2% vs 22%, $p=0.002$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survenue d'évènements thrombotiques entre les 2 groupes (12% vs 5.8%, $p=NS$). Au total, 67 évènements hémorragiques sont survenus chez 31 patients dont 8 graves (12% des cas). Le nombre d'évènements hémorragiques cumulatifs jusqu'à M36 était significativement plus important dans le groupe ATG maintenue ($p=0.04$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes d'hémorragies graves. La présence d'une ascite ($p=0.004$) et l'atteinte des veines sus-hépatiques ($p<0.001$) étaient prédictives du risque de rethrombose. **Conclusion :** L'ATG est efficace chez les patients présentant une TVD en l'absence de cirrhose et de pathologie néoplasique. Cependant, sa poursuite semble associée à un sur-risque hémorragique à moyen terme concernant les hémorragies non sévères sans pour autant diminuer le risque de récurrence thrombotique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT