



# Anticoagulation et hypertension portale

Jean-Baptiste Nousbaum  
CHU La Cavale Blanche, Brest

# Conflits d'intérêt

- **Aucun en rapport avec cette présentation**

# Objectifs pédagogiques

- **Connaître les indications des anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques et non cirrhotiques**
- **Connaître les risques de l'anticoagulation chez le patient cirrhotique**
- **Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient cirrhotique**
- **Savoir prescrire un anticoagulant et surveiller le traitement chez un patient atteint d'hypertension portale non cirrhotique**

# Plan

- **Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose**
- **Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques**
  - La thrombose de la veine porte
  - La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)
- **Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques**
  - La thrombose de la veine porte
- **Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale**

# Plan

- **Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose**
- Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
  - La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)
- Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
- Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale

# Déséquilibre entre protéines anticoagulantes et procoagulantes au cours de la cirrhose

Facteurs anticoagulants	Facteurs procoagulants
<b>Hémostase primaire</b> Thrombopénie Diminution de production de thrombopoïétine	
<b>Coagulation</b> Diminution des facteurs II, V, VII, IX, X, et XI. Déficit en vitamine K Hypofibrinogénémie	
<b>Fibrinolyse</b> Augmentation du taux d'activateur du plasminogène (tPA)	

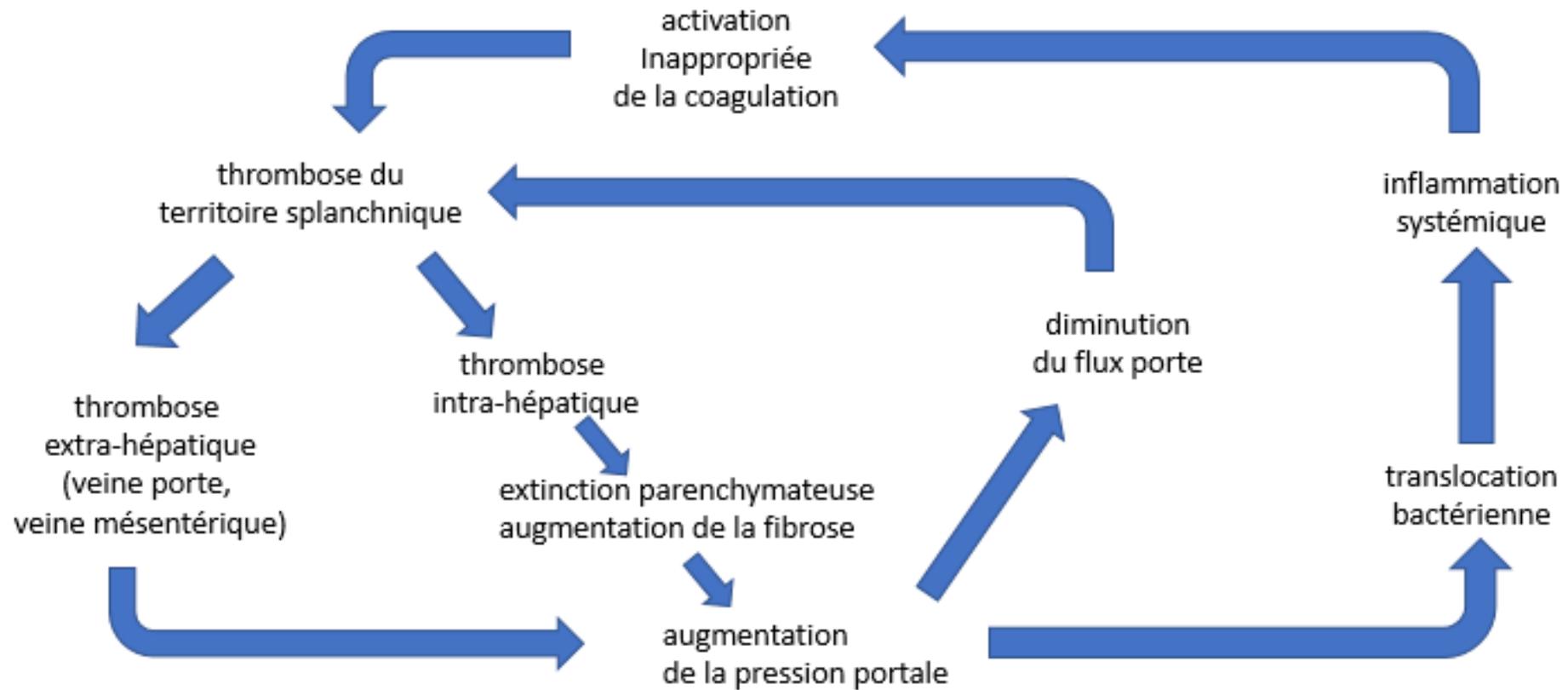
# Déséquilibre entre protéines anticoagulantes et procoagulantes au cours de la cirrhose

<b>Facteurs anticoagulants</b>	<b>Facteurs procoagulants</b>
<b>Hémostase primaire</b> <b>Thrombopénie</b> <b>Diminution de production de thrombopoïétine</b>	<b>Augmentation du taux de facteur von Willebrand</b> <b>Diminution du taux d'ADAMTS 13</b>
<b>Coagulation</b> <b>Diminution des facteurs II, V, VII, IX, X, et XI.</b> <b>Déficit en vitamine K</b> <b>Hypofibrinogénémie</b>	<b>Augmentation du facteur VIII</b> <b>Diminution du taux de protéine C, de protéine S, d'antithrombine</b>
<b>Fibrinolyse</b> <b>Augmentation du taux d'activateur du plasminogène (tPA)</b>	<b>Diminution du taux de plasminogène</b>

# Plan

- Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose
- **Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques**
  - **La thrombose de la veine porte**
  - La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)
- Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
- Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale

# Risque de thrombose de la veine porte lié au degré d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.



# La thrombose splanchnique: marqueur de sévérité ou facteur d'aggravation de la maladie hépatique ?

	Without PVT (N = 1,125)	With PVT (N = 118)	Total (N = 1,243)
Randomization			
3-monthly US arm	551 (49%)	67 (56.8%)	618 (49.7%)
6-monthly arm	574 (51%)	51 (43.2%)	625 (50.3%)
Male gender	778 (71.1%)	82 (70.1%)	860 (71%)
Age (<60 years)	765 (68.4%)	76 (65%)	598 (68%)
Etiology of cirrhosis			
HCV ± Alcohol	506 (45%)	45 (38.1%)	551 (44.3%)
Alcohol	432 (38.4%)	55 (46.6%)	487 (39.2%)
Current alcohol use	200 (17.8%)	16 (14.6%)	216 (17.4%)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (23.1-29.4)	27 (23.6-29.4)	26 (23.1-29.4)
Ascites	30 (2.7%)	6 (5.1%)	36 (2.9%)
Splenomegalv	359 (31.9%)	39 (33%)	398 (32%)
Esophageal varices (grade >2)	183 (16.3%)	37 (31.5%)	220 (17.7%)
Platelet count (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	131 (92-175)	119 (89-164)	130 (91-174)
Serum sodium (mmol/L)	140 (138-142)	139 (137-141)	140 (138-142)
Serum creatinine (μmol/L)	77 (66-88)	76 (66-84)	77 (66-87)
Serum bilirubin (μmol/L)	15 (10.5-22)	19 (13-28)	15 (11-22)
AST (N <40 IU/L)	43 (29-72)	39 (29-55)	42 (29-70)
ALT (N <40 IU/L)	39 (24-74)	34 (22-52)	38 (23-70)
Prothrombin time (%)	80 (70-91)	76 (62-87)	80 (69-90)
Serum albumin (g/L)	40 (37-44)	40 (36-44)	41 (38-44)
Alkaline phosphatase (N <110 IU/L)	77 (57-108)	86 (64-124)	79 (58-109)

**Cohorte prospective  
1243 patients**

**Facteurs associés à la TVP, en  
analyse multivariée:**

- **TP: HR 0.82** [95% CI: 0.68-0.98]
- **VO stade 2: HR 2.14** [95% CI: 1.27-3.60]

# La thrombose splachnique: marqueur de sévérité ou facteur d'aggravation de la maladie hépatique ?

	Splanchnic vein thrombosis		p Value
	Yes (n = 38)	No (n = 213)	
Age (y)	49.2 (6.9)	49.5 (8.8)	0.86
Sex (M/F)	28/10	168/45	0.52
Indication for transplantation	9 (23.7%)	50 (23.5 %)	0.72
Alcohol related cirrhosis	6 (15.8 %)	16 (7.5 %)	
HBV related cirrhosis	6 (15.8 %)	36 (16.9 %)	
HCV related cirrhosis	11 (28.9 %)	73 (34.3 %)	
HCC	2 (5.3 %)	20 (9.4%)	
Biliary (PBC and PSC)	4 (10.5 %)	18 (8.5 %)	
Other			
Prothrombin time (% of normal)	52.6 (17.8)	58.7 (20.6)	0.08
Factor V (% of normal)	54.5 (21.2)	62.1 (25.7)	0.09
Bilirubin (μmol/l)	54.6 (79.4)	68.1 (71.6)	0.29
Albumin (g/l)	33 (5.5)	34.8 (7.9)	0.20
Creatinine (μmol/l)	77.7 (19.5)	88 (83.8)	0.45
<b>Platelets count (10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>77.4 (36.3)</b>	<b>111.6 (69.2)</b>	<b>0.001</b>
Episodes of encephalopathy	12/38 (31.6%)	49/213 (23%)	0.18
Chronic encephalopathy	2/38 (5.3%)	14/213 (6.6%)	0.30
Episodes of ascites	30/38 (78.9%)	126/213 (59.2%)	0.009
Refractory ascites	15/38 (39.5%)	55/213 (25.8%)	0.11
Spontaneous bacterial peritonitis	6/38 (15.8%)	33/213 (15.5%)	0.96
Child-Pugh score (A/B/C)	4/21/13	61/83/69	0.04
MELD score	12.7 (5)	11.5 (6.6)	0.80
Oesophageal varices			0.22
None/grade 1/grade 2/grade 3	5/9/18/6	51/42/101/19	
<b>Variceal bleeding</b>	<b>18/38 (47.4%)</b>	<b>48/165 (29.1)</b>	<b>0.001</b>
Endoscopic treatment			0.07
Sclerosis/ligation	8/4	20/13	
Abdominal surgery in the past	13/38 (34.2%)	56/213 (26.3%)	0.32

**251 patients consécutifs  
Inscrits sur liste de TH**

**Facteurs associés à la thrombose  
splachnique, en analyse  
multivariée:**

- **Plaquettes basses (<80 G/L)  
p=0,001**
- **Antécédent de rupture de  
VO: p=0,003**

# La reperméabilisation spontanée est-elle possible?

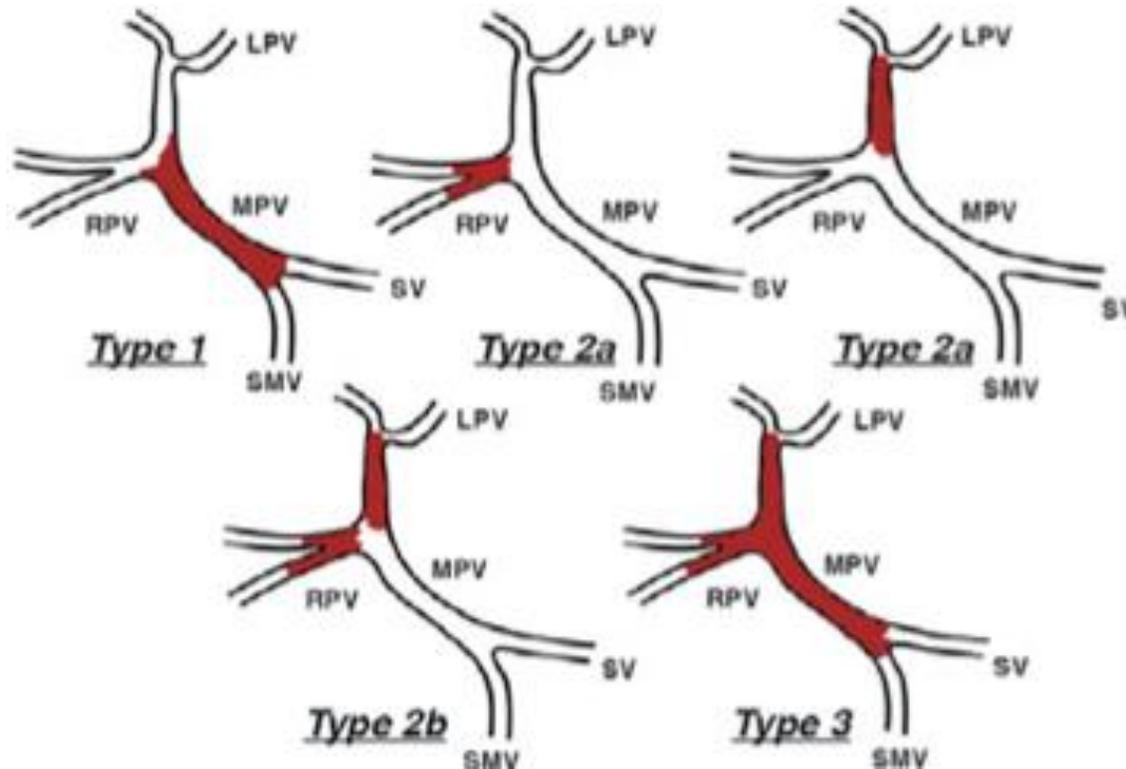
Etude	n	Durée de suivi moyen (mois)	Stade de la cirrhose	Thrombose partielle/ Complète %	Taux de reperméabilisation	Récidive
Nery et al. 2015	1243	47	A: 69,4% B: 30,6% C: 0%	74,3/25,7	40%	19%
Maruyama et al. 2013	42	67,6	A: 33,3% B: 52,4% C: 14,3%	73,8/26,2	47,6% (20/42)	45% (n=9)
Francoz et al. 2005	251	ND	A: 26% B: 41% C: 33%	66,7/33,3	absence d'anticoagulants <b>0%</b> <b>(0/10)</b>	
					anticoagulants 42% <b>(8/19)</b>	-

Nery et al. Hepatology 2015; Maruyama et al. Am j Gastroenterol 2013; Francoz et al. Gut 2005

# Un constat

- Les patients les moins à risque de thrombose permanente sont ceux ayant une thrombose partielle, avec une bonne fonction hépato-cellulaire, mais aussi ceux pour lesquels les anti-coagulants sont les mieux tolérés
- Les patients les plus à risque de thrombose permanente ou évolutive sont ceux ayant une mauvaise fonction hépato-cellulaire, et aussi ceux pour lesquels les anticoagulants sont les moins bien tolérés avec un risque hémorragique accru

# Les classifications



**Thrombose récente: < 6 mois**  
**Thrombose ancienne: ≥ 6 mois**

**Thrombose avec occlusion minime: < 50%**  
**Thrombose partiellement occlusive : ≥ 50%**  
**Thrombose complètement occlusive : 100%**

Sarin et al. Gastroenterology 2016

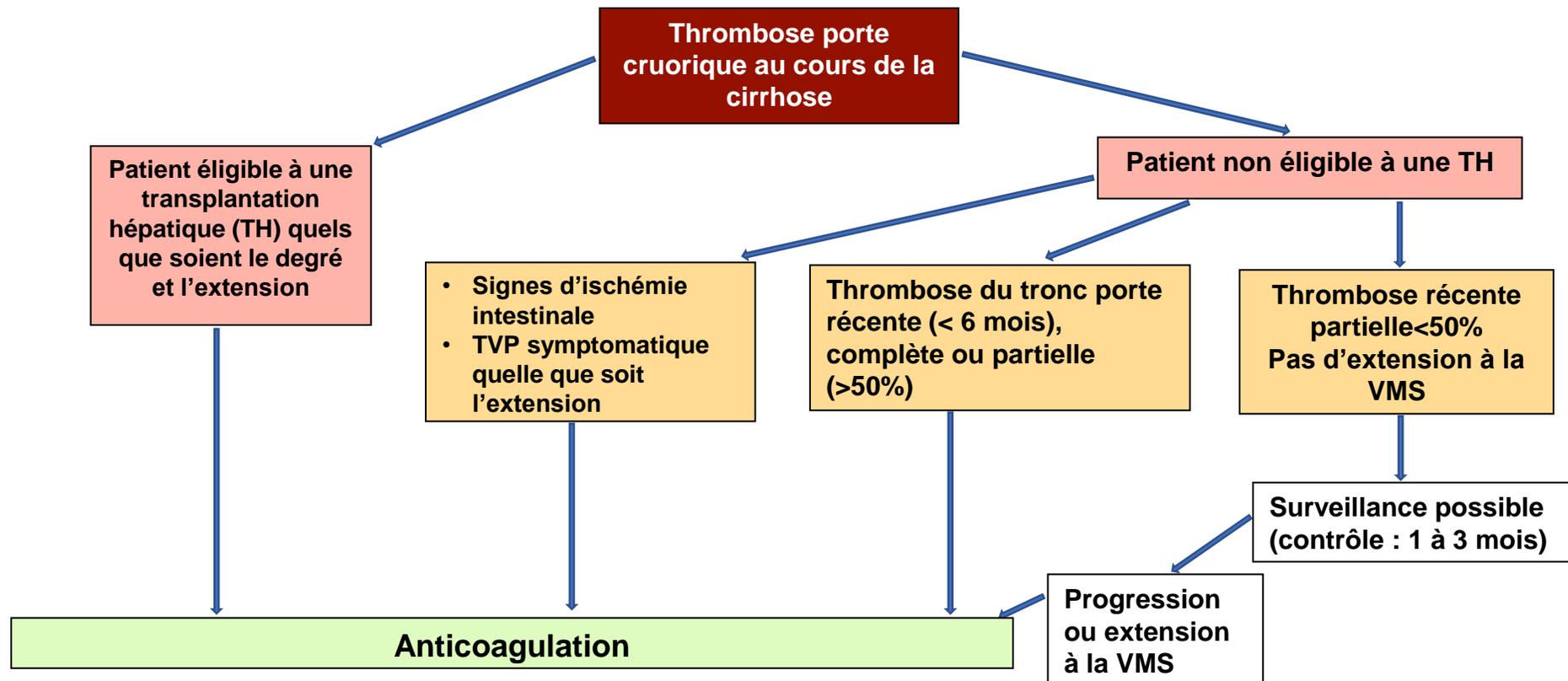
Northup PG et al. Hepatology 2021  
De Franchis et al. J Hepatol 2022 (in press)

# Qui traiter parmi les patients atteints de thrombose porte sur cirrhose?

- **Patients inscrits sur liste de transplantation hépatique (TH)**
- **Patients candidats potentiels à une TH, quels que soient le degré et l'extension de la thrombose**
- **TVP symptomatique quelle que soit l'extension**
- **TVP récente (< 6 mois), complète ou partielle (> 50%)**

# Indications discutées en cas de thrombose porte sur cirrhose

- **TVP récente partielle (<50%) mais surveillance rapprochée (contrôle : 1 à 3 mois)**
- **Si progression ou extension à la veine mésentérique supérieure (VMS) : anticoagulation**



# Quels anticoagulants en cas de thrombose porte sur cirrhose?

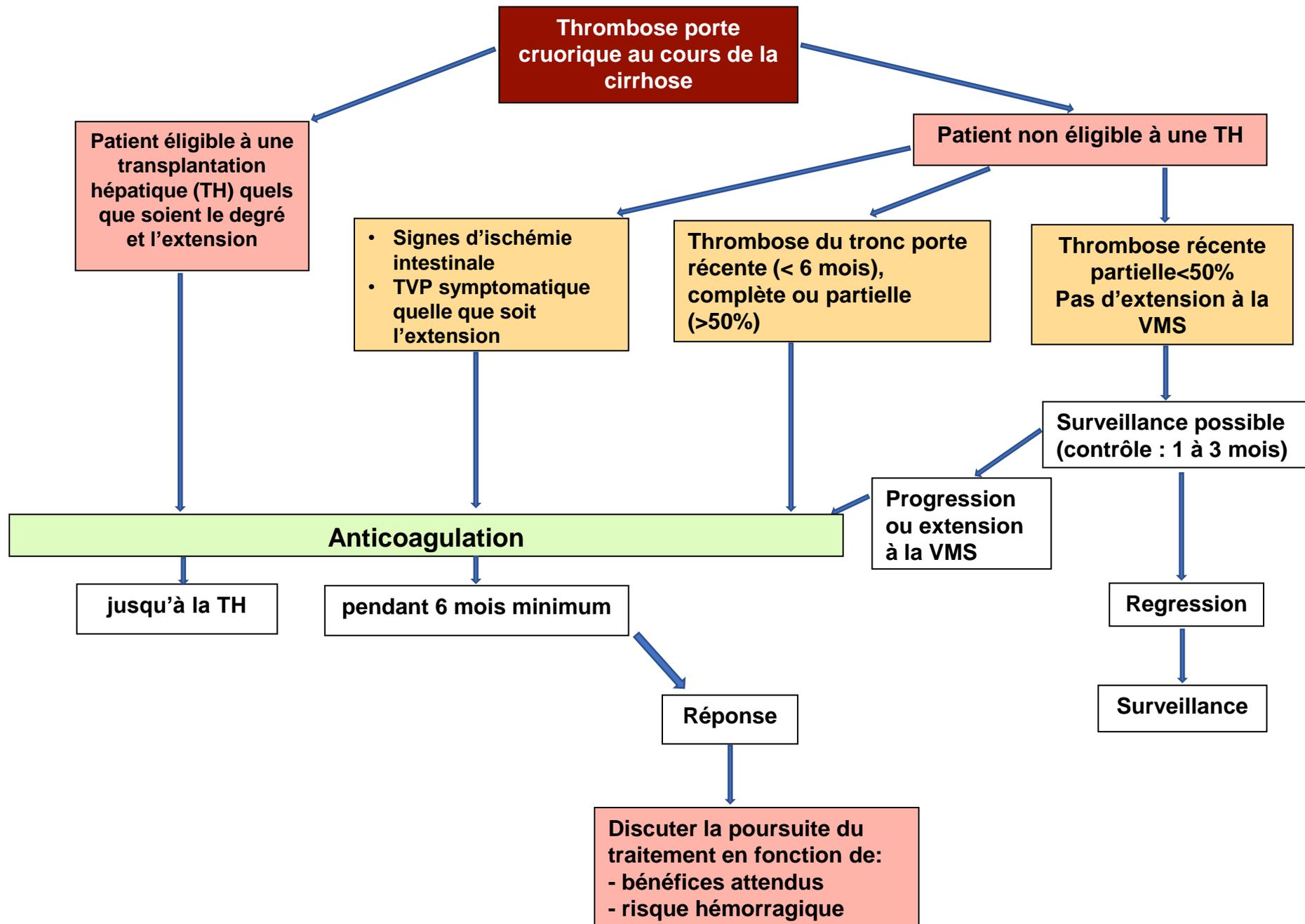
- **HBPM initialement**
  - si insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn): héparine calcique
  - pas de surveillance de l'activité anti-Xa:
    - difficultés d'interprétation du fait de la cirrhose
    - risques en cas d'ajustement
  - surveillance des plaquettes:
    - risque de thrombopénie à l'héparine possible
- **Relais par AVK (coumadine) lorsque cela est possible**
  - objectif INR: 2-3
- **AOD possibles si Child-Pugh A**

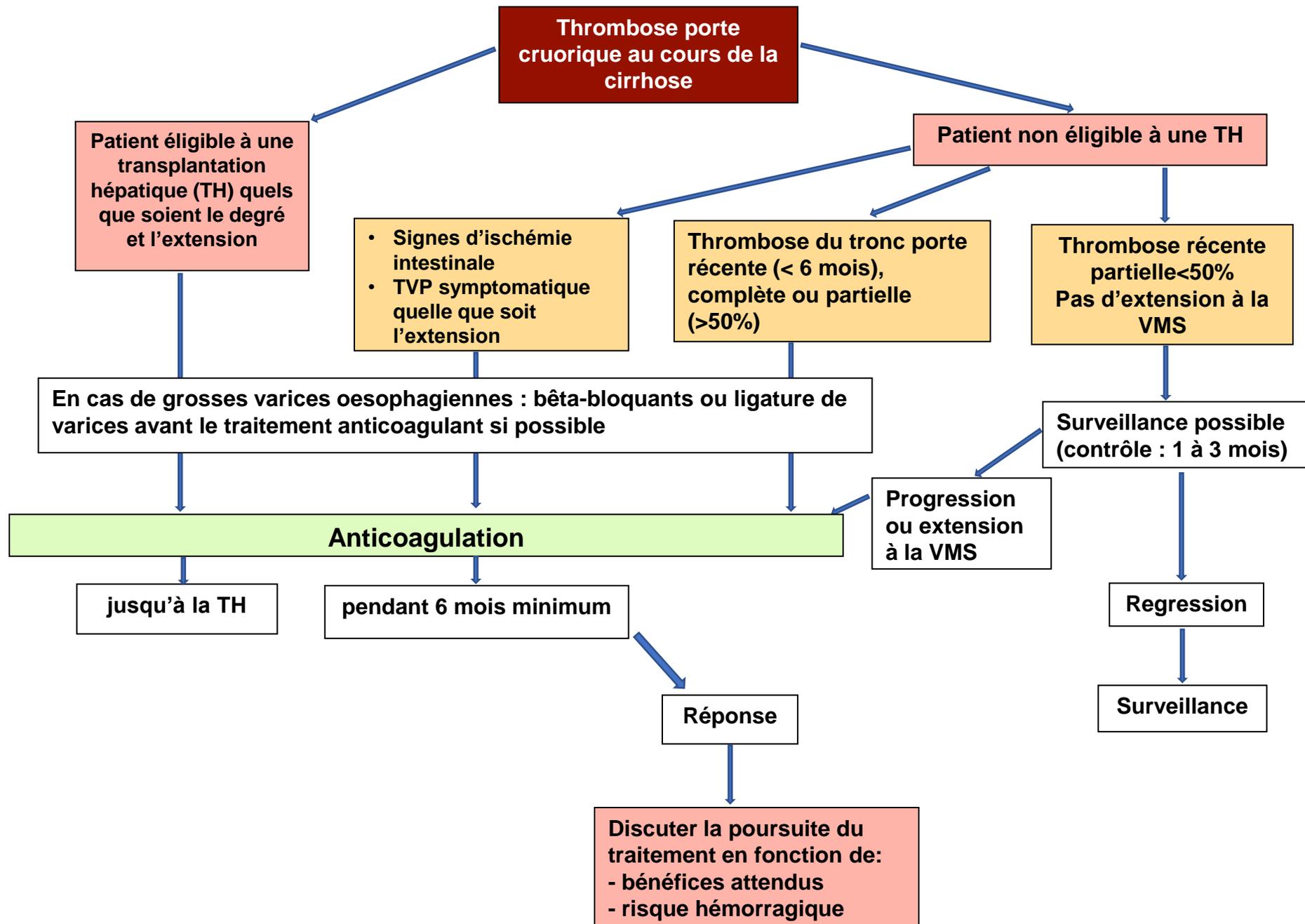
# Thrombose porte sur cirrhose: efficacité de l'anticoagulation

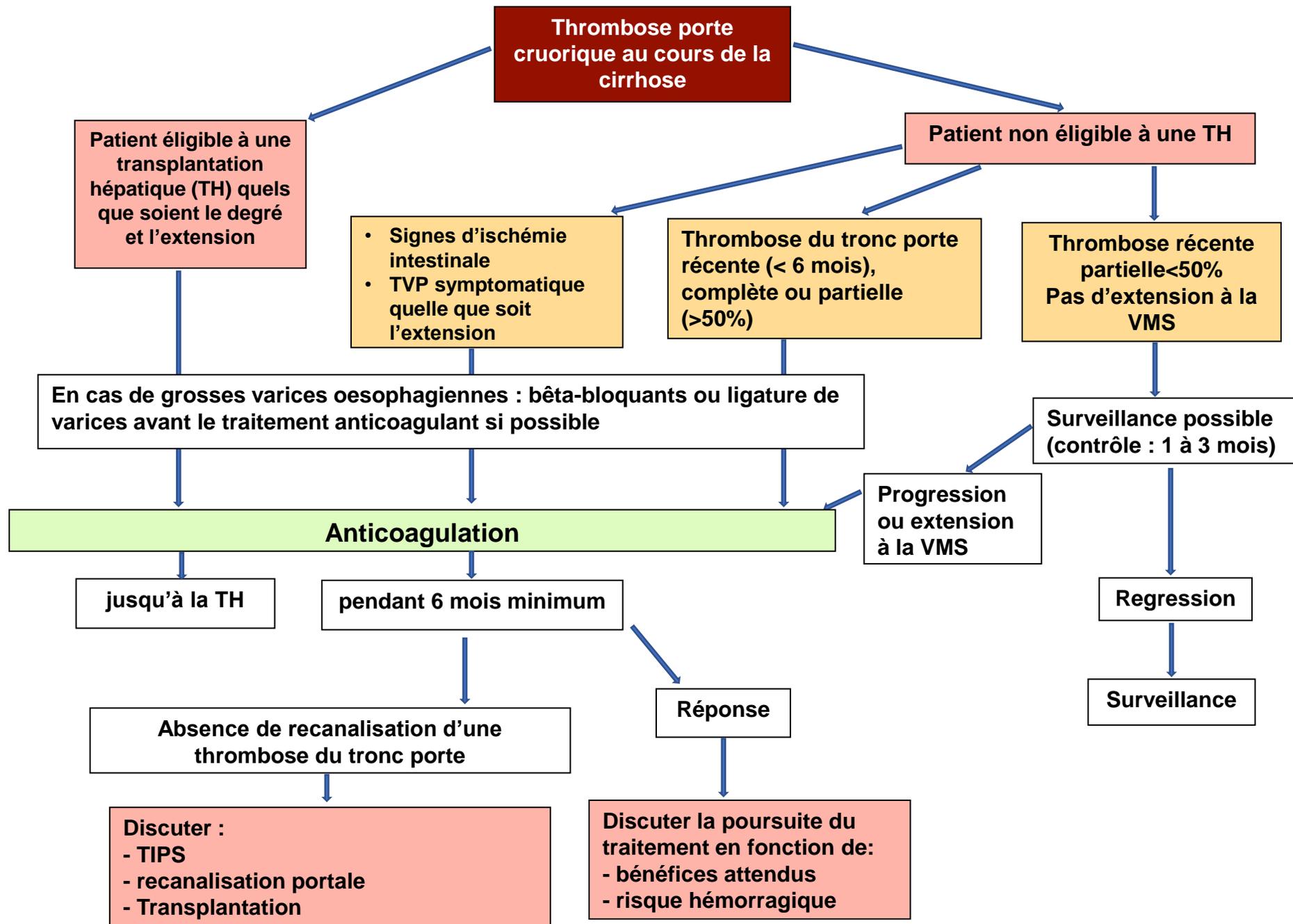
- **Anticoagulation (ACG) vs absence d'anticoagulation**
  - Méta-analyse: 33 études, 1696 patients
- **Taux de reperméabilisation: 71,5%**
- **Reperméabilisation complète: 40,8%**
- **Reperméabilisation (vs pas d'ACG): RR: 2,61**
- **Survie globale (vs pas d'ACG): RR: 1,11**
- **Progression du thrombus (vs pas d'ACG): RR=0,26**

# Durée de l'anticoagulation

- Patients inscrits sur liste de TH: jusqu'à la TH
- Autres patients: au moins 6 mois
- En cas de thrombophilie (rare): traitement au long cours
- Pas de thrombophilie: discuter la poursuite au cas par cas, peser périodiquement le rapport bénéfices/risques
- Récidive après reperméabilisation complète: 38%







# Plan

- Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose
- Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
  - **La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)**
- Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
- Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale

# Anticoagulation pour thrombose veineuse profonde, atteintes cardio-vasculaires au cours de la cirrhose

	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
<b>HBPM</b>	+	+	+
<b>Calciparine</b>	+	+	+
<b>Anti-vitamine K</b>	+	Possible selon l'INR (2-3)	Possible selon l'INR (2-3)
<b>AOD</b>	+		NON
<b>Apixaban</b>	+	Non recommandé à ce jour	NON
<b>Dabigatran</b>	+	Non recommandé à ce jour	NON
<b>Edoxaban</b>	+	Non recommandé à ce jour	NON
<b>Rivaroxaban</b>	+	NON	NON

# Anticoagulation pour thrombose veineuse profonde, atteintes cardio-vasculaires au cours de la cirrhose

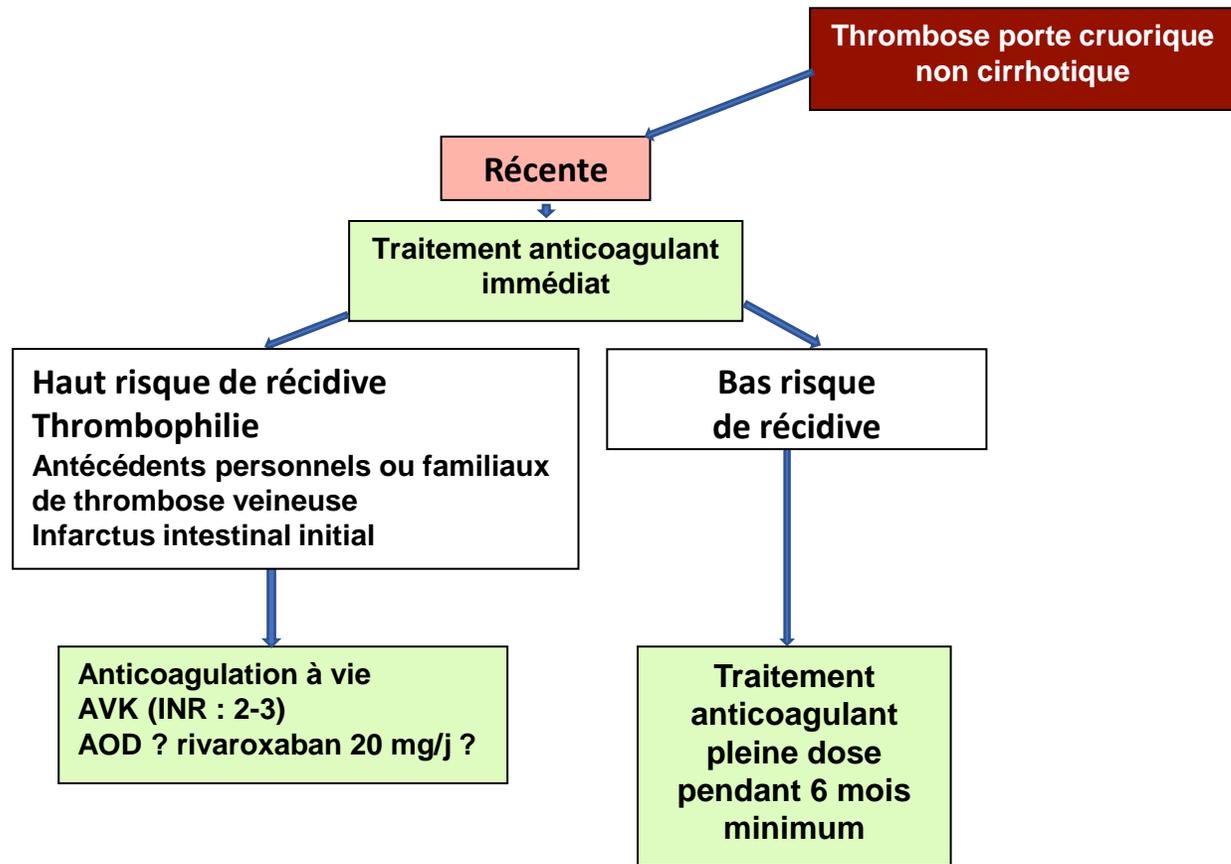
	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
HBPM	+	+	+
Calciparine	+	+	+
Anti-vitamine K	+	Possible selon l'INR (2-3)	Possible selon l'INR (2-3)
AOD	+		NON
Apixaban	+	Non recommandé à ce jour	NON
Dabigatran	+	Non recommandé à ce jour	NON
Edoxaban	+	Non recommandé à ce jour	NON
Rivaroxaban	+	NON	NON

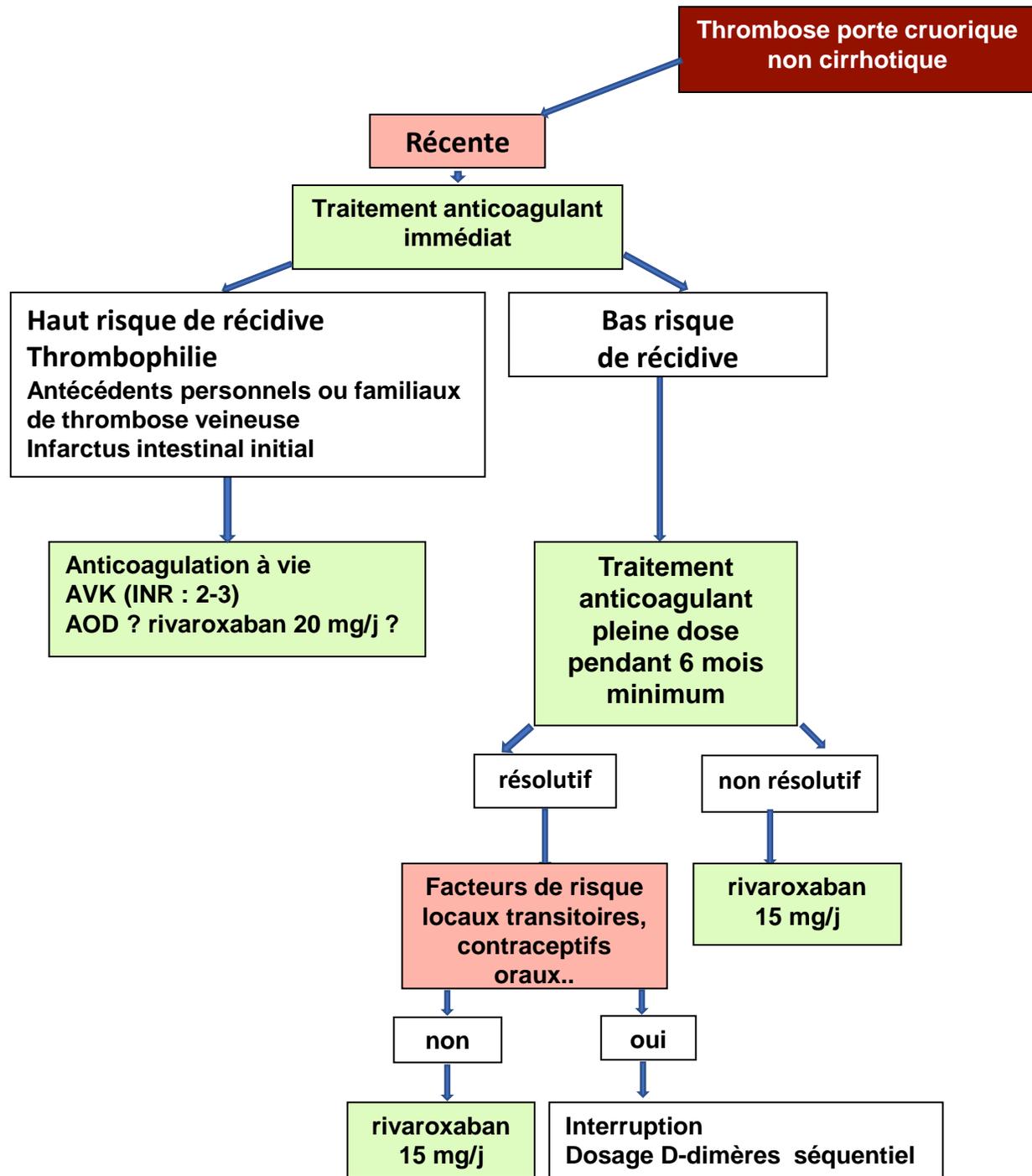
Baveno VII:

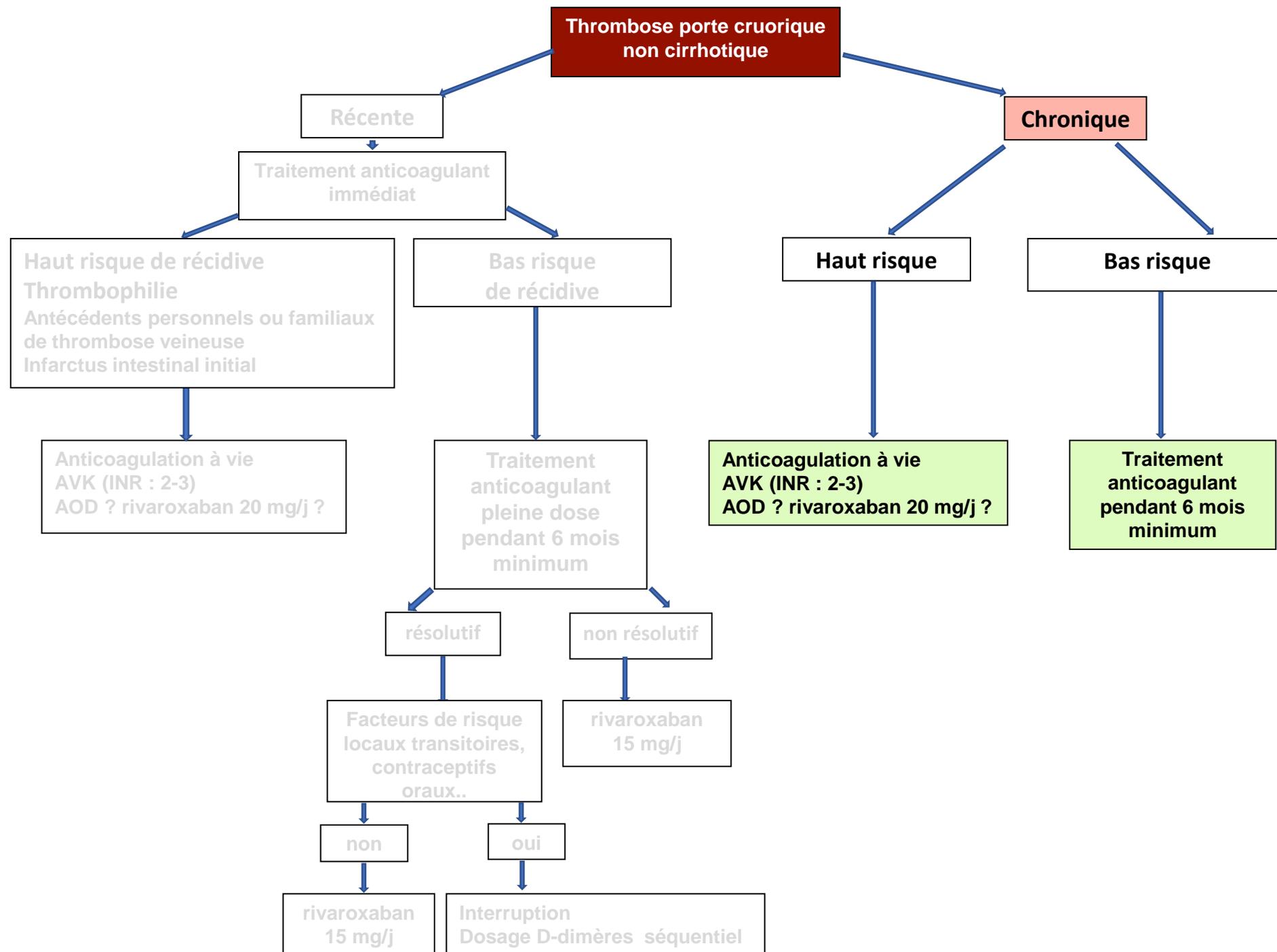
Utilisation des AOD avec précaution chez les patients Child-Pugh B (B.2)

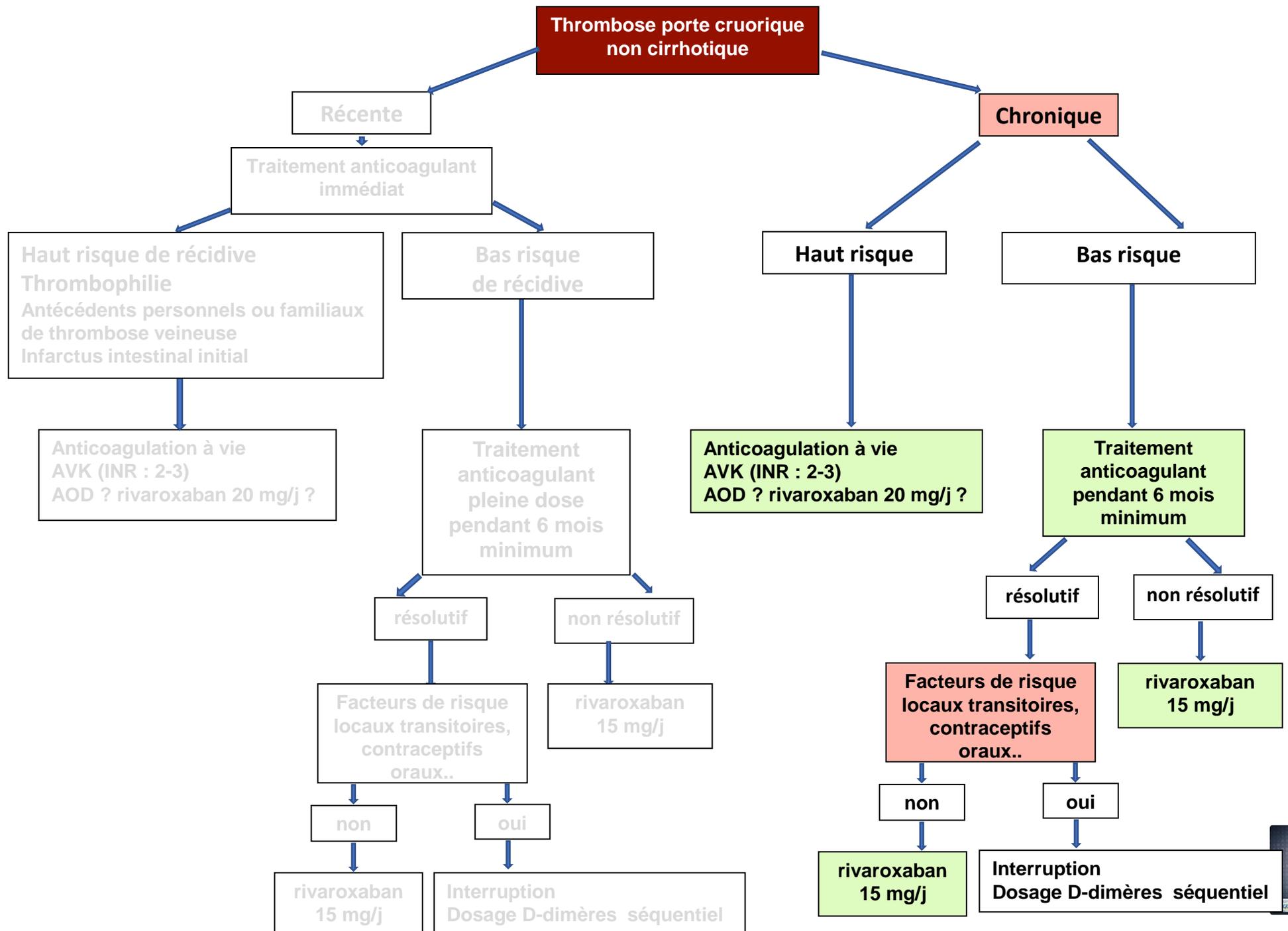
# Plan

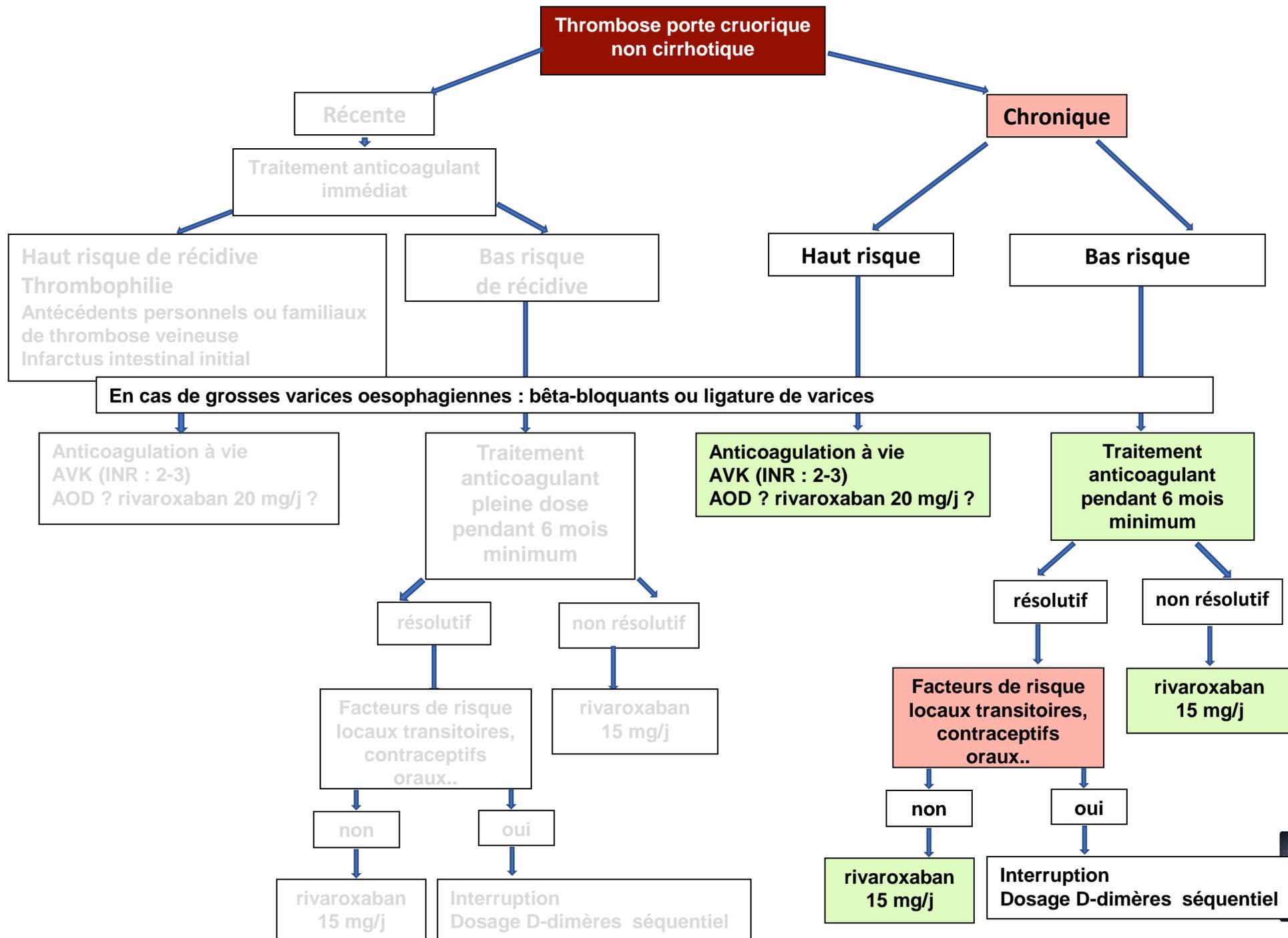
- Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose
- Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
  - La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)
- **Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques**
  - **La thrombose de la veine porte**
- Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale











# Plan

- Anomalies de la coagulation au cours de la cirrhose
- Anticoagulants dans les hypertensions portales cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
  - La thrombose veineuse profonde et autres indications (fibrillation atriale, valvulopathies,...)
- Anticoagulants dans les hypertensions portales non cirrhotiques
  - La thrombose de la veine porte
- **Les risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale**

# Risques de l'anticoagulation en cas d'hypertension portale

- **Risque hémorragique diminué en cas de traitement anticoagulant d'une thrombose porte au cours de la cirrhose par rapport à l'absence de traitement: RR=0,26; p=0,004<sup>1</sup>**
- **Risque de saignement post-ligature dans les 2 semaines suivant la procédure<sup>2</sup>**
- **Risque hémorragique en rapport avec un ulcère post-LVO: 2;7% dans une étude cas-contrôle<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Wang et al. Adv Ther 2021

<sup>2</sup> Kumarasena et al. Gut 2010

<sup>3</sup> Vanbiervliet et al. APT 2010

# Ligature de varices oesophagiennes et traitement anticoagulant

Auteurs	Type d'anticoagulant	Population étudiée	Événements hémorragiques	Mortalité
Bianchini et al. , 2018	HBPM	Etude rétrospective 265 patients, 553 LVO HBPM : 169 LVO Pas d'HBPM : 384	6 hémorragies (2,2%) HBPM : 3,8% Pas d'HBPM : 1,6% P=0,29	à 4 semaines : 6 décès HBPM : 2,5% Pas d'HBPM : 2,2% P=0,86
Guillaume et al., 2019	AVK	Etude rétrospective Groupe A : 30 patients TVP non cirrhotique avec AVK, 121 LVO Groupe B : 13 patients sans anticoagulants, 130 LVO  Groupe contrôle C : 43 patients atteints de cirrhose 220 LVO	Groupe A : 9/121 (7,4%)  Groupe B : 6/130 (4,6%)  Groupe C : 2/220 (0,9%)	0  (durée moyenne de suivi 48,9 mois ± 44,9)

Bianchini et al. Liver Int 2018

Guillaume et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018

# Ligature de varices oesophagiennes et traitement anticoagulant

Auteurs	Type d'anticoagulant	Population étudiée	Événements hémorragiques	Mortalité
Bianchini et al. , 2018	HBPM	Etude rétrospective 265 patients, 553 LVO HBPM : 169 LVO Pas d'HBPM : 384	6 hémorragies (2,2%) HBPM : 3,8% Pas d'HBPM : 1,6% P=0,29	à 4 semaines : 6 décès HBPM : 2,5% Pas d'HBPM : 2,2% P=0,86
Guillaume et al., 2019	AVK	Etude rétrospective Groupe A : 30 patients TVP non cirrhotique avec AVK, 121 LVO Groupe B : 13 patients sans anticoagulants, 130 LVO  Groupe contrôle C : 43 patients atteints de cirrhose	Groupe A : 9/121 (7,4%)  Groupe B : 6/130 (4,6%)  Groupe C : 2/220	0  (durée moyenne de suivi 48,9 mois ± 44,9)

**Baveno VII:**

**La ligature de varices oesophagiennes peut être réalisée sans arrêter les AVK (C2)**

Bianchini et al. Liver Int 2018

Guillaume et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018

# Points forts

---

- Au cours de la cirrhose, le risque thrombotique est parfois supérieur au risque hémorragique. Le risque de thrombose de la veine porte augmente avec la sévérité de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire.
- Au cours de la cirrhose, le traitement de la thrombose splanchnique aiguë est indiqué chez un patient ayant un projet de transplantation hépatique (TH). Chez les non candidats à la TH, il est indiqué en cas de thrombose récente avec extension à la veine mésentérique supérieure en particulier en cas de signes d'ischémie intestinale.
- Le traitement débute habituellement par une HBPM, relayée rapidement par un AVK. Les anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits lorsque la cirrhose est classée stade A de Child-Pugh.
- En cas d'hypertension portale non cirrhotique associée à une thrombose portale, une thrombophilie est le plus souvent en cause et justifie d'un traitement anticoagulant au long cours.
- Le traitement des varices oesophagiennes doit précéder si possible l'introduction du traitement anticoagulant. Il ne semble pas exister d'augmentation significative du risque hémorragique en cas de ligature sous traitement par AVK ou HBPM.