HAL
open science

Thrombose de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure : étude rétrospective de 88 cas

David Roman

To cite this version:

David Roman. Thrombose de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure : étude rétrospective de 88 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732193

HAL Id: hal-01732193

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732193

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2012 N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

David ROMAN

le 17/02/2012

Thromboses de la Veine Porte et de la Veine Mésentérique Supérieure

Etude rétrospective de 88 cas

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur KAMINSKY	Président
M. le Professeur HILLON	Juge
M. le Professeur LORCERIE	Juge
Mme le Docteur MINELLO	Juge
M. le Docteur FALVO	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
Assesseurs Relations Internationales	**Professeur Jacques HUBERT**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION
1ère sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT
3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteur Isabelle THAON

3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteur Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur de Médecine Interne

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous exprimons ici notre gratitude et notre profond respect.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Patrick HILLON,

Professeur d'Hépato-Gastro-Entérologie.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Bernard LORCERIE,

Professeur de Médecine Interne.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant cette étude et des nombreux conseils que vous nous avez prodigués.

Nous vous exprimons ici toute notre sincère reconnaissance.

A notre juge

Madame le Docteur Anne MINELLO,

Docteur en médecine. Chef de service d'Hépato-Gastro-Entérologie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et de l'intérêt que vous portez à notre travail.

A notre juge

Monsieur le Docteur Nicolas FALVO,

Docteur en médecine. Médecine Interne. Médecine Vasculaire.

Nous vous remercions pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée dans l'élaboration de ce travail et pour votre disponibilité.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Serge AHO-GLELE

Merci pour votre aide précieuse dans le domaine des analyses statistiques.

A l'ensemble des médecins qui ont participé à ma formation médicale

Merci pour votre dévouement à l'enseignement.

Aux médecins qui m'ont confié leurs patients.

Merci de votre confiance.

A ma famille

A Yolaine

Tu m'entoures de ton amour.

J'admire à chaque moment ta joie de vivre et ta détermination.

Merci d'être à mes côtés, de m'apporter ce bonheur et tout ce que nous avons décidé de partager ensemble.

A Augustin

Tu m'apportes tous les jours tant de joie. Tu m'impressionnes à chacun de tes pas sur le chemin de la vie.

Je te souhaite de savoir toujours faire preuve de courage et d'espoir, quelles que soient les adversités.

A ma Petite Fille

Tu n'es pas encore tout près de moi que tu me donnes déjà beaucoup d'émotions.

Je te souhaite de t'épanouir pleinement dès tes premiers instants avec nous.

A Maman

Merci de m'avoir montré la voie de mes études.

Merci d'avoir su me transmettre par ton éducation et ta gentillesse cette envie de me tourner vers les autres, et de poursuivre cela aujourd'hui avec tes petits-enfants.

Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, je te souhaite maintenant de pouvoir profiter pleinement de la vie.

A Céline, ma petite sœur

Tu as su me protéger dans les moments les plus difficiles et je suis toujours heureux de te retrouver, et de voir que le bonheur prend de plus en plus de place chez vous. A Alexandre et Valentin, que je suis impatient de revoir.

A Pépère et Mémère

Merci pour toute votre générosité dans l'Amour que vous donnez à toute la famille et aux autres. Merci pout tout ce que vous avez fait pour moi.

A Jeanne, Marcelle, Henri, Yvette, André, Ginette, Patrick, Marielle.

Je n'oublie pas que le combat que vous avez mené ou menez encore contre la maladie a sans doute participé à ma vocation.

A ma marraine Christiane, mon parrain Jean-Paul, à toute la famille pour le bonheur et le soutien que vous m'apportez.

A Béatrice, Mélissa et Alizée

Un grand merci de nous avoir apporté toute votre aide pendant cette période difficile.

A Mathias, Yolande

Merci de nous avoir soutenus durant tout ce moment.

A mes amis

A Guylain, mon ami de Sarreguemines

Merci beaucoup pour tout ton soutien, tes coups de fil, et le partage de ces mois passés au bel internat de Sarreguemines.

A vous, amis et collègues, Sarah, Marc, Stéphanie, Cédric, Amélie, Frédéric, Virginie, Olivier, Pierre, Cathy, Tewfik et Sophie

Pour tout vos encouragements, jusqu'à l'aboutissement de cette thèse, et tous les très bons moments passés avec vous au cours de mon cursus.

A Thomas, Alexis, Cédric, Nicolas, Adrien, mes amis de Dijon

Merci pour ces moments d'évasion passés avec vous, et pour tout votre soutien.

A mes amis chanteurs de Barber 8

Pour ces moments de liberté que vous m'avez offerts et pour m'avoir confié ce titre, tellement en résonnance avec la préparation de cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

SOMMAIRE

INTRODUCTION 19

I. REVUE DE LA LITTERATURE 20

A. RAPPEL HISTORIQUE 21

B. INCIDENCE, PREVALENCE 21

C. RAPPEL ANATOMIQUE 22

D. CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES 25

1. Localisation et extension de la thrombose 25
2. Histoire Naturelle de la thrombose 27

E. ETIOLOGIES 30

1. Généralités sur la thrombose 30
2. Applications aux TPM 32
3. Causes Locales 35
4. Causes Générales 46
5. Résumé des étiologies et de leur prévalence 62
6. Proposition d'un bilan étiologique 63

F. DIAGNOSTIC 66

1. Manifestations cliniques 66
2. Bilan biologique 70
3. Examens complémentaires 70
4. Diagnostic différentiel 77

G. COMPLICATIONS 78

1. Les complications liées à l'ischémie mésentérique 79
2. Les récurrences thrombotiques 80
3. L'Hypertension Portale 81
4. Conséquences du développement du cavernome : Biliopathie portale 87
5. Autres complications 90

H. TRAITEMENT 91

1. Objectifs 91
2. Traitement de la thrombose 91
3. Traitement étiologique 95
4. Traitement des complications 96

I. EVOLUTION 96
J. PRONOSTIC 96
K. FORMES CLINIQUES 98
1. Pyléphlébite 98
2. Forme pédiatrique 99
3. Grossesse 100
4. Cirrhose 101
II. ETUDE RETROSPECTIVE 104
A. PATIENTS ET METHODES 105
1. Critères d'inclusion 105
2. Sélection des patients 105
3. Données recueillies 106
4. Analyse des données 109
B. RESULTATS 109
1. Démographie 109
2. Bilan étiologique 111
3. Diagnostic 119
4. Suivi des patients 127
5. Complications initiales 127
6. Prise en charge initiale 129
7. Suivi de la thrombose par l'imagerie 135
8. Complications survenues au cours du suivi 138
III. DISCUSSION 158
A. SELECTION DES PATIENTS, ANALYSE DES DOSSIERS 159
B. DEMOGRAPHIE 159
C. ETIOLOGIES 161
1. Facteurs de thrombophilie 161
2. Facteurs généraux de thrombose 165
3. Facteurs locaux 166
4. Caractère multifactoriel de la thrombose 170
5. Bilan étiologique 171
D. DIAGNOSTIC 171
1. Présentation clinique 171
2. Examens biologiques 174

3. Examens d'imagerie....176
E. SUIVI DES PATIENTS 178
F. COMPLICATIONS INITIALES....178
G. TRAITEMENT ANTICOAGULANT....180
H. SUIVI DE LA THROMBOSE PAR L'IMAGERIE 183
1. Suivi de la thrombose 183
2. Constitution d'un cavernome 183
3. Reperméabilisation....184
I. COMPLICATIONS SURVENUES AU COURS DU SUIVI 186
1. Décès 186
2. Récurrences thrombotiques 187
3. Episodes hémorragiques....190
4. Hypertension Portale....193
5. Autres complications 194
J. DISCUSSION SUR L'USAGE DES ANTICOAGULANTS 196
1. TPM aigüe 196
2. TPM chronique 196
3. TPM et cirrhose 197
K. PRISE EN CHARGE DES TPM....197
1. Prise en charge globale des TPM....197
2. Prise en charge thérapeutique....198
CONCLUSION 200
BIBLIOGRAPHIE.... 203
TABLE DES MATIERES 213
TABLE DES FIGURES 220
ANNEXES.... 221
Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour le recueil des données....221
Annexe 2 : Questionnaire adressé aux médecins assurant le suivi 223
Annexe 3 : Bilan étiologique des facteurs de thrombophilie dans les 3 groupes.....225
Annexe 4 : Détail des patients atteints de SMP....226
Annexe 5 : Examens complémentaires réalisés dans les différents groupes....226
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS UTILISEES 227

INTRODUCTION

Les connaissances scientifiques sur la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse sont nombreuses, et concernent essentiellement les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire. Des localisations atypiques de la thrombose veineuse sont cependant possibles, telles que les thromboses de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure.

Il s'agit d'affections rares pouvant atteindre les enfants et les adultes. La thrombose de la veine porte constitue la principale cause d'hypertension portale en Occident si on excepte la cirrhose, alors que la thrombose de la veine mésentérique supérieure serait la cause de 5 à 15% des infarctus mésentériques. Les étiologies de ces thromboses apparaissent très hétérogènes. Des facteurs locaux et des facteurs systémiques, en particulier l'existence de facteurs de thrombophilie peuvent être intriqués. La présentation clinique et le pronostic de ces pathologies varient selon le caractère récent ou ancien de la thrombose, son extension et la ou les étiologies sous-jacentes.

Ces vingt dernières années les connaissances sur ces maladies se sont élargies, à la faveur d'articles scientifiques explorant les différentes composantes de ces pathologies, alors même que grâce aux examens d'imagerie modernes, les thromboses de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure pouvaient être mises en évidence de façon plus précoce, avant la survenue d'un infarctus mésentérique ou le développement d'une hypertension portale. Cependant la littérature concernant ces sujets comporte assez peu d'études présentant un effectif important, suivi sur plusieurs années, tandis que la réalisation d'études contrôlées n'apparait pas réaliste du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de ces maladies. Aussi il existe encore à l'heure actuelle de nombreuses incertitudes sur ces pathologies, que ce soit concernant leur étiologie, leur prise en charge thérapeutique et notamment l'usage des anticoagulants, ou leurs complications.

Nous avons ainsi réalisé cette étude rétrospective portant sur 88 sujets admis au CHU de Dijon, en recueillant les données concernant les circonstances de découverte, le bilan étiologique, l'attitude thérapeutique, la survenue de complications notamment hémorragiques et thrombotiques, et confronté les résultats obtenus avec la littérature existante, afin de tenter de définir le plus précisément possible la prise en charge de ces pathologies.

I. REVUE DE LA LITTERATURE

A. RAPPEL HISTORIQUE

La thrombose de la veine porte (TVPo) est une affection rare atteignant les enfants et les adultes. Cependant elle constitue la cause la plus fréquente d'hypertension portale d'origine extra-hépatique en Occident (1). Son tableau a été décrit pour la première fois par Balfour et Stewart (2) en 1868.

La Thrombose de la veine mésentérique (TVM) est également rare, potentiellement létale car pouvant entrainer une ischémie voire un infarctus mésentérique. Elle a été pour la première fois décrite en 1895 par Elliot (3) comme « thrombose du système veineux porto-mésentérique », empêchant le drainage veineux de l'intestin, et menant à son infarcissement. Par la suite Warren et Eberhard (4) en 1935 ont reconnu la TVM comme une cause distincte d'infarctus intestinal, mettant en évidence sa létalité, sur la base de 2 de leurs patients et 73 cas dans la littérature, reportant un taux de mortalité de 34% après résection intestinale. Plusieurs auteurs ont ensuite mis en exergue que des cas de TVM n'étaient expliqués par aucune cause apparente tout en étant associés à de fréquents antécédents personnels ou familiaux de thrombose et ont alors défini le terme de TVM primaire (5), l'expliquant comme une forme viscérale de thrombophlébite. Pour Rhee et al (6), en 1997 la TVM représentait seulement 5 à 15% des cas d'ischémie mésentérique aigüe dans la littérature. En 1987, Abdu et al identifiaient seulement 372 cas entre 1911 et 1984 (7).

Depuis la fin des années 1980 en particulier, plusieurs rapports de cas individuels, suivi de cohortes, études rétrospectives ont élargi les connaissances sur ces pathologies : la présentation clinique a été définie, la physiopathologie de la maladie appréhendée, les progrès en imagerie ont progressivement permis un diagnostic plus précoce et précis, de nouveaux facteurs étiologiques parfois d'importance pronostique ont été découverts, diminuant largement la part des TVM et TVPo idiopathiques et des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge, notamment sur l'usage des anticoagulants ont pu être établies, même si elles sont continuellement discutées, mettant en avant l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoce afin de prévenir au mieux les conséquences immédiates et sur le long terme. Depuis la fin des années 1990 la littérature se porte maintenant vers 2 principales questions : la plupart des facteurs étiologiques étant maintenant connus (notamment avec la mise en évidence du rôle des facteurs de thrombophilie, héréditaires ou acquis), comment les considérer dans la prise en charge, quel bilan réaliser ? Comment optimiser la prise en charge et en particulier quel doit être l'usage des anticoagulants ?

B. INCIDENCE, PREVALENCE

La TVPo est une maladie rare pouvant affecter adultes comme enfants. Sa principale complication est l'Hypertension portale dont la principale manifestation est le saignement de varices oeso-gastriques. La TVPo est considérée comme la cause principale d'hypertension portale chez les patients présentant un foie sain. Ainsi on estime que la TVPo représente 5 à 10 % des saignements de varices oeso-gastriques en Occident (8), et même 20 à 40 %dans les pays en voie de développement (9) où la cirrhose hépatique est moins fréquente. Chez l'enfant on estime à 70% la proportion d'HTP liée à la TVPo (10).

L'incidence de la TVPo reste difficile à estimer dans la mesure où elle n'a pu être étudiée que par des études de petite échelle, et souvent rétrospectives. Néanmoins une étude réalisée en 2006 par Ögren et al (11) basée sur 23796 autopsies systématiques et suivant un protocole précis dans la population de Malmö en Suède entre 1970 et 1982 retrouve une prévalence à l'autopsie de 1%, ce chiffre pouvant être considéré comme assez représentatif de l'incidence cumulative au cours d'une

vie. Récemment une étude épidémiologie portant sur 173 patients atteints de TVPo calculait une incidence à 0.7/100 000 habitants / an et une prévalence à 3.7/100 000 habitants /an (12).

La principale étiologie de TVPo étant la cirrhose, en particulier si associée à un carcinome hépato-cellulaire, elle y est donc très fréquemment retrouvée. Ainsi son incidence globale chez le patient cirrhotique varie de façon importante entre 0.6 et 15.8% (13) (14), mais pourrait dépendre de la sévérité de cette cirrhose expliquant ainsi ces grandes différences selon les études.

La TVM est également considérée comme très rare et associée à des symptômes peu spécifiques. Son incidence est également mal précisée dans la littérature pour les mêmes raisons que la TVPo. Néanmoins quelques études basées sur des autopsies ont pu l'évaluer. Une étude ancienne réalisée en Allemagne retrouve ainsi un thrombus dans l'une des veines mésentériques supérieure ou inférieure chez 1.5% des patients lors de leur autopsie, ce qui est donc assez représentatif d'une incidence cumulative (15). Dans une étude par Acosta et al (16) basée également sur des autopsies systématiques (31015 autopsies) à Malmö en Suède entre 1970 et 1982, l'incidence globale retrouvée est de 1.8/100000 patients-années. Enfin dans une étude de 2008 par ce même auteur (17), basée cette fois sur l'utilisation du registre du centre Hospitalier universitaire de la même ville pour la période 2000-2006, l'incidence est retrouvée à 2.7/100000 patients-années, avec l'incidence la plus forte entre 70 et 79 ans (11.3/100000 patients-années). La différence observée, non significative, est attribuée par l'auteur à l'augmentation du nombre de personnes âgées dans la population, mais aussi à la prophylaxie contre les thromboses, l'athérose plus fréquente, et enfin aux techniques d'imagerie qui permettaient un diagnostic plus précoce.

La principale complication de la TVM étant l'ischémie mésentérique, l'incidence apparente de TVM peut être déclinée comme pourcentage du nombre de cas total d'ischémie mésentérique. Ainsi plusieurs études ont retrouvé que la TVM représente entre 5 et 15% des ischémies mésentériques aigües dans la littérature moderne (6) et les études les plus récentes évoquent plutôt la limite basse de cet intervalle comme le prouvent les chiffres de 6.2% obtenu par Rhee en 1994 (18), 5.2% pour Hedayati en 2008 (19). Ottinger et al ont quant à eux décompté que les TVM représentent seulement 0.06% des admissions à l hôpital (6).

C. RAPPEL ANATOMIQUE

Pour comprendre la physiopathologie des thromboses des Veines Porte et Mésentérique, un rappel des bases anatomiques est nécessaire (20) (21).

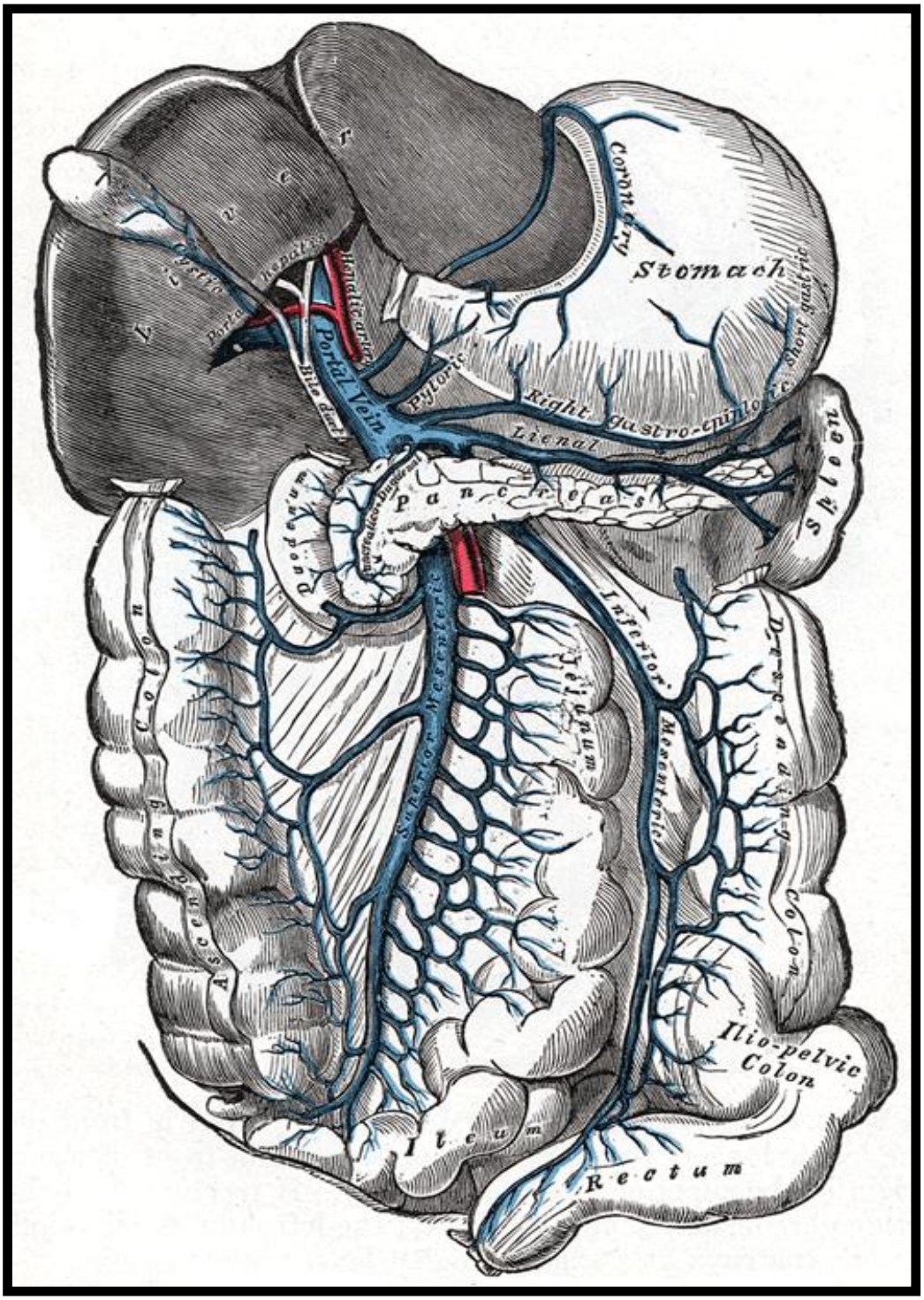


Figure 1 : ***Anatomie du Système Porte (22)***

Le système porte comprend l'ensemble des veines qui drainent le sang veineux de la partie abdominale du tube digestif (exception faite de la partie la plus basse du rectum), et de la rate, du pancréas et de la vésicule biliaire. De tous ces viscères le sang est amené vers le foie par un réseau veineux qui s'unit pour former la Veine Porte. Le foie reçoit ainsi un double apport sanguin, d'une part de sang veineux provenant des organes digestifs par le système porte, et d'autre part de sang artériel par l'artère hépatique (et ses divisions).

Le sang est collecté par deux gros troncs veineux, qui se rejoignent derrière le corps du pancréas, au niveau de la seconde vertèbre lombaire, pour former la Veine Porte :

- La Veine Mésentérique Supérieure qui draine l'intestin grêle, le caecum et les parties ascendantes et transverses du colon. Elle se forme par plusieurs affluents (correspondant aux branches artérielles : veines intestinale, iléocolique, colique droite, et médio colique) qui constituent par ailleurs un vaste réseau d'anastomoses formant des arcades, permettant potentiellement de suppléer le flux sanguin. Elle reçoit également les veines gastro-épiploïques droites et pancréatico-duodénales.
- Le tronc spléno-mésaraïque, lui-même composé de la confluence de plusieurs veines :
  - La Veine Mésentérique Inférieure qui draine le rectum et le sigmoïde ainsi que la partie descendante du colon. Elle se constitue à partir de la veine hémorroïdaire supérieure (qui par le plexus hémorroïdaire communique avec les veines hémorroïdaires moyennes et inférieures) et devient la VMI en recevant plusieurs autres veines.
  - Et la Veine Splénique qui draine la rate et se forme à partir de 5 ou 6 branches entourant la rate. Elle est à proximité immédiate du pancréas. Elle reçoit également la Veine Gastrique Gauche pour l'estomac ainsi que les Petites Veines Gastriques et les Veines Pancréatiques.

La Veine Porte, sur un trajet d'environ 8 à 10 cm, reçoit encore quelques branches (veines coronaires pour l'estomac, en communication avec les veines oesophagiennes, Veine Pylorique, Veine Cystique, Veines Paraombilicales dont le ligament rond, Veine Ombilicale oblitérée, en communication théorique avec les Veines Epigastriques). Elle suit un trajet ascendant ; en retrait de la partie supérieure du duodénum, directement derrière l'artère hépatique et la voie biliaire principale, entourée par de nombreux vaisseaux et ganglions lymphatiques, et nerfs, vers l'extrémité droite du hile hépatique. Elle s'y sépare alors en deux branches, droite pénétrant rapidement le lobe droit hépatique, et gauche plus longue et de plus petit calibre donnant une branche pour le lobe caudal puis pénétrant le lobe gauche hépatique. Ces structures se ramifient ensuite à la façon d'artères pour finalement former de fins capillaires, appelés sinusoïdes hépatiques. A la sortie de chaque sinusoïde, une veine centro-lobulaire collecte le sang. L'ensemble de ces veines centro-lobulaires converge ensuite vers les trois veines sus-hépatiques qui se drainent alors dans la veine cave inférieure sous le diaphragme pour rejoindre la circulation systémique.

Chez l'adulte, la veine porte et ses affluents sont dénués de valves (20); ces dernières peuvent être présentes chez le fœtus et chez le nouveau-né mais en règle générale s'atrophient et disparaissent rapidement même si leur présence peut être retrouvée chez certains sujets. La direction du flux veineux est donc déterminée par le gradient de pression dans le système porte. Ainsi une obstruction au niveau de la veine porte peut entrainer une augmentation du flux sanguin, habituellement accessoire, dans les connexions existantes entre les veines constituant le système porte et la circulation systémique, ainsi qu'une inversion du flux sanguin, formant des anastomoses porto-caves spontanées, dans les sites suivants :

- Veines Gastriques et Veine Cave Supérieure (système azygos, plexus vertébral, veines oesophagogastriques pouvant former des varices oeso-gastriques)
- Veine Mésentérique Inférieure et Veine Cave Inférieure (Veines rectales et iliaques internes ; en particulier hémorroïdaires pouvant former des varices hémorroïdaires)
- Veines paraombilicales et sous-cutanées : anastomoses ombilicales, reperméabilisation du ligament rond.

- Veines rétropéritonéales et Veines Cave et Azygos.

En cas d'élévation des pressions dans le système porte (Hypertension Portale), ces anastomoses porto-caves spontanées peuvent alors entrainer des conséquences cliniques que nous détaillons par la suite.

D. CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

1. Localisation et extension de la thrombose

Compte tenu de la complexité du système porte, les conséquences de la thrombose sur l'expression clinique, radiologique, et surtout sur l'évolution de la maladie et donc son pronostic dépendent tout d'abord de la localisation et de l'extension de cette thrombose (23).

En effet, en dehors de certaines étiologies particulières, comme la pyléphlébite par exemple, l'expression clinique aigüe, que nous détaillons plus loin, à type de douleurs, vomissements, diarrhée, syndrome inflammatoire dépend surtout de l'existence d'un tableau d'ischémie mésentérique et donc de l' extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure, et en particulier aux arcades veineuses mésentériques et aux vasa recta qui drainent l'intestin grêle et qui en cas de thrombose ne peuvent plus collecter le sang intestinal vers des territoires patents (15). Si l'ischémie est prolongée pour plusieurs jours, c'est-à-dire si la thrombose n'est pas levée, l'évolution peut se faire vers l'infarctus intestinal, de très mauvais pronostic (décès dans 20 à 50% cas en lien avec une péritonite et une défaillance multiviscérale, malgré une résection intestinale). Par ailleurs les résections intestinales étendues sont une des causes principales du syndrome de l'intestin court. Enfin la sténose du petit intestin peut être une complication à long terme de l'ischémie veineuse mésentérique (23).

Les modèles établis chez le chien, et les études autoptiques chez l'homme ont permis de comprendre progressivement la physiopathologie de l'ischémie mésentérique qui survient en cas de thrombose dans le territoire mésentérique (24). Ainsi lorsque la circulation collatérale est inadéquate et que le drainage veineux d'un segment intestinal est compromis, il s'en suit une congestion progressive de ce segment. L'intestin devient alors œdémateux, cyanosé, épaissi avec une hémorragie intramurale, et finalement des phénomènes similaires touchent ensuite le mésentère. Un iléus paralytique peut se produire. Un écoulement par transsudation de fluide séro-sanguin de l'intestin et du mésentère vers la cavité péritonéale est très fréquent. Un mécanisme supplémentaire est une vasoconstriction réflexe des artères, qui peut aggraver l'ischémie (15). Si ce processus global se poursuit, un infarctus transmural se produit pouvant causer nécrose, saignement, perforation et péritonite ; il devient impossible de le différencier alors d'une occlusion d'origine artérielle. A noter enfin que l'existence de pertes liquidiennes importantes, se traduisant biologiquement par une hémoconcentration, est fréquemment rapportée dans la littérature (7).

Ainsi d'après les études réalisées lors d'interventions chirurgicales ou autoptiques (15) cela se traduit sur le plan de l'anatomopathologie macroscopique par un segment intestinal affecté aux limites progressives (zones de transition), de couleur rouge sombre, violet, ou bleu sombre avec épaississement de la paroi. A contrario de l'ischémie d'origine artérielle, la transition entre l'intestin sain et l'intestin affecté est progressive (25). De même le mésentère est épaissi jusqu'à 2 à 5 cm et décoloré, caoutchouteux, avec des zones ecchymotiques. Les pulsations artérielles sont présentes et des thrombi peuvent sortir des veines sectionnées (y compris dans des territoires d'apparence normale). Un liquide séro-sanglant est presque toujours présent dans la cavité péritonéale. Au niveau

microscopique, on observe une infiltration hémorragique marquée du mur intestinal avec destruction de la muqueuse dans les lésions peu sévères ou précoces, et un infarcissement transmural dans les cas les plus sévères. Les artères sont fonctionnelles alors que les veines sont thrombosées ; on peut souvent voir différents stades de thrombose coexistant dans différents vaisseaux, de caillots frais à des thromboses constituées.

L'interruption du flux portal peut néanmoins parfois être à l'origine de symptômes aigus, malgré les différents mécanismes compensatoires, mais reste la plupart du temps cliniquement silencieuse si elle est isolée.

Une extension en amont de la thrombose vers le foie, si elle est présente, a des conséquences assez discrètes, à moins que le patient ne présente déjà des signes de cirrhose (23). Concernant la biochimie, l'albumine sérique, le temps de prothrombine et la bilirubine sérique ne sont que très peu modifiés restant dans les valeurs normales. Si l'obstruction est limitée à la veine porte extrahépatique ou aux grosses branches intrahépatiques les modifications architecturales du foie en histologie sont minimes. En cas d'atteinte isolée d'une des branches larges de la veine porte, la situation est différente puisqu'immédiatement on observe une montée transitoire et modérée des transaminases sériques. A long terme on observe ensuite une atrophie de la partie du foie correspondant à la branche obstruée, et une hypertrophie du reste du foie qui est préservé (26) ; ce phénomène est même utilisé en thérapeutique de façon calculée, dans certains cas, par une embolisation d'une branche porte dans le but d'augmenter la tolérance à une résection hépatique importante. Ainsi la perte substantielle d'une partie de la masse hépatique pourrait entrainer des dysfonctions dans la synthèse hépatique à divers degrés (27).

Un cas particulier est la veinopathie oblitérante portale : il s'agit d'une obstruction des vaisseaux porte intra-hépatiques, diagnostiquée à la biopsie hépatique réalisée dans le cadre du développement isolé d'une HTP, d'une TPM associée à des perturbations de la biologie hépatique ou devant des perturbations isolées de la biologie hépatique. Une thrombose porte est souvent associée dès le diagnostic ou peut survenir dans le suivi. Les facteurs étiologiques sont assez communs avec les TPM même si les atteintes auto-immunes semblent y jouer un rôle plus important. Le traitement peut également reposer sur les anticoagulants, les béta-bloquants (28).

Nous n'abordons que brièvement les thromboses isolées de la veine splénique et de la VMI : les conséquences cliniques sont proches d'une thrombose isolée de la veine porte (26). Les étiologies diffèrent quelque peu en particulier pour les thromboses spléniques. La Veine Splénique étant en contact direct avec le pancréas une étiologie principale de la thrombose splénique est en effet l'existence d'un carcinome pancréatique. L'atteinte de la VMI par la thrombose est rare, de même que l'ischémie voire l'infarctus de la partie basse du colon d'origine veineuse (15). Cela serait lié à une circulation collatérale vers la circulation systémique plus efficace à ce niveau.

Enfin, la thrombose des veines sus-hépatiques, entrainant un Syndrome de Budd-Chiari est parfois traitée dans différents articles avec les thromboses du système porte, sous l'item « Thromboses splanchniques », mais sa physiopathologie et ses étiologies diffèrent quelque peu, ce pourquoi ce sujet ne sera pas davantage discuté (29).

De ceci se déduit une première classification, anatomique, pour laquelle de nombreuses études séparent la thrombose porte (débutant dans le système porte mais pouvant s'étendre en amont vers la veine mésentérique supérieure et ses branches) de la thrombose mésentérique (débutant dans la VMS et ses branches, beaucoup plus rarement dans la VMI et pouvant s'étendre en aval vers la veine porte) ainsi que la thrombose de la Veine Splénique ou encore la thrombose des veines sus-hépatiques (entrainant un syndrome de Budd-Chiari). Certains chercheurs utilisent diverses classifications anatomiques plus complexes selon les veines atteintes et surtout l'extension, mettant en relief le pronostic associé. Par exemple voici une proposition de classification des TVPo par Webster et al (30) dans une revue de littérature :

1. Thrombose confinée de la Veine Porte respectant la confluence des VMS et VS.
2. Extension du thrombus vers la VMS mais vaisseaux mésentériques préservés.
3. Thrombose diffuse du système porte, avec existence de larges collatérales.
4. Thrombose extensive du système porte, avec collatérales fines.

Cette classification relève en effet d'une certaine logique par rapport au pronostic, dans la mesure où les patients présentant une atteinte mésentérique ont davantage de risque d'infarctus intestinal (complication de l'ischémie mésentérique) que de saignements de varices oeso-gastriques (complication de l'hypertension portale).

Certains auteurs proposent d'être plus précis en distinguant les thromboses mésentériques débutant dans les gros vaisseaux et associées aux thromboses porte ou splénique de celles débutant dans les veines de plus petit calibre (arcades mésentériques et vasa recta). Ainsi dans leur étude, Kumar et al (31) ont mené une étude rétrospective sur 69 patients présentant une TVM aigüe, qu'ils ont divisé en 2 groupes selon qu'elle soit isolée (30 patients), ou avec atteinte de la Veine porte ou de la Veine Splénique(39 patients), et retrouvent plusieurs différences significatives. Si aucune différence n'est notée sur la présentation clinique en dehors de signes de péritonite plus fréquents dans le groupe TVM isolée (p=0,009), les patients présentant une TVM isolée sont ainsi moins souvent diagnostiqués par la seule imagerie (47% vs 97 % p<0,001), présentent plus souvent une nécrose intestinale, nécessitent une intervention chirurgicale plus fréquemment (70% vs 26% p=0,0002). Un patient du groupe des vaisseaux de gros calibre a développé des varices œsophagiennes, contre aucun dans le groupe TVM isolée. Concernant les étiologies les troubles héréditaires de la coagulation sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe TVM isolée (27% vs 5%) alors que les causes locales sont plus souvent rapportées dans le groupe avec atteinte des vaisseaux de gros calibre. Le pronostic à long terme n'est pas influencé par cette différenciation. L'article reprend par ailleurs plusieurs études basées sur des autopsies et des expérimentations sur le modèle animal, qui vont dans le même sens que leur étude rétrospective. Ainsi plusieurs séries post mortem suggèrent qu'environ 50% des patients atteints de TVM ne présentent pas d'infarctus intestinal, en particulier les patients présentant une atteinte proximale, à proximité de la veine porte et de la veine splénique, à contrario des patients présentant des atteintes des arcades veineuses et vasa recta ; ainsi il est concevable qu'une partie des TVM puissent passer inaperçues lors de leur constitution et n'être révélées ultérieurement que par leurs complications (15).

2. Histoire Naturelle de la thrombose

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'expression initiale de la thrombose dépend d'abord de sa localisation et de son extension. En phase aigüe elle peut être bruyante en cas d'ischémie mésentérique, avec une symptomatologie progressive au fur à mesure que la thrombose s'étend et que l'ischémie s'installe, ou bien complètement silencieuse si la thrombose est limitée à la veine

porte. Ce silence clinique malgré le fait que le flux portal représente 2/3 du flux sanguin hépatique est expliqué par plusieurs mécanismes compensatoires qui s'établissent (23).

Un premier mécanisme compensatoire est la vasodilatation immédiate de l'artère hépatique suite à la diminution du flux portal (« arterial buffer response »), réflexe également observé lors du clampage de la veine porte en chirurgie. Cet afflux sanguin permet dans un premier temps de maintenir les fonctions hépatiques.

Le second est le rapide développement en seulement quelques jours de veines collatérales initialement millimétriques ou microscopiques, court-circuitant la portion thrombosée de la veine, au sein desquelles chemine un sang portal hépatopète. Ces veines collatérales se développent dans les parois ou en périphérie des structures adjacentes à la partie obstruée du système porte, c'est-à-dire dans le cas de la veine porte la voie biliaire principale, la vésicule biliaire, le pancréas, l'antre gastrique, le duodénum. Elles peuvent ainsi en altérer les structures et mener à des diagnostics erronés comme des tumeurs des voies biliaires ou du pancréas, une pancréatite, une cholécystite, une cholangite sclérosante. Si l'obstacle portal persiste, ces veines collatérales deviennent ensuite de plus en plus volumineuses et forment alors en 3 à 5 semaines une structure pseudo-tumorale appelée Cavernome Portal (32). Un cavernome peut également se développer sur une autre partie du système porto-mésentérico-splénique, alors indicateur de la localisation initiale de la thrombose (33). La description de cette structure a pour la première fois été rapportée lors d'une autopsie en 1903, le tissu englobant le pédicule hépatique étant alors comparé à celui des corps caverneux du tissu érectile ; le terme cavernome portal peut être attribué à Pick en 1909, puis surtout à Kemperer en 1928, qui sur la base de constatations autoptiques formule comme première hypothèse étiologique un hamartome occupant le pédicule hépatique. Cette hypothèse a ensuite été remise en cause dès 1955 par Gibson qui compte tenu de la présence de structures nerveuses, artérielles et lymphatiques excluait l'hypothèse d'une tumeur bénigne vasculaire. La première description peropératoire a quant à elle été faite par Fraser en 1945, mettant en évidence également des conséquences biliaires.

Malgré ces mécanismes de compensation, afin de maintenir une perfusion hépatique par ces veines collatérales, il s'en suit une élévation de la pression portale qui définit l'Hypertension Portale (23). En effet le système porte travaillant à de basses pressions, de petites modifications dans ses vaisseaux entrainent d'importantes variations de pression (20). Ainsi une HTP survient dès lors que la pression portale dépasse 10 mm Hg. Du fait de cette HTP le sang veineux du système porte tente de contourner l'obstacle pour rejoindre le système cave en formant des anastomoses porto-caves spontanées, habituellement présentes dans certaines zones (voir ci-avant) à l'état millimétrique ou microscopique, mais dont le débit progresse rapidement : Il s'agit d'anastomoses sous-cutanées, responsables d'une circulation collatérale sous-cutanée, d'anastomoses oeso-gastriques responsables de la formation de varices oesophagiennes ou gastriques (qui pour rappel peuvent également se développer à partir du cavernome portal) susceptibles de provoquer des hématémèses, d'anastomoses spléno-rénales responsables de splénomégalie et donc d'hypersplénisme ; et d'anastomoses hémorroïdaires responsables de varices anales pouvant provoquer des rectorragies. Par ailleurs d'autres phénomènes peuvent être également liés à cette HTP : une augmentation de la perméabilité des parois du système porte responsable d'ascite de type transsudat, et/ou la non détoxification du sang porte compte tenu du passage par les shunts porto-systémiques, pouvant être responsable d'une encéphalopathie hépatique.

Enfin une fois la première thrombose constituée, il existe toujours un risque d'extension ou de récurrence de la thrombose dans le système porte, pouvant développer progressivement (extension), parfois brutalement (récurrence) une ischémie mésentérique initialement absente (31). De même il existe un risque de récurrence d'une thrombose dans un autre territoire : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose cérébrale (5).

Ainsi l'ensemble de ces complications liées à la formation du cavernome et au développement d'une HTP peut s'exprimer à différents niveaux et définir ainsi la thrombose veineuse porte chronique : le tableau peut ainsi être complet, ne comprendre que quelques complications, ou être totalement silencieux et découvert fortuitement. En particulier il existe de nettes différences cliniques chez l'enfant par rapport à l'adulte, avec de fréquentes hématémèses, douleurs, retard de croissance alors que la découverte fortuite est très fréquente chez l'adulte (33).

De ceci découle une classification quelque peu arbitraire des thromboses porte (30), mais tout à fait logique par rapport à la présentation clinique, aux complications éventuelles, et donc à la prise en charge. On distingue ainsi :

- Les TVPo aigües dont les principaux éléments cliniques sont douleurs , vomissements ,diarrhée, syndrome inflammatoire, en lien avec la constitution d'une thrombose récente entrainant souffrance intestinale ou hépatique. Ces symptômes peuvent être brutaux (TVPo aigüe) ou progressifs (TVPo subaigüe, élément supplémentaire de classification parfois ajouté)
- Les TVPo chroniques, dont les principaux éléments exprimés sont les complications du cavernome et de l'HTP, restant souvent silencieuses sur le plan clinique.

Néanmoins la distinction entre ces deux entités n'est pas toujours aisée à définir ; il n'y a pas de limite de temps précise pour les distinguer. La connaissance de l'ancienneté de la thrombose conditionne toutefois en partie la prise en charge dans la mesure où les objectifs sont différents en cas de thrombose aigüe (limiter l'extension, permettre une reperméabilisation) ou chronique (prévenir une récurrence thrombotique, notamment au sein du système porte). La plupart considèrent ainsi une durée des symptômes supérieure à un mois comme une limite permettant de séparer les deux situations. D'autres arguments comme une imagerie antérieure montrant une veine porte perméable, la mise en évidence d'un facteur local, l'aspect hyperdense du thrombus au scanner, le caractère aigu des douleurs abdominales, à fortiori la survenue d'un infarctus mésentérique, peuvent orienter vers une thrombose aigüe. En pratique c'est surtout l'existence ou non d'un cavernome et de signes d'hypertension portale lors du diagnostic de TPM qui permet respectivement de classer la thrombose comme chronique, ou aigüe (34).

L'histoire naturelle de la TVPo est mal connue, en partie de par l'intervention médicale (30). La mortalité varie beaucoup selon les études, l'infarctus intestinal ayant un pronostic particulièrement péjoratif avec une mortalité de 20 à 50% même quand la chirurgie a permis la résection du segment intestinal infarci (23).A partir d'études anciennes on peut estimer qu'environ 20% des TVPo se compliquent d'ischémie intestinale, et 80% de cavernome portal (29). La résolution spontanée d'une TVPo aigüe reste néanmoins possible comme l'attestent plusieurs observations (25) (30). Le pronostic à long terme des TVPo chroniques dépend beaucoup des complications de l'HTP et du cavernome, et de l'étiologie et du terrain sous-jacents (26).

E. ETIOLOGIES

Depuis un peu plus de deux décennies, on a pu parvenir à une nette diminution du nombre de TPM dites idiopathiques, encore classées comme primaires par certains (6) (35) (par opposition à « secondaires » à une étiologie particulière) qui représentaient autrefois presque la moitié des cas (27). Pour l'ensemble des auteurs (36) (37), cette nette diminution des cas idiopathiques (20-25 % cas) est expliquée par la découverte de nombreux nouveaux facteurs thrombogènes, qu'ils soient héréditaires, parfois déjà identifiés par la biologie moléculaire, ou acquis. Pour beaucoup il reste donc encore certainement d'autres facteurs thrombogènes à découvrir et qui permettront progressivement de réduire encore cette part de TPM idiopathiques (35).

1. Généralités sur la thrombose

Comme l'ensemble des processus thrombotiques, les étiologies des TPM peuvent être ramenées à l'historique triade de Virchow bâtie en 1856 et qui repose sur trois éléments : l'altération de la paroi veineuse, la stase veineuse et les anomalies de l'hémostase. La thrombose veineuse est multifactorielle et résulte souvent de la combinaison de multiples facteurs de risque (38).

Ainsi l'altération pariétale empêche l'endothélium d'inhiber la coagulation et d'initier la fibrinolyse. Elle fait intervenir l'activation des plaquettes, des lésions chroniques métaboliques de l'endothélium, certaines maladies de système, les syndromes inflammatoires, les syndromes myéloprolifératifs.

La stase veineuse se rapporte à une hémodynamique veineuse avec faible pression et faible écoulement, entrainant une agglomération réversible des éléments figurés du sang occasionnant au final la thrombose, qui se localise surtout au niveau des valvules et des abouchements des collatérales, qui créent des zones de turbulence. Par ailleurs elle diminue la clairance et la dilution des facteurs de la coagulation. Elle peut être favorisée par un obstacle, l'immobilisation, l'alitement, la grossesse, la paralysie, le bas débit cardiaque.

Concernant les anomalies de l'hémostase il s'agit de l'hypercoagulabilité qui découle de phénomènes complexes puisque faisant intervenir toutes les étapes de la coagulation, de l'activation endothéliale jusqu'à la formation du caillot c'est-à-dire un réseau de fibrine insoluble. On peut distinguer :

- L'hypercoagulabilité primaire : un état d'hypercoagulabilité découle d'un déséquilibre entre les facteurs procoagulants et les systèmes physiologiques d'anticoagulation ou fibrinolytiques. Ces anomalies peuvent être congénitales (déficit en Antithrombine, en protéine C, en protéine S, facteur V Leiden, mutation de la prothrombine,…) ou acquises (anticorps antiphospholipides,…)
- L'hypercoagulabilité secondaire : l'hypercoagulabilité peut également être en lien avec des causes médicales, chirurgicales, médicamenteuses agissant de manière complexe sur les différents déterminants de la triade de Virchow : Ainsi on retrouve les causes suivantes :
    - Causes chirurgicales : les circonstances à haut risque thrombogène sont l'âge supérieur à 40 ans, l'alitement de plus de 5 jours, les antécédents de maladie thrombo-embolique, la chirurgie orthopédique et carcinologique.
    - Causes médicales :
        - pathologie cancéreuse évolutive par activation de la coagulation de manière directe ou indirecte (activation des plaquettes, diminution du

taux de protéine C, perturbation de la fibrinolyse, syndrome inflammatoire)
    - maladies cardio-vasculaires
    - maladies de système comme le Lupus erythémateux disséminé, la Maladie de Behçet, la Maladie de Crohn
    - syndrome inflammatoire par la thrombocytose, l'hyperfibrinémie, les médiateurs de l'inflammation
    - affections hématologiques par hyperviscosité
    - syndromes néphrotiques
    - hypertriglycéridémie et diabète
    - grossesse
- Certains médicaments :
    - Thromboses et thrombopénies à l'héparine
    - Oestrogènes, oestroprogestatifs
    - Chimiothérapie anticancéreuse

Les mécanismes de la thrombose restent donc très complexes, la compréhension de ces mécanismes, mais donc aussi les principaux enseignements sur la prise en charge (anticoagulants) découle surtout des expériences basées sur les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, ou l'embolie pulmonaire. Néanmoins ces modèles semblent s'appliquer globalement notamment aux TPM mais aussi à d'autres thromboses de siège inhabituel : thromboses des membres supérieurs, cérébrales, pelviennes, oculaires (occlusion de la veine centrale de la rétine ou de ses branches), pulmonaires in situ.

Récemment, en octobre 2009, un groupe multidisciplinaire français, sous l'égide du Groupe d'étude en hémostase et thrombose (GEHT) et de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) a été chargé de définir au mieux les indications de recherche par les tests de laboratoire de facteurs biologiquement identifiables de risque de Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV). Une partie de leurs travaux s'applique donc aux TPM (39) (40).

- Les facteurs biologiques de risque envisagés se sont limités aux plus étudiés et plus couramment investigués : déficit en AT, PC, PS, mutation FVL et FIIG20210A, anticorps antiphospholipides, élévation du facteur VIII et hyperhomocystéinémie. D'autres facteurs n'ont pas été étudiés car plus rares, avec peu de littérature à disposition (élévation facteur IX, XI,…) ou bien plus complexes (syndromes myéloprolifératifs, hémoglobinurie paroxystique nocturne)
- La MTEV est une pathologie multifactorielle, dont le risque est augmenté par la combinaison de plusieurs facteurs de risque, notamment biologiques.
- L'incidence de la MTEV augmente de manière indépendante avec l'âge, et la présence de facteurs biologiques de risque ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'évènements thrombo-emboliques après 60 ans. Ainsi les auteurs recommandent de ne pas effectuer de recherche de facteurs biologiques de risque après 60 ans en cas de TVP proximale ou EP.
- La détermination du caractère provoqué ou non d'une MTEV est une démarche fondamentale dans l'appréciation du risque de récidive en dehors de toute connaissance d'éventuels facteurs biologiques de risque. Ainsi il est proposé de définir les circonstances déclenchantes de la manière suivante :

- Circonstances déclenchantes majeures : immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes, alitement supérieur à 3 jours dans les 3 mois précédents, cancer actif dans les 2 ans précédents.
- Circonstances déclenchantes modérées ou mineures : grossesse ou post-partum, contraception oestroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année ayant précédé la MTEV, voyage supérieur à 6 heures.

- Le risque de récidive conféré par les facteurs biologiques de risque est modéré comparé au caractère idiopathique de la MTEV. Ce risque semble absent pour les FVL et FIIG20210A hétérozygotes, réel pour les SAPL, probable pour les déficits en inhibiteurs, FVL ou FIIG20210A homozygotes ou anomalies combinées. Il est moins établi pour l'élévation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie.
- Ainsi en cas de premier épisode de TVP proximale ou EP avant l'âge de 60 ans, en cas de MTEV il est recommandé d'effectuer une recherche de facteurs biologiques de risque. En cas de circonstances déclenchantes majeures, ce bilan ne doit pas être systématiquement effectué.
- Il est recommandé de restreindre en pratique le bilan au diagnostic des déficits en inhibiteurs, AT, PS, PC, aux FVL et FIIG20210A, et SAPL. L'homocystéinémie plasmatique, la concentration plasmatique de facteur VIII peuvent être recherchées dans les formes graves ou chez l'adulte jeune.
- En dehors des mesures des concentrations de PC et PS, l'exploration peut être envisagée même pendant le traitement par vitamine K.
- La grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces facteurs biologiques de risque, et donc du risque de récidive doit être prise en compte dans la décision d'arrêt ou poursuite du traitement anticoagulant.

2. Applications aux TPM

Ces étiologies sont indépendantes et peuvent souvent être intriquées dans la formation de la thrombose (41). Ainsi, concernant les TPM la stase veineuse peut intervenir lors de conditions dans lesquelles le flux hépatique est diminué comme l'HTP associée à la cirrhose, ou le syndrome de Budd-Chiari. Les troubles de la coagulation peuvent être héréditaires (déficit en protéines C, S, AT, mutations du facteur V Leiden ou de la prothrombine,…) ou acquis (Cancer, Syndrome myéloprolifératif, syndrome des anticorps antiphospholipides, contraception hormonale, grossesse,…). Enfin les atteintes épithéliales peuvent être regardées comme les états inflammatoires ou infectieux (appendicite, diverticulite, pancréatite, maladies intestinales inflammatoires chroniques,…) ou encore les blessures directes ou indirectes lors de manipulations lors d'une chirurgie abdominale, d'une splénectomie, d'une transplantation hépatique, de la réalisation de shunts chirurgicaux (41).

Plus schématiquement on distingue le plus souvent, d'une part les facteurs locaux, d'autre part les facteurs généraux, ce qui est finalement assez proche de cette classification tirée de la triade de Virchow.

Dans la littérature on retrouve ainsi un facteur local dans 30à 40% cas (37), et un facteur général dans 60-70% cas (23). Pour l'ensemble des auteurs les TPM sont multifactorielles (37) (42) et ces facteurs locaux, ou généraux sont très souvent intriqués comme le prouvent plusieurs études

notamment l'étude de Janssen et al (43) qui retrouvait la coexistence de plusieurs facteurs de thrombophilie pour plus d'un tiers de leurs cas de TVPo, ou celle de Denninger (37) qui constatait plusieurs troubles de la coagulation associés chez 14% des patients et une fréquente association entre un facteur local et un facteur prothrombotique (22%).

Ainsi la fréquente découverte de plusieurs facteurs de risque chez le même individu peut justifier un bilan complet de thrombophilie, y compris en cas de facteurs prédisposants connus ou de facteur régional déclenchant évident. Inversement un facteur local doit également être recherché en cas d'identification de facteurs prothrombotiques (37), même s'il est souvent difficile de l'identifier en cas de découverte tardive de la thrombose (cavernome). En effet cela est pertinent dans la mesure où la mise en évidence de ces différents facteurs conditionne la prise en charge, en particulier la prise à long terme d'anticoagulants (44) mais aussi certains traitements spécifiques pouvant améliorer le pronostic de la maladie s'ils sont entrepris précocement (26) notamment dans le cas des syndromes myéloprolifératifs et des anticorps antiphospholipides (37). De plus en cas de découverte de troubles de la coagulation héréditaires, cela peut inciter dans certains cas précis, à rechercher ces anomalies dans la famille des cas décrits, dans un cadre préventif.

Ainsi voici résumé dans deux tableaux comment peuvent être classées les étiologies des TPM (classement inspiré de Valla et al (23), et de l'AASLD practice guideline (26))

Tableau 1 : ***Facteurs locaux des TPM***

- Lésions inflammatoires locales
    - Omphalite néonatale
    - Thrombophlébite septique de la Veine Porte ou Pyléphlébite :
        - Diverticulite
        - Appendicite
        - Pancréatite
        - Cholécystite
        - Ulcère duodénal
        - Pyléphlébite cryptogénique à :
            - Bacteroides Fragilis
            - Fusobacterium Necrophorum, Fusobacterium Nucleatum
            - Enterobacter Cloacae
    - Lymphadénite tuberculeuse
    - Infection à CMV
    - Maladies inflammatoires intestinales
- Atteinte du système Porte
    - Splénectomie
    - Chirurgie sus méso colique : gastrectomie, colectomie, cholécystectomie
    - Traumatisme abdominal, accident de décompression
    - Shunt porto-cave chirurgical
    - TIPS
    - Transplantation hépatique
    - Cathétérisme de la veine ombilicale
    - Anomalie anatomique congénitale du système porte
- Cancer des organes digestifs en particulier carcinome hépato cellulaire, et adénocarcinome du pancréas ; métastases hépatiques.
- Cirrhose
    - Fonction hépatique préservée, associée à d'autres conditions (splénectomie, shunt chirurgical, TIPS, Thrombophilie)
    - Terminale, avec insuffisance hépatique
    - Associée au carcinome hépato cellulaire

Tableau 2 : Facteurs généraux des TPM

- Troubles héréditaires prothrombotiques
  - Rares, mais associés avec un risque élevé de thrombose :
    - Déficit en antithrombine
    - Déficit en protéine C
    - Déficit en protéine S
    - Afibrinogénémie
  - Communs
    - Mutation Facteur V Leiden
    - Mutation prothrombine G20210
    - Polymorphisme C677T Methyl tetrahydrofolate reductase (responsable d'hyperhomocystéinémie)
- Troubles acquis
  - Rares, mais associés avec un risque élevé de thrombose :
    - Syndromes myéloprolifératifs
    - Syndrome des antiphospholipides
    - Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
    - Maladie de Behçet
  - Fréquentes situations
    - Contraception oestro-progestative
    - Grossesse et post partum
    - Syndromes inflammatoires
    - Cancers
    - Hyperhomocystéinémie
    - Tabac, cannabis
    - SIDA

Nous allons maintenant détailler un peu plus précisément ces différentes étiologies.

3. Causes Locales

La présence de causes locales est retrouvée dans 30 à 40 % des cas de TPM. Pour de nombreux auteurs il s'agit souvent de facteurs déclenchant la thrombose dans un cadre global d'état d'hypercoagulabilité, en lien avec un trouble héréditaire ou acquis de la coagulation (23). Dès lors une cause locale est plus fréquemment retrouvée lors de la découverte d'une TPM en phase aigüe, beaucoup plus rarement en phase chronique. Une cause locale isolée est très rarement retrouvée comme étant à l'origine d'une TPM.

Quatre tableaux peuvent être distingués : les lésions focales inflammatoires, les lésions directes du système porte, les cancers ou métastases digestives, et la cirrhose. Néanmoins ces différents facteurs peuvent très bien se combiner et multiplier les risques.

a) Lésions inflammatoires locales

i. *Omphalite néonatale*

Une phlébite septique d'origine ombilicale (infection du cordon ombilical, ou secondaire à un cathétérisme de la veine ombilicale, voir ci-après) est la cause la plus fréquente de TVPo chez le nouveau né d'après la littérature. La TVPo chez le nouveau né ou l'enfant est une forme clinique

appelant à quelques commentaires particuliers sur lesquels nous reviendrons ultérieurement. L'absence de cause retrouvée est plus fréquente que dans la population adulte (50%) (10), et l'existence préalable de troubles de la coagulation semble plus rare; les études sont peu nombreuses concernant ce sujet.

ii. *Thrombophlébite Septique de la Veine Porte : Pyléphlébite*

Les pyléphlébites ont été rapportées dès 1846 par Walter, qui décrivait une thrombose purulente de la veine porte associée à des abcès hépatiques comme complication d'une appendicite aigüe (45).

Les pyléphlébites sont des thrombo-phlébites septiques de la veine porte, d'une de ses branches intra-hépatiques ou d'un de ses affluents. Elles sont rares, mais bien connues de la littérature, et potentiellement graves (jusqu'à 50% de mortalité (45)). Les foyers septiques abdominaux seraient la cause de 10 à 25% des TVPo chez l'adulte (46). Elles se caractérisent par un tableau de TVPo associée à une septicémie avec fièvre, frissons, voire sepsis grave.

Elles sont d'ordinaire secondaires à une suppuration soit dans le territoire drainé par le Système Porte soit dans les structures en contigüité avec la Veine Porte (47). L'interaction entre l'agent infectieux et l'endothélium peut alors causer une thrombose septique au niveau des petites veines marginales qui drainent le segment impliqué, pour s'étendre vers les troncs veineux du Système Porte ; plus rarement elle peut être la conséquence d'inoculation directe d'un tronc veineux du Système Porte (48). On y associe aussi les cas de TVPo associées à une bactériémie, qu'un foyer infectieux abdominal soit localisé ou non (on peut alors parler de pyléphlébite cryptogénique (49)) ; il pourrait alors s'agir de micro-abcès contigus au tube digestif, difficilement mis en évidence par l'imagerie.

Auparavant l'appendicite aigüe en était la principale étiologie mais aujourd'hui, de par sans doute les progrès réalisés en imagerie permettant un diagnostic précoce de l'appendicite, on retrouve plus fréquemment comme étiologie une diverticulite aigüe ou perforée, les infections biliaires (cholécystite), la nécrose pancréatique au cours de la pancréatite aigüe, l'ulcère duodénal ou encore des bactériémies isolées sans foyer infectieux retrouvé (45).

Concernant l'appendicite aigüe, Condat et al (50) dans leur étude, se basant sur deux cas rappelaient que si l'appendicite aigüe peut être la cause d'une TVPo, les symptômes de la TVPo aigüe peuvent également masquer ceux de l'appendicite aigüe et rendre son diagnostic difficile, occasionnant un retard diagnostique pouvant entrainer l'extension de la thrombose, même sous traitement. En effet la symptomatologie de l'appendicite peut être atypique, et masquée par les symptômes de la pyléphlébite septique ; par ailleurs le traitement antibiotique précoce de la pyléphlébite peut jouer un rôle dans l'absence d'expression des symptômes d'appendicite. Le diagnostic d'appendicite aigüe doit donc être évoqué et recherché en cas de TVPo aigüe surtout en cas de pyléphlébite septique et s'il n'a pas été mis en évidence de foyer infectieux intra-abdominal. Il est donc souhaitable de pratiquer un scanner spiralé avec injection de produit de contraste intraveineux et si possible ingestion de produit de contraste entéral en cas de TVPo aigüe et de rechercher les signes scanographiques évocateurs d'appendicite aigüe.

La diverticulite est une cause de plus en plus fréquemment retrouvée de pyléphlébite, son diagnostic pouvant être difficile et donc retardé, permettant l'installation de la thrombose.

Les TVPo associées à une pancréatite chronique sont liées dans 90% des cas à une complication par un accès de pancréatite aigüe ou à une compression mécanique par un pseudo-kyste (23). Elles représenteraient entre 3 et 5% des cas de TPM (1). Les TPM pourraient survenir chez 5 à 10 % des patients atteints de pancréatite chronique (51). La thrombose splénique est très fréquemment associée, dans plus de la moitié des cas ; la thrombose splénique isolée est quant à elle très fréquente en cas de pancréatite chronique, présente dans environ 20% des cas.

Les germes les plus fréquemment retrouvés aux hémocultures sont les bacilles Gram négatifs en particulier E. Coli, les streptocoques, mais des bactéries anaérobies sont également associées aux pyléphlébites, en particulier Bacteroides Fragilis, mais aussi Fusobacterium Necrophorum ; ces dernières semblent représenter un risque important de thrombose (47).

En effet Bacteroides Fragilis est souvent mis en évidence dans des hémocultures positives associées à des TVPo sans site intra-abdominal d'infection retrouvé. Cette forte association suggère que Bacteroides a le potentiel d'être une cause spécifique de TVPo. En effet Bacteroides a été souvent impliqué dans des complications vasculaires comme des thrombophlébites de la veine Jugulaire Interne compliquant une infection oropharyngée, des thrombophlébites pelviennes, embolies septiques…L'origine de cette bactériémie à Bacteroides pourrait être des micro-abcès. Cette très forte association entre Bacteroides et TVPo implique donc de rechercher systématiquement une TVPo en cas de découverte à l'hémoculture d'un sepsis à Bacteroides, afin de débuter précocement une prise en charge (49).

D'autres bactéries anaérobies, Fusobacterium Necrophorum et Nucleatum seraient également de la même façon que Bacteroides associées à la TVPo. Fusobacterium Necrophorum est un bacille Gram Négatif anaérobie, non sporulé, constituant la flore oropharyngée, mais aussi colique, dont le potentiel thrombogène est connu de longue date (1936) comme agent de la nécrobacillose qui se présente comme le Syndrome de Lemierre, une infection oropharyngée associée à une thrombophlébite secondaire d'une Veine Jugulaire Interne et plusieurs abcès d'origine embolique. Plusieurs auteurs (52) (53) ont retrouvé des cas de TVPo associées à des bactériémies à Fusobacterium Necrophorum sans Syndrome de Lemierre ni foyer infectieux abdominal associés. Chez l'animal la bactérie (une sous-espèce différente de chez l'homme) produirait une hémagglutinine responsable d'une agrégation plaquettaire. La thrombose réduirait l'apport d'oxygène au site de l'infection favorisant la croissance de la bactérie par la création d'un environnement anaérobie. Il pourrait s'agir également de micro-abcès abdominaux, les foyers infectieux à F.Necrophorum y étant rares mais possibles particulièrement en cas de terrain néoplasique. Ainsi comme pour Bacteroides, il semble nécessaire de rechercher une TVPo en cas de septicémie à Fusobacterium d'origine inconnue afin de pouvoir bénéficier d'un traitement précoce. Un cancer doit aussi être recherché en cas de TVPo associée à F.Necrophorum (53).

Une autre observation (54) rapporte également une association entre une pyléphlébite sans foyer initial retrouvé et une bactériémie à Enterobacter Cloacae, suggérant également de rechercher avec attention une TVPo en cas de septicémie à Enterobacter Cloacae.

Ces dernières années on a pu constater parmi les patients atteints de pyléphlébite une augmentation de la proportion de patients présentant une immunodépression ou une maladie néoplasique, terrains particuliers favorisant une infection mais aussi souvent une thrombose (notamment pour les néoplasies) (45), ce qui souligne une fois de plus le caractère multifactoriel des TPM.

Ainsi les pyléphlébites peuvent être secondaires à toute infection abdominale, et ses principales causes reprises dans la littérature, que nous venons de décrire comportent en résumé :

- Diverticulite
- Appendicite
- Pancréatite
- Cholécystite
- Ulcère duodénal
- Pyléphlébite cryptogénique à :
  - Bacteroides Fragilis
  - Fusobacterium Necrophorum, Fusobacterium Nucleatum
  - Enterobacter Cloacae

Nous détaillerons ultérieurement évolution, présentation clinique et prise en charge dans une description détaillée de cette forme clinique de TVPo.

iii. *Lymphadénite tuberculeuse*

La tuberculose abdominale est une maladie rare en Occident ; son association avec une tuberculose pulmonaire n'est pas systématique et même rare, seulement 10% des patients présentant cette double localisation. Néanmoins son incidence augmente légèrement, en lien avec le développement des cas de SIDA et de patients immunodéprimés (55).

Les nœuds lymphatiques du hile hépatique sont rarement touchés. L'expression clinique peut comporter une jaunisse intermittente ; d'autres symptômes peuvent être présents comme douleur, fièvre, perte de poids mais sont peu spécifiques.

Le scanner peut retrouver des lésions hypodenses entourées de couches hypervascularisées, mais sans que ce signe ne soit très spécifique. Une biopsie écho guidée peut aider à établir le diagnostic. Une CholangioPancreatographie Rétrograde peut permettre le drainage de l'arbre biliaire. Néanmoins dans la plupart des cas la chirurgie apparait nécessaire pour à la fois confirmer le diagnostic et permettre l'excision des ganglions.

Le traitement se poursuit alors par une cure d'antituberculeux pour plusieurs mois. (isoniazide, rifampicine, associés à pyrazinamide et ethambutol les premiers mois).

L'usage des anticoagulants pour traiter la thrombose est préconisé tout en restant discuté.

iv. *Infection à CMV*

L'infection à Cytomégalovirus est le plus souvent asymptomatique et transitoire, les formes graves survenant chez des patients immunodéprimés (56). Plusieurs auteurs ont confirmé son rôle, au moins comme cofacteur, dans la formation de la TVPo (57) (58).

Ainsi le CMV a été fréquemment mis en cause dans la survenue de thrombose chez l'immunodéprimé, plusieurs études démontrant une incidence accrue des évènements thrombotiques chez des sujets séropositifs pour le VIH également coinfectés par le CMV. Néanmoins cette constatation doit être mise en balance avec la grande prévalence des anomalies de l'hémostase observées à tous les stades de l'infection à VIH. Il en est de même chez les sujets transplantés chez lesquels la thrombose semble également plus fréquente (56).

Chez les sujets immunocompétents le CMV est associé à un risque majeur de thrombose après stent coronaire, mais a aussi été rapporté comme favorisant les thromboses veineuses et artérielles (58).

La responsabilité du CMV dans la survenue des TPM a été suggérée par la mise en évidence de grosses inclusions intranucléaires et par la positivité de la culture ou de la PCR sur les prélèvements tissulaires de la paroi des veines thrombosées (57).

Ces faits suggèrent ainsi un rôle causal de l'infection à CMV dans la formation de la thrombose. Différents mécanismes sont évoqués. Il pourrait s'agir de l'induction d'un phénotype procoagulant des cellules endothéliales infectées qui produiraient alors des protéines d'adhésion qui augmenteraient l'adhésion des plaquettes et leucocytes (58). En effet in vitro l'infection de la cellule endothéliale par le CMV initie des mécanismes de la coagulation en provoquant le relargage cellulaire du facteur Von Willebrand, favorisant l'adhésion plaquettaire. Le CMV pourrait aussi agir en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses qui prendraient une place importante dans la génèse des thromboses. Enfin le CMV pourrait également induire la formation d'anticorps antiphospholipides.

Le diagnostic de thrombose porte secondaire à une hépatite à CMV peut être évoqué par des symptômes évocateurs de TVPo associés à des signes d'infection aigüe à CMV c'est-à dire une hépatite fébrile et un syndrome monucléosique.

Il peut être confirmé par les sérologies (Ig M) mais surtout par la présence de la protéine pp65 en immunofluorescence indirecte, ou de l'ADN viral plasmatique par PCR, qui sont les tests diagnostiques les plus sensibles et précoces de l'infection (la présence d'IgM pouvant être le témoin d'une réactivation ou d'une réaction croisée) (57).

L'évolution dépend du traitement de la TVPo, mais semble plutôt favorable comme en témoignent plusieurs observations de résolution spontanée des thromboses (56).

Un Traitement anticoagulant doit être entrepris mais il n'y a pas de consensus sur sa durée ; un traitement pour 6 mois est le plus fréquemment proposé (58).

Ainsi une infection à CMV doit être recherchée en cas de TVPo sans étiologie retrouvée (idiopathique). Dans le cadre d'une infection à CMV il existe un risque de survenue de TVPo qu'il faut pouvoir évoquer en cas de symptomatologie évocatrice afin de la rechercher et débuter une prise en charge adéquate (58).

v. *Maladies inflammatoires intestinales*

La littérature comporte plusieurs cas de maladies inflammatoires intestinales associées à des TPM (59) (60) mais celles-ci restent exceptionnelles.

L'incidence des évènements thrombo-emboliques au cours des maladies inflammatoires intestinales (maladie de Crohn et RectoColite Hémorragique) est plus élevée que dans la population générale. La fréquence des complications vasculaires y est rapportée entre 1.3 et 6.4% des patients et il s'agit essentiellement de thromboses des membres inférieurs. Les études par autopsies systématiques révèlent une fréquence d'atteintes vasculaires de 39%, témoignant d'une méconnaissance clinique de ces manifestations. Les épisodes thrombotiques surviennent dans 2/3 cas en phase d'activité de la maladie (60). La pancréatite chronique est aussi un facteur que nous avons évoqué précédemment.

Les interventions chirurgicales (la période post-opératoire immédiate), les infections chez les malades atteints seraient grandement impliqués dans la formation des TPM, mais intervient aussi probablement un certain état d'hypercoagulabilité liée à la perturbation de certains paramètres de l'hémostase (hyperfibrinémie, augmentation du facteur VIII, thrombocytose, pertes digestives en antithrombine). L'hypovolémie, la dénutrition secondaire aux lésions muqueuses digestives constitueraient également d'autres facteurs (60).

Au cours de la prise en charge, en sus du traitement habituel des TPM (anticoagulation), un soin est apporté à contrôler donc au mieux la maladie inflammatoire associée et à poursuivre des anticoagulants tant que persiste l'état d'hypercoagulabilité.

Ainsi une TPM doit être éventuellement évoquée chez les patients souffrant de maladies inflammatoires intestinales et présentant des douleurs abdominales atypiques ; le diagnostic peut souvent être retardé compte tenu de la fréquence d'une gêne abdominale chez ces patients, l'imagerie est donc souvent pertinente.

b) Atteinte du système Porte

vi. *Splénectomie*

Certaines études prospectives retrouvent une fréquence d'environ 5% des cas de splénectomie compliquée par une TVPo. En effet la veine splénique fait partie d'un réseau étroit avec la Veine Porte et les Veines Mésentériques et une perturbation du flux, à fortiori une thrombose, au niveau splénique peut donc avoir des conséquences sur le reste du Système Porte (61).

Les indications de la splénectomie sont nombreuses : maladie hématologique, cancer gastro-intestinal, traumatisme de la rate. Les splénectomies pour causes hématologiques seraient particulièrement associées avec les TPM, confirmant ainsi les syndromes myéloprolifératifs comme un facteur propre de TPM. Chez les patients cirrhotiques la splénectomie constituerait un facteur supplémentaire majeur de thrombose.

Dans la plupart des cas cette thrombose intervient dans la première semaine après l'intervention, ce qui justifie une échographie systématique des patients splénectomisés au décours de cette première semaine (61).

Comme principaux facteurs pouvant expliquer la thrombose on peut évoquer en premier lieu une fréquente thrombocytose qui survient après la splénectomie dans les quinze premiers jours chez de nombreux patients (50% des cas) (62). Le taux de plaquettes préopératoire serait un marqueur du risque de thrombocytose après chirurgie. Néanmoins celui-ci n'est pas directement proportionnel au risque thrombo-embolique, et rentre également en considération l'altération de la cinétique et de la fonction plaquettaire.

La stase sanguine au niveau du moignon de la Veine Splénique favoriserait également la formation du thrombus. Celle-ci pourrait être en rapport direct avec la taille de la rate, qui conditionne également le diamètre de la Veine Splénique. En effet la taille de la rate est en corrélation avec un risque accru de TVPo ; ceci pourrait être lié à une perturbation plus importante après la splénectomie mais, d'un autre point de vue pourrait être également expliqué par l'existence plus fréquente d'une splénomégalie importante dans les cadre des syndromes myéloprolifératifs, qui constituent un facteur indépendant de TVPo (61).

Enfin l'altération pariétale vasculaire activerait localement la thrombose. Les modifications des pressions dans l'axe portal pourraient également majorer le risque (62).

Une prophylaxie de la thrombose après splénectomie est souvent proposée par les auteurs, et fait appel aux anticoagulants (héparine, HBPM) en post-opératoire immédiat, parfois prolongés en cas de thrombocytose, en dépit de l'absence d'études validant précisément leur efficacité. Les éléments de surveillance comprennent surtout l'échographie doppler abdominale pratiquée en cas de signes cliniques évocateurs, et de façon systématique au décours de la première semaine. Le dosage des D-Dimères peut éventuellement être utile (61).

vii. *Chirurgie sus méso colique : gastrectomie, colectomie, cholécystectomie*

Les TPM peuvent être retrouvées après une intervention de chirurgie abdominale compliquée ou non de sepsis, que la procédure comporte ou non la manipulation des vaisseaux splanchniques. Ainsi des interventions comme une gastrectomie, une colectomie, une cholécystectomie, et bien d'autres procédures peuvent précéder la formation d'une TPM (44).

Les techniques laparoscopiques pourraient également être un facteur supplémentaire, notamment par la stase veineuse induite par la pression abdominale augmentée artificiellement par la formation du pneumopéritoine, en plus des manipulations opératoires pouvant entrainer d'éventuelles lésions (63).

Chez les patients cirrhotiques, les traitements par sclérothérapie, en cas de saignements de varices oeso-gastriques, ont également été rapportés dans certaines études (64) comme facteurs pouvant déclencher une TVPo ; la cause pourrait ainsi être une bactériémie transitoire, ou une propagation rétrograde de l'agent sclérosant. Les troubles de la coagulation sont cependant très fréquents chez les patients cirrhotiques.

viii. *Traumatisme abdominal, accident de décompression*

La thrombose portale post-traumatique est une cause exceptionnelle de thrombose portale, peu documentée ; il est difficile de démontrer la responsabilité du traumatisme dans la thrombose. Le diagnostic est évoqué sur l'histoire de la maladie, les premiers signes de thrombose étant précédés d'un traumatisme abdominal ou abdomino-thoracique ; le bilan complémentaire réalisé ne retrouve aucune autre étiologie, ou de simples cofacteurs ; l'évolution à distance ne retrouve aucun élément orientant vers une maladie tumorale, inflammatoire ou un trouble de l'hémostase (65).

Les accidents de décompression sont également rapportés comme une cause de TVPo.

ix. *Shunt porto-cave chirurgical, TIPS, transplantation hépatique*

Les shunts porto-caves chirurgicaux ou TIPS réalisés dans le cadre d'une HTP liée à la cirrhose notamment peuvent eux-mêmes se thromboser, et entrainer une TPM. Dans une étude de Nonami et al (66) chez 885 patients cirrhotiques en attente de greffe, les patients ayant déjà bénéficié d'un shunt porto-systémique présentaient une incidence élevée significativement (39%) par rapport à ceux n'ayant pas eu de shunt (13.8%).

La transplantation hépatique, réalisée le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose, déjà facteur de TVPo est une procédure qui comporte de nombreuses manipulations directes du Système Porte, et se complique donc très fréquemment de TVPo. Elle peut également se compliquer de sténose de la Veine Porte.

Ainsi dans une étude par Settmacher et al (67), elle était compliquée de TVPo dans 1.3% des cas. Les complications portales de la transplantation peuvent être causées par des problèmes techniques comme des différences entre le diamètre de la Veine Porte du receveur et du donneur, l'usage de greffons cryo-conservés, l'existence de shunts porto-systémiques avant la transplantation. Néanmoins les auteurs ont également retrouvé certains autres facteurs pouvant favoriser la thrombose dans ce cadre : l'utilisation de protocoles autres que l'anastomose bout à bout entre les Veines Porte du donneur et du receveur, la réalisation d'une splénectomie au cours de la même intervention, ou encore l'existence d'anomalies de l'artère splénique.

Une TVPo aigüe au cours du suivi immédiat de la transplantation fait courir le risque d'un échec de la greffe et donc de la nécessité d'une autre transplantation. Une TVPo plus progressive entraine une HTP avec varices oesophagiennes et ascite. Le traitement utilise des moyens plus agressifs que dans une TVPo classique pour tenter de maintenir le greffon : thrombectomie, shunt porto-systémique chirurgical, ou TIPS.

x. *Cathétérisme de la veine ombilicale*

Les dommages à la paroi veineuse, mécaniques ou chimiques, semblent tenir une place importante dans le développement de la TVPo chez le nouveau-né, faisant de la pose d'un cathéter ombilical un facteur de risque majeur de TVPo (68). Les études évaluant la prévalence de TVPo dans ce cadre montrent d'importantes variations (de1,3 à 43 %) selon la nature prospective ou rétrospective de l'étude.

La durée du maintien du cathéter ombilical (au delà de trois jours), la localisation appropriée (atrium droit ou portion suprahépatique de la VCI) ou non (Veines hépatiques, veine porte, veine ombilicale), un éventuel traumatisme du cathéter, le type de solutions perfusées semblent être en lien important avec le développement de la thrombose, en plus des autres FDR chez le nouveau né (infection du cordon ombilical, sepsis, anomalie congénitale) (20). Les conditions sous-jacentes des nouveaux-nés en particulier les maladies menaçant leur pronostic vital (décompensation cardiaque, déshydratation, asphyxie, prématurité, hypertension pulmonaire) semblent également jouer un rôle prépondérant.

Ainsi l'utilisation du cathéter ombilical doit être évitée ou limitée autant que possible ; si elle s'avère nécessaire une surveillance attentive par échographie y est associée et attentive à des signes de TVPo néonatale dont le diagnostic est souvent établi dès le premier mois.

xi. *Anomalie anatomique congénitale du système porte*

Toute anomalie anatomique congénitale du système porte à type de sténose, atrésie, agénésie, peut avoir des répercussions sur le flux portal et favoriser la formation d'un thrombus. Ces anomalies peuvent être associées à des anomalies congénitales d'autres systèmes notamment du système cardiaque (1) (20).

c) Cancer des organes digestifs en particulier carcinome hépato cellulaire, et adénocarcinome du pancréas ; métastases hépatiques.

Un cancer abdominal peut favoriser une TPM, à la fois en raison de troubles de la coagulation liés à la maladie (inflammation), mais aussi par compression extrinsèque ou encore complication de la chirurgie ou de la radiothérapie (fibrose). Il peut également entrainer une obstruction de la Veine Porte par envahissement tumoral, aux conséquences cliniques et physiopathologiques proches de la thrombose (23).

Les cancers les plus fréquemment incriminés sont l'adénocarcinome du pancréas (responsable de 11 à 12% des cas de TVPo chez l'adulte) et le carcinome Hépato Cellulaire, fréquemment associé à la cirrhose hépatique (5-6% des cas de TVPo en Occident), mais les cancers gastriques, les cholangiocarcinomes et d'autres tumeurs peuvent également être retrouvés (1).

d) Cirrhose

- Avec fonction hépatique préservée, associée à d'autres conditions (splénectomie, shunt chirurgical, TIPS, Thrombophilie)
- Terminale, avec insuffisance hépatique

La cirrhose représenterait 22 à 28 % des causes de TVPo chez les adultes (69).

Chez le patient cirrhotique, si les TPM sont fréquemment asymptomatiques (la moitié des cas), elles peuvent souvent se manifester par des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le saignement de varices oeso-gastriques ou des douleurs abdominales liées à une ischémie mésentérique, voire un infarctus intestinal (14). L'augmentation du risque hémorragique par rapport aux patients cirrhotiques sans TVPo induit la nécessité d'une évaluation par endoscopie, à la recherche de varices oeso-gastriques (69).

Les résultats des études épidémiologiques sont très variables, selon notamment la population étudiée, selon qu'il s'agisse d'études autoptiques , ou chez des patients en attente de greffe de foie (66) (70), qui représentent davantage une population en état de cirrhose avancée, ou bien de groupes de patients cirrhotiques présentant des cirrhoses à divers stades, selon la classification de Child-Pugh (14). La prévalence de la TVPo ainsi constatée chez les patients cirrhotiques se situe ainsi entre 8 et 25 %, à 11% dans l'étude de plus grande échelle de Amitrano et al. Elles indiquent néanmoins que la survenue de la TVPo est un élément tardif dans l'histoire naturelle de la cirrhose, les thromboses étant plus fréquentes en cas de décompensation de la cirrhose, chez des patients à des stades avancés (stade B et C de la classification de Child-Pugh) (14) (71).

Par ailleurs la prévalence de la TVPo chez les patients cirrhotiques varie également en fonction des moyens diagnostiques utilisés. L'usage courant des techniques d'imagerie en particulier de l'échographie permet par ailleurs la détection de TPM asymptomatiques, ce qui se reflète dans l'augmentation progressive de la prévalence ces dernières années (69).

Durant la dernière décennie les facteurs prédisposant à la TVPo dans le cadre de la cirrhose ont été étudiés : une chirurgie abdominale notamment la splénectomie et les shunts porto-cave, l'encéphalopathie, la présence d'ascite, le saignement de varices oeso-gastriques au préalable, un faible taux de plaquettes, et le classement en stade C de Child-Pugh ont été confirmés comme des facteurs favorisants (71).

Or ces facteurs peuvent aussi être finalement interprétés comme le reflet de la sévérité de la cirrhose et de l'HTP (14) : encéphalopathie et ascite sont des signes de décompensation de la cirrhose, les récurrences de saignements de varices oeso-gastriques sont le reflet de l'hypertension portale associée, le taux bas de plaquettes peut être considéré comme une conséquence de l'hypersplénisme (70). Francoz a noté par ailleurs que l'impact de l'HTP semble outrepasser les effets propres de la baisse des plaquettes qui théoriquement devrait constituer une protection contre la thrombose. L'utilisation de la sclérothérapie comme traitement des varices a parfois été retrouvée également comme facteur (72), mais d'autres études n'ont pas validé cette hypothèse (14) et

évoquaient davantage un biais de sélection de patients souffrant d'une hypertension portale plus sévère.

L'importance du stade d'évolution de la cirrhose semble être confirmée par cette même étude de Francoz et al (70), qui retrouvait une Thrombose splanchnique (définie comme thrombose de la Veine Porte, de la Veine Splénique, de la VMS ou de la VMI) chez 8.4% de 251 patients en attente de greffe hépatique pour cirrhose lors de leurs inscription sur la liste d'attente des transplantations. Le suivi permettait de retrouver chez 7.4% de ces patients une thrombose splanchnique de novo au cours de leur attente de transplantation. Le risque était dans ce cas directement lié au temps d'attente et donc au moins en partie à l'évolution de la cirrhose.

Les connaissances physiopathologiques sur la formation de la TVPo chez les patients cirrhotiques sont cependant incomplètes : les modifications architecturales du foie telles que la présence d'une lymphangite et d'une fibrose périportale, mais surtout la diminution du flux dans la Veine Porte pourraient favoriser la formation de la thrombose (1). Certaines études ont retrouvé la présence d'anticorps antiphospholipides chez la moitié des patients cirrhotiques présentant une TVPo, mais sans pouvoir connaitre leur véritable rôle dans la thrombose (73). Les principes de la triade de Virchow peuvent s'appliquer également au modèle de la cirrhose, le risque thrombotique se majorant en cas de stase veineuse (baisse du flux portal), dommages endothéliaux (modifications architecturales du foie), ou hypercoagulabilité (perturbations de la coagulation dans le cadre de la cirrhose) (69).

L'importance de la réduction du flux portal est confirmée par certaines études qui, la retrouvant comme unique facteur prédictif en analyse multivariée, soulignent que les facteurs hémodynamiques locaux pourraient être plus importants que les troubles de la coagulation dans la formation de la thrombose. Or cette réduction du flux portal est aussi dépendante de la sévérité de la cirrhose (71).

D'autre part le foie, par son rôle central dans la synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation, des facteurs inhibiteurs et des facteurs fibrinolytiques, est une pièce maîtresse dans l'équilibre de l'hémostase. Au cours de l'évolution de la cirrhose, on peut ainsi constater des modifications de l'hémostase, sous forme de la réduction de la synthèse des facteurs de la coagulation, mais aussi des inhibiteurs de la coagulation, d'anomalies de l'activité fibrinolytique, de coagulation intravasculaire disséminée et de défauts de la fonction plaquettaire ; il est en outre possible que ces modifications soient en lien avec la diminution du flux portal. Le point le plus parlant est la baisse du temps de prothrombine (ou de l'INR), qui est un excellent marqueur de la fonction hépatique et est un puissant facteur pronostic (71), mais qui surestime probablement le risque hémorragique chez le patient cirrhotique, dans la mesure où il ne prend pas en compte la baisse simultanée des protéines anticoagulantes (69). Le suivi des facteurs de la coagulation de synthèse hépatique en est un autre marqueur.

La baisse des taux sériques de protéine C, protéine S et antithrombine est bien connue chez les patients présentant une maladie hépatique, et cette baisse est sensible à la sévérité de celle-ci. Les études retrouvent chez les patients présentant une TVPo dans le cadre d'une cirrhose une baisse significative de ces protéines (71).

Le déséquilibre de l'hémostase lié à la progression de la cirrhose pourrait ainsi entrainer un état acquis d'hypercoagulabilité qui pourrait favoriser la thrombose, comme le prouvent certaines études

démontrant un risque accru de maladie thrombo-embolique chez le patient cirrhotique (44). Ceci pourrait intervenir dans la formation de la TVPo.

La compréhension des troubles de la coagulation présents chez le patient cirrhotique a ainsi évolué ces derniers temps : la cirrhose n'est plus considérée comme un état d'hypocoagulabilité, mais plutôt comme un état ou la balance de l'hémostase est équilibrée mais peut être facilement perturbée, par un état infectieux par exemple. Les études les plus récentes évoquent même chez les patients cirrhotiques une tendance à la thrombose, voire un lien de ce risque avec la sévérité de la cirrhose (retrouvant une incidence plus élevée des cas de Thrombose Veineuse Profonde et Embolie pulmonaire par rapport aux témoins) (69).

Ainsi chez les patients cirrhotiques, les facteurs locaux (diminution du flux portal, modifications architecturales du foie, liés à la sévérité de la thrombose) semblent tenir une place importante. Néanmoins certains auteurs ont mis en évidence chez ces patients une fréquence plus importante de certaines mutations génétiques comme les mutations de la prothrombine et MTHFR chez les patients atteints de TVPo, par rapport aux patients non atteints (en revanche pas de différence significative en cas de facteur V Leiden), qui pourraient donc constituer des facteurs supplémentaires de thrombose chez les patients cirrhotiques (73). Ces troubles de la coagulation tiendraient un rôle particulièrement important chez les patients atteints de cirrhose bien compensée. D'autres études sont toutefois contradictoires sur ce sujet (72). D'autres troubles de la coagulation, soit héréditaires, soit acquis, pourraient également être des cofacteurs supplémentaires, en toute logique avec le caractère multifactoriel de la thrombose, tout comme chez le patient non cirrhotique. L'identification de ces facteurs de risque est important car pouvant influencer la prise en charge, notamment la prescription et la durée du traitement anticoagulant en particulier chez les patients en attente de greffe (73).

- Associée au carcinome hépato cellulaire

Le CHC est une complication crainte de la cirrhose, qui survient chez 3 à 6% des patients cirrhotiques, par an. La maladie est rapidement évolutive, les patients pouvant succomber en quelques mois de complications de la cirrhose telles que saignement des varices ou insuffisance hépatique (74).

A l'autopsie de patients atteints de CHC, la TVPo est très fréquente (44.4%). On retrouve également une fréquence élevée (35%) chez les patients en atteinte de greffe (66). Les facteurs supplémentaires de thrombose induits par le CHC seraient à la fois la compression de la Veine Porte par la tumeur mais aussi l'état d'hypercoagulabilité associé à la tumeur maligne. Il pourrait également y avoir un rôle hormonal comme le prouvent l'atteinte des hommes plutôt jeunes et des femmes plutôt âgées, les perturbations hormonales étant déjà connues au cours de l'évolution du CHC (74).

Lors du diagnostic, une invasion de la Veine Porte par un CHC doit être éliminée avant de conclure à une thrombose cruorique (75). En cas de CHC la thrombose est cruorique dans 28% des cas. La distinction entre thrombose cruorique et néoplasique est importante car une thrombose néoplasique aggrave le pronostic et constitue une contre-indication à la transplantation hépatique ou aux techniques d'ablation percutanées, indiquées en cas de cirrhose avec CHC de petite taille, car elle constitue un facteur important de récidive de la thrombose, diminuant la survie (75). Ce diagnostic peut être évoqué par l'imagerie (la visualisation d'une prise de contraste diffuse en scanner ou IRM peut suggérer une origine maligne, de même que la présence de signaux artériels pulsatiles au Doppler Couleur mais ces méthodes ont une sensibilité plutôt faible, en dépit d'une bonne spécificité) (76). Il doit être confirmé par ponction-biopsie échoguidée, réalisée par voie

transhépatique qui a l'avantage d'un faible taux de complication et apporte un diagnostic précis (75). L'échographie avec injection de produit de contraste est également une alternative intéressante pour confirmer ce diagnostic, car rapide, non invasive, mais efficace (sensibilité 88%) dans la distinction entre TVPo maligne ou non chez les patients présentant une cirrhose compliquée de CHC (prise de contraste rapide et prolongée du thrombus) (76).

La survenue d'une TVPo chez ces patients déjà atteints de CHC ne semble pas influencer la survie des patients, en dépit de complications hémorragiques fréquentes chez les patients atteints de CHC (74).

La transplantation hépatique peut être proposée à certains patients atteints de CHC, les autres traitements étant la résection chirurgicale ou la chimio-embolisation (74). Cependant chez les patients en attente de greffe, la présence d'une TVPo est cruciale, car elle complique beaucoup la procédure et est source d'une morbidité et d'une mortalité accrues, en particulier par TVPo après transplantation. Ainsi une étude retrouvait qu'une TVPo complète était associée à une baisse significative de la survie après transplantation en lien probable avec des difficultés techniques, reconstructions vasculaires, transfusions, fréquentes récurrences de la TVPo et dysfonction du greffon, au contraire d'une thrombose partielle (70). Toutefois, si une obstruction complète de la VP a longtemps été considérée comme contre-indication formelle à une transplantation hépatique, les récents progrès dans les techniques chirurgicales ont permis de la rendre possible en cas de TVPo même complète, si un des principaux affluents de la VP est éligible pour amener le sang du système Porte au foie, notamment en cas d'intégrité de la partie proximale de la VP ou de la VMS (66).

Le temps d'attente sur les listes de greffe étant long, une surveillance attentive de la TVPo chez les patients indemnes de thrombose lors de leur inscription sur la liste doit être faite afin de débuter un traitement rapidement en cas de détection de TVPo et de limiter l'extension de cette thrombose ou permettre une recanalisation (70).

4. Causes Générales

a) Troubles héréditaires prothrombotiques

i. *Troubles héréditaires prothrombotiques rares, associés à un risque élevé de thrombose :*

Il s'agit là essentiellement des déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation. Chaque déficit présente ses propres caractéristiques quant à la physiopathologie et au risque de thrombose. Néanmoins leurs conséquences cliniques, les stratégies de diagnostic biologique, leur traitement présentent d'importants points communs. Nous les traiterons donc simultanément avant de discuter des difficultés particulières de diagnostic des déficits en inhibiteurs dans le cadre des TPM. Nous reviendrons ensuite sur des causes héréditaires très rares de thrombose.

⇒ *Déficit en antithrombine*

Pour Morasch et al (77), environ 2% des TVM seraient en lien avec un déficit en antithrombine.

L'AT est une glycoprotéine de la famille des inhibiteurs des sérines-protéases ; elle présente une action inhibitrice irréversible envers les facteurs activés de la coagulation en particulier la thrombine et le facteur Xa. Cette inactivation est maximale lors de l'interaction de l'antithrombine avec certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine. L'AT comporte deux sites fonctionnels fondamentaux : un site réactif et le domaine de liaison à l'héparine (39). Ceci explique l'action anticoagulante amenée par

cette molécule ; on comprend dès lors que chez les patients atteints d'un déficit en AT il puisse y avoir une plus grande résistance au traitement par héparine, nécessitant des doses plus importantes (78).

Le gène codant pour l'AT est localisé sur le bras long du chromosome 1. Son site principal de synthèse est le foie (39).

Le déficit héréditaire en AT est un facteur de risque de MTEV avec un risque relatif de 10 à 20, il est mis en évidence chez 1 à 2% des patients. La prévalence du déficit symptomatique dans la population générale est comprise entre 1/5000 et 1/2000. La transmission du déficit est autosomique dominante. La majorité des patients symptomatiques sont hétérozygotes pour le déficit, les déficits homozygotes étant extrêmement rares, car le plus souvent létaux avant la naissance (39).

Il existe plusieurs types de déficit. Il peut s'agir de déficits quantitatifs (type I), dans lesquels la concentration de la protéine est diminuée mais celle-ci fonctionne normalement (diminution parallèle de l'activité et du taux d'antigène antithrombine). Il existe également des déficits qualitatifs (type II) dans lesquels la concentration de la protéine est normale, mais la fonction du site actif ou de liaison à l'héparine est anormale, ou bien la stabilité de la protéine est modifiée (activité plus faible que le taux d'antithrombine). Le risque thrombotique est fonction du type de déficit (risque de thrombose faible pour les déficits qualitatifs du site de liaison à l'héparine) (39).

Les causes acquises de déficits en AT sont certaines maladies entrainant un défaut de synthèse (insuffisance hépatique), une élimination accrue (syndrome néphrotique), une consommation excessive (CIVD), certains médicaments comme l'héparinothérapie, les oestroprogestatifs oraux (baisse de 10%), certaines situations comme la période post-opératoire (chute de 10 à 15% de sa valeur initiale), ou un phénomène thrombotique récent (78).

⇒ *Déficit en protéine C*

Un déficit en protéine C peut participer à la formation d'une TPM. Valla et al estiment à 2% la prévalence d'un déficit héréditaire en protéine C parmi les patients présentant une TVPo (79).

La Protéine C est une glycoprotéine synthétisée au niveau du foie, de façon dépendante à la vitamine K, de demi-vie courte (6-8h). Il s'agit d'un zymogène qui est activé en sérine-protéase par la thrombine fixée sur la thrombomoduline présente à la surface de l'endothélium vasculaire. La protéine C activée est alors un puissant anticoagulant agissant sur les facteurs VIIIa et Va ; cette action nécessite un cofacteur la protéine S. Elle possède également une action pro-fibrinolytique. Le système de la Protéine C joue donc un rôle majeur dans la régulation du processus thrombogène (80).

Un déficit en protéine C est mis en évidence chez environ 3% des patients atteints de MTEV. Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10. La prévalence du déficit en protéine C symptomatique dans la population générale est de l'ordre de 1/36000 à 1/16000 mais il est aussi présent asymptomatique pour 1/700 à 1/200. La transmission est autosomique dominante et l'homozygotie est rare (39).

Il existe des déficits quantitatifs (type I) et des déficits qualitatifs (type II), plus rares affectant le site actif ou d'autres sites fonctionnels de la protéine ; néanmoins le typage n'a pas d'influence à ce jour sur l'évaluation du risque de thrombose (39).

Les déficits acquis ont des causes proches des déficits en AT : insuffisance hépatique, CIVD, traitement par AVK , phénomène thrombotique récent ; un déficit en vitamine K a également des répercussions sur la synthèse de protéine C. Une grossesse normale ne modifie pas la concentration de protéine C (39).

Le diagnostic est confirmé par la biologie médicale, le test de référence étant la mesure de l'activité anticoagulante qui possède la meilleure sensibilité mais peut être gênée par des interférences (héparine, anticoagulants lupiques, concentration élevée en facteur VIII ou facteur V Leiden). D'autres mesures peuvent être également effectuées : dosage immunologique, mesure de l'activité amidolytique. Le typage n'est pas nécessaire (39).

⇒ *Déficit en protéine S*

Une TPM peut également être la première manifestation d'un déficit en protéine S (81).

La protéine S est une protéine vitamine K dépendante dont la synthèse est principalement hépatique mais aussi localisée au niveau des cellules de Leydig, du cerveau. Le gène codant pour la protéine S a été identifié sur le chromosome 3. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée dans son action de protéolyse sur les facteurs Va et VIIIa ; in vitro elle possède une activité inhibitrice sur les facteurs Xa et Va. Dans le plasma la protéine circule soit sous une forme libre, considérée comme la seule ayant une activité anticoagulante, soit liée à une protéine régulatrice du système du complément, la C4b-binding protein. Au final le mécanisme d'action de la protéine S n'est pas encore parfaitement compris (39).

Néanmoins dans les études familiales, les déficits francs en PS, à l'état hétérozygote entrainent fréquemment une maladie thrombo-embolique veineuse chez l'adulte. Les déficits homozygotes se présentent sous forme d'un tableau dramatique en période néonatale. Dans les familles atteintes, on a estimé un risque relatif de l'ordre de 10 mais ce risque est beaucoup plus faible dans les études épidémiologiques ; le risque de thrombose ne serait significativement augmenté que pour des taux très bas de protéine S libre (<40%). Le déficit en protéine S est mis en évidence chez 2 à 3% des patients atteints de MTEV. La prévalence du déficit symptomatique dans la population générale serait comprise entre 0.05 et 0.1%. La transmission du déficit est autosomique dominante (39).

Il existe plusieurs types de déficit : il peut s'agir de déficits quantitatifs (type I dans lequel la protéine S libre et la protéine S totale sont tous deux diminués ou type II dans lequel seule la protéine S libre est basse.) ou plus rarement qualitatifs (taux de protéine S libre normal mais activité diminuée). Il existe une importante hétérogénéité des déficits (39).

Les causes acquises de déficits en protéine S sont l'insuffisance hépatique, l'hypovitaminose K, les CIVD. Au cours des syndromes inflammatoires des perturbations de la protéine S dans le sens aussi bien d'une diminution que d'une augmentation de la protéine S peuvent être constatées. Les taux de Protéine S diminuent très précocement au cours de la grossesse. Les AVK, certains traitements contraceptifs oraux et hormonaux substitutifs de la ménopause entrainent également une diminution de la protéine S libre (39).

Les méthodes biologiques de diagnostic font appel à trois types de mesure : la mesure de l'activité (cofacteur de la PCa) de la protéine S qui doit être privilégiée car plus sensible mais qui peut être gênée par des interférences (héparine, anticoagulants lupiques, facteur V Leiden, facteur VIII), mais aussi la mesure des concentrations plasmatiques par immunologie, en Protéine S libre et en protéine S totale (39).

⇒ *Déficits en inhibiteurs de la coagulation : points communs sur les conséquences cliniques, la stratégie diagnostique, la prise en charge thérapeutique.*

Les déficits héréditaires en inhibiteurs (Antithrombine, protéine C, protéine S) exposent tous à un risque accru de thrombose veineuse en l'occurrence de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et d' embolie pulmonaire, pouvant survenir spontanément ou dans des situations à risque (alitement, chirurgie, contraception orale, grossesse et post-partum) souvent chez l'adulte jeune, volontiers récidivantes ; le déficit en AT semble présenter un risque plus important de thrombose, dont les manifestations peuvent survenir dès la puberté. Cependant des localisations atypiques de thrombose sont possibles notamment celles intéressant le système Porte (78).

Les antécédents de thromboses veineuses profondes à répétition ayant débuté dès le plus jeune âge peuvent évoquer ces diagnostics, ainsi que dans le cas du déficit en antithrombine une résistance observée à un traitement par héparine.

Les déficits sont recherchés par les méthodes biologiques que nous avons évoquées. La stratégie diagnostique comprend un dosage fait au moment du diagnostic de la TPM, si possible avant le traitement par héparine ou AVK, qui peuvent perturber la recherche des déficits en inhibiteurs. Un bilan doit être réalisé à distance de la thrombose pour rechercher un déficit en protéine C ou protéine S (leur déficit pouvant être masqué en phase aigüe). Le contrôle de la permanence des anomalies décelées est fondamental, en évitant toute cause acquise de déficit : traitement par antagonistes de la vitamine K (qui doivent être stoppés au plus tard deux voire trois semaines auparavant), contraceptifs oraux et THS (qui doivent être arrêtés deux cycles auparavant). Si une anomalie est confirmée le typage est établi sur ce deuxième prélèvement (pour le déficit en antithrombine essentiellement). L'enquête familiale chez les parents ou à défaut la fratrie est alors indispensable pour confirmer le caractère héréditaire de l'affection ; la biologie moléculaire peut être utile notamment si l'enquête familiale est impossible (39).

Le traitement de la thrombose fait appel à l'héparine en sachant qu'il est souvent nécessaire d'en majorer les doses en cas de déficit en AT ; les AVK prennent le relais de ce traitement, habituellement au long cours compte tenu du risque de thrombose. L'injection de concentrés humains d'AT peut être proposée également de façon concomitante à l'héparine en cas de déficit majeur (78).

⇒ *Points particuliers aux TPM concernant les déficits en inhibiteurs de la coagulation*

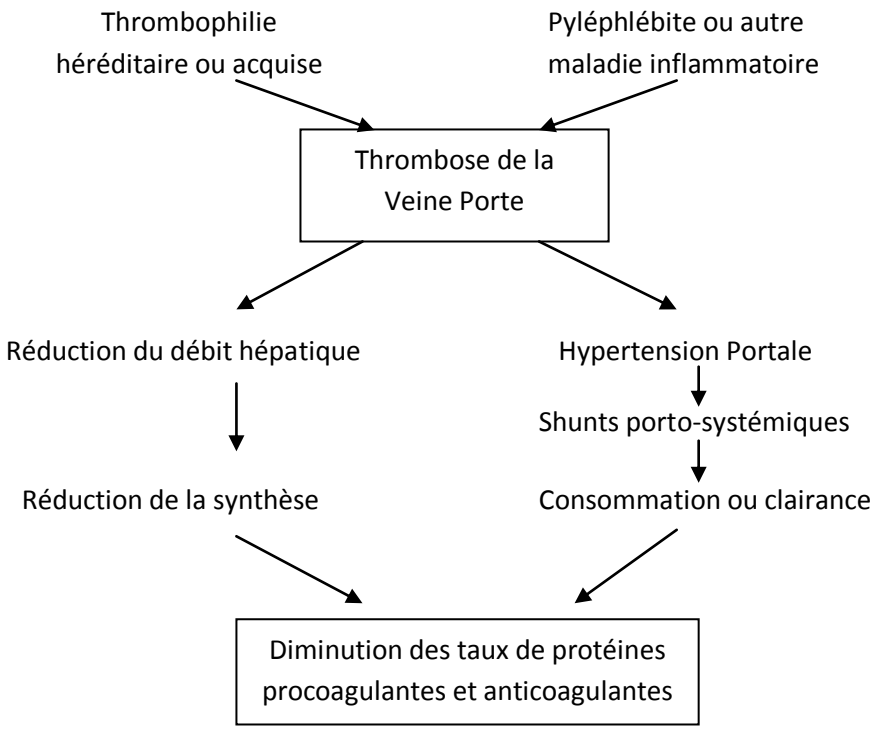
Si un déficit héréditaire ou acquis en un de ces inhibiteurs de la coagulation constitue un facteur augmentant le risque de TVPo (ce qui s'explique tout à fait par la physiopathologie, puisque ces déficits entrainent logiquement une tendance accrue à la thrombose), mettre en évidence et surtout déterminer une baisse de l'activité de ces protéines comme une des causes de cette thrombose peut s'avérer délicat.

En effet une baisse du taux de ces protéines, fréquemment observée en cas de TVPo chez l'enfant (82) comme chez l'adulte (83), peut en fait également être une conséquence de la TVPo, en cas de diminution de la synthèse hépatique si le foie est en souffrance ou même en cas de fonction hépatique préservée. Lorsque les déficits en inhibiteurs de la coagulation sont ainsi acquis en conséquence de la TVPo, il existe souvent une baisse simultanée de ces différentes protéines, mais

aussi parfois des facteurs de la coagulation synthétisés au niveau du foie (II, VII, X), du fibrinogène, et également un allongement du Temps de Prothrombine voire des signes de CIVD.

Fischer et al (83) proposent ainsi une explication multifactorielle de ce mécanisme pouvant entrainer une réduction des protéines anticoagulantes mais aussi procoagulantes après une TVPo.

Figure 2 : Mécanisme proposé pour la réduction des concentrations en protéine pro- et anti-coagulantes chez les patients atteints de thrombose porte (Fischer et al (83))



D'un coté la réduction du flux portal pourrait entrainer une réduction de la synthèse hépatique ; des substances dans le sang portal pourraient réguler certaines fonctions hépatiques et notamment la synthèse des facteurs pro-et anticoagulants. Une étude de Mack et al (84) chez 14 enfants atteints de TVPo confirme l'importance du flux portal dans le maintien d'une coagulation normale, en observant des perturbations globales de la coagulation (TP, facteur V, VII, protéine C, protéine S) corrigées un an après la restauration du flux portal par la réalisation chirurgicale d'un pontage entre la VMS et la Veine Porte. De l'autre il pourrait y avoir clairance ou consommation, notamment par le développement des shunts porto-systémiques, ou au niveau de la rate, de l'intestin. Ainsi certains auteurs ont pu retrouver une baisse des protéines anticoagulantes après réalisation de shunts porto-systémiques chirurgicaux. D'autres ont évoqué des mécanismes de Coagulation Intra Vasculaires Disséminée, devant l'existence après TVPo de coagulopathies avec consommation (83).

Finalement la majorité des baisses observées de ces anticoagulants naturels semblent secondaires à la TVPo plutôt que d'origine génétique mais dans une minorité des cas, un véritable déficit héréditaire peut être mis en évidence. Celui ci ne peut finalement être confirmé que par l'étude de la famille du patient (chez les deux parents, ou la fratrie) à la recherche du même déficit. Des antécédents personnels de thrombose dans d'autres territoires peuvent aider à évoquer ce diagnostic. A l'avenir il est probable que la biologie moléculaire puisse directement déterminer l'origine génétique de l'affection (83).

⇒ *Afibrinogénémie*

L'afibrinogénémie congénitale est une affection très rare, transmise sur le mode autosomique récessif. Les hémorragies provoquées par des traumatismes minimes dominent la symptomatologie mais des épisodes thombo-emboliques peuvent se voir, en rapport avec des dysfonctions plaquettaires. Drai et al ont ainsi rapporté le cas d'une thrombose portale révélant une afibrinogénémie congénitale (85).

ii. *Troubles héréditaires prothrombotiques communs, associés à un risque faible de thrombose*

Si les déficits en inhibiteurs sont associés à un risque élevé de thrombose, ils restent cependant très rares. Plus récemment, ces quinze dernières années, ont été identifiés des facteurs génétiques plus communs, associés à un risque de thrombose, néanmoins beaucoup plus faible. Plusieurs études ont tenté de les incriminer comme facteurs des thromboses du Système Porte, notamment concernant les thromboses qui restaient idiopathiques, mais leurs résultats sont plutôt contradictoires même s'il est plutôt admis qu'ils puissent avoir un rôle dans la formation de ces thromboses. Enfin il est probable qu'à l'avenir certaines TPM qui restent aujourd'hui encore idiopathiques puissent être expliquées par la découverte de nouvelles variantes génétiques pouvant majorer le risque de thrombose.

⇒ *Mutation du Facteur V Leiden*

La mutation du facteur V Leiden est le facteur de risque génétique de thrombose le plus fréquent dans nos contrées. Ce facteur montre une hétérogénéité géographique dans sa répartition : la prévalence de l'état hétérozygote est de l'ordre de 5% de la population générale dans le Nord de l'Europe, les USA mais décroit du nord au sud de l'Europe avec une prévalence de 2% dans les pays hispaniques ; elle est encore plus faible chez les noirs-américains ou africains (1%) ou les asiatiques (0,5%). La fréquence des homozygotes est évaluée à 0,02% (39).

Ce polymorphisme génétique est caractérisé par une mutation ponctuelle en position 1691 (guanine substituée par adénine) du gène codant pour le facteur V, qui se transmet sur le mode autosomique dominant ; cette mutation entraine une substitution dans la protéine du facteur V en position 506 d'une arginine par une glutamine. Or cet acide aminé fait partie d'un des sites de clivage du facteur V sur lequel vient agir la protéine C activée (inhibiteur physiologique de la coagulation) pour le rendre inactif (86). Lorsque la mutation est présente la protéine C activée ne peut plus y réaliser le clivage du facteur V, une résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée est engendrée, qui peut être mise en évidence par des tests de coagulation. Le facteur V muté est alors moins sensible à la dégradation par la protéine C activée, ce qui entraine un gain de fonction du facteur V, qui serait responsable du risque accru de thrombose (39) (87). Le polymorphisme Leiden est responsable de la quasi-totalité des résistances à la protéine C activée ; certaines autres mutations plus anecdotiques affectant d'autres sites de clivage du facteur V ont été mises en évidence ; certaines RPCA sont indépendantes du facteur V et leur physiopathologie n'est pas encore clairement identifiée (39).

Les porteurs hétérozygotes ont un risque légèrement accru d'accidents thrombo-emboliques avec un risque relatif compris entre 3 et 5 (39) ; ce risque est suffisamment restreint pour que de nombreux hétérozygotes ne présentent finalement jamais de thrombose sauf si certaines conditions viennent majorer ce risque (86). La mutation semble dans le cas des TPM être un facteur favorisant même si les études restent contradictoires.

La recherche de la mutation du facteur V Leiden utilise deux méthodes complémentaires : la biologie moléculaire peut être utilisée pour obtenir une quasi-certitude quant au polymorphisme recherché ; elle a de plus l'avantage de ne pas être perturbée par les conditions du patient notamment un traitement anticoagulant. Cependant cette méthode reste moins accessible que la recherche d'une résistance à la protéine C activée, test historique, correspondant dans une majorité des cas à une mutation du facteur V Leiden. Ainsi malgré les interférences sur ce test, en lien avec les traitements ou une thrombose récente et minimisées par les techniques les plus récentes, celui-ci permet dans la plupart des cas un dépistage. La stratégie est alors complétée secondairement par la biologie moléculaire. En cas de positivité de la biologie moléculaire pour la recherche du gêne, la plupart des auteurs considèrent un deuxième prélèvement souhaitable pour confirmer le diagnostic (39).

⇒ *Mutation de la prothrombine G20210*

Le polymorphisme 20210G>A (substitution de la guanine en position 20210 par une adénine) du gène de la prothrombine est également considéré comme un facteur de risque de TPM (88).

Sa prévalence est d'environ 2% en Europe avec un gradient croissant nord-sud, beaucoup plus rare chez les africains et asiatiques. On lui attribue un risque relatif pour les thromboses veineuses chez les hétérozygotes de 2 à 3. Sa transmission est autosomique dominante (39).

Cette mutation ponctuelle du promoteur du gène codant pour la prothrombine induit une augmentation de la synthèse protéique de prothrombine (ou facteur II), anomalie souvent mise en évidence par des taux plasmatiques élevés de prothrombine dans les observations. Le risque thrombotique majoré est ainsi expliqué par cet excès de prothrombine, qui entraine ensuite une augmentation de la génération de thrombine, puissante sérine-protéase qui transforme le fibrinogène en fibrine et tient ainsi un rôle pro-coagulant (39).

Le dépistage de cette mutation passe par la biologie moléculaire, qui apporte de plus un diagnostic de quasi-certitude. En effet si le taux de prothrombine est souvent augmenté en cas d'existence de cette mutation, il peut également être perturbé dans de nombreuses autres circonstances, si bien qu'il ne peut être efficace pour le dépistage du défect génétique (88).

⇒ *Polymorphisme C677T Methyl tetrahydrofolate reductase (responsable d'hyperhomocystéinémie)*

La substitution d'une cytosine par une thymine en position 677 du gène codant pour la methylenetetrahydrofolate reductase a été identifiée dans certaines études comme facteur de risque faible de thrombose à l'état homozygote, par des mécanismes faisant intervenir une hyperhomocystéinémie. La mutation entraine une diminution de l'activité de l'enzyme MTHFR, intervenant dans le métabolisme de la méthionine comme responsable de la reméthylation de l'homocystéine (89)), qui dépend également du statut vitaminique, c'est-à-dire d'une carence relative en folates ou vitamines B6 ou B12 (89).

Toutes les observations ne vont néanmoins pas dans ce sens si bien que son rôle dans la genèse de la thrombose reste sujet à controverse. Son influence comme facteur de risque indépendant dans les TPM a de même été étudiée, retrouvant la aussi des résultats contradictoires, alors que son association à une hyperhomocystéinémie semble bien être un facteur confirmé (90).

⇒ *Discussion sur ces polymorphismes génétiques*

Peu d'études de grande échelle ont tenté d'évaluer les risques de TPM liés à ces variantes génétiques, dont la prévalence est plutôt élevée dans la population générale (5% pour le facteur V, 2 % pour la prothrombine), et elles présentent de plus des résultats assez contradictoires (91).

Concernant le facteur V Leiden, la plus grosse étude, par Janssen et al (43), comprenant l'analyse sous forme d'étude cas-contrôles de 92 TVPo de causes variées (comprenant la cirrhose, mais excluant les patients décédés) a mis en évidence un risque modérément élevé (2,7) de TVPo chez les porteurs de la mutation. L'observation rétrospective d'un échantillon restreint de 12 cas de TVM aigüe par Amitrano (90) en comparaison à un groupe contrôle est parvenue également à retrouver un rôle de facteur prédisposant du facteur V Leiden, avec un risque relatif de 6, et une prévalence à l'état hétérozygote de 25%. Des résultats équivalents voire plus significatifs ont également été rapportés chez l'enfant (92) (93).

Cependant d'autres études faisant référence comme celle de Denninger et al (37) (36 patients avec TVPo d'origine non maligne et non cirrhotique), Primignani et al (36) (65 TVPo d'origine non maligne et non cirrhotique) ou Mahmoud et al (86) (32 TVPo) ont retrouvé chez les patients atteints de TPM une prévalence équivalente à celle de la population générale et n'ont pas confirmé pas cette association. La plupart des autres études réalisées vont dans ce sens (88) (94) (95). Chez les patients cirrhotiques, les résultats sont également contradictoires : pour certains, la mutation semble plus fréquente chez les patients présentant une thrombose porte que chez les patients sans thrombose, et la mutation pourrait donc augmenter le risque de thrombose (96). Pour d'autres un risque supplémentaire lié à cette altération génétique semble être exclu chez les patients cirrhotiques (72) (73).

Pour Chamouard et al (88), la mutation G20210A de la prothrombine constituerait un facteur important de TVPo, notamment dans le cas des TVPo idiopathiques : la mutation était significativement plus fréquente dans un groupe de 10 TVPo dites idiopathiques par rapport à un groupe de 10 TVPo non idiopathiques ou un groupe de contrôle. Denninger et al (37) (36 TVPo d origine non maligne et non cirrhotique) ont retrouvé une fréquence de la mutation de 14%, supérieure à celle observée dans la population générale. De même, la grande étude de Primignani et al (36) a montré une prévalence importante de la mutation (22%) chez leurs 65 TVPo d'origine non cirrhotique et non maligne. Pour les TVM le rôle de ce facteur semble logiquement le même (retrouvé présent chez 25% de 12 TVM aigüe) (90).

Néanmoins dans la grande étude de Janssen et al de 92 TVPo (43), la prévalence de cette mutation n'était pas augmentée chez les patients atteints de TVPo par rapport aux contrôles. Chez l'enfant (92) (93) il n'a pas été retrouvé non plus de rôle de la mutation de la prothrombine. Chez les patients atteints de cirrhose, Mangia et al (43 TVPo) (72) n'ont pas noté non plus de différence concernant la prévalence de cette altération chez les patients avec ou sans TVPo, alors qu'une étude similaire par Amitrano et al (73) (23 cirrhotiques atteints de TVPo) a mis en évidence une différence significative, et une prévalence très forte à l'état hétérozygote (34%). Les résultats sont donc là aussi très contradictoires.

Dans l'étude d'Amitrano (90) de 12 TVM la mutation MTHFR à l'état homozygote était retrouvée plus fréquemment chez les patients atteints (50% contre 18%, différence significative). Le même auteur retrouvait une prévalence plus importante chez les patients cirrhotiques atteints de TVPo que chez

les patients sans thrombose. (43,5% contre 5%, différence significative) (73). Cependant toutes les autres études évaluant ce facteur n'ont retrouvé aucun rôle de ce dernier (37) (72) (96).

Ainsi au final l'implication de ces facteurs n'est clairement établie pour aucun d'entre eux, mais leur mécanisme physiopathologique, leur rôle dans les thromboses veineuses profondes, et certaines études laissent à supposer qu'ils peuvent participer à la constitution d'une TPM, en particulier pour la mutation de la prothrombine, et le facteur V Leiden. Comme dans le cas des autres MTEV, les arguments paraissent moindres pour la mutation MTHFR. Comprendre l'implication de ces facteurs génétiques est essentiel car ils conditionnent notamment les décisions prises concernant l'usage des anticoagulants.

⇒ *Autres facteurs*

Il est probable qu'une partie des TPM actuellement qualifiées d'idiopathiques puissent être expliquées dans un futur proche par la découverte de nouveaux facteurs de risque génétiques.

Ainsi récemment une variation génétique située dans le promoteur du gène codant pour l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) a été identifiée comme augmentant l'expression de ce gène et par conséquent le taux plasmatique de PAI-1, entrainant une réduction des fonctions de fibrinolyse. Cette mutation pourrait ainsi être associée à un risque accru de thrombose. Une étude (97) a retrouvé une association entre ce polymorphisme génétique et la thrombose des vaisseaux des organes internes, en particulier de la Veine Porte mais des précisions complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir le confirmer.

b) Troubles acquis

i. *Troubles acquis rares, associés avec un risque élevé de thrombose*

⇒ *Syndromes myéloprolifératifs*

Les syndromes myéloprolifératifs constituent une des causes principales de TPM. Ils sont retrouvés chez environ un tiers des patients (37) (44), et représentent ainsi la première étiologie lorsque sont exclus les cas de cirrhose ou cancers associés. Il s'agit souvent d'adultes assez jeunes, chez qui la TPM est fréquemment la manifestation inaugurale du SMP (98).

Ces SMP à Chromosome Philadelphie négatifs, c'est-à-dire la polyglobulie de Vaquez (Polycythemia Vera), la thrombocytémie essentielle, les fibroses médullaires idiopathiques et autres syndromes myéloprolifératifs non classifiés, peuvent avoir leur expression clinique classique, propre à ces différents tableaux. Ils peuvent également exister sous une forme occulte ou fruste, sans anomalie évocatrice du sang périphérique, ne révélant leur expression qu'au fur et à mesure de leur évolution. Les études suggèrent que ces SMP latents prédisposent à la formation de TPM.

Les SMP suivent une évolution progressive avec un risque accru de thrombose, et une évolution vers une myélofibrose avec métaplasie myéloïde, ou une leucémie aigüe ; la thrombose en constitue la complication la plus fréquente et également un important facteur pronostique (99). Les causes admises de ce risque thrombotique sont principalement la thrombocytose et l'augmentation de la viscosité sanguine, mais ces facteurs sont absents en cas de forme latente, si bien qu'il est supposé un rôle d'une dysfonction des plaquettes, ou de médiateurs entrainant une activation des plaquettes ou érythrocytes (100). Dans le cas des TPM le rôle d'autres conditions associées comme cofacteurs apparait également évident (42).

La surveillance de l'évolution de la maladie est basée sur plusieurs critères : surveillance clinique, hématologique, biopsies ostéomédullaires. Dans le cadre des SMP latents, l'attitude ne peut être que l'attente avec surveillance attentive de l'activation du SMP (conséquences hématologiques et cliniques). Le traitement repose sur l'utilisation de médicaments cytoréducteurs en cas d'expression clinique du SMP. L'utilisation d'anticoagulation au long cours dans le cadre du traitement d'une TPM peut être considérée mais réfléchie et adaptée à chaque patient, en l'absence d'études d'envergure permettant de valider un bénéfice pour ces patients (101).

Dans le contexte des TPM, le diagnostic de SMP est compliqué par la fréquente absence de données hématologiques antérieures. L'hémodilution, les saignements occultes et l'hypersplénisme conséquents à l'HTP peuvent aussi dissimuler des modifications hématologiques périphériques, conventionnellement utilisées comme critères diagnostiques (42). De plus l'existence d'une splénomégalie est un signe clinique aspécifique compte tenu de l'hypersplénisme lié à l'HTP (26). D'autres marqueurs biologiques (volume total de la lignée rouge, concentration sérique en érythropoïétine) plus élaborés ont été testés comme critères diagnostiques, mais ne se sont pas révélés pertinents car également souvent perturbés dans le cadre des TPM (98). Toutefois ces examens restent intéressants s'ils sont pris dans leur ensemble. Ainsi Chait et al ont constaté que l'association d'une splénomégalie marquée (>5cm) et d'un compte plaquettaire > 200 X 10^9 est un critère hautement spécifique de SMP, mais qui présente aussi une sensitivité très faible.

Dans le passé plusieurs méthodes ont été évaluées pour tenter de mettre en évidence les SMP occultes. Ainsi la Biopsie ostéo-médullaire (BOM) est considérée comme un examen de référence pour mettre en évidence un SMP latent, par la recherche de modifications morphologiques spécifiques, notamment une mégacaryopoïèse anormale, dont le principal aspect est la formation de clusters de mégacaryocytes anormaux. L'interprétation est complétée par des études cytogénétiques (98). L'analyse de la BOM (notamment la constatation histologique d'une myélofibrose) est d'une importante valeur pronostique pour le SMP, et donc pour le patient, car avec l'amélioration de la prise en charge et du pronostic des TPM, sa survie dépend alors essentiellement de ce facteur étiologique ; la biopsie peut ainsi être inscrite dans le suivi des patients porteurs d'un SMP latent. Elle a également comme avantage de pouvoir caractériser précisément le SMP. Néanmoins il s'agit d'un geste invasif, notamment pour des patients pouvant présenter une coagulopathie, ou sous traitement anticoagulant, chez qui le risque hémorragique (102) peut être majoré. En outre son interprétation est délicate, reposant sur des critères semi-quantitatifs et qualitatifs (103).

Dès lors, d'autres solutions ont été évoquées pour diagnostiquer plus facilement ces SMP latents, sans expression clinique ou biologique. Durant les années 80 et jusqu'au début de ces années 2000, l'utilisation de la culture des précurseurs des érythroblastes (EEC), qui retrouve en cas de SMP des colonies érythroblastiques endogènes spontanées, a démontré dans plusieurs études sa valeur comme indicateur de SMP latents ou occultes dans le cadre des TPM, et ainsi facilité l'approche diagnostique (42) (104). Ces colonies érythroblastiques spontanées sont capables de se développer dans un milieu pauvre en érythropoïétine (sans apport exogène) lors de la mise en culture de précurseurs médullaires (obtenus sur un prélèvement médullaire ou de sang veineux périphérique), a contrario des cellules normales. Cette propriété découlerait de la présence de clones altérés des progéniteurs érythroblastiques chez les patients atteints de SMP, capables de croissance et différenciation dans ce milieu. Plusieurs études basées sur cette méthode ont ainsi montré une incidence élevée de SMP latents chez les patients atteints de TPM. Valla et al retrouvaient ainsi une incidence de 48% de SMP parmi 33 patients atteints de TVPo sans cirrhose ni cancer, contre 21% en

se basant uniquement sur les critères cliniques et biologiques. Néanmoins cette méthode comportait plusieurs inconvénients, remettant en question la valeur de l'EEC comme unique critère diagnostique. Leur analyse était nécessairement spécialisée, disponible dans très peu de centres, et non complètement standardisée. Par ailleurs le test était négatif dans 50% des cas de Thrombocytémie Essentielle avérée (98). Enfin, il existait aussi un manque de certitude sur la signification d'une EEC positive isolée, en l'absence de confirmation histologique à la biopsie (103) (104). En effet on constatait l'existence de faux positifs chez des contrôles sains, ou des cas isolés d'érythrocytose réactionnelle ; le suivi de ces patients ne retrouvait fréquemment pas de développement de SMP à long terme.

Récemment une grande avancée a été la découverte d'une mutation ponctuelle (1849G-> 1849T entrainant substitution de Valine en position 617 par Phenylalanine : V617F) de la tyrosine kinase Janus kinase 2 (JAK2), très fortement associée à l'existence de SMP déclarés ou latents, et facilement identifiable, par recherche sur l'ADN des leucocytes du sang veineux périphérique. Cette mutation JAK2 V617F entrainerait une hématopoïèse exagérée liée à une hypersensibilité à l'érythropoïétine et une indépendance par rapport aux facteurs de croissance (probablement corrélée à l'habilité à former des EEC) (99). Ainsi cette mutation est un évènement acquis dans l'évolution du SMP, rapporté dans la littérature dans 90-95% des cas de Polyglobulies de Vaquez, et approximativement 50-60% des cas de thrombocytémie essentielle et myélofibrose idiopathique (103). Elle apparait de plus comme hautement spécifique d'un SMP. Ainsi la recherche de cette mutation s'est vue il y a peu ajoutée dans les guidelines comme critère diagnostique majeur des syndromes myéloprolifératifs (101).

La prévalence de cette mutation parmi les patients atteints de TVPo a été évaluée dans plusieurs études (99) (101) (103) (104) et montre une variabilité importante (de 17,1% à 41.3%). La validité de ce critère diagnostique dans le cadre des TVPo a été également évaluée, en le confrontant notamment à la BOM. Dans l'étude de Kiladjian et al, la recherche de la mutation JAK2 V617F était positive chez 95% des patients présentant une BOM en faveur d'un SMP, mais également chez 12% de patients avec une biopsie négative. La recherche de cette mutation dans cette même étude permettait d'augmenter la prévalence des SMP de 27.5% en considérant les seuls résultats de la biopsie, à 35% en considérant en plus la présence de JAK2 V617F. Dans l'étude de Primignagni et al, une prévalence de JAK 2 supérieure à 70% parmi les SMP confirmés par une biopsie permettait de conclure que JAK2 V617F était un marqueur moléculaire non invasif très fiable pour les maladies myéloprolifératives. Pour les auteurs, il devait être placé comme premier test dans la recherche de SMP parmi les patients atteints de TPM, et devait être utilisé également pour les patients présentant d'autres conditions favorisantes associées, telle une thrombophilie (dans l'étude de Kiladjian et al, 37% des patients atteints de SMP dans le cadre de TPM présentent également d'autres facteurs de thrombose). Pour Colaizzo et al, la recherche de JAK2 V617F s'avérait utile pour mettre en évidence les patients susceptibles de déclarer un SMP clinique. Ces derniers pouvaient nécessiter un traitement, présentaient un risque élevé de complications thrombotiques, et devaient donc bénéficier d'une surveillance particulièrement attentive à long terme.

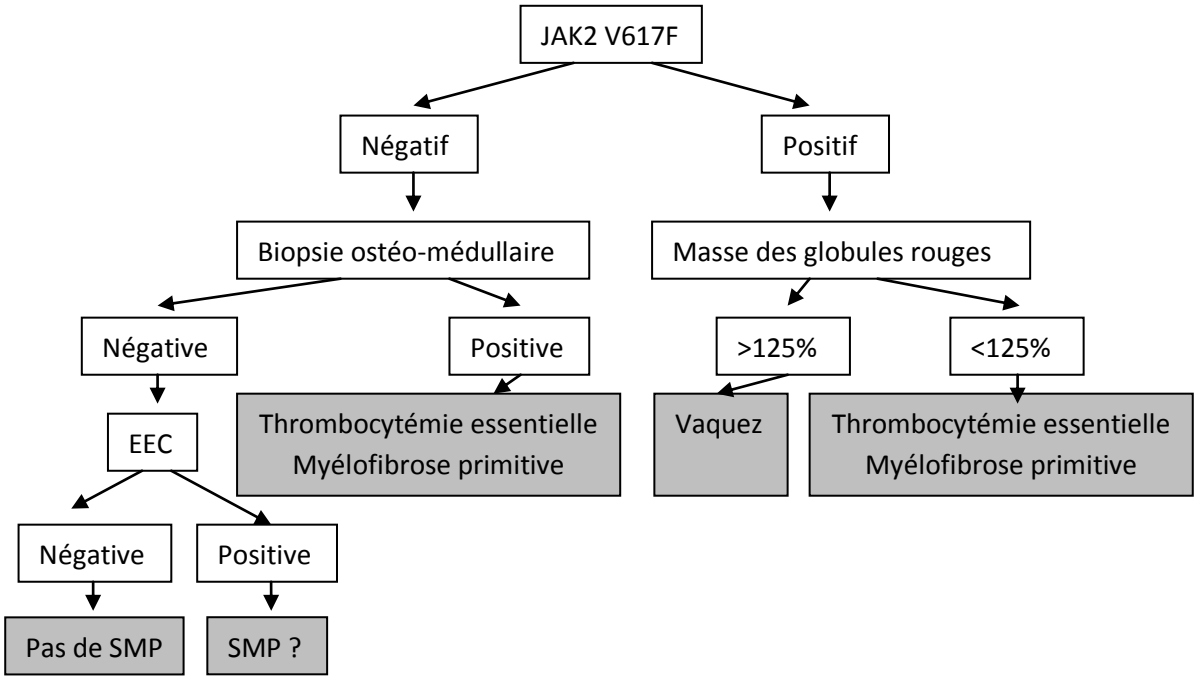
Néanmoins lorsque la mutation est absente, un SMP ne peut être exclu (en particulier une thrombocytémie essentielle ou une myélofibrose) et une BOM reste indiquée et doit être discutée en fonction du contexte clinique, notamment de la pertinence d'un éventuel traitement et des risques encourus (102). Par ailleurs la BOM reste souvent indiquée pour établir le type de SMP, et dans un but pronostique.

La présence de cette mutation pourrait avoir d'autres intérêts qui restent à être démontrés par des études adéquates. Certaines données suggèrent que parmi les patients atteints de SMP, le risque de thrombose serait plus important chez les patients présentant cette mutation (104). La présence d'une homozygotie pour la mutation pourrait avoir une importance pronostique car liée à une transformation plus fréquente en myélofibrose, des SMP plus symptomatiques, un risque plus élevé de thrombose (103). L'étude quantitative de l'allèle pourrait avoir un intérêt pour le suivi de ces SMP latents car corrélée à leur évolution et donc à leur pronostic (105).

D'autres mutations ont récemment été identifiées comme pouvant représenter d'autres marqueurs moléculaires permettant un diagnostic chez les patients ne présentant pas la mutation JAK 2 V617F : la mutation du récepteur de la thrombopoïetine MPL, les mutations de l'exon 12 de JAK 2. A l'heure actuelle leur recherche n'est pas usuelle, mais pourrait être validée dans un avenir proche (103).

Kiladjian et al (103) ont ainsi proposé un algorithme pour le diagnostic des SMP, basé sur la recherche en premier lieu de la mutation JAK2 V617F, puis de la BOM, puis éventuellement de l'EEC. La détermination de la masse totale des globules rouges peut ensuite permettre la distinction entre Polyglobulie de Vaquez et les autres SMP, même si la biopsie reste souvent utile dans un but pronostique, et permet également cette classification.

Figure 3 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic des SMP (Kiladjian et al (103))



⇒ *Syndrome des anticorps antiphospholipides*

Plusieurs cas anecdotiques (106) de TVPo associées à un syndrome des anticorps antiphospholipides ont été publiés, mais aucune étude systématique de cette cause. Dans l'étude de Denninger et al, des anticorps antiphospholipides étaient retrouvés dans 11% des cas de TVPo (37).

Les anticorps antiphospholipides peuvent être associés à la thrombose dans le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), manifestation auto-immune qui se manifeste par l'association de thromboses artérielles ou veineuses et/ou pertes fœtales à répétition et l'existence d'une

thrombocytopénie, d'un TP allongé et d'un TCA allongé, et peut être caractérisée par la mise en évidence d'anticorps antiphospholipides permanents (106).

Les anticorps antiphospholipides forment un groupe hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques, ou contre des protéines à forte affinité pour ces phospholipides. Cette hétérogénéité se traduit également par des différences dans leur pathogénicité : certains anticorps transitoires (retrouvés lors d'infections, cancers) sont sans conséquence clinique, alors que d'autres, permanents, peuvent participer au SAPL (39).

La recherche des anticorps pathogènes du SAPL comporte trois types de test : la recherche par Elisa d'anticorps anticardiolipides, la recherche par Elisa d'anticorps anti-β2GPI, des techniques de coagulation révélant l'effet inhibiteur phospholipides-dépendant des anticorps (effet caractérisé « anticoagulants circulants de type lupique » ou « lupus anticoagulants »). La recherche des types d'anticorps antiphospholipides est fondamentale car le risque thrombotique diffère selon le type d'anticorps et les différentes combinaisons, de 2 pour un anticorps anticardiolipide ou antiβ2GPI à environ 10 pour un lupus anticoagulant, ou même plus de 30 en cas de présence simultanée de ces trois types. Les méthodes de recherche de laboratoire de ces types d'anticorps ne sont pas standardisées et il n'existe pas de technique de référence (39).

Les critères biologiques de définition du SAPL comportent la mise en évidence par ces méthodes d'un lupus anticoagulant, d'anticorps anticardiolipides Ig G ou M de titre moyen ou fort (des faibles niveaux étant non spécifiques en particulier en cas d'atteinte hépatique chronique), ou d'anticorps anti-β2GPI sur deux prélèvements réalisés à au moins douze semaines d'intervalle. Ces tests doivent être réalisés au moins douze semaines et au plus cinq ans après les manifestations cliniques (39).

Les mécanismes physiopathologiques des thromboses associées au SAPL sont mal définis, et regroupent plusieurs hypothèses. Ils pourraient exercer leur effet en perturbant des mécanismes antithrombotiques physiologiques comme le complexe protéine C activée/protéine S, l'activation endothéliale de l'antithrombine ou via des processus d'activation cellulaire : activation plaquettaire, expression accrue des molécules d'adhérence par les cellules endothéliales (39) (106).

L'expression clinique principale du SAPL est la thrombose, artérielle ou veineuse, intéressant le plus souvent les gros vaisseaux ; les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sont ainsi fréquemment observées, mais d'autres sites peuvent être atteints. Les pertes fœtales en sont aussi une manifestation classique. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides est caractérisé par la survenue d'emblée et de façon multiple de thromboses au cours d'un processus aigu avec défaillance multiviscérale (106).

Le SAPL survient le plus souvent dans un contexte de lupus Erythémateux Disséminé, mais également au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Horton, du syndrome de Sjögren, mais d'autres conditions cliniques peuvent être associées, un individu sans maladie apparente pouvant en outre présenter ce syndrome. Des anticorps anticardiolipides fugaces peuvent être observés au cours de certains états infectieux (varicelle, paludisme, syphilis, VIH) ou associés à certains traitements (phenothiazines, quinidiniques), généralement sans risque thrombotique (107).

⇒ *Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne*

L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) ou Syndrome de Marchiafava-Micheli est une affection acquise rare caractérisée par une anémie hémolytique intravasculaire avec neutropénie, thrombocytopénie et hypersensibilité à l'action du complément. Il s'agit d'une affection associée aux

thromboses veineuses pouvant atteindre les vaisseaux abdominaux en particulier les veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), mais aussi parfois la Veine Porte ou ses affluents (108). Une TPM peut ainsi être le mode de révélation d'une HPN, et un syndrome de Budd-Chiari associé doit être attentivement recherché.

Le diagnostic biologique est classiquement fondé sur la sensibilité des érythrocytes à l'hémolyse, mise en évidence par les tests en milieux acidifiés (test de Ham-Dacie) et le test au sucrose. Cependant il repose aujourd'hui plus facilement sur la biologie moléculaire (déficit des antigènes CD55 et CD59 en cytométrie de flux) (26).

Il n'existe pas de traitement curatif. Les anticoagulants sont recommandés en cas de thrombose chez les patients présentant suffisamment de plaquettes pour prévenir le risque de récidive. Les traitements immunosuppresseurs sont en partie efficaces sur la pancytopénie, de même que les androgènes. Les corticoïdes réduisent l'hémolyse mais n'améliorent pas la pancytopénie. Le traitement le plus efficace est finalement la greffe de moelle osseuse réalisée en cas d'aplasie sévère (108).

⇒ *Maladie de Behcet*

La Maladie de Behçet est une maladie inflammatoire de système, d'étiologie inconnue, caractérisée par une aphtose buccale et des ulcérations génitales récidivantes, une uvéite avec hypopion, et une vascularite diffuse pouvant atteindre les systèmes artériels et veineux. Ainsi les thrombophlébites superficielles sont une des plus fréquentes manifestations vasculaires de la maladie, alors que l'atteinte des gros vaisseaux est plus rare (109).

Une étude réalisée en Turquie (109), où la prévalence de cette maladie est plus élevée a mis en évidence 6 cas de transformation cavernomateuse de la Veine Porte parmi 66 patients atteints de Maladie de Behçet avec complications vasculaires majeures soit 9.1%, et parmi 844 patients atteints de Behçet soit 0.7 %. La TVPo était alors fréquemment associée à une thrombose de la Veine Cave Inférieure ou de la Veine Hépatique, ainsi que des Veines Splénique et Mésentériques. Ainsi la TVPo est une complication relativement courante de la maladie de Behçet et doit être recherchée lorsqu'un patient développe une splénomégalie ; un syndrome de Budd Chiari associé doit être écarté notamment en cas d'hépatomégalie ainsi qu'une thrombose de la VCI en cas d'OMI.

ii. *Fréquentes situations*

⇒ *Contraception oestro-progestative, traitement hormonal substitutif*

Si la contraception ou le THS sont considérés comme des facteurs de risque importants de MTEV, aucune étude n'a évalué leur impact sur le risque de TPM. Ils sont cependant considérés comme facteurs favorisants dans ce cadre (107), et l'arrêt de ces thérapeutiques est ainsi évidemment avisé en cas de diagnostic de TPM.

⇒ *Grossesse et post partum*

La grossesse est associée à un état d'hypercoagulabilité, en lien avec l'augmentation des facteurs de la coagulation VII, VIII, IX, X et du fibrinogène, probablement sous l'influence hormonale, ou encore une augmentation de l'adhésivité plaquettaire et une réduction de l'activité fibrinolytique. Ces modifications physiologiques, associées à l'augmentation de la stase veineuse et à l'obstruction au

retour veineux entrainent une augmentation du risque de MTEV pendant la grossesse et le post-partum, de l'ordre de 5 (110).

Plusieurs cas de TPM associées à une grossesse sont rapportés dans la littérature (110). Le suivi des TPM au cours de la grossesse appelle quelques commentaires particuliers, notamment concernant les complications hémorragiques et thrombotiques, dont le risque peut être majoré. Nous y reviendrons ultérieurement (chapitre « formes cliniques »).

⇒ *Syndromes inflammatoires*

L'existence d'un syndrome inflammatoire augmente le risque de thrombose, notamment dans le cadre des MTEV. Concernant les TPM les maladies inflammatoires intestinales en représentent une cause bien identifiée, par un mécanisme local (inflammation locale, risque d'infection) mais aussi général par l'augmentation du risque thrombotique liée à l'infection.

Les autres maladies inflammatoires ont été peu étudiées dans ce cadre, si ce n'est sous la forme de rapports anecdotiques.

Ainsi Morita et al ont identifié un cas de TVPo en lien probable avec une maladie de Still (111), maladie inflammatoire systémique, comportant diverses manifestations cliniques (fièvre supérieure à 39°, arthralgies, éruption cutanée contemporaine rose saumon, douleurs pharyngées, lymphadénopathies, dysfonction hépatique, leucocytose en particulier à PNN) ,d'étiologie indéterminée, et dont le diagnostic est un diagnostic d'élimination après avoir exclu des diagnostics différentiels telles les maladies virales, inflammatoires, hématologiques. Cette maladie est également connue pour être associée à d'autres phénomènes thrombotiques.

⇒ *Cancers*

Si les cancers abdominaux peuvent constituer un facteur local influençant la formation de la thrombose, les maladies néoplasiques constituent en elles-mêmes une situation favorable à la thrombose, et donc aux TPM.

En effet comparé à la population générale, les patients avec un cancer semblent avoir un risque 5 à 6 fois plus élevé de MTEV, et davantage encore pour certains cancers (ovaires, pancréas, cerveau) (112). Par ailleurs ce risque apparait supérieur en cas de métastases. La chirurgie dans le cadre du cancer est un facteur supplémentaire présentant une incidence de 30% concernant la MTEV. La chimiothérapie, l'hormonothérapie (tamoxifène) sont également des facteurs indépendants. Ainsi certaines situations à risque telles que la chirurgie, l'hospitalisation doivent toujours inciter à une prophylaxie de la MTEV. Cette dernière est également appropriée en cas de cancer métastatique.

Le traitement de prévention secondaire des patients cancéreux ayant présenté une MTEV fait appel aux héparines de bas poids moléculaires en particulier la tinzaparine (INNOHEP) dans ce cas précis qui montrent une efficacité supérieure à la warfarine dans cette indication. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à rémission du cancer.

En cas de premier épisode de thrombose, et donc de TPM, un cancer doit donc être recherché attentivement ; en effet environ 10% des patients atteints d'un premier épisode de MTEV présenteraient un cancer sous-jacent. La recherche de ce cancer doit d'abord passer par une anamnèse et un examen clinique complets complétés par des examens sanguins de routine et une radiographie pulmonaire, l'ensemble de ces mesures permettant de détecter 50% de ces cancers. Des examens plus poussés comme un scanner thoraco-abdomino-pelvien aident à détecter

davantage (90%) de ces tumeurs occultes, mais aucune étude actuelle ne prouve que cette détection plus précoce augmente significativement la survie de ces patients (112).

⇒ *Hyperhomocystéinémie*

L'homocystéine est un acide aminé soufré absent de notre alimentation, synthétisé au cours du métabolisme de la méthionine. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant d'artériopathie et de thrombose veineuse profonde avec dans ce cas un risque relatif modéré de 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale, parfois discuté par certains auteurs. Les mécanismes impliqués sont mal connus et pourraient dépendre d'un effet toxique sur l'endothélium vasculaire ou d'interférences avec les mécanismes régulateurs (89). La prévalence dans la population générale est d'environ 5%.

Le diagnostic repose sur le dosage de l'homocystéinémie totale plasmatique, éventuellement après dose de charge en méthionine.

Plusieurs cas anecdotiques d'hyperhomocystéinémie associée à des TPM sont rapportés dans la littérature (89) ; dans leur étude de 65 TVPo, Primignani et al (36) ont retrouvé ce facteur dans 12% des cas de TVPo contre 16% des patients atteints de thrombose veineuse profonde et 7% des contrôles, et le confirment donc comme facteur favorisant les TVPo.

Les causes d'élévation de l'homocystéine sont diverses. C'est dans l'homocystinurie congénitale, maladie autosomique récessive liée à une mutation homozygote du gène codant la cystathionine β synthetase que l'on retrouve les taux les plus élevés d'homocystéine, et un tableau sévère de thromboses artérielles et veineuses, démence, malformations osseuses. Dans les autres cas il s'agit d'élévation modérée de l'homocystéine. Cette élévation peut être d'origine génétique, l'anomalie la plus commune étant la mutation C677T à l'état homozygote du gène codant la MTHFR (voir ci-avant). Elle peut être également liée à des carences d'apport vitaminique (B6, B12) ou en folates (B9), ou à des interactions médicamenteuses (méthotrexate, phenytoine, oestrogènes, theophylline) (89).

Le risque thrombotique pourrait être théoriquement réduit par une supplémentation vitaminique en folates et vitamines B6 ou B12, permettant de corriger le taux d'homocystéine dans ces cas d'élévation modérée. La durée du traitement dans ce cas n'est pas standardisée. Une attitude logique est un suivi régulier de l'homocystéinémie avec supplémentation vitaminique à la demande, bien qu'aucune étude n'ait validé cette démarche (89).

⇒ *Elévation du facteur VIII*

L'élévation du facteur VIII est un facteur connu de la MTEV, avec un risque relatif admis autour de 3. Cependant ce rôle est parfois contesté par certains auteurs et la recherche non systématiquement proposée dans les bilans de thrombophilie.

Lors d'une étude rétrospective sur 85 patients atteints de TVPo (58 TVPo primaire, 27 TVPo dans le cadre d'une cirrhose) menée en 2009 Martinelli (113) et al ont retrouvé une association indépendante entre TVPo et un taux élevé de facteur VIII avec un effet dose-dépendant, cela autant chez les patients avec TVPo primaire (Odds Ratio 10) que chez les patients présentant une TVPo dans le cadre d'une cirrhose (Odds Ratio 6), avec un risque supérieur à celui connu pour les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (risque de 5 d'après cet auteur). Les auteurs admettent toutefois que le risque de TVPo pourrait être surévalué par le fait qu'un certain nombre de dosages

du facteur VIII ont été réalisés en phase aigüe de la TVPo, et que l'élévation du facteur VIII pourrait être la conséquence de la TVPo autant que la cause, du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Par ailleurs l'étude retrouvait des taux plus élevés de facteur VIII chez les patients plus âgés, chez les patients atteints de cirrhose, les patientes sous contraception hormonale, observations déjà connues pour les patients atteints de TVP des membres inférieurs.

Les auteurs suggèrent donc d'inclure le dosage du facteur VIII au bilan de thrombophilie établi dans le cadre des TVPo, sans pour autant se prononcer sur l'attitude à avoir par rapport au traitement anticoagulant si une élévation du facteur VIII est mise en évidence.

$\Rightarrow$ *Tabac*

Le tabac reste un facteur de risque dans le cadre de la maladie thrombo-embolique. En toute logique il s'inscrit donc comme facteur pouvant favoriser les TPM, bien qu'aucune étude n'ait étudié son réel impact dans ce cadre. La détection de ce facteur est surtout importante pour la prise en charge, car un sevrage tabagique s'impose alors parmi les mesures de prévention du risque thrombotique.

$\Rightarrow$ *SIDA*

La survenue d'une TVPo au cours de l'infection à VIH semble être rare (6 cas dans la littérature) mais le risque de thrombose apparait majoré chez les patients VIH par rapport à la population générale. Le risque de TVPo semble dans ce cadre multifactoriel. L'immunodépression profonde, les infections opportunistes notamment les mycobactérioses avec localisation ganglionnaire abdominale favoriseraient leur développement, alors qu'un traitement par les inhibiteurs des protéases, les anomalies biologiques constatées au cours du VIH responsables d'hypercoagulabilité(anticorps anticardiolipides, lupus anticoagulants, taux de facteur Willebrand élevé, déficit en protéine S, C, antithrombine, anémie hémolytique auto-immune) pourraient être des facteurs facilitant la thrombose (114).

5. Résumé des étiologies et de leur prévalence

Dans ce tableau les auteurs du récent guideline de l'association américaine pour l'étude des maladies hépatiques (26) rappellent les différents facteurs de risque thrombotique et leur prévalence estimée sur la base de plusieurs grandes études de ces 20 dernières années. Cependant on note une grande disparité sur ces prévalences selon les études, ce qui limite la portée de ces résultats.

Tableau 3 : Prévalence des principaux facteurs de thrombose recherchés en routine d'après plusieurs séries de patients atteints de thromboses de la veine porte aigües ou chroniques (26)

Facteur de risque	**TVP**
SMP	30-40 %
SAPL	6-19 %
HPN	0-2 %
maladie de Behçet	0-32 %
mutation facteur V	6-32 %
mutation facteur II	14-40 %
déficit en PC	0-26 %
déficit en PS	2-30 %
déficit en AT	0-26 %
grossesse ou post partum	6-40 %
contraception orale	12%
hyperhomocystéinémie	12-22 %
mutation MTHFR	11-50 %

6. Proposition d'un bilan étiologique

Comme nous l'avons évoqué à plusieurs reprises, la constitution d'une TPM est rarement idiopathique (20% cas) et le plus souvent résultant de la combinaison de plusieurs facteurs, qui peuvent être locaux ou généraux, héréditaires ou acquis. Ainsi pour Plessier et al (29), lorsqu'une cause locale est présente, une thrombophilie est associée dans 38% cas et plusieurs facteurs mis en évidence dans 10% cas. Certains de ces facteurs nécessitent des traitements spécifiques, ou une prévention, notamment par les anticoagulants pour ce qui est des facteurs de risque thrombotique.

L'enquête étiologique réalisée doit ainsi être complète, afin de mettre en évidence l'ensemble de ces facteurs, et proposer une prise en charge adéquate. Il doit donc être recherché des facteurs locaux tels que cirrhose, cancer, foyer infectieux abdominal, notamment par l'imagerie scanographique et échographique, et par ailleurs des facteurs de risque thrombotiques, avec l'aide d'examens biologiques. L'enquête étiologique repose en premier lieu sur l'anamnèse et la clinique (notamment pour les facteurs locaux et les facteurs généraux de thrombose), puis l'imagerie (facteurs locaux), et les examens biologiques (facteurs de risque thrombotiques).

a) Interrogatoire

L'interrogatoire s'attache d'abord aux caractéristiques du patient. Chez le nouveau-né, l'enfant, un antécédent de cathétérisme abdominal ou une malformation doivent être recherchés. Chez la femme, une grossesse, un accouchement récent, une contraception ou un traitement hormonal de substitution sont évoqués. Une consommation tabagique doit être recherchée.

Des antécédents de MTEV sont recherchés et précisés (âge lors des épisodes, récurrences, localisations atypiques) ; au besoin une enquête familiale est programmée. Il est recherché parmi les antécédents l'existence d'une cirrhose associée ou pas à une insuffisance hépatique, d'un carcinome hépatocellulaire, d'une néoplasie ou désordre hématologique, d'une immunodépression, d'une maladie inflammatoire de l'intestin, d'une pancréatite chronique, de signes cliniques évoquant une maladie de Behçet. Il est porté notamment attention à l'existence préalable de symptômes tels

qu'une altération de l'état général (fièvre, anorexie, amaigrissement, asthénie), de troubles digestifs à type de diarrhée, vomissements, sang dans les selles, hémorragie digestive, ictère.

L'histoire récente de la maladie recherche une intervention chirurgicale (splénectomie, chirurgie sus méso colique, laparoscopie) ou endoscopique récente, un traumatisme abdominal, un tableau infectieux récent (fièvre, frissons), associés ou pas à des troubles digestifs (troubles du transit, vomissements, ictère, hémorragies digestive, douleur ou masse abdominale).

b) Examen clinique

L'examen clinique complet s'attache à repérer notamment des signes cliniques de cirrhose (ascite, circulation collatérale, organomégalie, ictère), cancer (masse, altération de l'état général), infection. Les signes cliniques composant la maladie de Behçet sont recherchés (aphtose, ulcérations génitales, uvéite, vascularite).

c) Imagerie. Examens complémentaires

Le bilan réalisé dans le cadre du diagnostic de la TPM (échographie abdominale, et surtout scanner) permet généralement de mettre en évidence la plupart des causes locales pouvant favoriser la thrombose : foyer infectieux abdominal, abcès hépatiques, adénopathies, masse néoplasique, cirrhose.

Une rectosigmoïdoscopie peut permettre la mise en évidence d'un cancer colique, d'une diverticulose, d'une maladie inflammatoire intestinale.

d) Bilan sanguin standard

Il peut permettre la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire associé (pyléphlébite) ou pas (maladies inflammatoires intestinales ou systémiques) à un syndrome infectieux.

Le bilan hématologique peut mettre en évidence les premiers symptômes d'un SMP (polyglobulie, thrombocytose), ou les conséquences d autres tableaux (anémie, thrombopénie).

Le bilan hépatique peut être particulièrement perturbé dans le cadre d'une cirrhose.

e) Bilan sanguin complémentaire

Il s'agit là des examens biologiques permettant de mettre en évidence des facteurs spécifiques de thrombose. Ils sont ainsi rappelés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Critères diagnostiques des facteurs de risque de TPM

Type de facteur de thrombose	Facteur de thrombose PM	Eléments diagnostiques
Facteurs héréditaires à fort risque prothrombotiques	Déficit en antithrombine	Diminution de l'antithrombine retrouvée à plusieurs reprises (lors de la constitution de la thrombose, et d'un contrôle à distance, en l'absence de facteurs pouvant perturber le dosage) associée à un taux de prothrombine normal ou une enquête familiale positive
	Déficit en protéine C	Diminution des taux de protéine C (activité anticoagulante) retrouvée à plusieurs reprises (lors de la constitution de la thrombose, et d'un contrôle à distance, en l'absence de facteurs pouvant perturber le dosage notamment d'un traitement AVK) associée à un taux de prothrombine normal ou une enquête familiale positive
	Déficit en protéine S	Diminution des taux de protéine S (activité) retrouvée à plusieurs reprises (lors de la constitution de la thrombose, et d'un contrôle à distance, en l'absence de facteurs pouvant perturber le dosage notamment d'un traitement AVK) associée à un taux de prothrombine normal ou une enquête familiale positive
Facteurs héréditaires prothrombotiques (risque modéré)	Facteur V Leiden	Augmentation de la résistance à la protéine C activée
		Si présence, complétée par biologie moléculaire pour le polymorphisme G1691A
	Mutation du gène de la Prothrombine	Biologie moléculaire pour le polymorphisme G20210A
	hyperhomocystéinémie, Polymorphisme C677T MTHFR	Augmentation des taux d'homocystéine totale plasmatique, à jeun avant la maladie, ou après dose de charge en méthionine
		Biologie moléculaire pour le polymorphisme C677T, de valeur incertaine
	Autres mutations génétiques	si bilan négatif par ailleurs : mutations JAK2 exon 12, MPL
Facteurs prothrombotiques acquis	Syndrome myéloprolifératif	Mutation V617F JAK2 dans les granulocytes 100% spécifique -
		en cas d'absence de la mutation ou d'impossibilité de rechercher cette mutation, cluster de mégacaryocyte dystrophique sur la biopsie ostéomédullaire
		OU recherche de colonies erythrocytaires endogènes dans les cultures de moelle osseuse
		hémogramme fréquemment normal, la combinaison d'une splénomégalie et d'un compte de plaquettes supérieur à 200000 éléments par mm3 est fortement évocatrice d'un SMP
		Masse totale des globules rouges, érythropoïétine également utiles au diagnostic
	Syndrome des antiphospholipides	Thrombose veineuse ou artérielle idiopathique
		Valeur modérée ou forte du taux d anticoagulant lupique ou d'anticorps anticardiolipides, anticorps anti-beta2-glycoprotéine 1, retrouvée lors de 2 dosages minimum réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle
	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	Déficit en CD55 et CD59 à la cytométrie de flux sur les cellules sanguines périphériques
		Test de Ham-Dacie ou test ou sucrose en cas d'indisponibilité de la cytométrie de flux
	Maladie de Behçet	Critères cliniques conventionnels
	SIDA	Sérologie HIV 1 et 2
Facteurs locaux	infection à CMV	Sérologie CMV (Ig M), ADN viral plasmatique par PCR, ou protéine pp65
	tuberculose	IDR
	maladie coeliaque	anticorps anti-endomysium, antigliadine et transglutaminase
	Maladies inflammatoires intestinales, diverticulose, cancer	Critères cliniques
		Rectosigmoidoscopie si critères cliniques (plus ou moins transit du grêle)
	Cirrhose, cancer digestif, foyer infectieux abdominal	Echographie abdominale
		Tomodensitométrie abdominale
		plus ou moins echoendoscopie, IRM abdominale

La mise en évidence d'un ou plusieurs de ces facteurs prothrombotiques conditionne la décision de poursuivre un traitement anticoagulant au long cours. Certains facteurs nécessitent en outre une prise en charge spécifique.

Cependant le diagnostic de certains de ces facteurs, en particulier les déficits en inhibiteurs de la coagulation et le syndrome des antiphospholipides, peut s'avérer difficile et nécessiter une enquête familiale, ou la répétition des tests à distance de la thrombose, et en l'absence d'interférences par des anticoagulants.

F. DIAGNOSTIC

1. Manifestations cliniques

Comme nous l'abordions en expliquant la physiopathologie des TPM, les manifestations cliniques dépendent de l'extension de la thrombose et donc à la fois du stade auquel celle-ci est découverte et de sa localisation initiale.

La localisation de la thrombose joue en effet un rôle majeur dans l'expression clinique. Si les veines mésentériques sont atteintes, des symptômes d'ischémie mésentérique se développent et laissent place à un tableau d'infarctus mésentérique si les arcades mésentériques sont également touchées. En revanche l'atteinte isolée récente de la Veine Porte reste souvent sans expression clinique bruyante en dehors parfois de douleurs hépatiques et peut ainsi passer inaperçue, pouvant ensuite continuer à évoluer dans le temps selon plusieurs possibilités : recanalisation, poursuite de l'extension de la thrombose dans le territoire splanchnique avec atteinte possible des veines mésentériques occasionnant ainsi des manifestations cliniques d'ischémie mésentérique, ou mise en œuvre des mécanismes compensatoires avec formation d'un cavernome, développement des anastomoses porto-caves, hypertension portale. L'expression clinique de ces thromboses dites « chroniques » est alors surtout celle de ces complications de la thrombose. Un tableau subaigu peut parfois être observé, fait de douleurs abdominales d'intensité modérée évoluant pendant plusieurs semaines ou mois, sans infarctus intestinal.

Les TPM surviennent en moyenne à l'âge de 40 ans, mais peuvent en fait être retrouvées à tout âge. Chez l'enfant la moyenne d'âge de survenue est 6 ans. Dans la grande étude de Abdu et al (7), Les TVM semblaient survenir plus fréquemment dans les 6e et 7e décades. Il n'y a pas de différence entre hommes et femmes sur l incidence de la maladie, à l'exception de la part en lien avec une cirrhose sous-jacente (1).

Pour décrire les manifestations cliniques des TPM, il est ainsi d'usage de traiter séparément les Thromboses aigües du système Porte des thromboses chroniques. En effet le pronostic de ces deux entités est différent dans la mesure où en cas de thrombose aigüe le principal risque est l'infarctus mésentérique, alors que le risque d'hémorragie digestive liée à l'HTP est pratiquement nul dans l'année qui suit le diagnostic. En cas de thrombose chronique, le risque le plus important est l'hémorragie digestive haute ; l'infarctus est possible par extension de la thrombose ou thrombose du cavernome, mais très rare. La prise en charge diffère donc également selon que l'on se situe dans un cas ou un autre. Néanmoins cette séparation reste arbitraire et il peut être difficile en pratique de classer une TPM dans un de ces deux cadres ; quelques aspects cliniques permettent néanmoins en général de les distinguer ; on retient en générale la barrière de 4 semaines quant à l'expression des symptômes, dans la mesure où le risque d'infarctus devient très faible passé ce délai (6). L'absence de cavernome et de signes cliniques, endoscopiques et radiologiques d'HTP lors de la découverte d'une TPM peut être considérée comme un argument en faveur du développement récent de cette thrombose (30).

a) Thrombose aigüe

Une thrombose aigüe se définit par la formation rapide d'un thrombus au sein du système Porte ; ce thrombus peut atteindre une portion variable de ce système : Veine Porte, Veines Mésentériques, Veine Splénique. L'extension variable de ce thrombus et son développement expliquent des présentations cliniques très hétérogènes (26).

Lors d'une thrombose récente de la Veine Porte, une douleur abdominale s'exprime volontiers (90% des cas de thrombose récente) (29) ; celle-ci irradie souvent vers le dos et peut même y prédominer ; elle peut également être diffuse ou localisée en fonction du segment intestinal le plus touché ; elle peut survenir brutalement ou s'être installée progressivement sur quelques jours voire semaines (15) (115).

La présence d'un syndrome inflammatoire est commune (80% cas), et une fièvre élevée peut être décelée (25 à 50% cas), y compris en l'absence d'infection. Un syndrome inflammatoire biologique est souvent associé (CRP élevée dans 60% cas), voir ci-après.

La présence de symptômes dyspeptiques non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie est courante (29) (31), concernant 50% des cas d après Grendell. Des troubles du transit sont possibles.

La durée des symptômes peut varier ; dans une étude de 1994, Rhee et al (18) constataient que 75% des patients étaient atteints de symptômes depuis plus de 48h avant les premiers soins.

Si le territoire mésentérique est atteint, soit initialement soit par extension de la thrombose si le diagnostic est tardif, les composantes d'une ischémie mésentérique peuvent s'exprimer avec des douleurs abdominales plus intenses, péristaltiques, et un iléus marqué notamment par une distension abdominale. Les douleurs peuvent la aussi être brutales ou s'installer progressivement sur plusieurs jours ou semaines. Le tableau clinique peut également ne jamais évoluer vers une ischémie et un infarctus et se présenter sous forme de douleurs abdominales subaigües, parfois postprandiales.

Une diarrhée non sanglante peut se déclarer. Hématémèses, rectorragies et mélénas sont rares, mais la présence occulte de sang dans les selles peut être mise en évidence chez presque 50% des patients (31).

A l'examen clinique, on peut alors constater une fièvre, généralement peu marquée (inférieure à 38,5°C). Des signes de déshydratation peuvent être présents, mais on n'observe des signes de choc qu'en cas de progression vers un infarctus mésentérique. La tension artérielle est ainsi à surveiller attentivement et une tension systolique inférieure à 90 mmHg peut être de mauvais pronostic. Une tachycardie peut être présente. Les bruits hydro-aériques sont bien perçus en général. L'abdomen est souvent distendu (signe clinique le plus fréquent, chez seulement 43% des patients), mais sans tympanisme important compte tenu de la présence de liquide dans les anses intestinales. Une sensibilité abdominale est fréquente mais il n'y a en général pas de défense sauf en cas de foyer infectieux associé, ou en cas d'évolution vers un infarctus. La perception d'une ascite est possible. Le toucher rectal peut ramener du sang sur le doigtier.

Le fort contraste entre l'intensité des douleurs et l'absence de signes péritonéaux (défense, contracture) est considéré par certains comme particulièrement évocateur d'une TVM, en diagnostic

différentiel d'une péritonite. L'impression générale peut être celle d'un patient qui apparait souffrir de douleurs plus importantes que cela pourrait être suggéré par le seul examen clinique (6) (15).

En absence d'infarctus intestinal l'ensemble de ces manifestations cliniques est réversible, soit par recanalisation, soit par développement d'un cavernome.

Lorsque l'extension de la thrombose atteint les veines mésentériques distales notamment les arcades mésentériques, un infarctus mésentérique se développe. Cette possibilité doit toujours être considérée depuis l'apparition des douleurs jusqu'à la disparition de celles-ci, car elle menace directement le pronostic du patient avec un sévère taux de mortalité, proche de 50% (116), et une morbidité importante y compris malgré un traitement adéquat par une résection intestinale.

Un infarctus intestinal peut être suspecté en cas de symptômes abdominaux plus importants comme des douleurs abdominales intenses persistant depuis plusieurs jours (5-7 j), une diarrhée sanglante, une défense ou contracture abdominale, le développement d'un épanchement péritonéal, ou l'apparition d'une acidose métabolique, d'une défaillance pulmonaire ou rénale, de signes cliniques de choc. Une exploration chirurgicale doit alors être envisagée dans les plus brefs délais. En absence de traitement une perforation intestinale, une péritonite, un choc septique puis la mort par défaillance multiviscérale peuvent ensuite survenir (26).

En cas de thrombose septique de la Veine Porte (pyléphlébite), généralement associée à un foyer infectieux abdominal, le tableau infectieux est majoré avec des pics élevés de fièvre, des frissons, une douleur hépatique au niveau du quadrant supérieur droit abdominal, un syndrome inflammatoire biologique plus marqué.

Chez les patients atteints de cirrhose, cette phase initiale de constitution de la thrombose reste bien souvent silencieuse, et ne s'exprime alors que lors du développement de complications (saignement de varices oeso-gastriques, hypersplénisme).

L'histoire naturelle de la TVPo est néanmoins mal connue, notamment de par l'intervention médicale. Si l'infarctus intestinal est de pronostic défavorable, on constate des différences importantes quant à la mortalité à ce stade aigu. La résolution spontanée de la thrombose est possible, mais la proportion de ces cas est inconnue. Enfin le pourcentage de patients atteints de thrombose aigüe développant un tableau de thrombose chronique est mal établi (30).

Ainsi ce tableau clinique n'est pas du tout spécifique des thromboses du système Porte, et peut être parfois insidieux, entrainant un certain délai diagnostique : dans certaines études des années 80 le délai moyen de diagnostic, souvent par chirurgie était de 3 à 5 jours ; les symptômes étaient présents pour 65% des patients depuis plus de 3 jours et dans 20% des cas depuis plus de 2 semaines (115). Les signes cliniques peuvent aussi être très discrets voire absents, si bien que par le passé ce stade aigu de la thrombose passait souvent inaperçu, la thrombose n'étant découverte qu'au stade de cavernome. Ce n'est que grâce à une disponibilité plus importante des méthodes d'imagerie comme l'échographie et le scanner pour les patients présentant des douleurs abdominales aspécifiques que les TPM sont dorénavant souvent reconnues à ce stade plus précoce, souvent dans un délai diagnostique plus court, permettant une prise en charge rapide. En effet dans une étude rétrospective de 141 patients atteints de TVPo, une thrombose récente était diagnostiquée dans 7% des cas avant 1990 contre 56% des cas après 1994 (115).

b) Thrombose chronique

Passée la phase initiale de constitution de la thrombose, si celle-ci est restée inconnue ou a poursuivi son développement malgré un traitement, la thrombose s'exprime alors surtout par ses complications que sont la constitution du cavernome et le développement d'une Hypertension Portale, ou encore des récurrences thrombotiques.

La découverte est alors assez souvent fortuite chez des patients dont on recherche l'étiologie d'un hypersplénisme avec thrombopénie et splénomégalie, ou de signes d'hypertension portale comme le saignement de varices oesophagiennes ou gastriques ou leur découverte lors d'un examen endoscopique.

L'hémorragie digestive liée à une rupture de ces varices oeso-gastriques autrefois présentation classique d'une thrombose chronique est aujourd'hui devenue un mode de présentation initiale des TPM moins usuel mais représente encore 30% des cas de présentation de TVPo (30), et reste la complication la plus fréquente dans l'évolution de la maladie.

D'après les études, la plupart des patients atteints de TVPo avec hypertension portale diagnostiqués avant la survenue de saignements finissent aussi par un épisode d'hématémèse dans les 4 années qui suivent. Toutefois environ 10 % de ces patients ne font pas ce 1er épisode. Le saignement est souvent sévère pouvant nécessiter de multiples transfusions sanguines (1).

Les complications biliaires du cavernome sont en revanche de plus en plus souvent retrouvées, y compris comme mode de présentation de la TPM. Elles surviennent tardivement dans l'évolution de la thrombose, en moyenne après 15 ans d'évolution (34). Des modifications de l'arbre biliaire seraient néanmoins présentes chez 80% des patients atteints de cavernome (10) d'après les études basées sur la CPRE, examen de référence, avec la cholangio-IRM, et des complications biliaires seraient présentes chez 30% de ces patients. Elles peuvent se traduire le plus souvent par une cholestase biologique modérée, mais aussi cliniquement par un ictère, une cholécystite, une pancréatite (117).

La présence d'ascite ou d'encéphalopathie hépatique est rarement rencontrée chez les patients atteints de TPM chronique ; ils surviennent en général de façon transitoire après des saignements gastro-intestinaux, une infection, chez des patients plus âgés, ou chez des patients présentant d'importants shunts spontanés, chirurgicaux, ou TIPS (30% des patients) (44). Néanmoins certains points évocateurs d'encéphalopathie hépatique subclinique sont rencontrés chez de nombreux patients (118).

D'autres symptômes dyspeptiques peuvent être présents notamment une satiété précoce, un inconfort abdominal ; on les relie souvent à une splénomégalie importante.

Une thrombose aigüe sur une veine du cavernome ou dans les territoires mésentérique, splénique peut en outre révéler également l'existence d'un cavernome jusqu' alors méconnu.

L'examen clinique peut donc dans le cadre de ces thromboses chroniques retrouver principalement des signes cliniques d'HTP, en particulier une splénomégalie qui semble quasi universelle (10). Une hépatomégalie est également fréquente. Une circulation collatérale peut être mise en évidence. Une ascite est possible. En cas de confusion un asterixis doit être recherché.

Des signes cliniques d'anémie, une hypotension peuvent être mis en évidence dans le cadre d'hémorragies digestives.

Un ictère clinique, des lésions de grattage, une douleur à la palpation de l'hypochondre droit peuvent compliquer une biliopathie portale ou une insuffisance hépatique.

La présence d'une douleur abdominale insidieuse doit par ailleurs faire évoquer une extension de la thrombose vers le territoire mésentérique ou splénique.

2. Bilan biologique

Le bilan biologique, tout comme la clinique n'est également aucunement spécifique et n'aide donc pas beaucoup le diagnostic.

Une réponse inflammatoire marquée est fréquente en cas de TPM aigüe : une hyperleucocytose semble l'élément le plus constant, présente dans environ 60% des cas selon les études. L'élévation de la CRP semble également commune (60%).

Des signes d'hémoconcentration peuvent être présents, notamment une élévation de l'hématocrite.

Une acidose métabolique, une élévation des lactates peuvent évoquer un infarctus mésentérique, mais de manière tardive (35).

La fonction hépatique est d'ordinaire préservée, notamment grâce aux mécanismes compensatoires. Néanmoins une élévation transitoire et modérée des transaminases, de la bilirubine ou des phosphatases alcalines est possible, notamment en cas d'extension de la thrombose vers les branches de la veine porte et/ou les vaisseaux porte intra-hépatique.

En cas d'atteinte chronique, les tests hépatiques sont en général normaux. Les facteurs de la coagulation peuvent être en revanche être modérément perturbés. Une biliopathie portale doit être considérée en présence d'une cholestase.

Des perturbations du bilan biologique peuvent surtout être en lien avec un facteur étiologique ou une complication de la TPM, et doivent donc être explorées par un bilan adapté : un syndrome inflammatoire marqué peut signer un foyer infectieux local, des perturbations du bilan hématologique peuvent être la conséquence d'un SMP, ou d'un hypersplénisme, des perturbations hépatiques peuvent correspondre à une biliopathie portale.

D'autres examens complémentaires sont parfois réalisés. Une paracentèse si elle est réalisée peut retrouver un liquide d'ascite typiquement séro-sanglant évoquant une ischémie mésentérique (15). Une biopsie hépatique, si indiquée, s'avère généralement normale en l'absence de pathologie hépatique. Autour des canaux porte on peut cependant retrouver des amas de réticuline plus abondants que la norme (1).

3. Examens complémentaires

L'objectif du bilan radiologique est d'être en mesure de confirmer de façon certaine le diagnostic en cas de suspicion clinique de TPM récente ou chronique, ce qui repose sur la spécificité de la méthode. Cependant, l'examen clinique étant dans la plupart des cas assez peu évocateur, il doit aussi être capable de diagnostiquer la thrombose devant un vague tableau douloureux abdominal ou des signes d'hypertension portale, voire de façon fortuite dans le cadre d'un syndrome inflammatoire ou d'une altération de l'état général, ce qui fait appel à la sensibilité de l'examen. De

plus ces examens peuvent être utiles pour donner des arguments étiologiques à la thrombose. Ils sont également importants dans le cadre pronostique pour juger de l'extension de la thrombose, du développement d'un cavernome, de complications à court terme comme un infarctus mésentérique, ou à long terme comme une splénomégalie, des varices oeso-gastriques, ou des complications biliaires. Ils peuvent ainsi permettre un suivi des patients, pouvant mettre en évidence une reperméabilisation de la thrombose ou au contraire une extension de cette dernière ou le développement d'un réseau de collatérales. Ces examens peuvent par ailleurs être utilisés dans le cadre de certains bilans notamment celui d'un carcinome hépato cellulaire, auquel peut souvent s'associer des thromboses néoplasiques du système porte.

Historiquement les premiers examens utilisés comme l'ASP puis le transit du grêle étaient d'une utilité que relative dans le diagnostic, pouvant montrer, souvent très tardivement, des signes aspécifiques d'ischémie intestinale, justifiant alors d'une prise en charge chirurgicale. L'examen de référence pour démontrer l'existence et l'extension d'une thrombose a ensuite été l'angiographie (par portographie ou artériographie de l artère mésentérique). Par la suite des examens moins invasifs ont été évalués dans le diagnostic des TPM, successivement échographie, doppler, scanner, et IRM ; l'utilisation de produits de contraste a amélioré les résultats de ces méthodes, permettant de bien visualiser le réseau veineux porte. Ces examens, étant moins invasifs, ont ainsi complètement supplanté l'angiographie et surtout permis, par une disponibilité accrue, un diagnostic plus sensible et plus précoce des thromboses, donnant la possibilité d'une réponse thérapeutique, et, grâce à cela permettant souvent d'éviter la chirurgie. Ils ont également permis une meilleure appréhension des complications de la thrombose, notamment concernant la formation du cavernome (23).

c) Examens radiologiques standard

Les examens radiologiques standard (ASP, transit du grêle) ne sont aucunement spécifiques de TPM, et sont fréquemment sans anomalie dans les premiers stades de la thrombose ; ils peuvent cependant apporter rapidement quelques éléments sur la souffrance intestinale, notamment en cas de thrombose mésentérique.

Sur l'Abdomen Sans Préparation on peut visualiser un iléus non spécifique, caractérisé par des anses intestinales dilatées avec niveaux hydro-aériques, ou des signes d'ascite. D'autres signes peuvent davantage faire évoquer une ischémie mésentérique notamment un épaississement du mur intestinal, et des irrégularités de la muqueuse. Enfin, tardivement (généralement en cas d'évolution vers un infarctus mésentérique) peuvent être retrouvés une pneumatose dans les parois intestinales ou le système porte (119).

Sur le transit du grêle, on peut objectiver une dilatation de l'intestin grêle, un épaississement irrégulier des parois intestinales, avec parfois visualisation des valvules conniventes ou des anses intestinales bien séparées, parfois des images pseudo-tumorales sous forme d'empreintes qui sont dues à des foyers hémorragiques. La zone de transition entre l'intestin sain et l'intestin en souffrance est parfois mise en évidence par un rétrécissement progressif de la lumière, une dilatation progressive de la paroi intestinale (25).

Cependant ces signes radiologiques n'existent que tardivement dans l'évolution de l'ischémie mésentérique, et ne sont pas toujours bien corrélés à la réalité anatomopathologique, comme l'ont constaté certaines anciennes publications comparant ces éléments radiologiques aux constatations peropératoires lors de la laparotomie (15).

d) Angiographie

Le diagnostic des TPM a longtemps reposé sur des procédures directes comme l'angiographie par vénographie portale au CO (par abord transhépatique ou jugulaire), ou indirectes comme l'artériographie de l artère mésentérique supérieure, qui sont les examens gold standard historiques (1).

La thrombose est habituellement caractérisée par l'absence de visualisation de la veine thrombosée (120). Une angiographie sélective mésentérique peut différencier une thrombose veineuse d'une ischémie mésentérique d'origine artérielle, peut établir un diagnostic ferme en démontrant la présence d'un thrombus dans les veines de gros calibre, ou d'un retard dans la visualisation de la veine mésentérique. D'autres défauts constatés peuvent être encore un spasme artériel ou l'opacification prolongée des arcades artérielles.

De par le caractère invasif de cet examen et l'utilisation de produit de contraste, les examens non invasifs en particulier l'échographie couplée au doppler et le scanner ont complètement supplanté ces méthodes. Toutefois cette méthode peut rester pertinente dans le diagnostic des TVM débutant dans les vaisseaux de petit calibre notamment les arcades veineuses mésentériques, qui peuvent survenir chez les patients présentant un état de thrombophilie important (35). Elle peut également être parfois combinée avec un traitement endovasculaire notamment l'infusion artérielle de thrombolytiques ou vasodilatateurs tel qu'il est proposé par certaines équipes (24) (119).

e) Echographie Abdominale

En cas de thrombose aigüe, l'échographie abdominale peut relever avec une très bonne sensibilité la présence de matériel plus ou moins échogène au sein de la lumière du vaisseau thrombosé. D'autres signes peuvent s'ajouter comme la distension des vaisseaux situés en amont, l'absence de variation du diamètre de la Veine Porte avec la respiration, associée à un diamètre de la Veine Porte supérieur à 13-15mm (121). L'apport du doppler est important, puisqu'il est capable de démontrer l'absence ou la diminution de flux au sein de la veine, qui constitue un argument de présomption mais non de certitude du diagnostic de TPM (122) ; il apporte aussi une évaluation semi-quantitative du flux dans le réseau Porte (119).

L'examen permet également le diagnostic de thrombose chronique, car il est capable de visualiser l'existence d'un cavernome, sous la forme d'un lacis veineux de collatérales tortueuses peu échogènes remplaçant la veine porte normale, non visualisable, au sein d'un hile hépatique de volume augmenté, ou encore en contigüité avec le foie ; le doppler retrouve un signal faible et turbulent avec peu de variations respiratoires. Le temps nécessaire au cavernome pour se constituer peut être très variable, et entre le stade de thrombose aigüe et celui de cavernome, l'examen peut être amené à identifier à la fois une veine porte thrombosée (visualisation du thrombus échogène) et un réseau de fines collatérales (121). Une dysmorphie hépatique peut aussi être éventuellement mise en évidence par l'examen. Cependant il n'est pas toujours aisé de faire la distinction avec certains diagnostics différentiels, notamment les atteintes biliaires ou pancréatiques.

Cet examen présente ainsi une très bonne sensibilité et une très bonne spécificité dans le diagnostic des TPM : dans la littérature on retrouve ainsi concernant les TVPo des chiffres de 89 à 93 %, et 92 à 99%, respectivement (122) (123), ce qui valide ainsi son utilisation pour inspecter le système porte dans un cadre diagnostique, ou encore en préopératoire lorsqu'une intervention est prévue au niveau hépatique. La possibilité technique de pouvoir visualiser le réseau veineux selon différents axes permet une étude assez complète de celui-ci. De plus la méthode a l'avantage de sa grande

disponibilité au sein des structures de soins, avec de surcroît un coût modéré, et ne présente aucune toxicité. Néanmoins l'examen est limité par plusieurs aspects. Premièrement il est opérateur-dépendant, et la sensibilité peut varier selon que le praticien soit bien avisé ou non de la possibilité de ce diagnostic. Ensuite il est parfois difficile de visualiser les vaisseaux, notamment mésentériques ainsi que l'absence de flux, en cas d'interposition de gaz intestinaux ou d'une importante masse adipeuse (26).

L'échographie peut parfois être également utile dans le diagnostic étiologique, pour mettre en évidence un facteur local. L'examen ne permet cependant pas de différencier facilement un thrombus par invasion néoplasique d'un thrombus bénin, en dehors de la suspicion qu'entraine la présence d'une masse à proximité (121) surtout lorsqu'elle est associée à la présence d'une extension intraluminale à l'échographie ou à un flux doppler pulsatile au doppler, qui sont davantage spécifiques d'une cause tumorale, mais difficiles à détecter (124).

Concernant les complications, elle constitue un bon examen pour visualiser les voies biliaires, mettre en évidence un épanchement péritonéal, apprécier de manière quantitative une hépatomégalie ou une splénomégalie.

L'échographie, notamment couplée au doppler, convient également parfaitement au suivi du patient, pour objectiver une reperméabilisation de la thrombose, ou encore juger le développement d'un cavernome, comme en témoigne son usage comme méthode de référence dans le suivi des patients dans de nombreuses études scientifiques (1).

L'échoendoscopie est efficace pour la détection d'une TPM, en particulier pour la mise en évidence des veines collatérales d'un cavernome peu développé, et leurs conséquences sur les voies biliaires. Elle est également plus efficace que l'échographie doppler transcutanée pour apprécier les flux dans le système porte, notamment lors d'une thrombose non occlusive, et permet d'apprécier les structures vasculaires avec une résolution supérieure (125). Elle permet par ailleurs la recherche d'une cause locale, bilio-pancréatique notamment (107). Etant donné le risque de distension des anses intestinales, elle est à réserver aux patients ne présentant pas de symptomatologie aigüe en cas de suspicion de thrombose mésentérique (35). Elle présente un risque faible de complications, similaire à celui d'une endoscopie simple. En outre elle a comme avantage d'éviter l'usage des produits de contraste, mais également d'être portable au chevet du malade, et de permettre une exploration endoscopique digestive haute dans le même temps (125).

L'échographie avec utilisation de produit de contraste a apporté dernièrement une sensibilité et une spécificité accrue à l'examen échographique (76) (126) dans la détection et surtout la caractérisation des TVPo, pouvant notamment permettre une meilleure détection des thromboses partielles et une distinction entre une TVPo d'origine maligne ou bénigne supérieure à celle de l'échographie seule, ou couplée ou doppler. Cette distinction se base notamment sur une meilleure visualisation des zones de néovascularisation, avec un signal doppler pulsatile, plus facilement mis en évidence. Elle constitue ainsi un très bon examen dans le cadre du bilan d'un hépatocarcinome, (ou d'autres tumeurs hépatiques) qui peut souvent être associé à une TVPo. Lorsque la thrombose est d'origine néoplasique cela témoigne alors d'un stade avancé, ce qui peut constituer une contre-indication, à certains traitements agressifs comme les traitements percutanés ou la chirurgie. Auparavant ce diagnostic de caractérisation de la thrombose, s'il n'était pas clairement démontré par l'échographie

ou le doppler, ou encore le scanner ou l'IRM, reposait alors fréquemment sur une biopsie du thrombus sous guidage échographique, examen invasif non dénué de risques.

f) Scanner abdominal

Dans la littérature, l'examen fait preuve d'une très bonne sensibilité, supérieure à 90 % (35) (123) et surtout d'une spécificité très élevée proche des 99% (123) dans le diagnostic des TPM. Néanmoins il a l'inconvénient de nécessiter une injection de produit de contraste, qui est néphrotoxique, et d'exposer aux rayons X ; quant à l'évaluation des fines branches du réseau mésentérique elle reste limitée par la résolution spatiale imposée par les contraintes techniques (119).

La présence constatée de matériel hyperdense au sein des veines du système porte avant l'injection de produit de contraste traduit une thrombose de constitution récente (inferieure à 10 j) (23) (127).

Après injection de produit de contraste, à la phase portale, l'absence de rehaussement du réseau veineux atteint ou la visualisation directe du thrombus sous la forme d'une hypodensité intraluminale cernée par le produit de contraste, associée à une dilatation des vaisseaux situés en amont permettent le diagnostic (127). Cet aspect d'hypodensité intraluminale cernée par le produit de contraste peut prendre l'aspect d'un rehaussement en anneau lorsque les veines sont appréciées de façon transverse, et est due à l'opacification des vasa vasorum qui constituent une première voie de secours pour le flux portal. Durant la phase artérielle on peut observer un rehaussement inhomogène du parenchyme hépatique secondaire à l'hyperartérialisation compensatrice du segment thrombosé, et à l'inverse une prise de contraste faible de ce même parenchyme hépatique lors de la phase portale.

Le scanner montre également une bonne sensibilité dans le diagnostic des collatérales porto-systémiques et du cavernome, qui se caractérisent, comme en échographie, par l'absence de visualisation de la Veine porte normale (ou des ses principaux affluents), remplacée par un réseau veineux multiple pouvant être formé de fines collatérales ou de veines de plus gros calibre pouvant être artificiellement confondues avec la Veine Porte ; ces structures vasculaires prennent le contraste lors de la phase portale de l'injection (127).

Le cavernome peut parfois être confondu avec une pancréatite s'il se développe à proximité du pancréas, ou un carcinome de la voie biliaire principale sous sa rare forme pseudo-tumorale, qui montre un lacis veineux formant une masse entourant la voie biliaire principale. En cas de thrombose chronique, les artères hépatiques sont souvent de calibre augmenté. Le foie peut être dysmorphique avec un élargissement du lobe caudal et une atrophie du lobe gauche.

Le scanner a l'avantage d'être une méthode sensible dans le diagnostic d'extension de la thrombose au sein du système porte, explorant de façon remarquable le réseau veineux mésentérique (26).

Il est également pertinent dans le diagnostic étiologique, notamment pour les causes locales : il permet la mise en évidence d'un foyer infectieux, d'une masse tumorale, d'adénopathies, de nodules ou abcès hépatiques (26). Il peut permettre en outre de différencier un thrombus bénin d'un thrombus malin, par la présence d'une néovascularisation, ou la continuité du thrombus avec une masse tumorale.

Concernant les complications, en cas de thrombose mésentérique, une ischémie mésentérique peut se manifester au scanner par l'épaississement de la paroi d'une portion intestinale, qui devient alors bien définie et hyperdense. La progression vers un infarctus mésentérique peut être suspectée

lorsque certains éléments s'ajoutent à cette description comme la prise de contraste prolongée de la muqueuse, ou la présence de gaz en intra-mural (pneumatose intestinale) ou dans la Veine porte. Le scanner informe ainsi de façon pertinente sur la souffrance digestive (35) (127).

Par ailleurs l'élargissement de veines préexistantes ou de varices peut être visualisé. Le scanner peut mettre en évidence certains autres éléments faisant partie du tableau de TPM : un épanchement péritonéal, une splénomégalie, une hépatomégalie.

Enfin, le scanner est de plus d'une grande utilité dans la réévaluation des thromboses dans le cadre du suivi des patients, pouvant facilement démontrer une reperméabilisation, l'extension d'une thrombose, ou le développement d'un cavernome.

g) Angio IRM

La sensibilité et la spécificité de l'IRM apparaissent comparables voire supérieures au scanner. Dans une étude par Kreft et al (128) la sensibilité de l'angio-IRM s'élevait ainsi à 100% et la spécificité à 98%, ce qui s'avérait supérieur (mais sans différence statistiquement significative) aux valeurs obtenues avec l'angiographie de l'artère mésentérique. Ainsi ces mêmes auteurs considèrent la procédure comme idéale pour remplacer l'angiographie comme examen de référence pour explorer l'intégrité vasculaire du système porte, notamment chez les patients présentant une HTP et candidats à une chirurgie comme la réalisation de shunts porto-systémiques ou la transplantation hépatique.

Lorsque le thrombus est de constitution assez récente (inférieure à 5 semaines), il produit en général un signal hyperintense sur les séquences T1 et T2, alors que des thrombi plus anciens s'expriment par un signal plus variable en T1 mais toujours hyperintense en T2. L'IRM est par ailleurs très sensible pour mettre en évidence des collatérales.

L'angio-IRM par injection de gadolinium permet en outre d'apprécier de façon isolée le réseau veineux portal et de distinguer un ralentissement du flux d'une thrombose vraie, ou une inversion du flux portal (128).

La méthode a l'avantage de bien visualiser les collatérales et d'apprécier leur retentissement sur les voies biliaires (129).

Si les contre-indications sont rares, l'examen reste cependant assez peu disponible en pratique courante.

h) Autres examens

La ponction de liquide d'ascite peut parfois être utile, car elle peut ramener une ascite séro-sanglante en cas de thrombose mésentérique aigüe, qui signifie une souffrance intestinale.

La laparoscopie est à éviter en raison du pneumopéritoine qui induit une augmentation de la pression intra-abdominale, et entraine une diminution des débits dans le système porte, pouvant aggraver les conséquences de la thrombose.

La gastroscopie et la rectosigmoïdoscopie sont d'utilité limitée dans le diagnostic initial, étant donné qu'il n'existe que très rarement une ischémie du duodénum ou du colon. En revanche leur utilisation est quasi-systématique que ce soit dans le bilan étiologique (recherche d'une cause locale, d'une tumeur maligne, d'une maladie inflammatoire intestinale), ou le bilan évolutif (recherche de varices oeso-gastriques, ano-rectales…).

i) Stratégie diagnostique

Les examens radiographiques de base (ASP, transit du grêle) apportent peu d'informations en dehors de signes tardifs d'infarctus intestinal. Ils ne sont donc pas nécessaires au diagnostic, mais peuvent être proposés dans le bilan, en attente d'autres examens plus précis.

Généralement, si une suspicion clinique de TPM est manifeste, l'échographie couplée au doppler est suffisante pour affirmer le diagnostic, dans la mesure où l'examinateur considère que les structures ont pu être appréciées avec une bonne qualité. Elle permet par ailleurs de faire le bilan d'autres causes de douleurs abdominales, notamment d'origine lithiasique, pancréatique ou urinaire.

Toutefois quand l'examen est techniquement difficile ou incertain, le scanner est facilement proposé en seconde ligne, ou en alternative (129). La plupart des auteurs considèrent le scanner comme supérieur en cas de suspicion de thrombose mésentérique, comme il permet de bien juger d'une ischémie mésentérique et de donner des arguments pour une prise en charge chirurgicale (119).

L'échographie couplée au doppler, ou le scanner avec une sensibilité sans doute légèrement supérieure, sont en mesure de mettre en évidence de façon fortuite une thrombose ou un cavernome. Ces examens sont réalisés dans le cadre du bilan exhaustif d'une douleur abdominale, d'une fièvre, ou d'une altération de l'état général, sans réelle suspicion de TPM ou encore d'une hypertension portale ou de manifestations d'hypersplénisme.

Concernant l'extension de la thrombose, le scanner apparait tout à fait performant, puisqu'il permet de vérifier l'intégrité des principaux vaisseaux mésentériques et de juger d'une souffrance intestinale, pouvant amener à une prise en charge chirurgicale. Il apporte par ailleurs la possibilité de visualiser des collatérales, le développement du cavernome, la formation de varices, un épanchement péritonéal, une dysmorphie hépatique ou une splénomégalie (tout comme l'échographie couplée au doppler). L'angio-IRM constitue également un apport dans ce domaine, permettant de visualiser l'ensemble du système veineux porte avec une définition supérieure. L'IRM permet par ailleurs une bonne appréciation des collatérales et de leurs conséquences sur les voies biliaires. A l'heure actuelle, l'angiographie n'est presque plus utilisée.

Le scanner, et dans une moindre mesure l'échographie permettent également de préciser le diagnostic étiologique de la thrombose, notamment en mettant en évidence une cause locale ou néoplasique. L'échographie avec injection de produit de contraste apparait comme particulièrement efficace pour caractériser le caractère bénin ou malin d'un thrombus en cas de tumeur hépatique associée, ce qui peut aussi parfois être démontré au scanner ou à l'échographie couplée au doppler. Gastroscopie et rectosigmoïdoscopie sont très souvent pratiquées à juste titre dans le bilan étiologique de la thrombose et pour juger des complications.

Malgré ces examens un doute diagnostique peut parfois cependant persister, avec notamment comme diagnostics différentiels une cirrhose, une atteinte pancréatique ou des voies biliaires.

Le tableau suivant résume les principaux examens complémentaires pratiqués dans le cadre du diagnostic et du bilan des TPM.

Tableau 5 : Examens complémentaires dans le cadre du diagnostic des TPM

Echographie doppler	Présence de matériel +/- échogène au sein du vaisseau thrombosé, dilatation des vaisseaux en amont, apport du doppler qui permet l'évaluation du flux.
	Permet la mise en évidence de collatérales, du cavernome, peut mettre en évidence une splénomégalie, un épanchement péritonéal, mais limité dans l'exploration des branches mésentériques
	peut permettre un diagnostic étiologique, un suivi de la thrombose
	dépend de l'opérateur, de la possibilité du diagnostic, de l'échogénicité du patient
	facilement disponible, faible coût
Scanner Abdominal	Bonne sensibilité pour mettre en évidence la présence de matériel au sein de la veine thrombosée, l'absence de flux est objectivée par l'absence d'opacification par le produit de contraste du réseau thrombosé.
	Avant injection de produit de contraste la présence de matériel hyperdense au sein de la veine traduit une thrombose de constitution récente
	Bonne sensibilité pour mettre en évidence les collatérales, la présence d'un cavernome, pour explorer les veines mésentériques.
	Informe de façon pertinente sur la souffrance intestinale : épaississement de la paroi intestinale qui prend davantage le contraste, présence de gaz intestinal ou dans la veine porte. Peut mettre en évidence varices, hépatomégalie, splénomégalie, épanchement péritonéal.
	Permet un diagnostic étiologique, notamment des causes locales ; utile dans la réevaluation de la thrombose
	Inconvénient : injection de produit de contraste nécessaire (problème en cas d'insiffisance rénale, d'allergie à l'iode)
IRM	Sensibilité et spécificité comparables au scanner pour mettre en évidence un thrombus. Le signal de celui-ci peut varier selon sa constitution récente ou non, en T1 et T2.
	L'injection de gadolinium permet d'apprécier le réseau veineux portal, et l'angio-IRM remplace de façon très satisfaisante une angiographie classique pour établir une cartographie du réseau porte.
	La présence de collatérales, d'un cavernome, le retentissement sur les voies biliaires sont particulièrement bien appréciés
	Il y a très peu de contre-indications à l'examen, l'examen n'est pas invasif, mais la procédure reste peu disponible en pratique courante.
ASP, transit du grêle	Un Iléus non spécifique peut être visualisé en cas d'ischémie mésentérique. Epaississement et irrégularité des muqueuses, visualisation des valvules conniventes, empreintes , présence de gaz dans les parois ou le système porte peuvent tardivement traduire un infarctus mésentérique.
Angiographie	Examen de référence pour diagnostiquer une thrombose (absence de visualisation de la veine thrombosée), étabir une cartographie du réseau porte.
	Nécessite un abord artériel et l'utilisation de produit de contraste néphrotoxique.
	Actuellement pratiquement abandonné dans cette indication classique de diagnostic compte tenu de ces inconvénients.
	Peut en revanche être pratiquée dans le même temps qu'un traitement endovasculaire.
Echoendoscopie	Efficace pour l'évaluation d'un cavernome et son retentissement
Echographie doppler avec produit de contraste	Utile dans le cadre de la distinction entre thrombus bénin et malin
Gastroscopie et rectosigmoidoscopie	très utiles dans le diagnostic initial, à la recherche de complications (ischémie mésentérique, hypertension portale), et dans le bilan étiologique

4. Diagnostic différentiel

Aucun signe clinique n'étant spécifique des TPM, les diagnostics différentiels sont nombreux, en particulier toute autre cause de douleurs abdominales, ou d'HTP.

Chez les patients présentant des symptômes postprandiaux, on peut penser à un ulcère. Les patients présentant des diarrhées importantes peuvent être confondus avec une maladie de Crohn. Une pancréatite aigüe, une appendicite, une ischémie mésentérique d'origine artérielle peuvent être suspectées devant les douleurs abdominales ou la fièvre (35).

La révélation par une hématémèse ou d'autres signes d'HTP, l'ascite, l'encéphalopathie hépatique peuvent faire évoquer une cirrhose hépatique. Les signes biliaires peuvent faire craindre une lithiase, un cholangiocarcinome, ou une cholangite sclérosante.

Un cancer abdominal peut être également proposé pour expliquer une partie de ce tableau.

Le tableau ci-dessous reprend les principaux diagnostics différentiels et les éléments en commun avec les TPM.

Tableau 6 : Principaux diagnostics différentiels des thromboses porte et mésentérique

Diagnostic différentiel	Principaux éléments en commun
Ischémie ou infarctus mésentérique d'origine artérielle	fièvre, douleur abdominale, signes à l'imagerie
Appendicite, diverticulite	fièvre, douleur abdominale, syndrome inflammatoire
Pancréatite aigue	fièvre, douleur, pancréas remanié à l'imagerie
Cirrhose	hypertension portale
Cancer du pancréas	élargissement de la tête du pancréas
Tumeur biliaire primitive	voie biliaire principale irrégulière, dilatation voies bilaires intra-hépatiques, perturbations bilan hépatique
Cholécystite aigue	fièvre, douleur abdominale, amincissement des parois de la vésicule biliaire, perturbations bilan hépatique
Exacerbation d'une maladie intestinale inflammatoire	fièvre, douleur abdominale, modifications paroi intestinale à l'imagerie, diarrhée sanglante
Cancer abdominal	douleurs abdominales, altération de l'état général
Ulcère gastrique	douleurs abdominales post-prandiales

Une TPM peut donc être confondue avec ces différents diagnostics différentiels, ce qui peut retarder le diagnostic. Les examens d'imagerie, selon leurs conditions de réalisation, l'opérateur et les limites des méthodes, peuvent souvent permettre la mise en évidence de la thrombose, mais peuvent également parfois passer à coté du diagnostic ou laisser un doute.

Enfin il faut noter que la plupart de ces diagnostics différentiels peuvent être eux-mêmes associés à une TPM, intervenant comme facteur étiologique de celle-ci (par exemple une appendicite facteur étiologique d'une thrombose porte). Il faut donc rester conscient de la possibilité d'une TPM devant la découverte de ces diagnostics, en particulier pour les médecins interprétant les examens d'imagerie.

G. COMPLICATIONS

Comme nous avons pu l'aborder dans la présentation clinique des TPM à l'état chronique, les complications dépendent directement des éléments de la pathogénèse de la TPM. On peut distinguer principalement :

- Les complications liées à l'ischémie mésentérique, conséquence directe de la thrombose
- Les complications liées aux récurrences thrombotiques
- Les complications liées au développement d'une hypertension portale
- Les complications liées au développement du cavernome

Nous avons déjà en partie abordé ces différentes complications que nous allons maintenant détailler sur certains points, notamment sur le plan thérapeutique.

1. Les complications liées à l'ischémie mésentérique

a) L'infarctus mésentérique

Nous avons déjà présenté dans notre description des éléments cliniques des TPM et les conséquences d'une ischémie mésentérique. Celles-ci peuvent s'exprimer à la phase aigüe de la thrombose, ou lors de l'extension de la thrombose, ou encore lors d'une récurrence thrombotique. Les signes de souffrance mésentérique comprennent essentiellement des douleurs abdominales, un iléus avec une distension abdominale, la possibilité de diarrhée, de fièvre. En cas de persistance de l'ischémie (obstacle thrombotique non levé et/ou mécanismes de suppléance insuffisants), un infarctus mésentérique se développe, avec majoration des douleurs, signes de déshydratation, de choc, contracture abdominale, épanchement péritonéal, défaillance pulmonaire ou rénale.

Les examens biologiques mettent alors en évidence un important syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose. Le reste de la biologie usuelle peut présenter des perturbations importantes (anémie, cholestase, cytolyse hépatique). Les Gaz du sang artériel peuvent retrouver une acidose métabolique.

L'imagerie, en particulier le scanner abdominal est utile pour mettre en évidence des signes de souffrance mésentérique : épaississement des parois intestinales, présence de gaz dans les parois intestinales ou la veine porte, épanchement péritonéal.

En l'absence de traitement une perforation intestinale, une péritonite, un choc septique puis la mort par défaillance multiviscérale constituent l'évolution naturelle de l'infarctus mésentérique (26).

Les premières mesures devant l'ischémie mésentérique visent à compenser les symptômes du patient : une hydratation est ainsi maintenue ; au besoin les vomissements du patient en cas d'ischémie mésentérique peuvent nécessiter la pose d'une sonde naso-gastrique ; des antalgiques, antispasmodiques, antiémétiques sont prescrits pour soulager les symptômes exprimés par le patient. Le traitement de la thrombose (anticoagulants) doit être immédiatement entrepris.

En présence d'un tableau de fièvre ou d'un syndrome inflammatoire biologique, les antibiotiques doivent être largement prescrits. Ils peuvent contrer certaines conséquences de l'ischémie mésentérique, et en cas de pyléphlébite ils traitent directement la cause de la thrombose. En effet certaines observations ont ainsi rapporté avec le seul usage des antibiotiques des recanalisations de la veine porte, lorsqu'il existait une pyléphlébite (45) (47).

Lorsque le suivi clinique, biologique et radiographique indique la possibilité d'un infarctus mésentérique, après si besoin stabilisation du patient en réanimation en cas de signes de choc liés à l'infarcissement intestinal, une laparotomie doit avoir lieu en urgence, dans le but de réséquer les parties nécrosées de l'intestin. Dans le même temps une thrombectomie peut parfois être réalisée.

Le risque de syndrome de l'intestin court qui est associé à une malabsorption est une complication possible à moyen terme et est directement dépendant de la longueur de la résection. Le chirurgien doit donc tenter de minimiser la longueur de celle-ci, sans prendre le risque de laisser en place des parties irréversiblement nécrosées susceptibles de provoquer un sepsis. Son travail est compliqué par une évaluation difficile en peropératoire de cette viabilité intestinale, et plusieurs procédures ont ainsi été proposées pour donner des indications au chirurgien (130), notamment l'usage de la fluorescéine. Une intervention programmée en second look s'inscrit également dans ce contexte, puisqu'elle permet, 48h après une première intervention au cours de laquelle le chirurgien a pratiqué

la résection, d'apprécier les structures intestinales en place et éventuellement de compléter le geste opératoire. Les complications postopératoires immédiates ne sont pas rares et grèvent le pronostic : sepsis, infection de la cicatrice, intubation prolongée, infection pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale. En effet même avec un geste chirurgical adéquat le taux de mortalité noté par les auteurs est proche de 50% (116) (130).Toutefois l'usage des anticoagulants en complément de la chirurgie apparait améliorer la survie des patients nécessitant une intervention chirurgicale (26) (130).

b) Sténose de l'intestin grêle

Une sténose de l intestin grêle peut compliquer à long terme une TVM. Cette sténose apparait comme la conséquence de l'ischémie initiale liée à la formation du thrombus. Généralement l'histoire de la maladie comprend 2 étapes dans sa constitution. Tout d'abord un épisode douloureux initial qui se rapporte à la formation initiale de la thrombose et s'amende spontanément ou après un traitement par anticoagulant si la thrombose est décelée. Il s'exprime ensuite des signes d'obstruction intestinale chronique (douleurs abdominales, nausées, vomissements), qui peuvent s'intensifier. Les examens d'imagerie peuvent alors mettre en évidence la sténose.

Le traitement est d'abord symptomatique, mais comprend bien souvent la résection chirurgicale de la partie sténosée (131).

2. Les récurrences thrombotiques

En particulier si les facteurs étiologiques de la TPM ne sont pas corrigés ou contrôlés, et en l'absence de traitement anticoagulant le risque d'une nouvelle thrombose est toujours présent chez ces patients ayant présenté une thrombose atypique.

Il peut s'agir d'une extension de la thrombose au sein du système porte, d'une deuxième thrombose ou d'un embole au sein du système porte, ou encore d'une récurrence thrombotique à distance dont la localisation peut être variée, qu'elle soit classique (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, embolie pulmonaire) ou atypique (thrombose des membres supérieurs, thrombose cérébrale, thrombose de la veine centrale de la rétine). La présence d'une récidive de douleurs abdominales chez un patient ayant déjà présenté une TPM doit donc éveiller l'attention sur la possibilité d'une extension de la thrombose veineuse vers les veines mésentériques, ou encore d'un infarctus splénique. De même, il faut rester attentif à la survenue de symptômes pouvant correspondre à des thromboses survenant dans d'autres territoires.

Le traitement nécessite alors souvent la reprise ou l'intensification du traitement anticoagulant dans la mesure où cela est compatible avec la clinique du patient. Le traitement est volontiers prolongé, voire maintenu au long cours, mais discuté en fonction des facteurs étiologiques retrouvés, souvent réévalués à la suite de cette récurrence thrombotique, mais aussi des autres complications présentées par le patient (notamment l'hypertension portale).

Condat et Valla ont retrouvé dans une étude de 136 patients indemnes de cirrhose et cancer présentant une TVPo une incidence de la récurrence de thrombose, en majorité sur le système porte, équivalente à près de la moitié (5,5 pour 100 patients-années) de celle des accidents hémorragiques (12,5 pour 100 patients-années). Le principal facteur de ces récurrences était alors l'existence d'un état prothrombotique (23). Dans cette étude, la mortalité par thrombose était identique à la mortalité par hémorragie digestive (118).

De même Turnes et al, en analysant les complications survenues au cours du suivi de 36 patients atteints de TVPo aigüe, ont retrouvé des récurrences thrombotiques chez 7 patients (19.4%), 1 seul patient sur 16 (6%) parmi les patients sans facteur prothrombotique retrouvé, contre 6 patients sur 20 (30%) parmi ceux présentant au moins un facteur de thrombophilie. Par ailleurs les récurrences survenaient chez 50% des patients sans anticoagulants contre 21% chez les patients sous anticoagulants. Tout cela confirmait l'importance d'un traitement anticoagulant au long cours chez les patients avec facteurs de thrombophilie, et a contrario l'usage des anticoagulants pendant une période de 6 mois seulement pour les patients sans thrombophilie (132).

Cependant dans une large étude rétrospective de 832 thromboses splanchniques, toutes étiologies confondues (dont 329 avec atteinte portale isolée, 76 VMS isolée, 62 veine splénique, 45 veines hépatiques, 320 atteintes de plusieurs segments) survenues entre 1980 et 2000, la survie sans thrombose à 10 ans était de 74%, comparable à celle observée dans le cas des thromboses des membres inférieurs. Elle n'était pas modifiée par le traitement anticoagulant, le seul facteur prédictif de récurrence étant la contraception hormonale à l'analyse multivariée, alors que l'importance de l'extension de la thrombose semblait aussi également pouvoir diminuer le taux de survie sans thrombose (133).

3. L'Hypertension Portale

a) Varices oeso-gastriques, gastropathie d'hypertension portale

La présence de l'HTP s'accompagne de l'ouverture spontanée de shunts porto-systémiques habituellement fermés ou restreints. Ainsi se forment des varices oesophagiennes et gastriques, qui se développent au cours de l'évolution chronique de la TVPo, et qui peuvent être responsables d'hématémèse.

Ces varices peuvent être détectées aussi tôt qu'un mois après une thrombose aigüe. Ainsi une endoscopie systématique à la recherche de varices doit être réalisée quelques mois après la thrombose, et répétée quelques mois plus tard si une recanalisation n'a pu être obtenue. Aucune donnée n'indique ensuite un calendrier précis si aucune varice n'est détectée après une période de 9 à 12 mois, mais l'examen endoscopique est sans doute à réitérer au bout d'une à deux années (36). L'endoscopie, en dépit de son caractère invasif, reste le seul moyen efficace pour évaluer la présence de varices oesophagiennes. Certaines études pilotes ont cependant montré que l'utilisation de la vidéo-capsule pourrait être efficace ; cette méthode pourrait éventuellement avoir un rôle à l'avenir (134).

A l'endoscopie il est d'usage de classer les varices par leur taille, en petite ou grosse varice (>5mm). Les classifications précédentes ajoutaient souvent une catégorie intermédiaire qui en pratique peut se confondre avec les grosses varices (grades I, II, III). La présence de tâches ou marques rouges doit être consignée.

Le diagnostic de varice hémorragique est établi en cas de saignement actif d'une varice, d'une cicatrice fibreuse ou d'un caillot surplombant une varice, ou de la présence de varices et aucune autre source probable de perte sanguine.

On note plusieurs différences sur l'aspect des varices chez les patients atteints de TVPo par rapport à ceux atteints de cirrhose : on ne note pas de varice sur varice, la taille des varices est moins importante, et une gastropathie hypertensive est moins fréquente (27). En revanche l'existence de

varices gastriques, mais aussi ectopiques telles que duodénales ou anorectales ou de l'arbre biliaire est plus fréquente en cas de TVPo chronique que de cirrhose (44).

En cas de thrombose portale chronique, on retrouve ainsi des varices oesophagiennes dans 90 à 95 % des cas, et des varices gastriques dans environ 30 à 40% cas (10).

b) Hématémèses

Les hématémèses étaient autrefois un classique mode de présentation d'une TVPo, mais dorénavant l'hypertension portale est aussi souvent mise en évidence lors du bilan d'une TVPo découverte de façon fortuite ou devant d'autres complications comme l'hypersplénisme. Les hématémèses restent néanmoins un mode de présentation fréquent des TVPo chroniques (30% des patients sans atteinte hépatique associée (30)).

Dans une étude de Turnes et al, sur 38 TVPo aigüe dont 27 sous traitement anticoagulant, la survie sans hémorragie à 2 ans était de 88%. Aucun épisode hémorragique n'avait eu lieu chez les patients chez qui la thrombose s'était reperméabilisée.

Concernant les TPM chroniques, l'incidence des hématémèses reste relativement importante, autour de 13/100 à 17/100 patients-années (23) (118). Cela constitue encore la principale cause de morbidité et d'hospitalisations chez les patients atteints de TPM. Le volume et la fréquence des hématémèses apparaissent d'autant plus importants que l'âge lors du premier épisode est élevé. La sévérité et la fréquence de ces épisodes hémorragiques ne semblent pas directement liées à la taille de la rate ou au degré d'HTP (33).

La taille des varices et, à un degré moindre, la présentation inaugurale par une hématémèse constitueraient des facteurs prédictifs indépendants de récurrence des saignements chez les patients atteints de TVPo chronique (118). Il est possible qu'une partie importante (10 à 20%) des patients puisse développer des shunts porto-systémiques spontanés, qui diminueraient les récurrences, sans pour autant apporter une protection totale (1).

Le traitement prophylactique par éradication et/ou béta-bloquants a montré la preuve de son efficacité sur l'incidence des saignements de varices, notamment dans une étude de 60 patients atteints de TPM chronique (135). Malgré cela 61% des patients présentaient toutefois des récidives de saignements. Aussi dans une autre étude les patients présentant des varices importantes mais bénéficiant d'un traitement prophylactique ne présentaient pas un risque de saignement supérieur à celui de patients sans varices ou avec de petites varices (30). Dans une autre étude, prenant en compte l'éradication des varices oesophagiennes, les facteurs significatifs de récurrence étaient l'extension à la veine splénique et la présence de varices du fundus gastrique. Ceci pourrait être expliqué par les changements hémodynamiques liés à l'éradication des varices : la sévérité et l incidence des varices gastriques pourrait ainsi augmenter. Ce risque de récurrence était à 23% à un an, 37 % à 5 ans. L'éradication des varices nécessitait en moyenne 5 endoscopies (136).

Concernant les conséquences du traitement anticoagulant, une étude de Condat et al dans le cadre de TVPo chroniques ne constatait qu'une incidence faible des hématémèses chez les patients sous anticoagulants, et une sévérité des épisodes hémorragiques similaire (118) avec ou sans traitement anticoagulant. Cependant dans une vaste étude récente de 832 thromboses splanchniques l'incidence des hémorragies majeures était de 6.9/100 patients-années ; les facteurs de saignement étant la présence d'un traitement par AVK et la présence de varices oesophagiennes (133). Un résultat intéressant est celui d'une étude portant sur 60 patients avec TPM chronique où 22% des

patients avec varices oesophagiennes et traitement coagulant ont récidivé contre 53.3% des patients avec varices sans traitement anticoagulant. Pour les auteurs ce résultat surprenant pourrait notamment correspondre à une surveillance par endoscopie meilleure chez les patients traités par anticoagulants, amenant un bénéfice pour le patient (135).

Concernant la mortalité liée aux épisodes hémorragiques, Janssen et al, dans une étude rétrospective incluant 124 patients atteints de TVPo sans cirrhose, et 48 patients atteints de TVPo et cirrhose ont constaté que aussi bien la présence de varices ou la survenue d'épisodes hémorragiques n'avaient aucune influence sur la survie, qui dépendait essentiellement des conditions sous-jacentes, et en particulier d'un terrain néoplasique (137). Les saignements sont en effet bien tolérés malgré leur répétition, et ne s'accompagnent pas de détérioration hépatique comme cela est le cas pour la cirrhose. Ceci est sans doute lié au fait qu'il s'agit de patients souvent plus jeunes, et sans insuffisance hépatique.

Dans une étude de Spaander en 2008 (136), sur 27 patients avec TVPo et saignements de varices chez qui il était entrepris des traitements endoscopiques parfois associés aux béta-bloquants, en prévention secondaire, la survie à 5 ans était de 100% et à 10 ans de 62%, aucun des décès constatés n'étant liés aux épisodes hémorragiques.

c) Traitement de l'hypertension portale

Malgré l'absence d'études contrôlées sur ce sujet, il parait logique que le traitement repose sur les procédures dont l'efficacité a été démontrée au cours des blocs intrahépatiques sans insuffisance hépatique (cirrhose de classe A de Child-Pugh ou schistosomiase) dans lesquels existe une hypertension portale « pure » (34) (138).

i. *Prophylaxie primaire*

La prophylaxie primaire repose essentiellement sur la surveillance endoscopique et l'éradication préventive des varices de tailles moyenne et grosse par ligature, par méthode endoscopique. Cela nécessite plusieurs endoscopies successives pour la ligature des varices, et la surveillance.

La sclérothérapie a été davantage utilisée dans le passé mais présente des inconvénients, ayant elle-même été incriminée dans la formation de thromboses porte (8) et présentant un taux de mortalité plus élevé (134) ; elle est aussi associée à des complications plus fréquentes en particulier les ulcères de l'œsophage et la sténose oesophagienne. La ligature des varices a ainsi clairement démontré sa supériorité sur la sclérothérapie chez les adultes dans la gestion des saignements de varices chez les patients atteints de cirrhose. De même elle a démontré son efficacité chez les enfants atteints de TVPo chronique, permettant une éradication plus rapide, moins de complications et moins de saignements en post intervention. A notre connaissance il n'y a cependant pas eu d'études précises chez des adultes atteints de TVPo.

De la même façon il n'y a pas eu non plus d'études évaluant à long terme la possibilité de récurrences ou la formation de varices gastriques (139).

Les béta-bloquants non spécifiques (agents bloquants béta-adrénergiques non spécifiques, comme le propanolol ou le nadolol) pourraient également être efficaces dans ce cadre, sous la dose maximale tolérée. En effet il est supposé, sur la base des résultats observés dans le cadre des varices oeso-gastriques chez les patients atteints de cirrhose, qu'ils puissent avoir un effet bénéfique sur la prévention du premier épisode de saignement. Cependant théoriquement ils seraient également

susceptibles d'entrainer une diminution du flux portal, et par conséquent pourraient augmenter le risque de progression de la thrombose et d'aggravation de l'hypertension. Toutefois aucune étude n'a pu démontrer ce risque théorique, et leur usage a toujours été associé à une prévention efficace des récurrences et à une majoration de la survie (135). Ainsi il convient sans doute d'ajuster leur prescription selon les conditions, et leur usage ne doit pas être systématique mais plutôt placé en deuxième ligne après les méthodes endoscopiques (30).

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une prophylaxie primaire dans le cas des varices gastriques ; la prévention secondaire, le traitement d'un saignement aigu répondent bien à un traitement endoscopique avec injection de colle biologique ou sclérothérapie.

ii. *Prophylaxie secondaire*

Dans le cadre de la prophylaxie secondaire, il a été prouvé que les techniques endoscopiques présentent peu de risque et sont efficaces dans la prévention des saignements (8). Quelques études rétrospectives ont retrouvé une action des béta-bloquants sur une réduction du risque d'épisodes hémorragiques et sur la survie après un premier épisode d'hématémèse (118) (135), mais pour autant il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'usage généralisé de cette thérapeutique (138).

iii. *Saignement actif*

Il n'y a pas eu d'évaluation sur la gestion d'un saignement actif de varices oeso-gastriques dans le cadre précis de l'HTP liée au TPM. Là aussi le recours aux méthodes recommandées dans le cadre de la cirrhose semble judicieux. Le traitement d'un saignement actif de varices oeso-gastriques doit s'effectuer dans une unité de soins intensifs. Les mesures initiales de remplissage, réanimation, transfusion de concentrés de globules rouges visent à maintenir une stabilité hémodynamique et un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dL. La transfusion de plasma frais congelé et de plaquettes est parfois envisagée en cas de thrombopénie ou de coagulopathie. Une intubation trachéale peut être nécessaire en cas de saignements abondants (134).

Le traitement repose ensuite principalement sur les méthodes endoscopiques. La ligature des varices, méthode de choix pour les varices oesophagiennes, et l'injection de colle biologique (cyanoacrylate) dans le cas des varices gastriques, et en alternative la sclérothérapie ont montré leur efficacité dans la gestion des hématémèses par saignement de varices (8). La pose d'une sonde de Blackmore est utilisée temporairement (24 heures maximum) en cas d'impossibilité de contrôler le saignement ou en l'attente d'une décompression portale.

Les drogues vasoactives telles que la vasopressine et la terlipressine, et en particulier la somatostatine et ses analogues sont parfois utilisées dès la survenue de l'hématémèse et sur plusieurs jours pour contrôler le saignement, en dépit de données limitées sur leur usage dans le cadre précis des TPM, en se basant sur l'analogie avec la cirrhose où ils apportent un bénéfice certain sur la gestion des épisodes hémorragiques. Cependant ces agents s'ils on l'avantage d'être actifs dans l'attente de l'endoscopie, comportent le risque théorique d'une réduction du débit mésentérique qui, hypothétiquement, pourrait favoriser l'extension ou la récidive de la thrombose et donc l'ischémie mésentérique (34). Bien que ce risque n'ait pas été confirmé par des cas concrets chez des patients présentant une TVPo établie, le développement d'une TVPo a déjà été constaté dans le cas d'utilisation de la vasopressine pour un saignement de varices. L'usage de ces thérapeutiques doit dont intervenir en deuxième ligne après les méthodes endoscopiques, selon la situation du patient.

Une antibiothérapie à visée prophylactique fait également partie du traitement d'un saignement actif. Le traitement recommandé comprend 400 mg de norfloxacine par jour pendant 7 jours. La ciprofloxacine peut également être utilisée, éventuellement en intra-veineux. La ceftriaxone serait une excellente alternative.

iv. *Shunt porto-systémique, splénectomie*

La réalisation d'un shunt porto-systémique peut s'avérer nécessaire, si le contrôle n'est pas obtenu ou si les les récurrences sont fréquentes malgré une prévention adaptée. Les résultats apparaissent très satisfaisants sur la morbidité (évènements hémorragiques), la mortalité, et la qualité de vie (140). Quand cela est possible (Veine Porte cathétérisable), la réalisation d'un TIPS (Transjugular Intrahépatic Portosystemic Shunt) a démontré son efficacité (141) mais s'avère techniquement difficile chez les patients présentant une TVPo. Quand cela est impossible ou sans succès, un shunt chirurgical doit être considéré (138) (140), puisque la procédure montre d'importants avantages sur la survie et la prévention des récidives. Un shunt sélectif, en particulier spléno-rénal doit être préféré en raison d'un risque plus faible d'encéphalopathie et d'une meilleure efficacité sur la durée de la décompression (136). Les complications sont limitées, mais ces procédures comportent néanmoins le risque de saignements peropératoires, causés par l'existence de collatérales, mais aussi d'extension de la thrombose, ou de thrombose du shunt, et nécessitent une surveillance attentive. Il est probable que la formation d'une thrombose du shunt dépende essentiellement de l'existence d'une portion suffisante de veine indemne de thrombose, permettant une anastomose satisfaisante (140).

En revanche la splénectomie seule n'est pas avisée dans le traitement de l'hypertension portale ou de l'hypersplénisme. Elle n'est pas efficace sur les symptômes de l'HTP, et de plus enlève la possibilité d'utiliser la veine splénique pour réaliser un shunt chirurgical (140). Quand la thrombose est extensive, aucune veine disponible pour un shunt classique, une dévascularisation gastro-oesophagienne ou des shunts plus complexes tels qu'une anastomose entre une large veine collatérale et une veine systémique peuvent être considérés (35).

d) Varices ectopiques

Des varices anorectales sont présentes chez 80 à 90 % des patients présentant une HTP, mais sont rarement symptomatiques par des hémorragies, qui sont cependant importantes quand elles surviennent (10). Elles peuvent également se manifester par des pertes sanguines occultes.

Les varices duodénales sont parfois également retrouvées.

e) Hypersplénisme

L'existence de manifestations d'hypersplénisme est quasi universelle chez les patients atteints de TPM, excepté en cas de thrombose partielle, n'intéressant qu'une des branches de la Veine Porte.

Le niveau de tous les éléments sanguins diminue progressivement, vers une réelle pancytopénie, au cours de l'évolution de la maladie, et un sévère hypersplénisme est dorénavant considéré comme une des principales indications à la réalisation d'un shunt porto-systémique.

Chez les patients ainsi atteints d'une thrombopénie importante, associée à des varices oeso-gastriques, se pose particulièrement la question de la sécurité de l'usage des anticoagulants, dont l'indication doit donc être bien réfléchie (27).

Une splénectomie seule n'est pas recommandée dans le cadre d'un hypersplénisme, et peut nuire à la réalisation d'un shunt chirurgical.

f) Ascite

Une ascite peut compliquer une TVPo chronique, mais survient en général de manière transitoire au décours d'une hémorragie ou d'une infection, chez des patients souvent âgés ou présentant une cirrhose. Ainsi Webb et Sherlock (46) reportaient en 1979 que 13 patients sur 97 atteints de TVPo (13,5%) présentaient une ascite. Aujourd'hui grâce au diagnostic plus précoce, la constatation d'une ascite clinique est très rare (27). En revanche il est assez fréquent que les examens d'imagerie puissent visualiser une lame d'ascite, en particulier lors de la phase aigüe de la thrombose.

Le mécanisme de sa formation n'est pas bien défini : le dysfonctionnement hépatique, la diminution de la synthèse d'albumine pourraient être en cause.

Dans l'étude de Spaander et al (142) une ascite radiologique était présente au diagnostic de TPM dans environ 25% des cas parmi 103 patients atteints de TVPo et était un facteur pronostic indépendant associé à une diminution de la survie (survie à 5 ans de 95% sans ascite et 83% avec ascite).

g) Encéphalopathie hépatique

Une encéphalopathie hépatique peut se déclarer de façon rare et tardive dans l'évolution des TPM chroniques. Les patients présentant le risque le plus important sont les patients atteints dont la fonction hépatique est diminuée, les personnes âgées, et les patients ayant bénéficié de shunts (1), en particulier au décours d'une infection ou d'une hémorragie digestive. En effet en présence d'une thrombose, les fonctions hépatiques de détoxification parviennent habituellement à être compensées par le foie, par les dérivations porte-porte et le flux artériel, mais si la fonction hépatique est atteinte, ce qui est le cas avec des pathologies comme la cirrhose, cette compensation n'est plus suffisante. Quant aux shunts porto-systémiques, ils ont l'inconvénient d'envoyer une partie du sang porte et ses toxines directement dans la circulation systémique.

Minguez et al dans une étude de 2006 (143) constataient ainsi la présence d'anomalies neuropsychologiques, reflétant une encéphalopathie hépatique à minima, chez des patients atteints de TVPo chronique. Ils constataient chez ces mêmes patients une ammoniémie augmentée après un apport oral de glutamine, a contrario de patients sains témoins, et des anomalies fonctionnelles à l'IRM cérébrale (plages œdémateuses). Pour les auteurs ces anomalies étaient directement secondaires à l'exposition à une ammoniémie, notamment en raison des shunts porto-systémiques.

L'existence d'une encéphalopathie hépatique semble être de mauvais pronostic, la mortalité étant plus importante chez ces patients (46). Dans une étude de Webb et Sherlock, 5 patients sur 11 présentant une encéphalopathie étaient décédés sur une période de suivi de 12 ans en moyenne, contre 3 sur 15 en absence d'encéphalopathie. Webb et Sherlock notaient par ailleurs des signes d'encéphalopathie à l'EEG chez 27 patients sur 76 atteints de TVPo sans cirrhose.

Aujourd'hui on dispose d'une batterie de tests visant à détecter une encéphalopathie hépatique à minima chez les patients atteints de cirrhose, basés sur des tests psychométriques ou des méthodes de mesure (9). Une encéphalopathie hépatique à minima peut détériorer la qualité de vie des patients, en contrariant leur vie quotidienne ou en conférant un risque augmenté d'accident de la route. De plus elle pourrait constituer un marqueur d'encéphalopathie hépatique clinique.

Chez les patients atteints de TVPo, une encéphalopathie hépatique à minima peut se développer notamment en cas de shunts porto-systémiques, spontanés ou chirurgicaux. Lorsque que l'on mesure le taux veineux d'ammoniémie, on constate que celui-ci est plus élevé chez les patients

présentant une encéphalopathie hépatique à minima que chez les patients qui n'en présentent pas. Les patients chez qui il existe des shunts spontanés porto-systémiques présentent également un taux supérieur.

Toutefois chez les patients atteints de TVPo, l'encéphalopathie hépatique semble évoluer beaucoup plus progressivement que chez les patients atteints de cirrhose. Ainsi dans leur étude Sharma et al constataient que chez 12 patients atteints d'encéphalopathie à minima, aucun n'avait progressé en encéphalopathie hépatique clinique en un an. En revanche la plupart (75%) continuaient de présenter une encéphalopathie hépatique à minima. Sur 20 autres patients sans encéphalopathie hépatique au début du suivi, un seul (5%) avait déclaré une encéphalopathie hépatique à minima.

En cas d'encéphalopathie hépatique à minima, à fortiori en cas d'encéphalopathie hépatique avec expression clinique il semble souhaitable de proposer un traitement pouvant diminuer l'ammoniémie, comme le lactulose.

h) Syndrome Hépato Pulmonaire

Le syndrome hépato pulmonaire est caractérisé par une hypoxémie artérielle chez des patients présentant une maladie hépatique chronique, en lien avec la dilatation des vaisseaux intrapulmonaires. Il est une des complications de la cirrhose hépatique, les données sur sa fréquence variant entre 5 et 29%. La reconnaissance du tableau est importante car ce syndrome constitue une indication à la greffe hépatique.

Certaines rares observations font état de ce syndrome chez des patients atteints uniquement de TVPo chronique, sans cirrhose (144).

4. Conséquences du développement du cavernome : Biliopathie portale

a) Description

La principale complication directe de la formation du cavernome, et de l'extension de celui-ci est le retentissement sur l'arbre biliaire. On parle concernant ces conséquences de « biliopathie portale » Parmi les multiples veines collatérales habituellement millimétriques shuntant la partie obstruée de la Veine Porte et constituant le cavernome, certaines font partie de systèmes veineux drainant l'arbre biliaire. Les veines paracholédociennes sont ainsi situées de part et d'autre de la voie biliaire, alors que le plexus veineux épicholédocien s'organise en réseau à la surface de l'arbre biliaire. Dans le cas du cavernome ces systèmes veineux sont hypertrophiés. Cela peut ainsi entrainer un effet de masse et modifier l'architecture des voies biliaires, en les comprimant de façon extrinsèque, les pressions étant plus élevées dans ces veines (>15 mm HG) que dans les voies biliaires (<10mmHg). La dilatation des veines situées en surface de l'arbre biliaire peut entrainer des défauts irréguliers des parois des voies biliaires (145). Une étude de Condat et al basée sur l'exploitation de la cholangio-IRM a permis de vérifier cette physiopathologie, constatant un phénomène d'empreinte des veines constituant le cavernome sur les voies biliaires. Par ailleurs la même étude retrouvait également chez certains patients un aspect pseudo-tumoral du cavernome, qui entretenait un effet de masse plus global sur les voies biliaires (146). Certaines descriptions chirurgicales décrivent ainsi des cas où le cavernome est constitué d'une masse fibreuse hilaire faite de multiples vaisseaux très fins. Dans ces cas, la voie biliaire principale est très difficilement individualisable au sein de ce réseau, et son abord direct présente un risque hémorragique certain sans décompression portale préalable (145).

Une autre hypothèse physiopathologique est que ces modifications de l'arbre biliaire soient des conséquences des lésions ischémiques ou inflammatoires de la paroi des voies biliaires, séquellaires

d'une extension de la thrombose au niveau capillaire ou artériolaire. La possibilité qu'une fibrose du hile hépatique ou autour du cholédoque intervienne dans ces lésions n'est pas non plus à écarter (117).

La formation de lithiases biliaires est assez fréquemment associée ; les parois de la vésicule biliaire peuvent également subir les conséquences du cavernome ; ces lithiases se forment cependant le plus souvent juste au dessus d 'une zone sténosée, la vésicule étant libre, ce qui porte attention sur le fait que les troubles liés au cavernome puissent entrainer par eux-mêmes la formation de ces lithiases (147). Aussi il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel entre des symptômes biliaires liés à une compression et ceux liés à la migration d'un calcul depuis la vésicule.

Il existe aussi un risque d'hémobilie, si une veine vient en communication avec les voies biliaires ; celle-ci peut survenir spontanément ou compliquer une procédure d'endoscopie.

Enfin en cas de progression de l'obstruction biliaire, il y a un risque à long terme d'évolution vers une cirrhose biliaire secondaire.

Les modifications morphologiques de l'arbre biliaire sont ainsi très fréquentes en cas d'HTP. 3 études prospectives regroupant au total 84 patients ont ainsi montré qu'il existait des anomalies à la cholangiographie dans 80 à 94 % des cas (117) (146) (148).

b) Expression clinique et biologique

L'expression la plus fréquente est une perturbation des éléments biologiques, qui peut aller d'une simple montée enzymatique des transaminases, à une cholestase avérée ou un ictère biologique. Dans l'étude de Khuroo une élévation des phosphatases alcalines était constatée chez 81 % des patients présentant une TVPo chronique, et 67 % concernant la bilirubine. Dans une autre étude ces perturbations étaient beaucoup plus restreintes : 52 % pour la bilirubine, 20 % seulement pour les phosphatases alcalines. Dans les 2 cas on constatait aussi quelques perturbations des ALAT et des gamma GT.

Une expression clinique est rare : Il peut alors s'agir d'un ictère aigu ou chronique, d'une cholangite, d'une cholécystite, d'une angiocholite, d'une pancréatite qui surviendraient ainsi chez un tiers des patients, au maximum (44) selon Primignani et même seulement 5% des cas selon Dilawari (149). La plupart des cas symptomatiques ayant lieu chez l'adulte, il s'agit vraisemblablement d'une maladie évoluant de façon très progressive. L'étude de la population présentant des symptômes biliaires montre qu'il s'agit souvent de patients avec une histoire de saignements de varices, chez qui il a déjà été constaté une obstruction des voies biliaires à l'imagerie, un cavernome important, et un important recul entre le diagnostic de TVPo et les symptômes (15 années en moyenne contre 4 chez les patients sans anomalie dans l'étude de Condat et al) (146).

Si l'expression clinique de la biliopathie portale apparait plutôt rare, Condat et al dans leur étude établie chez des patients atteints de TVPo chronique constataient cependant que les symptômes d'obstruction biliaire représentaient dorénavant la cause la plus fréquente d'hospitalisation, survenant chez environ ¼ des patients (146). Dans une autre étude, Orr et al retrouvaient quant à eux ,sur 50 patients, une morbidité de 8.3 % et une mortalité de 1.7% (1 décès) liées à cette condition (135).

c) Imagerie

Quand une obstruction biliaire est suspectée, une échographie avec doppler est le premier examen à pratiquer, permettant la démonstration du cavernome et de la dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Le diagnostic radiologique peut être davantage établi grâce à la cholangiographie rétrograde par voie endoscopique, méthode de référence, qui a comme avantage de pouvoir permettre un traitement endoscopique dans le même temps, mais qui reste une méthode invasive. La cholangio-IRM visualise également très bien les différents éléments de la biliopathie portale, et constitue donc un excellent examen en alternative. Les modifications radiologiques observées à la cholangiographie sont des images de sténose biliaire plus ou moins allongée, d'indentations circulaires ou longitudinales formant des irrégularités (qui diffèrent légèrement de ce que l'on peut observer lors d'une cholangite sclérosante), avec dilatation sus-jacente, ou encore de malposition, d'angulation de la voie biliaire principale (117). Plus rarement on peut voir un épaississement des parois biliaires, sans compression extrinsèque. On observe principalement ces anomalies radiologiques au niveau des voies biliaires de gros calibre, en particulier la portion moyenne et haute de la voie biliaire principale et le canal hépatique gauche. Au niveau des voies biliaires intra-hépatiques, c'est surtout une distension simple qui est visualisée, en conséquence de l'obstruction basse, mais parfois aussi des aspects comparables à ceux observés sur la voie biliaire principale, qui touchent plus souvent les voies biliaires intra-hépatiques gauches que les droites (149). Sur le plan anatomo-pathologique les biopsies hépatiques ne révèlent pas de ductopénie ou de prolifération ductulaire (a contrario de la cholangite sclérosante).

Une étude de Llop (148) et al a défini une classification des anomalies de l'arbre biliaire selon la présence d'irrégularités ou angulations de l'arbre biliaire (grade I), la présence d'indentations ou sténoses sans dilatation sus-jacente (grade II), la présence de sténoses avec dilatation sus-jacente (grade III). Seul ce dernier grade était associé à des complications symptomatiques. Dans l'étude un tiers des patients ayant présenté une thrombose porte aigüe sans reperméabilisation évoluait en un an vers une biliopathie portale de grade III. En l'absence de lésions de grade III à ce stade, les lésions biliaires évoluaient ensuite très faiblement.

L'ensemble de ces aspects peut parfois mener à tort à des diagnostics comme des tumeurs des voies biliaires ou du pancréas, une cholangite infectieuse, ou encore une cholangite sclérosante (149). Ainsi il y a quelques années, à la découverte de cette manifestation on parlait volontiers pour sa description radiologique de « signe de pseudocholangiocarcinome » (150).

d) Traitement

On dispose de peu de recul sur le traitement de ces anomalies biliaires. Celui-ci ne serait indiqué qu'en cas de conséquences cliniques de cette obstruction biliaire. Il fait appel à plusieurs stratégies.

Un traitement médical par acide ursodesoxycholique peut être suffisant pour juguler une cholestase sans conséquences cliniques.

En cas de manifestations cliniques, les traitements endobiliaires par voie percutanée ou endoscopique comportent différentes méthodes qui peuvent être couplées. Classiquement ils comportent l'insertion d'une endoprothèse, après sphinctèrectomie et extraction des lithiases, une dilatation au ballon étant une alternative (147). Ils apparaissent efficaces mais nécessitent souvent des interventions régulières comme le changement de la prothèse, et peuvent comporter un risque

de complication par hémobilie par rupture de varices intrabiliaires. Dans une étude, Dumortier et al ont ainsi démontré qu'en utilisant la mise en place d'une endoprothèse après extraction des calculs, par voie endoscopique, on réduisait de moitié le nombre de patients présentant une récurrence des symptômes.

Une autre stratégie, en cas de modifications morphologiques très importantes ou d'échec des traitements endobiliaires repose sur la décompression portale par anastomose porto-systémique, qui permet la réduction de l'HTP et donc en théorie une diminution de la compression biliaire. Cette méthode a de plus l'avantage d'être efficace sur d'autres éléments de la maladie, comme les varices oesophagiennes ou l'hypersplénisme. Néanmoins cette méthode peut s'avérer techniquement difficile, compte tenu de la mauvaise qualité des veines du réseau splanchnique. De plus il s'avère qu'elle n'est pas toujours efficace dans cette indication, les anomalies radiologiques pouvant persister, si bien que cela a renforcé chez certains auteurs la possibilité de lésions liées à une fibrose réactionnelle ou ischémique (117) (145). Elle interviendrait donc en deuxième choix, quand les traitements endoscopiques donnent des résultats insuffisants. Certains auteurs suggèrent toutefois que la décompression portale doit être la méthode de choix et passer avant les traitements endoscopiques en cas de biliopathie portale symptomatique, si une veine est disponible pour un shunt spléno-rénal. Elle pourrait en effet suffire à lever l'obstruction portale et faciliterait le traitement endoscopique si celui-ci s'avère nécessaire (151).

Enfin, si l'obstruction persiste, une hépaticojéjunostomie, c'est-à-dire une dérivation bilio-digestive, peut s'avérer nécessaire (145). Cependant cette intervention est associée à une mortalité et une morbidité importantes, en lien avec le risque hémorragique lié aux collatérales formant le cavernome qui sont à proximité des voies biliaires et du hile, qui s'ajoute également au risque d'infection. Ce risque hémorragique pourrait être diminué par un shunt porto-systémique préalable (146).

5. Autres complications

a) Retard de croissance

Un retard de croissance existe chez la moitié des enfants atteints de TVPo chronique. La diminution du flux portal hépatique, et/ou une résistance à l'hormone de croissance sont les deux hypothèses physiopathologiques avancées pour expliquer ce retard (10).

Néanmoins cette question est assez discutée, certaines études ne retrouvant pas ce retard de croissance (152).

b) Anomalies de l'hémostase

La TVPo chronique peut être associée à une diminution du temps de prothrombine ainsi qu'à des anomalies des fonctions plaquettaires (33). Ces anomalies pourraient être en lien avec une surconsommation par un mécanisme de CIVD au sein des capillaires formant le cavernome.

Il y aurait également des effets sur la synthèse hépatique, à la fois des facteurs de la coagulation, mais aussi des inhibiteurs de la coagulation (voir chapitre physiopathologie) .

H. TRAITEMENT

1. Objectifs

Le traitement des TPM a pour objectif de contrarier l'histoire naturelle de la thrombose, qui devrait suivre une extension de la thrombose vers le territoire mésentérique pouvant occasionner une ischémie voire un infarctus mésentérique, et également évoluer vers la formation de collatérales et le développement d'un cavernome, et des manifestations d'hypertension portale. Un autre objectif est aussi la prévention d'autres manifestations thrombotiques.

Le traitement des TPM comprend différents volets, qui correspondent à ces différents objectifs :

- Traitement de la thrombose et de l'obstacle thrombotique

Dans ce volet, le traitement comporte différents buts notamment selon le stade de découverte de la thrombose :

  - En cas de thrombose aigüe, éviter l'extension de la thrombose et faciliter une reperméabilisation de la veine thrombosée, permettant d'éviter les complications à court terme (ischémie ou infarctus mésentérique) ou à long terme (formation de collatérales, hypertension portale)
  - En cas de thrombose évoluant vers un cavernome portal, éviter l'extension de la thrombose (notamment vers le territoire mésentérique), une récidive, ou une récurrence de thrombose dans un autre territoire
- Traitement étiologique : le but est alors d'une part d'éviter une récurrence thrombotique mais surtout de permettre de traiter ou surveiller une maladie dont la thrombose a pu être le mode de découverte, et qui peut atteindre le pronostic du patient.
- Traitement des complications : en cas d'infarctus mésentérique le traitement doit être immédiat (chirurgie). En cas de thrombose évoluant vers un cavernome avec risque d'HTP, les complications doivent être surveillées, prévenues, ou traitées.

2. Traitement de la thrombose

a) Thrombose aigüe

Dans le cadre d'une TPM aigüe, le but essentiel du traitement est d'éviter une extension de la thrombose et, au mieux, de permettre une recanalisation de la veine obstruée avant la survenue de complications vasculaires à type d'infarctus mésentérique, et avant le développement d'une thrombose chronique sous la forme d'un cavernome, associé à une hypertension portale, qui peut être lourde de conséquences cliniques.

Les mécanismes des TPM ne semblent pas différer de ceux des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, qui sont très bien documentées depuis de nombreuses années. Or on connait bien dans ce cadre les nombreuses preuves des bénéfices qu'apportent les traitements anticoagulants. La logique voudrait donc que l'on puisse extrapoler ces données au traitement des TPM aigües. Cependant dans le cas des TPM une contrainte particulière se pose dans le fait qu'une des principales complications possibles est la survenue d'hémorragies digestives liées au développement d'une HTP, ces dernières pouvant être aggravées par le traitement anticoagulant.

Ainsi les anticoagulants à la phase aigüe se sont vus proposés aux patients atteints de TPM notamment au fur et à mesure que le diagnostic de celles-ci s'établissait de façon plus précoce, grâce aux progrès de l'imagerie. Si aucune étude contrôlée n'a pu être construite, notamment compte tenu de la faible incidence de ces thromboses, plusieurs études rétrospectives ont confirmé l'intérêt des anticoagulants. La première grande étude à mentionner l'utilité des anticoagulants dans la prise en charge a été celle de Abdu et al qui, au cours d'une revue de tous les éléments rapportés dans la littérature entre 1911 et 1984, incluant au total 372 cas, mettait en évidence une augmentation de la survie lorsque l'héparine était ajoutée au traitement chirurgical. Celle-ci permettait de réduire le nombre de récurrences thrombotiques de 30-40% à 3-5% (7).

L'étude de Condat et al (115) a ensuite pu établir dans les cas des TVPo aigüe qu'après 6 mois de traitement par anticoagulant, 50% des patients pouvaient présenter une recanalisation complète, 40% une recanalisation partielle et 10% une persistance ou une progression de la thrombose. La possibilité d'une reperméabilisation semblait dépendre de l'extension de la thrombose. Dans le même temps les recanalisations spontanées chez les patients sans traitement anticoagulant apparaissaient comme très rares (aucune recanalisation chez les patients non traités dans cette étude). Quant aux complications majeures du traitement anticoagulant elles étaient présentes chez moins de 5% des patients. Dans la même étude, l'incidence des hémorragies chez les patients avec thrombose récente (2.4/100 patients-années) était comparée à l'incidence chez les patients avec cavernome (12.5/100 patients-années) ; l'incidence des hémorragies plus faible chez les patients avec thrombose récente, pratiquement tous traités par anticoagulants, et chez qui une reperméabilisation au moins partielle était obtenue dans 90% des cas semblait indiquer un bénéfice de la reperméabilisation sur le risque hémorragique.

Récemment une étude prospective d'envergure européenne (réseau EN-Vie) portant sur plus de 100 patients a permis de constater une reperméabilisation chez 22% des patients à 3 mois et 44% des patients à 1 an (116). En analyse multivariée les seuls facteurs de risque d'absence de reperméabilisation dans cette étude étaient la présence d'un épanchement péritonéal radiologique et la présence d'une thrombose de la veine splénique. Le délai dans lequel le traitement anticoagulant était entrepris était sans conséquences. A la fin de leur suivi, 40% des patients présentaient un cavernome, 3% seulement s'étaient compliqués d'un infarctus mésentérique. Les anticoagulants apparaissaient donc au moins aussi utiles dans la prévention de l'extension de la thrombose que pour la reperméabilisation de celle-ci.

Une autre étude rétrospective parue en 2008, évaluant 38 patients avec TVPo aigüe soit isolée soit associée à une extension dans les autres veines du système porte, retrouvait une recanalisation chez 12 patients sur 27 sous anticoagulants contre aucune chez les patients sans anticoagulants. De plus il semblait y avoir une importance du délai dans lequel le traitement était entrepris par rapport à la découverte de la thrombose (132). Aucune complication majeure n'était observée.

De la même façon dans le cadre des thromboses affectant la veine mésentérique supérieure, des taux élevés de recanalisation sont rapportés chez des patients traités par anticoagulants (26). Plusieurs études montrent une amélioration de la survie chez les patients prenant un traitement anticoagulant (18). Une étude nancéienne a par ailleurs prouvé qu'une approche des TVM sans geste opératoire systématique et basée sur l'usage des anticoagulants seuls présentait un pronostic équivalent à l'approche basée sur un geste opératoire systématique associé aux anticoagulants, mais permettait d'éviter une résection intestinale et de raccourcir le séjour hospitalier (130).

Aussi s'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de preuve scientifique majeure du bénéfice des anticoagulants dans cette indication, la plupart des experts s'accordent sur leur prescription à la phase aigüe de la TPM au regard de la possibilité d'une reperméabilisation et du faible nombre de complications.

En revanche, la durée optimale de ce traitement par anticoagulants n'a pas encore été bien déterminée. En 2005 un panel d'expert recommandait ainsi un traitement minimal de 3 mois, et une poursuite du traitement à vie en cas de facteurs sous-jacents de thrombose ne pouvant être corrigés, ou d'antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'histoire familiale de thromboses veineuses profondes, recommandations reprises en 2009 dans un guideline par l'AASLD (26) (138). Cependant il apparait qu'une reperméabilisation complète peut parfois ne survenir que très tardivement après 6 mois de traitement, et la plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui plutôt vers cette durée minimale de traitement de 6 mois (26). En outre chez les patients atteints de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, l'absence de reperméabilisation complète indique un risque plus élevé de récidive de la thrombose. Par extrapolation on pourrait juger qu'il en est de même dans le cas des TPM et qu'il vaut mieux alors continuer le traitement si la persistance d'une thrombose incomplète est observée en imagerie, en particulier au niveau mésentérique (26). Dans les autres cas, la décision de poursuivre ou stopper le traitement anticoagulant doit être prise au cas par cas, en particulier quand un facteur local ayant pu occasionner la thrombose a été identifié et corrigé, ou en cas de risque de saignements augmenté comme cela peut être le cas chez les personnes âgées ou en cas de comorbidité.

Le traitement initial repose sur l'héparine, en raison de sa rapidité d'action. Les héparines de bas poids moléculaires sont généralement préférées comme elles comportent un plus faible risque de saignements et de thrombocytopénie d'origine allergique (26) ; une surveillance de l'anti-Xa entre 0.5 et 0.8 peut être préconisée. Sitôt passés les examens invasifs et le risque opératoire, l'héparine peut être substituée progressivement par les antagonistes de la vitamine K, l'INR cible étant en général compris entre 2 et 3, mais adapté au cas par cas. La surveillance du taux de prothrombine doit, comme d'usage, être particulièrement attentive, d'autant qu'il existe un risque supplémentaire d'accidents hémorragiques lié à l'hypertension portale.

La surveillance d'une résolution de la thrombose peut reposer en partie sur l'évaluation clinique. Les douleurs abdominales peuvent disparaître en une à deux semaines en l'absence de lésions intestinales majeures d'origine ischémique. Le syndrome inflammatoire décroit quant à lui un peu plus précocement. En cas de suspicion d'atteinte ischémique intestinale, une réévaluation par scanner apparait indispensable. Dès lors que la situation clinique s'améliore, sans récidive de ces symptômes, la surveillance de l'évolution de la thrombose peut reposer sur l'échographie couplée au doppler, pratiquée après 3 mois et 6 mois de suivi.

L'expérience d'autres traitements plus invasifs est également rapportée dans la littérature mais de manière plus limitée. Il n'existe aucune donnée permettant de comparer leur rapport bénéfices/risques à celui de l'anticoagulation. Leur indication reste ainsi assez mal précisée.

La thrombolyse systémique vise à dissoudre le thrombus par l'usage d'agents thrombolytiques ; son évaluation dans le cadre des TPM a démontré la possibilité d'une reperméabilisation, et d'une amélioration clinique si le traitement est entrepris dans les plus brefs délais (153). Cependant elle comporte un risque important d'hémorragie lié à la diffusion de l'agent thrombolytique à tout l'organisme, et en particulier au système cérébral, avec un risque non négligeable de décès (154).

La thrombolyse in situ évite en théorie en partie ces inconvénients, puisque les agents thrombolytiques sont directement administrés dans l'artère mésentérique supérieure ou la veine porte, par ponction transhépatique ou transjugulaire. Cependant les études retrouvent des résultats peu favorables sans supériorité démontrée par rapport au traitement anticoagulant seul, même si le traitement permet dans la plupart des cas une amélioration clinique, radiologique et évite aux patients une résection intestinale. Dans une étude de 20 patients (154), on observait une recanalisation complète dans 15% des cas, partielle dans 60% cas et absente dans 25% cas mais également des complications majeures fréquentes (60% cas dont un décès dans la même étude), un taux de mortalité élevé (155). La veine porte, atteinte par voie transhépatique ou TIPS semble la voie d'abord présentant le meilleur résultat. Un traitement anticoagulant est associé au passage des agents thrombolytiques. L'efficacité de la procédure apparait dépendante du délai de constitution de la thrombose.

Concernant la thrombectomie, il existe un consensus pour dire qu'elle ne doit pas être indiquée, sauf au décours d'une laparotomie ; la récidive de la thrombose est en effet la règle en l'absence de l'administration simultanée d'anticoagulants. Néanmoins Thomas et al considéraient dans une revue de la littérature récente s'intéressant aux TVPo post-opératoires (après chirurgie hépato-biliaire notamment) que, si elle est associée à une thrombolyse puis des anticoagulants, la thrombectomie mécanique pourrait constituer une alternative avec des résultats au moins équivalents à ceux de la thrombolyse in situ (41).

Ainsi s'il n y a cependant pas eu d'études comparatives du rapport bénéfices/risques entre ces différents traitements invasifs et le traitement anticoagulant seul, ces procédures n'apparaissent pas plus efficaces, alors qu'elles semblent augmenter le risque de complications majeures. En cas d'absence d'amélioration clinique sous anticoagulants, en prenant bien en considération les risques de la procédure notamment les risques hémorragiques, elles pourraient éventuellement constituer une solution de recours.

b) Thrombose chronique

L'objectif dans ce cas est la prévention de l'extension de la thrombose, de sa récidive, ou de la récurrence d'une thrombose dans un autre territoire.

Plusieurs éléments supportent l'usage des anticoagulants dans ce cadre, notamment le risque d'infarctus mésentérique, associé à une importante mortalité, et la fréquence relativement élevée de facteurs de risque de thrombose permanents, occasionnant un risque de récurrence d'une thrombose. Cependant cela est contrebalancé par le risque théorique accru de saignements en lien avec l'hypertension portale, conséquence de la thrombose chronique : la présence de varices oesophagiennes ou gastriques, mais aussi l'existence d'une thrombopénie liée à l'hypersplénisme pourraient favoriser une hémorragie.

Malheureusement les études randomisées contrôlées restent manquantes dans ce domaine. Condat et al ont retrouvé dans l'analyse d'une large cohorte de 136 cas atteints de TVPo chronique ou aigüe indemnes de cancer ou cirrhose que les anticoagulants diminuaient significativement le risque de thrombose (de 70%), sans augmenter le risque de saignement oeso-gastrique. L'incidence des thromboses dans cette étude (5.5/100 patients-années) était équivalente à la moitié de l'incidence des hémorragies digestives (12.5/100 patients-années). La mortalité par accident de thrombose était identique à la mortalité par hémorragie digestive et aucun décès n'a eu lieu chez des patients sous anticoagulants (118). En outre la sévérité des épisodes hémorragiques (taux d'hémoglobine à

l'admission, nombre de concentrés de globules rouges administrés, durée de l'hospitalisation) n'était pas différente selon que les patients étaient ou non sous anticoagulants, d'après les critères de l'analyse multivariée.

Récemment une autre étude rétrospective a mis en évidence une augmentation de la survie de patients atteints de TPM chronique sous warfarine, mais la plupart des patients présentaient un risque thrombotique (135). Une autre étude a retrouvé une diminution de l'incidence des saignements gastro-intestinaux sous anticoagulants (5).

Néanmoins compte tenu des données qui restent restreintes, la plupart des auteurs recommandent un traitement anticoagulant au long cours uniquement chez les patients présentant un facteur de risque thrombotique permanent ou une histoire personnelle ou familiale (au premier degré) de thrombose, et/ou une thrombose mésentérique persistante. En outre il faut vérifier l'absence ou l'éradication de contre-indications majeures notamment de varices oeso-gastriques importantes, et d'autres éléments pouvant augmenter le risque de saignement, dont une thrombopénie (26) (138). Concernant la thrombopénie, peu de données indiquant un taux de plaquette pouvant servir de seuil traduisant une augmentation du risque hémorragique sont disponibles ; pour certains auteurs on devrait considérer le taux de 50000 plaquettes/mm^3 (156), certains prenant même comme référence un taux de 30000 éléments /mm^3 (157).

Dans le reste des cas l'indication doit être étudiée au cas par cas ; des douleurs abdominales récurrentes peuvent alerter sur le risque d'extension de la thrombose et faire discuter un traitement anticoagulant. Chez les patients présentant des varices oeso-gastriques, ou ayant déjà saigné il est recommandé de ne pas initier de traitement anticoagulant avant de débuter une prophylaxie efficace des saignements de ces varices (26). Dans tous les cas un élément important est la compliance du patient au traitement et à sa surveillance, qui doit être optimisée.

Chez les patients atteints de cirrhose cette prudence par rapport aux anticoagulants se confirme d'autant plus que le risque de saignement des varices est accru. En l'absence de données fiables concernant l'usage des anticoagulants dans ce cas, la décision doit être prise au cas par cas. Il parait ainsi raisonnable de proposer des anticoagulants en cas d'atteinte mésentérique ou si un facteur thrombotique est mis en évidence en cas de cirrhose bien compensée, mais seulement dans la mesure où une prophylaxie des saignements a pu être entreprise (26). Chez les patients en attente de greffe hépatique et développant une TVPo, ce qui compromet de façon importante le pronostic de la greffe, les anticoagulants pourraient améliorer le pronostic de la greffe en permettant dans certains cas une reperméabilisation, mais là aussi, les données à ce sujet sont limitées (70).

3. Traitement étiologique

Le traitement des facteurs ayant favorisé la thrombose est évidemment crucial dans la prise en charge de la TPM et surtout la prévention de sa récidive ou de la survenue d'une thrombose dans un autre territoire.

Le bilan étiologique, que nous avons précédemment détaillé est donc d'une importance capitale.

Certains facteurs peuvent ainsi être corrigés notamment le traitement d'un foyer infectieux local (à fortiori d'une pyléphlébite), d'un cancer, certains facteurs thrombotiques, ou des facteurs généraux comme une contraception hormonale, une intoxication tabagique qui doivent être arrêtés. Certains facteurs peuvent être contrôlés par exemple un syndrome myéloprolifératif, un SAPL, mettant alors

en exergue la nécessité d'une surveillance attentive de ces maladies, qui peuvent modifier le pronostic du patient.

4. Traitement des complications

L'existence d'une ischémie mésentérique nécessite un traitement symptomatique, une réhydratation et surtout une surveillance attentive à la recherche de premiers signes d'infarctus mésentérique. L'évolution vers un infarctus mésentérique impose une prise en charge chirurgicale (résection intestinale) dans les plus brefs délais.

En cas de persistance de la thrombose, avec développement d'un cavernome et d'une HTP ou de la découverte de la thrombose au stade chronique, les complications possibles (varices oeso-gastriques avec plus ou moins hématémèse, varices ectopiques, hypersplénisme, ascite, encéphalopathie hépatique, biliopathie portale, récurrences thrombotiques, conséquences de l'ischémie mésentérique) doivent être surveillées, prévenues ou traitées, selon les recommandations que nous avons évoquées précédemment, afin qu'elles influencent le moins possible le pronostic de la maladie.

Ces complications sont à prendre en considération dans le choix de la prescription ou du maintien du traitement anticoagulant, en particulier en ce qui concerne les complications liées à l'HTP (varices oesophagiennes, hypersplénisme) et les récurrences thrombotiques.

I. EVOLUTION

La surveillance initiale est avant tout clinique, basée sur la diminution puis la disparition des symptômes exprimés au diagnostic, en particulier les douleurs abdominales et la fièvre. Le syndrome inflammatoire biologique doit également s'améliorer progressivement.

La surveillance à distance comporte d'une part la réévaluation de la thrombose par l'imagerie, et d'autre part la recherche des complications en particulier l'hypertension portale.

Les examens d'imagerie (scanner ou échographie doppler abdominale) sont ainsi répétés pour mettre en évidence une reperméabilisation de la thrombose ou au contraire une extension de celle-ci, ainsi que certaines complications : mise en évidence d'un cavernome, d'une biliopathie portale, d'une ascite, de signes de souffrance mésentérique. Aucune étude ne donne un planning précis concernant ce suivi, qui reste à adapter à chaque patient, mais on peut considérer certaines dates comme des points-clefs pour faire le point sur la pathologie : à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois, à 1 an, 2 ans puis tous les 2 ans par exemple.

La recherche des complications, en plus de l'imagerie, est basée essentiellement sur la pratique d'endoscopies digestives hautes pour mettre en évidence des signes d'hypertension portale. On peut considérer qu'un premier examen doit être réalisé dans les 3 premiers mois, puis régulièrement, selon la présence ou le développement d'un cavernome.

J. PRONOSTIC

Le pronostic des TPM reste relativement bon et a pu s'améliorer ces dernières années, en particulier grâce à une prise en charge plus précoce et au traitement anticoagulant.

Concernant les TPM aigües, dans l'étude prospective européenne comprenant plus de 100 patients indemnes de cancer ou cirrhose, 1.8% des malades (2 patients) ont présenté au cours du suivi un

infarctus intestinal nécessitant une résection, et sont restés sans séquelle et en vie à la fin de l'étude. 2 patients (1.8%) sont décédés, mais sans lien direct avec la thrombose (une néoplasie tardive, un sepsis). 8% des patients ont présenté des hémorragies digestives, dont seulement 2% sévères. 40% des malades ont développé un cavernome à la fin de l'étude (116).

Chez les patients présentant une thrombose chronique avec cavernome, la morbidité est essentiellement liée aux saignements de varices, aux récurrences thrombotiques, aux conséquences biliaires et aux manifestations d'hypersplénisme. Nous avons déjà évoqué ces complications et leur fréquence dans le chapitre « complications ».

La mortalité concernant les TPM est faible, autour de 5% à 10% à 5 ans si on excepte les TPM en lien avec un cancer ou une cirrhose, autour de 30 à 40% cependant toutes causes confondues. La cause des décès ne serait liée à la thrombose que dans la moitié des cas. La mortalité semble principalement influencée par l'âge, l'étiologie de la thrombose ou le terrain (en particulier cancer et cirrhose) plutôt que par les complications en lien avec le cavernome. Ceci peut probablement être expliqué pour une part par une prise en charge efficace des accidents hémorragiques. Une atteinte de la VMS semble également être un facteur péjoratif (137). Dans une étude de 832 thromboses splanchniques aigües le taux de survie à 10 ans était de 60%, inférieur à celui constaté dans le cas des thromboses des membres inférieurs (68%), avec comme facteurs déterminants l'âge avancé, le cancer et les syndromes myéloprolifératifs (133). Le traitement anticoagulant améliorait le taux de survie (64%/58%).

En cas d'atteinte de la VMS le taux de survie à 5 ans serait un peu plus faible et se situerait autour de 85%. Il serait surtout influencé par le délai diagnostique, les complications post-opératoires éventuelles et le terrain sous-jacent. Brunaud et al ont rapporté un taux de mortalité compris entre 13 et 19% en utilisant des protocoles sans geste opératoire systématique, contre 29-39% avec un traitement chirurgical (130).

Récemment une étude rétrospective basée sur un effectif de 77 patients atteints de TVM (plus ou moins étendue au reste du système porte), tous traités par anticoagulants retrouvait un taux de survie à un an de 97.3%. Au cours du suivi (36 mois en moyenne), 9.1% des patients étaient décédés, tous les décès étant dus à un cancer. Le risque de récurrence thrombotique était faible (9.1% des patients, 2.34/100 patients-années), et la majorité des récurrences s'étaient produites après l'arrêt des anticoagulants (5/7). Les accidents hémorragiques étaient également très rares concernant 2.6% des patients seulement. Les anticoagulants semblaient ainsi apporter un important bénéfice, même si la structure de l'étude ne permettait pas de statuer si ce bénéfice était aussi important chez les patients présentant des facteurs de thrombophilie que chez les autres patients (158).

Au stade chronique, une étude de 60 TPM retrouvait quant à elle un taux de survie à 5 ans de 78.3% toutes étiologies confondues, 82.1% en excluant les cirrhoses. Les facteurs pouvant influencer la survie étaient, à l'analyse multivariée, la présence d'ascite à l'imagerie lors du diagnostic, l'existence d'une hyperbilirubinémie et une pathologie maligne. La survie était également améliorée par le traitement AVK et un traitement prophylactique par béta-bloquants.Une hématémèse constituait la cause du décès pour 6 patients sur 16. La plupart présentaient des varices gastriques ou ectopiques. Pour l'auteur, la mortalité par saignements de varices apparaissait, dans le cas des thromboses chroniques, supérieure à celle constatée lors des TPM aigües. Une des raisons était le développement de varices gastriques et ectopiques, du fait de l'extension de la thrombose et du réseau de collatérales.

Ainsi Il apparait évident que le nombre de décès lié aux épisodes hémorragiques a diminué de manière significative au cours de ces 20 dernières années. Dans la période 1960-1989, ils étaient la cause de décès chez 13-20% des patients (46), contre 1-2% dans des études des années 1990 (118) (137). Cela traduit probablement une gestion de plus en plus efficace de ces épisodes hémorragiques (30).

Dans l'étude de Condat et al (118), autant de décès étaient liés à une thrombose qu'à une hémorragie, malgré une incidence 2 fois plus faible des thromboses. De fait la létalité de la thrombose était donc supérieure. Le risque de thrombose est néanmoins de mieux en mieux contrôlé grâce à l'usage des anticoagulants.

Le meilleur contrôle des épisodes de saignements des varices et du risque thrombotique participe sans doute à l'émergence de complications à long terme comme les troubles biliaires liés au cavernome et l'acutisation en leucémie aigüe de syndromes myéloprolifératifs initialement latents (26).

K. FORMES CLINIQUES

1. Pyléphlébite

Nous avons détaillé précédemment les étiologies de la pyléphlébite, c'est-à dire la thrombophlébite septique de la Veine porte : il s'agit essentiellement de l'appendicite, la diverticulite, la pancréatite, les infections biliaires, l'ulcère duodénal, mais aussi potentiellement tout foyer infectieux abdominal, sans oublier les pyléphlébites cryptogéniques à Bacteroides Fragilis, Fusobacterium, et Enterobacter Cloacae.

Les pyléphlébites sont rares mais représenteraient néanmoins 10 à 25% des cas de TVPo (46). Il s'agit d'affections graves pouvant entrainer une mortalité élevée (jusqu'à 50%).

L'évolution de la pyléphlébite peut se compliquer de la formation d'abcès hépatiques, le plus souvent localisés dans le foie droit (48). Il peut également y avoir progression du thrombus vers le système mésentérique, entrainant une ischémie mésentérique voire un infarctus mésentérique. Cette évolution semble rare, suggérant que la principale menace immédiate au cours de la pyléphlébite est davantage le tableau septique que les conséquences de la thrombose (47). Il en est de même de l'évolution vers une HTP. Enfin, la possibilité d'embolie pulmonaire septique existe également.

La présentation clinique de la pyléphlébite est donc variée, dépendant de la sévérité de l'atteinte. Fièvre élevée et frissons sont quasi constants. Les douleurs abdominales en particulier localisées au quadrant supérieur droit sont très fréquentes. Elle peut également être d'emblée révélée par un sepsis grave avec malaise, choc. L'ictère est peu fréquent, sauf en cas d'atteinte hépatique importante (45).

La biologie retrouve très fréquemment un syndrome inflammatoire, avec leucocytose. La bactériémie est fréquente avec des hémocultures positives dans 80% des cas (48).

Si l'échographie abdominale peut être utile à la confirmation du diagnostic de TVPo, le scanner a également comme avantage supplémentaire de pouvoir mieux déceler un foyer infectieux abdominal, des abcès hépatiques associés ou encore d'autres anomalies comme un cancer abdominal (44).

Le traitement de la pyléphlébite comprend l'éradication du foyer infectieux local (appendicectomie, résection colique en cas de sigmoïdite perforée), une antibiothérapie à large spectre adaptée secondairement à l'antibiogramme, et des anticoagulants à dose efficace.

L'antibiothérapie doit être efficace sur les bacilles Gram Négatifs, les anaérobies et les streptocoques. Elle fait donc souvent appel aux pénicillines ou céphalosporines associées à des aminoglycosides et au metronidazole (couverture anaérobie). Sa durée doit être au minimum de quatre semaines compte tenu des fréquents abcès intra hépatiques, et de six semaines en cas d'abcès hépatiques avérés (47).

Les anticoagulants sont largement utilisés, en dépit d'un manque évident de données concernant ce sujet (47) selon les mêmes recommandations que dans le cadre des autres TPM. Ils permettent en outre de prévenir le risque d'emboles septiques (45).

2. Forme pédiatrique

La TVPo est la principale cause d'hypertension portale, et donc de saignements digestifs chez l'enfant, représentant presque 70 % des cas d'HTP (10). Ces épisodes d'hématémèse entrainent une importance morbidité, cause de fréquentes hospitalisations, un absentéisme scolaire, un stress important chez les enfants touchés et leur famille (20). La thrombose peut atteindre de façon isolée la Veine Porte mais aussi fréquemment la VMS ou la Veine Splénique ; l'extension de la thrombose est un facteur capital concernant le pronostic et la prise en charge.

Comme chez l'adulte la formation du thrombus dépend probablement à la fois de facteurs thrombotiques préexistants et de facteurs locaux.

Parmi les étiologies on peut distinguer les atteintes directes du système porte notamment lors de la cathétérisation de la veine ombilicale, d'un sepsis d'origine ombilicale (omphalite) ou abdominale (appendicite, infection biliaire) qui sont les causes les plus fréquemment retrouvées, ou encore d'une péritonite néonatale, d'un traumatisme ou d'une chirurgie abdominale. Les malformations congénitales du système porte (sténose, atrésie) constituent une autre cause. Certains facteurs pourraient prédisposer à la formation de thrombus : sepsis, déshydratation, transfusion, troubles de la coagulation. Enfin, comme chez l'adulte, un certain nombre de cas restent sans cause retrouvées, dits idiopathiques.

Rarement bruyante lors de la constitution de la thrombose, la TVPo peut rester asymptomatique parfois jusqu'à l'âge adulte, mais finit dans la plupart des cas par se manifester par des signes d'HTP et en particulier des hématémèses (79% des enfants diagnostiqués avec une TVPo présenteraient au moins un épisode de saignements dans leur vie (20)). Ces hématémèses peuvent souvent se révéler soudaines, dramatiques chez l'enfant qui peut présenter rapidement des signes d'hypotension voire de choc. En l'absence de traitement et en cas d'échec elles se montrent volontiers récidivantes (dans la littérature on retrouve des taux de l'ordre de 1.3 saignements par an). Les transfusions et hospitalisations fréquentes augmentent le risque de contracter les hépatites B ou C qui elles-mêmes peuvent conduire à une cirrhose hépatique.

Les circonstances de découverte des TPM sont globalement les mêmes que chez l'adulte. Il semblerait que la TVPo puisse également être en lien avec un retard de croissance même si certaines études sur ce sujet mettent en doute cette constatation, en particulier si les enfants bénéficient d'un suivi et d'un traitement optimal (152). Ce retard pourrait être en lien avec une anémie chronique (saignements, hypersplénisme), une congestion veineuse intestinale entrainant une malabsorption

intestinale et une distension abdominale secondaires. Une résistance à certaines hormones (hormone de croissance) ou encore un déficit en certaines hormones fabriquées au niveau du foie, privé d'une partie de ses fonctions pourraient également être en cause. Le traitement par shunt porto-systémique permettrait de retrouver une croissance normale.

L'examen clinique peut retrouver fréquemment une splénomégalie, beaucoup plus rarement une hépatomégalie.

Les examens biologiques montrent en général une fonction hépatique normale, sauf en cas de complications. La biopsie hépatique, si réalisée, est normale.

Le diagnostic est le plus souvent confirmé par l'échographie abdominale couplée au doppler, qui a l'avantage d'une bonne sensibilité et spécificité mais reste opérateur-dépendant. On recherche en particulier l'existence d'un cavernome, qui signe une atteinte chronique. Les autres examens (scanner, IRM, artériographie) doivent être réservés à des cas particuliers ou l'échographie n'apporte pas de certitudes.

La réalisation d'une endoscopie digestive haute est la règle pour rechercher et éventuellement traiter des varices oeso-gastriques. Les autres complications doivent être également recherchées lors du diagnostic.

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes de splénomégalie ou pancytopénie comme les maladies oncohématologiques et les infections parasitaires, et les autres causes d'HTP en particulier la cirrhose hépatique.

Le traitement comprend le traitement de la thrombose à la phase aigüe qui peut tenter de restituer la perméabilité de la Veine Porte grâce aux anticoagulants (héparine). La thrombolyse, la chirurgie peuvent être utilisés en alternative. En cas d'infarctus intestinal l'intestin touché doit également être réséqué.

D'autre part il s'agit de traiter les complications, en particulier les saignements digestifs, dont on cherche à restreindre les récurrences notamment par le traitement endoscopique (ligature ou sclérothérapie) et/ou le traitement préventif par béta bloquants, dans un premier temps. En cas d'échec ou d'autres atteintes associées (biliopathie, splénomégalie, retard de croissance), un traitement chirurgical (shunt porto-systémique chirurgical, TIPS) peu être indiqué. Le Rex shunt est aussi dorénavant une alternative très intéressante : il s'agit d'une technique chirurgicale basée sur un shunt crée entre la veine mésentérique supérieure et la branche gauche de la veine porte, en utilisant les veines jugulaires internes pour le pontage. Il permet de restaurer le flux portal et de corriger de nombreuses conséquences de la TVPo (159). Enfin la transplantation hépatique, si elle est techniquement faisable, est aussi une option à considérer chez des enfants dont la qualité de vie est fortement atteinte par les multiples complications, notamment hémorragiques de la TVPo (44).

L'évolution chez l'enfant est souvent bonne, certaines études retrouvent un taux de survie de 90% après 10 ans de suivi (10).

3. Grossesse

La survenue d'une TPM au cours de la grossesse, ou même un antécédent de TPM chez une patiente en cours de grossesse, traitée ou non par anticoagulants appellent quelques commentaires particuliers.

La grossesse pose tout d'abord des difficultés diagnostiques. En effet la symptomatologie peut être aigüe (douleur abdominale aspécifique, +/- vomissements, fièvre) , entrainant le diagnostic de la thrombose dont la survenue au cours de la grossesse est alors déterminé. La TPM est parfois difficilement mise en évidence, compte tenu de l'examen clinique délicat, et des diagnostics différentiels posés (appendicite, cholécystite, pancréatite). En cas de découverte fortuite, ou en lien avec des complications de la TVPo (saignements digestifs liés à l'HTP), la constitution de la thrombose peut être antérieure au début de la grossesse. Le diagnostic de TPM doit être confirmé par l'échographie, le scanner étant contre-indiqué. Une oesophagogastroscopie est nécessaire pour évaluer la présence de varices oeso-gastriques.

Si des varices oesophagiennes sont détectées durant la grossesse, elles doivent être éradiquées en prophylaxie primaire. Quand une grossesse est prévue, et donc chez la femme en âge de procréer il est souhaitable que cette éradication ait lieu avant celle-ci.

Le risque de saignements est plus important au cours de la grossesse. Le pronostic chez la mère d'un épisode de saignement est bon, a contrario de celui du fœtus. Les incidences d'un avortement, d'une prématurité, d'un décès périnatal sont ainsi augmentées.

L'accouchement par voie vaginale, par l'effort nécessaire, peut présenter un risque d'accroissement des pressions intra-abdominales, et donc de la pression portale. Par conséquent, il peut constituer un facteur supplémentaire de risque de saignement de varices oesophagiennes. Pour cette raison, le travail doit ainsi faire l'objet de précautions supplémentaires chez ces patientes. L'accouchement sous analgésie, en évitant si possible un travail trop long, et l'usage des forceps peuvent être proposés. Les données apparaissent insuffisantes pour recommander une césarienne systématique (10) (46) (110).

Par ailleurs la grossesse est aussi un facteur de risque de MTEV, ce qui augmente donc le risque de récurrence thrombotique chez les patientes aux antécédents de TPM. Un traitement anticoagulant doit donc être conseillé s'il n'est pas déjà en cours. La warfarine étant contre-indiquée pendant la grossesse à cause du risque tératogène, l'anticoagulation proposée dans le but de limiter l'extension de la thrombose voire de permettre une recanalisation, après en avoir évalué les risques, repose sur l'héparine, sans danger pour le fœtus (110).

4. Cirrhose

La présentation clinique des TPM lors du diagnostic chez les patients atteints de cirrhose peut varier considérablement entre l'absence complète de symptômes et des manifestations engageant le pronostic vital.

La fréquence des tableaux asymptomatiques semble plus importante que dans la population générale ; ils étaient ainsi retrouvés chez 43% de 79 patients avec TVPo et cirrhose dans une étude d'Amitrano et al (14).

Compte tenu de l'hypertension portale préexistante, majorée par la TPM, les saignements d'origine oeso-gastrique sont très fréquents (39 % dans cette même étude) et cette fréquence semble même majorée par rapport aux patients cirrhotiques sans TVPo associée (27% chez des patients avec cirrhose seule), justifiant encore davantage la nécessité d'une endoscopie digestive haute (69).

Les douleurs abdominales (18% cas) et en particulier l'infarctus intestinal peuvent également constituer un mode de présentation. Les autres complications de l'HTP ou de la TVPo peuvent également survenir.

L'histoire naturelle et le pronostic sont difficiles à établir de façon générale, dans la mesure où les complications, l'aggravation de l'HTP peuvent dépendre de la cirrhose en elle-même.

Concernant le traitement, le recours aux anticoagulants se fait avec d'autant plus de prudence que le risque de saignement des varices est accru par le seul fait de l'HTP liée à la cirrhose. Aucun consensus n'a pu être obtenu quant à la gestion des TVPo chez le patient cirrhotique.

Francoz a mis en évidence dans son étude sur 29 sujets atteints de TVPo dans le cadre d'une cirrhose et en attente de transplantation hépatique, que la proportion de recanalisations complètes ou partielles était significativement plus élevée dans un groupe de 19 patients ayant reçu des anticoagulants par rapport à un autre groupe de 10 patients n'en ayant pas reçu. En outre aucun patient n'ayant pas reçu d'anticoagulants n'avait présenté de recanalisation, même partielle. De plus, dans l'étude, un seul des 19 patients ayant reçu des anticoagulants avait présenté une complication hémorragique. Aucun élément n'avait pu démontrer un allongement de la durée de la procédure de transplantation ou davantage de saignements en peropératoire. De plus les patients présentant une TVPo complète au moment de la transplantation présentaient un taux de survie moins important après transplantation. Ainsi l'auteur concluait que les effets de l'anticoagulation sur l'intégrité de la Veine Porte, et donc sur la mortalité et la morbidité après transplantation surpassaient son impact sur les complications hémorragiques liées aux varices œsogastriques, ou opératoires (70).

Plusieurs études ont retrouvé par ailleurs une efficacité des anticoagulants sur la reperméabilisation (69) : un taux de 50% de reperméabilisations a été constaté chez 38 patients atteints de cirrhose traités par HBPM, avec seulement 1 épisode de saignements. Dans une autre étude on observait une reperméabilisation chez 75% de patients avec cirrhose traités par enoxaparine.

Concernant l'usage des AVK aucune étude de grande échelle ne nous renseigne sur leur efficacité dans ce cadre. Il est important de noter également que chez le patient cirrhotique, l'usage de l'INR seul pourrait fausser la surveillance du traitement AVK. L'INR n'a été validé en effet que chez les patients avec une fonction hépatique normale et peut être sujet à d'importantes variations chez le patient cirrhotique, selon les laboratoires et les techniques utilisées. Pour suivre de façon optimale les patients cirrhotiques sous AVK il faudrait pouvoir définir un index adapté, par exemple un « INR » calibré sur des patients avec une maladie hépatique (69).

La thrombectomie, la thrombolyse in situ peuvent être une option comme certaines équipes ont pu le reporter.

L'usage des TIPS est également une option possible si les branches porte intrahépatiques sont préservées, un traitement anticoagulant pouvant en outre compléter ce geste. Cela peut permettre de contrôler les conséquences d'une hypertension portale en attendant une greffe. Une équipe a reporté le succès de ce geste chez 19 patients parmi 28 atteints de TVPo (dont 12 atteints de cirrhose). 3 patients atteints de cirrhose avaient ainsi pu attendre une transplantation.

Ainsi Tsochatzis et al ont proposé l'algorithme suivant concernant la prise en charge des TVPo chez les patients atteints de cirrhose, dans une revue de la littérature récente (69)

- Tenter d'appréhender le caractère récent ou non de la thrombose. Evaluer les signes d'hypertension portale par endoscopie
- Considérer une anticoagulation pendant 6 mois chez les patients ayant présenté une TVPo aigüe ou récente compte tenu de la possibilité d'une reperméabilisation, après traitement prophylactique des varices oeso-gastriques, en réduisant l'objectif des anticoagulants en cas de faible taux de plaquettes.
- Poursuivre cette anticoagulation après 6 mois chez les patients présentant des facteurs de thrombophilie et chez les patients en attente de transplantation hépatique.
- En cas de thrombose ancienne avec développement d'un cavernome, les anticoagulants sont à réserver aux patients avec facteurs de thrombophilie ou à haut risque d'extension vers la VMS.
- Les méthodes plus agressives (thrombectomie, TIPS par radiologie interventionnelle) sont réservées en cas d'échec du traitement anticoagulant et de saignements à répétition.

Ainsi, en l'absence de données fiables concernant l'usage des anticoagulants dans ce cas, la décision doit être prise au cas par cas. Il parait ainsi raisonnable de proposer des anticoagulants en cas d'atteinte mésentérique ou si un facteur thrombotique est mis en évidence en cas de cirrhose bien compensée, mais seulement dans la mesure où une prophylaxie des saignements a pu être entreprise (26). Chez les patients en attente de greffe hépatique et développant une TVPo, ce qui compromet de façon importante le pronostic de la greffe, les anticoagulants pourraient améliorer le pronostic de la greffe en permettant dans certains cas une reperméabilisation, mais là aussi, les données à ce sujet sont assez limitées (70).

II. ETUDE RETROSPECTIVE

A. PATIENTS ET METHODES

Nous avons effectué une étude rétrospective des dossiers de patients atteints de thrombose de la veine porte et/ou de la veine mésentérique supérieure pris en charge dans les services de Médecine 1 et Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Dijon entre 2000 et 2009, et suivis jusqu'en juin 2011.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion que nous avions définis étaient la présence documentée chez un patient par les investigations radiologiques (ou les constatations peropératoires) d'une thrombose de la veine porte ou de ses branches, et/ou de la veine mésentérique supérieure, de constitution récente ou ancienne (cavernome), dont le bilan et la prise en charge avaient été réalisés entre les années 2000 et 2009 dans les services de médecine 1 ou Hépato-Gastro-Entérologie, quels que soient l'âge et le sexe du patient. Plusieurs patients ayant bénéficié d'un bilan dans ces services sur cette période, mais pour lesquels le diagnostic de thrombose avait été établi avant l'année 2000 ont également été inclus dans l'étude. Les thromboses des autres veines splanchniques notamment veine mésentérique inférieure, veine splénique, veines sus-hépatiques étaient exclues si elles n'étaient pas associées à une thrombose porte ou mésentérique.

Nous avons exclu l'ensemble des patients atteints de Carcinome Hépato-Cellulaire sur cette période, compte tenu de l'importance de ce facteur sur le pronostic des patients.

2. Sélection des patients

Grâce à la collaboration du Département d'Informatique Médicale (DIM) nous avons pu identifier les dossiers des patients susceptibles d'être inclus dans l'étude.

Cette sélection était basée sur la recherche des différents modes de codage des évènements vasculaires abdominaux définis dans la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) et utilisés dans le PMSI. Ont ainsi été considérés dans la recherche des dossiers essentiellement les codes :

- I81 : thrombose de la veine porte

- K55.0 troubles vasculaires aigus de l'intestin

Ces 2 codages ont ainsi permis une première sélection de dossiers.

Cependant devant le nombre trop important de dossiers retenus (261 patients), et pour tenter de répondre aux questions que nous nous posions sur le traitement, le suivi , les complications des patients atteints de thrombose de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure, principalement en dehors de toute cause pouvant influencer le pronostic, nous avons demandé au DIM d'exclure tous les patients de HGE ayant présenté un Carcinome Hépato Cellulaire sur la période 2000 à 2009 (51 patients exclus au total). Les dossiers ont ensuite été étudiés dans le détail aux archives médicales.

La lecture de nombreux dossiers a donc été nécessaire pour retrouver le plus grand nombre de cas de TPM : 232 dossiers ont été ouverts pour au final retenir 88 patients dont 51 dossiers de patients indemnes de cancer ou cirrhose, 28 patients dont une étiologie de la thrombose est une maladie cancéreuse, 9 patients dont une étiologie de la thrombose est une cirrhose ou une autre cause d'hypertension portale préexistante.

3. Données recueillies

Les dossiers hospitaliers des patients concernés ont été analysés au service des Archives Médicales, les informations recueillies en suivant le plan d'un questionnaire réalisé avec aide informatique défini à partir des problématiques sur cette pathologie (voir **Annexe 1**).

Les dossiers analysés provenaient des services de Médecine 1 et HGE. Plusieurs patients étaient suivis dans les deux services et ces différents dossiers ont alors été analysés afin d'obtenir le plus d'éléments possible sur la prise en charge et le suivi de la pathologie.

De la même façon d'autres services ont parfois collaboré à la prise en charge initiale de la pathologie ou à son suivi, notamment les services de chirurgie digestive, chirurgie viscérale, hématologie ; ces dossiers ont donc été également abordés.

Les informations les plus récentes concernant le suivi de ces patients ont été recueillies d'abord en utilisant le logiciel médical du CHU DxCare pour les derniers comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation au CHU. Les médecins traitants des patients concernés ont ensuite été contactés par téléphone, permettant le recueil des éléments les plus récents sur la base d'un questionnaire (voir **Annexe 2**). Enfin, pour certains patients suivis par des spécialistes d'autres centres hospitaliers de la région ou de France, nous avons envoyé par mail ou courrier ce même questionnaire à ces équipes. Malgré ce travail plusieurs patients ont cependant été perdus de vue dans des délais variables.

Concernant la période de suivi, la date initiale de cette période a été définie par la date de l'examen d'imagerie apportant la certitude du diagnostic de thrombose de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure (Tomodensitométrie, écho doppler, IRM, artériographie coeliomésentérique, échoendoscopie voire constatation peropératoire). La date de la fin du suivi était établie par la date de la dernière consultation médicale, du décès éventuel, ou de la perte de vue du patient survenus avant le 30 juin 2011, définissant la fin de l'étude.

Les données qui ont été colligées sont :

1- La démographie

- l'âge au moment du diagnostic de la TPM
- le sexe
- la date du diagnostic
- la durée du suivi
- le médecin traitant, les spécialistes intervenant dans le suivi

2- Les données cliniques

- Antécédents (antécédents personnels de MTEV et facteurs de risque, cirrhose, cancer ; antécédents familiaux de thrombose ; autres antécédents comme diabète, dyslipidémie, cardiopathie ischémique), habitudes de vie (tabac, alcool, cannabis), traitements d'importance (anticoagulants, antiagrégants, contraception orale, traitement hormonal substitutif, chimiothérapie,…), circonstances (chirurgie récente, tableau infectieux récent).
- Mode de révélation de la thrombose : symptômes initiaux (douleur, tableau fébrile, nausées ou vomissements, troubles du transit, altération de l'état général, hématémèse, rectorragies ou méléna) ou découverte fortuite (bilan d'imagerie systématique, syndrome inflammatoire, hypersplénisme, signes endoscopiques d'hypertension portale). Le cas échéant délai entre les premiers symptômes et le diagnostic.

- Données de l'examen clinique initial : température, tension artérielle et fréquence cardiaque, douleur localisée ou diffuse, défense ou contracture, signes de déshydratation, signes de choc, hépatomégalie, splénomégalie, ictère, éléments cliniques orientant vers une étiologie (adénopathies).

3- Les données biologiques principales

- Taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, hématocrite, Protéine C Réactive (CRP)
- Taux de Prothrombine
- ALAT, ASAT, bilirubine totale, gamma GT, Phosphatases alcalines
- Existence de perturbations métaboliques aux gaz du sang artériel le cas échéant
- Résultats de ponction d'ascite le cas échéant.

4- Les données de l'imagerie

- Examens réalisés lors du bilan initial et examen permettant le diagnostic : écho doppler, scanner, IRM, angiographie, échoendoscopie, découverte peropératoire.
- Extension initiale en imagerie de la thrombose splanchnique : thrombose de la veine porte ou de ses branches, confluent spléno-mésaraïque, veines mésentériques, veine splénique.
- La présence initiale d'un cavernome, de signes d'hypertension portale.
- La présence de signes d'ischémie ou d'infarctus mésentérique, d'autres complications associées comme hépatomégalie, splénomégalie, ascite, complications biliaires.
- Les éléments pouvant orienter le diagnostic étiologique.

5- Le bilan étiologique de la thrombose

- Examens explorant une cause locale à la thrombose : examens d'imagerie, endoscopie (gastroscopie, coloscopie), biopsie hépatique ou autre, examen gynécologique, marqueurs tumoraux, hémoculture.
- Recherche d'un facteur de thrombophilie :
  - Déficits en inhibiteurs des protéines C, S, Antithrombine ; le cas échéant si leur dosage a été vérifié, effectué dans de bonnes conditions, si une enquête familiale a été réalisée
  - Recherche d'une mutation du facteur V et/ou d'une résistance à la protéine C activée, recherche d'une mutation du facteur II
  - Recherche d'un anticorps antiphospholipide : anticardiolipides, anticorps anti β2GP1, élévation du TCA.
  - Recherche d'une hyperhomocystéinémie, et le cas échéant d'une mutation MTHFR, d'une carence en folates ou vitamine B12. Le cas échéant si l'hyperhomocystéinémie a pu être vérifiée et corrigée.
  - Recherche d'une élévation du facteur VIII et si cette dernière a pu être vérifiée
  - Recherche d'une Hémoglobinurie Paroxystique nocturne par cytométrie de flux ou test de Ham-Dacie
  - Recherche d'un syndrome myéloprolifératif par les moyens suivants : Biopsie ostéomédullaire, mutation JAK2, culture des précurseurs des érythroblastes, myélogramme.
- Recherche d'autres facteurs :
  - Recherche d'anticorps antinucléaires
  - Sérologies CMV, HIV, recherche d'une tuberculose par IDR
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Autres auto-anticorps

- Etiologies retenues : existence d'un facteur local, d'un facteur déclenchant, d'un facteur de thrombophilie.

6- Traitements

- Le traitement par anticoagulants
  - Anticoagulants utilisés à la phase initiale, durée du traitement
  - Anticoagulants utilisés au long cours, durée du traitement envisagée, durée du traitement appliquée ; en cas d'arrêt du traitement pour quel motif ? ; en cas de prolongation du traitement pour quel motif ?
  - Autres périodes de traitement par anticoagulants
- Autres traitements : thrombolyse, antibiothérapie
- Traitement des complications
  - Prise en charge chirurgicale ou surveillance en cas d'ischémie ou infarctus mésentérique
  - Prévention primaire ou secondaire par bétabloquants et/ou ligatures en cas d'hypertension portale, hémorragie digestive
  - Prise en charge d'autres complications éventuelles
- Traitement étiologique le cas échéant

7- Suivi par imagerie de la thrombose

- Examens d'imagerie réalisés au cours du suivi
- Le cas échéant délai avant la constitution d'un cavernome, d'une reperméabilisation de la thrombose
- La présence de signes d'hypertension portale à l'imagerie a également été rapportée

8- Complications

- Les thromboses
  - Délai du 1er épisode de récurrence thrombotique (récidive ou extension de la thrombose porte, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, autres thromboses) suivant le diagnostic de TPM
  - Nombre d'épisodes de thrombose, sous ou sans traitement par anticoagulant
  - Type de thrombose : extension de la thrombose splanchnique, à distance (phlébite, embolie pulmonaire, ou autres)
  - Lorsque les données étaient disponibles, le TP et le taux de plaquettes lors des épisodes de thrombose
  - Leur influence sur la prescription du traitement anticoagulant
- Les épisodes hémorragiques
  - Délai du 1er épisode hémorragique
  - Nombre d'épisodes hémorragiques, avec et sans traitement par anticoagulants
  - Type d'épisode hémorragique : hématémèse ou autre hémorragie digestive, autre
  - Lorsque les données étaient disponibles, volume de concentré globulaire transfusé, nombre de jours d'hospitalisation, complications par choc hypovolémique, taux d'hémoglobine à l'entrée, de plaquettes, taux de prothrombine
- Le développement de l'hypertension portale
  - Bilan endoscopique lors du diagnostic de thrombose, bilans endoscopiques lors du suivi
  - Développement de varices oesophagiennes, gastriques, d'une gastropathie d'hypertension portale

- Traitement de prévention primaire ou secondaire par béta-bloquants, éradication des varices par ligatures, encollage
- Influence sur la prescription des anticoagulants
- Développement de manifestations d'hypersplénisme
- Développement de varices atypiques, notamment hémorroïdaires

- Autres complications : biliaires, ascite, encéphalopathie hépatique
- Décès : délai du décès par rapport au diagnostic, âge du patient lors du décès, cause du décès, notamment s'il est du à une complication de la thrombose

4. Analyse des données

L'exploitation des résultats a été effectuée sous forme d'une étude statistique descriptive. Nous avons exprimé les résultats sous forme de tableaux et graphiques.

Les tests statistiques utilisés ont été le test t de Student pour les données quantitatives et le test exact de Fischer pour les données qualitatives.

Concernant les analyses basées sur la survie, nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier pour établir les courbes de survie, et le modèle de régression à risques proportionnels de Cox pour établir l'impact de plusieurs variables explicatives sur la survie. Nous avons effectué des analyses univariées et multivariées.

Concernant l'analyse des facteurs de risque susceptibles d'influencer le nombre de récurrences thrombotiques et le nombre d'épisodes hémorragiques nous avons utilisé une régression binomiale négative, en prenant en compte le facteur temps.

Le seuil de significativité des tests statistiques était fixé à p=0.05. Pour un p compris entre 0.05 et 0.10 on parlait d'une tendance à la significativité.

Nous avons défini 3 groupes différents selon les principales étiologies :

- Groupe 1 : thrombose porte et/ou mésentérique en l'absence de cancer ou de cirrhose à l'issue du bilan initial.
- Groupe 2 : thrombose porte et/ou mésentérique en présence d'un cancer lors du diagnostic initial de thrombose comme une des étiologies
- Groupe 3 : thrombose porte et/ou mésentérique en présence d'une cirrhose ou autre cause d'hypertension portale préalable comme une des étiologies.

B. RESULTATS

1. Démographie

a) Démographie des différents groupes

Le tableau suivant reprend les principaux éléments démographiques des dossiers étudiés dans les différents groupes.

Tableau 7 : Démographie des différents groupes

	Effectif	Age moyen (années)	Sexe H/F (%)	Suivi (mois)
GROUPE 1 (sans cancer ni cirrhose)	51	50 (17-85)	59/41	71
GROUPE 2 (cancer)	28	65 (42-89)	64/39	11
GROUPE 3 (cirrhose)	9	57 (38-77)	67/33	69
TOTAL	88	56 (17-89)	60/40	52

Nous avons pu identifier 51 patients sans cancer ni cirrhose, 28 patients atteints de cancer, et 9 patients atteints de cirrhose ou autre cause d'hypertension portale soit au total 88 patients.

L'âge moyen de survenue de la TPM pour l'ensemble des 3 groupes est de 56 ans, le patient le plus jeune ayant 17 ans, le plus âgé 89 ans.

On note une différence significative ($p < 0.001$) entre l'âge moyen dans le groupe 1 qui est à 50 ans et l'âge moyen du groupe 2 qui est à 65 ans. Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour cet âge moyen entre le groupe 1 et le groupe 3 (moyenne 57 ans).

Le ratio homme/femme est précisément de 60/40 % dans l'ensemble de la population étudiée, équivalent dans le groupe 1 (59/41). Il est plus net (67/33) dans le groupe 3, mais de façon non significative.

Le suivi moyen dans la population générale est de 52 mois. Il est de 71 mois dans le groupe 1 contre seulement 11 mois dans le groupe 2 (différence significative).

La contribution des deux services est d'environ ¼ des patients provenant de médecine 1 contre ¾ des patients du service d'HGE.

Le diagnostic de TPM a été porté entre 2006 et 2009 pour 28 patients, entre 2000 et 2005 pour 48 patients, avant l'année 2000 pour 12 patients (ces derniers ont eu un nouveau bilan complet entre 2000 et 2009).

b) Démographie selon la présence d'une atteinte mésentérique, selon la présence d'un cavernome lors du bilan initial

Le tableau suivant présente les éléments démographiques du groupe 1, selon la présence d'une atteinte mésentérique, selon la présence d'un cavernome lors du bilan initial.

Tableau 8 : Démographie du groupe 1, selon la présence d'une atteinte mésentérique, selon la présence d'un cavernome initial

	Effectif	Age moyen (années)	Sexe H/F (%)	Suivi (mois)
GROUPE 1 (sans cancer ni cirrhose)	51	50 (17-85)	59/41	71
thrombose porte sans atteinte mésentérique	26	51 (17-76)	54/46	69
thrombose porte avec thrombose mésentérique	25 (1)	49 (19-85)	64/36	74
présence d'un cavernome initial	20	45 (17-70)	60/40	107
absence de cavernome initial	31	54 (19-85)	58/42	48

(1) dont 3 cas de thrombose mésentérique isolée, 22 de thrombose étendue à la veine porte et à la veine mésentérique

Concernant l'extension de la thrombose le groupe « thrombose de la VMS isolée » ne présentait qu'un effectif de 3 patients. Nous avons donc finalement choisi de diviser le groupe 1 en deux sous-groupes d'effectif proche selon qu'il y ait ou non atteinte mésentérique : ainsi sur 51 patients, 26 patients présentaient une VMS indemne contre 25 patients présentant une thrombose de la VMS.

Sur les 51 patients du groupe 1, 20 présentaient un cavernome lors du bilan initial, contre 31 sans cavernome.

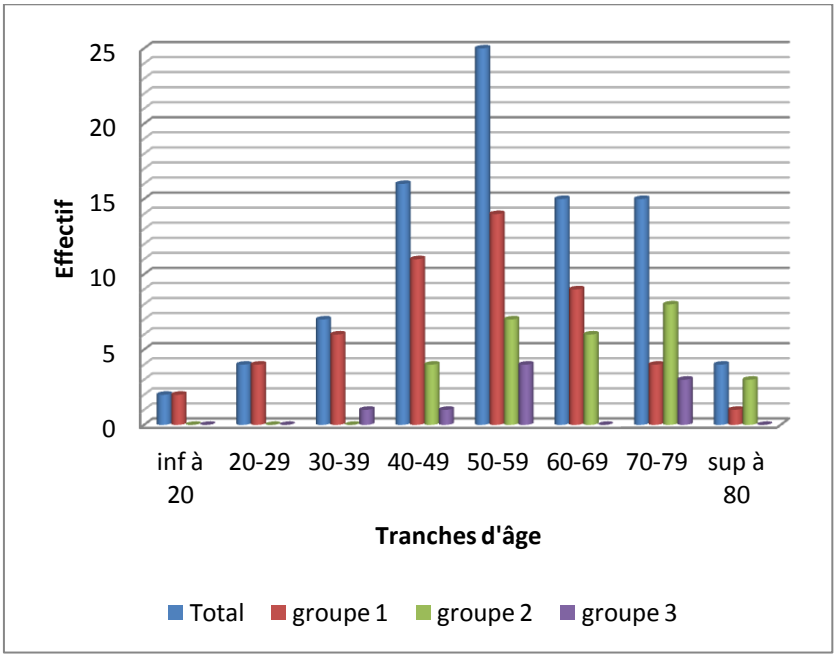
L'âge moyen est similaire dans le groupe 1 dans les sous-groupes « avec ou sans atteinte de la VMS ». En revanche la différence est statistiquement significative (p=0.04) dans le sous-groupe « avec ou sans cavernome initial ».

Le suivi moyen est équivalent dans le sous-groupe concernant l'extension. En revanche il existe une différence significative (p=0.012) dans le sous-groupe concernant la présence d'un cavernome, le suivi étant plus long en présence d'un cavernome.

c) Répartition par âge

La répartition par âge des patients est représentée dans la figure suivante.

Figure 4 : Répartition par âge des patients



On constate dans le groupe 1 une majorité de patients répartis entre 40 et 60 ans. Dans le groupe 2 on observe un étalement des patients entre 50 et 80 ans. La répartition du groupe 3 est peu interprétable compte tenu du nombre limité de patients.

2. Bilan étiologique

a) Bilan de thrombophilie

Le bilan de thrombophilie classique comprend principalement la recherche de 5 facteurs héréditaires (déficit en AT, déficit en protéine C, déficit en protéine S, mutation facteur II (prothrombine), mutation facteur V Leiden) et de facteurs acquis : syndrome des anticorps antiphospholipide, hyperhomocystéinémie, élévation du facteur VIII (ces deux derniers étant probablement moins

thrombogènes). Enfin dans le cadre des TPM 2 autres facteurs acquis sont considérés comme thrombogènes et inclus dans le bilan de thrombophilie : le syndrome myéloprolifératif, et l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne. Différentes méthodes permettent la mise en évidence de ces deux dernières entités.

Le tableau suivant reprend parmi les patients chez qui nous disposions des informations concernant la prise en charge initiale et le bilan étiologique réalisé (45 patients du groupe 1, 28 patients du groupe 2, 8 patients du groupe 3 soit 81 patients au total) les principaux éléments que comprend le bilan de thrombophilie admis par la littérature dans le cadre du bilan des TPM, le nombre et le pourcentage de fois que les patients ont eu ce bilan, et le nombre et le pourcentage de fois où le bilan a été positif dans le groupe 1 et pour l'ensemble de l'effectif. Le tableau présenté en **annexe 3** reprend le détail dans les différents groupes.

Tableau 9 : Bilan étiologique : facteurs de thrombophilie

		Groupe 1 (45p)				Total (81p)			
		bilan réalisé	%	résultats	%	bilan réalisé	%	résultats	%
Facteurs de thrombophilie héréditaires	Anti thrombine	35	(78%)	0	(0%)	42	(52%)	0	(0%)
	Protéine C	35	(78%)	0	(0%)	42	(52%)	1	(2%)
	Protéine S	35	(78%)	3	(9%)	42	(52%)	3	(7%)
	Facteur II	24	(53%)	3	(13%)	27	(33%)	3	(11%)
	Facteur V	28	(62%)	2	(7%)	32	(40%)	2	(6%)
	RPCA	21	(47%)	0	(0%)	23	(28%)	0	(0%)
	f V et RPCA	16	(36%)	1	(6%)	17	(21%)	1	(6%)
	f V ou RPCA	33	(73%)	2	(6%)	38	(47%)	2	(5%)
	MTHFR	4	(9%)	1	(25%)	5	(6%)	1	(20%)
Facteurs de thrombophilie acquis	ACL	35	(78%)	1	(3%)	43	(53%)	2	(5%)
	Ac anti β2GPI	17	(38%)	0	(0%)	21	(26%)	1	(5%)
	Ac lupique	3	(7%)	0	(0%)	5	(6%)	1	(20%)
	AAN	32	(71%)	7	(22%)	41	(51%)	10	(24%)
	Homocystéine	29	(64%)	6	(21%)	35	(43%)	7	(20%)
	MTHFR	4	(9%)	1	(25%)	5	(6%)	1	(20%)
	Facteur VIII	15	(33%)	9	(60%)	16	(20%)	9	(56%)
	JAK 2	27	(60%)	7	(26%)	28	(35%)	7	(25%)
	BOM	21	(47%)	10	(48%)	23	(28%)	10	(43%)
	EEC	14	(31%)	4	(29%)	15	(19%)	4	(27%)
	SMP (JAK ou BOM ou EEC)	35	(78%)	11	(31%)	38	(47%)	11	(29%)
	JAK et BOM	13	(29%)	7	(54%)	14	(17%)	7	(50%)
	JAK sans BOM	14	(31%)	1	(7%)	14	(17%)	1	(7%)
	BOM sans JAK	8	(18%)	3	(38%)	9	(11%)	3	(33%)
	SMP complet	17	(38%)	11	(65%)	18	(22%)	11	(61%)
	myélogramme	24	(53%)	6	(25%)	28	(35%)	6	(21%)
	cytométrie de flux	13	(29%)	0	(0%)	13	(16%)	0	(0%)
	Ham Dacie	3	(7%)	0	(0%)	3	(4%)	0	(0%)
	HPN	15	(33%)	0	(0%)	15	(19%)	0	(0%)

On peut ainsi noter que la recherche d'un déficit en AT, protéine C, protéine S a été réalisée chez 35 patients (78%) du groupe 1, 42 (52%) pour l'ensemble de l'effectif. Un SMP d'une manière ou d'une autre a été recherché chez 35 patients (78%) du groupe 1 ; 11 patients (29%) en étaient porteurs.

Pour les SMP nous avons également détaillé les différents examens pratiqués dans ce cadre (JAK 2, BOM, EEC, myélogramme) et leur combinaison (JAK et BOM, JAK sans BOM, BOM sans JAK). Par SMP complet nous désignons la réalisation de JAK ou BOM si au moins l'un des deux était positif, et la réalisation des deux si l'un des deux était négatif.

Par HPN nous désignons la réalisation d'une recherche d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne, soit par cytométrie de flux, soit par Ham Dacie.

Les déficits en inhibiteurs ont été recherchés chez 35 patients (78%) ; 3 déficits en protéine S ont été mis en évidence ; cependant un seul de ces déficits a été vérifié par un 2ème dosage et cela a été fait alors que le patient était sous AVK. Un déficit en protéine C a été mis en évidence dans le groupe 3.

Une mutation du facteur II a été recherchée chez 24 patients (53%) ; 3 mutations ont été retrouvées toutes hétérozygotes.

Une mutation du facteur V ou une résistance à la protéine C activée a été recherchée chez 33 patients (73%) ; 2 patients présentaient une mutation hétérozygote.

Une mutation MTHFR a été recherchée chez 4 patients (9%), dans le cadre d'une hyperhomocystéinémie, cette recherche a été positive chez un patient.

La recherche d'anticorps anticardiolipides a eu lieu chez 35 patients (78%). 1 seul cas est retrouvé positif qui en outre n'a pas été vérifié. 1 cas également constaté dans le groupe 3.

Les Anticorps antinucléaires ont été retrouvés perturbés dans 7 cas, dont seulement 2 ont été contrôlés, et la présence d'anticorps anti DNa natif était associée dans un seul cas.

Sur les 6 cas d'hyperhomocystéinémie un seul a été vérifié (normalisation du taux après apport vitaminique). Les folates ont été dosés dans 3 de ces 6 cas, la vitamine B12 dans 2 de ces 6 cas. La recherche de la mutation MTHFR a eu lieu chez 2 de ces 6 patients et était négative. La mutation MTHFR était en revanche présente chez un patient sans hyperhomocystéinémie chez qui cette recherche avait été demandée.

Aucun des 9 cas d'élévation du facteur VIII n'a été vérifié par la suite.

Un SMP a été recherché d'une manière ou d'une autre chez 35 patients (78%), 11 SMP ont été mis en évidence.

La recherche de la mutation JAK a été recherchée chez 27 patients (60%), et positive 7 fois, dans 2 cas au moment du diagnostic, dans 5 cas après le diagnostic de SMP. A noter que dans un cas la recherche est revenue négative malgré une BOM positive.

Une BOM a été réalisée chez 21 patients (47%) et positive dans 10 cas ; dans 3 cas elle s'est positivée plusieurs années après le diagnostic de TPM. Dans 7 cas elle a été le premier élément diagnostique du SMP.

Une EEC (culture des précurseurs des érythroblastes) a été réalisée chez 14 patients (31%) et était positive pour 4 patients, permettant le diagnostic dans 2 cas, effectuée a posteriori dans les 2 autres cas. Dans 3 cas elle s'est avérée négative alors que la BOM était positive.

JAK et BOM ont été réalisés conjointement dans 13 cas, notamment dans 7 cas où la recherche de JAK était négative, permettant le diagnostic d'un SMP.

Le myélogramme a été utilisé comme seul examen de recherche de SMP dans 3 cas. Il a été réalisé chez 24 patients et était positif dans 6 cas dont 2 cas a posteriori du diagnostic, 1 se positivant au cours du suivi, un autre concluant à un doute sur l'existence d'un syndrome myéloprolifératif.

b) Bilan facteurs généraux et locaux

Le tableau suivant reprend les éléments de ce bilan, le pourcentage de fois où ils ont été réalisés et dans ce cas le pourcentage de fois où ils ont été contributifs.

Tableau 10 : Bilan étiologique : facteurs généraux et locaux

		Groupe 1 (45p)				Total (81p)			
		bilan réalisé	%	résultats	%	bilan réalisé	%	résultats	%
Facteurs généraux	HIV	14	(31%)	0	(0%)	18	(22%)	0	(0%)
	IDR	1	(2%)	0	(0%)	1	(1%)	0	(0%)
	EPP	28	(62%)	2	(7%)	35	(43%)	2	(6%)
Facteurs locaux	Hémoculture	7	(16%)	1	(14%)	8	(10%)	2	(25%)
	CMV	8	(18%)	1	(13%)	11	(14%)	2	(18%)
	Marqueurs tumoraux	17	(38%)	0	(0%)	30	(37%)	9	(30%)
	Scanner	40	(89%)	12	(30%)	63	(78%)	30	(48%)
	Echographie, doppler	37	(82%)	11	(30%)	67	(83%)	34	(51%)
	IRM	19	(42%)	10	(53%)	30	(37%)	17	(57%)
	Echoendoscopie	7	(16%)	5	(71%)	11	(14%)	8	(73%)
	Pet Scan	1	(2%)	0	(0%)	1	(1%)	0	(0%)
	Laparotomie/Laparoscopie	2	(4%)	0	(0%)	2	(2%)	0	(0%)
	Gastroscopie	39	(87%)	0	(0%)	57	(70%)	0	(0%)
	Coloscopie	18	(40%)	0	(0%)	24	(30%)	2	(8%)
	Fibroscopie	2	(4%)	0	(0%)	2	(2%)	0	(0%)
	Scintigraphie pulmonaire	1	(2%)	0	(0%)	1	(1%)	0	(0%)
	Consultation gynécologique (% parmi les femmes)	3	(15%)	1	(33%)	3	(4%)	1	(33%)
	Biopsie hépatique	5	(11%)	0	(0%)	11	(14%)	5	(45%)
	Autre biopsie	3	(7%)	1	(33%)	7	(9%)	5	(71%)

Les examens d'imagerie permettant à la fois le bilan d'extension de la thrombose , le bilan des complications de cette dernière et le bilan étiologique ont permis la mise en évidence de divers facteurs locaux : pancréatite, sigmoïdite, abcès pelviens, et pathologie tumorale, cirrhose dans les groupes 2 et 3.

En dehors des biopsies hépatiques, les autres biopsies réalisées ont été des biopsies du pancréas essentiellement et, pour un cas d'un abcès pelvien.

1 seule hémoculture est revenue positive dans le groupe 1, à fusobacterium nucleatum. Dans le groupe 2 une hémoculture positive à E. Coli a été constatée.

Divers marqueurs tumoraux ont été fréquemment demandés : CA19-9, ACE, alfa foetoprotéine,…

D'autres éléments ont été souvent retrouvés au sein des bilans notamment la recherche d'auto-anticorps : anticorps anti DNa natif, anti-tissus, antigliadine, antiendomysium, antitransglutaminase,

antimitochondrie, anti TRIM 21, facteurs rhumatoïdes. Les sérologies des hépatites, EBV, parvovirus B19, coqueluche ont été également parfois demandées.

Chez un patient la survenue d'un épisode de pancréatite aigüe a été largement suspectée devant la présence d'un fort taux de lipides.

c) Prévalence au sein de l'effectif des facteurs de risque de thrombose, des facteurs locaux et des facteurs déclenchants

Le tableau suivant reprend la prévalence dans le groupe 1 et pour l'ensemble de l'effectif des facteurs ayant pu entrainer la thrombose : facteurs de thrombophilie, autres facteurs généraux de thrombose (contraception, THS, post partum et grossesse, tabac, ATCD personnel de MTEV, HIV, syndrome inflammatoire général), et également facteurs locaux.

Tableau 11 : Prévalence des facteurs de risque de thrombose

		Gr 1		Total	
Etiologie		n	(%)	n	(%)
Facteurs de thrombophilie	déficit antithrombine	0	(0%)	0	(0%)
	déficit protéine C	0	(0%)	1	(1%)
	déficit protéine S	3	(6%)	3	(3%)
	mutation facteur II	3	(6%)	3	(3%)
	mutation facteur V	2	(4%)	3	(3%)
	SAPL	1	(2%)	4	(5%)
	AAN	7	(14%)	10	(11%)
	hyperhomocystéinémie	6	(12%)	7	(8%)
	MTHFR	1	(2%)	1	(1%)
	facteur VIII	9	(18%)	9	(10%)
	SMP	11	(22%)	11	(13%)
	Vaquez	1	(2%)	1	(1%)
	TE	4	(8%)	4	(5%)
	LMC	3	(6%)	3	(3%)
	SMP latent à la fin du suivi	3	(6%)	3	(3%)
	dont SMP latents initialement	7	(14%)	7	(8%)
	HPN	0	(0%)	0	(0%)
Autres facteurs de thrombose	contraception, THS	7	(14%)	8	(9%)
	grossesse, post partum	2	(4%)	2	(2%)
	tabac	8	(16%)	12	(14%)
	ATCD personnel de MTEV	8	(16%)	10	(11%)
	ATCD familial de MTEV	8	(16%)	8	(9%)
	HIV	0	(0%)	0	(0%)
	syndrome inflammatoire général	4	(8%)	4	(5%)
facteurs locaux	pancréatite	13	(25%)	14	(16%)
	pancréatite aigue (dont poussée de pancréatite chronique)	7	(14%)	7	(8%)
	pancréatite chronique	10	(20%)	11	(13%)
	infection locale (1)	6	(12%)	7	(8%)
	dont pyléphlébite (sur cholecystite)	1	(2%)	1	(1%)
	dont infection à CMV	1	(2%)	1	(1%)
	dont septicémie (2)	1	(2%)	2	(2%)
	tuberculose ganglionnaire	0	(0%)	0	(0%)
	maladies inflammatoires digestives (3)	1	(2%)	1	(1%)
	chirurgie locale récente (4)	7	(14%)	7	(8%)
	cirrhose (5)	0	(0%)	10	(11%)
	cancer	0	(0%)	28	(32%)

(1) 1 cas d'appendicite, 1 de sigmoïdite, 1 d'abcès pelviens, 1 pyléphlébite sur cholécystite, 1 infection à CMV, 1 septicémie à fusobacterium

(2) 1 cas de septicémie à fusobacterium nucleatum dans le Gr 1, 1 cas de septicémie à E. Coli dans le Gr 2

(3) 1 cas de maladie de Crohn

(4) dont splénectomie dans 1 cas, hernie inguinale 1 cas, hémicolectomie 1 cas, anneau gastrique 1 cas, laparotomie exploratrice et hépatectomie sur traumatisme abdominal 1 cas, duodénopancréatectomie 1 cas, cholécystectomie 1 cas

(5) dont 6 cas connus avant la thrombose, 3 cas diagnostiqués après la thrombose

On constate ainsi que sur l'ensemble, cancers (32%) et cirrhose (10%) sont des étiologies importantes de la thrombose.

D'autres facteurs sont également fréquents : SMP (13%), tabac (14%), contraception ou THS (9%), les facteurs locaux notamment la pancréatite (16%).

Dans le groupe 1, on retrouve un SMP chez 11 (22%) des patients, ce qui constitue la principale cause ; les autres facteurs de thrombophilie sont beaucoup plus rares en dehors de facteurs assez communs mais peu thrombogènes comme les AAN (7 cas, 14%), l'hyperhomocystéinémie (6 cas, 12%), l'élévation du facteur VIII (9 cas, 18%). Le tabac, la contraception ou THS (7 femmes soit 1/3 des patientes du groupe 1), le post partum (2 soit 10% des patientes) tiennent aussi un rôle. Enfin les facteurs locaux notamment la pancréatite (13 cas soit 25%), une infection locale (6 cas soit 12%), une chirurgie récente (7 cas soit 14%) sont également très importants.

d) Présence de facteurs de thrombophilie, de facteurs locaux, de facteurs déclenchants

Le tableau suivant nous présente les différents éléments pouvant entrainer la thrombose : présence d'au moins un facteur de thrombophilie, d'au moins un facteur général de thrombose, d'au moins un facteur local, d'un facteur déclenchant (pouvant être un facteur local). Nous avons également recherché l'existence de combinaisons entre ces différents facteurs. Enfin il nous présente également les patients chez qui aucune étiologie n'a été retrouvée.

Tableau 12 : Facteurs de thrombophilie, facteurs locaux, facteurs déclenchants

	Gr 1		Total	
Etiologie	n	(%)	n	(%)
Facteurs de thrombophilie (patients présentant au moins 1 facteur)	19	(37%)	21	(24%)
Facteurs de risque de thrombose (patients présentant au moins 1 facteur de thrombose, thrombophilie ou autre)	37	(73%)	46	(52%)
Facteur local de thrombose (patients présentant au moins un facteur local)	26	(51%)	63	(72%)
Facteur déclenchant (1)	23	(45%)	23	(26%)
Facteur de thrombose et facteur local	16	(31%)	25	(28%)
Facteur de thrombose et facteur déclenchant	17	(33%)	17	(19%)
Pas d'étiologie retrouvée (idiopathique) (2)	3	(6%)	3	(3%)

(1) dont les interventions chirurgicales précédant la thrombose (7), les pancréatites aigües (7), les pathologies infectieuses locales (6) , une infection ORL, une ethmoïdite, post partum (2 dont une a subi une intervention récente pour anneau gastrique)

2) dont 2 cas dont le bilan est ancien et incomplet ; dans 6 autres cas supplémentaires on ne retrouve seulement qu'un facteur de risque mineur : 1 cas post partum, 1 cas contraception orale, 1 cas tabagisme, 1 cas atcd personnel de thrombose, 1 cas d'hyperhomocystéinémie, 1 cas d'élévation du facteur VIII

Ainsi dans le groupe 1 on constate que 19 patients (37%) présentent au moins un facteur de thrombophilie, 37 patients (73%) au moins un facteur général de thrombose. Chez 26 patients (51%) un facteur local est présent. La notion de facteur déclenchant est retrouvée chez 23 patients soit 45%.

Près d'un tiers des patients présentent la combinaison d'un facteur de thrombose et d'un facteur local, tandis qu'également pour un tiers des patients on note à la fois un facteur de thrombose et un facteur déclenchant.

Enfin chez 3 patients (6% du groupe 1, 3% de l'ensemble) on ne retrouve aucune étiologie.

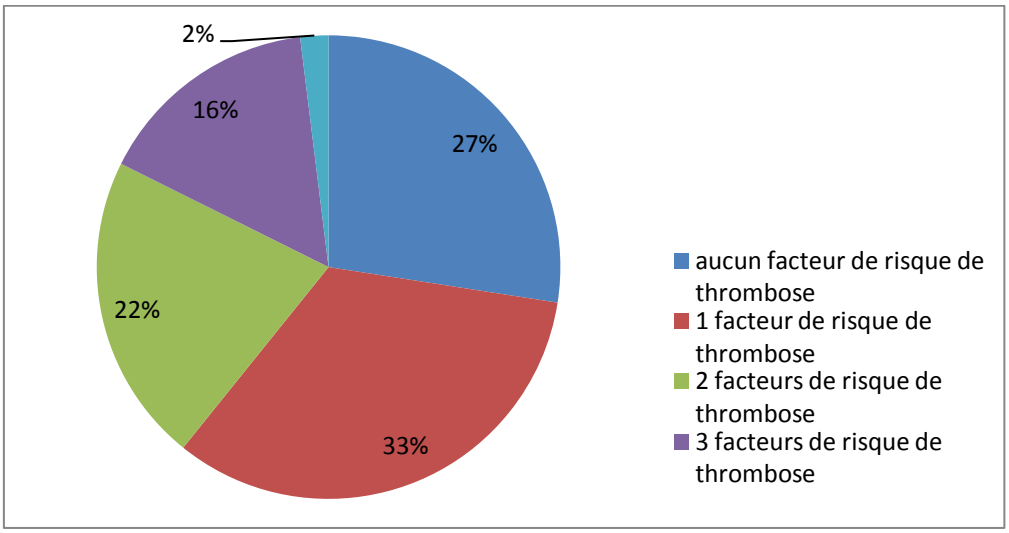
e) Nombre de facteurs de risque de thrombose

Le tableau suivant rapporte le nombre de facteurs de risque généraux de thrombose par patient. Le graphique l'illustre dans le groupe 1.

Tableau 13 : Nombre de facteurs de risque de thrombose par patient

	Gr1		Gr2		Gr3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
aucun facteur de risque de thrombose	14	(27%)	21	(75%)	7	(78%)	42	(48%)
1 facteur de risque de thrombose	17	(33%)	5	(18%)	1	(11%)	23	(26%)
2 facteurs de risque de thrombose	11	(22%)	2	(7%)	1	(11%)	14	(16%)
3 facteurs de risque de thrombose	8	(16%)	0	(0%)	0	(0%)	8	(9%)
4 facteurs de risque de thrombose ou plus	1	(2%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(1%)

Figure 5 : Nombre de FDR généraux de thrombose par patient dans le groupe 1



On constate que 11 patients (22%) ont ainsi 2 facteurs de risque de thrombose, 8 patients (11%) 3 facteurs de risque, 1 patient en présentant même 4. 20 patients (40%) présentent ainsi plus de 2 facteurs de risque de thrombose.

f) Cancers : détail des étiologies

Le tableau suivant détaille les caractéristiques des patients atteints de cancer, dans le groupe 2 : localisation du cancer, présence de métastases hépatiques ou pulmonaires, cancers déjà connus avant le diagnostic de thrombose, traitements prescrits avant la thrombose.

Tableau 14 : Cancers (groupe 2) : détail des localisations

CANCER (28 patients)	n	(%)
adénocarcinome pancréas	14	(50%)
adénocarcinome colique ou rectal (1)	6	(21%)
adénocarcinome gastrique	2	(7%)
cholangiocarcinome	2	(7%)
autre cancer local (2)	2	(7%)
autre cancer (3)	2	(7%)
avec métastases hépatiques	16	(57%)
avec métastases pulmonaires	4	(14%)
avec métastases hépatiques et pulmonaires	3	(11%)
cancers découverts lors de la thrombose	12	(43%)
cancers connus au moment de la thrombose	16	(57%)
dont cancer traité par chirurgie	6	(21%)
dont cancer traité par chimiothérapie	9	(32%)
dont cancer traité par radiothérapie	4	(14%)
(1) dont 4 cancers coliques et 2 du rectum		
(2) dont une tumeur neuroendocrine pancréas et un lymphome		
(3) dont un cancer du sein et un cancer de l'ovaire		

L'adénocarcinome du pancréas est ainsi la principale étiologie parmi les cancers (14 cas, 50%). Les cancers coliques et rectaux constituent la seconde localisation la plus fréquente (6 cas, 21%). L'adénocarcinome gastrique, le cholangiocarcinome sont chacun retrouvés à 2 reprises. Tout autre cancer local ou non peut être lié à la thrombose.

Lors du diagnostic de la thrombose, les métastases hépatiques sont fréquentes (16 cas, 57%), les métastases pulmonaires non rares (4 cas, 14%).

Dans 16 cas (57%) le cancer était connu avant la thrombose, contre 12 cas (43%) où il est découvert dans les suites du diagnostic de la TPM. Les traitements préalables par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie sont donc fréquents.

A noter qu'aucun cancer n'a été découvert à distance de la thrombose porte sur l'ensemble de l'effectif.

g) Etude du bilan des patients atteints de syndrome myéloprolifératif

Le tableau présenté en **annexe 4** donne le détail des patients atteints de syndrome myéloprolifératif : type de SMP, latence de ce dernier, circonstances de découverte, existence de signes d'appel sur la prise de sang, bilan réalisé, traitement éventuellement entrepris.

A la fin de l'étude on note 11 patients atteints de SMP : 1 atteint de maladie de Vaquez, 4 de thrombocytémie essentielle, 3 de LMC, 3 de SMP sans expression clinique restés en latence.

On peut considérer que 6 SMP étaient à l'état latent lors du diagnostic de TPM. Ils ont été mis en évidence dès le diagnostic de TPM chez 4 patients, l'un par BOM, l'un par myélogramme, les 2 autres par JAK2 (dont l'un 1 an après le diagnostic de TPM). Dans les 2 autres cas un SMP clinique a été mis en évidence à 15 et 18 mois alors que les premiers bilans réalisés après le diagnostic de TPM étaient négatifs dont notamment une recherche de JAK2. 3 de ces SMP sont restés latents (après 20, 24 et 120 mois de suivi respectivement), 3 ont évolué vers une LMC (15 mois, 18 mois et 18 ans)

Le diagnostic a été établi lors de la réalisation d'un bilan systématique dans 7 cas (64%), lors de la mise en évidence d'anomalies biologiques dans 3 cas (thrombocytose), dans le cadre de la surveillance d'une dysglobulinémie dans un cas.

Le premier examen permettant le diagnostic a été la BOM chez 6 patients, le myélogramme chez 3 patients, JAK 2 chez 2 patients.

La BOM a été réalisée chez 9 patients. Dans les 2 autres cas le myélogramme était en faveur d'un SMP latent.

JAK 2 a été réalisé chez 8 patients, permettant le diagnostic de SMP pour 2 patients, avant le diagnostic de SMP pour un patient (examen négatif), a posteriori du diagnostic chez 5 patients. L'examen n'a été négatif que pour un patient, atteint de LMC.

Une EEC a été réalisée 6 fois : 3 lors du diagnostic de TPM (positive dans un cas de vaquez et un de thrombocytémie essentielle, négative dans un SMP latent), 3 a posteriori et négative dans ces 3 cas (2 LMC, 1 thrombocytémie essentielle).

Le myélogramme a également permis 2 diagnostics.

A la fin du suivi ou de l'étude, 7 patients étaient sous traitement : 5 patients sous HYDREA, 1 patient sous VERCYTE après échec de l'HYDREA , 1 patient SOUS GLIVEC. 4 patients étaient sans traitement : les 3 SMP latents et une thrombocytémie essentielle.

Un patient compté dans les SMP latents a été rapidement perdu de vue (20 mois), un autre patient avec SMP latent a seulement eu un myélogramme sans investigations supplémentaires compte tenu d'un antécédent de trisomie 21. Après 120 mois de suivi il n'a pas présenté d'expression clinique ou biologique de cette anomalie.

3. Diagnostic

a) Présentation clinique

i. *Circonstances principales de découverte*

Le tableau ci-dessous détaille les circonstances principales de découverte de la thrombose.

Tableau 15 : Circonstances principales de découverte de la thrombose

	Gr 1 (51 patients)		Gr 2 (28 patients)			Gr 3 (9 patients)			Total (88 patients)	
Présentation principale	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	p	n	(%)
douleurs abdominales	26	(51%)	3	(11%)	p<0,001	2	(22%)	ns	31	(35%)
fièvre	2	(4%)	0	(0%)	ns	0	(0%)	ns	2	(2%)
infarctus mésentérique	2	(4%)	0	(0%)	ns	0	(0%)	ns	2	(2%)
altération de l'état général	1	(2%)	1	(4%)	ns	0	(0%)	ns	2	(2%)
hématémèse, HTP	9	(18%)	1	(4%)	ns	1	(11%)	ns	11	(13%)
diagnostic fortuit	11	(22%)	23	(82%)	p<0,001	6	(67%)	p=0,012	40	(45%)

Dans le groupe 1, la thrombose s'est présentée principalement par la survenue de douleurs abdominales (51%). Ces dernières sont beaucoup plus rares comme signe principal dans le groupe 2 (11%, différence significative) et le groupe 3 (22%, différence non significative). 2 patients soit 4% présentaient des signes d'infarctus mésentérique, 2 autres une fièvre. On peut ainsi considérer que les signes de souffrance digestive sont la principale manifestation (58% patients). 18% des patients se présentent néanmoins par une hématémèse. Enfin le diagnostic reste fortuit chez 20% des patients.

Dans le groupe 2 la très grande majorité des diagnostics est fortuite (23 patients, 82%, différence significative par rapport au groupe 1, 22%), à savoir lors du bilan d'évaluation ou d'extension ou lors du diagnostic d'un cancer.

Dans le groupe 3, on constate 67% de diagnostics fortuits (6 patients, différence significative avec le groupe 1).

Sur l'ensemble de l'effectif, on peut constater que 13% des patients se sont présentés par une hématémèse. Pour le reste de l'effectif on constate une proportion équivalente de signes de souffrance digestive (douleurs, fièvre, infarctus mésentérique) et de diagnostics fortuits.

Le tableau suivant est équivalent au précédent mais sépare le groupe 1 en sous-groupes selon la présence d'un cavernome ou d'une atteinte mésentérique.

Tableau 16 : Circonstances principales de découverte de la thrombose selon la présence d'un cavernome, d'une atteinte mésentérique

	Gr 1, avec cavernome initial (20 patients)		Gr 1, sans cavernome initial (31 patients)		p	Gr 1, absence de thrombose mésentérique (26 patients)		Gr 1, présence d'une thrombose mésentérique (25 patients)		p
Présentation principale	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
douleurs abdominales	5	(25%)	21	(68%)	p=0,001	7	(27%)	19	(76%)	p= 0,002
fièvre	0	(0%)	2	(6%)		1	(4%)	1	(4%)	
infarctus mésentérique	1	(5%)	1	(3%)		0	(0%)	2	(8%)	
AEG	0	(0%)	1	(3%)		1	(4%)	0	(0%)	
hématémèse, htp	8	(40%)	1	(3%)	p=0,002	7	(27%)	2	(8%)	
diagnostic fortuit	6	(30%)	5	(16%)		10	(38%)	1	(4%)	p=0,011

Dans le groupe «cavernome » le motif principal est la survenue d'une hématémèse ou d'une HTP (40%), on constate ensuite 30% de signes de souffrance digestive, 30% de diagnostics fortuits. Dans le groupe sans cavernome pour 70% des patients le motif principal est la douleur abdominale (70%) et les autres signes de souffrance digestive (80% au total). Le diagnostic n'est fortuit que dans 14 % des cas. Les différences sont ainsi significatives dans ces sous-groupes concernant les douleurs abdominales et les hématémèses.

En l'absence de thrombose mésentérique, le diagnostic est fortuit dans plus d'1/3 des cas, la présentation par hématémèse est fréquente (28%), les signes de souffrance digestive représentent un peu plus d'un tiers des cas. En présence d'une TVM les douleurs abdominales sont le motif principal de découverte pour ¾ des patients, les autres signes de souffrance sont également présents, les hématémèses et diagnostics fortuits sont rares. On constate ainsi une différence significative concernant les douleurs abdominales et les diagnostics fortuits.

ii. *Prévalence des signes cliniques*

Le tableau qui suit détaille au sein du groupe 1 et de l'ensemble de l'effectif la prévalence de chacun des signes cliniques décrits au cours de l'anamnèse.

Tableau 17 : Prévalence au sein de l'effectif des différents signes cliniques

	Gr 1 (51 patients)		Total (88 patients)	
Signes cliniques	n	(%)	n	(%)
douleurs abdominales	37	(73%)	48	(55%)
nausées, vomissements	20	(39%)	24	(27%)
diarrhée	9	(18%)	9	(10%)
constipation	6	(12%)	7	(8%)
fievre ou sd inflammatoire	14	(27%)	22	(25%)
infarctus mésentérique	2	(4%)	2	(2%)
ischémie mésentérique	2	(4%)	2	(2%)
rectorragies, méléna	5	(10%)	7	(8%)
AEG (amaigrissement, anorexie, inappétence) (1)	10	(20%)	20	(23%)
hématémèse	8	(16%)	10	(11%)
dont hématémèses avec choc	1	(2%)	2	(2%)
dont hématémèses à répétition	1	(2%)	1	(1%)
signes HTP	1	(2%)	2	(2%)
hypersplénisme	2	(4%)	2	(2%)
découverte fortuite	11	(22%)	40	(45%)
ascite clinique	0	(0%)	3	(3%)
ictère clinique	1	(2%)	5	(6%)
consultations médicales ou hospitalisations préalables	7	(14%)	7	(8%)

Nous avons considéré essentiellement les patients du groupe 1, puisque la présentation clinique des patients dans les groupes 2 et 3 est susceptible d'être influencée par leur étiologie principale.

On constate que la présence de douleurs abdominales reste le signe clinique le plus fréquent (75% des cas). Les syndromes dyspeptiques sont également courants (40%) ainsi que les troubles du transit (diarrhée 18%, constipation 12%). Une fièvre est évoquée dans environ ¼ des cas. Les signes d'ischémie mésentérique (2 cas, 4%) ou d'infarctus mésentérique (2 cas, 4 %) restent relativement peu fréquents. Des rectorragies et mélénas ont été constatés chez 20% des patients. Les signes d'altération générale, en particulier anorexie et inappétence ne sont pas rares (20%). Les hématémèses ou signes d'hypertension portale sont des modes de présentation fréquents (9 patients soit 18%).

Enfin on peut aussi constater que dans ce groupe 14% des patients ont bénéficié de consultations médicales (dont 3 d'hospitalisations) avant que le diagnostic de thrombose ne soit établi, les traitements proposés étant alors inefficaces.

Nous avons également étudié les caractéristiques des douleurs abdominales relevées chez les patients sans cancer ni cirrhose. L'intensité des douleurs semble le plus souvent progressive (2/3 des cas) mais les douleurs peuvent être également très brutales (14%), ou de faible intensité (2 patients, 5%). Le caractère post-prandial des douleurs a été noté 2 fois, la présentation par des brûlures également 2 fois. Si le siège majoritaire des douleurs est épigastrique (environ un tiers des cas), les patients les ont localisées de façons très diverses, dans tous les quadrants abdominaux mais aussi au niveau dorsal ou lombaire. Les douleurs sont aussi fréquemment diffuses à tout l'abdomen (8 patients soit 22%) ou sur au moins 2 sites (8 patients, 22%).

iii. *Signes présents à l'examen clinique*

Le tableau qui suit reprend les principaux signes cliniques présents à l'examen lors du diagnostic de thrombose, parmi les patients pour lesquels ces donnés étaient disponibles.

Tableau 18 : Signes présents à l'examen clinique lors du diagnostic

	Gr 1 (42 patients)			Total (74 patients)	
Signes examen clinique	n	(%)		n	(%)
douleur localisée	18	(43%)		25	(34%)
douleur diffuse	12	(29%)		15	(20%)
défense, contacture	2	(5%)	(1)	2	(3%)
distension abdominale	6	(14%)		11	(15%)
hépatomégalie	2	(5%)		11	(15%)
splénomégalie	4	(10%)		9	(12%)
hépatosplénomégalie	1	(2%)		5	(7%)
signes de choc	2	(5%)	(2)	3	(4%)
ascite	2	(5%)		9	(12%)
ictère	1	(2%)		5	(7%)
autres	1	(2%)	(3)	3	(4%)
température sup a 38	12/35	(34%)		15/57	(26%)
température moyenne et extrêmes	37,6 (36,5-39,7)			37,48 (36-39,7)	

(1) correspondant aux cas d'infarctus mésentérique

(2) 1 cas de choc septique, 1 choc hémorragique

(3) divers autres signes cliniques : adénopathies, masse face antérieure rectum au TR,…

On peut constater que l'examen clinique est relativement pauvre. Les principaux signes cliniques présents dépendent des signes de souffrance du système digestif : douleurs localisées (18 patients, 43% dans le Gr 1) ou diffuses (12 patients, 29% Gr 1), distension abdominale (6 patients, 14%), signes de choc (2 patients, 5%). D'autres éléments de l'examen clinique sont en lien avec les complications à plus long terme de la thrombose : splénomégalie (4 patients, 10% Gr 1), hépatomégalie (2 patients, 5%).

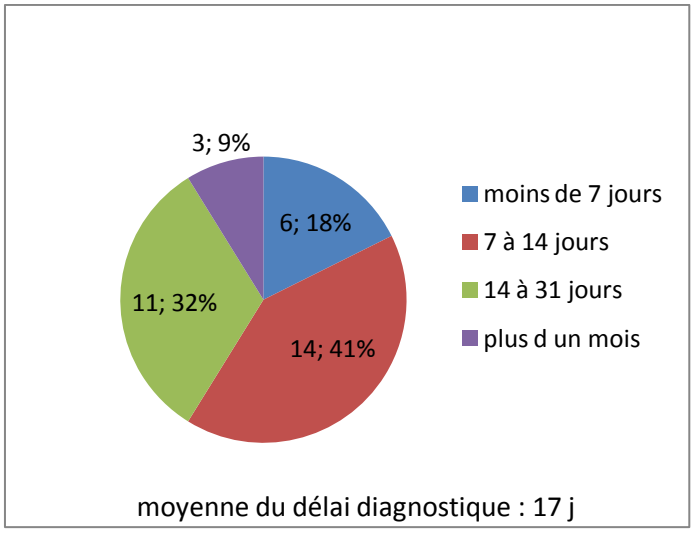
On constate l'existence d'une fièvre chez plus d'un tiers des patients dans le groupe 1 (12 patients sur 35 soit 34%), un quart des patients sur l'ensemble (15 patients sur 57, 26%).

Quand on étudie les signes cliniques dans les sous-groupes « cavernome » et « atteinte mésentérique », on ne constate aucune différence significative, même si en apparence les douleurs localisées semblent plus fréquentes en cas d'atteinte mésentérique (57% contre 26%) et en l'absence de cavernome (46 % contre 36%). En présence de cavernome une splénomégalie semble plus fréquente (21% contre 4%) mais la aussi de façon non significative.

iv. *Délai diagnostique*

Le délai diagnostique moyen dans le groupe 1 est de 17 jours avec des extrêmes allant de 1 à 60 jours parmi les 34 patients chez qui on dispose de cette information (les patients chez qui le diagnostic a été fortuit étant exclus). Dans 18% des cas il s'est écoulé moins de 7 jours entre les premiers symptômes et la confirmation diagnostique, et dans 41% 7 à 14 jours. Au total dans plus d'un tiers des cas le diagnostic n'a été établi que dans un délai supérieur à deux semaines.

Figure 6 : Délai diagnostique, dans le Gr 1 (34 patients)



b) Examens biologiques

Nous n'avons considéré lors du recueil des données que les examens biologiques réalisés entre l'admission et le diagnostic ainsi que dans les premières 72h suivant le diagnostic de TPM. Une partie de ces données est donc manquante pour un certain nombre de patients, et diffère selon les examens biologiques réalisés.

Le tableau qui suit reprend les valeurs moyennes de ces différents examens, dans le groupe 1 et l'ensemble de l'effectif. Le second tableau répertorie dans le groupe 1 la prévalence des anomalies biologiques.

Tableau 19 : valeur moyenne des paramètres biologiques recueillis au diagnostic

	Groupe 1								Global							
Paramètre biologique (valeurs normales)	n	moyenne	xN	mini	xN	maxi	xN		n	moyenne	xN	mini	xN	maxi	xN	
Hb (12-16)	40	12,22		6,8		17			66	11,74		6,8		17		
plaquettes (150-450)	40	353		67		1300			65	300		32		1300		
leucocytes (4-10)	40	11,17		3,8		37,5			66	9,72		0,9		37,5		
CRP (inf à 5)	32	98		3		216			46	84,63		3		216		
gamma GT (12-55)	38	156	(2,8 N)	12	(0,2 N)	733	(13,3 N)		65	244	(4,4 N)	12	(0,2 N)	1378	(25,1 N)	
PAL (38-126)	38	170	(1,3 N)	38	(0,3 N)	563	(4,5 N)		63	259,1	(2,1 N)	21	(0,2 N)	2134	(16,9 N)	
ALAT (9-52)	38	45,8	(0,9 N)	7	(0,1 N)	230	(4,4 N)		62	58,77	(1,1 N)	7	(0,1 N)	383	(7,4 N)	
ASAT (15-46)	38	40,8	(0,9 N)	12	(0,3 N)	154	(3,3 N)		62	56,73	(1,2 N)	12	(0,3 N)	637	(13,8 N)	
bilirubine (3-22)	36	17,8	(0,8 N)	1	(0,0 N)	87	(4,0 N)		58	37,6	(1,7 N)	1	(0,0 N)	327	(14,9 N)	
TP (sup à 70)	37	78		40		100			58	77,26		40		100		

Tableau 20 : Prévalence des anomalies biologiques dans le groupe 1

	groupe 1	
Paramètre biologique	n	%
anémie (Hb<10)	7/40	18%
Polyglobulie (hb>16)	3/40	8%
thrombopénie (plaq<100)	6/40	15%
thrombocytose (plaq>450)	10/40	25%
leucopénie (GB<4)	1/40	3%
hyperleucocytose (GB>10)	19/40	48%
sd infl. modéré (5<CRP<50)	7/32	22%
sd infl. marqué CRP>50	21/32	66%
élévation des gamma GT	28/38	74%
élévation PAL	20/38	53%
cholestase (gamma et/ou PAL sup à 1N)	30/38	79%
élévation ALAT	7/38	18%
élévation ASAT	9/38	24%
ictère (bilirubine sup à 22)	8/36	22%
TP inférieur à 75	11/37	30%
TP inférieur à 50	2/37	5%
élévation des D dimères	5	

On constate une anémie dans 7 cas sur 40 renseignés soit 18% dont seulement un cas d'hématémèse et un cas d'hématémèse avec hypersplénisme. Une polyglobulie est avérée dans 3 cas sur 40, un diagnostic de SMP n'a été retrouvé que dans 1 de ces cas.

Des anomalies plaquettaires sont présentes dans 40% des cas (16 patients) : 10 cas (25%) de thrombocytose, dont 4 pour qui un diagnostic de thrombocytémie essentielle est avéré. Chez le patient présentant le chiffre le plus élevé de plaquettes (1300000 plaquettes) il n'y a pas eu de

recherche de SMP. Chez un autre de ces patients il n'y a eu qu'une BOM sans JAK. Une thrombopénie est présente dans 6 cas sur 40 dont un avec hématémèse, un avec hématémèse et hypersplénisme.

On retrouve une hyperleucocytose dans 19 cas soit près de la moitié des patients (48%), dont 6 avec un SMP.

Un syndrome inflammatoire est très fréquent, concernant 28 patients sur 32 (88%), 7 patients avec un syndrome inflammatoire modéré (CRP<50), 21 patients avec un syndrome inflammatoire marqué (CRP>50). En outre on observe une valeur élevée en moyenne de la CRP (98 dans le groupe 1, 84.63 pour l'ensemble).

Les valeurs moyennes des gamma GT (2.8N dans le Gr 1, 4.4N pour l'ensemble) et des phosphatases alcalines (1.3N pour le Gr 1, 2.1N pour l'ensemble) traduisent une cholestase fréquente. On constate une élévation des gamma GT ou phosphatases alcalines dans 30 cas sur 38 soit 79% (respectivement 74% et 53%). On observe une élévation des ALAT dans 18% des cas, des ASAT dans 24% des cas. Un ictère biologique est retrouvé dans 22% des cas (8 cas sur 36).

Le taux de prothrombine est abaissé en dessous de 75% dans 11 cas sur 37 soit presqu'un tiers des cas, et en dessous de 50% dans 2 cas (5%). 1 seul de ces patients était sous AVK.

Dans les dossiers nous n'avons retrouvé une élévation des D-dimères que dans 5 cas, mais ceux-ci n'ont que très rarement été dosés.

c) Examens d'imagerie

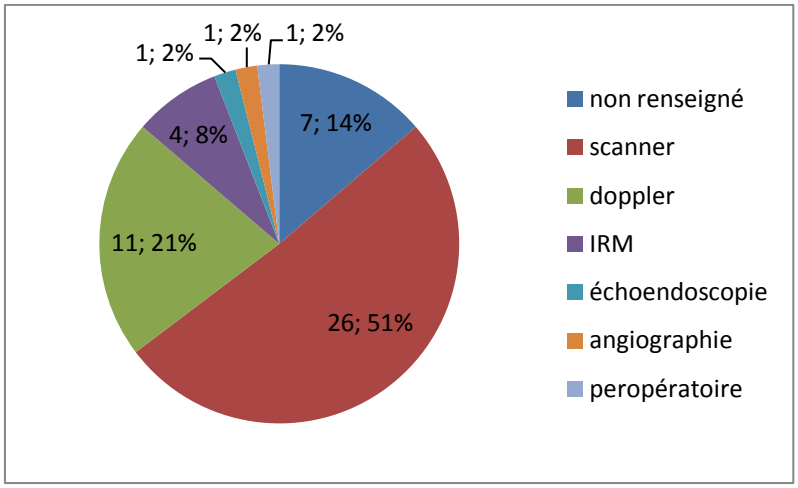
i. *Examen permettant le diagnostic*

Le tableau suivant et son illustration par un diagramme pour le groupe 1 présentent l'examen complémentaire ayant permis le diagnostic de TPM.

Tableau 21 : Examen complémentaire permettant le diagnostic

	Gr 1		Gr 2		Gr 3		Total	
Examen complémentaire	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
non renseigné	7	(14%)	1	(4%)	0	(0%)	8	(9%)
scanner	26	(51%)	10	(36%)	2	(22%)	38	(43%)
doppler	11	(22%)	13	(46%)	6	(67%)	30	(34%)
IRM	4	(8%)	3	(11%)	1	(11%)	8	(9%)
échoendoscopie	1	(2%)	1	(4%)	0	(0%)	2	(2%)
angiographie	1	(2%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(1%)
peropératoire	1	(2%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(1%)

Figure 7 : Examen complémentaire permettant le diagnostic, Gr 1



On peut ainsi noter la part prépondérante du scanner (26 patients soit 51% dans le groupe 1 ; 39 patients soit 43 % au global)) dans le diagnostic des TPM devant l'échographie (11 patients, 21% dans le groupe 1 ; 30 patients, 34% au global) puis l'IRM (4 patients, 8% dans le groupe 1 ; 8 patients ou 9% au global).

Toutefois dans les groupes 2 et 3 on constate que le diagnostic est le plus souvent établi par doppler (46% dans le Gr 2, 67% dans le Gr 3) par rapport au scanner (36% dans le Gr 2, 22% dans le Gr 3).

D'autres méthodes ont permis chacun un diagnostic dans le groupe 1 : échoendoscopie, angiographie, découverte peropératoire.

Le tableau en **annexe 5** reprend les examens complémentaires réalisés lors du bilan initial.

Le scanner (80% des patients du groupe 1, 69% de l'ensemble) et l'échographie couplée au doppler (73% des patients du groupe 1, 77% au total) sont les examens les plus souvent pratiqués. Le scanner était positif chez 56 patients sur 61 sur l'ensemble de l'effectif (92%), l'échographie dans 56 cas sur 68 (82%). La plupart des dopplers et scanners ne retrouvant pas initialement la thrombose ont été répétés par la suite et le plus souvent ont retrouvé alors le diagnostic ; en outre plusieurs de ces examens ont été réalisés en ambulatoire ou dans des hôpitaux périphériques, avec des moyens techniques différents. Une IRM a été réalisée chez près d'un tiers des patients, l'angiographie chez seulement 4 patients.

Enfin nous avions noté également la réalisation d'un examen doppler des membres inférieurs lors du bilan initial et on peut constater que cet examen est en fait assez peu souvent réalisé lors du bilan initial (12% du groupe 1, 13% au total).

ii. *Autres éléments du bilan radiologique*

Une thrombose splénique concomitante est observée chez 12 patients du groupe 1 (24%), 13 au total (15%).

La présence d'ascite est fréquemment retrouvée, ce dans les 3 groupes, chez près d'un quart des patients.

La constatation à l'imagerie d'une splénomégalie (10%), de signes d'HTP (14% dans le groupe 1, 13% au total) n'est pas rare, ainsi qu'à un degré moindre d'une hépatomégalie.

Parfois les examens mettent en évidence des complications immédiates de la thrombose : signes de souffrance mésentérique, syndrome occlusif.

Ils retrouvent aussi assez fréquemment un facteur étiologique à cette thrombose : un facteur local (présent chez 24% des patients du groupe 1, 14% au total), un cancer (et des métastases), une cirrhose.

4. Suivi des patients

Le tableau qui suit présente la durée moyenne de suivi des patients, exprimée en mois, dans les 3 groupes, ainsi que le nombre de patients pour lesquels nous disposions d'un suivi conséquent et la durée moyenne de suivi chez ces patients précisément. Nous avons ainsi considéré les patients pour lesquels nous avions un recul supérieur à 2 ans, ainsi que ceux décédés avant cette durée.

Tableau 22 : Suivi des patients

	gr 1	gr 2		gr 3		Total
durée moyenne du suivi pour l'ensemble des patients (mois)	71 (2-324)	11 (0,5-82)		69 (9-132)		52 (0,5-324)
nb de patients "suivis"	42	21		9		72
durée cumulée du suivi chez l'ensemble des patients (mois)	3546	282		622		4450
durée moyenne du suivi chez ces patients (mois)	84 (2 à 324)	13 (0,5-82)	p<0,001	69 (9-132)	NS	62 (0,5-324)

Sur ces critères, nous disposions des informations sur le suivi de 42 patients du groupe 1, 21 du groupe 2 (on peut remarquer que les 7 autres patients ont été perdus de vue alors que leur cancer entrait en phase terminale et que les patients étaient transférés en unité de soins palliatifs ou à leur domicile), et 9 du groupe 3.

La durée moyenne de suivi dans le groupe 1 est de 84 mois (extrêmes 2 à 324) contre 13 mois dans le groupe 2 (différence significative $p<0.001$), 69 mois dans le groupe 3 (NS).

5. Complications initiales

a) Principales complications

Le tableau suivant reprend les principales complications observées lors du bilan initial, conséquences de la thrombose observée d'installation récente (thrombose aigüe) ou plus ancienne. Nous avons considéré dans ce cadre les complications découvertes au plus tard au cours du 3e mois suivant le diagnostic de thrombose (notamment concernant l'hypertension portale).

Tableau 23 : Complications initiales

	Gr 1 (51p)		Gr 1 suivi (42p)		Gr 2 (28p)		Gr 3 (9p)		Total (88p)	
Complications initiales	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infarctus mesentérique	2	(4%)	2	(5%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(2%)
Ischémie mésentérique	2	(4%)	2	(5%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(2%)
Thrombose	1	(2%)	1	(2%)	2	(7%)	1	(11%)	4	(5%)
Embolie Pulmonaire	1	(2%)	1	(2%)	2	(7%)	0	(0%)	3	(3%)
TVP m inf	0	(0%)	0	(0%)	1	(4%)	1	(11%)	2	(2%)
Hématémèse	7	(14%)	7	(17%)	1	(4%)	1	(11%)	9	(10%)
dont hématémèse avec choc	1	(2%)	1	(2%)	1	(4%)	0	(0%)	2	(2%)
Hypersplénisme	3	(6%)	3	(7%)	0	(0%)	2	(22%)	5	(6%)
HTP	22	(43%)	19	(45%)	7	(25%)	7	(78%)	36	(41%)

Concernant les complications immédiates de la thrombose, seuls 2 cas d'ischémie mésentérique et 2 cas d'infarctus mésentérique (ces derniers nécessitant une intervention chirurgicale) sont notés, l'ensemble de ces cas survenant dans le groupe 1.

Les thromboses concomitantes sont restées assez rares (au total, 3 embolies pulmonaires et 2 TVP des membres inférieurs découvertes dans le même temps).

Les hématémèses concernent 7 patients du groupe 1 (14%), 9 patients au total (10%). Parmi ces derniers un patient du groupe 1 et un du groupe 2 on présenté un choc hémorragique, le premier se manifestant même par un arrêt cardiaque.

La notion d'hypersplénisme ne concerne que 3 patients du groupe 1 (6%) et 2 patients du groupe 3 (22%).

La complication la plus fréquente est une hypertension portale initiale, qui concerne 22 patients soit 43% du groupe 1, 36 patients soit 41% de l'ensemble de l'effectif.

b) Bilan initial de l'hypertension portale

Le tableau suivant détaille dans chaque groupe les résultats du bilan endoscopique initial (réalisé dans les 3 premiers mois) concernant l'expression d'une hypertension portale.

Tableau 24 : Bilan initial de l'hypertension portale

	Gr 1 (51p)			Gr 2 (28p)			Gr 3 (9p)			Total (88p)		
Bilan HTP	n	%	% bilantés	n	%	% bilantés	n	%	% bilantés	n	%	% bilantés
pas de bilan initial d' HTP	14	(27%)		17	(61%)		2	(22%)		33	(38%)	
bilan HTP initial négatif	15	(29%)	41%	4	(14%)	36%	0	(0%)	0%	19	(22%)	35%
HTP	22	(43%)	59%	7	(25%)	64%	7	(78%)	100%	36	(41%)	65%
gastropathie	9	(18%)	24%	5	(18%)	45%	2	(22%)	29%	16	(18%)	29%
varices gastriques	3	(6%)	8%	2	(7%)	18%	1	(11%)	14%	6	(7%)	11%
varices oesophagiennes T 1	18	(35%)	49%	4	(14%)	36%	7	(78%)	100%	29	(33%)	53%
varices oesophagiennes T 2 (+T1)	10	(20%)	27%	2	(7%)	18%	6	(67%)	86%	18	(20%)	33%
varices oesophagiennes T 3 (+T1)	1	(2%)	3%	0	(0%)	0%	2	(22%)	29%	3	(3%)	5%
gastropathie + varices	5	(10%)	14%	2	(7%)	18%	2	(22%)	29%	9	(10%)	16%

On peut constater que 14 patients du groupe 1 (27%) n'ont pas eu ce bilan endoscopique initial ; dans le groupe 2 il s'agit même de 61% des patients (17 patients).

22 patients du groupe 1 présentaient une HTP soit 43% de l'effectif du groupe, et 59% des patients ayant eu une évaluation par endoscopie. Sur l'ensemble des 88 patients il s'agissait de 36 patients soit 41% de l'effectif, 65% des patients ayant eu une endoscopie.

Si l'on regarde de plus près les résultats du groupe 1, les varices oesophagiennes de grade 1 étaient l'expression la plus fréquente (18 patients soit 35% du groupe, 49% des patients bilantés), l'expression de varices oesophagiennes de grade 2 n'est pas rare, concernant plus de 20% des patients (10 patients).

9 patients soit 18% de l'effectif du groupe 1, près d'un quart des patients bilantés (24%) présentaient une gastropathie d'hypertension portale. En outre 5 de ces patients (10%) présentaient l'association d'une gastropathie et de varices oesophagiennes.

6. Prise en charge initiale

a) Anticoagulants à la phase aigüe

Le tableau suivant détaille dans chacun des 3 groupes la prescription d'anticoagulants lors de la phase aigüe, c'est -à dire dans les jours suivant immédiatement la découverte de la thrombose (première semaine).

Tableau 25 : Traitement anticoagulant à la phase aigüe

	Gr 1 (51 patients)		Gr 2 (28 patients)			Gr 3 (9 patients)			Total (88p)	
Ttt anticoagulant phase aigue	n	%	n	%	S (/Gr 1)	n	%	S (/Gr 1)	n	%
non	14	(27%)	19	(68%)		6	(67%)		39	(44%)
oui	37	(73%)	9	(32%)	p=0,001	3	(33%)	p =0,049	49	(56%)
par Heparine seringue électrique	14	(27%)	1	(4%)		0	(0%)		15	(17%)
dont HSE puis HBPM ou HSC	2	(4%)	0	(0%)		0	(0%)		2	(2%)
par Héparine sous-cutanée	0	(0%)	3	(11%)		0	(0%)		3	(3%)
par HBPM	13	(25%)	5	(18%)		1	(11%)		19	(22%)
traitement AC non renseigné	10	(20%)	0	(0%)		2	(22%)		12	(14%)
durée moyenne en jours	18 (5 à 30)	(n=14)	32 (7 à 60)	(n=4)		45 (seul r)	(n=1)		22 (5 à 60)	(n=19)

On remarque une différence significative entre les groupes concernant la prescription d'un traitement anticoagulant à cette phase aigüe : dans le groupe 1, 37 patients soit 73% ont ainsi bénéficié de ce traitement contre seulement 9 patients sur 28 (32%) dans le groupe 2 (p=0.001) et 3 sur 9 dans le groupe 3 (33%) (p =0.049).

Parmi les 37 patients traités, 2 n'ont pas eu d'anticoagulants au long cours par la suite, pour l'un en raison d'une gastrite, pour l'autre pour une raison inconnue.

Concernant les modalités de ce traitement on note une répartition quasi égale entre le traitement par héparine seringue électrique (14 patients dans le Gr 1 soit 38% des patients traités) et l'usage des HBPM par voie sous-cutanée (13 patients soit 35% des patients traités). Certains patients (2 dans le groupe 1) ont eu ces 2 traitements consécutivement.

Dans le groupe 2 la majorité des patients traités l'a été par voie sous-cutanée soit par HBPM (5 patients soit 55%, dont 3 patients ont été traités par INNOHEP, les deux autres par une autre HBPM), soit par héparine (3 patients, soit 1/3 de ces derniers).

Dans le groupe 3 seuls 3 patients ont été traités à cette phase aigüe, et nous ne connaissons les modalités de ce traitement que chez un patient, traité par HBPM.

La durée moyenne de ce traitement à la phase aigüe est de 18 jours avec des extrêmes allant de 5 à 30 jours dans le groupe 1, 22 jours (5 à 60) pour l'ensemble.

b) Anticoagulants au long cours et autres traitements à la prise en charge

Le tableau ci-dessous reprend dans les 3 groupes le nombre de patients traités par anticoagulants plusieurs mois et sous quelle forme. Il détaille également les autres traitements entrepris à la prise en charge initiale.

Tableau 26 : Traitement anticoagulant au long cours et autres traitements à la prise en charge

	Gr 1 (51 patients)		Gr 2 (28 patients)			Gr 3 (9 patients)			Total (88 patients)	
Traitement anticoagulant long cours	n	(%)	n	(%)	S	n	(%)	S	n	(%)
non	16	(31%)	14	(50%)	NS	6	(67%)	NS	36	(41%)
oui	35	(69%)	14	(50%)		3	(33%)		52	(59%)
par AVK	34	(97%)	9	(64%)		3	(100%)		46	(88%)
par HBPM ou HSC	1	(3%)	4	(29%)		0	(0%)		5	(6%)
autre traitement (antiagrégants)	8	(16%)	0	(0%)		0	(0%)		8	(9%)
thrombolyse	0	(0%)	0	(0%)		0	(0%)		0	(0%)

Concernant les anticoagulants on observe des différences dans les 3 groupes mais ces dernières ne sont pas statistiquement significatives.

Un traitement anticoagulant a ainsi été proposé à 69% des patients du groupe 1 (35 patients), 50% des patients du groupe 2 (14 patients), et seulement 33% des patients du groupe 3 (3 patients).

Sur les 35 patients traités au sein du groupe 1, tous sauf 1 ont été traités par des AVK (97%) ; dans le groupe 2 il en a été de même pour 9 patients sur 14 (64%) ; dans le groupe 3 pour tous les patients.

Concernant les autres traitements on note l'utilisation des antiagrégants pour 8 cas du groupe 1 dont 4 cas en l'absence de traitement anticoagulant (continuité d'un traitement antérieur ou découverte d'une pathologie nécessitant le traitement, après la thrombose). Parmi ces derniers, dans 3 cas ils ont été proposés après l'arrêt des AVK, dans un cas ils ont été proposés avant les AVK et arrêtés en raison d'une hématémèse.

Aucune thrombolyse n'a été réalisée bien qu'elle ait été discutée pour un cas du groupe 1.

On peut aussi noter qu'un traitement chirurgical a été entrepris chez 2 patients présentant un infarctus mésentérique, une surveillance chirurgicale chez 2 personnes avec des signes d'ischémie mésentérique.

Un traitement antibiotique a été assez souvent proposé, concernant 9 patients du groupe 1 (18%) dans le cadre, entre autre, d'un infarctus mésentérique, d'un abcès pelvien, d'une pyléphlébite, d'un infarctus splénique ainsi qu'un patient du groupe 2.

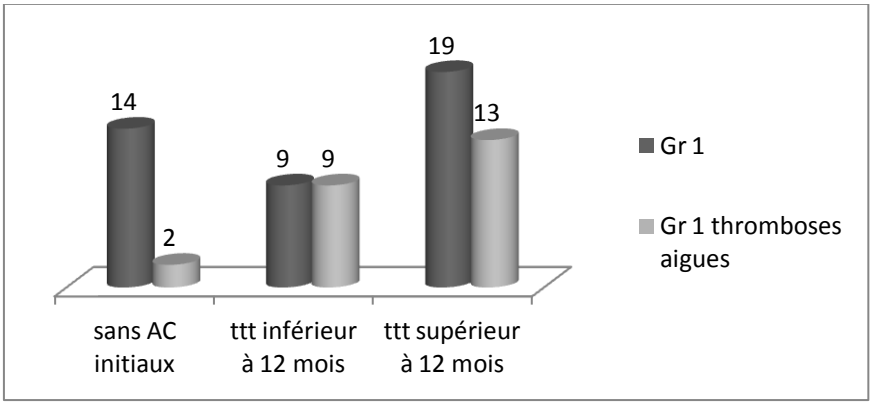
c) Durée du traitement anticoagulant au long cours.

Le tableau qui suit reprend la durée du traitement anticoagulant au long cours des patients des 3 groupes. N'ont été considérés que les patients suivis pendant plus de 2 ans ou décédés avant cet intervalle.

Tableau 27 : Durée du traitement anticoagulant initial chez les patients suivis

durée du traitement AC	Gr 1 (42p)		Gr 1 thr aigue (24p)		Gr 2 (21p)		Gr 3 (9p)		Total (72p)	
sans AC initiaux	14	(33%)	2	(8%)	7	(33%)	6	(67%)	27	(38%)
ttt inférieur à 12 mois	9	(21%)	9	(38%)	7	(33%)	3	(33%)	19	(26%)
ttt supérieur à 12 mois	19	(45%)	13	(54%)	7	(33%)	0	(0%)	26	(36%)

Figure 8 : Durée du traitement anticoagulant initial, patients du groupe 1 suivi (42 patients)



Sur ces patients suivis, dans le groupe 1 on constate qu'1/3 (14 patients) n'a pas eu de traitement anticoagulant initial. Chez les patients sans cavernome initial (thrombose aigüe), seuls 2 n'ont pas été traités.

19 patients (45%, 68% des patients traités) ont été traités par anticoagulants plus d'un an dont 13 avec une thrombose aigüe. 9 patients ont été traités moins d'un an (21%, 32% des patients traités), tous présentant une thrombose aigüe.

On peut également ajouter que 11 patients soit 26% (39% des patients traités) ont été traités plus de 2 ans. Seulement 6 (15%, 21% des patients traités) ont été traités moins de 6 mois

Dans le groupe 2 et sur l'ensemble de l'effectif on observe une répartition assez équivalente.

d) Poursuite du traitement anticoagulant

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de patients en cours de traitement par anticoagulants à la fin du suivi ou le nombre de patients chez qui le traitement a été arrêté et pour quel motif.

Tableau 28 : Poursuite du traitement anticoagulant au long cours

	Gr 1 suivi , patients sous AC au long cours (28 patients)			Gr 2 suivi, patients sous AC au long cours (12p)			Gr 3 suivi, patients sous AC au long cours (3p)			Total suivi, patients sous AC au long cours (43p)		
TAC au long cours	n	%	% part	n	%	% part	n	%	% part	n	%	% part
en cours à la fin du suivi	10	(36%)		8	(67%)		0	(0%)		17	(40%)	
traitement arrêté au cours du suivi	18	(64%)		4	(33%)		3	(100%)		25	(58%)	
hémorragie	3	(11%)	17%	2	(17%)	50%	2	(67%)	67%	7	(16%)	28%
htp	2	(7%)	11%	0	(0%)	0%	0	(0%)	0%	2	(5%)	8%
reperméabilisation	6	(21%)	33%	1	(8%)	25%	0	(0%)	0%	7	(16%)	28%
décision médicale	6	(21%)	33%	1	(8%)	25%	0	(0%)	0%	7	(16%)	28%
clinique du patient	1	(4%)	6%	0	(0%)	0%	1	(33%)	33%	2	(5%)	8%
moyenne durée du traitement si arrêté (mois)	12,6 (2 à 37)			24,5			11,67			14,39		

Dans le groupe 1, 10 patients soit 36% sont restés sous anticoagulants tout au long du suivi. 18 patients ont arrêté le traitement en moyenne au bout de 12,6 mois avec des extrêmes allant de 2 à 37 mois. Les raisons de l'interruption de ce traitement se sont assez équitablement partagées entre hémorragie ou HTP (5 patients), reperméabilisation de la thrombose (6 patients), et décision médicale ou raison clinique (7 patients).

Dans le groupe 2, sur 12 patients traités, 8 l'étaient encore à la fin du suivi, 4 l'ayant arrêté pour hémorragie (2 cas), reperméabilisation (1 cas), décision médicale (1 cas) dans un délai de 24 mois en moyenne.

Dans le groupe 3, sur 3 patients traités, le traitement a été interrompu dans tous les cas, notamment pour 2 patients en raison d'hémorragies, au bout de 12 mois en moyenne.

e) Début d'un traitement anticoagulant au long cours à distance de la thrombose

Sur 14 patients du groupe 1 n'ayant pas pris d'anticoagulants initialement 6 ont débuté un traitement anticoagulant à distance de la TPM : 2 en raison d'un nouvel épisode de thrombose, 2 en raison d'un des facteurs étiologiques de la thrombose, 2 pour des raisons cliniques (1 patient en raison de la prévention dans le cadre d'une chambre implantable, 1 patient ayant débuté le traitement après programme d'éradication de varices oesophagiennes).

A noter que dans le groupe 1 un traitement anticoagulant ainsi débuté à distance de l'évènement a ensuite été arrêté dans un cas par choix des médecins, et dans le groupe 3 dans un cas en raison d'un épisode hémorragique.

Dans le groupe 1 à noter le cas particulier d'une patiente qui a été sous anticoagulants au cours de plusieurs périodes successives : la première lors de la TPM, le traitement a été interrompu par choix médical, la 2ème suite à une thrombose à distance, le traitement a alors été interrompu en raison d'un souhait de grossesse, la dernière à nouveau en lien avec une autre thrombose à distance, le traitement étant toujours en cours à la fin du suivi.

f) Reprise du traitement anticoagulant au long cours

Dans le groupe 1 sur 18 patients chez qui le traitement anticoagulant avait été arrêté, 6 patients soit un tiers de ces derniers ont repris les anticoagulants par la suite, 4 à la suite d'une thrombose, 2 en raison d'un facteur étiologique.

Sur l'ensemble de l'effectif, sur 25 patients, 9 (36%) ont repris ce traitement.

Il faut noter que dans ces cas le traitement anticoagulant a été de nouveau interrompu chez 2 patients : dans un cas suite à un épisode hémorragique, dans un cas selon le choix des médecins.

g) Poursuite des anticoagulants à la fin du suivi

Sur 34 patients ayant été traités par anticoagulants dans le groupe 1, 22 (65%) le sont encore à la fin du suivi. Dans le groupe 2 il s'agit de 7 patients sur 13 (54%). Dans le groupe 3 aucun patient.

Dans le groupe 1, pour 7 cas (32 %) le traitement est poursuivi compte tenu d'un facteur étiologique (essentiellement SMP), pour 5 cas (23%) en raison d'une thrombose récente, pour 7 cas (31%) en raison de l'extension (2 cas absence de reperméabilisation, 1 cas atteinte mésentérique, 4 cas crainte d'atteinte mésentérique), et pour les autres patients pour des raisons cliniques ou par choix des médecins.

h) Comparaison du traitement anticoagulant dans les différents groupes et sous-groupes

Le tableau qui suit compare la prise d'un traitement anticoagulant dans les différents groupes, et les différents sous-groupes du groupe 1, sur le nombre de sujets traités et la durée moyenne du traitement anticoagulant.

Tableau 29 : Traitement anticoagulant au long cours, dans les différents sous-groupes

		avec TAC	%	sans TAC	%	S	durée moyenne ttt AC (mois)	S
	Gr 1 suivi	28	(67%)	14	(33%)		27,68 (2 à 137)	
	Gr 2 suivi	12	(57%)	9	(43%)	NS	16,23 (0,25-72)	NS
	Gr 3	3	(33%)	6	(67%)	NS	7,67 (7-11)	NS
	Total	43	(60%)	29	(40%)		20,76 (0,25-137)	NS
sous-groupes groupe 1 patients suivis (42 patients)	après 2005	16	(80%)	4	(20%)		25,94 (6-46)	
	avant 2004	12	(55%)	10	(45%)	NS	30 (2-137)	NS
	Med 1	10	(100%)	0	(0%)		27,9 (3-103)	
	Gastro	18	(56%)	14	(44%) (1)	p=0,017	26,74 (2-137)	NS
	cavenome	6	(33%)	12	(67%)		57,83 (17-137)	
	sans cavernome	22	(92%)	2	(8%)	P=0,0001	19,46 (2-46)	NS
	atteinte mésentérique	17	(85%)	3	(15%)		28,58 (2-137)	
	pas d'atteinte mésentérique	11	(52%)	10	(48%)	P=0,047	26,27 (2-42)	NS
	hématémèse	2	(22%)	7	(78%)		20 (16-24)	
	pas d'hématémèse	26	(79%)	7	(21%)	p=0,003	28,27 (2-137)	NS
	signes htp majeurs	4	(44%)	5	(56%)		11,75 (2-12)	
	absence signes htp majeurs	24	(73%)	9	(27%)	NS	30,33 (3-137)	p=0,049

(1) dont 12 avec un cavernome (5 patients recevront des AC par la suite)

Concernant les différents groupes, malgré quelques variations apparentes (67% de patients traités dans le groupe 1, contre 57% de patients traités dans le groupe 2 et 33% dans le groupe 3), on ne constate pas de différence significative.

De même il n'y a pas de différence significative observée concernant la durée du traitement anticoagulant (27,68 mois dans le groupe 1 ; 16.23 mois dans le groupe 2 ; 7.67 mois dans le groupe 3).

Concernant l'année de prise en charge on observe 80% des patients du groupe 1 traités après 2005 contre 55% avant 2004 mais cette différence n'est pas significative. De même on ne constate pas de différence concernant la durée moyenne de traitement (25.94 mois et 30 mois).

On constate une différence significative (p=0.017) concernant le service de prise en charge avec 100% (10/10) des patients traités en médecine 1 contre 56% en HGE (18/32, 12 des 14 patients non traités présentant par ailleurs un cavernome, contre aucun en Méd 1). La durée moyenne de traitement est équivalente.

On observe aussi une différence significative (p=0.0001) en ce qui concerne la présence d'un cavernome (33% des patients traités en présence d'un cavernome contre 92% en l'absence de cavernome). On observe une différence, mais non significative concernant la durée de traitement (respectivement 57.83 mois et 19.46 mois).

Il existe une différence significative (p=0.047) selon la présence (85% de patients traités) ou l'absence (52%) d'une atteinte mésentérique. La durée de traitement est très proche dans les 2 sous-groupes.

En présence d'une hématémèse seuls 22% des patients sont traités par anticoagulants contre 79% en l'absence d'hématémèse, avec une différence significative (p=0.003). La durée moyenne du traitement est équivalente.

Enfin en présence de signes majeurs d'HTP (varices oesophagiennes de grade II, gastropathie sévère) 44 % des patients sont traités contre 73% en l'absence de ces signes mais cette différence n'est pas statistiquement significative. En revanche on constate dans ce cas une différence (p=0.049) concernant la durée moyenne de traitement qui est respectivement de 11.75 mois et 30.33 mois.

i) Traitement anticoagulant au cours du suivi

Le tableau ci-dessous présente au final le nombre de patients traités par anticoagulants débutés soit à la prise en charge, soit au cours du suivi, ainsi que la durée moyenne du traitement chez ces patients.

Tableau 30 : Traitement anticoagulant tout au long du suivi

	gr 1	gr 2		gr 3		Total
patients recevant des AC au cours du suivi (toutes les périodes)	34 (81%)	13 (62%)	NS	4 (44%)	p=0,036	51 (71%)
durée totale cumulée sous AC (mois)	1688	209		25		1922
durée moyenne sous AC (durée totale de toutes les périodes) pour ces patients	49,65 (2 à 240)	13,06 (0,25 à 72)	p=0,005	6,25 (2-11)	p<0,001	37,68 (0,25-240)

34 patients du groupe 1 (81%) ont reçu ainsi un traitement anticoagulant à un moment de l'histoire de leur TPM, contre 62% des patients du groupe (NS) et 44% des patients du groupe 3 (différence significative, p= 0.036).

La durée moyenne de ce traitement est de 49.65 mois dans le groupe 1, contre 13.06 mois dans le groupe 2 (p=0.005) et 6.25 mois dans le groupe 3 (p<0.001).

7. Suivi de la thrombose par l'imagerie

a) Suivi par imagerie

Si on étudie le nombre d'examens réalisés par patient en tenant compte de la durée de suivi, on constate que dans le groupe 1, en moyenne 2.57 imageries/patient ont été réalisées, 0.37 imageries/patient/an soit un examen tous les 2.5 ans.

11 patients n'ont eu qu'un seul examen d'imagerie malgré 880 mois de suivi au total (0.15 imageries/patient/an, 1 examen tous les 6 ans)

b) Développement d'un cavernome

Le tableau qui suit indique le nombre de patients chez qui un cavernome, visible par les examens d'imagerie, s'est développé au cours du suivi, ainsi que le délai d'apparition de ce dernier. Le nombre de patients présentant un cavernome à la fin du suivi, ainsi que le délai d'apparition de celui-ci en considérant les cavernomes présents dès le diagnostic sont également notés.

Tableau 31 : Constitution d'un cavernome au cours du suivi

	Gr 1 (42p)	Gr 2 (21p)	Gr 3 (9p)	total (72p)
Constitution d'un cavernome au cours du suivi	16 (38%)	5 (24%)	4 (44%)	25 (35%)
nombre de cavernomes en fin du suivi (en prenant en compte les cavernomes présents dès le diagnostic)	34 (81%)	12 (57%)	7 (78%)	53 (74%)
délai de constitution du cavernome au cours du suivi (mois)	15,25 (1 à 60)	13,6	10	14,16

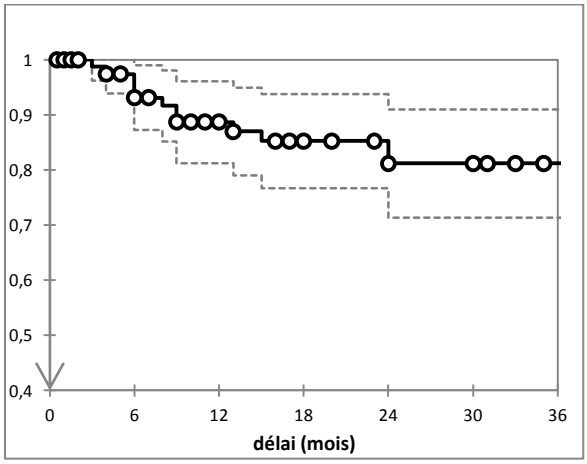
Au cours du suivi un cavernome s'est constitué chez 16 patients du groupe 1 (38%) dans un délai moyen de 15.25 mois. Pour l'ensemble de l'effectif 35% ont développé un cavernome dans un délai moyen de 14.16 mois.

Au final 34 patients du groupe 1 soit 81% présentent à la fin du suivi un cavernome, apparu si on considère également les cavernomes initiaux dans un délai de 7.17 mois. Pour l'ensemble des 3 groupes un cavernome s'est développé chez 74% des patients dans un délai moyen de 6.98 mois.

c) Reperméabilisation de la thrombose

Le graphique ci-dessous représente la survie sans reperméabilisation pour l'ensemble de l'effectif et son intervalle de confiance (modèle de Kaplan-Meier).

Figure 9 : Survie sans reperméabilisation (effectif global)



Le taux de reperméabilisation complète, pour l'ensemble de l'effectif, constaté à 1 an est donc de 7%. A 2 ans il est de19%. On constate qu'aucune reperméabilisation n'a été mise en évidence après plus de 2 ans de suivi, malgré pour quelques patients un suivi dépassant les 10 ans.

Le tableau ci-dessous reprend les résultats d'une analyse statistique basée sur les méthodes de survie et détaille les facteurs susceptibles d'influencer la survenue d'une reperméabilisation.

Tableau 32 : Facteurs influençant la reperméabilisation de la thrombose

	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
Age	-0,010	0,611	0,990	/	/	/
Sexe	0,487	0,400	1,627	/	/	/
Groupe 2 / groupe 1	-15,303	**nc**	0,000	-15,879	**0,989**	0,000
Groupe 3/ groupe 1	0,108	0,890	1,114	0,202	0,805	1,224
absence de TVM	-0,549	0,349	0,578	/	/	/
absence de cavernome	2,203	**0,035**	9,056	0,303	0,793	1,354
durée AC initial	-0,002	0,860	0,998	/	/	/
AC initial inf a 1 an/sup a 1 an	1,574	**0,011**	4,827	1,447	**0,042**	4,249
pas d'AC initial / AC sup à 1 an	-16,185	**nc**	0,000	-16,291	**0,989**	0,000
absence de traitement AC initial	-16,795	**nc**	0,000	/	/	/

nc = non convergence du test statistique

Aucune reperméabilisation n'a été observée parmi les patients atteints de cancer (28 patients) contre 10 chez les patients du groupe 1 (51 patients), 2 chez les patients du groupe 3 (9 patients). Ceci est à l'origine d'un défaut de convergence du test statistique. Si on ne prend pas en compte le facteur temps (test de Fischer) il existe ainsi une différence significative sur la survenue d'une reperméabilisation chez les patients atteints de cancer par rapport aux patients sans cancer ni cirrhose (p=0.037), et une tendance par rapport aux patients atteints de cirrhose (p=0.073).

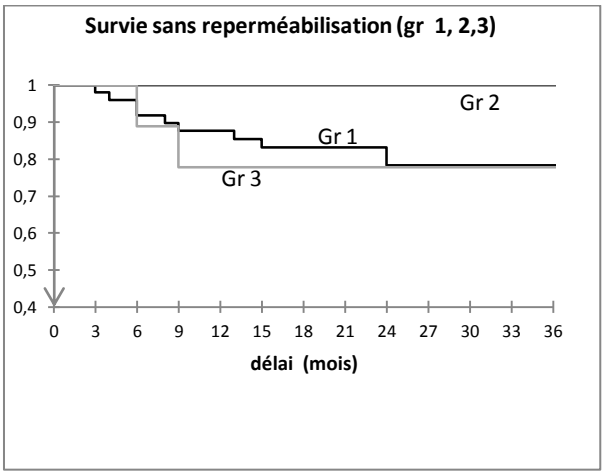
Chez les 35 patients sans traitement anticoagulant, il n'y a pas eu de reperméabilisation alors qu'il y en a eu 8 chez les 28 patients traités moins d'un an, 4 chez les 25 patients traités plus d'un an soit 12 au total chez les 53 patients traités. Si on ne prend pas en compte le facteur temps (test de Fischer) il existe ainsi une différence significative sur la survenue d'une reperméabilisation chez les patients non traités par rapport aux patients traités moins d'un an (p=0.005), et par rapport aux patients traités plus d'un an (p=0.037). Par rapport aux patients traités quelle que soit la durée il existe aussi une différence significative (p=0.007).

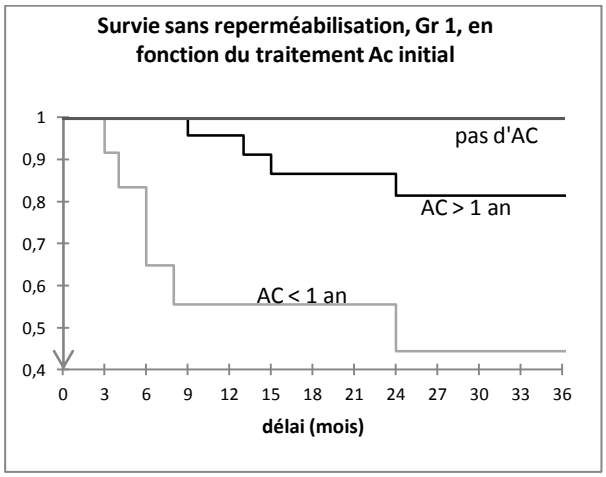
Le principal facteur associé à une faible probabilité de reperméabilisation, en analyse univariée uniquement, est donc l'existence d'un cavernome initial (p=0.035). On note aussi une différence entre les patients traités par anticoagulants moins d'un an et plus d'un an avec un avantage pour les patients traités moins d'un an (p=0.011).

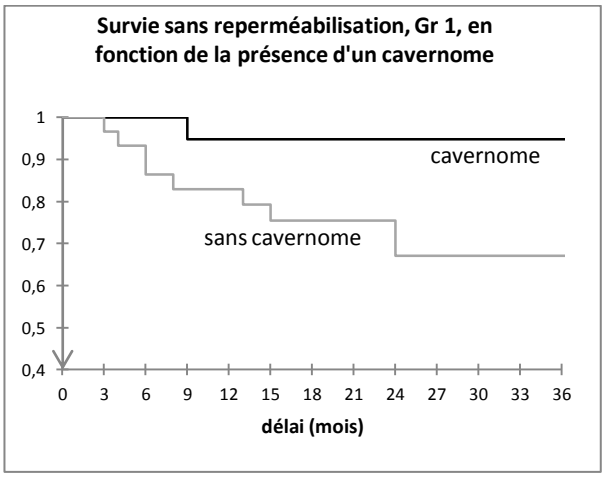
Nous avons également analysé ces facteurs uniquement sur les patients sans cancer ni cirrhose, puis parmi ces derniers uniquement chez ceux ne présentant pas de cavernome initial (TPM aigüe) et avons retrouvé les mêmes facteurs d'influence (résultats non présentés).

Les graphiques ci-dessous représentent la survie sans reperméabilisation selon le groupe étiologique, puis dans le groupe 1 selon le traitement anticoagulant initial et l'existence ou non d'un cavernome et illustrent le rôle de ces facteurs sur la reperméabilisation.

Figure 10 : Facteurs influençant le pronostic de reperméabilisation de la thrombose







Chez les patients sans cancer ni cirrhose, le taux de reperméabilisation à 2 ans est donc de 22% (10 reperméabilisations pour 51 patients), et de 0% chez les patients atteints de cancer (aucune reperméabilisation sur 28 patients), 22% chez les patients atteints de cirrhose (2 reperméabilisations pour 9 patients).

Chez les patients sans cancer ni cirrhose, aucune reperméabilisation n'a été constatée chez les 15 patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant initial (0%), le taux de reperméabilisation à 2 ans est de 19% (4 patients sur 23) chez les patients ayant été traités plus d'un an, 56% (6 patients sur 13) chez les patients traités moins d'un an. Il est de 30% pour les patients ayant été traités par anticoagulants quelle que soit la durée (10 reperméabilisations, 36 patients).

Chez les patients du groupe 1, une seule reperméabilisation a été observée sur l'ensemble du suivi chez les 20 patients présentant un cavernome (taux à 2 ans 5%), contre 9 reperméabilisations pour 31 patients chez les patients sans cavernome (taux à 2 ans 33%).

Le tableau suivant indique le nombre de reperméabilisations partielles observées par les moyens d'imagerie, dans les 3 groupes, chez les patients suivis plus de 2 ans.

Tableau 33 : Reperméabilisation partielle de la thrombose selon les groupes étiologiques

	Gr 1 (42p)	Gr 2 (21p)		Gr 3 (9p)		Total (72p)
reperméablisation partielle	15 (36%)	6 (29%)	ns	1 (11%)	ns	22 (31%)

Dans le groupe 1 on a constaté une reperméabilisation seulement partielle chez 15 patients du groupe 1(36%), 6 patients du groupe 2 (29%), 2 patients du groupe 3 (11%). Au total une reperméabilisation partielle a été constatée chez 22 patients (31%) On ne note pas de différence significative entre les 3 groupes.

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les reperméabilisations partielles en fonction de la prescription d'un traitement anticoagulant initial ou de sa durée.

Concernant les délais, dans le groupe 1 la reperméabilisation totale a été constatée en moyenne à 13.13 mois (6 à 24 mois), la reperméabilisation partielle en moyenne à 20.31 mois (3 à 84).

Concernant l'usage des anticoagulants, dans le groupe 1 ils ont été stoppés dans 7 cas sur 8 (88%) après une reperméabilisation totale et 9 cas sur 15 (60%) après une reperméabilisation partielle (patients suivis plus de 2 ans).

8. Complications survenues au cours du suivi

a) Décès survenus au cours du suivi

Ce tableau donne un aperçu des décès survenus dans le groupe 1.

Tableau 34 : Décès survenus dans le groupe 1

Délai (mois)	âge (an)	cause principale du décès
2	62	étiologie : choc septique sur infection liquide d'ascite (pancréatite chronique)
12	50	thrombose : AVC ischémique
42	59	endocardite
43	70	hémorragie : AVC hemorragique
47	55	étiologie : pancréatite chronique
135	97	grand âge

Le tableau qui suit détaille les principales caractéristiques des décès survenus au cours du suivi dans les 3 groupes.

Tableau 35 : Caractéristiques des décès dans les 3 groupes (patients suivis plus de 2 ans ou décédés avant ce délai)

	Gr 1 (42p)		Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)	
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%
décès	6	(14%)	21	(100%)	p<0,001	4	(44%)	NS	31	(43%)
décès en lien avec l'étiologie	2	(5%)	19	(90%)		3	(33%)		24	(33%)
décès en lien avec une thrombose	1	(2%)	1	(5%)		0	(0%)		2	(3%)
décès en lien avec un épisode hémorragique	1	(2%)	1	(5%)		0	(0%)		2	(3%)
décès autre cause	2	(5%)	0	(0%)		1	(11%)		3	(4%)
âge moyen lors du décès (an)	65,5 (50 à 97)		64,14 (42 à 89)		NS	55 (52 à 58)		NS	63,22(42-97)	
délai de survenue du décès (mois)	46,83 (2 à 135)		13,26 (0,5 à 80)		NS	51,75 (9-102)		NS	24,72(0,5-135)	

14% des patients du groupe 1 (6 patients) sont décédés au cours du suivi contre 100% des patients du groupe 2 (p<0.001) et 44% des patients du groupe 3 (NS).

Dans le groupe 1 on constate que 1 patient est décédé d'une complication thrombotique, 1 autre d'une complication hémorragique, 2 décès étaient liés à un facteur étiologique et les 2 derniers à d'autres causes.

Dans le groupe 2 la quasi-totalité des décès était liée à un facteur étiologique, en l'occurrence un cancer. Cependant on constate également un accident thrombotique et un accident hémorragique.

Dans le groupe 3 sur les 4 décès, 3 étaient en lien direct avec la cirrhose.

Dans le groupe 1, 2 décès sont intervenus alors que le patient n'avait pas eu de traitement anticoagulant initial (comme 14 patients, 14%), 2 ont reçu un traitement anticoagulant inférieur à 1 an (9 patients, 22%), 2 ont reçu un traitement anticoagulant supérieur à 1 an (19 patients, 11%).

L'âge moyen de survenue du décès était de 65.5 ans dans le groupe 1, sans différence significative avec le groupe 2 (64.14 ans) et le groupe 3 (55 ans). Sur l'ensemble il était à 63.22 ans.

Le délai de survenue du décès au cours du suivi était de 46.83 mois dans le groupe 1, celui du groupe 2 à 13.26 mois (différence non significative), celui du groupe 3 à 51.75 mois (NS). Sur l'ensemble il était à 24.72 mois.

Les deux tableaux ci-dessous reprennent l'analyse statistique, basée sur les méthodes de survie, du rôle de plusieurs facteurs sur la survenue de décès, pour le premier pour l'ensemble de l'effectif, pour le second uniquement pour les patients sans cancer ni cirrhose.

Tableau 36 : Facteurs influençant la survenue d'un décès pour l'ensemble de l'effectif

	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
âge	0,038	**0,002**	1,039	0,016	0,310	1,016
Sexe (féminin)	-0,086	0,820	0,917	/	/	/
Gr 2/Gr 1	3,310	**< 0,0001**	27,398	3,593	**< 0,0001**	36,325
Gr 3 / Gr 1	1,347	**0,045**	3,846	0,699	0,311	2,013
absence cavernome initial	0,785	**0,054**	2,191	0,497	0,243	1,643
absence de TVM initiale	0,874	**0,034**	2,396	1,121	**0,044**	3,066
durée AC initial inf a 1 an / sup a 1 an	0,857	0,083	2,356	1,174	0,069	3,236
pas d'AC initial/ AC sup a 1 an	0,688	0,139	1,989	0,802	0,203	2,230

Tableau 37 : Facteurs influençant la survenue d'un décès pour les patients sans cancer ni cirrhose

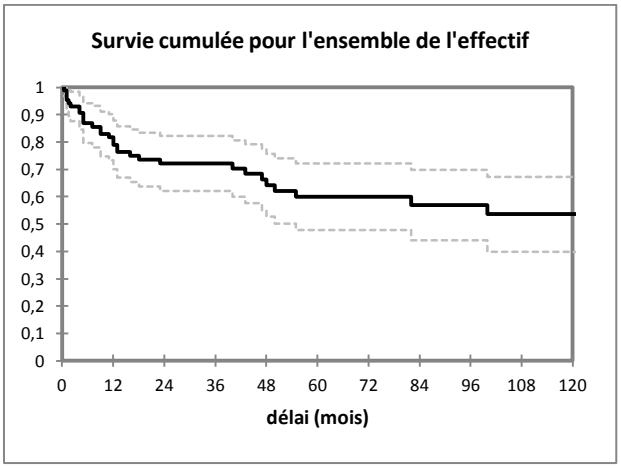
	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
âge	0,040	0,116	1,041	0,046	0,184	1,047
Sexe (féminin)	-0,348	0,691	0,706	/	/	/
absence de cavernome initial	0,985	0,287	2,678	-0,056	0,971	0,945
absence de TVM initiale	0,740	0,394	2,097	1,715	0,168	5,559
présence d'un SMP	-0,799	0,469	0,450	/	/	/
facteur de thrombophilie	-0,959	0,269	0,383	/	/	/
durée AC initial	-0,006	0,709	0,994	/	/	/
durée AC initial inf a 1 an / sup a 1 an	0,638	0,525	1,893	0,702	0,579	2,018
pas d'AC initial/ AC sup a 1 an	0,039	0,970	1,039	-0,433	0,744	0,648
absence de traitement AC initial	-0,232	0,792	0,793	/	/	/

Pour l'ensemble de l'effectif on constate un facteur très significatif en univarié comme multivarié qui est l'existence d'un cancer comme facteur de la TPM ($p<0.0001$), qui majore de façon très importante le risque de décès. De même l'existence d'une cirrhose semble également influencer la survie ($p=0.045$) en analyse univariée (risque relatif de 3,8), ce qui n'est pas confirmé par l'analyse multivariée. La comparaison des courbes de survie dans les différents groupes et des taux de survie à 1, 2, 5 ans nous montrent également cette différence entre ces 3 groupes. En analyse univariée on retrouve également un rôle favorisant les décès de plusieurs autres facteurs : l'âge essentiellement ($p=0.002$), mais aussi l'absence de cavernome et l'absence d'extension à la veine mésentérique lors du diagnostic de TPM. En analyse multivariée seule l'absence d'extension à la veine mésentérique est également un facteur péjoratif. On n'observe en outre aucune influence de la durée ou de la prescription du traitement anticoagulant.

Concernant les patients sans cancer ni cirrhose, parmi les facteurs que nous avons testés nous n'avons mis en évidence aucun facteur influençant la survenue des décès ni en analyse univariée ni en analyse multivariée. En particulier ni la prescription d'un traitement anticoagulant initial, ni sa durée n'influencent la survenue de décès. Nous n'avons pas mis en évidence d'influence des facteurs tenant un rôle pour l'ensemble de l'effectif (âge, absence de cavernome, absence de TVM) chez les patients sans cancer ni cirrhose.

Les graphiques ci-dessous détaillent la courbe de survie pour l'ensemble de l'effectif puis selon le groupe étiologique. Le tableau qui suit reprend les taux de survie à 1 an, 2 ans, 5 ans dans les différents groupes et pour l'ensemble de l'effectif.

Figure 11 : Survie des patients



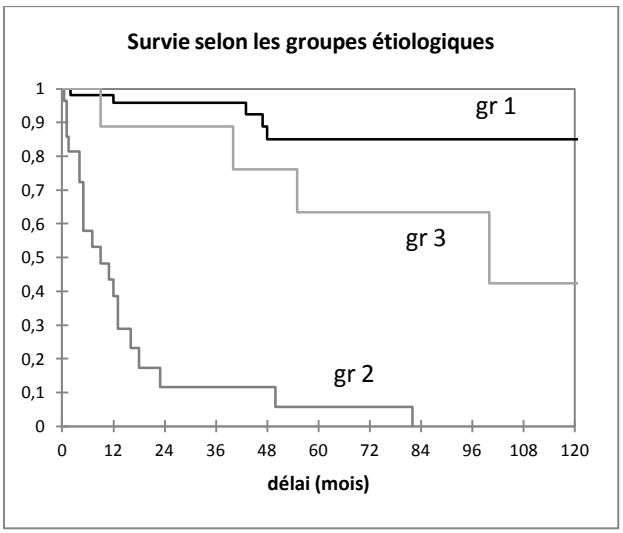


Tableau 38 : Taux de survie à 1 an, 2 ans, 5 ans

	Effectif	Gr 1	Gr 2	Gr 3
nb décès	31 (35%)	6 (12%)	21 (75%)	4 (44%)
survie à 1 an	79%	96%	39%	89%
survie à 2 ans	72%	96%	12%	89%
survie à 5 ans	60%	85%	6%	64%

La survie globale à 1 an est de 79% et à 5 ans de 60%.

Pour les patients sans cancer ni cirrhose, la survie à un an est de 96% contre 39% chez les patients atteints de cancer, 89% chez les patients atteints de cirrhose.

La survie à 5 ans est de 85% chez les patients du groupe 1, 6% chez les patients atteints de cancer, 64% chez les patients atteints de cirrhose.

b) Complications thrombotiques au cours du suivi

i. *Caractéristiques des récurrences thrombotiques*

Le tableau suivant détaille les caractéristiques des complications thrombotiques survenues au cours du suivi des patients des 3 groupes suivis plus de 2 ans. Concernant le type de thrombose nous

n'avons retenu pour chaque épisode que la complication la plus sévère (extension TPM, embolie pulmonaire, thrombose des membres inférieurs)

Tableau 39 : Caractéristiques des récurrences thrombotiques dans les 3 groupes

	Gr 1 (42p)		Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)	
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%
nb patients avec thrombose	8	(19%)	8	(38%)	ns	2	(22%)	ns	18	(25%)
initiale	1	(2%)	2	(10%)	ns	1	(11%)	ns	4	(6%)
survenue dans le suivi	7	(17%)	6	(29%)	ns	1	(11%)	ns	14	(19%)
nb thrombose dans le suivi	11		6			1			18	
nb thr sous AVK	0	(0%)	4	(67%)	p=0,006	0		ns	4	(22%)
n thr sans AVK	11	(100%)	2	(33%)		1	(100%)		14	(78%)
nb extension TPM	2	(18%)	1	(17%)		0	(0%)		3	(17%)
nb TVP des membres infs	3	(27%)	2	(33%)		1	(100%)		6	(33%)
nb Embolie pulmonaire	4	(36%)	2	(33%)		0	(0%)		6	(33%)
nb autre thrombose	2	(18%)	1	(17%)		0	(0%)		3	(17%)
nb thrombose incitant à la reprise des AC au long cours	9	(82%)	1	(17%)	p=0,035	1	(100%)	ns	11	(61%)
délai thrombose (mois)	22,25 (8 à 45)		14,5		ns	1		/	18,01	
incidence thrombose (/an/patient)	0,037		0,255			0,019			0,049	

On constate que 8 patients du groupe 1 soit 19% de ces derniers ont présenté une complication thrombotique, dont une seule thrombose de survenue initiale.

La plupart des patients du groupe n'a présenté qu'un épisode de thrombose excepté deux patients ayant présenté respectivement 2 et 3 épisodes.

Tous les épisodes de thrombose dans ce groupe ont eu lieu en dehors d'un traitement par anticoagulants au long cours.

La complication la plus fréquente est l'embolie pulmonaire qui concerne 4 patients, devant les TVP des membres inférieurs (3 patients mais également présente chez d'autres patients en combinaison avec une thrombose de pronostic plus péjoratif), l'extension de la TPM (2 patients) et 2 autres thromboses correspondant à une thrombose de la veine cave inférieure et à un AVC ischémique entrainant par ailleurs le décès du sujet. A noter que 3 patients différents ont eu des thromboses combinées : extension TPM + thrombose des membres inférieurs, embolie pulmonaire + thrombose des membres inférieurs, thrombose veine cave inférieure + thrombose des membres inférieurs.

La survenue de la thrombose a incité à la reprise des anticoagulants au long cours dans 9 cas sur les 11 décrits.

Le délai de survenue de la thrombose était de 22.25 mois en moyenne.

L'incidence retrouvée des thromboses était de 0.037 thromboses/an/patient.

Dans le groupe 2, 8 patients soit 38% (pas de différence significative avec le groupe 1) sont concernés par une thrombose, dont 2 de survenue initiale. L'ensemble de ces patients n'a chacun présenté qu'un épisode de thrombose.

Sur ces 6 épisodes de thrombose, 4 ont eu lieu sous traitement anticoagulant (différence significative p=0.006).

2 patients ont présenté des thromboses combinées : une embolie pulmonaire associée à une thrombose des membres inférieurs, et une thrombose bilatérale des membres inférieurs.

Le délai de survenue de la thrombose était en moyenne de 14.5 mois (différence non significative).

L'incidence des thromboses s'élève à 0.255 thromboses/patient/an.

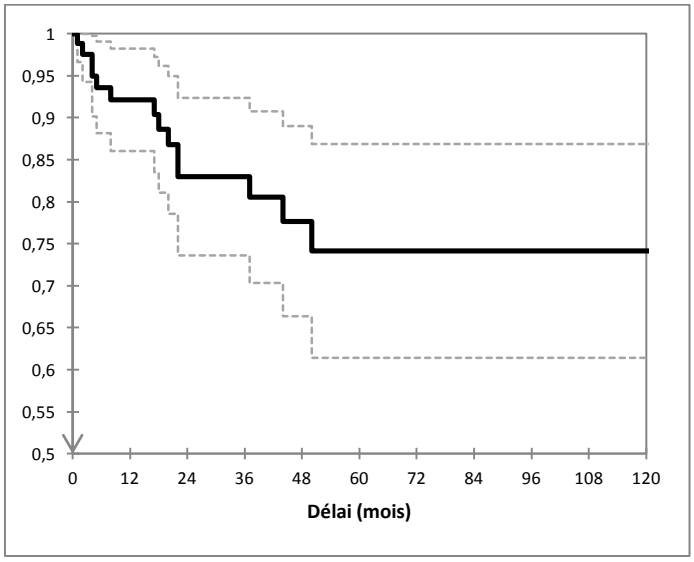
Dans le groupe 3, 2 patients (22%) sont concernés par des thromboses : dans un cas la thrombose est survenue de façon concomitante à la TPM. Dans l'autre cas elle et survenue après un mois de suivi, en l'absence de traitement anticoagulant. L'incidence des thromboses est de 0.019 thromboses/patient/an.

Sur l'ensemble de l'effectif, les thromboses ont touché 25% des patients essentiellement pendant le suivi. Le délai moyen de survenue de la thrombose était de 18 mois. L'incidence des thromboses est de 0.049 thromboses/patient/an.

ii. *Survie sans thrombose*

Le graphique ci-dessous représente la survie sans thrombose pour l'ensemble de l'effectif les cinq premières années (dans notre étude aucune thrombose n'a été constatée après cette période)

Figure 12 : Survie sans thrombose pour l'ensemble de l'effectif



A cinq ans, le taux de survie sans thrombose est donc de 74%. Le taux de survenue d'une thrombose est donc de 26%. 14 patients parmi les 88 ont présenté une thrombose au cours de leur suivi.

iii. *Facteurs influençant la survenue des récurrences thrombotiques*

Le tableau suivant présente les résultats d'une analyse statistique basée sur les méthodes de survie (modèle de régression de Cox) et étudie l'influence de plusieurs facteurs sur la survie sans récurrence thrombotique.

Tableau 40 : Facteurs influençant la survie sans récurrence thrombotique pour l'ensemble de l'effectif

	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs étudiés	coef de régression	p	Hazard Ratio	coef de régression	p	Hazard Ratio
âge	0,032	**0,081**	1,033	0,031	0,157	1,032
Sexe (féminin)	-0,902	0,167	0,406	/	/	/
Gr 2 / Gr 1	1,800	**0,003**	6,049	2,121	**0,004**	8,340
Gr 3 / Gr 1	-0,328	0,760	0,721	-0,263	0,815	0,769
présence d'un facteur de thrombophilie	-0,093	0,863	0,911	1,009	0,176	2,742
durée du ttt AC initial	-0,002	0,862	0,998	/	/	/
durée ttt Ac initial inf à 1 an/ sup à 1 an	0,345	0,574	1,413	0,678	0,337	1,970
pas de ttt AC initial / ttt AC initial sup à 1 an	-0,613	0,390	0,541	0,006	0,994	1,006
pas de traitement AC initial	-0,761	0,245	0,467	/	/	/

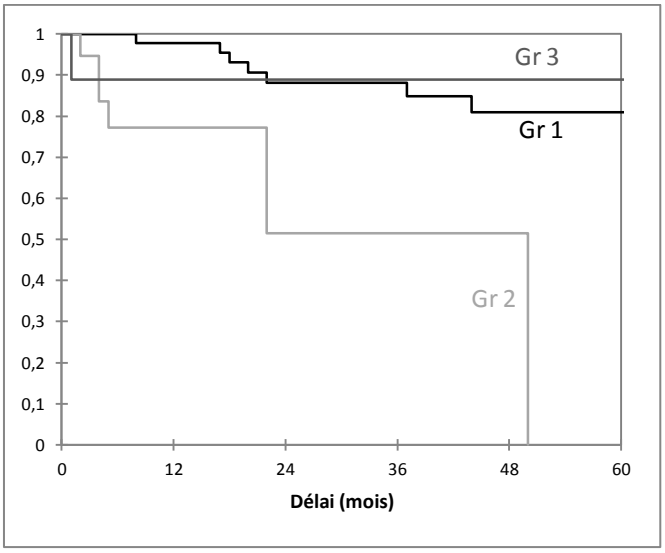
On constate que parmi les facteurs testés, seul le groupe étiologique influence la survenue de récurrences thrombotiques en analyse univariée comme multivariée ; en l'occurrence on observe davantage de patients déclarant une récurrence de thrombose parmi les patients atteints de cancer comparé aux patients sans cancer ni cirrhose (p= 0.003 en univarié, p= 0.004 en multivarié). Le risque relatif est autour de 6 à 8.

On note également une tendance pour l'âge (p=0.081) en analyse univariée, non confirmée en analyse multivariée (p=0.157).

Les autres facteurs sexe, existence d'un facteur de thrombophilie, prescription et durée du traitement anticoagulant initial ne semblent pas influencer la survenue de récurrences thrombotiques.

Le graphique ci-dessous, modélisé à partir de la méthode de Kaplan-Meier illustre l'influence du groupe étiologique sur la survie sans thrombose.

Figure 13 : Survie sans thrombose, selon le groupe étiologique



	Gr 1		Gr 2		Gr 3		Total	
Nombre de patients présentant une récurrence thrombotique	7	(14%)	6	(21%)	1	(11%)	14	(16%)
Taux de survenue d'une réc.thrombotique à 2 ans	88%		51%		89%		83%	
Taux de survenue d'une réc. thrombotique à 5 ans	81%		0%		89%		26%	

On note ainsi une importante différence concernant les patients atteints de cancer, avec notamment un taux de survie sans thrombose à 2 ans de 51% contre 88% parmi les patients sans cancer ni cirrhose, 89 % parmi les patients atteints de cirrhose. Pour autant, si on ne tient pas en compte le facteur temps, il n'y a pas de différence significative selon les groupes étiologiques (p=0.688) concernant le pourcentage de patients atteints d'une récurrence thrombotique.

Le tableau qui suit utilise la même méthode pour étudier l'influence de plusieurs facteurs mais cette fois uniquement pour les patients sans cancer ni cirrhose.

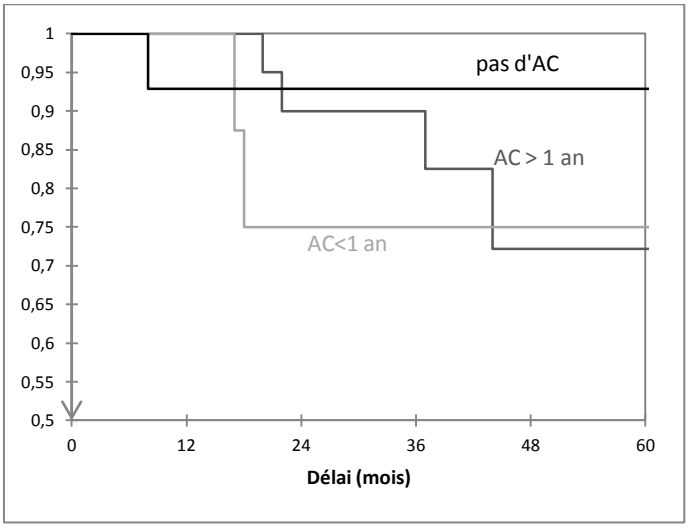
Tableau 41 : Facteurs influençant la survie sans récurrence thrombotique chez les patients sans cancer ni cirrhose

	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs étudiés	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
Age	0,004	0,862	1,004	0,005	0,864	1,005
Sexe (féminin)	-1,474	0,173	0,229	-1,369	0,225	0,254
Présence d'un facteur de thrombophilie	1,605	0,138	4,978	1,384	0,239	3,992
Présence d'un SMP	0,076	0,927	1,079	/	/	/
absence de thrombose de la VMS	-1,035	0,216	0,355	/	/	/
absence de cavernome initial	0,751	0,372	2,119	/	/	/
durée du ttt AC initial	-0,013	0,508	0,987	/	/	/
ttt AC initial inf à 1 an / ttt sup à 1 an	0,269	0,758	1,308	0,320	0,720	1,377
pas de ttt AC initial / tt AC initial sup à 1 an	-0,994	0,375	0,370	-0,643	0,596	0,526
absence de ttt Ac initial	-1,078	0,319	0,340	/	/	/

Parmi les facteurs testés nous n'avons retrouvé aucune preuve statistique d'un facteur susceptible d'influencer la survie sans récurrence thrombotique. Le facteur le plus significatif est l'existence d'un facteur de thrombophilie (p=0.138) mais on est loin du seuil de significativité statistique, et encore davantage en analyse multivariée. On note l'absence d'influence de la prescription d'un traitement anticoagulant ou de sa durée. Les autres facteurs testés (âge, sexe, présence d'un SMP, d'une thrombose de la VMS, d'un cavernome initial) n'ont pas montré non plus de rôle.

Le graphique qui suit, modélisé à partir de la méthode de Kaplan-Meier illustre la survie sans thrombose chez les patients sans cancer ni cirrhose, selon le traitement anticoagulant initial entrepris.

Figure 14 : Survie sans thrombose chez les patients sans cancer ni cirrhose, selon le traitement AC initial



	pas d' AC (15p)		AC inf à 1 an (13p)		Ac sup à 2 ans (23p)	
Nombre de patients présentant une récurrence thrombotique	1	(7%)	2	(15%)	4	(17%)
Survie sans réc. thrombotique à 2 ans	93		75		90	
Survie sans réc. thrombotique à 5 ans	93		75		72	

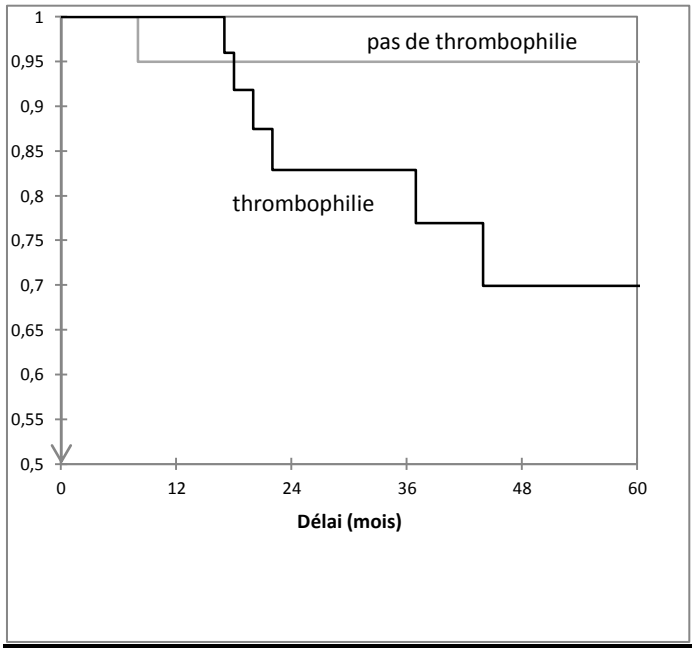
Dans notre étude statistique on ne retrouve pas d'influence de la prescription ou de la durée du traitement anticoagulant initial sur la survie sans thrombose. Davantage de récurrences thrombotiques ont toutefois été mises en évidence chez les patients traités plus d'1 an, et un seul patient non traité par AC a présenté une récurrence thrombotique dans le suivi, mais si on ne tient pas en compte le facteur temps il n'y a pas de différence significative concernant le pourcentage de patients présentant une récurrence thrombotique (p=0.679). Le délai de ces récurrences thrombotiques apparait différent puisqu'elles ont été constatées chez les patients sans AC à 8 mois, chez les patients traités moins d'un an à 17 et 18 mois, chez les patients traités plus d'un an à 20, 22, 37 et 44 mois.

On peut noter que les 2 extensions de la TPM rapportées dans notre étude ont eu lieu chez des patients traités initialement moins de 1 an.

Tous les patients n'ont eu au cours du suivi qu'un seul épisode thrombotique excepté parmi les patients qui ont été traités plus d'un an : l'un d'entre eux a présenté 3 épisodes de récurrences thrombotiques, et un autre a présenté 2 récurrences.

Le graphique qui suit, modélisé à partir de la méthode de Kaplan-Meier illustre la survie sans thrombose parmi les patients sans cancer ni cirrhose, selon l'existence ou non d'un facteur de thrombophilie.

Figure 15 : Survie sans thrombose chez les patients sans cancer ni cirrhose en fonction de l'existence d'un facteur de thrombophilie



	thrombophilie	
	non	oui
effectif (patients du Gr 1)	21	30
Nb de patients avec récurrence thrombotique	1 (5%)	6 (20%)
Survie à 2 ans sans réc. thrombotique	95%	83%
Survie à 5 ans sans réc. thrombotique	95%	70%

L'existence d'un facteur de thrombophilie n'est pas retrouvée comme facteur influençant la survie sans récurrence thrombotique dans notre étude statistique. Cependant on note ici que sur les 7 patients ayant présenté une récurrence thrombotique, 6 présentaient au moins un facteur de thrombophilie ; la survie sans récurrence thrombotique apparait plus faible dans ce groupe même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif. Si on ne considère pas le facteur temps on ne note pas non plus de différence significative sur le taux de survenue d'une récurrence thrombotique en fonction de la présence ou de l'absence d'un facteur de thrombophilie. (p=0.217). On note aussi que les patients ayant présenté plusieurs récurrences thrombotiques font également partie de ce groupe avec facteur de thrombophilie, de même que les patients ayant présenté une extension de leur thrombose porte ou mésentérique.

iv. *Facteurs influençant le nombre de récurrences thrombotiques*

Nous avons effectué également une autre analyse statistique sur l'ensemble de l'effectif concernant cette fois le nombre de récurrences thrombotiques, basée sur une régression binomiale négative. La durée de suivi étant un facteur (p=0.006) de ce nombre de récurrences, nous l'avons donc également pris en compte pour l'analyse statistique. Les résultats sont présentés dans le tableau.

Tableau 42 : Facteurs influençant le nombre de récurrences thrombotiques compte tenu de la durée de suivi

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Facteurs étudiés	p	coef	p	coef
Age	0,338		0,683	
Sexe	0,547		0,678	
Etiologie (groupes 1,2,3)	**0,002**		**0,0002**	
cancer / patients sans cancer ni cirrhose	**0,0001**	2,008	**0,0001**	2,589
cirrhose/ patients sans cancer ni cirrhose	0,558		0,727	
thrombophilie	0,941		**0,096**	0,887
Durée du traitement anticoagulant initial	0,943		0,273	

Seul le groupe étiologique influence le nombre de récurrences thrombotiques en analyse univariée (p=0.002) comme multivariée (p=0.0002) : les patients atteints de cancer présentent davantage de récurrences thrombotiques que les patients sans cancer ni cirrhose (p=0.0001 en univarié et multivarié).

On constate également une tendance à un rôle des facteurs de thrombophilie en analyse multivariée (p=0.096)

On ne retrouve pas de rôle des autres facteurs : âge, sexe, durée du traitement anticoagulant initial

c) Complications hémorragiques au cours du suivi

i. *Caractéristiques des épisodes hémorragiques au cours du suivi*

Le tableau ci-dessous détaille pour les patients suivis plus de 2 ans la survenue de complications hémorragiques au sein des trois groupes, le nombre d'épisodes, l'incidence de ces complications.

Tableau 43 : Episodes hémorragiques dans les 3 groupes

	Gr 1 (42p)		Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)	
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%
nb patients avec hémorragie	16	(38%)	6	(29%)	ns	5	(56%)	ns	27	(38%)
survenue initiale	7	(17%)	1	(5%)	ns	1	(11%)	ns	9	(13%)
survenue initiale + récidive dans le suivi	3	(7%)	1	(5%)	ns	1	(11%)	ns	5	(7%)
1 er épisode au cours du suivi	9	(21%)	5	(24%)	ns	4	(44%)	ns	18	(25%)
survenue au cours du suivi(récidive ou 1er épisode)	12	(29%)	6	(29%)	ns	5	(56%)	ns	23	(32%)
délai récidive (mois)	44	(18 à 78)	1			1			26,8	(1 à 78)
delai 1 er épisode au cours du suivi (mois)	24,22	(1 à 44)	31,6	(12 à 72)	ns	3,5	(2 à 5)	p=0,004	21,66	(1 à 72)
délai récidive ou 1er épisode dans le suivi (mois)	29,17	(1 à 44)	26,5	(1 à 72)	ns	3	(1 à 5)	p=0,001	22,79	(1 à 72)
nb total d'épisodes	24		7			18			49	
nb d'épisodes par patients	1,5		1,16			3,6			1,81	
indicence hémorragie (/an/patient)	0,08		0,3			0,77			0,13	

16 patients du groupe 1 soit 38% des patients ont présenté des complications hémorragiques. Pour 7 cas, cette complication est intervenue dès le diagnostic initial, et pour 3 d'entre eux elle a été suivie d'une récidive après un délai de 44 mois en moyenne. 9 patients (21%) ont présenté un premier épisode hémorragique au cours du suivi à un délai moyen de 24 mois. Au total ce sont donc 12 patients qui ont présenté des complications hémorragiques pendant la période de suivi.

24 épisodes hémorragiques ont ainsi été constatés au total soit 1.5 épisodes par patient, pour une incidence des épisodes hémorragiques de 0.08 épisodes/patient/an. Il faut noter que nous avons sorti de ce compte une patiente ayant présenté à elle seule 13 épisodes hémorragiques majeurs.

Dans le groupe 2, 29% des patients ont été concernés par des complications hémorragiques (pas de différence significative) survenues essentiellement durant le suivi. 7 épisodes ont ainsi été recensés soit 1.16 par patient pour une incidence de 0.3 épisodes/patient/an.

Dans le groupe 3, 5 patients soit 56% de ces derniers ont présenté au moins une complication hémorragique (différence non significative) essentiellement pendant le suivi. Les délais de survenue d'une récidive ou d'un premier épisode étaient significativement plus courts (3 mois, p=0.001).

Au total 18 épisodes ont été comptabilisés, 3.6 par patient, pour une incidence de 0.77 évènements /patient/an.

Le tableau qui suit reprend les principales caractéristiques des épisodes hémorragiques.

Tableau 44 : Caractéristiques des épisodes hémorragiques dans les 3 groupes

	Gr 1 (42p)		Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)	
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%
nb patients avec hémorragie	16	(38%)	6	(29%)	ns	5	(56%)	ns	27	(38%)
nb total d'épisodes	24		7			18			49	
sous AC	10	(42%)	4	(57%)	ns	7	(39%)	ns	21	(47%)
incidence (/an/patient) sous AC	0,07		0,23			3,36			0,13	
sans AC	14	(58%)	3	(43%)	ns	11	(61%)	ns	28	(62%)
incidence (/an/patient) sans AC	0,09		0,49			0,22			0,13	
hémorragie avec choc	1	(4%)	2	(29%)	ns	0	(0%)	ns	3	(7%)
hémorragie avec deces	1	(4%)	1	(14%)	ns	0	(0%)	ns	2	(4%)
hémorragie entrainant l'arrêt des AC	3	(13%)	4	(57%)	ns	2	(11%)	ns	9	(20%)
hemorragie apres prévention secondaire	0	(0%)	0	(0%)	ns	6	(33%)	p=0,006	6	(13%)

Dans le groupe 1 sur les 24 épisodes hémorragiques recensés, 14 soit 58% ont eu lieu en l'absence de traitement AVK, dont 7 lors du diagnostic initial. 10 épisodes ont eu lieu sous anticoagulants.

Dans le groupe 2, 4 épisodes ont eu lieu sous AC, 3 sans AC (absence de différence significative). Dans le groupe 3, 7 épisodes ont eu lieu sous AC (39%) contre 11(61%) sans AC (pas de différence significative).

Dans le groupe 1, un épisode hémorragique a été associé à un tableau de choc chez 1 patient, à un décès (par AVC hémorragique) chez 1 patient. Sur l'ensemble de l'effectif 3 patients ont présenté un choc hémorragique, 2 un décès.

Dans le groupe 1, dans 3 cas (13%) un épisode hémorragique a entrainé l'arrêt des anticoagulants au long cours. Pour l'ensemble de l'effectif ce fut le cas pour 20% des patients.

Après un programme de prévention secondaire de ces hémorragies, aucun nouvel accident hémorragique n'a été constaté, excepté dans le groupe 3 où 6 nouveaux épisodes, tous chez le même patient, ont eu lieu.

Concernant la description des évènements hémorragiques, dans le groupe 1 il s'agissait essentiellement d'hématémèses, mais aussi d'autres hémorragies digestives (anémie occulte, méléna), ou encore d'autres hémorragies : 1 cas d'épistaxis, 1 hématome sous-dural, 1 AVC hémorragique entrainant le décès du patient (patient sous AVK, INR équilibré)

ii. *Prévention secondaire des épisodes hémorragiques*

Le tableau ci-dessous présente les mesures de prévention secondaire prises dans les différents groupes.

Tableau 45 : Prévention secondaire des hémorragies dans les 3 groupes

	Gr 1 (42p)		Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)	
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%
nb patients avec hémorragie	16	(38%)	6	(29%)	ns	5	(56%)	ns	27	(38%)
béta-bloquants prévention secondaire	5	(31%)	2	(33%)	ns	2	(40%)	ns	9	(41%)
éradication en prévention secondaire	4	(25%)	2	(33%)	ns	2	(40%)	ns	8	(36%)
béta-bloquants et éradication	3	(19%)	2	(33%)	ns	1	(20%)	ns	6	(27%)
aucune prophylaxie	4	(25%)	2	(33%)	ns	0	(0%)	ns	6	(27%)

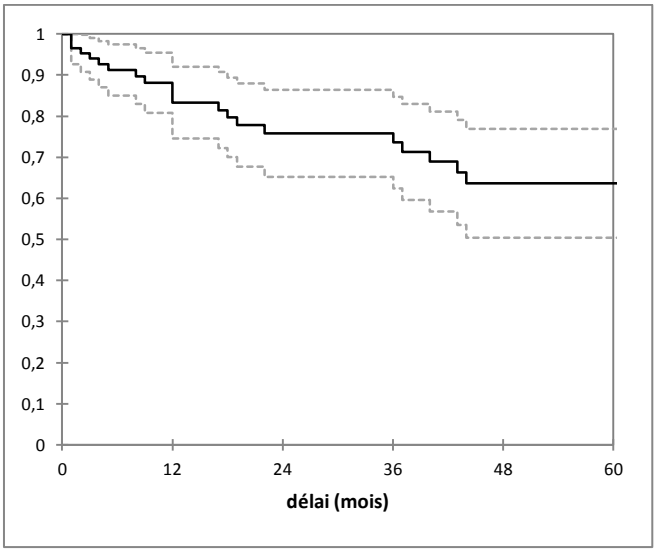
Dans le groupe 1, 5 patients sur les 16 (38%) ayant présenté une hémorragie ont bénéficié d'une prévention secondaire des hémorragies par béta-bloquants. 4 (25%) ont pu profiter d'un programme d'éradication des varices. 3 (19%) ont eu à la fois béta-bloquants et éradication. Un quart des patients n'a pas été traité.

Dans les groupes 2 et 3 on ne constate pas de différence statistiquement significative quant à ces traitements, même si on peut observer que de nombreux patients ont bénéficié d'un programme d'éradication (67% des patients du groupe 2, 80% des patients du groupe 3).

iii. *Survie sans récurrence hémorragique*

Le graphique ci-dessous présente la survie sans récurrence hémorragique, modélisée selon la méthode de Kaplan-Meier, pour l'ensemble des 88 patients.

Figure 16 : Survie sans récurrence hémorragique, pour l'ensemble de l'effectif



On constate ainsi à 2 ans une survie sans hémorragie de 76%, et donc un taux de survenue d'une récurrence hémorragique de 24%. A 5 ans le taux de survie sans récurrence hémorragique est de 64%, pour un taux de survenue d'une récurrence hémorragique de 34%. Quelques récurrences hémorragiques sont également intervenues après plus de 5 ans de suivi.

iv. *Facteurs influençant la survenue d'épisodes hémorragiques*

Le tableau qui suit détaille les résultats d'une analyse statistique, basée sur la méthode des risques proportionnels de Cox, que nous avons effectuée pour étudier les différents facteurs susceptibles d'avoir une influence sur la survie sans récurrence hémorragique.

Tableau 46 : Facteurs influençant la survie sans récurrence hémorragique pour l'ensemble de l'effectif

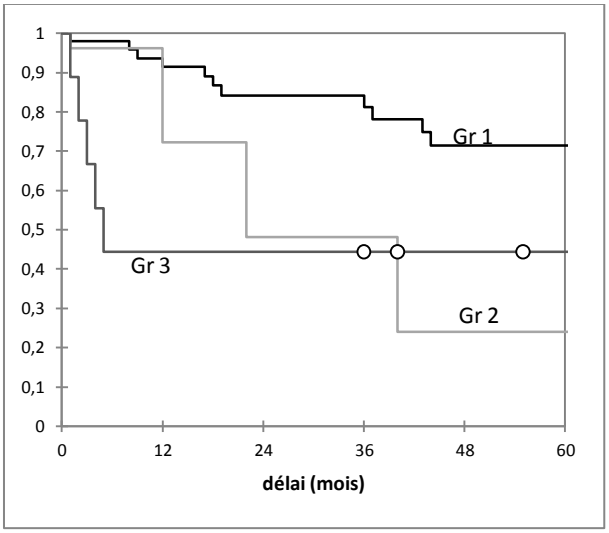
	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs étudiés	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
âge	0,020	0,144	1,020	0,011	0,530	1,011
Sexe(féminin)	-0,084	0,848	0,919	/	/	/
Gr 2 / Gr 1	1,055	**0,044**	2,871	0,736	0,204	2,088
Gr 3 / Gr 1	1,330	**0,013**	3,781	1,771	**0,004**	5,877
absence de cavernome initial	0,256	0,551	1,292	1,303	**0,077**	3,679
absence de thrombose de la VMS	0,660	0,136	1,935	/	/	/
Hématémèse lors du diagnostic initial	0,792	**0,074**	2,207	1,389	**0,008**	4,012
durée du traitement AC initial	-0,007	0,460	0,993	/	/	/
ttt AC initial inf à 1 an/ ttt AC sup à 1 an	-0,256	0,707	0,774	-0,325	0,673	0,723
pas de ttt AC initial / ttt AC sup à 1 an	0,673	0,142	1,960	1,017	0,101	2,765
absence de traitement anticoagulant	0,750	**0,073**	2,118	/	/	/

Les facteurs que nous retrouvons comme pouvant influencer la survenue d'une récurrence hémorragique sont donc essentiellement le groupe étiologique, en particulier l'existence d'une cirrhose associée qui est un facteur significatif en univarié (p=0.013) et multivarié (p=0.004),

favorisant les épisodes hémorragiques (risque relatif 3 à 6). L'existence d'un cancer associé est aussi un facteur favorisant d'après l'analyse univariée, mais ceci n'est pas retrouvé en analyse multivariée.

Le graphique ci-dessous représente la survie sans hémorragie pour l'ensemble de l'effectif en fonction des différents groupes étiologiques, modélisée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 17 : Survie sans hémorragie pour l'ensemble de l'effectif selon le groupe étiologique



	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Effectif
nombre de patients présentant une récurrence hémorragique	12 (24%)	6 (21%)	5 (56%)	23 (26%)
survie sans réc. Hémorragique à 2 ans	84	48	44	76
survie sans réc. Hémorragique à 5 ans	71	20	44	64

On retrouve d'importantes disparités selon le groupe étiologique, comme attendu après l'analyse statistique, avec des récurrences très fréquentes et très précoces en cas de cirrhose associée (survie sans récurrence hémorragique à 2 ans 44%). Chez les patients atteints de cancer la survie sans récurrence hémorragique est également plus faible que chez les patients sans cancer ni cirrhose (survie à 2 ans 48% contre 84%, respectivement).

La présentation initiale de la TPM par une hématémèse semble également constituer un facteur favorisant les récurrences hémorragiques d'après l'analyse univariée (p=0.074, proche de la limite de significativité) et multivariée (p= 0.008).

L'absence de cavernome lors du diagnostic initial de TPM semble également être un facteur favorisant d'après l'analyse multivariée (p=0.077).

Enfin l'absence de traitement anticoagulant initial semble également pouvoir être un facteur affectant la survie sans récurrence hémorragique (p=0.073) même si ce résultat n'est pas significatif.

Nous avons réalisé la même analyse statistique pour étudier les différent facteurs susceptibles d'influencer la survie sans récurrence hémorragique, mais cette fois uniquement chez les patients sans cancer ni cirrhose.

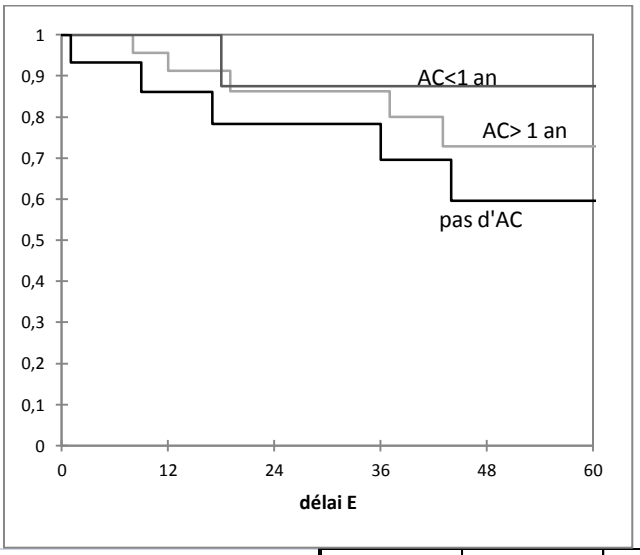
Tableau 47 : Facteurs influençant la survie sans récurrence hémorragique pour les patients sans cancer ni cirrhose

	analyse univariée			analyse multivariée		
Facteurs étudiés	Coef de régression	p	Hazard Ratio	Coef de régression	p	Hazard Ratio
âge	0,023	0,208	1,023	0,016	0,484	1,016
Sexe(féminin)	-0,610	0,361	0,543	-0,087	0,902	0,916
absence de cavernome initial	0,182	0,758	1,199	1,348	0,187	3,851
absence de thrombose de la VMS	0,901	0,143	2,462	/	/	/
Hématémèse lors du diagnostic initial	0,862	0,144	2,367	1,173	**0,095**	3,231
durée du traitement AC initial	-0,010	0,471	0,990	/	/	/
ttt AC initial inf à 1 an/ ttt AC sup à 1 an	-0,748	0,495	0,474	-0,899	0,426	0,407
pas de ttt AC initial / ttt AC sup à 1 an	0,679	0,263	1,972	1,104	0,205	3,016
absence de traitement anticoagulant	0,850	0,142	2,339	/	/	/

Aucun des facteurs cités précédemment comme pouvant influencer la survie sans récurrence hémorragique pour l'ensemble de notre effectif n'est retrouvé en analyse univariée concernant les patients sans cancer ni cirrhose. En analyse multivariée seule l'existence d'une hématémèse lors du diagnostic initial de TPM semble pouvoir favoriser la survenue d'une récurrence hémorragique (p=0.095). La prescription d'un traitement anticoagulant initial ou la durée de ce dernier ne semblent pas avoir d'influence sur la survie sans hémorragie.

Le graphique ci-dessous représente la survie sans hémorragie pour les patients sans cancer ni cirrhose, modélisée selon la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du traitement anticoagulant initial.

Figure 18 : Survie sans récurrence hémorragique chez les patients sans cancer ni cirrhose, en fonction du traitement anticoagulant initial

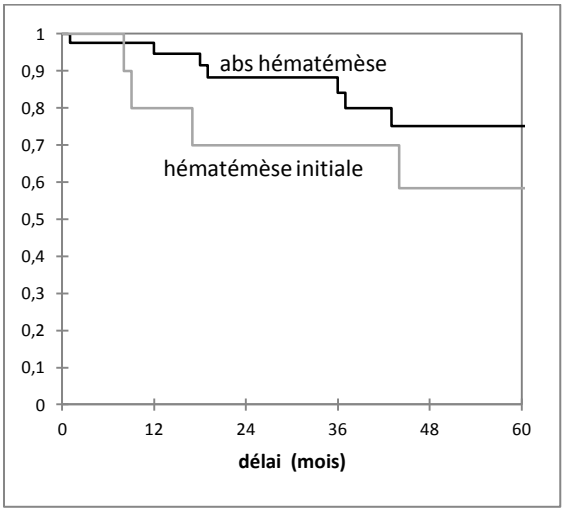


	pas d'AC	AC inf à 1 an	AC sup à 1 an
nombre de patients	15	13	23
nombre de patients présentant une récurrence hémorragique	6 (40%)	1 (8%)	5 (22%)
Survie sans réc. Hémorragique à 2 ans	78	87	86
Survie sans réc. Hémorragique à 5 ans	60	87	73

Confirmant l'analyse statistique on observe que ni la prescription d'un traitement anticoagulant ni la durée de ce dernier ne semblent influencer la survie sans hémorragie. On peut remarquer une survie sans récurrence hémorragique légèrement plus faible et des premiers épisodes hémorragiques plus précoces chez les patients sans traitement anticoagulant initial, mais ce résultat n'est pas significatif. Si on ne prend pas en compte le facteur temps on n'observe pas non plus de différence statistique sur la survenue d'épisodes hémorragique en fonction du traitement anticoagulant prescrit (p=0.348)

Le graphique ci-dessous représente la survie sans hémorragie pour les patients sans cancer ni cirrhose, modélisée selon la méthode de Kaplan-Meier, en fonction de la présence d'une hématémèse lors de la découverte de la TPM.

Figure 19 : Survie sans récurrence hémorragique chez les patients sans cancer ni cirrhose, en fonction de la présence ou non d'une hématémèse lors du diagnostic initial



	pas d hematémèse initiale	hématémèse initiale
nombre de patients	41	10
nb de patients présentant une récurrence hémorragique	7 (17%)	5 (50%)
Survie sans réc. Hémorragique à 2 ans	88%	70%
Survie sans réc. Hémorragique à 5 ans	75%	58%

On constate que la survenue d'une récurrence hémorragique semble plus fréquente en cas de présentation initiale de la TPM par une hématémèse avec un taux de survie sans hémorragie à 2 ans de 88% chez les patients sans hématémèse initiale contre 70% chez les patients sans hématémèse initiale. Ce résultat n'est cependant pas confirmé formellement par l'analyse statistique. Si on ne considère pas le facteur temps on observe une différence significative (p=0.043) sur la survenue d'un épisode hémorragique selon la présence ou non d'une hématémèse initiale.

v. *Facteurs influençant le nombre d'épisodes hémorragiques*

Nous avons effectué sur l'ensemble de l'effectif (88 patients) une analyse statistique des facteurs susceptibles d'influencer le nombre d'épisodes hémorragiques. Le premier facteur étant la durée de suivi, nous avons pris en compte ce facteur pour l'analyse statistique. Les résultats sont présentés dans le tableau qui suit.

Tableau 48 : Facteurs influençant le nombre d'épisodes hémorragiques compte tenu de la durée de suivi

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Facteurs étudiés	p	coef	p	coef
Age	**0,021**	0,36	0,204	
Sexe	0,544		0,503	
Etiologie (groupes 1,2,3)	0,192		0,192	
cancer / patients sans cancer ni cirrhose	0,206		0,238	
cirrhose/ patients sans cancer ni cirrhose	**0,083**	1,203	0,170	
présence d'un cavernome initial	**0,046**	-1,014	**0,093**	-0,824
Durée du traitement anticoagulant initial	0,143		0,104	-0,015

Le seul facteur du nombre d'épisodes hémorragiques à la fois retrouvé en univarié (p=0.046) et multivarié (p=0.093) est la présence d'un cavernome initial. En absence de cavernome initial le nombre d'épisodes hémorragiques survenant au cours du suivi est plus important.

On constate ici un rôle de l'âge dans le nombre d'épisodes hémorragiques, cependant uniquement retrouvé en analyse univariée (p=0.021) : le nombre d'épisodes hémorragiques augmente lorsque l'âge des patients augmente.

Il semble également se dessiner une tendance pour les patients atteints par ailleurs de cirrhose (p=0.083) qui présenteraient davantage d'épisodes hémorragiques.

Les autres facteurs, sexe et durée du traitement anticoagulant initial ne semblent pas influencer le nombre d'épisodes hémorragiques.

d) Hypertension portale

Le tableau ci-dessous indique le nombre de gastroscopies, le nombre de gastroscopies par patient, par patient/année et la fréquence des gastroscopies réalisées dans le groupe 1, puis plus particulièrement chez les patients ayant eu au moins une évaluation par endoscopie, puis chez les patients chez qui une HTP a été découverte et suivie.

Tableau 49 : Suivi de l'hypertension portale

	patients suivis	patients suivis ayant eu au moins une gastroscopie	patients présentant une htp et suivis
effectif	42	33	19
total durée de suivi (mois)	3546	2963	2064
nombre de gastroscopies	119	119	100
gastroscopies/ patient	2,83	3,6	5,26
gastroscopies/ patient/an	0,4	0,48	0,58
fréquence	1/2,5 an	1/2 an	1/1 an 9 mois

Les patients du groupe 1 ont eu en moyenne 2.83 gastroscopies/patient, 0.4 gastroscopies /patient/an soit 1 tous les 2 ans.

33 patients du groupe 1 (79%) ont eu au moins un examen endoscopique au cours du suivi ; ils ont eu en moyenne 3.6 gastroscopies/patient, 0.48 gastroscopies/patient/an (1 tous les 2 ans). 9 patients (21%) n'ont eu aucun examen endoscopique au cours du suivi et 11 (26%) autres patients n'ont eu qu'une seule gastroscopie au cours de leur surveillance.

19 patients (42%) présentant une HTP ont été suivis, avec en moyenne 5.26 gastroscopies par patient, 0.58 gastroscopies/patient/an soit 1 tous les 21 mois. 7 patients avec HTP sur les 26 n'ont pas été suivis.

Le tableau suivant présente les manifestations de l'HTP à la fin de l'étude, ainsi que les traitements entrepris.

Tableau 50 : Bilan d'hypertension portale à la fin de l'étude

	Gr 1 suivi (42p)			Gr 2 (21p)			Gr 3 (9p)			Total (72p)		
Bilan HTP	n	%	% parmi les patients bilantés	n	%	% parmi les patients bilantés	n	%	% parmi les patients bilantés	n	%	% parmi les patients bilantés
pas de bilan d' HTP	9	(21%)		12	(57%)		0	(0%)		21	(29%)	
bilan HTP négatif	7	(17%)	21%	4	(19%)	44%	0	(0%)	0%	11	(15%)	22%
HTP développée au cours du suivi	7	(17%)	24%	3	(14%)	33%	2	(22%)	22%	12	(17%)	30%
HTP à la fin du suivi	26	(62%)	79%	5	(24%)	56%	9	(100%)	100%	40	(56%)	78%
gastropathie	12	(29%)	36%	3	(14%)	33%	5	(56%)	56%	20	(28%)	39%
varices gastriques	11	(26%)	33%	0	(0%)	0%	4	(44%)	44%	15	(21%)	29%
varices oesophagiennes T 1	22	(52%)	67%	4	(19%)	44%	8	(89%)	89%	34	(47%)	67%
varices oesophagiennes T 2 (+T1)	19	(45%)	58%	3	(14%)	33%	8	(89%)	89%	30	(42%)	59%
varices oesophagiennes T 3 (+T1)	6	(14%)	18%	1	(5%)	11%	2	(22%)	22%	9	(13%)	18%
gastropathie + varices	8	(19%)	24%	2	(10%)	22%	5	(56%)	56%	15	(21%)	29%
Traitement par béta-bloquants	17	(40%)	52%	2	(10%)	22%	7	(78%)	78%	26	(36%)	51%
Traitement BB prévention primaire	12	(29%)	36%	1	(5%)	11%	5	(56%)	56%	18	(25%)	35%
Traitement BB prévention secondaire	5	(12%)	15%	1	(5%)	11%	2	(22%)	22%	8	(11%)	16%
Eradication	9	(21%)	27%	2	(10%)	22%	6	(67%)	67%	17	(24%)	33%
Eradication prévention primaire	4	(10%)	12%	0	(0%)	0%	2	(22%)	22%	6	(8%)	12%
Eradication prévention secondaire	5	(12%)	15%	2	(10%)	22%	4	(44%)	44%	11	(15%)	22%
délai HTP (mois)	34,29 (6-84)											

9 patients du groupe 1 (21%), 12 du groupe 2 (57%), aucun du groupe 3 n'ont eu aucune évaluation d'une hypertension portale.

7 patients du groupe 1 (17%, 21% des patients évalués), 4 du groupe 2 (19%, 44%) sont restés avec un bilan négatif à la fin du suivi.

Une HTP a été découverte au cours du suivi chez 7 patients du groupe 1 soit 17% du groupe, 24% des patients ayant bénéficié d'une évaluation de l'HTP. Pour l'ensemble de l'effectif il s'agit de 12 patients soit 17% des patients au total, 30% des patients évalués. Dans le groupe 1 le délai d'évolution vers une HTP a été en moyenne de 34.29 mois.

Ainsi au final 26 patients du groupe 1 (62%, 79% des patients évolués), 5 du groupe 2 (24%, 56%) et 9 du groupe 3 (100%) présentent des manifestations d' HTP à a fin du suivi.

Concernant ces manifestations de l'HTP, dans le groupe 1, 36% des patients évalués présentent une gastropathie, 33% des varices gastriques, 67% des varices oesophagiennes de grade 1, 58% des varices oesophagiennes de grade 2, 18% des varices oesophagiennes de grade 3, 24% l'association de varices oesophagiennes et d'une gastropathie.

Concernant le traitement préventif, dans le groupe 1, 52% des patients évalués sont traités par béta-bloquants (36% en prévention primaire, 15% en prévention secondaire) ; 27% ont bénéficié d'un programme d'éradication soit en prévention primaire (12%) soit en prévention secondaire (15%)

e) Autres complications au cours du suivi

D'autres complications sont intervenues dans le suivi. Le tableau ci-dessous en donne la fréquence dans les 3 groupes.

Tableau 51 : Autres complications à la fin du suivi

	Gr 1	Gr 2	p	Gr 3	p	total
manifestations d'hypersplénisme	12 (29%)	2 (10%)	ns	5 (56%)	ns	19 (26%)
délai (mois)	33,64 (2 à 137)	40	ns	2,25	ns	27,49
varices hémorroidaires	2 (5%)	0 (0%)	ns	0 (0%)	ns	2 (3%)
ascite clinique	2 (5%)	4 (19%)	ns	5 (56%)	0,001	11 (15%)
encéphalopathie hépatique	1 (2%)	1 (5%)	ns	2 (22%)	ns	4 (6%)
HTAP	2 (5%)	0 (0%)	ns	0 (0%)	ns	2 (3%)
troubles biliaires	1 (2%)	0 (0%)	ns	0 (0%)	ns	1 (1%)
aucune complication	8 (19%)	5 (24%)	ns	0 (0%)	ns	13 (18%)
aucune complic sauf HTTP controlée	11 (26%)	1 (5%)	ns	3 (33%)	ns	15 (21%)

L'hypersplénisme est une manifestation non rare dans les 3 groupes, concernant 12 patients du groupe 1 soit 29%, 10% des patients du groupe 2, 56% des patients du groupe 3, mais sans différence significative. De même si on se rend compte de variations sur le délai de survenue de cet hypersplénisme au sein des 3 groupes (33,64 mois dans le Gr 1, 40 mois dans le Gr 2, contre 2.25 mois dans le Gr 3)ces différences ne sont pas significatives sur le plan statistique.

L'ascite clinique est surtout fréquente dans le groupe 3 (56%, différence significative p=0.001) et le groupe 2 (19% des patients), et ne concerne que 2 patients dans le groupe 1 (5%).

L'encéphalopathie hépatique est une complication apparaissant à 2 reprises dans le groupe 3 (22%) pour seulement 1 cas dans le groupe 1 (2%) et le groupe 2 (5%).

D'autres complications se sont montrées plus rares : HTAP 2 patients dans le groupe 1, troubles biliaires 1 patient dans le groupe 1.

Enfin aucune complication n'est apparue chez 8 patients du groupe 1 (19%), 5 du groupe 2 (24%), aucun du groupe 3. Par ailleurs 11 patients du groupe 1 (26%), 1 patient du groupe 2 (5%), et 3 patients du groupe 3 (33%) n'ont présenté aucune autre complication qu'une HTP bien contrôlée.

III. DISCUSSION

A. SELECTION DES PATIENTS, ANALYSE DES DOSSIERS

Plusieurs difficultés sont apparues dans la sélection des patients et l'analyse des dossiers.

Tout d'abord un premier problème était l'absence d'un codage PMSI correspondant spécifiquement aux thromboses de la VMS. En effet notre sélection était basée sur les codes I81.0 et K55.0, le premier correspondant aux « thromboses de la veine porte », le second à « troubles vasculaires aigus de l'intestin ». Le code I81.0 correspondait effectivement à des cas de TVPo plus ou moins associés à une thrombose mésentérique. En revanche sous le code K55.0 on retrouvait quelques patients atteints de thrombose mésentérique mais aussi de nombreuses autres pathologies comme des infarctus mésentériques d'origine artérielle ou non déterminée, des colites ischémiques ou d'autres. Par ailleurs d'autres codes PMSI pouvaient aussi correspondre aux patients que nous recherchions (K75.1 phlébite de la veine porte, I82.8 Embolie et thrombose d'autres veines non précisées), ce qui pouvait ajouter à la confusion. L'identification des cas de thrombose mésentérique était ainsi difficile.

Un autre problème était le partage des dossiers dans plusieurs services, qui compliquait le recueil des informations. En effet nous avons sélectionné les patients ayant été pris en charge dans les services de médecine 1 et HGE. Cependant cette prise en charge était parfois partagée entre les deux services (bilan de thrombose en médecine 1, bilan digestif en HGE) ou avec d'autres services comme l'hématologie, les services de chirurgie, d'urgences. En outre le diagnostic était parfois initialement établi dans d'autres services voire dans des hôpitaux périphériques si bien que certains éléments de la prise en charge initiale pouvaient manquer comme certaines données cliniques ou biologiques. Enfin, le suivi des patients, en particulier quand ils ne présentaient pas de complications, pouvait avoir lieu dans les hôpitaux périphériques, ou même en ambulatoire par leur médecin traitant. Nous avons donc du les contacter pour récupérer un maximum de données sur le suivi de ces patients.

Une autre remarque concerne les examens d'imagerie, dont l'interprétation par rapport aux TPM peut varier, notamment selon les opérateurs et leur expérience du sujet, et nous semble manquer d'un standard précis, permettant de comparer facilement les examens et de juger objectivement d'une extension ou de la reperméabilisation d'une thrombose, ou du développement d'un cavernome.

Enfin une dernière difficulté concernait l'analyse statistique et découlait essentiellement du caractère rare des évènements étudiés en analyse basée sur la survie, que ce soit concernant les reperméabilisations, les décès, les récurrences thrombotiques ou les épisodes hémorragiques. Le nombre d'évènements constatés est ainsi souvent trop faible pour pouvoir parvenir à des conclusions statistiques formelles. Il faudrait un effectif beaucoup plus important pour pouvoir mettre en évidence l'influence de certains facteurs.

B. DEMOGRAPHIE

Notre étude comporte un nombre assez important de sujets (88 patients), en particulier de sujets sans cancer ni cirrhose (51 patients). Dans la littérature nous n'avons en effet retrouvé qu'une quinzaine de séries concernant les patients sans cancer ni cirrhose, et comprenant plus de 30 patients. Un certain nombre d'entre elles ne s'intéressent qu'à un point précis de la description des TPM, comme les facteurs étiologiques ou la prise en charge thérapeutique.

Certaines de ces études se consacrent aux TVPo, sans faire mention des TVM, et inversement. Dans notre étude nous avons regroupé les patients atteints de thromboses de la Veine Porte et de la Veine Mésentérique Supérieure, et réalisé certaines analyses supplémentaires en fonction de la présence d'une atteinte mésentérique pour certains aspects étudiés. En effet au sein du groupe 1 (sans cancer ni cirrhose) 25 patients présentaient lors du diagnostic de TPM une extension à la VMS, contre 26 patients qui en étaient indemnes, et ces deux sous-groupes étaient similaires quant à leur structure (âge moyen et ratio homme/femme).

Nous avons échoué à retrouver un nombre intéressant de thromboses isolées de la VMS comme nous l'envisagions initialement (seulement 3 patients). Cela est probablement du, d'une part à une très faible prévalence de ces thromboses isolées de la VMS, et d'autre part à un défaut dans la sélection des cas de TVM notamment en raison de l'absence d'un code PMSI spécifique aux TVM.

Par ailleurs nous avons considéré ensemble les thromboses avec ou sans cavernome lors du diagnostic initial, et effectué quelques analyses complémentaires en fonction de la présence d'un cavernome. En effet nous avions 20 patients avec un cavernome initial et 31 sans cavernome initial, correspondant respectivement à des thromboses chroniques et récentes des veines porte ou mésentérique.

Concernant les patients atteints de cancer (groupe 2) et cirrhose (groupe 3), nous avons récolté des informations sur respectivement 28 et 9 patients. Nous avons fait le choix de nous intéresser davantage aux thromboses sans lien à un cancer ou une cirrhose (groupe 1), mais nous avons cependant présenté les résultats issus des dossiers de ces patients des groupes 2 et 3. Il faut néanmoins rappeler que nous avons exclu de l'étude les patients atteints de carcinome hépato-cellulaire en diagnostic principal et secondaire (que ce diagnostic ait été établi avant ou après la TPM), ce qui exclue donc un nombre probablement important de patients avec cirrhose, expliquant probablement l'effectif restreint du groupe 3 dans notre étude.

L'âge moyen sur les 3 groupes est de 56 ans, ce qui est proche de l'âge moyen décrit dans plusieurs séries de la littérature comprenant les patients atteints de cancer et cirrhose : 51 ans et 53 ans respectivement dans l'étude de Jansen (137) et Thatipelli (133). Le diagnostic de la thrombose pour un patient à l'âge de 17 ans, pour un autre à 89 ans, mais aussi la répartition par âge montre bien que les TPM peuvent survenir à tout âge, et le plus souvent entre les 4e et 7e décades.

L'âge moyen dans le groupe 1, à 50 ans est également assez conforme aux études des cas de TPM sans cancer ni cirrhose qui retrouvent un âge moyen compris entre 43 ans (118) et 49 ans (132).

L'âge moyen plus avancé dans le groupe 2 (65 ans, différence significative) peut être expliqué par le fait que la formation de la thrombose dépend directement de la maladie cancéreuse, qui survient en majorité chez des patients plus âgés. La répartition par âge dans le groupe 2 retrouve les mêmes résultats (la majorité des thromboses a lieu entre 50 et 80 ans).

Le ratio homme/femme (60/40%) montre que dans notre étude les hommes sont légèrement plus atteints que les femmes, ce qui est comparable au résultat obtenu par Abraham et al dans l'étude de 102 TPM (160). Toutefois ce ratio reste assez proche de 1 comme dans la plupart des autres séries (133) (137). Il faut noter que dans le groupe 3 ce ratio est supérieur, ce qui correspond bien à l'épidémiologie de la cirrhose, qui est plus fréquente chez l'homme.

C. ETIOLOGIES

Notre étude rend compte de l'hétérogénéité des facteurs étiologiques des TPM qui comprennent des facteurs de thrombophilie, d'autres facteurs généraux de thrombose, des facteurs locaux, la combinaison de ces facteurs pouvant induire la thrombose.

1. Facteurs de thrombophilie

Concernant la recherche de facteurs de thrombophilie, héréditaires ou acquis, si l'on prend en compte l'ensemble des résultats dans le groupe 1, on peut considérer qu'un bilan de thrombophilie a été entrepris dans ¾ des cas, même si certains facteurs ont été moins souvent recherchés (voir ci-après), ce qui est relativement satisfaisant mais pas encore suffisant, le bilan étiologique apparaissant nécessaire pour tous les patients, y compris en présence d'une cause locale évidente.

Dans notre étude, un facteur de thrombophilie est retrouvé chez plus d'un tiers des patients sans cancer ni cirrhose (37%), et environ un quart (24%) de l'ensemble des patients, ce qui est comparable à l'étude épidémiologique de Rajani et al (12) qui retrouvait un facteur de thrombophilie chez 22% de 173 patients. Dans la littérature certains retrouvent cependant une affection prothrombotique héréditaire ou acquise dans 40 à 50% des cas (29) (37). La mise en évidence de facteurs de thrombophilie est importante car ils peuvent conditionner la durée du traitement anticoagulant. Plusieurs facteurs acquis peuvent en outre être corrigés ou contrôlés et peuvent aussi modifier le pronostic. La recherche de facteurs de thrombophilie est donc cruciale dans la prise en charge de la thrombose.

a) Facteurs héréditaires

Malgré leur recherche assez systématique (78% des patients) seuls 3 déficits en inhibiteurs ont été retrouvés : Cependant un seul de ces déficits a été vérifié par un 2ème dosage et n'a pas fait l'objet d'une enquête familiale.

Dans la plupart des études la prévalence de chacun de ces déficits dépasse rarement 5 % (116) (118). Certaines ont retrouvé des prévalences beaucoup plus élevées, jusque 25%, mais probablement par négligence que les taux de ces protéines peuvent être perturbés en conséquence de la thrombose en elle-même. Le taux de ces protéines doit donc être vérifié et nécessite également d'être confronté à une enquête familiale (83). 3 déficits en protéine S ont été mis en évidence chez les patients sans cancer ni cirrhose, concernant 6% de ces patients (2-30% des patients dans la littérature), alors qu'également 1 cas de protéine C a été retrouvé associé à une cirrhose (0-26% dans la littérature). Ces affections héréditaires sont rares mais augmentent de façon importante le risque de thrombose.

La mutation de la prothrombine n'a été recherchée que chez un peu plus de la moitié des patients (53%) alors que son rôle comme facteur de thrombophilie est plutôt bien reconnu y compris dans la cadre des TPM (37) (88), et que sa prévalence au sein des séries de patients atteints de TVPo est proche de 15% (26). Nous pouvons d'ailleurs le vérifier dans notre étude puisque 3 patients sur les 24 patients dépistés (13%) présentent une mutation hétérozygote dans le groupe 1.

Concernant la recherche d'un facteur V Leiden, elle a été effectuée chez 73% des patients sans cancer ni cirrhose et s'est basée pour 62% sur la biologie moléculaire, pour 47% des patients sur la recherche d'une résistance à la protéine C activée, pour 36% des patients par les deux méthodes combinées. Aucune des deux méthodes n'a montré de supériorité, mais la recherche d'une RPCa

peut constituer un très bon 1er examen, facilement accessible, et être complétée dans un second temps par une recherche de la mutation du facteur V en biologie moléculaire.

La mutation MTHFR n'a été recherchée qu'à 4 reprises. Les études les plus récentes montrent que ce facteur seul n'augmenterait pas le risque de thrombose de façon très significative (37).

Nous avons donc retrouvé 3 mutations hétérozygotes de la prothrombine (6%) et 2 mutations hétérozygotes du facteur V (4%) ce qui est proche de ce qui est observé la plupart du temps dans la littérature (116), bien que certaines études rapportent dans leur population la présence de ces mutations chez 20% des patients (36) (43). L'implication de ces facteurs présents à l'état hétérozygote dans les TPM n'est toutefois pas clairement établie dans la mesure où plusieurs autres études montrent chez les patients atteints de TVPo des prévalences équivalentes à celles observées chez des contrôles (37) (43). Le rôle de la mutation de la prothrombine apparait davantage confirmé que celui du facteur V Leiden.

b) Facteurs acquis

Un syndrome des anticorps antiphospholipides a été recherché assez régulièrement en particulier par le dosage des anticorps anticardiolipides (78%), beaucoup moins par le dosage des anticorps antiβ2GP1 (38%). Malgré ce bilan fréquemment effectué, 1 seul syndrome des anticorps antiphospholipides a été observé (2%) dans le groupe des patients sans cancer ni cirrhose et n'a pas été vérifié par un deuxième dosage comme cela est préconisé (39). Sur l'ensemble de l'effectif, 4 patients au total (5%) présentent ce syndrome, alors que cette affection est constatée chez 6 à 12% des patients dans d'autres séries (36) (37).

Une hyperhomocystéinémie n'a été explorée que dans 64% des cas et a été retrouvée chez 12% des patients, ce qui est également conforme aux autres études (prévalence de 12 à 22% dans le cadres des TVPo (26) (36)). Il s'agit là d'un facteur fréquent dont le caractère prothrombotique est discuté (le risque serait modéré avec un risque relatif admis autour de 2). Il est néanmoins intéressant car les causes d'hyperhomocystéinémie sont nombreuses, et l'hyperhomocystéinémie peut être dans de nombreux cas corrigée par un apport vitaminique (89).

Le facteur VIII n'a été dosé que dans 33% des cas (15 patients). Il est cependant élevé chez 9 de ces 15 patients mais ce dosage n'a pas été vérifié par la suite. Il s'avère que certaines études retrouvent une association entre un taux élevé de facteur VIII et les TVPo mais que le rôle de cette élévation du facteur VIII dans la thrombose est encore controversé et très peu évalué dans le cadre des TPM (113). L'attitude thérapeutique à observer en cas d'élévation du facteur VIII n'est donc pas bien définie.

La recherche d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne n'a été réalisée que pour 33% des patients et aucun cas n'a été retrouvé, la maladie étant également très rare dans les autres études, puisque sa prévalence chez les patients atteints de TVPo est comprise entre 1 et 2%, et apparait moindre que dans le cas des thromboses des veines sus-hépatiques (26) (29). Elle confère cependant un risque important de thrombose, justifiant un traitement anticoagulant au long cours. La mise en évidence de ce syndrome implique de plus une surveillance clinique et biologique, et un éventuel traitement (immunosuppresseurs, corticoïdes) en cas de pancytopénie. L'association à un syndrome de Budd-Chiari doit aussi être attentivement recherchée (108).

Les syndromes myéloprolifératifs sont également une cause acquise, pour laquelle nous souhaitions donner davantage de détails, compte tenu de l'importance de ce facteur dans le cadre des TPM.

c) Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs sont l'étiologie la plus fréquente des TPM si on excepte les cancers et les cirrhoses, et sont retrouvés chez environ 1/3 des patients (37). Surtout ils peuvent en être un facteur lorsqu'ils sont suffisamment évolués pour avoir des conséquences cliniques ou biologiques, mais aussi sous une forme latente, silencieuse. Le diagnostic de ces formes latentes, reposant autrefois sur la biopsie ostéomédullaire ou la culture des précurseurs des érythroblastes s'est vu récemment amélioré grâce à un examen en particulier, la recherche de la mutation JAK2V617F, qui est associée à ces SMP latents (101).

Un syndrome myéloprolifératif a été recherché dans notre étude chez 78% des patients sans cancer ni cirrhose, ce qui est plutôt satisfaisant comme il s'agit là d'une des premières étiologies des TPM chez ces patients, présente chez 20 à 40% des patients selon les études (12) (26) (37) (44).

Dans notre étude les examens ont d'ailleurs été contributifs pour 11 patients parmi les patients sans cancer ni cirrhose (22% de ces patients, 12.5% de tout l'effectif), ce qui est conforme mais plutôt dans la limite basse de ce qui est observé dans la littérature. On peut considérer que ce chiffre plutôt inférieur pourrait être lié au fait que 40% des patients n'ont pas bénéficié de la recherche de JAK2, ce qui rend possible chez ces patients la méconnaissance d'un SMP latent (103). On remarque par ailleurs que nous avons mis en évidence très peu de maladies de Vaquez (seulement 1 cas sur les 11, prévalence à 2% au sein du groupe 1), contrairement à la plupart des autres études où cette pathologie est la plus fréquente parmi les SMP (prévalence autour de 7-10% (43) (137)). Il est possible que ces patients aient été pris en charge dans d'autres services notamment en hématologie, ou que cette constatation découle d'un biais de sélection, étant donné que notre étude est d'une taille relative. En revanche nous avons constaté un nombre remarquable de thrombocytémies essentielles (4 patients) et de LMC (3 patients).

Parmi ces 11 patients, on peut considérer que 6 étaient à l'état latent lors du diagnostic de thrombose : un SMP latent était retrouvé par JAK2 dans un cas, par BOM dans un cas, par myélogramme dans un cas et ces 3 SMP sont restés à l'état latent à respectivement 20,24 et 120 mois, la durée de leur suivi. Le patient chez qui le diagnostic de SMP latent a été établi par myélogramme, par ailleurs atteint d'une trisomie 21, n'a pas bénéficié de BOM ni de recherche de JAK2 malgré un suivi de 120 mois. Le patient chez qui un SMP latent a été retrouvé à la BOM n'a pas bénéficié de recherche de JAK2, qui n'était pas couramment pratiquée lorsqu'il a été perdu de vue. Pour 3 autres patients il n'était pas retrouvé d'anomalies sur les examens pratiqués lors de la découverte de la TPM mais ils ont présenté plusieurs mois après (15 mois, 18 mois et 72 mois) une LMC. Ceci confirme donc le rôle de ces SMP latents dans la constitution de la thrombose et l'intérêt de pouvoir les mettre en évidence, afin d'une part de surveiller attentivement les patients à la recherche des premières manifestations cliniques ou biologiques du SMP et proposer un traitement étiologique, et d'autre part chez ces patients à haut risque de récurrence thrombotique de mettre en place une prévention de ces récurrences (99).

Comme le prouve le faible nombre de cas de SMP où une expression clinique ou biologique était présente lors du diagnostic dans notre étude (thrombocytose observée dans 3 des cas de thrombocytémie essentielle, dysglobulinémie dans un des cas de LMC parmi les 11 patients), le diagnostic ne peut pas reposer sur ces seuls critères. En effet, les perturbations biologiques peuvent être masquées par une hémodilution, des saignements occultes, un hypersplénisme. Par ailleurs la splénomégalie est un signe non spécifique puisqu'elle peut correspondre entre autres, à un hypersplénisme, conséquence de l'HTP. Enfin les SMP peuvent constituer un facteur de risque que ce

soit sous leur forme active, avec des conséquences cliniques ou biologiques comme la thrombocytose, l'hyperviscosité sanguine, mais aussi sous une forme latente.

Pour rechercher un SMP, seule une biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez 8 patients, sans réalisation de JAK2. Kiladjian et al retrouvaient cependant dans leur étude que JAK 2 était positif chez 12% des patients avec une BOM négative (103). On peut ainsi penser qu'il serait intéressant de revoir ces patients chez qui la recherche de JAK 2 n'a pas été réalisée pour compléter leur bilan, notamment rechercher cette mutation, d'autant que plusieurs mois se sont écoulés depuis le diagnostic de thrombose et qu'un SMP a pu lentement se développer.

A l'inverse JAK2 a été réalisé seul, sans BOM, pour 14 patients, dont 1 seul cas positif. Or dans cette même étude de Kiladjian, JAK 2 était positif dans 95% des cas où la biopsie était en faveur d'un SMP, mais ce pourcentage était seulement de 70% environ dans l'étude de Primignani et al (101). Certains SMP ne pourraient donc pas être mis en évidence par cette méthode. On peut noter aussi dans notre série qu'un patient chez lequel JAK2 a été recherché en premier lieu et était négatif a présenté par la suite, 12 mois plus tard, un SMP sous la forme d'une LMC, diagnostiquée par BOM. 19 autres patients pour lesquels JAK2 était négatif n'ont pas exprimé de SMP à la fin du suivi dans notre étude malgré un suivi moyen de 84 mois. Aussi la valeur prédictive négative de ce test pour la population de notre étude apparait donc intéressante (95% dans notre étude), mais certains experts suggèrent néanmoins la réalisation d'une BOM en cas de négativité de la recherche de JAK2, notamment en fonction du contexte clinique (102).

Dans notre étude, aucun des patients avec JAK2 négatif et peu de patients avec une BOM négative lors de la prise en charge initiale de la thrombose n'ont bénéficié d'une recherche de JAK2 dans un second temps, quelques mois ou années plus tard. Il est possible que cette recherche répétée de JAK2 dans le suivi des patients, en particulier sans facteur étiologique retrouvé lors du bilan initial, pourrait permettre de mettre en évidence d'autres SMP latents, sans mutation JAK2 active lors de la TPM, celle-ci se manifestant ultérieurement lors du développement du SMP (105). Cependant aucune étude n'a évalué l'intérêt de cette répétition de la recherche de la mutation de JAK2. Par ailleurs il est possible que le suivi quantitatif de l'expression de JAK2 chez les patients chez qui la mutation est détectée puisse aussi permettre un suivi de la progression du SMP vers une forme cliniquement active.

Dans notre série, la plupart des diagnostics de SMP ont été établis par la BOM ou le myélogramme (respectivement 6 patients et 3 patients sur les 11 SMP), alors que JAK2 a été le premier examen faisant le diagnostic pour seulement 2 patients, à savoir un patient exprimant déjà une thrombocytopénie essentielle et un SMP latent. Cela est probablement lié au fait que la recherche de JAK2 n'a été mise à disposition des hôpitaux et évaluée dans le cadre des TPM que très récemment, alors que notre étude se base sur des patients pris en charge entre 2000 et 2009. On peut noter toutefois que toutes les recherches de JAK2 réalisées, chez 6 patients, à posteriori du diagnostic par BOM ou myélogramme se sont avérées positives, ce qui conforte l'efficacité de ce test en terme de sensibilité.

La culture des précurseurs des érythroblastes (EEC) était un examen souvent réalisé avant que ne se développe la recherche de la mutation JAK2 (42). Cet examen n'a permis de faire le diagnostic de SMP que pour 2 de nos patients atteints (une maladie de Vaquez et une thrombocytémie essentielle) lors du bilan initial de la thrombose. Il a confirmé également une BOM avec des critères de SMP dans 2 cas. En revanche il s'est avéré négatif pour 4 autres patients, pour un cas lors du diagnostic initial

de TPM, pour les 3 autres cas a posteriori du diagnostic de SMP : il s'agissait de 2 LMC, un SMP latent, et une thrombocytémie essentielle. Aussi cet examen montre donc des limites dans la détection des SMP (en particulier autres que la maladie de Vaquez), et dépend d'une analyse spécialisée, et non complètement standardisée, si bien qu'il ne semble plus avoir de réelle place dans le bilan étiologique actuel des SMP (98).

Enfin, dans notre effectif, le myélogramme présentait des anomalies chez 6 patients atteints de SMP et a été le seul examen pratiqué chez 3 de ces patients. Toutefois pour l'ensemble des auteurs cet examen n'est pas suffisant pour éliminer d'éventuels SMP latents dans le cadre des TPM, même s'il peut parfois mettre en évidence certains SMP déjà avancés (98).

Le traitement étiologique des SMP est fondamental lorsqu'il existe une expression clinique ou biologique et repose sur les agents cytoréducteurs pour maintenir une biologie la plus proche possible de la normale et réduire les conséquences cliniques, y compris la viscosité sanguine et par conséquent le risque thrombotique. Dans notre étude 7 des 8 SMP avec expression clinique étaient ainsi traités à la fin du suivi par HYDREA (6 patients) ou VERCYTE (1 patient), au contraire d'un patient avec une thrombocytémie essentielle bien équilibrée, et des 3 SMP encore latents.

Par ailleurs dans notre étude 9 des 11 patients avec SMP étaient sous anticoagulants à la fin de l'étude, les seuls sans ce traitement étant 2 SMP latents (le patient rapidement perdu de vue et le patient atteint de trisomie 21). En effet l'utilisation des anticoagulants au long cours dans le cadre des SMP doit sans doute être considérée, en respectant les éventuels risques hémorragiques présentés par les patients, compte tenu de l'important risque thrombotique chez ces patients. Aucune étude n'a cependant pu valider un bénéfice pour ces patients en particulier (99). Un des patients présentant un SMP encore latent était sous traitement anticoagulant à la fin de notre étude. Le traitement y est discutable étant donné que ces patients ne présentent pas certains aspects des SMP « cliniques » comme l'hyperviscosité sanguine, la thrombocytose. Néanmoins il est probable que ces facteurs ne soient pas les seuls intervenant dans l'augmentation du risque thrombotique chez les patients atteints de SMP, et des dysfonctions plaquettaires, l'activation des plaquettes par des médiateurs pourraient tenir aussi un rôle dans la pathogénèse de la thrombose (100). Certains spécialistes de la question suggèrent que la présence de la mutation JAK2, ou l'expression quantitative de cet allèle chez les patients atteints de SMP pourraient être associés à un risque accru de thrombose, ce qui justifierait donc un traitement anticoagulant (104) (105).

2. Facteurs généraux de thrombose

Concernant les facteurs généraux le tabac est un facteur commun à 8 patients (16%) ; ce chiffre est probablement sous-estimé notamment par rapport aux chiffres connus dans la population générale, ou à d'autres études (160) probablement car l'existence d'une intoxication tabagique n'est pas toujours recherchée à l'interrogatoire ou consignée dans les dossiers. Cela constitue pour autant chez nos patients un facteur fréquent, dont le risque relatif est mal précisé par les études, et surtout pas entièrement admis en ce qui concerne la thrombose veineuse (à contrario de la thrombose artérielle). A noter également l'existence dans notre effectif d'une intoxication au cannabis qui, en association avec le tabac est le seul facteur de risque retrouvé chez ce patient.

Dans le groupe 1, 7 femmes sur 21 soit un tiers de ces dernières étaient sous contraception orale (aucune sous traitement hormonal substitutif) lors du diagnostic de thrombose ; aucune étude n'a évalué le risque de TPM lié à la contraception orale oestro-progestative, même si certaines études

retrouvent également ce facteur (160) et qu'il est probable, par analogie avec les autres manifestations thrombo-emboliques, qu'elle joue un rôle important (107).

Par ailleurs 2 femmes (10% d'entre elles) étaient en période de post partum lors du diagnostic de thrombose (aucune en cours de grossesse) alors que cette période est connue pour être associée à un état d'hypercoagulabilité et que plusieurs cas de TPM associées à une grossesse ou au post partum sont rapportés dans la littérature (110).

8 patients (16%) du groupe 1 avaient des antécédents personnels de MTEV avant l'épisode de TPM. Un patient avait déjà présenté une thrombose atypique sous la forme d'une thrombophlébite cérébrale ; 2 patients avaient été atteints d'une embolie pulmonaire ; les autres avaient présenté des TVP des membres inférieurs. Chez les autres patients, la TPM constituait donc le premier épisode de thrombose sans qu'aucune situation n'ait pu alarmer sur la possibilité de cet évènement. Près d'un tiers des patients n'avaient d'ailleurs aucun antécédent, en dehors de facteurs de risque comportementaux, comme l'intoxication tabagique ou la prise de contraceptifs hormonaux, ce qui souligne le fait que les TPM peuvent toucher des patients de tout âge , de tout sexe, et quels que soient leurs antécédents.

Il faut noter que chez 3 de ces patients le bilan étiologique a retrouvé un SMP latent (dont le patient ayant présenté une thrombophlébite cérébrale), alors que pour les 5 autres patients il n'a été retrouvé aucun facteur de thrombophilie. Nous n'avons pas pu obtenir suffisamment d'informations sur leur premier évènement thrombotique, si bien que nous ne pouvons savoir si un bilan de thrombophilie avait été entrepris et ce qu'il comprenait. Néanmoins la recherche d'un SMP ne fait pas partie du bilan conventionnel d'une TVP des membres inférieurs ou d'une embolie pulmonaire, mais cette constatation dans notre étude nous amène à penser qu'un certain nombre de ces épisodes de thrombose assez banaux pourraient être en lien avec un SMP, latent ou non, et que cela est d'autant plus vrai dans le cas de certaines thromboses atypiques comme les thrombophlébites cérébrales ou encore les thromboses des membres supérieurs.

8 patients (16%) ont déclaré également des antécédents familiaux de MTEV, sans facteur de thrombophilie identifié ; 4 avaient également des antécédents personnels de MTEV. Leur bilan n'a révélé qu'un facteur de thrombophilie à caractère héréditaire, en l'occurrence un facteur V Leiden. Ainsi ces antécédents familiaux de thrombose sans facteur de thrombophilie retrouvé, mais aussi l'absence de facteur retrouvé chez 5 des patients avec un antécédent personnel de MTEV laissent envisager qu'il pourrait exister d'autres facteurs héréditaires de thrombose encore inconnus à l'heure actuelle et pouvant avoir un caractère héréditaire.

On peut remarquer également chez nos patients une importante prévalence d'autres facteurs non considérés comme facteurs des TPM ou de la MTEV : le surpoids (4 patients soit 8% dans le groupe 1), la dyslipidémie, le diabète, les cardiopathies ischémiques ou autres pathologie ischémiques. Certains de ces facteurs intervenant avant tout dans les pathologies artérielles pourraient éventuellement tenir un rôle dans le cas des pathologies veineuses.

3. Facteurs locaux

Le scanner, l'échographie couplée au doppler, l'IRM sont les examens qui permettent le diagnostic de TPM aigüe ou chronique, qu'elle soit récente ou déjà au stade de cavernome. Cependant les opérateurs de ces examens doivent être également vigilants à rechercher une cause locale à la TPM, que ce soit un processus infectieux, inflammatoire, ou tumoral, y compris au niveau thoracique ou

pelvien. En effet une cause locale est retrouvée chez 20 à 30% des patients sans cancer ni cirrhose (26) (27), alors que le cancer et la cirrhose représentent eux-mêmes des facteurs très importants de TPM (autour de 20% pour les cancers, de 25% pour les cirrhoses) (11) (12) (137).

En dehors des cancers et de la cirrhose, le principal facteur local retrouvé dans notre étude est l'existence d'une pancréatite (13 patients, 25%), qu'elle soit aigüe ou chronique. Cette prévalence apparait supérieure à celle présentée dans la plupart des études (5-10 %) (116). Seule une étude de Sogaard et al portant sur 67 cas de TVPo aigües ou chroniques retrouve une prévalence équivalente, autour de 20% (161). Dans ce cas la thrombose peut être provoquée par une pyléphlébite associée à une pancréatite aigüe ou à une poussée de pancréatite chronique, par l'inflammation en lien avec la pancréatite chronique, ou par la compression par un pseudo-kyste (1). Peu d'études ont évalué spécifiquement ce facteur local, l'incluant parfois avec les facteurs locaux, les pyléphlébites (pour la pancréatite aigüe) ou les maladies inflammatoires locales. L'importance de ce facteur dans notre étude doit en tout cas éveiller l'attention sur la possibilité de cette complication chez les patients atteints de pancréatite, en particulier de pancréatite chronique, et par conséquent inciter à être attentif à des douleurs abdominales inhabituelles chez ces patients, qui pourraient correspondre à une TPM aigüe, ou à la survenue d'hématémèses pouvant être la conséquence d'une TPM chronique. Il faut également être vigilant lors des différents examens de surveillance de la pancréatite chronique qui peuvent mettre en évidence fortuitement une TPM.

6 infections locales ont été retrouvées comme étiologie de la TPM dans le groupe 1 (12%), ce qui est proche de ce qui est observé dans les autres études (autour de 10 % (116)).L'origine de ces infections est très diverse : une appendicite, une sigmoïdite, une cholécystite, des abcès pelviens, une infection à CMV, une septicémie à fusobacterium nucleatum. Nous n'avons retrouvé que 2 hémocultures positives sur l'ensemble de nos patients, mais elles n'ont été réalisées que pour 10% d'entre eux au total, alors que la fièvre était un signe clinique très fréquent. Devant l'existence d'un syndrome fébrile des hémocultures doivent être réalisées, pour mettre éventuellement en évidence un germe dans le cadre d'une infection locale (appendicite, sigmoïdite), mais aussi car certaines pyléphlébites ne montrent aucune expression radiologique en dépit de la découverte de germes anaérobies comme bacteroides fragilis ou fusobacterium (47).

Deux éléments sont remarquables dans notre étude : le premier est la présence d'une septicémie à fusobacterium nucleatum qui est retrouvée associée à des TPM dans quelques rares observations (52) et qui est connue pour être fréquemment en lien avec des complications thrombo-emboliques. La mise en évidence d'une septicémie à Fusobacterium nucleatum à l'hémoculture, chez un patient doit donc inciter à rechercher attentivement une TPM.

Le second est une infection active à CMV dont plusieurs auteurs ont retrouvé un rôle dans la formation des TPM (57). Ainsi il pourrait être intéressant de rechercher une infection à CMV lorsque l'ensemble du bilan étiologique est négatif, et inversement de savoir évoquer une TPM chez les patients présentant une infection à CMV et une symptomatologie évocatrice.

On peut noter aussi chez une patiente l'existence d'abcès pelviens qui a constitué probablement un facteur local à la thrombose. Ces causes gynécologiques ne sont pas souvent rapportées mais sont néanmoins à envisager lorsque le reste du bilan est négatif ou devant des signes évocateurs. L'examen gynécologique peut donc également être conseillé, selon le contexte clinique.

Les autres infections locales sont fréquemment notées dans les études, en particulier la sigmoïdite dont le diagnostic peut être assez souvent retardé et par conséquent favoriser le développement d'une thrombose.

Une des patientes (2%) présentait une maladie inflammatoire intestinale sous la forme d'une maladie de Crohn, que l'on sait pouvoir être un facteur possible des TPM, notamment lié aux infections, aux interventions chirurgicales associées, mais aussi sans doute à un état d'hypercoagulabilité (60).

Enfin nous n'avons pas mis en évidence de TPM liée au VIH ou à une tuberculose abdominale, même s'il est admis qu'ils peuvent être des facteurs des TPM et doivent être recherchés dans le bilan.

Les interventions chirurgicales abdominales peuvent également constituer un facteur favorisant les TPM, comme c'est le cas dans notre série pour 7 patients (14%) dans des interventions aussi variées qu'une splénectomie, une hernie inguinale, 1 hémicolectomie, la pose d'un anneau gastrique, une laparotomie sur traumatisme abdominal, une duodénopancréatectomie ou une cholécystectomie. D'autres études rapportent une part équivalente (15% dans l'étude d'Abraham et al portant sur 102 TPM) (160). Ainsi toute procédure locale serait susceptible de constituer un contexte favorisant une thrombose (44), y compris sous laparoscopie qui pourrait même constituer un facteur supplémentaire de par son incidence sur les pressions abdominales. Parmi ces interventions la splénectomie présenterait aussi un risque particulier lié à une thrombocytose fréquente après le geste chirurgical, à la stase sanguine au niveau du moignon de la veine splénique, à l'altération pariétale vasculaire. Une prophylaxie de la thrombose doit donc être indiquée et la surveillance par les examens d'imageries est nécessaire (61).

Sur l'ensemble de l'effectif, nous pouvons constater que les cancers constituent une étiologie majeure des TPM puisqu'ils concernent environ 1/3 des patients. Ceci est proche de ce qui est constaté dans plusieurs études (1) (6) (133) (160) qui retrouvent une prévalence comprise entre 20 et 30%. Cependant peu d'études se sont intéressées aux TPM associées aux pathologies malignes, excepté au carcinome hépato cellulaire, probablement parce que la survenue de cette thrombose n'influence que très faiblement le pronostic qui est limité par la pathologie cancéreuse, souvent évoluée quand la thrombose survient. La physiopathologie fait appel à des processus locaux (compression extrinsèque par la tumeur, complications de la chirurgie ou de la radiothérapie, envahissement tumoral) mais aussi à des mécanismes généraux qui entrainent des perturbations de la coagulation. Lors de la découverte d'une TPM, la recherche attentive d'une pathologie cancéreuse est donc nécessaire, en se basant tout d'abord sur l'interrogatoire et l'examen clinique pour retrouver des signes d'appel, puis sur l'imagerie et les examens endoscopiques pour mettre en évidence la tumeur, et éventuellement la biopsie pour la caractériser. Il peut s'agir d'un cancer abdominal, local, mais aussi d'une autre pathologie maligne associée ou pas à des métastases hépatiques.

Dans notre étude nous avons exclu les patients atteints de carcinome hépato cellulaire, ce qui a pu réduire le nombre de pathologies cancéreuses décelées. Ces derniers sont très fréquemment associés à des TVPo, essentiellement par des mécanismes d'envahissement tumoral, et constitueraient 5 à 6% des cas de TVPo (1). Une TVPo serait présente chez 30 à 50% des patients atteints de cirrhose compliquée de CHC. L'adénocarcinome pancréatique, présent dans notre série chez 14 patients soit la moitié des patients atteints de cancer (16% de l'effectif) est la seconde

localisation la plus fréquente (11-12% des cas de TVPo dans la littérature). D'autres cancers sont assez souvent retrouvés comme les cancers coliques (6 cas dans notre étude), les cancers gastriques, les cholangiocarcinomes.

Dans plus de la moitié des cas il s'agissait de cancers déjà très évolués, puisque 16 patients (57%) présentaient des métastases hépatiques mais aussi 4 (14%) des métastases pulmonaires. La compression extrinsèque et les perturbations du flux porte liées à la tumeur, mais également aux métastases qui peuvent se trouver directement à proximité de la veine porte sont donc probablement des mécanismes essentiels de la formation de la TPM.

La TPM peut être l'occasion du diagnostic du cancer, comme cela a été le cas pour 12 de nos patients (43%), ce qui souligne l'intérêt du bilan ; pour les 16 autres patients le diagnostic était connu auparavant, et de nombreux patients avaient déjà débuté un traitement par chirurgie, chimiothérapie, ou radiothérapie qui potentiellement ont pu constituer par eux-mêmes des facteurs favorisant la thrombose.

Lorsqu'un cancer est suspecté, notamment par la clinique, les examens endoscopiques comme la gastroscopie, la coloscopie voire la fibroscopie sont utiles. Dans notre étude la coloscopie a ainsi permis le diagnostic de 2 tumeurs coliques. La positivité des marqueurs tumoraux peut inciter d'autant plus à la recherche d'une pathologie cancéreuse, mais leur négativité n'est pas suffisante pour éliminer une pathologie maligne.

La cirrhose est décrite comme une cause majeure de TVPo dans l'ensemble des revues de littérature et représente 25 à 30% des causes de TPM (1). Dans notre étude 9 patients (10%) étaient atteints de cirrhose. Cette prévalence est sans doute sous-estimée, comme nous avons exclu les patients avec un carcinome hépato cellulaire en diagnostic principal ou secondaire, atteints la plupart du temps également de cirrhose, et qui ont pu développer une TPM plusieurs années avant ou après un CHC.

Pour notre groupe la cirrhose était connue pour 6 patients sur 9 (2/3) et dans les 3 autres cas la TPM a été l'occasion du diagnostic, qui s'est reposé sur l'imagerie dans un premier temps, puis la confirmation par une biopsie, comme cela a été le cas dans notre série (11 biopsies réalisés chez les 81 patients, soit 14%).

Durant cette dernière décennie les mécanismes physiopathologiques conduisant aux TPM chez les patients atteints de cirrhose ont été particulièrement étudiés (14) (69) (71). Il ressort principalement de ces études que chez ces patients, en particulier ceux présentant une cirrhose bien compensée, la thrombose est également multifactorielle et dépend à la fois de la stase veineuse liée à l'HTP, de perturbations de la coagulation dans le cadre de la cirrhose, mais aussi de facteurs favorisants notamment les facteurs de thrombophilie, héréditaires ou acquis, qui sont très fréquemment retrouvés dans les séries basées sur des patients atteints de TPM et cirrhose (73). Cela est confirmé dans notre effectif puisque dans le groupe 3 d'autres facteurs ont été mis en évidence comme un déficit en protéine C, 2 cas de syndrome des antiphospholipides, une pancréatite, alors que le bilan étiologique était lui-même souvent incomplet. Cela souligne encore une fois l'importance de ne pas se satisfaire de la cirrhose comme seul facteur étiologique mais de rechercher d'autres facteurs favorisants, qui peuvent influencer la prise en charge, notamment la prescription d'un traitement anticoagulant.

4. Caractère multifactoriel de la thrombose

Notre étude concorde tout à fait avec les conclusions d'autres études qui soulignent le caractère multifactoriel des TPM. En effet le bilan a retrouvé un facteur de thrombophilie chez plus d'un tiers des patients du groupe 1 (37%), mais au final ce sont 37 patients (73%) qui présentaient un facteur général de thrombose (facteurs de thrombophilie, contraception hormonale, grossesse et post partum, tabac, antécédent personnel de MTEV), mais aussi 26 patients (51%) qui présentaient un facteur local de thrombose. En outre, 16 patients (31%) présentaient la combinaison d'un facteur local et d'un facteur général de thrombose, ce qui est supérieur à ce qui est observé dans d'autres études où il s'agit plutôt d'environ 15% des patients (36) (43) (137), soit un tiers des patients présentant une cause locale. Contrairement à ces dernières nous avons considéré le tabac et les antécédents personnels de MTEV comme des facteurs généraux de thrombose. Ceci peut s'accorder avec l'hypothèse selon laquelle les TPM pourraient survenir chez des patients avec un terrain d'hypercoagulabilité et où un facteur local interviendrait comme un élément déclenchant la thrombose.

Chez les patients atteints de cancer et cirrhose nous retrouvons également cette association fréquente entre ce facteur local et un facteur général de thrombose (respectivement chez 25% et 22% des patients) alors que ce dernier a pourtant été moins souvent recherché. La formation de la thrombose dépendrait alors aussi de l'intrication de ces facteurs, même si le facteur local y joue sans doute un rôle prépondérant.

Il est possible aussi que la formation de la thrombose puisse dépendre également de l'existence d'un facteur déclenchant, un facteur aigu favorisant le processus thrombotique. Dans notre étude nous avons retrouvé un tel évènement chez 23 (45%) des patients, et la concomitance d'un facteur général de thrombose et d'un facteur déclenchant chez 17 (33%) des patients. Ces facteurs étaient souvent confondus avec des facteurs locaux puisqu'il s'agissait d'interventions chirurgicales, de pancréatites aigües, de pathologies infectieuses locales, mais nous avons aussi retrouvé des facteurs plus généraux que nous pouvons suspecter d'avoir favorisé la thrombose : une infection ORL, une ethmoïdite, 2 patientes en post partum immédiat.

Par ailleurs dans notre étude nombreux sont les patients qui présentaient plus de 2 facteurs de risque généraux de thrombose (20 patients, 40% dans le groupe 1), 8 patients présentant même 3 facteurs de risque et 1 patient 4 facteurs. Ces chiffres se rapprochent ainsi de ceux de plusieurs études (36) (43) (137) où la présence de plus de 2 facteurs est notée dans environ 2/3 des cas, ce qui souligne aussi le caractère multifactoriel des TPM : le risque de cette thrombose atypique augmenterait ainsi avec l'accumulation de plusieurs facteurs et elle pourrait survenir sous l'influence de certains facteurs déclenchants ou facteurs locaux.

Aucune étiologie n'a été retrouvée chez seulement 3 patients (6%), alors que leur bilan était parfois incomplet. Pour 6 autres patients (12%) on ne retrouvait pas de facteur de thrombophilie ou de facteur local mais seulement des facteurs généraux (post partum, tabac, contraception orale). Cette part de TPM idiopathique est dans notre étude relativement faible, là ou dans les autres études elle est plus proche de 10-15% (36) (137), ce qui peut être expliqué par les bilans étiologiques pratiqués qui ont été assez complets, réalisant notamment la recherche de certains facteurs découverts assez récemment (mutation de la prothrombine, du facteur V) ou dont le diagnostic a pu s'améliorer ces dernières années (SMP). Nous avons également considéré comme facteurs l'existence d'une intoxication tabagique, les antécédents personnels de thrombose, ce qui n'est pas le cas de nombreuses autres études.

5. Bilan étiologique

Concernant les bilans réalisés chez les patients de notre étude, on peut livrer plusieurs conclusions. Si on analyse de plus près les patients qui n'ont pas eu de bilan de thrombophilie ou un bilan très limité, on s'aperçoit que ces patients présentaient tous un facteur local (pancréatite chronique ou aigüe, lithiase biliaire, splénectomie) ou général (LMC, myélodysplasie) évident, qui a sans doute masqué l'intérêt d'un bilan de thrombophilie exhaustif.

Ceci est souligné par la comparaison que nous avons faite entre les bilans réalisés en présence et en absence d'un facteur local : la recherche d'un déficit en antithrombine a ainsi été réalisée chez 68% des premiers, mais chez tous les patients sans étiologie locale retrouvée. Il en est sensiblement de même pour la recherche d'un facteur V Leiden (68%/86%) ou encore la recherche d'un SMP (68%/87%). Or nous avons vu qu'aussi bien dans la littérature que dans notre propre étude, la combinaison de facteurs généraux, notamment de thrombophilie, et de facteurs locaux est fréquente (15% dans la littérature, 31% dans notre étude), que plusieurs facteurs de thrombose peuvent être associés, et que par conséquent le bilan étiologique se doit d'être exhaustif, y compris lorsqu'il existe des causes évidentes.

Chez les patients atteints de cancer, le bilan étiologique à la recherche de facteurs de thrombophilie est resté très limité : la recherche d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation n'a ainsi été faite que pour 2 patients, la recherche d'une mutation du facteur II chez un patient, d'un facteur V Leiden chez 1 patient, d'un SMP chez 2 patients. Les anticardiolipides ont eux été dosés à 4 reprises. Chez ces patients la maladie cancéreuse apparaissait comme un facteur étiologique évident, voire déjà connu de la TPM, ce qui a sans doute limité là aussi l'intérêt d'un bilan de thrombophilie. Dans ce groupe, malgré le nombre de bilans limité ont cependant été retrouvés un syndrome des anticorps antiphospholipides et une hyperhomocystéinémie. Néanmoins on peut aussi considérer que l'espérance de vie de la plupart des patients de ce groupe était sans doute très faible et que le screening des facteurs de thrombophilie présentait donc des avantages moins évidents.

Le bilan de thrombophilie a été pour les patients atteints de cirrhose également moins prescrit que dans le groupe sans cancer ni cirrhose : ainsi la recherche de déficits en inhibiteurs a eu lieu chez 5 patients sur 9, la recherche d'un facteur V Leiden chez 4 patients, d'anticardiolipides chez 4 patients, et d'un SMP chez seulement 1 patient. Aucune anomalie n'a d'ailleurs été retrouvée en dehors d'un déficit en protéine C et d'un syndrome des antiphospholipides. Là aussi il existait un facteur local évident, qui a probablement limité le bilan de thrombophilie. Cependant y compris chez les patients atteints de cirrhose la thrombose peut dépendre de multiples facteurs, dont les facteurs de thrombophilie qui pourraient tenir un rôle important notamment dans le cas des cirrhoses bien compensées. L'identification de ces facteurs est donc très importante pour la prise en charge puisqu'elle peut inciter à la prescription, après évaluation de la balance bénéfices/risques d'un traitement anticoagulant (73).

D. DIAGNOSTIC

1. Présentation clinique

a) Circonstances de découverte

Sur l'ensemble de l'effectif on peut constater que les TPM sont le plus souvent découvertes de façon fortuite (45% des cas), lors d'examens d'imagerie prescrits dans le cadre du bilan d'une autre pathologie ou devant des symptômes abdominaux divers. Toutefois les signes de souffrance

digestive, en particulier les douleurs abdominales représentent presque une part équivalente (douleurs abdominales 35%, fièvre 2%, infarctus mésentérique 2%).

Alors que les hématémèses étaient autrefois un motif fréquent de découverte de la thrombose, dans la plupart des études récentes elles sont beaucoup plus rares, avec une prévalence autour de 30% (30), et dans le cas de notre étude concernaient seulement 11 patients (13%). On peut considérer que cette évolution, également décrite dans les recherches récentes sur le sujet (26), est en particulier en lien avec la disponibilité accrue des examens d'imagerie, notamment l'échographie et le scanner abdominal, facilement réalisés devant des symptômes abdominaux même banaux, et répétés dans le cadre de certaines pathologies chroniques. Cette évolution a permis ainsi de mettre en évidence de façon plus précoce les TPM, notamment à leur phase aigüe, ou au stade de cavernome avant même que n'apparaissent les premières complications liées à l'hypertension portale (115; 26).

La part de diagnostics fortuits est d'autant plus importante chez les patients atteints de cancer (82%) et de cirrhose (67%) car ces pathologies d'une part sont associées à un risque important de survenue de la thrombose, d'autre part nécessitent dans le cadre de leur suivi la répétition d'examens d'imagerie qui peuvent alors mettre en évidence ces thromboses. En outre on peut supposer que les symptômes liés à la phase aigüe de la thrombose passent plus souvent inaperçus parmi d'autres symptômes importants liés au développement tumoral ou aux conséquences de la cirrhose.

En dehors de ces étiologies, et de façon comparable à d'autres études (118), les diagnostics fortuits sont plus rares (22%, différence significative) et d'autres modes de présentation sont plus fréquents, notamment les douleurs abdominales (51%) ou d'autres signes de souffrance digestive (fièvre 4%, infarctus mésentérique 4%). On peut également attribuer cela à la disponibilité des examens d'imagerie, pratiqués assez facilement lors de la prise en charge de ces symptômes, souvent avant que le diagnostic de TPM ne soit même évoqué.

Dans le groupe 1, on observe des différences sur la présentation clinique principale selon que le patient présente ou non un cavernome lors de la mise en évidence de la thrombose, ce que l'on peut assimiler à une thrombose chronique ou aigüe. En présence d'un cavernome, une hématémèse constituait la principale circonstance de découverte (40%) puisque lorsque la thrombose est de constitution ancienne, une hypertension portale peut se développer progressivement, surtout en l'absence de reperméabilisation, et entrainer les premières conséquences cliniques. On peut rapprocher ces chiffres de l'étude récente de Orr et al, portant sur des TPM chroniques où les hématémèses constituaient la manifestation inaugurale chez 52 % des patients. Par ailleurs les diagnostics fortuits étaient fréquents : quand l'hypertension portale reste modérée et sans complications ; le cavernome peut être facilement visualisé par les examens d'imagerie sous la forme d'une structure pseudo-tumorale. Les douleurs abdominales pouvaient constituer le mode de découverte de la thrombose (25% des patients), mais beaucoup moins fréquemment que chez les patients sans cavernome (68%, différence significative) : chez ces derniers la thrombose est souvent récente et se manifeste donc essentiellement par des signes d'ischémie voire d'infarctus mésentérique (29).

En présence d'une thrombose mésentérique les douleurs abdominales étaient le motif de consultation prépondérant puisqu'elles concernaient ¾ des patients. Un seul diagnostic (parmi 25 patients) était fortuit dans ce cas. Lorsque la VMS était respectée le diagnostic était le plus souvent

fortuit (38%, différence significative) ou révélé par une hématémèse (27%), les douleurs abdominales étaient plus rarement révélatrices (27%, différence significative), ce qui traduit probablement qu'en l'absence d'atteinte de la VMS, l'expression clinique est moins marquée, et la thrombose peut alors plus souvent passer inaperçue et évoluer progressivement vers la formation d'un cavernome et le développement d'une HTP.

b) Prévalence des signes cliniques

L'expression clinique des TPM peut être très variée comme le démontre la prévalence des différents signes cliniques lors du diagnostic de la TPM constatés pour notre étude, en particulier pour les patients sans cancer ni cirrhose.

Les douleurs abdominales étaient l'élément clinique le plus souvent retrouvé, présentes chez ¾ des patients, que l'on peut rapprocher des 90% rapportés dans la littérature dans le cas des thromboses aigües (29; 19). Mais ces douleurs ne sont pas spécifiques des TPM et peuvent prendre des caractéristiques diverses comme le soulignent la littérature (15) (115) et l'analyse faite dans notre étude, que ce soit au niveau de leur intensité, ou de leur localisation qui est variable et souvent diffuse. Cette hétérogénéité dans les caractéristiques de la douleur est probablement liée à la localisation et à l'extension de la thrombose qui entrainent des conséquences physiopathologiques différentes selon le ou les segments thrombosés, selon le caractère proximal ou distal de la thrombose et les possibles réseaux de suppléance, ce qui peut entrainer des souffrances diverses de l'appareil digestif.

D'autres manifestations cliniques étaient également fréquentes, notamment les troubles dyspeptiques (39%), les troubles du transit (diarrhée 18%, constipation 12%), la fièvre (27%) ou dans une moindre mesure rectorragies et méléna (10%), ce que l'on retrouve également dans les études (19) (29) (31) (130) (162). Ils peuvent être considérés également comme les conséquences de l'ischémie mésentérique, qui peut plus rarement s'exprimer de façon plus importante par des signes francs d'ischémie ou d'infarctus mésentérique (tableau de choc).

Une altération de l'état général, en particulier la perte d'appétit était notée chez 20% de nos patients sans cancer ni cirrhose. Il s'agit là sans doute également d'une conséquence de l'ischémie mésentérique, évoluant probablement de façon plus progressive.

D'autres éléments retrouvés à l'anamnèse constituaient des conséquences d'une thrombose s'étant développée silencieusement comme thrombose chronique avec développement d'un cavernome : 8 patients (16%) avaient présenté une hématémèse inaugurale, dont 1 patient pour qui cela s'était compliqué d'un choc hémorragique, 1 autre pour qui des hématémèses étaient survenues à répétition. Des signes cliniques d'HTP, un hypersplénisme étaient parfois retrouvés.

Enfin certains éléments comme une ascite clinique ou un ictère clinique étaient parfois notés à l'anamnèse, en particulier chez les patients atteints de cancer et cirrhose, qui jouaient sans doute un rôle dans l'expression de ces symptômes. Ils ne surviendraient que très rarement et de façon transitoire chez les patients atteints de TPM (44).

7 patients soit 14% du groupe 1 avaient bénéficié de consultations médicales voire d'hospitalisations avant la prise en charge permettant le diagnostic de TPM. Cette constatation découle sans doute du fait que les signes cliniques exprimés lors des TPM sont très peu spécifiques, variés, et souvent assez modérés voire insidieux et par conséquent peuvent conduire à des diagnostics erronés. Par ailleurs les examens d'imagerie, notamment l'échographie, même s'ils disposent d'une bonne sensibilité,

peuvent passer à coté du diagnostic, surtout si les examinateurs ne sont pas particulièrement avertis sur ce possible diagnostic ou si les conditions d'examen sont mauvaises.

L'étude du délai diagnostique dans notre étude, en particulier dans le cas des patients sans cancer ni cirrhose va dans le sens de la difficulté de ce diagnostic, puisque le délai moyen était de 17 jours. Seulement 18% des diagnostics étaient posés en moins de 7 jours, avec une majorité de diagnostic établis entre 7 et 31 jours (41% entre 7 et 14 jours, 32% entre 14 et 31 jours), mais également 9% de diagnostics établis après plus d'un mois.

c) Signes présents à l'examen clinique

La palpation abdominale peut retrouver des douleurs de localisation variable, ou diffuses à tout l'abdomen. L'existence d'une distension abdominale était retrouvée dans notre étude chez 14% des patients, ainsi que dans plusieurs articles de la littérature (19) (116) (130) (162) et découle de la souffrance des anses digestives en lien avec l'ischémie mésentérique. L'impression générale peut être celle d'un patient souffrant davantage que ce que seul l'examen clinique pourrait indiquer (15) (6). L'existence d'une défense, d'une contracture ou de signes de choc, si rarement présents comme le confirme notre étude sont importants à rechercher puisqu'ils peuvent présager de la possibilité de complications de mauvais pronostic en particulier un infarctus mésentérique, ou encore une septicémie ou une hémorragie importante pour ce qui est des signes de choc. Néanmoins l'absence de ces constatations cliniques n'est pas suffisante pour éliminer la possibilité de ces complications (130) qui doivent être évaluées également par les examens d'imagerie.

Une fièvre était fréquemment mise en évidence (1/3 des cas du groupe sans cancer ni cirrhose), de façon peu marquée comme cela est également le cas dans de nombreuses autres études (116).

Les autres signes cliniques (hépatomégalie, splénomégalie, ascite, ictère) étaient beaucoup moins fréquents et correspondent davantage à des complications au long terme de la thrombose (10).

Au final, comme se l'accordent à dire les différents auteurs, aucun signe clinique n'est spécifique des TPM, et l'examen clinique est relativement pauvre.

La comparaison de la prévalence de ces signes cliniques chez les patients atteints ou non de cavernome n'a retrouvé aucune différence significative entre ces deux groupes. On peut toutefois noter des douleurs abdominales localisées et l'existence d'une fièvre apparemment plus fréquentes en l'absence de cavernome, ces signes de souffrance digestive étant vraisemblablement plus souvent présents au stade aigu de la thrombose, a contrario de la constatation d'une splénomégalie qui peut correspondre quant à elle à l'installation de l'HTP dans le cadre de la thrombose chronique.

De la même façon aucune différence significative n'a été constatée entre les patients présentant une thrombose de la VMS et ceux sans atteinte mésentérique, même si les douleurs localisées semblaient plus fréquentes en cas d'atteinte mésentérique, pouvant correspondre à une souffrance digestive plus importante.

2. Examens biologiques

Nous avons observé les résultats des bilans biologiques réalisés lors du diagnostic de la thrombose. Notre étude a retrouvé de fréquentes anomalies de la numération formule sanguine chez les patients sans cancer ni cirrhose que nous avons particulièrement étudiés puisqu'on pouvait considérer que ces deux étiologies pouvaient fortement influencer les principaux paramètres biologiques.

Notamment 7 patients (18%) pour lesquels le bilan était renseigné présentaient une anémie, celle-ci n'étant liée à une hématémèse que dans 2 cas. Dans les autres cas on peut estimer que cette anémie pouvait être en relation avec le syndrome inflammatoire causé par la thrombose, ou encore un hypersplénisme.

3 patients présentaient des critères biologiques de polyglobulie et ont bénéficié d'une recherche de SMP qui ne s'est avérée positive (Vaquez) que pour l'un d'entre eux.

Nous avons observé, de façon remarquable, une thrombocytose chez 10 patients (25%). Une recherche de SMP a été effectuée chez tous ces patients avec JAK et/ou BOM, excepté chez un patient qui présentait pourtant le taux le plus élevé de plaquettes. Chez 4 patients il fut retrouvé une thrombocytémie essentielle. Pour les autres cas de thrombocytose on peut se poser la question de l'origine de cette dernière. Il est également difficile de dire dans ce cas si la thrombocytose, quels que soient ses facteurs étiologiques, pouvait être une des causes de la thrombose ou au contraire en être la conséquence. On peut penser que l'hémoconcentration, fréquemment observée à la phase initiale de la thrombose peut en être en partie responsable, et que cette thrombocytose peut être également la conséquence des mécanismes de formation de la thrombose.

Une thrombopénie n'était pas rare également, puisque retrouvée chez 6 patients ; on peut la relier au syndrome inflammatoire, mais aussi au développement d'un hypersplénisme.

Une hyperleucocytose était constatée chez 19 patients (48%), à rapprocher des 60% observés dans la littérature. Une élévation de la CRP était encore plus souvent retrouvée (88%), et le plus souvent de façon marquée (21 patients avec une CRP > 50). Ce syndrome inflammatoire présent lors du diagnostic chez plus de 60% des cas d'après la littérature (116) peut également être interprété de plusieurs manières : d'un côté, et c'est le raisonnement le plus souvent tenu, il pourrait être la conséquence de la souffrance digestive, en particulier l'ischémie mésentérique, corollaire de la thrombose. Mais de l'autre on ne peut exclure qu'il pourrait aussi en être un possible facteur favorisant, présent avant la constitution de la thrombose, dépendant d'une autre étiologie notamment infectieuse, et pouvant agir comme un facteur déclenchant. En effet les mécanismes physiopathologiques de la thrombose sont constamment discutés, notamment cette notion de facteur déclenchant qui, dans un contexte ou d'autres facteurs favorisants seraient également présents (thrombophilie) viendrait déséquilibrer la balance de la coagulation et provoquer la thrombose.

Dans notre étude, chez les patients sans cancer ni cirrhose, nous avons observé des perturbations des gamma GT et/ou phosphatases alcalines traduisant un aspect de cholestase à minima chez 79% des patients, apparaissant comme une conséquence transitoire de la souffrance hépatique liée à la thrombose (26). La fonction hépatique était en revanche préservée, et une élévation des enzymes hépatiques était beaucoup plus rare et également transitoire (environ 20% dans notre étude). Un ictère biologique était également possible, même si également plutôt rare (22% des cas dans notre étude). Sauf atteinte des vaisseaux porte intra-hépatiques ou cirrhose associée, les signes biologiques de souffrance hépatique sont en effet plutôt rares et transitoires.

Enfin on peut observer aussi dans notre étude que près d'un tiers des patients présentaient un taux de prothrombine diminué. Ceci est probablement en lien d'une part avec les perturbations hépatiques, conséquences de la thrombose, qui entrainent une diminution de la synthèse des protéines participant au système de la coagulation, qui sont synthétisées par le foie. D'autre part le

processus même de la thrombose consomme des facteurs de la coagulation et pourrait entrainer une diminution du TP.

Nous n'avons pas retrouvé beaucoup de patients pour lesquels les D dimères avaient été dosés (seulement 5 patients). Comme le diagnostic est établi essentiellement par les examens d'imagerie, fréquemment sans suspicion clinique de TPM, il est vrai qu'ils apportent peu de valeur diagnostique comme cela est le cas pour les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. En revanche le suivi des Dimères pourrait être utile, d'une part pour juger de l'efficacité du traitement anticoagulant entrepris après le diagnostic de thrombose, d'autre part dans le cadre du suivi des patients puisque la constatation d'une augmentation des Dimères pourrait alors traduire un risque accru d'une nouvelle récurrence thrombotique, et suggérer d'entreprendre un traitement anticoagulant.

3. Examens d'imagerie

a) Bilan diagnostique

Dans notre étude, la plupart des diagnostics ont été établis au moyen du scanner et de l'échographie couplée au doppler. Chez les patients sans cancer ni cirrhose, le diagnostic a été le plus souvent établi par le scanner, probablement car ce dernier est le plus approprié dans le cadre de douleurs abdominales aspécifiques pour permettre un diagnostic, et permet en outre de faire le point sur la souffrance digestive liée à l'ischémie mésentérique. L'échographie couplée au doppler est fréquemment réalisée dans le cadre du suivi des cancers et surtout des cirrhoses et a donc souvent apporté le diagnostic chez les patients atteints de ces pathologies. En pratique lorsque l'échographie est pratiquée par un examinateur expérimenté, averti et dans de bonnes conditions techniques, ces deux examens présentent des performances assez équivalentes en termes de sensibilité et spécificité (129). Le scanner est en revanche certainement plus performant pour évaluer la souffrance intestinale, faire le bilan d'extension de la thrombose, et rechercher une étiologie à la thrombose (119). L'échographie a en revanche comme avantage principalement sa plus grande disponibilité.

Au final, lors du bilan initial ce sont très souvent les deux examens qui ont été réalisés, puisqu'un scanner a été entrepris chez 80% des patients sans cancer ni cirrhose, une échographie doppler chez 73% de ces patients. En effet les deux examens sont assez complémentaires que ce soit pour établir l'extension de la thrombose, apprécier les flux au sein du système porte, évaluer les possibles complications (infarctus mésentérique, cavernome, HTP), ou rechercher une étiologie à la thrombose. Si ces deux examens présentent de très bonnes caractéristiques avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, dans 5 cas sur 61 pour le scanner, 12 cas sur 68 pour l'échographie ils se sont avérés faussement négatifs. Il s'agissait alors très souvent d'examens réalisés en ambulatoire ou dans des hôpitaux périphériques avec des moyens techniques peut-être limités, alors que le diagnostic de thrombose n'était pas présumé, dans des conditions d'examen parfois non satisfaisantes. Un contrôle de ces premiers examens s'est en outre révélé très souvent positif. Néanmoins ces examens peuvent être parfois faussement négatifs (26) et devant une suspicion clinique la répétition de ces examens ou l'emploi d'un autre moyen d'imagerie peuvent être judicieux.

On peut noter que chez un des patients la TPM a été mise en évidence uniquement lors de la laparotomie réalisée pour infarctus mésentérique. Avant que les examens d'imagerie ne soient facilement disponibles et notamment dans les séries « historiques » (7), le diagnostic de TPM était alors souvent retardé et uniquement découvert devant ses complications principales : l'infarctus

mésentérique lorsque la thrombose s'étendait jusque la VMS, les hématémèses lorsque la thrombose évoluait de façon chronique vers un cavernome associé à une HTP. Depuis une vingtaine d'années les examens d'imagerie ont successivement permis un diagnostic plus précoce de ces thromboses, notamment à leur phase aigüe dont la clinique se limite souvent à des douleurs abdominales plus ou moins associées à d'autres signes abdominaux non spécifiques, permettant la plupart du temps d'éviter la complication principale de cette phase aigüe, l'infarctus mésentérique (23). Ils ont aussi permis la mise en évidence fortuite de thromboses chroniques, au stade de cavernome, avant même la survenue de complications liées à l'HTP.

Une IRM a été réalisée chez environ un tiers des patients pour compléter le bilan. L'examen peut en effet être un apport intéressant pour apprécier l'extension de la thrombose au sein du réseau porte puisque l'injection de gadolinium permet d'établir une cartographie précise du réseau porte. Il permet aussi de visualiser le développement d'un cavernome et ses conséquences sur les structures adjacentes en particulier les voies biliaires, ou également de préciser le bilan étiologique.

Une angiographie n'a été réalisée que chez 4 patients au total. En effet, l'examen présente un caractère invasif et nécessite l'injection de produit de contraste, alors que d'autres examens non invasifs en particulier l'angio-IRM peuvent permettre de cartographier le réseau porte. En conséquence, cet examen est aujourd'hui très peu utilisé, si ce n'est pour mettre en évidence d'éventuelles thromboses distales, ou combiné à un traitement endovasculaire (thrombolyse in situ), proposé par certaines équipes.

Nous avons constaté par ailleurs qu'un examen doppler des membres inférieurs n'avait été réalisé que chez 11 de nos 88 patients (13%) et que des TVP des membres inférieurs avaient été décelées chez un patient atteint par ailleurs de cancer, et un patient atteint par ailleurs de cirrhose. Aucune étude ne s'intéresse particulièrement à cette donnée, à savoir la concomitance de la TPM avec une thrombose des membres inférieurs. Le traitement de la TPM (l'anticoagulation) est aussi celui de la TVP des membres inférieurs, mais on pourrait sans doute envisager de réaliser de façon plus systématique un examen doppler des membres inférieurs pour mettre en évidence une éventuelle thrombose associée. On peut se poser la question de la durée du traitement anticoagulant chez ces patients présentant à la fois une TPM et une TVP des membres inférieurs, en fonction également du terrain du patient, et des facteurs retrouvés lors du bilan étiologique.

b) Autres éléments du bilan radiologique :

Une thrombose splénique associée était constatée chez 13 patients au total (dont 12 sans cancer ni cirrhose) ; en effet la veine splénique fait partie du réseau porte et une thrombose de la veine porte peut s'étendre vers le confluent spléno-mésaraïque puis la veine splénique. A l'inverse une thrombose débutant au niveau splénique peut s'étendre progressivement au reste du système porte. Cependant les conséquences cliniques de la thrombose splénique semblent proches de celles d'une thrombose porte et ne paraissent pas pouvoir influencer de façon importante le pronostic (26).

La présence d'ascite aux examens d'imagerie, retrouvée dans notre étude chez près d'un quart des patients alors qu'une ascite clinique n'était présente que chez 13% des patients est fréquemment décrite dans la littérature (respectivement 33% et 5% dans l'étude de Plessier et al sur 102 patients avec TVPo aigüe) (116) et est un point d'appel d'une souffrance mésentérique, qui doit éveiller l'attention sur la possibilité d'un infarctus mésentérique et la nécessité d'une prise en charge chirurgicale. Les examens ont par ailleurs mis en évidence dans quelques cas d'autres signes radiologiques d'infarctus mésentérique. Certains auteurs (142) ont également retrouvé que la

présence d'ascite, clinique ou radiologique, lors du diagnostic initial de TPM constituait un facteur péjoratif concernant le pronostic, en particulier la survie.

Peu de cas de splénomégalie (10%) ont été mis en évidence à l'imagerie, comparé à d'autres études où cela concernait plus d'un tiers des patients (116). 3 de ces patients présentaient par ailleurs un SMP, ces derniers étant fréquemment associés à une splénomégalie, qui ne leur est pour autant pas spécifique, puisqu'elle peut entre autres aussi être la conséquence d'un hypersplénisme.

6 patients (7%), dont 2 (22%) parmi les patients avec cirrhose montraient une hépatomégalie au bilan d'imagerie ; cette dernière est assez fréquente dans le cadre des TPM, pouvant correspondre à une cirrhose, intervenant comme facteur de la thrombose, ou encore à une modification de l'architecture hépatique, conséquence de la thrombose.

Enfin les examens d'imagerie permettent à la fois le diagnostic de thrombose, la recherche de complications, mais aussi la recherche de facteurs étiologiques. Ainsi un facteur local fut découvert chez 24% des patients sans cancer ni cirrhose, et les examens ont également mis en évidence ou permis d'évaluer les cancers et cirrhoses des patients atteints.

E. SUIVI DES PATIENTS

Pour nos études, sur ce qui concerne le suivi des patients, les complications, le traitement au long cours, en dehors des analyses statistiques basées sur la survie, nous n'avons conservé dans l'effectif que les patients suivis plus de 2 ans, ou bien décédés avant la fin de cette période, c'est-à-dire suivis pendant une assez longue durée pour pouvoir apprécier la durée du traitement anticoagulant initial, présenter des complications de la thrombose. Les effectifs des 3 groupes étaient alors respectivement de 42, 21, et 9 patients.

Nous avons pu suivre ces patients sur une période plutôt longue par rapport à d'autres études : 84 mois soit 7 ans en moyenne pour les patients sans cancer ni cirrhose, 62 mois (5ans) pour l'ensemble de l'effectif. Ceci est d'autant plus intéressant que les complications, en particulier thrombotiques et hémorragiques des TPM sont assez rares.

On peut constater que la durée de suivi chez les patients atteints de cancer est beaucoup plus courte (13 mois) et présente une différence significative, ce que l'on peut assimiler à une espérance de vie très limitée au moment de la découverte de la thrombose.

F. COMPLICATIONS INITIALES

Nous avons observé très peu de complications des TPM sous leur forme aigüe, puisque seuls 2 cas d'infarctus mésentérique et 2 cas d'ischémie mésentérique (nécessitant une surveillance en milieu chirurgical), tous chez les patients sans cancer ni cirrhose ont été recensés. L'infarctus mésentérique était le mode de présentation de ces deux premiers patients et ils ont donc été pris en charge immédiatement par la chirurgie et un traitement anticoagulant a été entrepris. Les 2 autres patients présentaient des signes de menace d'un infarctus mésentérique. Ils ont reçu un traitement anticoagulant et ont été surveillés en milieu chirurgical, mais finalement n'ont pas évolué vers un infarctus mésentérique. Ces complications aigües semblent aujourd'hui assez rares d'après les études les plus récentes comme l'étude de Plessier et al (116), où cette complication ne survient que dans 3% des cas. Ceci peut s'expliquer par la prise en charge de plus en plus précoce des TPM avant que les signes liés à la souffrance mésentérique ne deviennent irréversibles, ceci notamment grâce à

la disponibilité accrue des moyens d'imagerie, alors que le traitement anticoagulant entrepris dans les plus brefs délais limite l'extension de la thrombose, si ce n'est permet une reperméabilisation de celle-ci (130), comme cela fut le cas ici pour 2 de nos patients.

La possibilité de thromboses concomitantes observées lors du diagnostic initial est peu évoquée dans la littérature ; dans notre étude nous avons cependant mis en évidence une embolie pulmonaire dans le même temps chez 3 patients au total, dont 2 atteints de cancer, et une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs chez 2 patients (dont un avec un cancer, un avec une cirrhose). Aussi si cette possibilité est rare, nous devons cependant ne pas la méconnaître. Nous pouvons nous interroger sur les mécanismes et la chronologie de cette thrombose : est ce que les facteurs provoquant la thrombose ont pu également entrainer cette thrombose associée, et dans ce cas celle-ci est-elle survenue avant ou après la TPM ? Cette thrombose associée a-t-elle pu elle-même être un facteur de la thrombose porte, par la formation d'emboles ou encore le déséquilibre de la coagulation induit ? La réponse à ces questions pourrait sans doute nous éclairer quant à savoir si la prise en charge doit être différente pour ces patients présentant à la fois une thrombose porte et une autre thrombose, notamment concernant la durée de l'anticoagulation. Chez ces patients le bilan étiologique en particulier le bilan de thrombophilie apparaissent absolument indispensables puisque la survenue de plusieurs thromboses peut faire suspecter des désordres de la coagulation. Comme déjà évoqué précédemment on peut se demander s'il existe un intérêt à réaliser de façon systématique un examen doppler des membres inférieurs aux patients atteints de thrombose porte, pour rechercher des thromboses associées, ce qui dépend probablement de la question de la prise en charge de ces thromboses concomitantes.

Seulement 7 patients indemnes de cirrhose et cancer, 9 au total ont présenté une hématémèse initiale, ce qui est peu comparé à certaines données présentes dans la littérature, mais comparable à ce qui est décrit dans les séries les plus récentes. Nous avons déjà discuté ce point lorsque nous avons abordé la présentation clinique, et il s'avère que cela est probablement également en lien avec la mise en évidence de façon de plus en plus précoce et notamment fortuite des thromboses porte, même lorsqu'il existe un cavernome. Il reste important de noter que cette complication, si elle est en général bien tolérée car intervenant souvent chez des individus avec un terrain non fragilisé, peut néanmoins parfois se présenter de façon cataclysmique comme cela fut le cas dans notre étude pour 2 patients qui ont présenté un choc hémorragique sévère, dont un a subi un arrêt cardio-vasculaire, heureusement bien récupéré.

Quelques patients (5 patients au total, 6%) présentaient des signes d'hypersplénisme dès la découverte de la thrombose, compliquant ainsi une thrombose chronique avec une hypertension portale déjà manifeste.

La constatation d'une hypertension portale par les examens endoscopiques était la complication la plus fréquente, puisqu'elle concernait 22 patients sans cancer ni cirrhose (43%, mais 59% des patients bilantés), 36 patients au total (41%, 65% des patients bilantés). Il s'agissait essentiellement de varices oesophagiennes de stade 1 (18 patients, 35%) qui sont les premiers symptômes de l'HTP, mais aussi assez souvent de stade 2 (10 patients, 20%), traduisant une HTP déjà bien avancée.La constatation d'une gastropathie n'était pas rare (9 ; 18%), ainsi que l'association gastropathie et varices (5 ; 10%). En revanche les varices gastriques ne concernaient que 3 patients (6%).

G. TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Un traitement anticoagulant initial a été souvent entrepris lors de la découverte de la thrombose parmi les patients sans cancer ni cirrhose (73% des patients). Le traitement a en général été poursuivi par un traitement anticoagulant au long cours excepté pour 2 patients (dont l'un en raison d'une gastrite, avec risque de saignement digestif).

Si on observe plus précisément la prescription des anticoagulants dans ce groupe, on peut constater que ceux qui n'en ont pas bénéficié sont essentiellement les patients présentant un cavernome lors du diagnostic initial (33% contre 92% en l'absence de cavernome, différence significative) signant ainsi le caractère ancien de la thrombose et un risque plus élevé d'hémorragie digestive. De la même façon les patients pour qui la maladie s'est déclarée par une hématémèse ont été moins souvent traités (22% contre 79%, différence significative), ainsi que les patients présentant une HTP majeure au bilan initial (44% contre 73%, différence non significative), ces deux derniers éléments se rapprochant logiquement de l'existence d'un cavernome. Les patients présentant une thrombose mésentérique ont été également plus souvent traités (85% contre 52%), compte tenu du risque de progression de cette thrombose et d'évolution vers un infarctus mésentérique. Ces chiffres sont assez proches de ceux de l'étude de Abraham et al portant sur 102 patients atteints de TPM et qui compare la prescription des anticoagulants chez les patients atteints de TPM aigüe (70%) et ceux atteints de TPM chronique (48%) (160). On a pu également observer une différence significative entre les deux services de prise en charge avec 56% de patients traités en HGE contre 100% en médecine 1 ; un examen attentif de la situation des 14 patients non traités en HGE a montré que 12 de ces patients présentaient un cavernome (dont 5 ont bénéficié d'un traitement anticoagulant par la suite), contre aucun en Médecine 1, ce qui explique probablement cette différence. Enfin même si ce résultat est sans valeur statistique on observe aussi une tendance à une différence selon les années de prise en charge avec 55% de patients traités avant fin 2004 contre 80% après début 2005, ce qui peut traduire une modification de la prise en charge liée notamment aux connaissances apportées par les publications scientifiques montrant un bénéfice des anticoagulants dans la prise en charge des TPM.

Ceci est concordant avec les données de la littérature qui indiquent un important bénéfice de l'anticoagulation dans le cadre des TPM récentes, ces derniers pouvant notamment permettre une reperméabilisation, au moins partielle de la thrombose et d'éviter l'extension de la thrombose vers la veine mésentérique supérieure. Les études présentent des données plus discutées dans le cadre des thromboses chroniques, le but du traitement étant alors essentiellement d'éviter l'extension de la thrombose et de prévenir les récurrences thrombotiques tout en tenant compte du risque potentiel d'hémorragie digestive lié aux conséquences de l'hypertension portale et favorisé par le traitement anticoagulant. Dans le cadre de ces thromboses chroniques l'indication des anticoagulants est donc davantage au cas par cas, selon l'existence de facteurs de thrombophilie, d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose, la présence d'une thrombose mésentérique et de conséquences de l'hypertension portale : varices oeso-gastriques, hypersplénisme avec thrombopénie marquée.

Le traitement anticoagulant à cette phase aigüe repose essentiellement sur l'héparine, soit de bas poids moléculaire par injection sous-cutanée, soit non fractionnée à la seringue électrique ou en sous-cutané ; ces deux méthodes ont été utilisées de manière équivalente au sein de la population de notre étude. Les HBPM peuvent être préférées notamment en raison d'un risque d'hémorragie et de thrombopénie immuno-allergique plus faible, sous couvert éventuellement de la surveillance de l'activité anti-Xa (26). Le traitement à cette phase aigüe est prolongé jusqu'à ce qu'un traitement

anticoagulant au long cours soit débuté et équilibré, après la réalisation des éventuels examens invasifs nécessaires au bilan et une fois que le risque de complication chirurgicale ou hémorragiques soit écarté. Dans notre étude ce traitement durait en moyenne 18 jours pour les patients sans cancer ni cirrhose, avec des extrêmes allant de 5 à 30 jours.

Le traitement anticoagulant au long cours repose essentiellement sur les antagonistes de la vitamine K, avec nécessité d'une surveillance attentive de l'INR et surtout d'une excellente compliance au traitement et à ses contraintes. L'injection sous-cutanée d'HBPM ou HNF peut être une alternative, souvent provisoire (dans le cadre d'une grossesse notamment). Les nouveaux anticoagulants oraux anti Xa et anti IIa ont ouvert récemment de nouvelles perspectives qui n'ont pas été encore évaluées dans le cadre précis des TPM.

Les patients atteints de cancer ont été beaucoup moins souvent traités à cette phase initiale (différence significative), même si un traitement au long cours a été institué chez environ la moitié d'entre eux. On peut sans doute considérer que l'évolution ou la découverte du cancer, souvent constatées en même temps que le diagnostic de TPM, constituaient l'élément central de la pathologie du patient, voire grevaient déjà le pronostic. On peut noter que lors du traitement à la phase initiale la plupart des patients ont été traités par voie sous-cutanée, notamment par Tinzaparine (INNOHEP), qui est l'HBPM de choix dans le cadre de la MTEV lorsqu'il existe comme facteur une pathologie cancéreuse. Le traitement au long cours a été également souvent administré par voie sous-cutanée, compte tenu de l'état général des patients, et de leur traitement lourd notamment de la chimiothérapie pouvant entrainer des interactions médicamenteuses rendant difficile voire dangereux l'usage des AVK.

Concernant les patients atteints de cirrhose, seulement un tiers d'entre eux ont été traités par anticoagulants lors du diagnostic puis ensuite au long cours. Dans la littérature, compte tenu du risque accru de saignement de varices oeso-gastriques, et de l'absence de données précises sur l'usage des anticoagulants dans ce cadre, la plupart des auteurs restent très prudents quant à l'usage des anticoagulants. Ils considèrent que la décision de traiter ou non doit être prise au cas par cas, selon l'existence d'une atteinte mésentérique, de facteurs de thrombophilie, du stade de la cirrhose, si et seulement si une prophylaxie des varices oeso-gastriques est entreprise (26). Un cas particulier est celui du patient en attente de transplantation où le traitement doit être plus volontiers prescrit, car il favoriserait le pronostic de la transplantation (70).

Concernant les autres traitements, aucune thrombolyse n'a été réalisée parmi nos patients. La place de ces méthodes plus invasives dans la prise en charge n'est pas clairement définie à l'heure actuelle. Si certaines études ont retrouvé une efficacité de ces techniques, en particulier la thrombolyse in situ, elles n'ont pu démontrer une supériorité sur l'usage des anticoagulant seuls, notamment sur la balance bénéfices/risques (29).

Seuls 2 patients ont subi une intervention chirurgicale, nécessaire en raison d'un infarctus mésentérique, 2 autres patients ont été surveillés en milieu chirurgical compte tenu de signes marqués d'ischémie mésentérique. Le pronostic de ces patients à moyen terme s'est révélé satisfaisant sans grande complication de la chirurgie.

Un traitement antibiotique a été proposé à 9 patients sans cancer ni cirrhose (18%). Les antibiotiques sont assez facilement prescrits en présence d'un tableau fébrile avec syndrome inflammatoire,

fréquent dans le cadre des TPM, et participent assez fréquemment au traitement étiologique de la thrombose (pyléphlébite, complications pancréatiques,…) (26).

L'étude de la durée du traitement anticoagulant au long cours prescrit initialement parmi les patients sans cancer ni cirrhose suivis pendant une durée supérieure à 2 ans ou décédés avant cet intervalle, a montré une importante hétérogénéité de la durée de ce traitement. Ainsi, 14 patients sur 42 (33%) n'ont pas bénéficié de ce traitement ; 9 (22%) ont été traités moins d'un an (tous sans cavernome) ; 19 patients plus d'un an (46%). Parmi les 24 patients sans cavernome (thrombose aigüe), seuls 2 n'ont pas eu de traitement ; 9 (37,5%) ont été traités moins d'un an ; 13 (54%) plus d'un an. Les recommandations tirées de la littérature sont habituellement de maintenir le traitement anticoagulant pendant 6 mois en cas de thrombose aigüe (26), et de ne poursuivre le traitement qu'au cas par cas, en fonction de l'existence d'une thrombose mésentérique non complètement reperméabilisée, de facteurs de thrombophilie ou d'antécédents personnels de thrombose. Ces indications ne sont valables qu'en l'absence de contre-indications. Ainsi, ceci se rapproche des recommandations préconisées en cas de thrombose chronique. Dans le cas présent le traitement était donc assez souvent prolongé au delà de cette durée de 6 mois, et même un an.

Au cours du suivi, pour les différents patients, les périodes avec et sans traitement se sont succédées et ont varié de façon importante selon les patients.

Ainsi parmi les patients sans cancer ni cirrhose, plus d'un tiers ont mené le traitement anticoagulant prescrit initialement au terme du suivi. Près de deux tiers on arrêté le traitement, au bout de 12 mois en moyenne. La raison de cette arrêt était assez équitablement partagée entre une manifestation hémorragique ou d'une HTP importante, ou bien une reperméabilisation de la thrombose, ou bien encore une décision des médecins réalisant le suivi des patients. En effet la survenue d'une complication hémorragique peut impliquer l'arrêt au moins provisoire des anticoagulants. La constatation d'une reperméabilisation de la thrombose peut permettre l'arrêt du traitement anticoagulant sous couvert d'une surveillance et d'un bilan étiologique complet. Dans les autres cas le traitement peut être interrompu, notamment si une reperméabilisation partielle est constatée, si l'état clinique du patient l'exige, ou encore si on n'attend plus de bénéfices de l'anticoagulation (traitement dépassant 6 mois).

Chez les patients atteints de cirrhose, les 3 patients qui étaient traités ont tous interrompu leur traitement en raison essentiellement de manifestations hémorragiques récurrentes, dont le risque de survenue est plus élevé compte tenu de la cirrhose, ce qui limite généralement l'usage des anticoagulants.

En revanche, un traitement anticoagulant a été débuté à distance de la TPM chez 6 patients sans cancer ni cirrhose non traités initialement. Ce traitement a été prescrit en raison d'un nouvel épisode de thrombose pour 2 patients, impliquant la reprise d'un traitement anticoagulant pour au moins plusieurs mois, en raison de la découverte de facteurs de thrombophilie pour 2 autres patients, entrainant la prescription d'anticoagulant à visée préventive pour éviter la survenue d'une nouvelle récurrence thrombotique ou l'extension de la thrombose vers la veine mésentérique, et enfin pour les 2 derniers patients pour des raisons cliniques. Ce fut notamment le cas d'un patient ayant nécessité un programme d'éradication des varices oesophagiennes réalisé en prévention primaire avant de débuter un traitement anticoagulant. Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, celui-ci ne doit en effet être prescrit en l'absence de contre-indication majorant le risque hémorragique.

Les varices oesophagiennes peuvent constituer une contre-indication, mais peuvent être traitées préventivement par leur éradication et ainsi permettre l'instauration du traitement anticoagulant.

Au total parmi les 18 patients sans cancer ni cirrhose qui avaient arrêté le traitement anticoagulant 6 d'entre eux ont par ailleurs repris par la suite un traitement anticoagulant, pour 4 d'entre eux en raison d'une récurrence thrombotique et pour deux d'entre eux compte tenu de l'étiologie de la thrombose. Le traitement a été de nouveau interrompu par la suite pour deux d'entre eux, dont un suite à un épisode hémorragique.

Au final ce sont ainsi 81% des patients sans cancer ni cirrhose qui compte tenu de la TPM initiale ou de son extension, de la survenue de récurrences thrombotiques, ou de la découverte d'un facteur de thrombophilie ont reçu un traitement anticoagulant au cours de leur suivi, contre 62% des patients avec cancer et 44% des patients présentant une cirrhose, pour une durée moyenne totale proche de 50 mois.

A la fin du suivi près de deux tiers des patients sans cancer ni cirrhose étaient toujours traités par anticoagulants (22 patients). Pour un tiers de ces derniers la poursuite du traitement était liée à un facteur de thrombophilie, en particulier l'existence d'un SMP. En présence d'un facteur de thrombophilie le risque de récurrence thrombotique apparait plus important et doit être prévenu par le contrôle de ce facteur si possible et par le traitement anticoagulant au long cours. Pour 5 cas la poursuite du traitement était liée à un antécédent personnel d'une autre thrombose, pouvant également être considéré comme un facteur de thrombophilie justifiant également un traitement à visée préventive. Pour 7 autres patients l'extension de la thrombose était trop importante avec notamment la crainte d'une extension à la VMS et de la survenue d'un infarctus mésentérique toujours de mauvais pronostic. Ainsi, d'après la littérature (26) (138), en l'absence de contre-indications majeures le traitement anticoagulant doit volontiers être prolongé au long cours chez les patients présentant ces principales circonstances : facteur de thrombophilie, antécédent personnel de thrombose, et risque d'extension de la thrombose à la veine mésentérique (29).

H. SUIVI DE LA THROMBOSE PAR L'IMAGERIE

1. Suivi de la thrombose

Les patients sans cancer ni cirrhose ont bénéficié en moyenne d'un examen d'imagerie tous les 2.5 ans. Plus d'un quart des patients n'a par ailleurs bénéficié que d'un seul examen de surveillance.

Dans notre population le suivi par les examens d'imagerie est sans doute insuffisant. En effet l'apparition d'un cavernome, l'extension ou la reperméabilisation d'une thrombose constituent des facteurs pronostiques importants, pouvant notamment influencer le traitement anticoagulant, que seule l'imagerie est en mesure d'identifier. Aussi il est nécessaire que ces examens soient répétés à plusieurs reprises, si possible avec les mêmes opérateurs, en particulier la première année suivant la thrombose, pour mettre en évidence une éventuelle reperméabilisation, totale ou partielle de la thrombose, ou au contraire une extension de celle-ci, et rechercher les éléments d'un cavernome. Nous pourrions ainsi proposer comme calendrier la réalisation d'un examen à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans voire tous les deux ans en l'absence d'évolution.

2. Constitution d'un cavernome

Parmi les patients sans cancer ni cirrhose, 16 (38%) ont développé un cavernome au cours du suivi, dans un délai moyen constaté de 15 mois. Ce délai apparait assez long, dans la mesure où un

cavernome peut commencer à se développer aussi tôt qu'un mois après la survenue de la thrombose. On peut l'attribuer tout d'abord au nombre restreint d'examens d'imagerie pratiqués, mais aussi au fait que ces examens s'intéressent davantage à l'extension de la thrombose qu'au développement du cavernome, qui n'est pas toujours bien renseigné dans les rapports d'interprétation de ces examens.

Au final, chez les patients indemnes de cancer et cirrhose, 34 patients soit 81% présentaient un cavernome à la fin de l'étude. En effet en l'absence de reperméabilisation de la thrombose porte, le développement progressif d'un cavernome, qui constitue en fait une structure de suppléance pour le flux porte, est inexorable en seulement quelques semaines. On peut ainsi finalement considérer que pour ces 34 patients la thrombose a définitivement évolué vers une thrombose chronique.

3. Reperméabilisation

Sur l'ensemble de l'effectif 12 patients ont présenté une reperméabilisation, aucune n'a été constatée après 24 mois de suivi. Le taux de reperméabilisation à 2 ans est ainsi de 19% pour l'ensemble de l'effectif, ce qui est assez satisfaisant. Toutefois il existe d'importantes disparités, notamment selon le groupe étiologique.

Parmi les patients sans cancer ni cirrhose on constate une reperméabilisation totale chez 10 patients (22%), ce qui correspond au final à 33% des patients présentant une thrombose aigüe (absence de cavernome initial). Ceci est au final assez proche des résultats de l'étude européenne EN-Vie (116), étude disponible sur ce sujet présentant l'effectif le plus important avec plus de 100 patients, et où le taux de reperméabilisation complète à un an s'élevait à 44%.

Aucune reperméabilisation n'a eu lieu en l'absence de traitement anticoagulant initial, alors que 6 ont eu lieu avec un traitement inférieur à 12 mois (taux de reperméabilisation à 2 ans 56%), et 4 avec un traitement anticoagulant supérieur à 12 mois (taux de reperméabilisation à 2 ans 19%). L'analyse statistique a retrouvé un rôle de la prescription du traitement anticoagulant, mais aussi de sa durée, avec aucun avantage démontré chez les patients traités plus d'un an, et même à l'inverse de meilleurs résultats chez les patients ayant eu un traitement inférieur à un an. Comme dans l'ensemble des études portant sur ce sujet (115) (116) (132), le traitement anticoagulant est donc très important pour faciliter la reperméabilisation, la survenue de reperméabilisations spontanées étant l'exception. Toutefois sur les données de notre étude il semble donc apparaitre que la prolongation du traitement anticoagulant initial au-delà de un an ne permettrait pas d'obtenir davantage de reperméabilisations de la thrombose. On peut supposer concernant nos patients traités sur une durée supérieure à 1 an que le traitement a en fait été prolongé notamment compte tenu de l'absence de reperméabilisation, d'où des résultats moins satisfaisants que dans le groupe ayant eu un traitement sur une durée moins longue. La littérature montre également qu'en cas de thrombose porte, le nombre de recanalisations survenant après 6 mois de traitement anticoagulant est très faible (116). Concernant les thromboses de la VMS on observe néanmoins des recanalisations après 6 à 12 mois de traitement, très rarement après 12 mois. Il faut noter que dans notre étude certaines reperméabilisations totales n'ont été constatées que dans la deuxième année de suivi, mais nous avons également vu que le suivi par imagerie n'était pas très régulier, et que les comptes-rendus d'imagerie n'étaient pas toujours suffisamment précis, a contrario des travaux proposés dans certaines études prospectives traitant précisément ce sujet (116). Par conséquent, si on ne considère que l'objectif d'une reperméabilisation, le traitement ne doit probablement pas être prolongé plus de quelques mois au-delà de ces 6 mois si celle-ci n'est pas encore obtenue, excepté en cas de thrombose mésentérique où une reperméabilisation peut survenir plus tardivement. En revanche

l'objectif de prévention des récurrences thrombotiques et de l'extension de la thrombose porte doit également être considéré après ce délai de 6 mois, puisque l'on peut considérer que la thrombose porte est alors présente à un état chronique. Un traitement anticoagulant à vie peut alors être proposé selon certaines recommandations que nous allons discuter ultérieurement.

L'attitude choisie après la constatation d'une reperméabilisation a été l'arrêt des anticoagulants dans 9 cas sur 10 au cours de notre étude pour les patients du groupe 1. Dans notre étude aucun patient ne présentait de facteurs majeurs de thrombophilie (2 patients atteints d'une mutation hétérozygote de la prothrombine, mais pour qui on peut considérer que le risque de thrombose n'est que légèrement augmenté) à l'exception d'un patient atteint d'un SMP pour lequel le traitement anticoagulant a été poursuivi après une reperméabilisation mise en évidence à 24 mois.

Nous avons constaté dans notre étude que l'existence d'un cavernome, signant le caractère ancien de la TPM était un facteur de risque négatif concernant la possibilité d'une reperméabilisation. En outre un seul patient a présenté une reperméabilisation totale parmi les 20 patients présentant un cavernome (taux de reperméabilisation à 2 ans, 5%), alors que 9 patients parmi les 31 présentant une TPM aigüe ont obtenu une recanalisation de leur thrombose (taux de reperméabilisation à 2 ans, 33%). La probabilité d'une reperméabilisation est donc très faible chez les patients chez qui l'on découvre une TPM ancienne, rendant inutile la prescription d'un traitement anticoagulant dans le seul but d'obtenir une reperméabilisation.

Aucune reperméabilisation n'a été constatée parmi les patients atteints de cancer (différence significative) que l'on peut poser probablement comme un facteur négatif pour la reperméabilisation.

Chez les patients atteints de cirrhose, 2 patients (22%, 50% des patients atteints de thrombose porte aigüe) ont reperméabilisé leur thrombose, ce qui est un résultat assez équivalent au groupe des patients sans cancer ni cirrhose, que l'on peut également observer sur la courbe comparant la survie sans reperméabilisation chez les patients atteints de cirrhose et celle chez les patients sans cancer ni cirrhose. Ceci va donc dans le sens d'un usage des anticoagulants dans l'objectif d'une reperméabilisation également chez les patients atteints de cirrhose, si l'hypertension portale liée à la cirrhose est bien contrôlée, comme cela est également décrit dans une étude avec un nombre de patients plus important (38 patients), retrouvant un taux de reperméabilisation de 50% sous traitement anticoagulant (69).

Dans la littérature, les principaux facteurs semblant réduire la possibilité d'une reperméabilisation sont essentiellement l'extension de la thrombose au sein du système porte, la présence d'un épanchement péritonéal sur les examens radiographiques, et l'existence d'une thrombose splénique lors de la prise en charge (115) (116) (132). Nous n'avons pas testé l'influence de ces facteurs sur notre effectif, mais il serait important de vérifier l'influence de ces facteurs dans de futures études. En effet ces derniers pourraient être considérés comme des éléments pouvant justifier l'emploi d'approches plus agressives, en particulier la thrombolyse in situ qui obtient des résultats intéressants et qui pourrait être une alternative pour les patients chez qui la possibilité d'une reperméabilisation sous traitement anticoagulant apparait limitée (154) (155).

Par ailleurs une reperméabilisation partielle de la thrombose a été constatée chez 15 patients (36%) sans cancer ni cirrhose suivis plus de 2 ans, y compris chez des patients présentant un cavernome initial. En somme plus de la moitié des patients ont présenté une amélioration du flux portal au cours du suivi. Le nombre de reperméabilisations partielles semble équivalent chez les patients sans

traitement anticoagulant initial, avec un traitement inférieur à 1 an, ou avec un traitement supérieur à 1 an. En effet, y compris en l'absence de traitement anticoagulant, des mécanismes compensatoires de la thrombose porte se développent (cavernome, ouverture spontanée de shunts porto-systémiques) et permettent une amélioration du flux portal. En outre nous avons constaté au cours de l'étude que les comptes-rendus de radiologie sont parfois imprécis quant au terme de « reperméabilisation », certains confondant ce qui peut être admis comme sa vraie définition la reprise d'un flux portal dans le segment initialement thrombosé, avec la reprise d'un flux portal satisfaisant à proximité du segment thrombosé (que l'on pourrait plutôt définir comme un « cavernome fonctionnel »).

I. COMPLICATIONS SURVENUES AU COURS DU SUIVI

1. Décès

Les taux de survie à un an (79%), deux ans (72%) et cinq ans (60%), pour l'ensemble de l'effectif sont comparables à ceux observés dans des études récentes prenant en compte tous les facteurs étiologiques des TPM (137) notamment une grande étude étiologique portant sur 173 patients et retrouvant un taux de survie à 1 an de 69% et à 5 ans de 54%. Le pronostic vital présente toutefois d'importantes disparités (significatives) selon l'existence associée d'un cancer ou d'une cirrhose.

En effet parmi les patients suivis depuis plus de 2 ans ou décédés avant ce délai, on constate un taux de décès de 100% parmi les patients atteints de cancer, la quasi totalité de ces décès étant lié à la pathologie cancéreuse (également un décès lié à un accident thrombotique et un autre à un accident hémorragique). A cela s'ajoute que la plupart des patients perdus de vue avant ce délai de 2 ans l'ont été alors qu'ils entraient à un stade palliatif de la maladie, avec prise en charge à domicile ou en structure palliative. L'étude statistique a retrouvé une influence évidente de la présence d'un cancer sur la survenue des décès ($p<0.0001$). Nous avons déjà vu que dans la plupart des cas la thrombose était diagnostiquée à un stade avancé de la maladie cancéreuse, avec assez fréquemment une importante évolution loco-régionale mais aussi des métastases hépatiques ou pulmonaires. L'évolution de la pathologie cancéreuse dépend alors de la nature de la tumeur, de l'extension de celle-ci et de l'efficacité des thérapeutiques proposées. Si l'extension de la tumeur est déjà importante, le pronostic est en revanche assez souvent très péjoratif, comme l'indiquent le délai de survenue du décès très court (13 mois en moyenne), la survie à un an (39%), à 2 ans (12%) et à 5 ans (6%) très faibles ; la TPM ne semble que peu influencer le pronostic dans ce cadre.

Concernant les patients atteints de cirrhose 4 sont décédés pendant le suivi (44%), dont 3 décès en lien direct avec la cirrhose, alors que le délai de survenue de ces décès était en moyenne de 52 mois, donc relativement long. L'étude statistique semble retrouver également un rôle péjoratif de la cirrhose par rapport aux patients sans cancer ni cirrhose puisque l'analyse univariée retrouve ce facteur (à contrario de l'analyse multivariée). La aussi la cirrhose influence de façon importante le pronostic, d'autant plus qu'elle est assez souvent à un stade avancé lorsqu'elle constitue un facteur de survenue de la thrombose porte. Le pronostic dépend notamment de l'hypertension portale majorée à a fois par les conséquences de la cirrhose mais aussi de la thrombose porte, de la survenue de décompensations oedémato-ascitiques. La survie à 1 an et 2 ans est proche de celle des patients sans cancer ni cirrhose (89% contre 96%) alors que la survie à 5 ans s'en éloigne davantage (64%). Par ailleurs la cirrhose concerne des patients plus jeunes et par conséquent les décès surviennent à un âge moins avancé (55 ans en moyenne).

Chez les patients sans cancer ni cirrhose, les survies à 1 an et 2 ans sont identiques, à 96%, et la survie à 5 ans à 85%, ce qui est assez comparable aux résultats d'autres études récentes (12) (137). Seuls 6 patients (14%) sont décédés au cours du suivi. Les complications les plus fréquentes de la thrombose porte, les récurrences thrombotiques et les épisodes hémorragiques, n'ont été à l'origine que d'un décès chacun (AVC ischémique, AVC hémorragique), ce qui va avec le fait que ces complications sont à la fois rares, et de bon pronostic. 2 décès étaient en lien avec une des étiologies de la thrombose, à savoir une pancréatite chronique. Aucun des patients atteints de SMP n'est en outre décédé durant le suivi. Les décès des deux derniers patients étaient quant à eux en lien avec d'autres facteurs cliniques (âge avancé pour l'un, endocardite pour l'autre). L'analyse statistique sur les facteurs susceptibles d'influencer la survie n'a mis en évidence aucun facteur influençant la survie. Ni la prescription d'un traitement anticoagulant à la phase initiale de la TPM, ni la durée de ce dernier n'influençaient la survenue de décès dans notre étude, pas plus que l'existence d'un cavernome, ou encore l'extension à la VMS lors du bilan initial, l'existence de facteurs de thrombophilie ou d'un SMP.

Sur l'analyse statistique des facteurs susceptibles d'influencer la survie réalisée sur l'ensemble de l'effectif, nous avons mis cependant en évidence plusieurs facteurs pouvant tenir un rôle : l'absence d'atteinte de la VMS lors du bilan initial, l'absence d'un cavernome lors du bilan initial, l'âge des patients semblaient être des facteurs péjoratifs pour le pronostic vital. Toutefois ces facteurs n'ont pas été retrouvés lors de l'étude portant uniquement sur les patients sans cancer ni cirrhose. On peut penser que certains de ces facteurs (cavernome, TVM) étaient confondus avec l'existence d'un cancer voire d'une cirrhose chez les patients, expliquant ces résultats statistiques. Concernant l'âge on peut s'attendre à un effet de ce facteur, mais cela n'a pas été mis en évidence chez les patients indemnes de cancer et cirrhose.

Globalement, chez les patients atteints de TPM on peut donc rejoindre l'avis de la plupart des écrits qui considèrent que le pronostic vital de la thrombose porte est avant tout dépendant des facteurs étiologiques associés à cette dernière et de l'état clinique du patient lors de la découverte de la TPM (137).

2. Récurrences thrombotiques

L'incidence des récurrences thrombotiques chez les patients sans cancer ni cirrhose dans notre population est faible (3.7 thromboses/100 patients-années), et comparable à celle observée dans d'autres études (5.5 / 100 patients-années dans l'étude de Condat et Valla, 3.5 / 100 patients-années dans l'étude de Thatipelli) (118) (133). Toutefois, près d'un cinquième des patients (19%) ont présenté au cours du suivi une récurrence thrombotique, notamment compte tenu de la durée importante de notre suivi.

La plupart des patients n'ont présenté qu'un seul épisode de récurrence thrombotique, à l'exception de deux patients qui ont présenté 2 et 3 épisodes. Dans la plupart des cas la survenue d'une récurrence thrombotique a incité à la reprise des anticoagulants au long cours : 6 patients parmi les 9 qui ont eu une récurrence thrombotique lors du suivi étaient ainsi encore sous anticoagulants à la fin de notre suivi ; la patiente qui a présenté les 3 épisodes de thrombose avait interrompu son traitement la première fois suite à un épisode hémorragique, la seconde fois en raison d'un désir de grossesse, puis après le 3e épisode un traitement anticoagulant à vie lui a été prescrit. 2 autres patients ont arrêté le traitement anticoagulant, comme ils ne présentaient pas de facteurs de thrombophilie, et qu'une reperméabilisation de la TPM était constatée (leur bilan étiologique est

toutefois incomplet, notamment pas de recherche de JAK2 effectuée). Enfin le dernier patient est décédé au cours d'un processus thrombotique (AVC ischémique).

Il n'y a eu extension de la thrombose porte que pour 2 patients, sans menace sur le pronostic vital. Parmi les autres épisodes on peut noter la survenue d'une embolie pulmonaire menaçant donc le pronostic vital, chez 4 patients ; un patient a présenté une thrombose de la veine cave inférieure. Enfin un patient est décédé dans les suites d'un AVC ischémique. Dans les 3 autres cas, il s'agissait de TVP des membres inférieurs. A noter que des TVP des membres inférieurs étaient parfois associées avec des thromboses de pronostic plus péjoratif (extension de la thrombose porte, thrombose veine cave inférieure, embolie pulmonaire). Ces récurrences thrombotiques peuvent donc se présenter de façon très hétérogène, mais peuvent surtout menacer le pronostic vital. A la moindre suspicion des examens complémentaires doivent donc être pratiqués et une anticoagulation curative débutée. Des douleurs abdominales récurrentes peuvent notamment être interprétées comme une menace d'extension de la TPM et nécessitent une réévaluation de l'extension de la thrombose par l'imagerie. Pour certains auteurs le dosage régulier des D dimères pourrait être utile pour rechercher une tendance à la thrombose.

Concernant les patients atteints de cirrhose, sur notre petit échantillon de 9 patients, 1 seul a présenté une thrombose (membres inférieurs) dans le suivi en l'absence de traitement AVK, cette thrombose entrainant la reprise du traitement AVK.

L'incidence des thromboses dans notre étude est beaucoup plus élevée (25 thromboses/100 patients-années) chez les patients atteints de cancer. 6 patients soit près d'un tiers ont présenté une thrombose au cours de leur suivi. En revanche sur les 6 épisodes, 4 ont eu lieu alors que les patients étaient sous traitement anticoagulant. Le cancer constitue donc un facteur favorisant la survenue de récurrences thrombotiques, le traitement anticoagulant étant même parfois insuffisant pour en réaliser la prévention ; ceci concorde avec le fait qu'il constitue un facteur connu de thrombose dans le cadre de la MTEV.

Le risque de récurrence thrombotique augmente avec le temps de suivi de chaque patient ($p=0.006$), ce qui indique notamment l'intérêt du suivi du patient après la survenue de la TPM. Nous avons donc du prendre en compte ce facteur temps pour étudier les facteurs influant la survenue et l'incidence des récurrences thrombotiques parmi les patients de notre étude.

Seule l'étiologie de la thrombose (en l'occurrence l'existence d'une pathologie cancéreuse) en analyse univariée comme multivariée a été retrouvée comme facteur influençant le risque de survenue d'une récurrence thrombotique ou le nombre de récurrences thrombotiques en considérant le temps de suivi, parmi les différents facteurs testés : âge, sexe, étiologie, facteurs de thrombophilie, durée du traitement anticoagulant initial. L'existence d'une thrombophilie semble toutefois influencer le nombre de ces récurrences thrombotiques mais de façon non significative sur le plan statistique. Il apparait logique que ces facteurs puissent favoriser le développement de nouvelles thromboses, en particulier en l'absence de traitement anticoagulant, et une étude portant sur 136 patients indemnes de cancer et cirrhose retrouvait également que le principal facteur des récurrences était un état prothrombotique, influençant notamment de façon marquée le risque d'extension de la thrombose au sein du système porte (118). Dans une autre étude portant sur 38 TVPo, 6% des patients sans facteur de thrombophilie présentaient une récurrence thrombotique durant le suivi, contre 30% des patients avec un facteur de thrombophilie révélant là aussi

l'importance de ce facteur (132). Dans notre étude, l'analyse statistique concernant la survie sans thrombose ne retrouve pas d'influence de l'existence d'un facteur de thrombophilie aussi bien sur l'ensemble de l'effectif que chez les patients sans cancer ni cirrhose uniquement. Cependant on peut constater que les récurrences thrombotiques sont survenues pour la majorité chez des patients présentant au moins un facteur de thrombophilie (6 patients sur 7) et notamment la plus redoutée des récurrences c'est-à-dire l'extension de la thrombose porte ou mésentérique. On peut supposer que la population constituant notre étude n'était pas encore suffisante pour mettre en évidence l'influence des facteurs prothrombotiques dans la survenue des récurrences thrombotiques telle qu'elle est décrite dans la littérature.

L'analyse statistique de notre étude sur les facteurs influençant la survie sans thrombose n'a pas retrouvé de rôle de l'existence d'un SMP. Parmi les 11 patients atteints de SMP, 2 ont présenté une récurrence thrombotique, contre 5 patients parmi les 40 patients sans SMP. Le SMP est pourtant considéré dans la littérature comme un facteur de survenue de récurrences thrombotiques, mais on peut penser que les patients atteints de SMP dans notre étude ont bien été protégés par le traitement anticoagulant.

Il semble exister également une tendance à un rôle de l'âge sur la survenue d'une récurrence thrombotique, ce que l'on peut rapprocher de ce qui est connu sur la MTEV. Nous n'avons pas retrouvé d'influence du sexe du patient sur la survenue de ces récurrences.

Ni la prescription d'un traitement anticoagulant initial, ni la durée de ce traitement n'ont démontré statistiquement dans notre étude une influence sur la survie sans thrombose, que ce soit pour tout l'effectif ou uniquement les patients sans cancer ni cirrhose. Il en est de même pour le nombre de récurrences thrombotiques constatées. En outre parmi les 15 patients qui n'ont pas eu d'anticoagulants lors de la prise en charge, seul 1 patient a présenté une récurrence thrombotique, alors que 2 patients sur 13 qui ont eu un traitement sur une durée inférieure à 1 an, et 4 sur 23 patients qui ont eu un traitement sur une durée supérieure à 1 an ont présenté des récurrences thrombotiques. Il est envisageable que les patients qui ont eu un traitement anticoagulant initial prolongé présentaient en fait certains facteurs susceptibles d'influencer la survenue de récurrences thrombotiques notamment des facteurs de thrombophilie, ou encore une extension importante de la TPM. Plusieurs observations concernant ces patients vont dans ce sens notamment le fait que les récurrences thrombotiques aient en général eu lieu quelques mois seulement après l'arrêt des anticoagulants, la survenue chez ces patients de plusieurs récurrences thrombotiques (un patient avec 2 épisodes thrombotiques, un patient avec 3 épisodes thrombotiques), et la survenue de récurrences thrombotiques graves en l'occurrence pour 2 patients l'extension de la TPM.

L'ensemble des 11 récurrences thrombotiques observées dans notre étude chez les patients sans cancer ni cirrhose ont eu lieu en l'absence de traitement anticoagulant, que ce soit au niveau du système porte ou en extra-splanchnique. Elles sont survenues alors que le traitement avait été arrêté dans 9 cas, alors que les patients n'avaient bénéficié d'aucun traitement pour les 2 autres cas. Le traitement anticoagulant apporte donc une protection vis-à-vis de ces récurrences. L'étude de Condat et al sur 136 patients atteints de TVPo chronique sans cancer ni cirrhose dont 84 traités par anticoagulants constitue la principale référence concernant le traitement anticoagulant dans le cadre des TVPo chroniques et retrouvait une réduction significative du nombre de récurrences thrombotiques, en particulier d'extension de la thrombose au sein du système porte, sous traitement anticoagulant, d'autant plus importante en présence de facteurs de thrombophilie (118). Une seule étude portant sur 832 thromboses splanchniques (thromboses de la veine hépatique, de la veine splénique inclus) nuance ces propos, et ne retrouvait pas d'influence du traitement anticoagulant,

mais seulement de l'extension de la thrombose et de la prise d'une contraception hormonale sur la survie sans thrombose, en analyse multivariée (133).Ces constatations vont donc globalement dans le sens d'une recommandation de l'utilisation des anticoagulants chez les patients atteints de TPM, en particulier pour les patients présentant un facteur de thrombophilie.

3. Episodes hémorragiques

L'incidence des épisodes hémorragiques chez les patients sans cancer ni cirrhose est faible dans notre étude (8 pour 100 patients-années), comme cela est constaté dans d'autres études (118) (133). Toutefois près d'un tiers des patients ont été concernés par cette complication au cours du suivi, essentiellement lors d'un premier épisode hémorragique (9 patients), mais aussi pour 3 patients lors d'une récidive hémorragique après un premier épisode contemporain de la découverte de la thrombose porte. Le taux de survie sans hémorragie à 2 ans, approché par la méthode de Kaplan-Meier s'élève ainsi à 84%, et à 5 ans à 71%. En effet l'absence de reperméabilisation de la thrombose porte se traduit par le développement d'un cavernome et d'une HTP, et entraine notamment la formation de varices oesophagiennes. Lorsque ces varices oesophagiennes sont importantes elles peuvent alors entrainer un premier épisode de saignement. On peut constater que le délai avant cet épisode dans le suivi est long (29 mois en moyenne), l'hypertension portale se développant de manière progressive.

Au total 24 épisodes hémorragiques ont eu lieu, soit 1.5 épisodes par patient ayant eu au moins un épisode hémorragique.

Si on prend en compte pour tous les patients sans cancer ni cirrhose l'ensemble des périodes avec et sans traitement anticoagulant (tableau 44, p 157), l'incidence des épisodes hémorragiques survenus sous traitement anticoagulant (0.07 épisodes / 100 patients-années) semble être proche de l'incidence des épisodes hémorragiques survenus sans traitement anticoagulant (0.08/100 p-a). Nous avons tenté de faire une comparaison statistique de ces incidences mais avons échoué à retrouver un modèle statistique satisfaisant. Un travail statistique sur ce point précis pourrait apporter davantage de précisions à cette constatation. Il semblerait toutefois que le traitement anticoagulant n'augmente pas de façon importante le risque d'épisodes hémorragiques chez ces patients.

De la même façon Condat et al dans une étude portant sur 136 TVPo chroniques ne retrouvaient pas d'influence du traitement anticoagulant sur l'incidence et la sévérité des épisodes hémorragiques (118) et observaient que le traitement anticoagulant pouvait amener un bénéfice sur la prévention de l'extension de la TPM et ainsi limiter le développent de l'hypertension portale et donc la survenue de varices oesophagiennes ou gastriques. Toutefois dans une étude portant sur 832 thromboses splanchniques l'incidence des saignements dépendait aussi de l'existence d'un traitement par AVK et de la présence de varices oesophagiennes (133).

Ces épisodes correspondaient la plupart du temps à une hémorragie digestive, essentiellement à une hématémèse mais aussi parfois un méléna ou une hémorragie occulte, compte tenu du développement des varices oesophagiennes et gastriques. Le pronostic de ces épisodes hémorragiques digestifs était bon, le traitement faisait appel aux technique utilisées dans le cadre de l'HTP liée à la cirrhose, une transfusion de culots globulaires était parfois nécessaire. Une étude de Jansen et al sur 124 patients atteints de TVPo sans cirrhose a constaté que la survenue d'épisodes hémorragiques n'avait aucune influence sur la survie qui dépendait essentiellement des pathologies sous-jacentes (137). les saignements, même répétés, étaient particulièrement bien tolérés. On ne note que 3 épisodes hémorragiques d'origine extra-digestive dans notre étude, tous trois survenus

sous traitement AVK : une épistaxis, un hématome sous-dural, et un AVC hémorragique. Ces deux derniers ont menacé le pronostic vital (le second occasionnant le décès du patient), ainsi qu'un choc hémorragique sur hématémèse survenu également sous AVK. On peut penser que le traitement AVK, même bien contrôlé, a eu une influence majeure sur la survenue de ces évènements. Ces épisodes hémorragiques extra-digestifs, ou mettant en jeu le pronostic vital, en particulier la survenue d'un décès par AVC hémorragique chez un des patients sont particulièrement importants car ils nous rappellent que le traitement anticoagulant peut parfois entrainer des complications par sa iatrogénicité, y compris lorsque l'INR est équilibré, à fortiori lorsque l'équilibre du traitement AVK est difficile à obtenir. Aussi les indications des AVK dans le cadre de la thrombose porte doivent être prudentes quant au rapport bénéfices/risques.

On remarque que la survenue d'un épisode hémorragique n a entrainé l'arrêt définitif des anticoagulants que lors de 3 épisodes sur 24. On peut penser que dans les autres cas l'indication des anticoagulants était formelle (facteur de thrombophilie, thrombose mésentérique, antécédent de thrombose) et qu'une prophylaxie des saignements oeso-gastriques a été envisagée pour éviter la survenue de récidives. Aucune récidive n'est intervenue après un traitement prophylactique ce qui traduit probablement la bonne efficacité de ces mesures.

Les patients atteints de cancer étaient également nombreux à être concernés par les épisodes hémorragiques (29%), l'incidence étant proche de celle des patients sans cancer ni cirrhose. Le taux de survie sans hémorragie à 2 ans, approché par la méthode de Kaplan-Meier s'élève à seulement 48%. Le pronostic de ces épisodes s'est révélé particulièrement péjoratif puisqu'on a observé 1 décès lié à une hémorragie et 2 épisodes avec choc hémorragique, le terrain de ces patients aggravant probablement les conséquences de l'hémorragie.

Chez les patients atteints de cirrhose, l'incidence des épisodes hémorragiques apparait comme beaucoup plus élevée (77 épisodes hémorragiques/100 patients-années), en particulier sous traitement AVK, et le délai de survenue des épisodes hémorragiques (récidive ou premier épisode) était très court (3 mois). Le taux de survie sans hémorragie à 2 ans approché par la méthode de Kaplan-Meier est de seulement 44 %.

Nous avons étudié les facteurs susceptibles d'influencer la survie sans épisode hémorragique et le nombre d'épisodes hémorragiques. Le risque d'épisode hémorragique augmentant avec le temps de suivi de chaque patient nous avons donc du prendre en compte ce facteur temps pour l'étude.

L'existence d'une cirrhose associée montre une influence sur la survenue d'un épisode hémorragique en analyse univariée comme multivariée, avec un risque relatif compris entre 4 et 5, ainsi qu'une tendance à la contribution à l'incidence des épisodes hémorragiques en analyse univariée. En effet les patients atteints de cirrhose ont déjà un certain degré d'hypertension portale qui vient s'ajouter à l'hypertension portale liée à la thrombose porte, ils présentent également des perturbations de la coagulation. Le risque de saignement de varices oeso-gastriques s'accroit donc.

L'existence d'un cancer associé tient également un rôle sur la survie sans épisode hémorragique d'après les résultats de l'analyse univariée, avec un risque relatif par rapport aux patients sans cancer ni cirrhose autour de 3. Là encore le terrain de ces patients, fragilisés par la pathologie maligne, mais aussi par les traitements entrepris est le principal facteur facilitant les épisodes hémorragiques.

En analyse univariée l'âge apparait également pouvoir influencer l'incidence des épisodes hémorragiques (mais pas la survie sans épisode hémorragique). Ce facteur est retrouvé également dans d'autres études (33).

Notre analyse statistique sur la survie sans épisode hémorragique a également mis en évidence en analyse univariée comme multivariée pour l'ensemble de l'effectif que la présentation initiale de la TPM par une hématémèse pouvait être de mauvais pronostic quant au risque de survenue dans le suivi d'un épisode hémorragique (risque relatif compris entre 2 et 4). Chez les patients sans cancer ni cirrhose cette influence apparait cependant moins nette (uniquement en analyse multivariée, risque relatif autour de 3). La présence d'une hématémèse dès le diagnostic de TPM traduit en effet l'existence d'une hypertension portale déjà bien évoluée, la TPM étant ancienne et donc peu susceptible de se reperméabiliser. Par conséquent, malgré les traitements prophylactiques vis-à-vis de cette hypertension portale, le risque que cette hypertension portale reste stable voire continue à progresser est bien présent et peut donc entrainer de nouveaux épisodes hémorragiques.

Le principal facteur de risque de l'incidence de ces épisodes hémorragiques retrouvé dans notre étude à la fois en analyse univariée et multivariée est l'absence de cavernome lors de la prise en charge initiale. Nous retrouvons également un rôle de ce facteur sur la survie sans épisode hémorragique en analyse multivariée (risque relatif proche de 3). Ce résultat est surprenant dans la mesure où le cavernome signe le caractère chronique de la thrombose qui s'accompagne par conséquent d'une hypertension portale pouvant favoriser les épisodes hémorragiques. On peut penser que la constatation du cavernome lors du diagnostic initial a pu amener à une meilleure surveillance des signes d'HTP à l'endoscopie, à l'éventuelle prescription d'un traitement prophylactique de cette hypertension portale et éventuellement à éviter ou retarder le traitement anticoagulant. En l'absence de cavernome initial, la surveillance endoscopique n'est peut être pas aussi satisfaisante et, si la thrombose ne se reperméabilise pas, le cavernome et l'hypertension portale finissent par se développer, pouvant occasionner des épisodes hémorragiques. On peut ainsi se poser la question de savoir si la surveillance endoscopique des patients ayant présenté une TPM aigüe était suffisante, ou si un traitement préventif en cas de constatation de signes d'HTP a été suffisamment prescrit.

Nous n'avons pas retrouvé d'influence de la prescription ou de la durée du traitement anticoagulant initial sur la survie sans hémorragie ou l'incidence des épisodes hémorragiques. Sur l'ensemble de l'effectif on note tout de même que l'absence de traitement anticoagulant initial pourrait être lié à la survenue d'épisodes hémorragiques, ce qui n'est pas confirmé si on s'intéresse uniquement aux patients sans cancer ni cirrhose. Il est concevable que l'absence de prescription du traitement anticoagulant dans ces cas soit liée à la constatation d'une HTP avancée, soit à la suite d'un examen endoscopique, soit après une hématémèse, ou encore à l'existence d'un terrain pouvant favoriser les hématémèses comme une cirrhose, un cancer, ces facteurs étant ensuite eux-mêmes liés à la survenue d'un épisode hémorragique au cours du suivi.

Dans d'autres études les principaux facteurs prédictifs de récurrence des saignements décrits sont la présentation inaugurale par une hématémèse, facteur que nous avons également mis en évidence dans notre étude, ainsi que la taille des varices (118), l'extension à la veine splénique et la présence de varices gastriques (30). Nous n'avons pas testé ces 3 derniers facteurs.

Les ¾ des patients sans cancer ni cirrhose ont bénéficié d'une prévention secondaire des récurrences hémorragiques, basée essentiellement sur l'usage des béta bloquants (5 patients), l'éradication des varices oesophagiennes (4 patients) ou les deux méthodes combinées.

Pour les patients atteints de cirrhose, la prévention secondaire concernait l'intégralité des patients ayant présenté une complication hémorragique, compte tenu que la cirrhose seule constitue déjà un facteur de risque d'hématémèse et que la prévention de ce risque par les béta-bloquants et les méthodes endoscopiques est cruciale dans la prise en charge de cette pathologie et bien évaluée dans la littérature.

Dans le cadre de l'hypertension portale conséquence d'une thrombose porte, l'efficacité des techniques endoscopiques d'éradication des varices oesophagiennes et gastriques sur la prévention des récidives hémorragiques a été vérifiée (8). Les béta-bloquants ont également une action sur les récurrences hémorragiques et la survie après un épisode d'hématémèse (118) (135) et peuvent être prescrits, bien qu'on ne dispose pas à l'heure actuelle de suffisamment de données pour généraliser leur usage et les préférer à l'éradication endoscopique (138). Eradication et beta bloquants sont également efficaces en prévention primaire bien que l'on manque là aussi de données pour comparer entre elles ces deux méthodes.

4. Hypertension Portale

Nous avons évalué le suivi de l'HTP dans les services chez les patients sans cancer ni cirrhose. On constate ainsi qu'environ 20% des patients (9 patients) n'ont pas bénéficié d'évaluation endoscopique malgré la thrombose porte. Parmi ceux-ci, deux présentaient pourtant un cavernome lors du diagnostic initial, et deux autres ont développé un cavernome au cours du suivi. Pour 11 autres patients, un seul examen endoscopique a été réalisé au cours de leur suivi ou, le plus souvent, lors du diagnostic initial.

Ainsi les patients ayant bénéficié d'au moins une endoscopie ont en moyenne eu 3.26 endoscopies soit 1 endoscopie tous les 2 ans. Les patients chez qui une HTP a été découverte ont eu en moyenne 5.26 endoscopies soit 1 tous les 21 mois en moyenne.

Au total, on peut sans doute avancer que cette surveillance endoscopique est sans doute insuffisante. Des varices oeso-gastriques peuvent être mises en évidence aussi tôt qu'un mois après une thrombose aigüe, et un examen endoscopique dans les premiers mois, répété quelques mois plus tard en absence de reperméabilisation est nécessaire, à fortiori lorsqu'un cavernome est constaté à l'imagerie, afin de rechercher ces éventuelles complications des TPM, pour lesquelles un traitement prophylactique peut être envisagé. En l'absence de reperméabilisation, l'HTP évolue par la suite en même temps que se développe le cavernome, et les signes endoscopiques peuvent s'aggraver, nécessitant une adaptation du traitement préventif. Par conséquent un suivi endoscopique régulier est nécessaire, tous les 1 à 2 ans selon les auteurs.

Au cours du suivi 7 patients sans cancer ni cirrhose ont développé une hypertension portale, constatée dans un délai moyen de 34 mois. En l'absence de reperméabilisation de la thrombose porte, l'évolution vers une élévation des pressions dans le système porte est inexorable, et s'exprime dans des délais variables par la formation de varices oesophagiennes ou gastriques et/ou une gastropathie d'hypertension portale.

A la fin de l'étude, parmi les patients ayant subi au moins une endoscopie, 80% des patients sans cancer ni cirrhose présentaient ainsi des signes endoscopiques d'hypertension portale, 100% des patients atteints par ailleurs de cirrhose. Les patients atteints de cancer étaient moins atteints sans doute en raison de leur faible temps de suivi, compte tenu d'une évolution rapidement péjorative.

Chez les patients sans cancer ni cirrhose près de deux tiers montraient des varices oesophagiennes de stade I, mais aussi plus de la moitié des varices oesophagiennes de stade II ; environ un tiers développaient une gastropathie, un tiers des varices gastriques, près d'un quart l'association de varices oesophagiennes et d'une gastropathie. Les patients atteints de cirrhose montraient plus souvent des signes majeurs d'HTP notamment des varices oesophagiennes de stade II, de stade III ou des varices gastriques.

Dans le cadre des thromboses porte, les varices oesophagiennes, gastriques, une gastropathie d'hypertension portale se forment en raison de l'ouverture de shunts porto-systémiques inclus dans le réseau porte, mais habituellement peu ou pas utilisés, ce qui entraine une dilatation de ce réseau veineux habituellement restreint. Les variations dans le développement de ce nouveau réseau sont ainsi à l'origine de différentes expressions de l'hypertension portale. L'hypertension portale évoluant avec le temps, ainsi que les flux au sein du système porte, à plusieurs mois d'intervalle on peut constater une évolution des varices et une augmentation du risque de saignement.

Chez les patients sans cancer ni cirrhose, plus de la moitié des patients ont bénéficié d'un traitement par béta-bloquants soit en prévention primaire (36%), soit en prévention secondaire (15%), d'un programme d'éradication des varices oesophagiennes dans 27% des cas (prévention primaire 12%, secondaire 15%). Chez les patients atteints par ailleurs de cirrhose ces traitements ont d'autant plus été proposés (78% pour les béta-bloquants, 67% pour les programmes d'éradication).

Nous avons vu précédemment dans la prise en charge des épisodes hémorragiques que béta-bloquants et méthodes endoscopiques apparaissent efficaces dans la prévention du risque hémorragique, aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire, mais que l'on manque de données pour comparer entre elles ces deux méthodes, et valider l'usage généralisé des béta-bloquants. Dans notre étude on note que les béta-bloquants ont été souvent utilisés en prévention primaire comme secondaire et préférés à l'éradication. On remarque aussi que plus d'un tiers des patients présentaient une gastropathie d'hypertension portale. Les béta-bloquants ont pour avantage d'être efficaces sur cette gastropathie, là où le traitement endoscopique est moins facilement proposé, ce qui peut être une des raisons pour lesquelles ils ont été choisis.

5. Autres complications

De nombreux patients n'ont présenté aucune complication de leur TPM (8 patients sans cancer ni cirrhose soit 19%). 11 autres patients (26%) n'ont par ailleurs présenté aucune autre complication qu'une HTP bien contrôlée, c'est-à-dire sans épisode hémorragique. De même chez les patients atteints de cirrhose où 1/3 des patients n'ont pas présenté de complication autre que l'HTP.

Cela traduit un excellent pronostic global des TPM : nous avons vu que les complications les plus fréquentes, les récurrences thrombotiques et hémorragiques, restent assez rares et peuvent être prévenues par l'utilisation des anticoagulants dans le premier cas, par la surveillance endoscopique et le traitement prophylactique dans le second cas. Les patients qui n'ont présenté aucune complication, y compris la survenue d'une HTP, ont pour la plupart reperméabilisé leur TPM grâce au diagnostic précoce et à l'utilisation des anticoagulants.

D'autres complications plus rares sont possibles, comme cela a été mis en évidence dans notre étude.

La plus fréquente est sans doute l'hypersplénisme, que nous avons retrouvé dans notre étude chez près d'un tiers des patients sans cancer ni cirrhose, 56% des patients atteints de cirrhose. Cette complication est également liée au développement de l'HTP. La surveillance du taux de plaquettes chez le patient atteint de thrombose porte est donc importante car en raison de l'hypersplénisme ce dernier peut être très abaissé, et constituer ainsi un facteur de risque supplémentaire d'épisode hémorragique, à fortiori sous traitement anticoagulant, qui peut être contre-indiqué si la thrombopénie est trop importante (le seuil de cette contre-indication diffère selon les auteirs, entre 30 et 50 mille plaquettes/mm3 (156) (157))

Les autres complications se sont montrées beaucoup plus rares, ne concernant que 1 ou 2 patients. C'est le cas des varices hémorroïdaires, qui dans la littérature constituent une complication classique des thromboses porte (80 à 90% des patients atteints d'HTP dans le cadre des TPM (10), 5% dans notre étude chez les patients sans cancer ni cirrhose).

Une ascite s'exprime assez rarement cliniquement si ce n'est transitoirement au décours d'un épisode infectieux ou hémorragique dans le cas des thromboses porte, alors qu'une lame d'ascite est assez souvent visualisée sur les examens d'imagerie de surveillance (27). Dans notre étude une ascite clinique n'a été constatée que chez 5% des patients sans cancer ni cirrhose, 15% de l'ensemble de l'effectif). Des auteurs ont retrouvé que la présence d'ascite lors du diagnostic initial de TPM pouvait constituer un facteur péjoratif concernant la survie (142). Il reste à définir si la constatation d'une ascite au cours du suivi peut également avoir une importance concernant le pronostic.

L'encéphalopathie hépatique est rare (1 patient sans cancer ni cirrhose dans notre étude, 4 sur l'ensemble de l'effectif), mais en revanche la présence d'encéphalopathie hépatique à minima, détectée par des tests psychométriques, des méthodes de mesure de l'ammoniémie, a été assez souvent retrouvée chez les patients atteints de thrombose porte chronique dans certaines études, et peut dégrader de façon importante la qualité de vie des patients (143). La réalisation de tests à la recherche d'encéphalopathie hépatique à minima pourrait donc être préconisée chez certains patients suivis depuis plusieurs années pour une thrombose porte chronique, notamment les patients présentant des shunts porto-systémiques, qu'ils soient spontanés ou chirurgicaux (9).

On peut noter que 2 patients ont été atteints d'une Hypertension artérielle pulmonaire, en l'absence d'embolie pulmonaire diagnostiquée, que l'on peut rapprocher d'un syndrome hépatopulmonaire. Cette complication apparait comme relativement rare dans la littérature chez les patients atteints de TPM (144). Un de ces 2 patients a été traité par REVATIO pour contrer son hypoxémie et a répondu favorablement à ce traitement, combiné à un traitement béta-bloquant.

Un seul patient a présenté des complications biliaires du cavernome alors que pour Condat et al les symptômes d'obstruction biliaire représenteraient aujourd'hui la cause la plus fréquente d'hospitalisation des patients atteints de thrombose porte chronique, et concerneraient un quart des patients, alors que des modifications architecturales des voies biliaires seraient constatées chez 85 à 94% des patients (117) (146). Dans une autre étude cependant cette complication clinique concernait 8.3% parmi 50 patients atteints de thrombose porte chronique (135). On peut certainement expliquer ce faible nombre de cas dans notre étude par une détection insuffisante de ces symptômes, ou un recul insuffisant sur le suivi de nos patients.

J. DISCUSSION SUR L'USAGE DES ANTICOAGULANTS

Au final en se basant sur les résultats de notre étude confrontés à la littérature nous avons émis les conclusions suivantes quant au traitement anticoagulant chez les patients sans cancer ni cirrhose.

1. TPM aigüe

Dans le cadre des thromboses aigües, l'objectif principal est de prévenir l'extension de la thrombose voire d'obtenir une reperméabilisation de cette dernière afin d'éviter le développement d'une hypertension portale.

Les reperméabilisations spontanées sont rares mais le traitement anticoagulant pourrait permettre d'obtenir une reperméabilisation dans environ 40% des cas (22% dans notre étude). Nous avons vu que dans la plupart des cas les reperméabilisations sont constatées dans les 6 premiers mois du traitement anticoagulant. La prolongation du traitement (au-delà de un an pour notre étude) n'apporte pas davantage de reperméabilisations. Dans le cas des thromboses mésentériques, une reperméabilisation pourrait cependant parfois survenir après ce délai de 6 mois.

Les facteurs qui apparaissent diminuer la possibilité d'une reperméabilisation de la thrombose sont une extension importante de la thrombose, l'existence d'une thrombose splénique et la présence d'un épanchement péritonéal lors du diagnostic. Certains auteurs suggèrent donc l'usage de méthodes de traitement plus agressives comme la thrombolyse in situ pour tenter d'obtenir une reperméabilisation lorsque ces facteurs sont présents. Les reperméabilisations spontanées apparaissent exceptionnelles (aucune dans notre étude).

Dans le cadre de la thrombose aigüe les recommandations (26) vont donc dans le sens d'une utilisation systématique des anticoagulants excepté en cas de contre-indications majeures. Le traitement anticoagulant doit ainsi être prescrit pour une durée minimale de 6 mois. Passé ce délai, si une reperméabilisation est obtenue, le traitement anticoagulant ne doit être poursuivi à vie qu'en cas de facteur de thrombophilie ou d'antécédents personnels de thrombose. En l'absence de reperméabilisation, on peut considérer que la thrombose est présente à l'état chronique.

2. TPM chronique

Dans le cadre des thromboses chroniques l'objectif est essentiellement la prévention de l'extension de la thrombose vers la VMS, pouvant entrainer un infarctus mésentérique, de très mauvais pronostic, et la prévention des récurrences thrombotiques.

Le traitement anticoagulant permet la prévention de ces récurrences thrombotiques, en particulier chez les patients présentant un facteur de thrombophilie(aucune récurrence thrombotique constatée chez les patients sans cancer ni cirrhose et sous AVK dans notre étude).

Dans le même temps, d'après les données de la littérature, et les résultats sortis de notre étude, le traitement anticoagulant ne semble augmenter ni l'incidence ni la gravité des épisodes hémorragiques si la compliance du patient au traitement et à sa surveillance est bonne.

Dans le cadre des thromboses chroniques, (ou lorsqu'une thrombose aigüe ne s'est pas reperméabilisée après 6 mois de traitement), les recommandations vont donc dans le sens de proposer un traitement anticoagulant aux patients présentant un facteur de thrombophilie, des antécédents personnels de thrombose ou familiaux au premier degré, ou une thrombose de la VMS, seulement s'il n'existe pas de contre-indications au traitement anticoagulant en particulier de varices

oesophagiennes ou gastriques menaçantes (sauf si un traitement préventif est mis en place) ou de thrombopénie majeure (plaquettes < 50000 éléments/mm3). Une surveillance endoscopique, assortie d'éventuelles mesures de prévention primaire ou secondaire est alors nécessaire.

3. TPM et cirrhose

Dans le cadre de la cirrhose, à la phase aigüe de la thrombose porte, le traitement anticoagulant doit également être proposé dans le but de limiter l'extension de la thrombose voire permettre une reperméabilisation, mais seulement si les manifestations de l'HTP liées à la cirrhose sont limitées ou contrôlées. Dans le cas d'une thrombose chronique, le choix de traiter ou non doit se baser sur du cas par cas, en particulier s'il existe un facteur de thrombophilie. Chez le patient en attente de transplantation le traitement anticoagulant apparait améliorer considérablement le pronostic d'une future greffe (69).

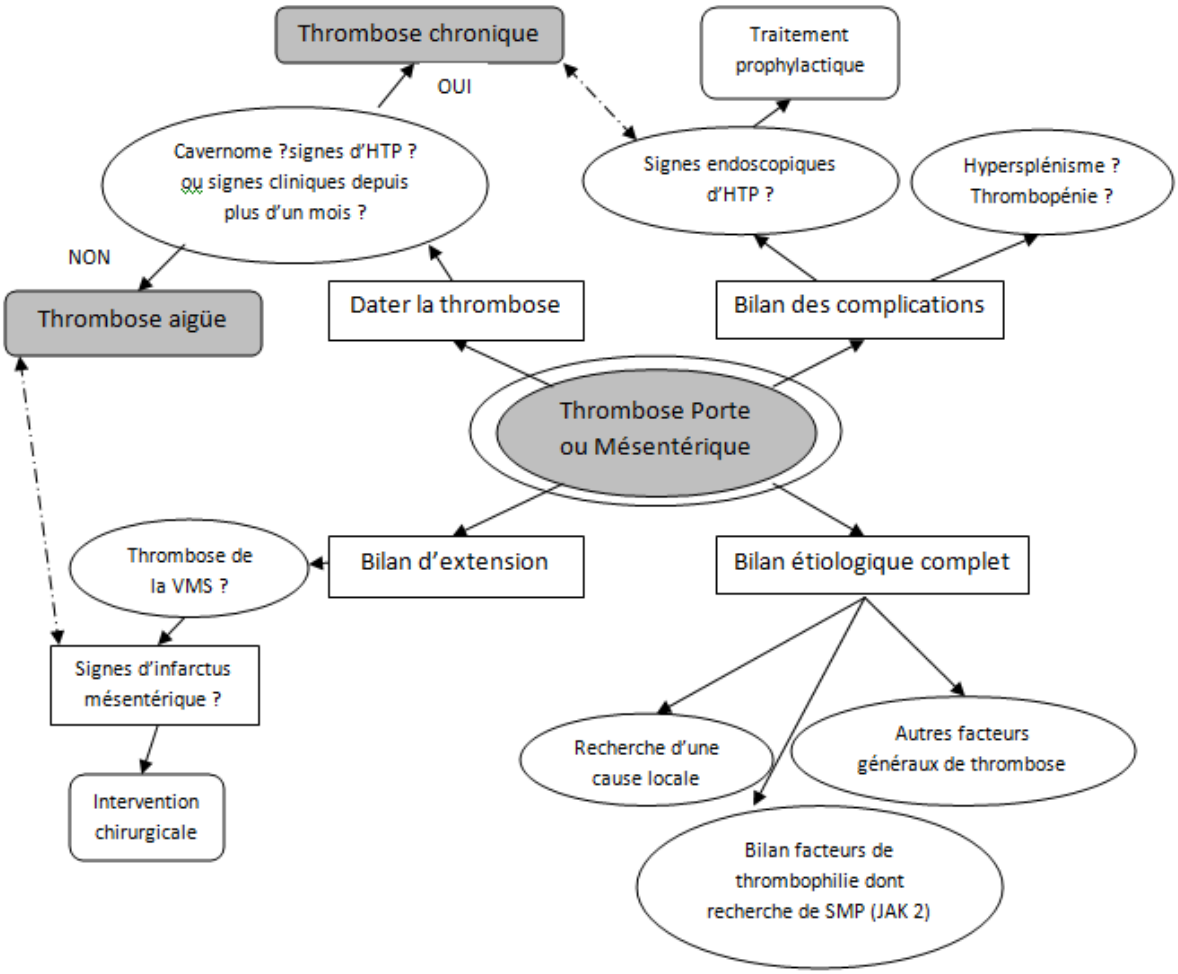
K. PRISE EN CHARGE DES TPM

Nous proposons ici un résumé de la prise en charge des TPM sur le plan diagnostique, puis sur le plan thérapeutique.

1. Prise en charge globale des TPM

Le schéma ci-dessous résume la prise en charge diagnostique nécessaire devant la découverte d'une thrombose porte ou mésentérique.

Figure 20 : Prise en charge diagnostique d'une TPM



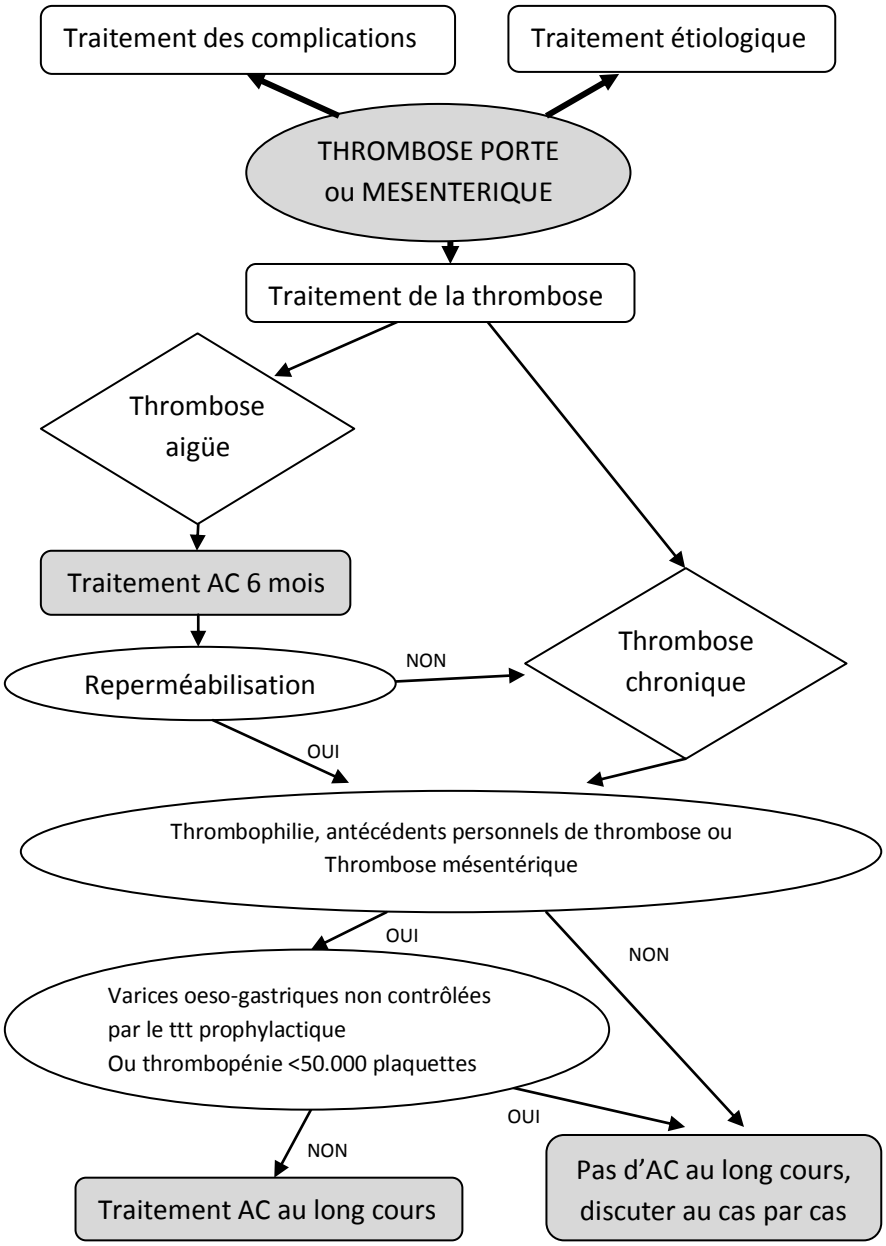
Que la thrombose soit découverte fortuitement ou devant des signes cliniques comme une douleur abdominale ou une hématémèse, le diagnostic doit préciser plusieurs points en se basant essentiellement sur la clinique, l'imagerie, le bilan endoscopique et le bilan biologique à visée étiologique.

- Il faut d'abord dater la thrombose, en se basant notamment sur l'existence d'un cavernome, de signes d'HTP qui signent le caractère chronique de la thrombose, au contraire de signes abdominaux aigus, d'infarctus mésentérique, qui orientent vers une thrombose aigüe.
- Le bilan doit préciser l'extension de la thrombose, notamment l'atteinte ou non de la VMS, qui fait craindre le risque d'un infarctus mésentérique, qui nécessite une prise en charge urgente.
- Des complications de la thrombose doivent être recherchées et prises en charge, en particulier l'HTP avec le développement de varices oesophagiennes ou gastriques (à fortiori d'une hématémèse), et/ou d'un hypersplénisme.
- Le bilan étiologique doit être complet à la recherche de facteurs locaux, de facteurs de thrombophilie, ou d'autres facteurs de thrombose, y compris en présence d'un facteur étiologique évident.

2. Prise en charge thérapeutique

L'arbre décisionnel ci-dessous résume la prise en charge thérapeutique à adopter selon nous devant une TPM.

Figure 21 : Prise en charge thérapeutique des TPM



Le traitement comprend 3 principaux volets qui sont le traitement étiologique, le traitement des complications qu'elles soient immédiates (infarctus mésentérique, hématémèse) ou survenant au cours du suivi, et le traitement de la thrombose.

Le traitement de la thrombose suit les recommandations que nous venons de poser sur le traitement anticoagulant.

Nous n'avons pas mentionné les traitements plus agressifs comme la thrombolyse, la thrombectomie dans la mesure où ces techniques n'ont pour l'instant fait preuve d'avantages par rapport à l'anticoagulation seule, même si certains résultats concernant la thrombolyse in situ suggèrent que la méthode pourrait être d'intérêt en cas d'inefficacité du traitement anticoagulant ou de facteurs pronostiques négatifs concernant une reperméabilisation.

CONCLUSION

Nous avons effectué une étude rétrospective sur une période de 10 ans de cas de thromboses porte ou mésentérique portant sur 88 patients et confronté les résultats de cette étude avec la littérature existante. Parmi ceux-ci 51 patients, suivis en moyenne sur 71 mois ne présentaient pas d'étiologie évidente et ont retenu notre attention. Les autres patients présentaient une étiologie influençant de façon importante le pronostic sous la forme d'un cancer pour 28 patients et d'une cirrhose pour 9 patients.

La maladie présente une importante hétérogénéité clinique selon les facteurs étiologiques, la localisation initiale, et l'ancienneté de la thrombose, que le bilan initial doit préciser au mieux afin d'adapter la prise en charge. Le diagnostic établi le plus souvent devant des douleurs abdominales mais aussi souvent de manière fortuite repose essentiellement sur l'imagerie à savoir l'échographie couplée au doppler et le scanner.

Le cancer et la cirrhose sont des étiologies majeures des TPM concernant respectivement un tiers et 10% des patients dans notre étude.

Nous avons retrouvé un facteur de thrombophilie chez plus d'un tiers des patients : les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation étaient rares (6%), de même que les mutations de la prothrombine (6%) et du facteur V (4%).

En dehors des cancers et de la cirrhose, les syndromes myéloprolifératifs étaient l'étiologie principale puisqu'ils concernaient dans notre étude 11 patients (22%), soit sous une forme active (Vaquez, thrombocytémie essentielle, LMC) soit sous une forme latente (6 patients). Un seul cas de syndrome des anticorps antiphospholipides a été observé, aucun de HPN.

D'autres facteurs généraux de thrombose étaient assez souvent retrouvés en particulier la contraception hormonale (1/3 des patientes), le post-partum (10%). Aucun cancer n'a été diagnostiqué dans les 2 ans qui suivaient le diagnostic de la thrombose.

Un facteur local était présent chez la moitié des patients de notre étude, en particulier sous la forme d'une pancréatite qui concernait 25% des patients, d'infections abdominales (12%), d'une chirurgie récente (14%).

Peu de TPM sont restées idiopathiques (6%), c'est-à-dire sans facteur étiologique découvert.

Les bilans étiologiques réalisés pour nos patients étaient en général assez complets. Le bilan de thrombophilie manquait chez environ 20% des patients, présentant dans la plupart des cas une cause évidente, en particulier locale de thrombose.

Nous avons pu mettre en évidence que de nombreux patients présentaient parfois plusieurs de ces facteurs, en particulier dans près d'un tiers des cas l'association d'un facteur local et d'un facteur général de thrombose, y compris chez les patients atteints de cancer ou cirrhose. Nous avons également pu retrouver la notion de facteur déclenchant de la thrombose chez un tiers des patients.

Le traitement anticoagulant a été prescrit initialement à la quasi-totalité des patients atteints d'une thrombose aigüe, et à seulement un tiers des patients présentant un cavernome.

Les complications immédiates de la thrombose étaient rares (2 cas d'infarctus mésentérique)

La durée du traitement anticoagulant initial n'a pas montré d'influence sur la mortalité. Les taux de survie à 1 an et 5 ans étaient respectivement de 96% et 85 % chez les patients sans cancer ni cirrhose.

Notre étude montrait une incidence très faible des récurrences thrombotiques (3.7 pour 100 patients-années), mais 21% des patients ont présenté toutefois au cours du suivi un autre épisode de thrombose. Un seul patient est décédé suite à une récurrence thrombotique (AVC ischémique). L'existence d'un cancer associé est le seul facteur que nous ayons retrouvé comme pouvant favoriser la survenue d'une récurrence thrombotique, ainsi que le nombre de récurrences, alors que l'existence d'une thrombophilie semblait toutefois être également un facteur du nombre de récurrences. L'ensemble des thromboses s'est produit en l'absence de traitement anticoagulant.

Dans notre étude, l'incidence des épisodes hémorragiques chez les patients sans cancer ni cirrhose était faible (8 pour 100 patients-années). Quelques épisodes ont été particulièrement graves : un décès par AVC hémorragique, un hématome sous-dural et un choc hémorragique. L'incidence des hémorragies survenues sous AVK était équivalente à celle en dehors d'un traitement AVK. On constatait moins de premier épisode hémorragique chez les patients qui avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant initial. La présentation initiale de la TPM par une hématémèse était associée à la survenue d'épisodes hémorragiques. Le principal facteur favorisant le nombre d'épisodes hémorragiques au cours du suivi était l'absence de cavernome lors du bilan initial, alors que l'âge et l'existence d'une cirrhose associée semblaient également tenir un rôle.

Une hypertension portale et un cavernome ont fini par se développer au cours du suivi chez 4/5 des patients.

Une reperméabilisation totale de la thrombose a été obtenue chez 19% des patients, (un tiers des patients sans cancer ni cirrhose avec une thrombose récente), une reperméabilisation partielle chez 36% des patients. Aucune reperméabilisation spontanée, en l'absence de traitement anticoagulant n'a été constatée. Il n'y avait pas davantage de reperméabilisations totales chez les patients traités plus de 12 mois, par rapport à ceux traités sur une période plus courte. On peut donc penser que la prolongation du traitement anticoagulant au delà de cette durée n'offre pas d'avantage pour une reperméabilisation.

Parmi les perspectives, l'identification des patients atteints de SMP est cruciale dans la mesure où le SMP peut être contrôlé par un traitement cytoréducteur et qu'une prévention des récurrences thrombotiques peut être proposée. Du fait notamment de la possibilité d'une forme latente, les données clinico-biologiques, si elles peuvent faire suspecter un SMP, ne peuvent formellement l'éliminer. A l'heure actuelle la recherche s'un SMP passe par la recherche de la mutation JAK2, éventuellement complétée par une BOM en cas de négativité et de forte suspicion clinique. En cas de négativité de JAK 2 et en l'absence d'autres facteurs étiologiques mis en évidence, la répétition de la recherche de la mutation pourrait être intéressante. De même il faudrait effectuer la recherche de JAK2 chez les patients n'ayant eu comme examen qu'une BOM ou une EEC puisque ces examens sont moins pertinents que la recherche de la mutation JAK 2.

Le caractère multifactoriel de la thrombose doit nous inciter à la prescription systématique d'un bilan étiologique complet, recherchant à la fois des facteurs de thrombophilie et des causes locales, y compris lorsqu'un facteur évident est retrouvé comme une pancréatite, une infection d'origine

digestive, une cirrhose, voire un cancer. Ce bilan est important dans la mesure où certains facteurs peuvent être transitoires, réversibles, ou contrôlés par le traitement, et que le risque thrombotique qu'ils procurent peut être diminué par les anticoagulants. D'autres facteurs sont permanents et peuvent influencer de façon importante le pronostic (cancer, cirrhose).

Le traitement anticoagulant est absolument indiqué dans le cas des thromboses récentes puisqu'il peut permettre une reperméabilisation, totale ou partielle. Au delà de 6 mois de traitement, mais également dans le cas des thromboses chroniques, l'objectif évolue vers la prévention des récurrences thrombotiques et de l'infarctus mésentérique mais il existe également un risque hémorragique non négligeable. Aussi il convient alors d'en réserver l'usage aux patients présentant un facteur de thrombose permanent, des antécédents personnels ou familiaux au premier degré de thrombose, et/ou une thrombose mésentérique, sous réserve de l'absence de contre-indications, d'une surveillance endoscopique régulière, et d'une bonne compliance au traitement.

En conclusion, la thrombose porte constitue certainement un excellent modèle des problèmes quotidiens posés en médecine, mettant en avant que dans la prise en charge d'une pathologie, il est d'abord nécessaire d'en faire un diagnostic précis, d'en comprendre les facteurs étiologiques, d'apprécier quelles peuvent être les complications déjà présentes, avant de pouvoir proposer un traitement adéquat, dont les risques, jamais totalement absents doivent être compris et minimisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. Am J Med. 1992 Feb;92(2):173-82.

2. Balfour Gw, Stewart TG. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. Edinburgh Med J 1869; 14: 589-98.

3. Elliot JW. II. The Operative Relief of Gangrene of Intestine Due to Occlusion of the Mesenteric Vessels. Ann Surg. 1895 Jan;21(1):9-23.

4. Warren S, Eberhard TP : Mesenteric venous thrombosis. Surg Gynecol Obstret 1935 ; 61:102-121.

5. Kitchens CS. Evolution of our understanding of the pathophysiology of primary mesenteric venous thrombosis. Am J Surg. Mar 1992;163(3):346-8.

6. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. Surg Clin North Am. 1997 Apr;77(2):327-38.

7. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis--1911 to 1984. Surgery. 1987 Apr;101(4):383-8.

8. Vleggaar FP, van Buuren HR, Schalm SW. Endoscopic sclerotherapy for bleeding oesophagogastric varices secondary to extrahepatic portal vein obstruction in an adult Caucasian population. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Jan;10(1):81-5.

9. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. Am J Gastroenterol. Apr 2009;104(4):885-90.

10. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, Jafri W, Kumar A, Kudo M, Lesmana LA, Sharma BC, Shiha G, Janaka de Silva H; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein. obstruction. Liver Int 2006;26:512-519.

11. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol 2006;12:2115-2119.

12. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Melin T, Sangfelt P, Wallerstedt S, Almer S. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Nov;32(9):1154-62.

13. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, Musha H, Takashi M, Suzuki N, Shinagawa T, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology. 1985 Aug;89(2):279-86.

14. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Hepatol. 2004 May;40(5):736-41.

15. Grendell JH, Ockner RK. Mesenteric venous thrombosis. Gastroenterology. 1982 Feb;82(2):358-72.

16. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M. Mesenteric venous thrombosis with transmural intestinal infarction: a population-based study. J Vasc Surg. 2005 Jan;41(1):59-63.

17. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg. 2008 Oct;95(10):1245-51.

18. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, Johnson CM, Bower TC, Hallett JW Jr, Cherry KJ Jr. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. J Vasc Surg. 1994 Nov;20(5):688-97.

19. Hedayati N, Riha GM, Kougias P, Huynh TT, Cheng C, Bechara C, Bismuth J, Dardik A, Lin PH. Prognostic factors and treatment outcome in mesenteric vein thrombosis. Vasc Endovascular Surg. 2008 Jun-Jul;42(3):217-24.

20. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2006 May-Jun; 82(3):171-8.

21. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. (http://education.yahoo.com/reference/gray/subjects/subject/174).

22. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. (http://education.yahoo.com/reference/gray/illustrations/figure?id=591).

23. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. J Hepatol 2000;32:865-871.

24. Hassan HA, Raufman JP. Mesenteric venous thrombosis. South Med J. 1999 Jun;92(6):558-62. .

25. Clemett AR, Chang J. The radiologic diagnosis of spontaneous mesenteric venous thrombosis. Am J Gastroenterol. 1975 Mar;63(3):209-15.

26. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. Hepatology. 2009 May;49(5):1729-64.

27. Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. World J Gastroenterol. 2007 May 14;13(18):2535-40.

28. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, FrancozC, Denninger MH, Durand F, Bedossa P, Valla DC. Obliterative portal venopathy:portal hypertension is not always present at diagnosis. J Hepatol. 2011 Mar;54(3):455-61.

29. Plessier A : thromboses veineuses splanchniques. Sang Thrombose Vaisseaux. 2009 Mar;21(3):140-150.

30. Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis-- new insights into aetiology and management. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Jan 1;21(1):1-9.

31. Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? Am J Gastroenterol. 2003 Jun;98(6):1299-304.

32. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. Observations in ten patients. Gastroenterology 1984 ; 87(5) : 1150-3.

33. Vibert E, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Cavernome portal: diagnostic, étiologies et consequences. Ann Chir 2002 ; 127 : 745-50.

34. Condat B, Valla D. Thrombose de la veine porte. Presse Med 2003 ; 32(31) : 1460-5.

35. Kumar S, Sarr M, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. N Engl J Med 2001;345:1683-1688.

36. 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;41:603-608.

37. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology. 2000 Mar;31(3):587-91.

38. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2004 Jul 15;351(3):268-77.

39. Alhenc-Glas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux. 2009 Oct ; 21 num spécial : 12-39 Chapitre II.

40. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F,Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N, Wahl D; Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose ; société française de médecine vasculaire. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux. 2009 ; 21, numéro spécial : 5-11.

41. Thomas RM, Ahmad SA. Management of acute post-operative portal venous thrombosis. J Gastrointest Surg. 2010 Mar;14(3):570-7.

42. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, Binda T, Varet B, Rueff B, Benhamou JP. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. Gastroenterology. 1988 Apr;94(4):1063-1069.

43. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattu0m J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulatio inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood 2000;96:2364-2368.

44. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. Dig Liver Dis. 2010 Mar;42(3):163-70.

45. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. Am J Surg. 1996 Nov;172(5):449-52; discussion 452-3.

46. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. Q J Med 1979;48:627-639.

47. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis) : diagnosis and management in the modern era. Clin Infect Dis 1995 ; 21(5) : 1114-20.

48. Bekkhoucha S, Boulay-Colleta I, Turner L, Berrod JL. Pyléphlébites au cours des diverticulites. J Chir (Paris). 2008 May-Jun;145(3):284-6.

49. Trum J.W., et al. 1993. Bacteroides bacteriema of undetermined origin : strong association with portal vein thrombosis and cryptogenic pylephlebitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 5 : 655-659.

50. Condat B, Dugué L, Zanditenas D, Gornet JM, Chouaïb S, Hauuy MP, Collot V, Diche T, Maftouh A, Benoist S, Valla D, Charlier A, Blazquez M.Difficultés du diagnostic d'appendicite aiguë en cas de thrombose portale aiguë : apport du scanner. À propos de deux cas. Gastroenterol Clin Biol. 2005 Dec;29(12):1291-3.

51. Bail JP, Andivot T, Leal T, Menut P, Nousbaum JB, Charles JF.Thrombose isolée de la veine porte : une complication rare de la pancréatite chronique. Ann Chir. 1993;47(1):47-51.

52. Hamidi K, Pauwels A, Bingen M, Simo AC, Medini A, Jarjous N, Delafolie A, Barraud D.Thrombose veineuse mésentérico-porte aigüe associée à une septicémie à Fusobacterium Necrophorum. Gastroenterol Clin Biol. 2008 Aug-Sep;32(8-9):734-9.

53. Redford MR, Ellis R, Rees CJ. Fusobacterium necrophorum infection associated with portal vein thrombosis. J Med Microbiol. 2005 Oct;54(Pt 10):993-5.

54. Amezyane T, Abouzahir A, El Kharrass A, Bassou D, Fatihi J, Hammi S, Mahassin F, Ghafir D, Ohayon V. Pyléphlébite septique associée à une septicémie à Enterobacter Cloacae. J Mal Vasc. 2010 Feb;35(1):31-4.

55. Caroli-Bosc FX, Conio M, Maes B, Chevallier P, Hastier P, Delmont JP. Abdominal tuberculosis involving hepatic hilar lymph nodes. A cause of portal vein thrombosis and portal hypertension. J Clin Gastroenterol. 1997 Oct;25(3):541-3.

56. Chelbi F, Boutin-Le Thi Huong D, Frigui M, Asli B, Hausfater P, Piette JC. Thrombose portale compliquant une infection à cytomégalovirus aiguë chez un sujet immunocompétent. Rev Med Interne 2006 ; 27(1) : 54-8.

57. Estival JL, Debourdeau P, Zammit C, Teixeira L, Guerard S, Colle B. Thrombose porte spontanée associée à une infection aiguë à cytomégalovirus chez une patiente immunocompétente. Presse Med 2001 ; 30(38) : 1876-8.

58. Girszyn N, Leport J, Baux N, Kahn JE, Blétry O. Thrombose portale au cours d'une hépatite aigüe de primo-infection à cytomégalovirus de l'immunocompétent. Rev Med Interne. 2006 May;27(5):426-8.

59. Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M, Attila T, Franco J, Otterson MF, Telford GL, Binion DG. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2005 Jan;39(1):27-31.20.

60. Mathieu E, Fain O, Trinchet JC, Aurousseau MH, Stérin D, Thomas M.La thrombose porte : une complication exceptionnelle de la maladie de Crohn. Rev Med Interne. 1994;15(9):589-92.

61. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. Arch Surg. Jul 2006;141(7):663-9.

62. Kunin N, Desjardins JF, Letoquart JP, La Gamma A, Lebois E, Mambrini A. Thrombose mésentérico-portale après splénectomie hématologique. J Chir (Paris). 1996;133(9-10):453-8.

63. James AW, Rabl C, Westphalen AC, et al. Portomesenteric venous thrombosis after laparoscopic surgery: a systematic literature review. Arch Surg. Jun 2009;144(6):520-6.

64. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. Endoscopy 2002;34:535-538.

65. Beaufort P, Perney P, Coste F, Masbou J, Le Bricquir Y, Blanc F.Thrombose de la veine porte post-traumatique. Presse Med 1996 ; 25(6) : 247-8.

66. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. Hepatology. 1992 Nov;16(5):1195-8.

67. Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. Clin Transplant 2000;14:235-241.

68. Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T,et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. J Pediatr 2006;148:735-739.

69. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2009;31(3):366-74.

70. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. 2005 May;54(5):691-7.

71. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol. 2009 Oct;51(4):682-9.

72. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 ; 17(7) : 745-51.

73. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. Hepatology. 2000 Feb;31(2):345-8.

74. Pirisi M, Avellini C, Fabris C, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. J Cancer Res Clin Oncol. 1998;124(7):397-400.

75. Duchmann JC, Joly JP, Biny JP, Sevestre H, Capron JP. Thrombose portale et cirrhose, Intérêt de la ponction-biopsie échoguidée du thrombus. Gastroenterol Clin Biol. 1995 Jun-Jul;19(6-7):581-6.

76. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle. biopsy. Abdom Imaging 2006;31: 537-544.

77. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, Matsumura JS, Pearce WH, Yao JS. Mesenteric venous thrombosis : a changing clinical entity. J Vasc Surg 2001 ; 34 : 680-4.

78. Lurquin P, Mendes da Costa P. Infarcissement veineux mésentérique et déficit en antithrombine III: description de deux observations et revue de la littérature. Rev Med Brux. 1993 Sep;14(7):203-6.

79. Valla D., Denninger M.H., Delvigne J.M., Rueff B., Benhamou J.P. 1988. Portal vein thrombosis with ruptured esophageal varices as presenting manifestation of hereditary protein C deficiency. Gut 29 : 856-859.

80. Gameiro L, Pariente EA, Dupuis E, Gervais T, Viala JF, Trinh DH. Thrombose portale et déficit héréditaire en protéine C . Présentation d'un cas et revue de la littérature. Gastroenterol Clin Biol. 1992;16(2):177-81.

81. Zigrossi P, Campanini M, Bordin G, Arceci F, Gamba G, Gnemmi PM, Monteverde A. Portal and mesenteric thrombosis in protein S (pS) deficiency. Am J Gastroenterol. 1996 Jan;91(1):163-5.

82. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. J Hepatol. 1997 Jul;27(1):132-5.

83. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? Gut. 2000 Apr;46(4):534-9.

84. Mack CL, Superina RA, Whitington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. J Pediatr 2003;142:197-199.

85. Drai E, Taillan B, Schneider S, Ferrari E, Bayle J, Dujardin P. Thrombose portale révélatrice d'une afibrinogénémie congénitale. Presse Med. 1992 Nov 14;21(38):1820-1.

86. Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. Gut 1997;40: 798-800.

87. Levoir D, Aubertin JM, Alhenc-Gelas M, Bloch F, Becheur H, Petite JP. Une nouvelle cause héréditaire de thrombose portale : la résistance anormale de la protéine C activèe par mutation Arg 506->Gln du gène du facteur V. Gastroenterol Clin Biol. 1995 Aug-Sep;19(8-9):729-31.

88. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, Gaub MP, Goetz J, Baumann R, Uring-Lambert B, Levy S, Dufour P, Hauptmann G, Oudet P. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. Gastroenterology. 1999 Jan;116(1):144-8.

89. Audemar F, Denis B, Blaison G, Mazurier I, Peter A, Serbout R. Thrombose de la branche gauche de la veine porte associée à une hyperhomocystéinémie. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Dec;23(12):1388-91.

90. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, Dandrea G, Ames PR, Marmo R, Mosca S, Balzano A. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. Am J Gastroenterol. 2001 Jan;96(1):146-9.

91. Walker AP. Portal vein thrombosis: what is the role of genetics? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;17(7):705-7.

92. El-Karaksy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, Mohsen NA, Kotb M, El-Raziky M, El-Sonoon MA, A-Kader H. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. Ann Hematol. 2004 Nov;83(11):712-5.

93. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, Nowak-Göttl U. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. Br J Haematol. 2000 Nov;111(2):534-9.

94. Dutta AK, Chacko A, George B, Joseph JA, Nair SC, Mathews V. Risk factors of thrombosis in abdominal veins. World J Gastroenterol. 2008 Jul 8;14(28):4518-22.

95. Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. Hepatology 2001;34:666-670.

96. Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, Karayalcin S, Ozden A, Bozkaya H, Yurdaydin C, Uzunalimoglu O. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Mar;17(3):339-43.

97. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. Am J Hematol. 2002 Oct;71(2):89-93.

98. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, Guilmin F, Kiladjian JJ, Plessier A, Denninger MH, Casadevall N, Valla D, Brière JB. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with. splanchnic vein thrombosis.Br J Haematol 2005;129:553-560.

99. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2007 Jan;5(1):55-61.

100. Teofili L, De Stefano V, Leone G, et al. Hematological causes of venous thrombosis in young people: high incidence of myeloproliferative disorders as underlying disease in patients with splanchnic vein thrombosis. Thromb Haemost. 1992;67:297-301.

101. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. Hepatology. 2006;44: 1528-1534.

102. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Chiusolo P, Sica S, Leone G. High prevalence of the JAK2 V617F mutation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. Hepatology. 2007 Mar;45(3):831-214.

103. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, 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;111: 4022-4029.

104. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, Sica S, Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. J Thromb Haemost. 2007. Apr;5(4):708-14.

105. Tondeur S, Boutruche S, Biron-Andréani C, Schved JF. Prevalence of the JAK2 V617F mutation associated with splanchnic vein thrombosis. A 10-year retrospective study. Thromb Haemost. 2009 Apr;101(4):787-9.

106. Hirohata Y, Murata A, Abe S, Otsuki M. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. J Gastroenterol 2001 ; 36(8) : 574-8.

107. Condat B, Valla D. Conduite à tenir devant une thrombose de la veine porte. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Nov;23(11):1210-4.

108. Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Acta Haematol 1999 ; 101(3) : 149-52.

109. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, Dundar S, Uzunalimoglu B, Kayhan B, Telatar H, Gurakar A, Van Thiel DH. Cavernous transformation of the portal vein: a common manifestation of Behçet's disease. Am J Gastroenterol. 1995 Sep;90(9):1476-9.

110. Goodrich MA, James EM, Baldus WP, Lomboy CT, Harms RW. Portal vein thrombosis associated with pregnancy. A case report. J Reprod Med. 1993 Dec;38(12):969-72.

111. Morita H, Nishiwaki H, Nagayama Y, Yoshimura A. Portal vein thrombosis in adult-onset Still's disease: a case report and literature review. Rheumatol Int. 2009 Oct;29(12):1515-8.

112. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. Postgrad Med J. 2006 Oct;82(972):642-8.

113. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, Battaglioli T, Dell'Era A, Mannucci PM. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. J Hepatol. 2009 May;50(5):916-22.

114. Ramanampamonjy RM, Ramarozatovo LS, Bonnet F, Lacoste D, Rambeloarisoa J, Bernard N, Beylot J, Morlat P.Thrombose portale chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine : à propos de quatre observations. Rev Med Interne. 2005 Jul;26(7):545-8.

115. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal ormesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology 2000;32:466-470.

116. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D ;. European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. Hepatology. 2010 Jan;51(1):210-8.

117. Khuroo MS, Yattoo GN, Zargar SA, Javid G, Dar MY, Khan BA, et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction. Hepatology 1993;17:807-813.

118. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults : risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology 2001 ; 120(2) : 490-7.

119. Bradbury MS, Kavanagh PV, Bechtold RE, et al: Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. Radiographics 2002 May-Jun; 22(3): 527-41.

120. Parvey HR, Raval B, Sandler CM. Portal vein thrombosis: imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 1994 Jan;162(1):77-81.

121. Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C, Engelholm L, Struyven J. Sonographic features of portal vein thrombosis. AJR Am J Roentgenol 1985; 144:749-752.

122. Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttil RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. AJR Am J Roentgenol 1991;157:293-296.

123. Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y, Blumgart LH. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. Radiology. 1996 Oct;201(1):149-54.

124. Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. Acta Radiol. Jul 2005;46(4):336-43.

125. Wiersema MJ, Chak A, Kopecky KK, Wiersema LM. Duplex Doppler endosonography in the diagnosis of splenic vein, portal vein, and portosystemic shunt thrombosis. Gastrointest Endosc. 1995 Jul;42(1):19-26.

126. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. AJR Am J Roentgenol 2006;186:763-773.

127. Mathieu D, Vasile N, Grenier P. Portal thrombosis: dynamic CT features and course. Radiology 1985;154:737-741.

128. Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M, Conrad R, Gieseke J, et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. Radiology 2000;216:86-92.

129. Haddad MC, Clark DC, Sharif HS, al Shahed M, Aideyan O, Sammak BM. MR, CT, and ultrasonography of splanchnic venous thrombosis. Gastrointest Radiol. 1992 Winter;17(1):34-40.

130. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, Marchal F, Ayav A, Bresler L, Boissel P. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. J Vasc Surg. 2001 Oct;34(4):673-9.

131. Eugène C, Valla D, Wesenfelder L, Fingerhut A, Bergue A, Merrer J, Felsenheld C, Moundji A, Etienne JC. Small intestinal stricture complicating superior mesenteric vein thrombosis. A study of three cases. Gut. 1995 Aug;37(2):292-5.

132. Turnes, J, Garcia-Pagan, JC, Gonzalez, M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1412.

133. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb;8(2):200-5.

134. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922-938.

135. Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan;5(1):80-6.

136. Spaander, MC, Murad, SD, van Buuren, HR, et al. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. Gastrointest Endosc 2008; 67:821.

137. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP,Chamuleau RA, van Hattum J, Vleggaar FP, Hansen BE, Rosendaal FR, van Hoek B.Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. Gut.2001 Nov;49(5):720-4.

138. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2005 Jul;43(1):167-76.

139. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al .Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophagealvarices in children with extrahepatic portal venous obstruction. Hepatology 2002;36:666-67.

140. Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. J Am Coll Surg 2002;194:717-728; discussion 728-730.

141. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:767-775.

142. Spaander MC, van Buuren HR, Hansen BE, Janssen HL. Ascites in patients with noncirrhotic nonmalignant extrahepatic portal vein thrombosis. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(4):529-34.

143. Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy.Hepatology 2006;43:707-714.

144. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, Chawla YK. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. Am J Gastroenterol. 2001 Dec;96(12):3395-9.

145. Chaudhary A, Dhar P, Sarin SK, Sachdev A, Agarwal AK, Vij JC, Broor SL. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management. Br J Surg. 1998 Mar;85(3):326-9.

146. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, Moreau R, Valla D. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. Hepatology. 2003 Jun;37(6):1302-8.

147. Dumortier J, Vaillant E, Boillot O, Poncet G, Henry L, Scoazec JY, Partensky C, Valette PJ, Paliard P, Ponchon T. Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma. Endoscopy. 2003 May;35(5):446-50.

148. Llop E, de Juan C, Seijo S, García-Criado A, Abraldes JG, Bosch J,García-Pagán JC. Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. Gut. 2011 Jun;60(6):853-60.

149. Dilawari JB, Chawla YK. Pseudosclerosing cholangitis in extrahepatic portal venous obstruction. Gut. 1992 Feb;33(2):272-6.

150. Bayraktar Y, Balkanci F, Kayhan B, Ozenç A, Arslan S, Telatar H. Bile duct varices or "pseudo-cholangiocarcinoma sign" in portal hypertension due to cavernous transformation of the portal vein. Am J Gastroenterol. 1992 Dec;87(12):1801-6.

151. Agarwal AK, Sharma D, Singh S, Agarwal S, Girish SP. Portal biliopathy: astudy of 39 surgically treated patients. HPB (Oxford). 2011 Jan;13(1):33-9. .

152. Bellomo-Brandão MA, Morcillo AM, Hessel G, Cardoso SR, Servidoni Mde F, da-Costa-Pinto EA. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. Arq Gastroenterol. 2003 Oct-Dec;40(4):247-50.

153. Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Leowska E, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. Hepatogastroenterology 2003;50:2098-2100.

154. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2005 May;16(5):651-61.

155. Grisham A, Lohr J, Guenther JM, Engel AM. Deciphering mesenteric venous thrombosis: imaging and treatment. Vasc Endovascular Surg. 2005 Nov-Dec;39(6):473-9.

156. Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. Blood. 2008;112:4818-4823.

157. Spahr L, Boehlen F, de Moerloose P, Hadengue A. Anticoagulants in portal vein thrombosis: don't be so shy! Blood. 2009 May 14;113(20):5031-2.

158. Dentali F, Ageno W, Witt D, Malato A, Clark N, Garcia D, McCool K, Siragusa S, Dyke S, Crowther M; WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort . study. Thromb Haemost. 2009 Sep;102(3):501-4.

159. Superina R, Bambini DA, Lokar J, Rigsby C, Whitington PF. Correction of extrahepatic portal vein thrombosis by the mesenteric to left portal vein bypass. Ann Surg 2006;243:515-521.

160. Abraham MN, Mathiason MA, Kallies KJ, Cogbill TH, Shapiro SB. Portomesenteric venous thrombosis: a community hospital experience with 103 consecutive patients.Am J Surg. 2011 Dec;202(6):759-63.

161. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. BMC Gastroenterol. 2007 Aug 15;7:34.

162. Zhang J, Duan ZQ, Song QB, Luo YW, Xin SJ, Zhang Q. Acute mesenteric venous thrombosis : a better outcome achieved through improved imaging techniques and a changed policy of clinical management. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004 ; 28 : 329-34. .

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE **16**

INTRODUCTION **19**

I. REVUE DE LA LITTERATURE **20**

A. RAPPEL HISTORIQUE *21*

B. INCIDENCE, PREVALENCE *21*

C. RAPPEL ANATOMIQUE *22*

D. CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES *25*

1. Localisation et extension de la thrombose 25
2. Histoire Naturelle de la thrombose 27

E. ETIOLOGIES *30*

1. Généralités sur la thrombose 30
2. Applications aux TPM 32
3. Causes Locales 35
   a) Lésions inflammatoires locales 35
      i. Omphalite néonatale 35
      ii. Thrombophlébite Septique de la Veine Porte : Pyléphlébite 36
      iii. Lymphadénite tuberculeuse 38
      iv. Infection à CMV 38
      v. Maladies inflammatoires intestinales 39
   b) Atteinte du système Porte 40
      vi. Splénectomie 40
      vii. Chirurgie sus méso colique : gastrectomie, colectomie, cholécystectomie 41
      viii. Traumatisme abdominal, accident de décompression 41
      ix. Shunt porto-cave chirurgical, TIPS, transplantation hépatique 41
      x. Cathétérisme de la veine ombilicale 42
      xi. Anomalie anatomique congénitale du système porte 42
   c) Cancer des organes digestifs en particulier carcinome hépato cellulaire, et adénocarcinome du pancréas ; métastases hépatiques. 42
   d) Cirrhose 43
4. Causes Générales 46
   a) Troubles héréditaires prothrombotiques 46

i. Troubles héréditaires prothrombotiques rares, associés à un risque élevé de thrombose : 46
⇒ Déficit en antithrombine 46
⇒ Déficit en protéine C 47
⇒ Déficit en protéine S 48
⇒ Déficits en inhibiteurs de la coagulation : points communs sur les conséquences cliniques, la stratégie diagnostique, la prise en charge thérapeutique. 49
⇒ Points particuliers aux TPM concernant les déficits en inhibiteurs de la coagulation.. 49
⇒ Afibrinogénémie 51
ii. Troubles héréditaires prothrombotiques communs, associés à un risque faible de thrombose 51
⇒ Mutation du Facteur V Leiden 51
⇒ Mutation de la prothrombine G20210 52
⇒ Polymorphisme C677T Methyl tetrahydrofolate reductase (responsable d'hyperhomocystéinémie) 52
⇒ Discussion sur ces polymorphismes génétiques 53
⇒ Autres facteurs 54
b) Troubles acquis 54
i. Troubles acquis rares, associés avec un risque élevé de thrombose 54
⇒ Syndromes myéloprolifératifs 54
⇒ Syndrome des anticorps antiphospholipides 57
⇒ Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne 58
⇒ Maladie de Behcet 59
ii. Fréquentes situations 59
⇒ Contraception oestro-progestative, traitement hormonal substitutif 59
⇒ Grossesse et post partum 59
⇒ Syndromes inflammatoires 60
⇒ Cancers 60
⇒ Hyperhomocystéinémie 61
⇒ Elévation du facteur VIII 61
⇒ Tabac 62
⇒ SIDA 62
5. Résumé des étiologies et de leur prévalence 62
6. Proposition d'un bilan étiologique 63
a) Interrogatoire 63

b) Examen clinique....64
c) Imagerie. Examens complémentaires....64
d) Bilan sanguin standard....64
e) Bilan sanguin complémentaire....64
F. DIAGNOSTIC....66
1. Manifestations cliniques....66
a) Thrombose aigüe....67
b) Thrombose chronique....69
2. Bilan biologique....70
3. Examens complémentaires....70
c) Examens radiologiques standard....71
d) Angiographie....72
e) Echographie Abdominale....72
f) Scanner abdominal....74
g) Angio IRM....75
h) Autres examens....75
i) Stratégie diagnostique....76
4. Diagnostic différentiel....77
G. COMPLICATIONS....78
1. Les complications liées à l'ischémie mésentérique....79
a) L'infarctus mésentérique....79
b) Sténose de l'intestin grêle....80
2. Les récurrences thrombotiques....80
3. L'Hypertension Portale....81
a) Varices oeso-gastriques, gastropathie d'hypertension portale....81
b) Hématémèses....82
c) Traitement de l'hypertension portale....83
i. Prophylaxie primaire....83
ii. Prophylaxie secondaire....84
iii. Saignement actif....84
iv. Shunt porto-systémique, splénectomie....85
d) Varices ectopiques....85
e) Hypersplénisme....85
f) Ascite....86
g) Encéphalopathie hépatique....86

h) Syndrome Hépato Pulmonaire 87
4. Conséquences du développement du cavernome : Biliopathie portale 87
a) Description 87
b) Expression clinique et biologique 88
c) Imagerie 89
d) Traitement....89
5. Autres complications 90
a) Retard de croissance....90
b) Anomalies de l'hémostase 90
H. TRAITEMENT 91
1. Objectifs 91
2. Traitement de la thrombose 91
a) Thrombose aigüe 91
b) Thrombose chronique....94
3. Traitement étiologique 95
4. Traitement des complications....96
I. EVOLUTION 96
J. PRONOSTIC 96
K. FORMES CLINIQUES....98
1. Pyléphlébite 98
2. Forme pédiatrique....99
3. Grossesse 100
4. Cirrhose....101
II. ETUDE RETROSPECTIVE 104
A. PATIENTS ET METHODES 105
1. Critères d'inclusion 105
2. Sélection des patients....105
3. Données recueillies....106
4. Analyse des données 109
B. RESULTATS 109
1. Démographie....109
a) Démographie des différents groupes 109
b) Démographie selon la présence d'une atteinte mésentérique, selon la présence d'un cavernome lors du bilan initial....110

c) Répartition par âge 111
2. Bilan étiologique 111
a) Bilan de thrombophilie 111
b) Bilan facteurs généraux et locaux 114
c) Prévalence au sein de l'effectif des facteurs de risque de thrombose, des facteurs locaux et des facteurs déclenchants 115
d) Présence de facteurs de thrombophilie, de facteurs locaux, de facteurs déclenchants 116
e) Nombre de facteurs de risque de thrombose 117
f) Cancers : détail des étiologies 118
g) Etude du bilan des patients atteints de syndrome myéloprolifératif 118
3. Diagnostic 119
a) Présentation clinique 119
i. Circonstances principales de découverte 119
ii. Prévalence des signes cliniques 121
iii. Signes présents à l'examen clinique 122
iv. Délai diagnostique 123
b) Examens biologiques 123
c) Examens d'imagerie 125
i. Examen permettant le diagnostic 125
ii. Autres éléments du bilan radiologique 126
4. Suivi des patients 127
5. Complications initiales 127
a) Principales complications 127
b) Bilan initial de l'hypertension portale 128
6. Prise en charge initiale 129
a) Anticoagulants à la phase aigüe 129
b) Anticoagulants au long cours et autres traitements à la prise en charge 130
c) Durée du traitement anticoagulant au long cours. 131
d) Poursuite du traitement anticoagulant 131
e) Début d'un traitement anticoagulant au long cours à distance de la thrombose 132
f) Reprise du traitement anticoagulant au long cours 132
g) Poursuite des anticoagulants à la fin du suivi 133
h) Comparaison du traitement anticoagulant dans les différents groupes et sous-groupes 133
i) Traitement anticoagulant au cours du suivi 134
7. Suivi de la thrombose par l'imagerie 135

a) Suivi par imagerie 135
b) Développement d'un cavernome 135
c) Reperméabilisation de la thrombose 135
8. Complications survenues au cours du suivi 138
a) Décès survenus au cours du suivi 138
b) Complications thrombotiques au cours du suivi 141
i. Caractéristiques des récurrences thrombotiques 141
ii. Survie sans thrombose 143
iii. Facteurs influençant la survenue des récurrences thrombotiques 143
iv. Facteurs influençant le nombre de récurrences thrombotiques 148
c) Complications hémorragiques au cours du suivi 148
i. Caractéristiques des épisodes hémorragiques au cours du suivi 148
ii. Prévention secondaire des épisodes hémorragiques 150
iii. Survie sans récurrence hémorragique 150
iv. Facteurs influençant la survenue d'épisodes hémorragiques 151
v. Facteurs influençant le nombre d'épisodes hémorragiques 154
d) Hypertension portale 155
e) Autres complications au cours du suivi 157
III. DISCUSSION 158
A. SELECTION DES PATIENTS, ANALYSE DES DOSSIERS 159
B. DEMOGRAPHIE 159
C. ETIOLOGIES 161
1. Facteurs de thrombophilie 161
a) Facteurs héréditaires 161
b) Facteurs acquis 162
c) Syndromes myéloprolifératifs 163
2. Facteurs généraux de thrombose 165
3. Facteurs locaux 166
4. Caractère multifactoriel de la thrombose 170
5. Bilan étiologique 171
D. DIAGNOSTIC 171
1. Présentation clinique 171
a) Circonstances de découverte 171
b) Prévalence des signes cliniques 173

c) Signes présents à l'examen clinique 174
2. Examens biologiques 174
3. Examens d'imagerie 176
a) Bilan diagnostique 176
b) Autres éléments du bilan radiologique : 177
E. SUIVI DES PATIENTS 178
F. COMPLICATIONS INITIALES 178
G. TRAITEMENT ANTICOAGULANT 180
H. SUIVI DE LA THROMBOSE PAR L'IMAGERIE 183
1. Suivi de la thrombose 183
2. Constitution d'un cavernome 183
3. Reperméabilisation 184
I. COMPLICATIONS SURVENUES AU COURS DU SUIVI 186
1. Décès 186
2. Récurrences thrombotiques 187
3. Episodes hémorragiques 190
4. Hypertension Portale 193
5. Autres complications 194
J. DISCUSSION SUR L'USAGE DES ANTICOAGULANTS 196
1. TPM aigüe 196
2. TPM chronique 196
3. TPM et cirrhose 197
K. PRISE EN CHARGE DES TPM 197
1. Prise en charge globale des TPM 197
2. Prise en charge thérapeutique 198
CONCLUSION 200
BIBLIOGRAPHIE 203
TABLE DES FIGURES 220
ANNEXES 221
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS UTILISEES 227

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du Système Porte (21) 23

Figure 2 : Mécanisme proposé pour la réduction des concentrations en protéine pro- et anti-coagulantes chez les patients atteints de thrombose porte (Fischer et al (79)) 50

Figure 3 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic des SMP (Kiladjian et al (99)) 57

Figure 4 : Répartition par âge des patients.....111

Figure 5 : Nombre de FDR généraux de thrombose par patient dans le groupe 1 117

Figure 6 : Délai diagnostique, dans le Gr 1 (34 patients).....123

Figure 7 : Examen complémentaire permettant le diagnostic, Gr 1.....126

Figure 8 : Durée du traitement anticoagulant initial, patients du groupe 1 suivi (42 patients).....131

Figure 9 : Survie sans reperméabilisation (effectif global).....135

Figure 10 : Facteurs influençant le pronostic de reperméabilisation de la thrombose 137

Figure 11 : Survie des patients 141

Figure 12 : Survie sans thrombose pour l'ensemble de l'effectif 143

Figure 13 : Survie sans thrombose, selon le groupe étiologique.....145

Figure 14 : Survie sans thrombose chez les patients sans cancer ni cirrhose, selon le traitement AC initial 146

Figure 15 : Survie sans thrombose chez les patients sans cancer ni cirrhose en fonction de l'existence d'un facteur de thrombophilie.....147

Figure 16 : Survie sans récurrence hémorragique, pour l'ensemble de l'effectif 151

Figure 17 :Survie sans hémorragie pour l'ensemble de l'effectif selon le groupe étiologique 152

Figure 18 : Survie sans récurrence hémorragique chez les patients sans cancer ni cirrhose, en fonction du traitement anticoagulant initial 153

Figure 19 : Survie sans récurrence hémorragique chez les patients sans cancer ni cirrhose, en fonction de la présence ou non d'une hématémèse lors du diagnostic initial.....154

Figure 20 : Prise en charge diagnostique d'une TPM 198

Figure 21 : Prise en charge thérapeutique des TPM 199

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour le recueil des données

NOM Prénom	Date de Naissance
Sexe M☐ F☐	Age lors du Dc de thrombose
Med Traitant	Contact
Autres médecins assurant le suivi :	Autres médecins assurant le suivi :

Date d hospit initiale et service : Remarques :

- **DIAGNOSTIC**

Date 1er symptôme	)	Date diagnostic (imagerie)		Délai diag-Sy	

- **ANAMNESE, mode de révélation principa l**

- **SIGNES CLINIQUES :**

Température		Tension		FC	
poids					

- **SIGNES BIOLOGIQUES généraux**

GB	Hb	Plaq	Hc	D dimères	INR	CRP
ALAT	ASAT	Bili	Gamma GT	P alc		

Autres : acidose métabolique, ponction d'ascite, perturbations hémostase

REMARQUES

- **IMAGERIE bilan initial et Confirmation diagnostique**

Echo doppler ☐ thrombose non retrouvée ☐ doute D ☐		Scanner ☐ thrombose non retrouvée ☐ doute D ☐		IRM ☐ thrombose non retrouvée ☐ doute D☐	Angiographie ☐
Laparoscopie ☐	Laparotomie ☐	Endoscopie digestive haute ☐	Autres ☐	ASP / Transit grele ☐	Echoendoscopie ☐

Date conf diag :	1er EXAMEN FAISANT LE DIAGNOSTIC	REMARQUES

EXTENSION initiale

Tronc Porte ☐	Branche gauche VP ☐	Branche droite VP ☐	Confluent spléno-mesa ☐	VMS ☐	VMI ☐	Veine splénique ☐	Veines sus hépatique ☐
Collatérales visibles ☐		Cavernome déjà identifié ☐				Doppler M inf fait ☐	Veines périphériques préciser (TMinf, EP…) ☐

Autres Conclusions radio

REMARQUES

- **ATCD ET CIRCONSTANCES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC**

- THROMBOSE

ATCD PERSO THROMBOSE ☐ ATCD FAMILIAL THROMBOSE connu ☐	AGE 1ere thrombose SI PRECISE	NB SI PRECISE	M INF ☐	EP ☐	ATYPIQUE (mb sup, cérébrale,…) ☐	PRECISER

- Autres facteurs favorisant : (FDR thrombose connu, cause locale cirrhose cancer chir)
- Facteur déclenchant : ☐

REMARQUE S :

- **BILAN ETIOLOGIQUE PRATIQUE**

Recherche cause locale	Imagerie ☐	Coloscopie ☐ Gastroscopie ☐	Biopsie hépatique ☐	Marqueurs T ☐	Hemoc + ☐ Germe

PC ☐ + ☐	PS ☐ +☐	AT ☐ +☐	Si + Enquête familiale ? ☐	Si + Respect arrêt AVK 15j, 3 mois de la thrombose ? ☐	Si + 2 dosages ? ☐
F V ☐ + ☐	RPCA ☐ + ☐	Facteur II ☐ + ☐		Facteur VIII ☐ + ☐	
Homocystéinémie ☐ + ☐	Folates ☐ +☐	B12 ☐ + ☐	MTHFR ☐ + ☐		
Ac C lupique ☐ + ☐	Anticardiolipide ☐ + ☐	Anti beta2GP1 ☐ + ☐		Si + 2 dosages à 3 mois ☐	
Cytométrie de flux ☐ + ☐	Ham Dacie, sucrose ☐ + ☐		AAN ☐ + ☐	Anticorps anti endomysium antigliadine antitansglutaminase ☐ + ☐	Autres auto anticorps ☐
JAK 2 ☐ + ☐	BOM ☐ + ☐	Culture érythroblastes ☐ + ☐			EPP ☐
CMV ☐+ ☐	HIV ☐ + ☐	IDR ☐ + ☐			

ETIOLOGIES RETENUES :

Remarques :

- **TRAITEMENT initial**
- THROMBOSE

ANTICOAGULATION PHASE AIGUE ☐	Immédiate ☐ Sinon date	Héparine SE ☐	Héparine SC ☐	HBPM ☐	Autre	Durée J	
ANTICOAGULATION SUITE ☐	Date, délai/dc	AVK ☐	INR cible	HBPM ☐	Héparine ☐	Durée envisagée Mois	Durée finalement observée
Autres périodes de ttt Indication	Date, délai/dc	AVK ☐	INR cible	HBPM ☐	Héparine ☐	Durée envisagée Mois	Durée finalement observée

Remarques, autres (thrombolyse, atbt, ttt etio) :

- **SUIVI** : tableau de suivi
- **DECES**

Date, délai	Cause :

- **SUIVI**

Date perdu de vue :	Fin du suivi	Durée suivi :

Remarques :

Annexe 2 : Questionnaire adressé aux médecins assurant le suivi

QUESTIONNAIRE Thromboses porte et mésentérique

PATIENT : ***né le***

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le patient prenait il des anticoagulants à la fin du suivi au CHU DIJON ? OUI NON

DATE FIN DE SUIVI AU CHU DIJON :

SUIVI (**a compléter** , en ne considérant que les évènements survenus âpres la date de fin de suivi au chu indiquée ci dessus)

- DATE DE VOTRE DERNIERE CONSULTATION :
- ANTICOAGULANTS (AVK ou HBPM ou héparine long cours)

Le patient prend il actuellement des AC ? OUI NON

Si le patient a été traité pendant une ou plusieurs périodes par AC compléter le tableau suivant :

Raison du début du traitement AC	Date de début traitement AC	Date de fin traitement AC	Raison de l arrêt des AC	Type d'AC (AVK, HBPM)

Si les AC ont été arrêtés le patient prend il des antiagrégants ? depuis quand ? pour quel motif ?

OUI (préciser) NON

- COMPLICATIONS
  - Le patient a-t-il présenté des complications thrombotiques ? Si oui préciser le type de complication, la date, et si l'épisode est survenu sous anticoagulants.

OUI (préciser) NON

- Le patient a-t-il présenté des complications hémorragiques ? (hématémèse , hémorragie cérébrale, hématome de paroi,…) Si oui préciser le type, la date, si l'épisode est survenu sous anticoagulants, la nécessité d'une transfusion .

OUI (préciser) NON

- Le patient a-t-il présenté d'autres complications de la thrombose de la veine porte ou mésentérique, à savoir infarctus mésentérique, perturbations du bilan hépatique, conséquences sur les voies biliaires, ascite, encéphalopathie hépatique ?

OUI (préciser) NON

- EVALUATION DE LA MALADIE
  - Le patient a-t-il bénéficié ces dernières années d'une imagerie abdominale permettant de réévaluer la thrombose/ le cavernome ? Préciser la date et résultat.

OUI (préciser) NON

- Le patient a-t-il bénéficié ces dernières années d'une endoscopie digestive haute dans le but de rechercher des signes d'hypertension portale ? Préciser la date et le résultat.

OUI (préciser) NON

- Le patient a-t-il ou a-t-il eu un traitement préventif concernant l'hypertension portale : éradication de varices ? traitement par propanolol ?

OUI (préciser) NON

- ETIOLOGIE

D'autres facteurs ayant pu favoriser la thrombose ont-ils été mis en évidence : facteurs de thrombophilie, pathologie locale, cancer, hémopathie, cirrhose ?

OUI (préciser) NON

- COMMENTAIRES LIBRES

En vous remerciant d'avance pour vos réponses. Cordialement. David ROMAN

Annexe 3 : Bilan étiologique des facteurs de thrombophilie dans les 3 groupes

		Groupe 1 (45p)				Groupe 2 (28p)				Groupe 3 (8p)			
		bilan réalisé	%	bilan contributif	%	bilan réalisé	%	bilan contributif	%	bilan réalisé	%	bilan contributif	%
Facteurs de thrombophilie héréditaires	Anti thrombine	35	(78%)	0	(0%)	2	(7%)	0	(0%)	5	(63%)	0	(0%)
	Protéine C	35	(78%)	0	(0%)	2	(7%)	0	(0%)	5	(63%)	1	(20%)
	Protéine S	35	(78%)	3	(9%)	2	(7%)	0	(0%)	5	(63%)	0	(0%)
	facteur II	24	(53%)	3	(13%)	1	(4%)	0	(0%)	2	(25%)	0	(0%)
	facteur V	28	(62%)	2	(7%)	1	(4%)	0	(0%)	3	(38%)	0	(0%)
	RPCA	21	(47%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(25%)	0	(0%)
	f V et RPCA	16	(36%)	1	(6%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	f V ou RPCA	33	(73%)	2	(6%)	1	(4%)	0	(0%)	4	(50%)	0	(0%)
	MTHFR	4	(9%)	1	(25%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
Facteurs de thrombophilie acquis	ACL	35	(78%)	1	(3%)	4	(14%)	0	(0%)	4	(50%)	1	(25%)
	Ac anti β2GPI	17	(38%)	0	(0%)	2	(7%)	0	(0%)	2	(25%)	1	(50%)
	Ac lupique	3	(7%)	0	(0%)	1	(4%)	1	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	AAN	32	(71%)	7	(22%)	4	(14%)	1	(0%)	5	(63%)	2	(40%)
	homocystéine	29	(64%)	6	(21%)	3	(11%)	1	(0%)	3	(38%)	0	(0%)
	MTHFR	4	(9%)	1	(25%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	facteur VIII	15	(33%)	9	(60%)	1	(4%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	JAK 2	27	(60%)	7	(26%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	BOM	21	(47%)	10	(48%)	1	(4%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	EEC	14	(31%)	4	(29%)	1	(4%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	SMP (JAK ou BOM ou EEC)	35	(78%)	11	(31%)	2	(7%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	JAK et BOM	13	(29%)	7	(54%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(13%)	0	(0%)
	JAK sans BOM	14	(31%)	1	(7%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	BOM sans JAK	8	(18%)	3	(38%)	1	(4%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	SMP complet	17	(38%)	11	(65%)	1	(4%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	myélogramme	24	(53%)	6	(25%)	2	(7%)	0	(0%)	2	(25%)	0	(0%)
	cytométrie de flux	13	(29%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	Ham Dacie	3	(7%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	HPN	15	(33%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)

Annexe 4 : Détail des patients atteints de SMP

SMP	délai diagnostic	circonstances de découverte	1er examen diagnostic	PBO	JAK	EEC	myélogramme
Thrombocytémie essentielle	lors de la thrombose	bilan systématique, thrombocytose	PBO	diagnostic	fait a posteriori 6 ans plus tard	lors de la thrombose, positive	fait lors de la thrombose, négatif
SMP latent	lors de la thrombose, 20M de latence	bilan systématique	PBO	diagnostic	NON	NON	NON
LMC	18 M de latence	bilan systématique, splénomégalie	PBO	1 première PBO normale à 12M, la deuxième positive à 18M	NON	negative 12 M après la thrombose	NON
LMC	15M de latence	surveillance dysglobulinémie monoclonale	myélo	15M en complément du myélogramme	à 3M de la thrombose, négatif	NON	15M, diagnostic
Thrombocytémie essentielle	connu 24M avant la thrombose	thrombocytose lors d'un examen de surveillance de ttt HBPM	PBO	diagnostic	36M, positif	NON	NON
SMP latent	lors de la thrombose, 120 M de latence	bilan systématique	myélo	NON	NON	lors de la thrombose, négative	lors de la thrombose, diagnostic
Thrombocytémie essentielle	72M	bilan systématique	PBO	72M diagnostic	a posteriori du diagnostic, non précisé, positif	fait a posteriori, négatif	NA
Thrombocytémie essentielle	lors de la thrombose	thrombocytose	JAK	lors de la thrombose, positive	lors de la thrombose, positive (diagnostic)	NON	NON
Vaquez	lors de la thrombose	bilan systématique	myélo	lors de la thrombose, positive, confirmation diagnostique	a posteriori du diagnostic, non précisé, positif	lors de la thrombose, positive	lors de la thrombose, diagnostic
LMC	72M de latence	bilan systématique	PBO	72 M evoquant SMP	positif 1 an apres le diagnostic de SMP	negative	lors du diagnostic de SMP
SMP latent	lors de la thrombose, 24 M de latence	bilan systématique	JAK	NON	lors de la thrombose, diagnostic	NON	lors de la thrombose, normal

Annexe 5 : Examens complémentaires réalisés dans les différents groupes

	Gr 1 51p				Gr 2 28 p				Gr 3 9p				Total 88p			
	réalisés		positifs		réalisés		positifs		réalisés		positifs		réalisés		positifs	
scanner	41	(80%)	38	(93%)	17	(61%)	13	(76%)	3	(33%)	3	(100%)	61	(69%)	54	(89%)
échographie doppler	37	(73%)	27	(73%)	23	(82%)	21	(91%)	8	(89%)	8	(100%)	68	(77%)	56	(82%)
IRM	18	(35%)	17	(94%)	4	(14%)	4	(100%)	5	(56%)	5	(100%)	27	(31%)	26	(96%)
angiographie	2	(4%)	2	(100%)	0	(0%)	0	(0%)	2	(22%)	2	(100%)	4	(5%)	4	(100%)
échoendoscopie	9	(18%)	6	(67%)	3	(11%)	1	(33%)	0	(0%)	0	(0%)	12	(14%)	7	(58%)
doppler des membres inférieurs	6	(12%)	0		4	(14%)	1		1	(11%)	1		11	(13%)	2	

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AC : AntiCoagulants

AT : AntiThrombine

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CPRE : Cholangio Pancréatographie Rétrograde par voie Endoscopique

FDR : Facteur De Risque

HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

HTP : HyperTension Portale

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

PC : Protéine C

PS : Protéine S

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

SMP : Syndrome MyéloProliférratif

TAC : Traitement AntiCoagulant

TIPS : Shunt intra-hépatique par voie transjugulaire

TPM : Thrombose Porte ou Mésentérique

TVM : Thrombose de la Veine Mésentérique

TVPo : Thrombose de la Veine Porte

VMI : Veine Mésentérique Inférieure

VMS : Veine Mésentérique Supérieure

VO : Varices Oesophagiennes

VP : Veine Porte

VU

NANCY, le **18 janvier 2012**

Le Président de Thèse

Professeur P. KAMINSKY

NANCY, le **18 janvier 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N° 3877

NANCY, le 20 janvier 2012

L'ADMINISTRATEUR PROVISOIRE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 88 patients présentant une thrombose porte ou mésentérique (TPM) dont 28 atteints de cancer, 9 atteints de cirrhose, et 51 sans cause évidente de thrombose qui ont retenu notre attention.

Parmi ces patients les syndromes myéloprolifératifs (SMP) constituaient l'étiologie principale, concernant 11 patients (22%). Un facteur de thrombophilie était présent dans un tiers des cas, un facteur local dans plus de la moitié des cas. Prés d'un tiers des patients présentaient l'association d'un facteur local et d'un facteur général. Il apparait donc primordial de réaliser un bilan étiologique exhaustif. La recherche d'un SMP par la recherche de la mutation JAK 2 est indispensable.

Un traitement anticoagulant a été prescrit à presque tous les patients atteints de thrombose aigüe, à un tiers des patients avec une thrombose chronique. Nous avons constaté une incidence faible des récurrences thrombotiques, toutes survenues en l'absence de traitement anticoagulant. L'incidence des hémorragies était faible et on constatait autant d'épisodes hémorragiques avec ou sans anticoagulants. Une reperméabilisation était obtenue chez 19% des patients, tous ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant. Un traitement anticoagulant doit être proposé en cas de TPM aigüe sur une durée minimale de 6 mois dans l'objectif d'une reperméabilisation de la thrombose. Au-delà, ou dans le cas des thromboses chroniques, un traitement anticoagulant à vie doit être prescrit en cas de thrombophilie, d'antécédents de thrombose, ou d'extension à la veine mésentérique supérieure, en l'absence de contre-indications majeures.

TITRE EN ANGLAIS

Portal Vein and Superior Mesenteric Vein thrombosis.
Retrospective study of 88 patients

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : thrombose de la veine porte, thrombose veineuse mésentérique, diagnostic, étiologies, traitement, complications, anticoagulants, syndrome myéloprolifératif

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex