

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Thrombose portale étendue chez un patient sous anti-vitamine K

V. LEDOUBLE (1), E. BECK (2), P. PETERS (3), A. LAMPROYE (4), E. LOUIS (5)

**RESUME :** Il existe une association bien connue entre les phénomènes thrombo-emboliques veineux et les néoplasies. La thrombose veineuse est la complication para-néoplasique la plus fréquente. Nous présentons dans cet article, un cas de rupture de varices oesophagiennes dans le cadre d'une thrombose portale para-néoplasique. Nous abordons les relations causales entre les thromboses veineuses et le cancer ainsi que les différents traitements et facteurs pronostiques.

**MOTS-CLÉS :** Rupture de varices oesophagiennes - Thrombose portale - Syndrome para-néoplasique

EXTENDED PORTAL VEIN THROMBOSIS IN PATIENT UNDER VITAMIN K ANTAGONISTS

**SUMMARY :** There is a long-recognized association between cancer and venous thromboembolism. Venous thrombosis is the most common paraneoplastic complication. We describe a case of rupture of esophageal varices in a patient with a paraneoplastic portal thrombosis. We highlight the links between venous thromboembolism and cancer and also discuss treatment and prognostic factors.

**KEYWORDS :** Rupture of esophageal varices - Portal vein thrombosis - Paraneoplastic syndrome

### INTRODUCTION

Les ruptures de varices oesophagiennes représentent une cause fréquente d'hémorragie digestive. Si l'étiologie la plus courante est une hypertension portale sur cirrhose, d'autres origines plus rares doivent parfois être envisagées. Nous décrivons ici un cas de thrombose portale dans un contexte para-néoplasique.

### DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE

Monsieur E.L., âgé de 71 ans, est adressé par son médecin traitant au service des urgences pour une hémorragie digestive haute. Dans ses antécédents, on note une fibrillation auriculaire consacrée qui justifie une anti-coagulation par Sintrom®. Le patient avoue une consommation de 3 à 4 verres de vin par jour depuis une vingtaine d'années.

A l'admission, la biologie réalisée met en évidence une anémie à 6 g/dl. L'INR est à 2,15. Les paramètres hémodynamiques sont stables.

Une gastroscopie découvre une rupture de varices oesophagiennes. Un traitement endoscopique et médicamenteux est instauré aux urgences.

Une échographie hépatique et un doppler mettent en évidence une thrombose extensive de la veine porte ainsi qu'une hétérogénéité du parenchyme hépatique qui sera précisée par CT-

scanner abdominal avec contraste. Ce dernier confirme le caractère étendu de la thrombose et la présence d'un cavernome péri-portale. Deux formations, d'allure tumorale, sont retrouvées au sein du parenchyme hépatique (segment V et VIII et segment VI) (figure 1).

Un complément de biologie s'intéresse aux marqueurs tumoraux : l'alpha-foetoprotéine reste dans les normes à 4,6 ng/ml; le CEA et le CA 19-9 sont majorés respectivement à 16 ng/ml et 383,6 U/ml.

Au vu de cette découverte, une biopsie hépatique et une colonoscopie sont réalisées.

La colonoscopie démontre une tumeur du rectum moyen haut d'une quinzaine de centimètres : des biopsies sont effectuées.

L'analyse anatomopathologique nous apprend qu'il s'agit vraisemblablement de deux lésions distinctes. En effet, la lésion rectale est un adénocarcinome bien différencié cytokératine 20 positif et cytokératine 7 négatif tandis que la lésion hépatique est un carcinome peu différencié cytokératine 20 légèrement positif, mais cytokératine 7 positif. De nouvelles analyses immunohistochimiques démontrent un profil en faveur d'une tumeur d'origine bilio-pancréatique pour la tumeur hépatique (CA 19-9 positive et cytokératine 19 légèrement positive). L'analyse finale conclut à un cholangiocarcinome intra-hépatique et un adénocarcinome rectal.

Sur le plan radiologique, aucune invasion, ni compression du système veineux portal par le cholangiocarcinome ne sont constatées. De plus, aucun argument iconographique, biologique ou histologique n'est en faveur d'une compo-

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Assistant, (4) Chef de Clinique, (5) Chef de Service, Département de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Laboratoire, Service d'Hématologie et d'Immunohématologie, CHU de Liège.

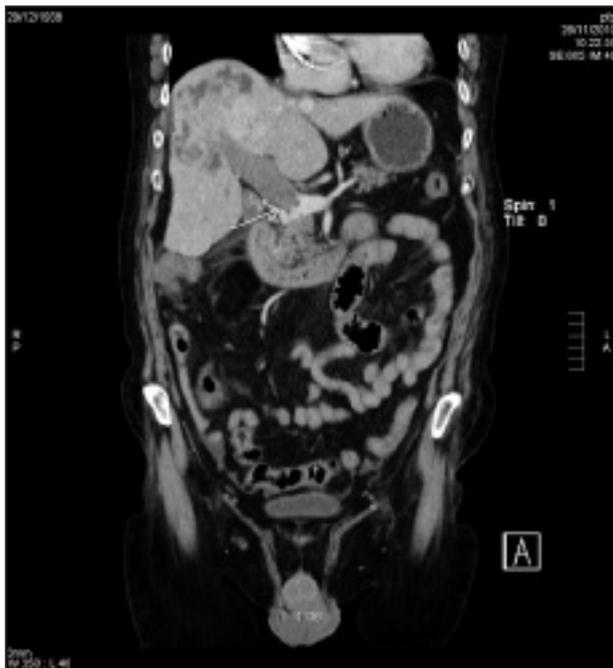


Figure 1. Scanner abdominal avec contraste. Thrombose étendue de la veine porte principale s'étendant aux branches gauche et droite ainsi qu'aux branches segmentaires de la branche droite. Volumineuse formation tumorale développée au niveau des segments V et VIII du foie d'environ 9,5 cm. Il existe une formation de même type développée au niveau du segment VI d'environ 3 cm.

sante cirrhotique à la thrombose portale. Nous concluons donc à une thrombose portale paranéoplasique.

**DISCUSSION**

Les varices oesophagiennes témoignent de l'hypertension portale. La cause la plus fréquente est la cirrhose, quelle qu'en soit l'origine. Les causes principales d'hypertension portale non cirrhotique sont détaillées dans le tableau I (1).

On y retrouve la thrombose portale dont nous allons parler plus en détail.

*ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DES THROMBOSES PORTALES*

Le risque de thrombose portale dans la population générale est estimé à 1% sur toute une vie (2). Les différents facteurs étiologiques sont repris au tableau II (3 et 4).

Parmi les causes les plus fréquentes, nous retenons les néoplasies intra-abdominales, la cirrhose, les inflammations focales, le syndrome myéloprolifératif ainsi que les différents types de thrombophilies génétiques.

Chez notre patient, soulignons que ce sont deux néoplasies d'origine différente qui ont été relevées.

Cette association entre néoplasies et phénomènes thrombo-emboliques veineux mérite un développement.

*Épidémiologie des phénomènes thrombo-emboliques veineux dans le cadre des cancers*

Le risque d'accident thrombo-embolique veineux est estimé à 0,1 % par an dans la population générale contre 4 à 20 % chez les patients cancéreux (5). Certains cancers sont particulièrement associés à ces événements thrombotiques : il s'agit du cancer du pancréas, de l'ovaire et du cerveau (6).

L'incidence de thrombose veineuse profonde chez les patients sans facteur de risque établi est augmentée de 30 % durant l'année précédant le diagnostic de cancer (7).

Le stade de la maladie est important, car plus la maladie est disséminée, plus le taux de thrombose veineuse profonde augmente (8).

Dans le cadre du cancer colo-rectal, une étude a montré que l'incidence d'événements thrombo-emboliques veineux est estimée à 5/100 patients/année pendant les 6 premiers mois qui suivent le diagnostic. La localisation recto-sigmoïdienne serait associée à une moins grande incidence.

TABLEAU I. PRINCIPALES CAUSES D'HYPERTENSION PORTALE NON CIRRHOTIQUE

Pré-hépatique	Intra-hépatique	Extra-hépatique
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Thrombose veineuse portale</li> <li>-Thrombose veineuse splénique</li> <li>-Transformation caverneuse de la veine porte</li> <li>- Fistule artérioveineuse splénique</li> </ul>	<p><u>Présinusoidale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schistosomiase</li> <li>- Hypertension portale idiopathique</li> <li>- Maladies myéloprolifératives</li> <li>- Hyperplasie focale nodulaire</li> <li>- Sarcoidose</li> <li>- Tuberculose</li> <li>- Amyloïdose</li> <li>- Fibrose hépatique congénitale</li> <li>- Cholangite sclérosante</li> </ul> <p><u>Postsinusoidale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie veino-occlusive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Budd- Chiari</li> <li>- Infiltration inflammatoire/ néoplasique des veines hépatiques</li> <li>- Occlusion de la veine cave inférieure</li> <li>- Maladie cardiaque (insuffisance ventriculaire droite, péricardite constrictive et insuffisance tricuspide)</li> </ul>

TABLEAU II. CAUSES LOCALES ET GÉNÉRALES DES THROMBOSES PORTALES

Causes locales	Causes générales
Néoplasie intra-abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>-hémoglobinurie paroxystique nocturne</li> <li>-syndrome myéloprolifératif</li> <li>-syndrome des anticorps anti-phospholipides</li> <li>-maladie de Behcet</li> <li>-RCUH, Crohn</li> <li>-maladie coeliaque</li> <li>-hyperhomocystéinémie</li> <li>-grossesse</li> <li>-contraceptifs oraux</li> <li>-cancers</li> <li>-déficit en anti-thrombine</li> <li>-déficit en protéine C</li> <li>-déficit en protéine S</li> <li>-mutation du facteur V de Leiden</li> <li>-mutation du facteur II</li> </ul>
Inflammation focale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diverticulite,</li> <li>- Appendicite,</li> <li>- Pancréatite,</li> <li>- Ulcère duodénal,</li> <li>- Cholécystite,</li> <li>- Lymphadénite tuberculeuse,</li> <li>- Crohn,</li> <li>- RCUH,</li> <li>- Hépatite à CMV, ...</li> </ul> Lésion d'une veine du système porte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Splénectomie,</li> <li>- Gastrectomie,</li> <li>- Colectomie,</li> <li>- Cholécystectomie,</li> <li>- Traumatisme abdominal,</li> <li>- Transplantation hépatique,</li> <li>- TIPS,...</li> </ul>	
Cirrhose	
Lésion vasculaire intra-hépatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sclérose hépato-portale,</li> <li>- Veinopathie portale oblitérante,</li> <li>- Hyperplasie nodulaire régénérative</li> </ul>	

L'ethnie aurait aussi son importance, on recense moins d'évènements chez les Hispaniques (8).

Peu de cas de cholangiocarcinome associé à des phénomènes thrombo-emboliques sont décrits dans la littérature.

#### CLIMAT PRO-COAGULANT ET CANCER

Une obstruction de la veine porte dans le cadre d'une néoplasie peut résulter d'une invasion directe, d'une compression ou d'un thrombus para-néoplasique (9). Dans notre cas, aucun signe radiologique n'a montré de compression extrinsèque, ni d'invasion directe de la veine portale ou d'une de ses branches.

La thrombose reste la complication para-néoplasique la plus fréquente. Plus de 90 % des patients cancéreux présentent des anomalies au

niveau de l'hémostase, symptomatiques ou non (6). Cet état d'hypercoagulabilité pourrait résider dans l'expression de différents facteurs.

En effet, les cellules tumorales ont la capacité d'interagir avec les cellules du sang, comme les plaquettes, les leucocytes ainsi qu'avec les cellules endothéliales, en relarguant des cytokines inflammatoires comme IL-1, TNF, VEGF ou directement via des interactions de cellule à cellule (10).

Les cellules cancéreuses produisent également des substances procoagulantes comme le cancer procoagulant (une cystéine protéase) ou le facteur tissulaire, élément clé de l'initiation de la voie extrinsèque de la coagulation (10, 11).

L'hypoxie tissulaire entraînerait, au niveau cellulaire, l'expression de molécules pro-coagulantes comme l'inhibiteur de l'activateur du

plasminogène et le facteur tissulaire retrouvés ensuite au niveau systémique (12).

D'autres facteurs favorisent le climat procoagulant; il s'agit de la chirurgie, des thérapies anti-tumorales, de l'utilisation de cathéters veineux centraux, et de facteurs de croissance thérapeutiques tels EPO, GM-CSF (6).

Pour le cancer colo-rectal, le type histologique aurait son importance puisqu'on note une incidence d'évènements thrombo-emboliques plus élevée avec les adénocarcinomes mucineux (8). En effet, la mucine pourrait favoriser une réaction entre sélectines plaquettaires et leucocytes. Il en résulterait la production de microthrombi plaquettaires (13, 14).

Nous retrouvons dans la littérature quelques cas d'accidents thrombo-emboliques associés au cholangiocarcinome. Dans un de ces cas, le patient présentait diverses anomalies de la coagulation parmi lesquelles une augmentation du fibrinogène, des produits de dégradation du fibrinogène, des D-dimères mais surtout une majoration des IgM anti-cardiolipines (15). Ces anticorps n'ont pas été dosés chez notre patient.

#### QUEL PRONOSTIC POUR NOTRE PATIENT ?

Le diagnostic de la maladie thrombo-embolique au moment du diagnostic de cancer ou dans l'année est un facteur prédictif de décès dans l'année (16). La probabilité de décès dans les 6 mois est estimée à 94% (6).

#### TRAITEMENT

Au vu du développement d'une thrombose veineuse profonde sous Sintrom® et du contexte para-néoplasique, le patient a bénéficié d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose anticoagulante (5).

En général, l'HBPM est préférée aux anti-vitamines K oraux. Les conditions liées aux néoplasies (nausées, vomissements, diarrhée, dysfonction hépatique,...) amènent à des réponses non prédictives du niveau d'anticoagulation et donc à un INR très variable. De plus, le taux de récurrence de phénomènes thrombo-emboliques veineux est deux fois plus élevé chez les patients sous anti-vitamine K (6).

Le risque hémorragique sous traitement serait aussi deux fois plus élevé sous AVK. Un essai clinique randomisé comparant un anti-vitamine K (warfarine) à une HBPM (enoxaparine) a démontré un taux de saignement respectivement de 16 et 7 % (6).

L'activation de la cascade de la coagulation serait impliquée dans la croissance et la dissé-

mination tumorale. En inhibant cette voie, l'héparine exercerait en outre un effet anti-tumoral. D'autres mécanismes seraient aussi impliqués pour expliquer cet effet. Il s'agit notamment de l'inhibition de l'adhésion des cellules tumorales aux cellules du sang et d'une stimulation du système immunitaire par l'héparine (17).

Trois études randomisées ont comparé la survie à long terme chez des patients recevant un traitement conventionnel par rapport à des patients recevant un supplément d'HPBM à dose thérapeutique ou prophylactique. Ces études ont démontré un effet favorable de l'héparine sur la survie, en particulier chez les patients avec un meilleur pronostic (17).

Selon l'American College of Chest physicians (2008), il est nécessaire de traiter par HBPM pour une période minimum de 3 à 6 mois, et ensuite par HBPM ou anti-vitamine K (AVK) indéfiniment ou jusqu'à rémission complète. Le National Comprehensive Cancer Network recommande un traitement par HBPM ou AVK pendant 3 à 6 mois, puis indéfiniment si le cancer est actif ou si des facteurs de risque persistent (5).

#### CONCLUSION

Parmi les phénomènes para-néoplasiques, on retrouve le plus fréquemment la thrombose veineuse profonde. Il conviendra donc de penser aux causes para-néoplasiques devant des patients présentant des phénomènes thrombotiques, en particulier si aucun facteur de risque particulier n'est retrouvé, comme dans le cas d'une thrombose porte sans cirrhose.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Cichoz-Lach H, Celinski K, Slomka M, et al.— Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol*, 2008, **59**, suppl 2, 231-238.
2. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, et al.— Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterology*, 2007, **7**, 34.
3. Plessier A.— Thrombose porte et mésentérique en dehors de la cirrhose. *Côlon Rectum*, 2010, **4**, 27-33.
4. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al.— Portal vein thrombosis : Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*, 2010, **16**, 143-155.
5. Djulbegovic B.— Management of venous thromboembolism in cancer : a brief review of risk-benefit approaches and guidelines' recommendations. *J Support Oncol*, 2010, **8**, 84-91.
6. Bick RL.— Cancer-associated thrombosis : focus on extended therapy with dalteparin. *J Support Oncol*, 2006, **4**, 115-120.

7. White RH, Chew HK, Zhou H, et al.— Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528 693 adults. *Arch Intern Med*, 2005, **165**, 1782-1787.
8. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al.— Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer : incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1112-8.
9. Yamato H, Kawakami H, Kuwatani M, et al.— Pancreatic carcinoma Associated with portal vein tumor thrombus : three case reports. *Inter med*, 2009, **48**, 143-150.
10. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, et al.— Venous thromboembolism and cancer : guidelines of the Italian association of medical oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, **59**, 194-204.
11. Iodice S, Gandini S, Löhr M, et al.— Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers : a review and meta-analysis. *J Throm Haem*, 2008, **6**, 781-788.
12. Denko NC, Giaccia AJ.—Tumor hypoxia, the physiological link between Trousseau's syndrome and metastasis. *Cancer Res*, 2001, **61**, 795-798.
13. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al.— Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 853.
14. Varki A.— Trousseau's syndrome : multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 2007, **110**, 1723.
15. Jang JW, Yeo CD, Kim JD, et al.— Trousseau's syndrome in association with cholangiocarcinoma : positive tests for coagulation factors and anticardiolipin antibody. *J Korean Med SC*, 2006, **61**, 795-798.
16. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al.— Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 458-464.
17. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A.— Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 401-410.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au  
Pr. E. Louis, Service de Gastro-Entérologie, CHU de  
Liège, 4000 Liège, Belgique.  
Email : edouard.louis@ulg.ac.be