UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°157

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. DE MEDECINE INTERNE

par

Sylvain Le Jeune
né le *21 février 1977 à Saint-Nazaire*

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2008

SPECIFICITES DES THROMBOSES VEINEUSES DIGESTIVES ASSOCIEES AUX SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : RESULTATS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 86 CAS

Président : Monsieur le Professeur Bernard Planchon

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou

Table des matières

I. Introduction…… p.1

1) Diagnostic et étiologies des thromboses veineuses digestives……p.1
2) Complications thrombotiques associées aux syndromes myéloprolifératifs...p.3
3) Diagnostic des syndromes myéloprolifératifs au cours des thromboses veineuses digestives……p.4
4) Problématique……..p.7

II. Patients et méthodes……p.8

1) Critères d'inclusion……..p.8
2) Nature des données colligées……p.10
3) Critères diagnostiques des affections prothrombotiques……...p.10
4) Analyses statistiques……..p.11

III. Résultats……p.12

1) Spécificités des thromboses veineuses digestives (thromboses portes et syndrome de Budd-Chiari) associées aux syndromes myéloprolifératifs…..p.12
2) Spécificités des thromboses portales associées aux syndromes myéloprolifératifs……...p.20

IV. Discussion……..p.25

V. Conclusion……..p.31

Références……p.32

I. Introduction

1) Diagnostic et étiologies des thromboses veineuses digestives

Les thromboses veineuses digestives (TVD) sont des affections rares, plus fréquentes chez le sujet jeune, et d'évolution potentiellement sévère. On regroupe sous le terme de TVD deux entités distinctes sur le plan anatomique, mais aussi sur le plan pronostique : les thromboses des veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari (SBC), et les thromboses portales (TP).

Le SBC se définit par l'existence d'un obstacle sur la circulation veineuse sus-hépatique, situé entre les petites afférences des veines sus-hépatiques et l'abouchement de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite [1]. L'obstacle fonctionnel au retour veineux lié à l'insuffisance cardiaque chronique et la maladie veino-occlusive du foie sont classiquement exclus de cette définition. La physiopathologie des complications du SBC fait intervenir l'augmentation des pressions hépatiques intra-sinusoïdales, à l'origine d'une hépatomégalie sensible, de la formation d'ascite et d'une hypertension portale. La réduction parallèle du flux sanguin intra-sinusoïdal engendre une artérialisation de la microcirculation hépatique. Ces modifications hémodynamiques vont générer des lésions hépatocytaires à type de nécrose et de fibrose centrolobulaires, qui peuvent conduire à la formation de nodules de régénération puis de cirrhose. Le risque de dégénérescence hépatocarcinomateuse reste cependant faible en l'absence de thrombose de la veine cave inférieure [2].

Le diagnostic de SBC doit être évoqué dans les cas suivants [3] : (1) en l'absence de signes d'atteinte chronique du foie, devant l'apparition simultanée d'une ascite, d'une hépatomégalie, et de douleurs abdominales, (2) en présence de signes d'hépatopathie chronique, devant une ascite réfractaire associée à de minimes perturbations du bilan hépatique, ou en l'absence d'autre diagnostic étiologique au terme du bilan initial, (3) en cas d'hépatite fulminante associée à une hépatomégalie et un épanchement ascitique, (4) ou en cas d'atteinte hépatique chez un patient porteur d'une affection pro-thrombotique connue. Le diagnostic de SBC est aussi parfois porté suite à un examen systématique chez un patient asymptomatique.

Une fois le diagnostic suspecté, une confirmation rapide est nécessaire à l'aide d'un examen d'imagerie abdominale : L'écho-doppler hépatique par sa sensibilité de 75% pour le diagnostic de SBC doit rester l'examen de première intention. Lorsqu'il ne permet pas de conclure, un scanner ou surtout une IRM hépatique peuvent être demandés. En cas de doute diagnostique persistant, et notamment dans un contexte de cirrhose, la cavographie avec cathétérisme rétrograde des veines hépatiques associée à une biopsie hépatique reste l'examen de choix.

La TP se définit par l'existence d'une obstruction thrombotique endoluminale d'un segment du système porte. L'atteinte du tronc porte, plus ou moins étendue à la veine splénique (VS) et à la portion distale de la veine mésentérique supérieure (VMS), en est la forme la plus fréquente [1]. Une fois le thrombus porte organisé, un lacis tortueux de veines de suppléance se développe progressivement autour des segments occlus, constituant le cavernome portal. Une thrombose des branches portales intra-hépatiques peut parfois s'associer à la TP et induire différentes modifications histologiques du foie, dont une fibrose péri-portale. L'hypertension portale secondaire est consécutive à un bloc pré-hépatique, préservant donc la pression sanguine intra-sinusoïdale. Le développement du cavernome portal va permettre de rétablir un certain degré de perfusion portale. Aux stades initiaux, la TP

est fréquemment asymptomatique, même si certains patients peuvent présenter un épanchement ascitique transitoire. Le diagnostic peut alors être porté fortuitement à l'occasion de l'exploration d'une autre pathologie abdominale. La TP peut se révéler ultérieurement au stade de ses complications, représentées en premier lieu par l'hypertension portale chronique et l'ischémie intestinale en cas d'extension de la thrombose à la VMS. La TP peut ainsi être découverte suite à une hémorragie digestive par rupture de varices gastro-oesophagiennes ou de varices anorectales, dans le bilan d'un épanchement ascitique d'origine indéterminée, ou devant des signes d'hypersplénisme (splénomégalie, cytopénies). Des anomalies pariétales des canaux biliaires intra- ou extra-hépatiques et de la vésicule biliaire sont fréquemment rapportées mais restent le plus souvent asymptomatiques. Une fois suspecté, le diagnostic de TP est le plus souvent confirmé par l'écho-doppler hépatique (avec une sensibilité de 94 à 100% et une spécificité d'environ 96%). Quand un traitement chirurgical par anastomose porto-cave est indiqué, un complément d'investigation peut être proposé à l'aide d'une IRM hépatique ou d'une portographie.

Tableau 1 : Prévalence de diverses affections pro-thrombotiques au cours des TVD « inexpliquées » (Hôpital Beaujon, France) [1]

Affections pro-thrombotiques	***SBC (%)***	***TP (%)***
Syndromes myéloprolifératifs	50	22
Syndrome des anti-phospholipides	15	11
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	5	0
Déficit en antithrombine	<1	4,5
Déficit en protéine S	5	30
Déficit en protéine C	20	0
Mutation du facteur V Leiden	30	3
Mutation G20210A de la prothrombine	5	14
Mutation C677T du gêne MTHFR	12	11

Si la présentation clinique et l'évolution respective du SBC et des TP sont extrêmement hétérogènes, les TVD partagent cependant globalement les mêmes étiologies. Il est désormais classique d'opposer les TVD primaires, causées par une thrombose cruorique ou une atteinte veineuse endoluminale, aux TVD secondaires, liées à l'occlusion d'un segment veineux par un embol non cruorique (néoplasique, parasitaire…) ou par une compression extrinsèque [3]. Comme cela est bien démontré pour la maladie thromboembolique veineuse en général [4], les TVD sont souvent considérées comme des affections multifactorielles, résultant de l'interaction entre une ou plusieurs pathologies systémiques thrombogènes, congénitales ou acquises, et un ou plusieurs facteurs déclenchants, locaux ou d'action plus générale [5] [6,7]. Cinq groupes principaux de facteurs déclenchants locaux peuvent être décrits : (1) les pathologies infectieuses et inflammatoires loco-régionales, (2) la chirurgie et les traumatismes abdominaux, (3) les néoplasies loco-régionales, (4) les hépatopathies et cirrhoses, (5) les malformations veineuses [8].

Si le rôle étiologique des facteurs locaux ne semble actuellement plus prépondérant au cours du SBC [7,9], la cirrhose et les cancers digestifs restent une des causes principales de TP. Il est bien montré que les TVD secondaires aux hépatopathies cirrhotiques ou néoplasiques possèdent des caractéristiques cliniques spécifiques et un pronostic nettement plus défavorable [10,5] ; les patients porteurs de cirrhoses ou de cancers digestifs sont donc habituellement exclus des séries de TVD publiées, ce qui permet de constituer une cohorte

considérée comme plus homogène de TVD dites « inexpliquées ». La contraception oestro-progestative, la grossesse et le post-partum sont autant d'exemples de facteurs déclenchants d'action générale. Une fréquence élevée d'affections systémiques thrombogènes a été décrite chez les patients atteints de TVD « inexpliquées » [7] (Tableau 1) : anomalies congénitales de la coagulation (déficits en protéine C, protéine S ou antithrombine, mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A de la prothrombine, mutation T677T du gêne MTHFR) ou pathologies acquises (syndromes myéloprolifératifs, maladies systémiques inflammatoires, cancers, syndrome des anti-phospholipides, hyperhomocystéinémie, hémoglobinurie paroxystique nocturne…). La proportion de cas réellement idiopathiques de TVD, à l'issue d'un bilan étiologique exhaustif, est évaluée à moins de 10% pour le SBC [2] et entre 8 et 15% pour les TP [8].

2) Complications thrombotiques associées aux syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs bcr/abl négatifs (SMP) sont considérés comme la cause la plus fréquente de TVD « inexpliquées » [7,11]. Un SMP défini selon les critères conventionnels proposés par l'OMS [12] est en effet diagnostiqué dans approximativement 1/3 des cas de TVD ; la fréquence moyenne des SMP serait de 28 à 49% (en moyenne 40%) dans le SBC et de 14 à 35% (en moyenne 25%) dans la TP [13,9]. Les SMP se définissent comme des pathologies chroniques clonales affectant certaines cellules souches hématopoïétiques ou certains progéniteurs myéloïdes multipotents. Ils sont caractérisés par une prolifération clonale au sein de la moëlle osseuse et par une maturation relativement conservée d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, à l'origine d'une hyperproduction spontanée d'une ou plusieurs lignées sanguines. Trois entités distinctes principales peuvent être distinguées selon la classification OMS : La polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la splénomégalie myéloïde (SM).

Les accidents thrombotiques artériels, veineux ou microcirculatoires sont une des principales complications des SMP, et sont à l'origine d'une morbi-mortalité significative. Dans une grande série rétrospective de 1213 PV ont ainsi été identifiés 634 évènements thromboemboliques chez 485 patients (40%)[14]. Dans la plupart des études, l'incidence des accidents thrombotiques paraît particulièrement élevée dans les quelques années précédant le diagnostic de SMP, ou au moment de ce diagnostic [15,14]. La fréquence des manifestations vasculaires est globalement évaluée entre 12 et 39% dans la PV et entre 11 et 25% dans la TE. Les atteintes artérielles notamment cérébrales et coronaires apparaissent généralement plus fréquentes que les atteintes veineuses [16,17]. Les manifestations cérébro- et cardio-vasculaires et les TVD semblent toucher avec prédilection les patients atteints de PV alors que les complications thrombotiques microcirculatoires (céphalées, acroparesthésies, érythermalgies…) sont plus souvent décrites chez les patients porteurs de TE [18]. Dans une revue de Schafer et al [19] portant sur l'analyse cumulée de 749 patients atteints de PV, les évènements thromboemboliques représentaient jusqu'à 30% de la morbidité totale et jusqu'à 27% de la mortalité toutes causes. Les complications thrombotiques sont considérées par plusieurs auteurs comme le principal facteur prédictif de décès au cours de la PV et de la TE [20,21,22,23,24].

Plusieurs études rapportent une fréquence particulièrement élevée de TVD, portales ou hépatiques au cours des SMP. Dans une grande série de 501 SMP [25], un épisode de TVD était ainsi noté pour 10% des PV (SBC : 4,3%), 13% des TE (SBC : 0%) et 1% des SM (SBC : 0%). Dans une autre étude portant sur 143 TE, 7% des patients étaient atteints de TVD, ces complications représentant 55% des évènements thrombotiques veineux [26]. Dans une série autopsique de sujets atteints de PV ou de SM, une thrombose des veines sus-

hépatiques était découverte dans 6% des cas [27]. Les TVD sont comme pour l'ensemble des complications vasculaires plus fréquemment découvertes avant ou au moment du diagnostic de SMP [25,6,24]. Parmi les sujets porteurs d'un SMP, certaines caractéristiques spécifiques des patients atteints de TVD ont néanmoins été mises en exergue, parmi lesquelles le jeune âge [28,29,30,31,11] (dans une étude chez des sujets jeunes atteints de PV, la prévalence des TVD pouvait atteindre 29,2%) et la prédominance féminine notamment pour les PV et les SBC (une possible implication des oestrogènes est évoquée) [30]. Par ailleurs, et comme pour l'ensemble des TVD, ces patients sont fréquemment porteurs d'une ou plusieurs autres pathologies pro-thrombotiques, congénitales ou acquises, parmi lesquelles certaines anomalies congénitales de la coagulation [32,24]. Ces particularités ont conduit certains auteurs à individualiser une sous-catégorie homogène de SMP à risque de TVD [30]. Il faut remarquer en revanche que la numération globulaire [33,34] n'est généralement pas significativement différente pour les patients atteints de TVD parmi les SMP [24].

3) Diagnostic des syndromes myéloprolifératifs au cours des thromboses veineuses digestives

Le diagnostic de SMP reste pour plusieurs raisons souvent complexe à porter lors d'un épisode de TVD : (1) L'augmentation du volume plasmatique liée à l'hypertension portale est fréquemment à l'origine d'une hémodilution masquant une authentique élévation du volume globulaire, (2) un saignement occulte issu de varices gastro-oesophagiennes ou d'une gastropathie d'hypertension portale peut être à l'origine d'une carence martiale interférant avec l'érythropoièse et diminuant artificiellement le taux d'hémoglobine, (3) l'hypersplénisme secondaire à l'hypertension portale peut masquer une authentique polyglobulie ou thrombocytose [7,35,6], (4) la valeur discriminative de la splénomégalie est plus faible en cas d'hypertension portale [33], (5) il pourrait exister d'après certains auteurs une hyperleucocytose et une thrombocytose réactionnelles aux stades initiaux d'une TVD [31], (6) une polyglobulie secondaire à l'hypoxie tissulaire engendrée par l'hémodilution ou à la production de facteurs de croissance hématopoïétiques par le foie ischémié est parfois décrite, (7) les données hématologiques précédant la TVD manquent souvent, (8) et un hypercatabolisme de l'EPO pourrait être responsable d'une baisse de ses taux circulants, diminuant la valeur diagnostique de ce test [6].

La présentation atypique des SMP au cours des TVD a conduit à décrire sous le terme de « SMP latent », « SMP occulte » ou de « formes frustres » certaines anomalies hématologiques caractéristiques des SMP (notamment une anatomo-pathologie spécifique sur la biopsie ostéo-médullaire, une pousse spontanée de précurseurs érythroïdes ou mégacaryocytaires, ou la présence de la mutation V617F du gêne JAK2) en l'absence des critères spécifiques de l'hémogramme nécessaire au diagnostic de « SMP patent ». Une proportion élevée de tels « SMP occultes » peut être retrouvée au cours des TVD [36] ; il faut cependant remarquer d'emblée qu'en l'absence de critères diagnostiques précis publiés pour ces formes latentes [1], leur fréquence au cours des TVD dépend beaucoup de la définition utilisée.

En utilisant pour seul critère diagnostique certaines anomalies anatomo-pathologiques considérées comme spécifiques sur la biopsie ostéo-médullaire (BOM) [37,38], un SMP latent est décrit selon Chait et al [6] dans près de la moitié des cas de TVD (53% des SBC et 28% des TP). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études [36]. La BOM est considérée par beaucoup d'auteurs comme l'examen le plus fiable pour le diagnostic de SMP occulte et reste indispensable pour typer de façon précise le SMP en cause et pour éliminer les polyglobulies ou thrombocytoses réactionnelles [1]. La présence d'une hyperplasie mégacaryocytaire

semble l'élément le plus spécifique de SMP dans ce contexte [36]. L'interprétation doit cependant en être très rigoureuse, et le prélèvement doit être de bonne qualité [37]. La BOM reste de plus une technique invasive, potentiellement dangereuse, notamment chez les patients atteints de TVD qui bénéficient souvent de traitements anti-thrombotiques et chez qui a été décrite une fréquence accrue de coagulopathies acquises [39].

La recherche de pousse spontanée endogène de colonies érythroïdes (EEC) en l'absence d'EPO, à partir de progéniteurs hématopoïétiques issus de la moëlle osseuse ou du sang périphérique [9,11,6,30], est une technique considérée comme très sensible pour le diagnostic de PV dans le bilan des TVD [40,11]. Sa sensibilité serait moindre pour le diagnostic de TE (50%) [6] et de SM. En utilisant la recherche d'EEC comme seul critère diagnostique, un SMP latent pourrait être dépisté dans près de 80% des SBC et dans 48% des TP [13] [41]. La pousse spontanée de colonies mégacaryocytaires (EMC) serait plus spécifique de la TE [42].La recherche d'EEC ou d'EMC fait cependant appel à une technique rigoureuse disponible seulement dans certains centres spécialisés [43]. La signification d'une positivité isolée de la recherche d'EEC sans anomalie associée à la BOM et sans mutation de JAK2 chez les patients porteurs d'une TVD reste encore discutée, en raison de faux-positifs rapportés dans certaines polyglobulies secondaires ou chez des sujets normaux [21,44,45,46]. Des faux-négatifs ont par ailleurs été rapportés chez des patients porteurs d'un authentique SMP patent [47] et plusieurs auteurs considèrent la recherche d'EEC comme un critère mineur de diagnostic au cours des TVD [6,33].

Une mutation somatique acquise dans le domaine pseudokinase autorégulateur JH2 du gêne de la kinase JAK2 (Janus Kinase 2) a été récemment décrite par plusieurs équipes dans une forte proportion de patients porteurs d'un SMP [48,49,50,51,52]. JAK2 est une tyrosine-kinase cytoplasmique qui joue un rôle d'intermédiaire entre certains récepteurs de facteurs de croissance situés à la surface de la cellule hématopoiétique (EPO, Il-3), et certaines molécules de signalisation cytoplasmiques (STAT5, PI3 kinase). JAK2 présente un domaine actif kinase (JH1), régulé négativement par un domaine inactif pseudokinase (JH2). Le remplacement d'une guanine par une thymine conduisant à la substitution d'une valine en phénylalanine en position 617 (mutation V617F) dans le domaine JH2 de JAK2 provoque la perte de la fonction auto-inhibitrice de ce domaine. Celle-ci conduit à une activation constitutive du domaine actif JH1, induisant une stimulation de l'hématopoïèse indépendante des facteurs de croissance dont l'EPO.

La découverte de cette mutation gain de fonction JAK2 V617F a bouleversé l'approche diagnostique et pronostique des SMP. JAK2 V617F est en effet retrouvée dans approximativement 90% des PV, et dans 50% des TE et SM. Elle est absente de la population générale, mais a été néanmoins mise en évidence dans 0,9% d'une large cohorte chinoise hospitalière comptant 3935 individus [53]. Elle est également décrite dans quelques rares cas de leucémies aiguës ou de SMP atypiques [54,55]. Ces données ont conduit à considérer la mutation JAK2 V617F comme un critère diagnostique majeur de SMP dans les dernières recommandations OMS [12]. Il n'est par contre pas clairement démontré que JAK2 V617F soit corrélée au risque de complications thrombotiques au cours des SMP, certaines études semblant en faveur d'un sur-risque [56,57,48,50,58], et d'autres non [59,60,61]. Certaines données récentes suggèrent que la recherche de JAK2 V617F pourrait simplifier le diagnostic de SMP dans le bilan des TVD : Parmi les patients atteints de SMP, une fréquence particulièrement élevée de la mutation JAK2 V617F est en effet retrouvée chez les sujets présentant une TVD (78 à 90%) par rapport aux sujets affectés d'autres accidents thromboemboliques veineux (61% en moyenne), suggérant un risque plus élevé de TVD chez les patients porteurs de la mutation [13,20]. Dans une étude récente portant sur 241 TVD

inexpliquées, la mutation était ainsi présente chez 39% des patients, 34% des TP et 45% des SBC [33]. Il faut cependant noter l'absence de JAK2 V617F dans une forte proportion de SMP à risque thrombotique (50% SM et des TE), ce qui rend sa recherche moins sensible pour le diagnostic de ces deux formes.

D'autres mutations connues pour être associées aux SMP (mutations W515L et W515K du récepteur à la thrombopoïétine MPL, mutation JAK2 exon 12) [33] ou à certaines formes de polyglobulies se compliquant fréquemment de TVD (mutation VHL 598C>T) [20] ont été recherchées dans quelques séries de TVD, mais n'ont été retrouvées que chez un nombre très limité de patients.

Plusieurs équipes ont tenté d'évaluer la meilleure stratégie de dépistage des SMP latents dans le bilan des TVD [36,33,62,6]. Dans l'étude de Kiladjian et al [33], un SMP était diagnostiqué dans 44% des cas de TVD (37% des TP et 53% des BC) à l'aide d'un algorithme basé sur la recherche première de JAK2 V617F, puis sur la BOM et la recherche d'EEC. 90% des patients chez qui était finalement diagnostiqué un SMP étaient porteurs de la mutation JAK2 V617F. En cas de négativité de JAK2 V617F, la BOM permettait de porter le diagnostic de SMP latent dans les 10% des cas restant (14% des BC, et 5% des TP). Ces résultats semblaient peu améliorés par la recherche d'EEC.

Si le pronostic des TVD associés à un SMP patent apparaît nettement influencé par l'évolution de l'hémopathie (acutisation, myélofibrose) [6,11,9,1] [63], la signification des formes latentes de SMP diagnostiquées au cours des TVD, et donc l'intérêt de leur dépistage, restent cependant débattus. Leur valeur pronostique, qui dépend également fortement des critères diagnostiques utilisés pour les définir, prend en compte deux aspects : (1) le risque de développer un SMP « patent » dans les années suivant le diagnostic, (2) le risque de récidive thrombotique et la morbi-mortalité associée à ces formes. Dans ce contexte, la valeur pronostique de la positivité isolée des EEC reste encore très discutée puisque la proportion de formes latentes de SMP définis par cette technique évoluant vers un SMP patent paraît plutôt faible [9,64]. Dans une première étude de Valla et al [30], qui retenait pour critère diagnostique la positivité des EEC et/ou une BOM évocatrice de SMP, 57% des SMP latents dépistés au cours des TP évoluaient ensuite vers un SMP patent. Une étude postérieure de la même équipe portant sur 128 TVD [6] confirmait l'intérêt du couple BOM/EEC pour reconnaître les SMP occultes à risque d'évolution vers une forme « patente » (23% des cas) ; dans ce travail, les formes latentes de SMP dépistées dans le groupe des SBC présentaient en outre dans leur évolution un excès de mortalité par rapport au reste des SBC.

Plusieurs publications récentes montrent que la mutation JAK2 V617F est également fortement corrélée au risque de développer un SMP patent dans les années suivant la TVD (33 à 61% des cas) [41,20]. Dans une large série récente multicentrique [33], dans laquelle le diagnostic de SMP reposait sur la recherche de JAK2 V617F, puis sur la BOM et les EEC, les patients porteurs de SMP associé à un SBC présentaient en outre au diagnostic un degré d'insuffisance hépatique plus marqué et des scores pronostiques plus défavorables que les autres patients atteints de SBC. La survie sans évènement défavorable (défini comme une procédure de décompression hépatique ou d'une transplantation, ou la survenue d'un décès) était en outre significativement plus courte dans ce groupe de patients. La mortalité totale à 5 ans n'était en revanche pas affectée, ce qui avait déjà été décrit dans d'autres études de plus petite taille [9,41,32,32,36,20,42,7] à l'exception d'une étude [6]. Il n'est en revanche pas encore démontré de valeur pronostique péjorative du diagnostic de SMP au cours des TP [33,5], mais on notera que l'histoire naturelle des TP reste globalement plus favorable que celle des SBC [5] et une différence de morbi-mortalité est sans doute plus difficile à mettre en évidence.

4) Problématique

L'objectif de notre travail était double : (1) décrire dans une série homogène de TVD (exclusion des cas de TVD associées à un facteur étiologique déclenchant loco-régional) la prévalence des formes latentes et patentes de SMP, et (2) comparer la fréquence de différentes caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie lors du diagnostic de TVD et dans le suivi de patients porteurs d'un SMP ou non, dans l'objectif d'identifier certaines spécificités des TVD associées aux SMP.

II. Patients et méthodes

1) Critères d'inclusion

Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes entre le mois de février 2008 et de mai 2008.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

(1) *Diagnostic positif de SBC ou de TP* : le SBC était défini selon les critères exposés ci-dessus [3] ; le diagnostic de TP était retenu en présence d'une obstruction thrombotique endoluminale partielle ou complète d'un segment du système porte, associée à une absence de flux dans ce segment ou à un cavernome portal objectivés par un examen d'imagerie abdominale (écho-doppler hépatique, scanner abdominal avec injection, IRM abdominale, ou cavo-portographie) ou par laparotomie.

(2) *Exclusion des cas de TVD associées à un facteur étiologique déclenchant loco-régional avéré au moment du diagnostic* : cirrhose, cancer loco-régional (cancer hépatique primitif ou secondaire, cholangiocarcinome, cancer pancréatique…), infection loco-régionale (pyléphlébite…), pathologie inflammatoire loco-régionale (pancréatite…), chirurgie ou traumatisme abdominal (splénectomie…), malformation veineuse

(3) Patient suivi au C.H.U. de Nantes entre janvier 1997 et avril 2008

Les patients étaient identifiés à l'aide de 3 sources distinctes :

(1) Recherche sur la base de données issue du système de codage des hospitalisations du Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes sur la période de janvier 1997 à février 2008, dans les services de Médecine Interne, Gastro-Entérologie, Chirurgie Digestive et Hématologie, réalisée par le Docteur N. Surrer (P.I.M.E.S.P.), à partir des codes P.M.S.I. suivants :

Table DG 7080
- 28 04 02 01
- 28 04 03 01
- 28 04 04 01

Table DG 1120
- 01 06 01 02
- 01 06 01 03
- 01 06 01 04
- 01 06 01 05

Table CIM 10
- I 81
- I 82.8

(2) Recherche sur la base de données des bilans de TVD réalisés au laboratoire d'Hématologie Biologique du C.H.U. de Nantes sur la période de janvier 1997 à avril 2008, fournie par le Docteur S. Hermouet

(3) Screening prospectif des patients hospitalisés pour TVD dans les services de Médecine Interne, Chirurgie Digestive, Gastro-Entérologie et Hématologie du C.H.U. de Nantes sur la période de février 2008 à avril 2008, réalisé par S. Le Jeune.

394 patients étaient ainsi sélectionnés, répartis comme suit : 342 patients à partir des données du codage P.M.S.I. (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), 43 patients à partir de la base de données du laboratoire d'Hématologie Biologique, 9 patients par le screening prospectif.

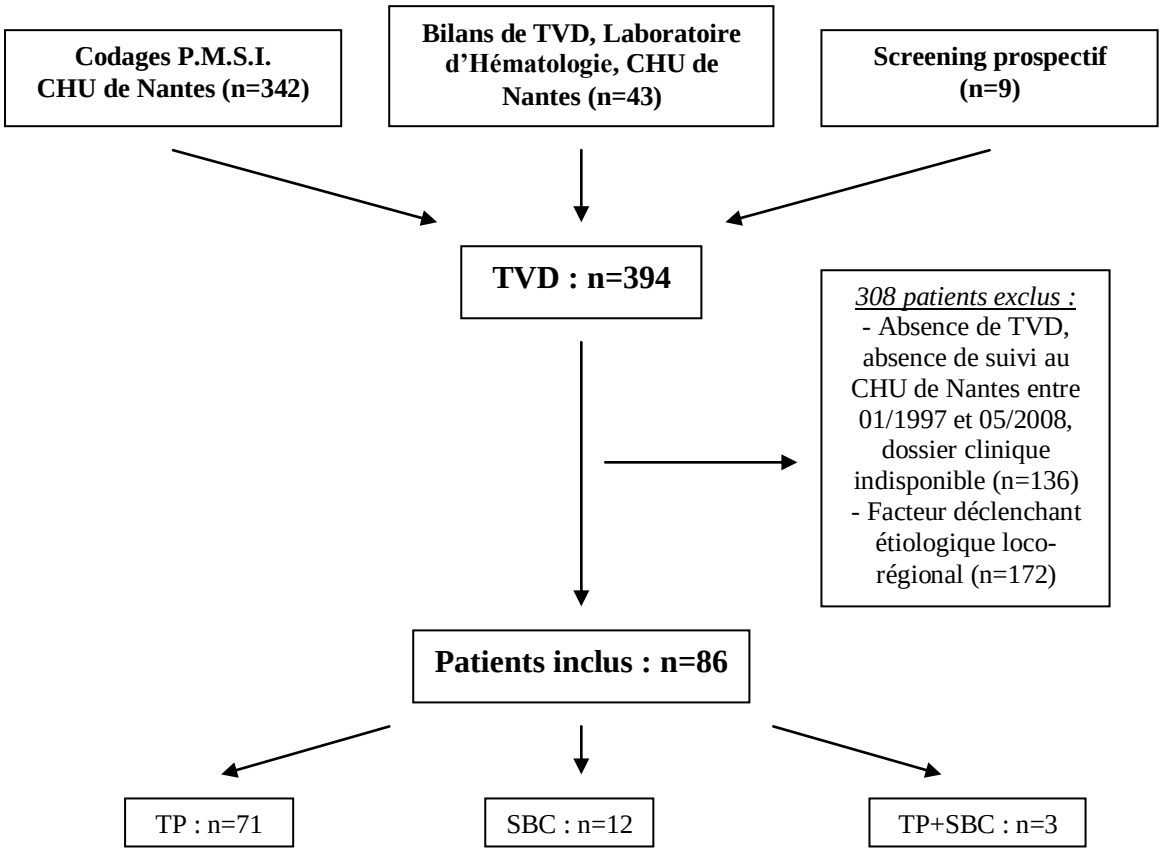
Pour chaque patient, les données suivantes étaient systématiquement colligées à l'aide de la base de données informatique du C.H.U. de Nantes Clinicom® : confirmation du diagnostic positif de TVD, recherche d'un facteur déclenchant loco-régional d'exclusion, confirmation du suivi au C.H.U. de Nantes entre janvier 1997 et avril 2008, étiologie(s) de la TVD.

136 patients (35%) étaient exclus à ce stade en raison d'une absence de TVD (erreur de codage P.M.S.I.) (n=), d'une absence de suivi au C.H.U. de Nantes entre janvier 1997 et avril 2008 (n=), ou d'un dossier clinique indisponible (n=1).

172 patients supplémentaires (43%) étaient exclus du fait de l'existence d'un facteur étiologique déclenchant loco-régional avéré associé à la TVD. Les patients présentant néanmoins une affection loco-régionale dont le lien étiologique avec la TVD n'était pas établi (situation diagnostique complexe par la multiplicité des facteurs étiologiques associés, facteur déclenchant « faible » ne pouvant expliquer à lui seul la survenue d'une TVD ou chronologie non concordante) pouvaient être inclus (n=25).

86 patients (22%) étaient ainsi finalement inclus, parmi lesquels 71 TP, 12 SBC et 3 associations de TP et SBC.

Figure 1 : Processus d'inclusion des patients de l'étude



2) Nature des données colligées

Pour chaque patient, le dossier clinique était soigneusement analysé et les informations suivantes recherchées :

(1) Données cliniques détaillées, comprenant notamment les antécédents du patient et les symptômes et signes cliniques présentés au moment du diagnostic de TVD (disponibles pour tous les patients)
(2) Données biologiques au moment du diagnostic de TVD : hémogramme (n=80), bilan d'hémostase (n=76), bilan hépatique (n=80), fonction rénale (n=75), bilan inflammatoire (n=67)
(3) Résultats d'examens biologiques explorant certaines pathologies thrombogènes congénitales ou acquises : déficit en protéine C (n=68), protéine S (n=66) et antithrombine (n=72), résistance à la protéine C activée (n=58), mutation du facteur V Leiden (n=27), mutation G20210A de la prothrombine (n=32), homocystéinémie (n=37), anticorps anti-phospholipides (n=69), hémoglobinurie paroxystique nocturne (n=28)
(4) Résultats d'explorations hématologiques spécifiques des SMP : BOM (n=27), EEC±EMC (n=52), JAK2 V617F (n=33), mesure isotopique du volume sanguin (n=11), taux sanguin d'érythropoïétine (n=14), taux sanguin de PRV-1 (n=10), cytogénétique médullaire (n=16).
(5) Données d'imagerie : écho-doppler hépatique (n=81), scanner abdominal (n=78), IRM abdominale (n=20), fibroscopie gastrique (n=72), coloscopie (n=35)
(6) Données évolutives : cliniques, biologiques et d'imagerie, disponibles dans le dossier médical depuis la date du diagnostic de TVD jusqu'à avril 2008 ou jusqu'au décès du patient
(7) Diagnostics étiologiques finalement retenus à l'issue du bilan initial et du suivi

3) Critères diagnostiques des affections pro-thrombotiques

Les patients étaient considérés comme porteur d'un SMP s'ils répondaient aux critères suivants :

(1) <u>SMP patent :</u>
- PV : critères OMS 2008 [12]
- TE : critères OMS 2008 [12], ou lorsque la BOM n'était pas disponible : taux sanguin de plaquettes supérieur à $450x10^9$/l, positivité de la recherche de JAK2 V617F et positivité de la recherche d'EMC (n=3)
- SM : critères OMS 2008 [12]

(2) <u>SMP latent :</u> taux sanguin d'hémoglobine inférieur à 18,5 g/dl chez l'homme et inférieur à 16,5 g/dl chez la femme, taux sanguin de plaquettes inférieur à $450x10^9$/l, positivité d'au moins un des critères suivants : recherche de JAK2 V617F, d'EEC ou d'EMC.

Les critères diagnostiques retenus pour les autres affections thrombogènes étaient les suivants :

(1) <u>Déficits congénitaux en protéine C, S et Antithrombine :</u>
- Déficit en protéine C : protéine C activité <70% mesurée à l'aide d'une technique standardisée, en l'absence de trouble de l'hémostase acquis associé (notamment insuffisance hépatique), contrôlée sur un second prélèvement à 2

mois d'intervalle (quand disponible), avec recherche du déficit chez les apparentés (quand disponible)

- Déficit en protéine S : protéine S libre antigène <70% mesurée à l'aide d'une technique standardisée, en l'absence de trouble de l'hémostase acquis associé (notamment insuffisance hépatique), en l'absence de contraception oestro-progestative, de traitement hormonal substitutif, de grossesse, contrôlée sur un second prélèvement à 2 mois d'intervalle (quand disponible), avec recherche du déficit chez les apparentés (quand disponible)
- Déficit en antithrombine : antithrombine activité <80% mesurée à l'aide d'une technique standardisée, en l'absence de trouble de l'hémostase acquis associé (notamment insuffisance hépatique), contrôlée sur un second prélèvement à 2 mois d'intervalle (quand disponible), avec recherche du déficit chez les apparentés (quand disponible)

(2) Hyperhomocystéinémie : Homocystéinémie>14,5µmol/l mesurée par une technique standardisée à jeun

(3) Hémoglobinurie paroxystique nocturne : dépistage par Test de Ham-Dacie (n=15), cytométrie de flux (n=20)

Les patients pour lesquels il n'était décelé aucun facteur déclenchant et aucune pathologie prothrombotique à l'issue du bilan étiologique initial et du suivi étaient inclus dans le groupe des « TVD idiopathiques ». Ces sujets étaient associés au groupe « Sans SMP » lors de l'analyse statistique.

4) Analyses statistiques

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne (moy) ± déviation standard (DS), et les données qualitatives en nombre (n) et pourcentage (%). Les comparaisons entre groupes étaient réalisées à l'aide d'un test t (distributions paramétriques) ou d'un test de Mann-Whitney (distributions non-paramétriques) pour les variables quantitatives, et à l'aide d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les analyse statistiques étaient effectuées à partir du logiciel « Sigma Stat version 2.03® ». Une valeur de $p<0,05$ était considérée comme statistiquement significative pour les différents tests utilisés.

III. Résultats

Parmi les 86 patients inclus, 74 sujets présentaient une TP (86%), 15 patients étaient atteints de SBC (17%) et 3 patients présentaient à la fois une TP et un SBC (3%). Les sujets atteints de SBC apparaissaient significativement plus jeunes au moment de l'épisode thrombotique (moy±DS : 43±19 ans) que les patients présentant une TP (moy±DS : 55±16 ans ; *P*=0, 011). On notait une prédominance féminine dans le groupe des SBC (80%) par rapport au groupe des TP (36%, *P*=0,003).

1) Spécificité des thromboses veineuses digestives (thromboses portes et syndrome de Budd-Chiari) associées aux syndromes myéloprolifératifs

a) Etiologies :

Un SMP était identifié chez 32 patients atteints de TVD (37%) (Tableau 2). Le diagnostic de SMP était connu antérieurement dans 22% des cas (surtout des PV). Un SMP était révélé à l'occasion de l'épisode thrombotique dans 78% des cas : Il s'agissait de SMP répondant aux critères OMS conventionnels [12] dans 44% des cas avec une nette prépondérance de TE ($P < 0,001$), ou de SMP latents dans 34% des cas. Il n'était pas retrouvé de prévalence significativement différente des SMP parmi les SBC (53%) par rapport aux TP (35% ; *P*=0,246). Avec un recul de 52±59 mois, un seul patient porteur de SMP latent développera un SMP patent : il s'agissait d'un sujet présentant une pousse spontanée d'EEC lors du diagnostic de TVD, et qui développera 20 ans plus tard une TE.

*Tableau 2 : Prévalence des SMP dans notre série de 86 TVD (dont 72 TP) (*différence statistiquement significative)*

	TVD (n=86)	**TP (n=72)**
SMP (total), n (%)	***32 (37)***	***25 (35)***
dont PV, n (%)	6 (19)	4 (16)
dont TE, n (%)	14 (44)	12 (48)
dont SM, n (%)	1 (3)	1 (4)
dont SMP latent, n (%)	11 (34)	8 (32)
SMP patent connu avant la thrombose, n (%)	***7 (8)***	***5 (7)***
dont PV, n (%)	4 (57)	2 (40)
dont TE, n (%)	2 (29)	2 (40)
dont SM, n (%)	1 (14)	1 (20)
SMP patent diagnostiqué suite à la thrombose, n (%)	***14 (16)***	***12 (17)***
dont PV, n (%)	2 (14)	2 (17)
dont TE, n (%)	12 (86)	10 (83)
SMP latent diagnostiqué suite à la thrombose, n (%)	***11 (13)***	***8 (11)***
JAK2 V617F, n/N (%)	7/7 (100)	6/6 (100)
EEC, n/N (%)	3/9 (33)	2/6 (33)
EMC, n/N (%)	5/7 (71)	3/5 (60)

Les étiologies reconnues de TVD dans notre série sont présentées dans le tableau 3. Les facteurs prothrombotiques associés le plus fréquemment aux TVD étaient par ordre décroissant : le déficit en protéine S (31% des cas), la contraception orale (29% des cas), les anticorps anti-phospholipides (15% des cas). Concernant les thrombophilies congénitales, les SMP apparaissent associés de façon significativement plus fréquente à une mutation du facteur V Leiden, alors que la mutation G20210A de la prothrombine tendait à être plus prévalente dans le groupe « sans SMP ».

*Tableau 3 : Etiologies des TVD (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
Affections thrombogènes			
Congénitales			
Déficit en protéine C, n (%)	1 (3)	2 (4)	1
Déficit en protéine S, n (%)	5 (16)	6 (11)	0,74
Mutation hétérozygote du facteur V Leiden, n (%)	3 (9)	0 (0)	0,048*
Mutation hétérozygote du facteur II G20210A, n (%)	0 (0)	5 (9)	0,152
Acquises			
Syndrome des anticorps anti-phospholipides, n (%)	2 (6)	4 (7)	1
Hyperhomocystéinémie, n (%)	0 (0)	5 (9)	0,152
Maladies inflammatoires chroniques intestinales, n (%)	0 (0)	4 (7)	0,292
Vascularite systémique, n (%)	0 (0)	2 (4)	0,527
Facteurs déclenchants			
Facteurs déclenchants loco-régionaux			
Inflammation ou infection abdominale			
Pancréatite chronique calcifiante, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Pancréatite aiguë, n (%)	0 (0)	4 (7)	0,292
Infection abdominale, n (%)	1 (3)	3 (6)	1
Inflammation abdominale d'autre cause, n (%)	1 (3)	1 (2)	1
Hépatopathie			
Cirrhose, n (%)	2 (6)	5 (9)	0,708
Fibrose hépatique, n (%)	0 (0)	2 (4)	0,527
Hépatite chronique, n (%)	0 (0)	2 (4)	0,527
Hépatite aiguë, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Cancer digestif			
Carcinome hépatique, n (%)	0 (0)	3 (6)	0,291
Autre cancer digestif, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Chirurgie ou traumatisme abdominal			
Splénectomie, n (%)	2 (6)	1 (2)	0,553
Autre chirurgie abdominale, n (%)	1 (3)	2 (4)	1
Traumatisme abdominal, n (%)	1 (3)	0 (0)	0,372
Facteurs déclenchants généraux			
Contraception orale, n (%)	5 (16)	5 (9)	0,49
Traitement hormonal substitutif, n (%)	0 (0)	1 (2)	1
Post-partum, n (%)	1 (3)	0 (0)	0,372
Traitement antifibrinolytique, n (%)	0 (0)	2 (4)	0,527
TVD idiopathiques, n (%)	0 (0)	15 (28)	

On remarquera l'existence de facteurs déclenchants loco-régionaux pour 25 patients inclus dans l'étude (pour un total de 34 facteurs déclenchants distincts), parmi lesquels 7 sujets porteurs de SMP. Ces patients ne pouvaient être exclus pour les raisons suivantes :

- Situation diagnostique complexe par la multiplicité des facteurs étiologiques associés, facteur déclanchant « faible » ne pouvant expliquer à lui seul la survenue d'une TVD ou chronologie non concordante : n=16 (dont 6 patients dans le groupe « Avec SMP »)
- Diagnostic porté postérieurement à la survenue de la TVD : n=9 (dont 1 patient du groupe « Avec SMP »)

15 patients (soit 17% des patients inclus) ne présentaient aucune pathologie prothrombotique associée et étaient finalement classés parmi les « TVD idiopathiques ».

Le nombre moyen de diagnostics étiologiques associés au moment de la survenue d'une TVD était globalement de 1,38±0,94 (moy±DS) dans cette étude, et de 1,68±0,75 après exclusion des « TVD idiopathiques ». Les patients porteurs de SMP présentaient un nombre d'affections thrombogènes ou de facteurs déclenchants associés significativement plus élevé (1,78±0,8) que les patients atteints de TVD d'autre origine (1,59±0,9, *P*=0,002). Il faut noter que la présence d'un SMP était comptabilisée comme représentant une affection thrombogène dans ce calcul. Le diagnostic étiologique principal précédait l'évènement thrombotique digestif en moyenne de 10±58 mois, sans différence significative entre les groupes « Avec SMP » et « Sans SMP ». Dans 26% des cas pour l'ensemble des TVD, le diagnostic étiologique était découvert au moment de la survenue de l'épisode thrombotique.

*Tableau 4 : Topographie de l'atteinte veineuse au cours des TVD (VMS=veine mésentérique supérieure, VS=veine splénique, VSH=veine sus-hépatique) (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
TP, n (%)	26 (81)	48 (89)	0,763
BC, n (%)	8 (25)	7 (13)	0,239
TP+BC, n (%)	2 (6)	1 (2)	0,553
Veines atteintes			
Thromboses portales :			
Tronc porte±branches portales, n (%)	23 (88)	46 (98)	0,126
VMS, n (%)	15 (58)	22 (47)	0,465
VS, n (%)	13 (50)	10 (21)	0,018*
Tronc porte±branches portales sans VMS ou VS, n (%)	6 (23)	23 (49)	0,045*
VMS seule, n (%)	2 (8)	1 (2)	0,287
VS seule, n (%)	1 (4)	0 (0)	0,356
Syndrome de Budd-Chiari :			
1 VSH, n (%)	1 (12)	1 (14)	1
2 VSH, n (%)	2 (25)	3 (43)	0,608
3 VSH, n (%)	5 (62)	3 (43)	0,619
≥ 2 VSH	7 (88)	6 (86)	1

b) Topographie de l'atteinte veineuse :

Une proportion comparable de TP et de SBC était rapportée dans les groupes « Avec » et « Sans SMP » (Tableau 4). Concernant les TP, les SMP étaient plus fréquemment associés à une atteinte de la veine splénique (50%) que ne l'étaient les autres étiologies (21% ; *P*=0,018). Une extension de la thrombose à la veine mésentérique supérieure était par contre retrouvée de façon équivalente dans les deux groupes. Globalement, la TP était plus souvent limitée au tronc porte et à ses branches chez les patients ne présentant pas de SMP (49%) que chez les sujets atteints de cette affection (23% ; *P*=0,045). Le nombre total de SBC était probablement trop faible pour pouvoir mettre en évidence une éventuelle différence d'extension de la thrombose entre les deux groupes.

*Tableau 5 : Etat-civil et antécédents des patients atteints de TVD, service de diagnostic (FDR=facteur de risque, MTV=maladie thromboembolique veineuse, FCS=fausse-couche spontanée) (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
Sexe masculin, n (%)	14 (44)	35 (65)	0,073
Age, moy±DS, ans	51±17	54±17	0,474
Service du diagnostic			
Gastro-entérologie, n (%)	17 (53)	37 (69)	0,173
Chirurgie digestive, n (%)	3 (9)	6 (11)	1
Médecine interne, n (%)	10 (31)	5 (9)	0,017*
Hématologie	1 (3)	1 (2)	1
Réanimation médicale	1 (3)	2 (4)	1
Autre, n (%)	0 (0)	3 (6)	0,291
Antécédents significatifs			
SMP, n (%)	7 (22)	0 (0)	<0,001*
Autre hémopathie, n (%)	2 (6)	5 (9)	0,708
Cancer, n (%)	2 (6)	6 (11)	0,704
Cirrhose, n (%)	1 (3)	1 (2)	1
Hépatopathie chronique non-cirrhotique, n (%)	2 (6)	9 (17)	0,199
Pancréatopathie, n (%)	3 (9)	4 (7)	1
Présence de FDR cardiovasculaires, n (%)	14 (44)	31 (57)	0,267
Plus de 1 FDR cardiovasculaire, n (%)	2 (6)	18 (33)	0,004*
Tabagisme actif, n (%)	3 (9)	14 (26)	0,092
Antécédents personnels de MTV, n (%)	6 (19)	8 (15)	0,764
Antécédents de FCS, n (%)	3 (9)	1 (2)	0,143
Antécédents d'accident vasculaire artériel, n (%)	5 (16)	8 (15)	1
Antécédents familiaux de MTV, n (%)	6 (19)	8 (15)	0,764
Maladie inflammatoire chronique intestinale, n (%)	0 (0)	4 (7)	0,292
Thrombophilie génétique, n (%)	1 (3)	0 (0)	0,372
Splénectomie ancienne, n (%)	3 (9)	4 (7)	1

c) Caractéristiques cliniques et biologiques :

Une prépondérance féminine tendait à se dessiner dans le groupe des patients « Avec SMP » (Tableau 5). L'âge moyen au diagnostic de TVD était de 53±17 ans tous patients

confondus, sans différence significative entre les deux groupes. Il était diagnostiqué significativement plus de TVD associés à un SMP dans les services de Médecine Interne. Le seul antécédent notablement plus fréquent dans le groupe « sans SMP » était la présence de plus de 1 facteur de risque cardiovasculaire, notamment le tabagisme. Il n'existait pas par contre de différence significative entre les deux groupes vis-à-vis des antécédents personnels d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels.

La répartition des patients en fonction du mode de révélation aigu, subaigu ou chronique était sensiblement identique dans les 2 groupes « Avec SMP » et « Sans SMP » (Tableau 6). Les deux seuls éléments cliniques retrouvés spécifiquement plus fréquemment au moment du diagnostic chez les patients atteints de SMP étaient la présence d'un épanchement ascitique clinique ou échographique (groupe « Avec SMP » : 48% ; groupe « Sans SMP » : 25% ; *P*=0,034) et d'une splénomégalie clinique (groupe « Avec SMP » : 61% ; groupe « Sans SMP » : 35% ; *P*=0,034) ou échographique (taille moyenne de la rate : groupe « Avec SMP » : 15,5±3,6cm ; groupe « Sans SMP » : 11,7±2,8cm ; *P*<0,001). On notera que la taille moyenne du foie tendait à être plus élevée pour les patients sans SMP (flèche hépatique droite : moy±DS : 15,8±2,3cm) par comparaison aux patients avec SMP (14,3±3,1cm ; *P*=0,092).

*Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de TVD (AEG=altération de l'état général) (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
Mode de révélation			
Aigu (<15 jours), n (%)	17 (55)	34 (64)	0,489
Subaigu (15 jours-3 mois), n (%)	8 (26)	11 (21)	0,6
Chronique (>3 mois), n (%)	6 (19)	8 (15)	0,763
Laparotomie diagnostique, n (%)	2 (6)	4 (7)	1
AEG, n (%)	18 (58)	21 (40)	0,172
Fièvre, n (%)	8 (26)	22 (42)	0,16
Douleur abdominale, n (%)	25 (81)	43 (83)	1
Nausées/vomissements, n (%)	13 (42)	17 (33)	0,483
Troubles du transit, n (%)	12 (39)	24 (47)	0,499
Hémorragie digestive, n (%)	2 (6)	11 (21)	0,118
Hypertension portale, n (%)	4 (13)	8 (15)	1
Insuffisance hépatocellulaire, n (%)	6 (19)	6 (12)	0,35
Ascite, n (%)	15 (48)	13 (25)	0,034*
Hépatomégalie, n (%)	10 (32)	22 (44)	0,354
Flèche hépatique droite, moy±DS, cm	14,3±3,1	15,8±2,3	0,092
Splénomégalie, n (%)	17 (61)	16 (35)	0,034*
Taille rate, moy±DS, cm	15,4±3,6	11,7±2,8	<0,001*

On notait sur le bilan biologique réalisé au moment du diagnostic de TVD (tableau 6) dans le groupe « Avec SMP » un taux sanguin de leucocytes (moy±DS :16,1±11 $x10^9$), de polynucléaires neutrophiles (moy±DS :12,5±8,3 $x10^9$), d'hématies (moy±DS :4,6 ±1,1 $x10^9$), et de plaquettes (moy±DS : 466±350 $x10^9$) significativement plus élevé par comparaison avec le groupe « Sans SMP » (respectivement : moy±DS :11,2±6,2 $x10^9$, *P*=0,047 ; 8,5±5,8 $x10^9$, *P*=0,039 ; 4,1±0,8 $x10^9$, *P*=0,026 ; 256±121 $x10^9$, *P*<0,001). L'hématocrite apparaissait également significativement plus augmenté dans le groupe « Avec SMP », mais pas le taux

d'hémoglobine. Il était en outre retrouvé chez les patients porteurs d'un SMP un taux de prothrombine (moy±DS :69,7±15%) et de facteur V (moy±DS :67,8±31,2%) significativement plus bas que chez les patients sans SMP (respectivement : moy±DS :82,4±15,2%, *P*<0,001 et 99,8±23,6%, *P*<0,001) ; le TCA apparaissait de plus significativement allongé dans le groupe « Avec SMP » (moy±DS : 1,4±0,5) par rapport au groupe « Sans SMP » (moy±DS :1,1±0,3, *P*<0,001). On notait enfin un taux de bilirubine totale discrètement plus élevé dans le groupe « avec SMP » (moy±DS :25,6±17,2 µmol/l) par comparaison au groupe « Sans SMP » (moy±DS :21,8±22,4 µmol/l, *P*=0,039). Il n'était pas retrouvé dans cette étude de différence significative entre les deux groupes concernant la fonction rénale, le bilan inflammatoire et la protidémie.

*Tableau 7 : Résultats des examens biologiques chez les patients atteints de TVD (GB=globules blancs, PNN=polynucléaires neutrophiles, Ly=lymphocytes, Mono=monocytes, GR=globules rouges, Hb=hémoglobine, VGM=volume globulaire moyen, Ht=hématocrite, Plaq=plaquettes, VPM=volume plaquettaire moyen, TP=taux de prothrombine, TCA=temps de céphaline activé) (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
GB, moy±DS, x10.9/L	16,1±11	11,2±6,2	0,047*
PNN, moy±DS, x10.9/L	12,5±8,3	8,5±5,8	0,039*
Ly, moy±DS, x10.9/L	1,5±0,5	1,8±1	0,211
Mono, moy±DS, x10.9/L	1,1±0,8	0,8±0,5	0,415
GR, moy±DS, x10.9/L	4,6±1,1	4,1±0,8	0,026*
Hb, moy±DS, g/dl	13,2±2,7	12,4±2,7	0,179
VGM, moy±DS, µ3	88,9±13,2	90,8±6,9	0,116
Ht, moy±DS,	0,410±0,07	0,370±0,07	0,023*
Plaq, moy±DS, x10.9/L	466±350	256±121	<0,001*
VPM, moy±DS, fL	10,2±1,6	9,6±1,3	0,08
TP, moy±DS, %	69,7±15	82,4±15,2	<0,001*
Facteur V, moy±DS, %	67,8±31,2	99,8±23,6	<0,001*
Facteur II, moy±DS, %	81,9±20,9	92,8±25,9	0,158
TCA, moy±DS, %	1,4±0,5	1,1±0,3	<0,001*
Bilirubine totale, moy±DS, µmol/L	25,6±17,2	21,8±22,4	0,039*
Bilirubine conjuguée, moy±DS, µmol/L	10,2±8,6	10,6±16,4	0,129
ASAT, moy±DS, n*normale	1,8±2,3	1,6±1	0,75
ALAT, moy±DS, n*normale	2,11±1,9	1,7±1,3	0,132
GGT, moy±DS, n*normale	4,2±3,7	7,5±12,7	0,592
PAL, moy±DS, n*normale	1,5±0,6	2,1±3,1	0,363
lipase, moy±DS, n*normale	1,1±0,2	1,2±0,7	0,87
amylase, moy±DS, n*normale	1±0	1,1±0,3	0,886
urée, moy±DS, mmol/L	5,4±2,2	6,4±4,6	0,869
créatinine, moy±DS, µmol/L	73,8±13,3	98,7±110,8	0,269
CRP, moy±DS, mg/L	64,9±61,9	84,8±124,4	0,741
Protidémie, moy±DS, g/L	72,1±7,4	70,7±8,5	0,512
Albuminémie, moy±DS, g/L	36,1±6,1	33,6±7,4	0,202

d) Explorations hématologiques spécifiques des SMP :

Au total, la BOM était évocatrice de SMP dans 70% des cas (sur 27 patients ayant eu une BOM), la recherche d'EEC/EMC était positive dans 37% des cas (sur 52 patients ayant bénéficié de cette recherche), et la mutation JAK2 V617F était retrouvée dans 48% des cas (sur 33 patients testés). La proportion d'allèle muté JAK2 V617F était cependant plutôt faible chez les patients atteints de SMP (moy±DS : 30±27%). Dans cette étude, seuls 12,5% des patients porteurs de la mutation JAK2 V617F avaient un pourcentage d'allèle muté supérieur à 50%, évocateur d'homozygotie.

*Tableau 8.1 : Explorations hématologiques spécifiques des SMP (SMG=splénomégalie, MIVS=mesure isotopique du volume sanguin, VG=volume globulaire, EPO=érythropoïétine) (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC		**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
Hémogramme	SMG+Plaquettes>200.000/mm3	16 (50)	9 (17)	0,001
MIVS	VG mesuré/VG théorique, moy±DS, %	147,7±21,5	-	-
	VG mesuré>125% VG théorique, n/N (%)	9/9 (100)	1/2 (50)	-
EPO	Taux sérique EPO, moy±DS, mU/mL	4±4,1	14,7±5,7	0,004*
	EPO<2,8 mU/mL, n/N (%)	3/8 (37)	0/6 (0)	-
PRV-1	PRV1/abl, CT ratio, moy±DS	0,85±0,07	0,98±0,08	0,026*
	PRV1/abl, CT ratio <0,9, n/N (%)	5/6 (83)	1/4 (25)	-
Cytogénétique	Présence d'une fusion bcr-abl en FISH, n/N (%)	0/15 (0)	0/1 (0)	-
BOM	BOM en faveur d'un SMP, n/N (%)	19/20 (95)	0/7 (0)	-
	Hypercellularité, n/N (%)	19/20 (95)	5/7 (71)	-
	Hyperplasie granuleuse, n/N (%)	17/20 (85)	5/7 (71)	-
	Hyperplasie érythroïde, n/N (%)	14/20 (70)	3/7 (43)	-
	Hyperplasie mégacaryocytaire, n/N (%)	19/20 (95)	4/7 (57)	-
	Dysmégacaryocytopoïèse, n/N (%)	12/18 (67)	2/7 (29)	-
	Fibrose (coloration de Gordon Sweet), n/N (%)	8/19 (42)	0/7 (0)	-
EEC/EMC	EEC/EMC, patients positifs, n/N (%)	19/23 (83)	0/29 (0)	-
	EEC, patients positifs, n/N (%)	11/22 (50)	0/28 (0)	-
	EMC, patients positifs, n/N (%)	13/17 (76)	0/13 (0)	-
	EEC+EMC, patients positifs, n/N (%)	5/16 (31)	0/13 (0)	-
Mutation JAK2	Porteurs de la mutation JAK2, n/N (%)	16/17 (94)	0/16 (0)	-
	% forme mutée circulante, moy±DS, %	30±27	0	-

Parmi les patients pour qui un diagnostic de SMP était finalement retenu, 95% des sujets ayant eu une BOM présentaient une histologie spécifique de SMP, 83% des patients ayant eu une recherche d'EEC et/ou d'EMC avaient une pousse spontanée de progéniteurs, et 94% des sujets ayant eu une recherche de JAK V617F étaient effectivement porteurs de la mutation (Tableau 8.1). Les taux circulants d'EPO étaient significativement plus bas chez les patients porteurs d'un SMP (moy±DS :4±4,1 mU/ml) par rapport aux patients sans SMP (moy±DS : 14,7±5,7 ; *P*=0, 004). Des résultats similaires étaient obtenus pour les taux circulants de PRV-1 (PRV-1/abl, CT ratio : groupe SMP : moy±DS : 0,85±0,07, groupe non SMP : moy±DS : 0,98±0,08 ; *P*=0,026). Aucune anomalie cytogénétique n'était décelée sur les cellules médullaires des patients inclus. L'association d'une splénomégalie à un taux de plaquettes > $200x10^9$/mm3 considérée par Chait et al [6] comme un critère spécifique du diagnostic de SMP dans le contexte des TVD, était retrouvée de façon significativement plus

fréquente dans le groupe « Avec SMP » (50% des cas) par rapport au groupe « Sans SMP » (17% des cas ; *P*=0,001).

Il semblait exister une bonne corrélation entre les résultats de la BOM, la recherche d'EEC/EMC et la présence de JAK2 V617F dans cette population de TVD: La mutation JAK2 V617F était ainsi détectée chez 87% des patients ayant une BOM évocatrice de SMP (10 patients ayant bénéficié des 2 examens), et chez 100% des sujets ayant une recherche d'EEC+/-EMC positive (pour 24 patients testés simultanément) (Tableau 8.2). Parmi la population de sujets porteurs de la mutation JAK2 V617F, 100% des patients avaient une BOM évocatrice de SMP, et 83% une recherche positive d'EEC ou d'EMC (Tableau 8.3). Aucun patient négatif pour la mutation JAK2 V617F n'avait de pousse spontanée d'EEC ou d'EMC parmi les patients ayant bénéficié des deux explorations.

Tableau 8.2 : Corrélations entre BOM, EEC/EMC et JAK2 V617F dans le contexte des TVD

TP+SBC	**% de patients JAK2 V617F+**
BOM	
Positive, n/N (%)	7/8 (87)
Négative, n/N (%)	0/2 (0)
EEC/EMC	
Positive, n/N (%)	10/10 (100)
Négative, n/N (%)	0/14 (0)

Tableau 8.3 : Caractéristiques des patients positifs et négatifs pour JAK2 V617F

TP+SBC	**JAK2 V617F+ (n=16)**	**JAK2 V617F- (n=17)**
TP	12/28 (43)	16/28 (57)
SBC	4/5 (80)	1/5 (20)
PV	2/2 (100)	0/2 (0)
TE	7/8 (87)	1/8 (13)
BOM en faveur d'un SMP, n/N (%)	7/7 (100)	1/3 (33)
EEC±EMC, patients positifs, n/N (%)	10/12 (83)	0/12 (0)
EEC, patients positifs, n/N (%)	3/12 (25)	0/12 (0)
EMC, patients positifs, n/N (%)	9/12 (75)	0/12 (0)
EEC+EMC, patients positifs, n/N (%)	2/12 (17)	0/12 (0)

e) Evolution :

La durée moyenne de suivi des patients atteints était de 46±58 mois, avec une tendance non significative à un suivi plus prolongé chez les patients atteints de SMP (moy±DS: 52±59 mois) par rapport aux autres patients (moy±DS : 43±57 mois ; *P*=0,064) (Tableau 9). Il n'était pas noté de différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence des récidives de TVD, ou d'épisode thrombotique dans un autre territoire (Evènements thromboemboliques artériels et veineux : groupe SMP : 37% ; groupe sans SMP : 21% ; *P*=0,130). L'incidence des complications hémorragiques était globalement comparable dans les deux groupes. Les décompensations oedémato-ascitiques tendait à être

plus fréquentes chez les patients porteurs d'un SMP (41%) par rapport aux autres patients atteints de TVD (21% ; *P*=0,08).

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale était réalisée chez 84 patients ; les signes d'hypertension portale endoscopique ou de complications hémorragiques n'était pas significativement plus fréquents entre les deux groupes. Sur les données de l'imagerie disponible dans le suivi de ces patients, il était constaté une fréquence nettement plus élevée de splénomégalie chez les patients atteints de SMP (93%) par rapport aux autres patients (43% ; *P*<0,001). Il était également noté de façon plus fréquente la présence d'une circulation veineuse collatérale de dérivation porto-cave ou porto-porte dans le groupe « avec SMP ». Il n'était pas mis en évidence de différence significative vis-à-vis de la persistance ou de la reperméabilisation de la TVD.

*Tableau 9 : Evolution des TVD (*différence statistiquement significative)*

TP+SBC	**Avec SMP (n=32)**	**Sans SMP (n=54)**	***P***
Récidive, n (%)	7 (22)	6 (11)	0,223
Hémorragie digestive, n (%)	8 (25)	14 (26)	1
Autre type d'hémorragie, n (%)	10 (31)	14 (26)	0,629
Décompensation oedémato-ascitique, n (%)	13 (41)	11 (21)	0,08
Evènement thromboembolique veineux, n (%)	8 (25)	7 (13)	0,24
Evènement vasculaire artériel, n (%)	7 (22)	8 (15)	0,558
Hypertension portale endoscopique			
présence, n (%)	20 (69)	23 (53)	0,226
signes rouges, n (%)	10 (33)	14 (33)	1
ligature ou sclérose de VO, n (%)	8 (27)	10 (23)	0,787
Imagerie			
épanchement intrapéritonéal, n (%)	20 (63)	25 (50)	0,363
splénomégalie, n (%)	27 (93)	21 (43)	<0,001*
voies de dérivation, n (%)	24 (75)	26 (51)	0,039*
Evolution de la thrombose digestive			
persistance, n (%)	15 (48)	20 (40)	0,496
reperméabilisation partielle, n (%)	8 (26)	19 (38)	0,334
reperméabilisation complète, n (%)	8 (26)	11 (22)	0,789

2) Spécificités des thromboses portales associées aux syndromes myéloprolifératifs

Les analyses statistiques réalisées sur l'ensemble de notre série de TVD ont été reproduites pour les 72 patients atteints de TP. Un SMP était diagnostiqué chez 25 patients (34%) ; la répartition en SMP patents et latents était sensiblement identique à la distribution observée pour l'ensemble des TVD. Les étiologies des TP étaient également globalement comparables, avec notamment la même prépondérance de la mutation Leiden du facteur V dans le sous-groupe des patients atteints de SMP (12%) par rapport aux patients sans SMP (0% ; *P*=0,039) (données non présentées). 13 patients (28%) étaient porteurs de TP considérées comme idiopathiques à l'issue du bilan étiologique et du suivi. Les patients du groupe « Avec SMP » présentaient également un plus grand nombre d'affections thrombogènes ou de facteurs déclenchants associés (moy±DS : 1,84±0,9) par rapport aux patients du groupe « Sans SMP » (1,56±0,75 ; *P*=0,003).

L'âge moyen des patients atteints de TP était de 55±16 ans, sans différence significative pour les SMP par rapport au reste de la population (Tableau 10). Le sexe ratio était globalement comparable entre les deux groupes. L'absence d'hépatomégalie et l'existence d'une splénomégalie étaient significativement associées au diagnostic de SMP parmi les patients atteints de TP.

Concernant le bilan biologique au diagnostic de TP (Tableau 11), les seules anomalies restant significativement associées à la découverte d'un SMP étaient l'existence d'une thrombocytose (groupe « SMP » : 513±374 ; groupe « non-SMP » : 272±115 ; *P*<0,001) et de perturbations du bilan d'hémostase (TP et facteur V plus bas, TCA plus allongé). Les résultats des explorations hématologiques spécifiques des SMP dans le groupe des TP restaient globalement comparables à ceux obtenus pour l'ensemble des TVD (Tableau 12.1) : 100% des patients atteints de SMP avaient une BOM positive parmi les sujets ayant bénéficié de cet examen, 78% des patients avaient une recherche d'EEC ou d'EMC positive, et 92% étaient porteurs de la mutation JAK2 V617F. 100% des patients positifs pour JAK2 V617F avaient une BOM évocatrice de SMP, et on retrouvait chez 78% d'entre eux une pousse spontanée de progéniteurs hématopoïétiques (Tableau 12.2). 86% des patients ayant une BOM caractéristique de SMP et 100% des patients ayant une recherche d'EEC ou EMC positive étaient porteurs de la mutation JAK2 V617F (Tableau 12.3).

*Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des TP (AEG=altération de l'état général) (*différence statistiquement significative)*

TP	**Avec SMP (n=25)**	**Sans SMP (n=47)**	***P***
Sexe masculin, n (%)	14 (56)	32 (68)	0,318
Age, moy±DS, ans	54±15	55±16	0,582
AEG, n (%)	14 (56)	17 (37)	0,14
Fièvre, n (%)	7 (28)	19 (41)	0,311
Douleur abdominale, n (%)	20 (80)	37 (80)	1
Nausées/vomissements, n (%)	10 (40)	13 (29)	0,428
Troubles du transit, n (%)	9 (36)	23 (51)	0,317
Hémorragie digestive, n (%)	2 (8)	8 (18)	0,314
Hypertension portale, n (%)	3 (12)	8 (18)	0,735
Insuffisance hépatocellulaire, n (%)	6 (24)	5 (11)	0,183
Ascite, n (%)	9 (36)	9 (20)	0,163
Hépatomégalie, n (%)	4 (16)	19 (43)	0,033*
Flèche hépatique droite, moy±DS, cm	13,9±3,1	15,8±2,3	0,078
Splénomégalie, n (%)	14 (64)	14 (35)	0,074
Taille rate, moy±DS, cm	15,6±3,9	11,7±2,8	<0,001*

Les patients atteints de SMP tendaient à présenter plus fréquemment des décompensations oedémato-ascitiques dans les suites de l'épisode de TVD (36% des cas) par rapport aux patients sans SMP (17% ; *P*=0,091) (Tableau 13). On notait également plus fréquemment une splénomégalie sur les examens d'imagerie obtenus dans le suivi du groupe « Avec SMP » (95% des cas) par comparaison au groupe « Sans SMP » (43% des cas, *P*<0,001). La TP se reperméabilisait moins souvent dans le suivi des patients atteints de SMP (reperméabilisation partielle : 17% des cas) par comparaison aux patients sans SMP (40% des cas, *P*=0,061).

*Tableau 11 : Résultats des examens biologiques au cours des TP (GB=globules blancs, PNN=polynucléaires neutrophiles, Ly=lymphocytes, Mono=monocytes, GR=globules rouges, Hb=hémoglobine, VGM=volume globulaire moyen, Ht=hématocrite, Plaq=plaquettes, VPM=volume plaquettaire moyen, TP=taux de prothrombine, TCA=temps de céphaline activé) (*différence statistiquement significative)*

TP	**Avec SMP (n=25)**	**Sans SMP (n=47)**	***P***
GB, moy±DS, x10.9/L	16,4±11,7	11,8±6,2	0,128
PNN, moy±DS, x10.9/L	12±8,3	9,1±6	0,218
Ly, moy±DS, x10.9/L	1,5±0,6	1,9±1	0,134
Mono, moy±DS, x10.9/L	1,1±0,9	0,9±0,5	0,642
GR, moy±DS, x10.9/L	4,5±1,2	4,2±0,7	0,158
Hb, moy±DS, g/dl	13,2±2,8	12,5±2,7	0,328
VGM, moy±DS, µ3	90,8±14,7	90,3±6,2	0,881
Ht, moy±DS,	0,411±0,071	374±0,071	0,055
Plaq, moy±DS, x10.9/L	513±374	272±115	<0,001*
VPM, moy±DS, fL	10,3±1,7	9,4±1,3	0,056
TP, moy±DS, %	71,4±13,3	84,2±14,6	0,001
Facteur V, moy±DS, %	66,5±22,2	102,2±22,4	<0,001*
Facteur II, moy±DS, %	86,2±15,3	96,3±26,3	0,234
TCA, moy±DS, %	1,3±0,2	1,1±0,2	<0,001*
Bilirubine totale, moy±DS, µmol/L	23±16,7	21,1±22,3	0,176
Bilirubine conjuguée, moy±DS, µmol/L	8,2±7,4	10,3±16,5	0,477
ASAT, moy±DS, n*normale	1,3±0,5	1,6±1	0,448
ALAT, moy±DS, n*normale	1,6±1	1,6±1,2	0,157
GGT, moy±DS, n*normale	4,7±4,2	6,8±11,1	0,434
PAL, moy±DS, n*normale	1,5±0,6	1,9±2,1	0,323
lipase, moy±DS, n*normale	1,1±0,2	1,3±0,8	0,982
amylase, moy±DS, n*normale	1±0	1±0,3	0,879
urée, moy±DS, mmol/L	6±2,3	6,2±4	0,591
créatinine, moy±DS, µmol/L	74,8±14	91,2±87	0,389
CRP, moy±DS, mg/L	71,4±64,7	91,1±131,7	0,505
Protidémie, moy±DS, g/L	72,4±8,3	71,9±7,5	0,816
Albuminémie, moy±DS, g/L	36,8±6,1	34,2±6,8	0,208

*Tableau 12.1 : Explorations hématologiques spécifiques des SMP au cours des TP (*différence statistiquement significative)*

TP		**Avec SMP (n=25)**	**Sans SMP (n=47)**
BOM	BOM en faveur d'un SMP, n/N (%)	17/17 (100)	0/7 (0)
	Hypercellularité, n/N (%)	17/17 (100)	5/7 (71)
	Hyperplasie granuleuse, n/N (%)	15/17 (88)	5/7 (71)
	Hyperplasie érythroïde, n/N (%)	13/17 (76)	3/7 (43)
	Hyperplasie mégacaryocytaire, n/N (%)	17/17 (100)	4/7 (57)
	Dysmégacaryocytopoïèse, n/N (%)	9/15 (60)	2/7 (29)
	Fibrose (coloration de Gordon Sweet), n/N (%)	8/17 (47)	0/7 (0)
EEC/EMC	EEC/EMC, patients positifs, n/N (%)	14/18 (78)	0/27 (0)
	EEC, patients positifs, n/N (%)	9/17 (53)	0/27 (0)
	EMC, patients positifs, n/N (%)	9/13 (69)	0/13 (0)
	EEC+EMC, patients positifs, n/N (%)	4/12 (33)	0/13 (0)
Mutation JAK2	Porteurs hétérozygotes de la mutation JAK2, n/N (%)	12/13 (92)	0/15 (0)
	% forme mutée circulante, moy±DS, %	31±22	0

*Tableau 12.2 : Spécificités des patients positifs ou négatifs pour JAK2 V617F parmi les TP (*différence statistiquement significative)*

TP	**JAK2 V617F+ (n=12)**	**JAK2 V617F- (n=16)**
BOM en faveur d'un SMP, n/N (%)	6/6 (100)	1/3 (33)
EEC/EMC, patients positifs, n/N (%)	7/9 (78)	0/12 (0)
EEC, patients positifs, n/N (%)	2/9 (22)	0/12 (0)
EMC, patients positifs, n/N (%)	6/9 (67)	0/12 (0)
EEC+EMC, patients positifs, n/N (%)	1/9 (11)	0/12 (0)

*Tableau 12.3 : Corrélations BOM, EEC/EMC et JAK2 V617F parmi les TP (*différence statistiquement significative)*

TP	**% de patients JAK2 V617F+**
BOM	
Positive, n/N (%)	6/7 (86)
Négative, n/N (%)	0/2 (0)
EEC/EMC	
Positive, n/N (%)	7/7 (100)
Négative, n/N (%)	2/14 (14)

*Tableau 13 : Evolution des TP (*différence statistiquement significative)*

TP	**Avec SMP (n=25)**	**Sans SMP (n=47)**	***P***
Récidive, n (%)	3 (12)	6 (13)	1
Hémorragie digestive, n (%)	8 (32)	12 (26)	0,594
Autre type d'hémorragie, n (%)	7 (28)	12 (26)	1
Décompensation oedémato-ascitique, n (%)	9 (36)	8 (17)	0,091
Evènement thromboembolique veineux, n (%)	5 (20)	5 (11)	0,307
Evènement vasculaire artériel, n (%)	7 (28)	6 (13)	0,197
Hypertension portale endoscopique			
présence, n (%)	17 (74)	19 (50)	0,106
signes rouges, n (%)	10 (42)	13 (34)	0,587
ligature ou sclérose de VO, n (%)	8 (33)	9 (24)	0,388
Imagerie			
épanchement intrapéritonéal, n (%)	14 (56)	20 (47)	0,615
splénomégalie, n (%)	21 (95)	18 (43)	<0,001
cavernome portal, n (%)	16 (64)	19 (44)	0,137
voies de dérivation, n (%)	18 (72)	23 (52)	0,132
Evolution de la thrombose digestive			
persistance, n (%)	14 (58)	16 (37)	0,126
reperméabilisation partielle, n (%)	4 (17)	17 (40)	0,061
reperméabilisation complète, n (%)	6 (25)	10 (23)	1

IV. Discussion

Cette étude monocentrique portant sur 86 cas de TVD, parmi lesquels 74 TP et 15 SBC, confirme le rôle étiologique de premier ordre des SMP dans cette affection, et a permis d'identifier certaines spécificités cliniques, biologiques et d'imagerie des TVD associées aux SMP. Par comparaison aux études antérieures rapportant des séries de TVD[33,6,36], notre travail à l'avantage (1) d'inclure à la fois des TP et des SBC et d'apporter ainsi des données précises sur les deux formes de TVD, (2) de présenter un recueil exhaustif et détaillé de données cliniques, biologiques et d'imagerie disponibles pour chacun des sujets inclus, permettant l'analyse simultanée de nombreux paramètres, (3) de décrire une population relativement homogène de TVD suite à l'exclusion des thromboses associées à des facteurs déclenchants loco-régionaux, (4) et d'avoir inclus des cas de TVD survenus récemment, ayant donc pour la plupart bénéficié d'outils diagnostiques développés ces dernières années.

Tableau 14 : Fréquence des SMP au cours des TVD (tous les résultats sont exprimés sous la forme n(%) sauf la rubrique TVD)

Auteur	**Revue, date**	**TVD (n)**	**SBC/TP**	**TP**	**BC**	**SMP**	**SMP/TP**	**SMP/BC**
De Stefano	JTH 2007	94	SBC+TP	79 (84)	15 (16)	32 (34)	27 (34)	5 (33)
Boissinot	Blood 2006	45	SBC+TP	-	-	17 (38)	-	-
Kiladjian	Blood 2008	241	SBC+TP	137 (57)	104 (43)	104 (43)	-	-
Primignani	Hepatology 2006	93	SBC+TP	73 (78)	20 (22)	34 (37)	26 (36)	8 (40)
Janssen	Blood 2000	135	SBC+TP	92 (68)	43 (32)	28 (21)	16 (17)	12 (28)
Denninger	Hepatology 2000	68	SBC+TP	36 (53)	32 (47)	28 (41)	11 (31)	17 (36)
Briere	BJH 2005/Semin Thromb Hemost 2006	128	SBC+TP	92 (72)	36 (28)	31 (24)	-	-
Pagliuca	QJM 1990	20	SBC+TP	6 (30)	14 (70)	15 (75)	-	-
De Stefano	Semin Thromb Hemost 1997	120	SBC+TP	69 (57)	51 (43)	80 (67)	-	-
Colaizzo	JTH 2007	99	TP	99 (100)	-	-	17 (17)	-
Primignani	Hepatology 2005	65	TP	65 (100)	-	-	23 (35)	-
Condat	Gastroenterology 2001	136	TP	136 (100)	-	-	42 (31)	-
Janssen	Gut 2001	172	TP	172 (100)	-	-	24 (14)	-
Valla	Gastroenterology 1988	33	TP	33 (100)	-	-	14 (42)	-
Patel	Gastroenterology 2006	41	SBC	-	41 (100)	-	-	24 (59)
Smalberg	Haematologica 2006	40	SBC	-	40 (100)	-	-	13 (33)
Hirshberg	J Hepatol 2000	22	SBC	-	22 (100)	-	-	10 (45)
Dayal	J Hepatol 1997	32	SBC	-	32 (100)	-	-	22 (69)
Valla	Ann intern med 1985	20	SBC	-	20 (100)	-	-	16 (80)
Valla (revue)	Ann intern med 1985	147	SBC	-	147 (100)	-	-	61 (41)
Mitchell	Medicine 1982	253	SBC	-	253 (100)	-	-	29 (22)
Mathieu	Radiology 1987	38	SBC	-	38 (100)	-	-	11 (29)
Ringe	Hepatology 1995	50	SBC	-	50 (100)	-	-	17 (34)

Dans notre étude, un SMP était découvert dans 37% des cas de TVD, correspondant à 35% des TP et 53% des SBC. Ces résultats sont globalement conformes à ceux issus d'études antérieures présentés dans le tableau 14. Dans la plus large série actuellement publiée de 241 TVD [33], un SMP était ainsi diagnostiqué chez 44% des patients, dont 37% des 137 TP et 53% des 104 SBC. On peut noter cependant une certaine variabilité des taux de prévalence des SMP dans les séries considérées, qui s'explique avant tout par l'hétérogénéité des critères utilisés pour leur diagnostic. Dans l'étude précédemment citée, le diagnostic de SMP reposait ainsi sur un algorithme précis dont la première étape était la recherche de JAK2 V617F. Une fréquence plus élevée de SMP était généralement rapportée dans les études utilisant pour seul

critère diagnostique la positivité des EEC [31,9], technique dont la spécificité est actuellement discutée[64]. D'autres publications font à l'inverse état d'une prévalence plus faible: il s'agit le plus souvent d'études dans lesquelles le diagnostic de SMP n'était retenu qu'en présence d'une forme « patente »[5,65] ou encore de séries ayant inclus un nombre élevé de cas pédiatriques [20]. Dans notre étude, 24% des TVD, soit 24% des TP et 33% des SBC étaient associés à un SMP patent. Il s'agissait dans 28% des cas de PV, dans 67% des cas de TE, et dans 5% des cas de SM. Un SMP latent était diagnostiqué dans 13% des TVD (11% des TP et 20% des SBC). Une fréquence comparable de SMP patents est habituellement retrouvée dans les séries publiées de TVD (Tableau 15) ; les résultats sont en revanche plus hétérogènes pour les SMP latents, pour lesquels les critères diagnostiques sont moins codifiés.

Tableau 15 : Distribution des formes patentes et latentes de SMP au cours des TVD (MIVS=mesure isotopique du volume sanguin) (tous les résultats sont exprimés sous la forme n (%) sauf la rubrique TVD)

Auteur	Revue, date	TVD (n)	SBC/TP	SMP	SMP patent	SMP latent	critère diagnostique (SMP latent)
De Stefano	JTH 2007	94	SBC+TP	32 (34)	15 (16)	17 (22)	JAK2
Denninger	Hepatology 2000	68	SBC+TP	28 (41)	17 (25)	11 (16)	EEC
Pagliuca	QJM 1990	20	SBC+TP	15 (75)	5 (25)	10 (50)	BOM, EEC, EMC, caryotype
De Stefano	Semin Thromb Hemost 1997	120	SBC+TP	80 (67)	41 (34)	39 (32)	BOM, EEC
De Stefano	JTH 2007	79	TP	27 (34)	11 (14)	16 (20)	JAK2
Denninger	Hepatology 2000	36	TP	11 (31)	5 (14)	6 (17)	EEC
Valla	Gastroenterology 1988	33	TP	14 (42)	4 (12)	10 (30)	BOM, MIVS, EEC
De Stefano	JTH 2007	15	SBC	5 (33)	4 (27)	1 (7)	JAK2
Denninger	Hepatology 2000	32	SBC	17 (36)	12 (37)	5 (16)	EEC
Patel	Gastroenterology 2006	41	SBC	24 (59)	0 (0)	24 (59)	JAK2, BOM, EEC
Smalberg	Haematologica 2006	40	SBC	13 (33)	11 (27)	2 (5)	JAK2
Hirshberg	J Hepatol 2000	22	SBC	10 (45)	2 (9)	8 (36)	EEC
Valla	Ann intern med 1985	20	SBC	16 (80)	2 (10)	14 (70)	EEC

La mutation JAK2 V617F était retrouvée chez 48% des patients testés (soit 33 patients au total), représentant 43% des TP (28 patients testés) et 80% des SBC (5 patients testés). Des chiffres légèrement inférieurs sont généralement rapportés dans la littérature mondiale (Tableau 16). Ainsi dans l'étude de Kiladjian et al[33], 39% des patients étaient porteurs de la mutation, parmi lesquels 34% des TP et 45% des SBC. On ne peut exclure dans notre étude l'existence d'un biais de sélection des patients ayant bénéficié de la recherche de JAK2 V617F : En effet, le taux sanguin de plaquettes tendait globalement à être plus élevé dans ce groupe de patients (Moy±DS=361±174 vs 313±292 ; P=0,08).

Le nombre de sujets pour qui la recherche a été entreprise reste en outre relativement faible, notamment pour le sous-groupe des SBC, ce qui limite probablement la puissance de nos analyses. Dans notre série, 94% des patients pour qui le diagnostic de SMP était retenu, et ayant bénéficié de la recherche de JAK2 V617F (soit 53% des SMP) étaient porteurs de la mutation. Parmi ceux-ci, 100% des PV (2 patients testés) et 87% des TE (8 patients testés) étaient porteurs de l'allèle muté. Le seul patient négatif pour JAK2 V617F et pour qui un diagnostic de SMP « patent » a été porté avait un taux sanguin de plaquettes supérieur à $450x10^9$/mm3 et une histologie compatible avec une TE sur la BOM. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans l'étude de Kiladjian et al[33], dans laquelle la mutation JAK2 V617F était retrouvée pour 90% des TVD associées à un SMP. Dans ce travail, la BOM permettait de redresser le diagnostic de SMP dans 10% des cas (surtout des SBC). D'autres études de taille plus modeste semblent confirmer ces résultats [36,13].

La recherche de JAK2 V617F paraît donc être une technique très sensible pour le diagnostic de SMP au cours des TVD, et devrait être proposée en première intention dans leur bilan étiologique. Vu la valeur prédictive négative plutôt faible de cet outil diagnostique, la BOM, technique plus invasive, sera généralement réalisée en cas de négativité de JAK2 V617F afin d'éliminer formellement un SMP sous-jacent.

On remarquera la forte proportion de patients atteints de TE et porteurs de la mutation JAK2 V617F dans notre étude. Ces patients, représentant 44% des SMP diagnostiqués, présentaient en outre une élévation significative du taux sanguin de leucocytes, d'hématies et de l'hématocrite associée à une diminution marquée du taux d'EPO par rapport au reste de la population étudiée. Cette particularité est à rapprocher des données issues d'une vaste étude portant sur 806 cas de TE [56], montrant que les sujets porteurs de la mutation JAK2 présentait un phénotype proche de la PV, avec un risque significativement plus élevé de complications thrombotiques veineuses. Dans notre travail, le taux circulant de l'allèle muté de JAK2 rapporté à l'allèle sauvage était plutôt faible chez les patients atteints de SMP, proche du niveau retrouvé dans les TE, conformément aux résultats d'études précédentes [66]. Seuls 12,5% des patients porteurs d'un SMP avaient un pourcentage d'allèle muté supérieur à 50%, évocateur d'homozygotie, ce qui se rapproche du chiffre de 16% rapportés par Kiladjian et al [33]. Plusieurs études récentes suggèrent que l'homozygotie JAK2 V617F jouerait un rôle majeur dans le cours évolutif des SMP : Elle pourrait ainsi favoriser l'expansion du clone de PV, et serait corrélée à une fréquence accrue de myélofibrose et de complications vasculaires [67,68,69,70]. La faible prévalence des formes homozygotes au cours des TVD pourrait ainsi rendre compte de l'évolution plutôt lente des SMP latents vers les formes « patentes » habituellement rapportée dans ces affections [33].

Tableau 15 : Fréquence de la mutation JAK2 V617F au cours des TVD (tous les résultats sont exprimés sous la forme n (%) sauf la rubrique TVD)

Auteur	Revue, date	TVD (n)	SBC/TP	SMP	JAK2 V617F+ (TVD)	JAK2 V617F+ (TP)	JAK2 V617F+ (SBC)
De Stefano	JTH 2007	94	SBC+TP	32 (34)	32 (34)	27 (34)	5 (33)
Boissinot	Blood 2006	45	SBC+TP	17 (38)	14 (31)	-	-
Kiladjian	Blood 2008	241	SBC+TP	104 (43)	94 (39)	47 (34)	47 (45)
Primignani	Hepatology 2006	93	SBC+TP	34 (37)	34 (37)	26 (36)	8 (40)
Colaizzo	JTH 2007	99	TP	17 (17)	-	17 (17)	-
Patel	Gastroenterology 2006	41	SBC	24 (59)	-	-	24 (59)
Smalberg	Haematologica 2006	40	SBC	13 (33)	-	-	7/17 (41)

Pris dans leur ensemble, ces résultats confirment l'existence d'une forte association entre TVD et SMP, valable à la fois pour les TP et les SBC, et qui n'a jamais été décrite pour un autre territoire veineux [13,71]. De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour tenter de l'expliquer, notamment : (1) Une élévation de la viscosité sanguine précédant l'épisode de TVD, liée à une élévation de l'hématocrite[62] ou à une anomalie des fonctions plaquettaires [24,19], (2) une diminution du flux sanguin veineux portal ou sus-hépatique secondaire à l'existence d'une splénomégalie congestive ou d'une hépatomégalie liée à une hématopoïèse extramédullaire [15,19], (3) une activation plaquettaire et leucocytaire associée à l'expression de la mutation JAK2 V617F [58] ou (4) une activation endothéliale médiée par des progéniteurs endothéliaux circulants porteurs de la mutation JAK2 V617F [41].

Notre étude confirme par ailleurs que parmi les patients atteints de SMP, les sujets présentant une TVD ont bien souvent quelques caractéristiques cliniques spécifiques telles

qu'un jeune âge et un sexe plutôt féminin. L'épisode de TVD est fréquemment révélateur du diagnostic de SMP. Il faut noter par ailleurs la fréquente association du SMP à une ou plusieurs autres affections ou facteurs déclenchants pro-thrombotiques : Dans notre travail, 66% des SMP étaient ainsi associés à une autre pathologie thrombogène. Le nombre moyen de facteurs pro-thrombotiques à l'origine de l'épisode de TVD (SMP y compris) était en outre significativement plus élevé dans le groupe « Avec SMP » qu'il ne l'était dans le groupe « Sans SMP ».

Dans la série de Kiladjian et al [33], 37% des patients atteints de SMP présentaient un autre facteur prédisposant aux thromboses ; ces résultats ont été confirmés dans de nombreuses autres études [6,36,7,32,13,72,73,74]. Il faut noter cependant que dans toutes ces séries sauf une [20], les SMP étaient associés à un nombre plutôt plus faible de facteurs thrombogènes que ne l'étaient les autres étiologies. Dans notre étude, seul le facteur V Leiden semblait significativement plus fréquent en association aux SMP ; la mutation G20210A de la prothrombine paraissait à l'inverse corrélée à l'absence de SMP. Il s'agit donc de la première étude suggérant un rôle divergent de ces deux mutations gains-de-fonction dans la pathogénie des TVD. D'autres études font état en revanche d'une prévalence variable de ces 2 facteurs prothrombotiques en fonction du territoire vasculaire atteint (TP et artériopathie des membres inférieurs pour la mutation G20210A de la prothrombine, thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et infarctus du myocarde pour le facteur V Leiden) [72].

Pris dans leur ensemble, ces résultats confirment l'intérêt de réaliser un bilan étiologique exhaustif devant un premier épisode de TVD, et ce même en présence d'un facteur prothrombotique évident [65]. Cette démarche systématique pourrait en effet permettre de mieux évaluer le risque de récidive thrombotique associé à une situation clinique et ainsi d'en optimiser la prise en charge.

Notre étude a permis de décrire certaines spécificités cliniques, biologiques ou d'imagerie des TVD associées aux SMP par comparaison aux TVD d'autres origines (secondaires ou idiopathiques). Du point de vue clinique, une prépondérance féminine chez les patients atteints de SMP a déjà été plusieurs fois rapportée [33]. Une fréquence accrue de splénomégalie chez ces sujets est également classiquement décrite [33,6,36]. Notre étude est cependant la première à montrer une fréquence significativement plus élevée d'épanchement ascitique lors du diagnostic de TVD associée à un SMP. On rappellera que l'existence d'une ascite lors du diagnostic de TP est considérée comme un élément de mauvais pronostic [5]. Deux éléments cliniques apparaissent dans notre travail significativement plus fréquents lors de l'absence de SMP : la présence de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire et la découverte d'une volumineuse hépatomégalie clinique ou échographique. Il faut noter que les facteurs de risque cardiovasculaire ne sont jusqu'ici pas reconnus comme favorisant les TVD [24], contrairement à ce qui est démontré pour les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Il n'existait pas dans notre étude de fréquence accrue de certaines manifestations ischémiques microcirculatoires telles que migraines, érythermalgies, ou fausses-couches spontanées dans le groupe de patients « Avec SMP », contrairement à ce qui est parfois rapporté.

Sur le plan biologique, une élévation du taux sanguin de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de plaquettes et de l'hématocrite est déjà décrite dans plusieurs études chez les patients atteints de SMP [33,6,41,36]. Comme nous l'avons montré, les numérations globulaires restent cependant le plus souvent dans les fourchettes normales. Par ailleurs, Kiladjian et al [33] ont rapporté comme nous l'avons fait un taux de facteur V plus bas dans leurs séries de TP et de SBC associés à un SMP, ainsi qu'un taux de bilirubine plus élevé dans le sous-groupe des SBC. Notre étude est cependant la première à montrer un taux de

prothrombine significativement plus bas et un taux de céphaline activée significativement plus allongé dans le groupe « Avec SMP », suggérant une atteinte hépatique initiale plus sévère.

Concernant les données de l'imagerie, nos résultats sont en faveur d'une extension locale significativement plus marquée des TP associées aux SMP, et notamment une atteinte plus fréquente de la VS, ce qui n'avait jamais été rapporté à notre connaissance. Quelques études avaient cependant déjà montré que l'extension d'une TP était corrélée à l'existence d'une affection thrombogène sous-jacente par rapport aux cas idiopathiques [63,75,76]. L'atteinte préférentielle de la VS au cours des SMP peut sans doute s'expliquer par l'existence d'une splénomégalie pouvant induire une diminution du flux veineux dans le segment veineux efférent. Cette donnée est d'importance car il est bien montré dans la littérature que l'extension de la TP au diagnostic, notamment l'atteinte de la VMS [5] ou l'association d'un SBC à une TP [77], est corrélée à un moins bon pronostic évolutif. On notera dans notre étude que 2/3 des patients présentant à la fois un SBC et une TP étaient porteurs de SMP, en contradiction avec les résultats d'une étude récente [32].

Les informations concernant l'évolution des patients après l'épisode thrombotique n'ayant été recueillies que de manière rétrospective, les durées de suivi étaient très hétérogènes d'un patient à l'autre et les données collectées probablement parcellaires. Ceci explique probablement que seuls 9% des patients présentant un SMP latent au diagnostic de TVD n'aient évolué vers un SMP patent dans notre étude [13].

On remarquera néanmoins que comme d'autres publications [63], notre étude ne rapporte pas de sur-risque de récidive thrombotique ou de complications hémorragiques dans l'évolution des TVD associées aux SMP. Nos résultats montrent cependant pour la première fois un risque plus élevé de décompensations oedémato-ascitiques dans le sous-groupe des patients atteints de TVD et de SMP. Enfin, dans notre série, la présence d'un SMP était significativement corrélée à l'apparition d'une circulation veineuse collatérale porto-porte ou porto-cave sur les examens d'imagerie obtenus dans le suivi. Ceci suggère un degré d'occlusion veineuse initiale plus marqué dans le groupe « Avec SMP », ou encore une moindre reperméabilisation de la thrombose digestive dans ce groupe, cette dernière hypothèse étant confirmée dans notre étude pour le sous-groupe des TP. Notre travail ne permet cependant pas d'affirmer qu'il s'agit là d'un critère pronostique, d'autant plus que la persistance de la TP n'est habituellement pas considérée comme un facteur de risque de récidive thrombotique ou de saignement [63].

Une des principales limites de cette étude réside dans son caractère rétrospectif, qui ne permet pas une parfaite exhaustivité dans le recueil des informations cliniques et paracliniques, et a pu être à l'origine de biais de sélection. En particulier, les explorations hématologiques spécifiques des SMP (notamment : BOM, EEC/EMC, JAK2 V617F) n'ont pu être colligées pour tous les patients, ce qui a pu conduire à une sous-estimation du nombre réel de SMP associés aux TVD. Des analyses plus pointues concernant les valeurs prédictives de chacun de ces examens pour le diagnostic positif de SMP n'ont ainsi pu être réalisées [33,6]. Il est possible également que le diagnostic de thrombophilie congénitale ait été parfois posé par excès car il n'était pas toujours aisé de vérifier l'absence de trouble de l'hémostase acquis. La recherche familiale de ces anomalies de la coagulation n'était par ailleurs pas disponible dans tous les cas. Cependant les biais de sélection étaient minimisés (1) par le caractère strictement unicentrique de notre série, et (2) par le recrutement de patients issus de divers services hospitaliers médicaux et chirurgicaux, et non exclusivement d'unités spécialisées d'hémostase ou d'hépatologie comme ceci était le cas pour plusieurs grandes séries de la littérature.

Le choix d'une période d'inclusion large s'étendant sur un peu plus de 10 ans a pu être par ailleurs à l'origine d'une certaine hétérogénéité des patients inclus : Une étude [78] a montré en effet que les patients pris en charge plus récemment ont un diagnostic souvent plus précoce de TP. Des critères diagnostiques stricts de TVD ont cependant été utilisés et appliqués à tous les patients pour limiter l'effet potentiel de ce biais.

On peut enfin s'interroger sur la pertinence de regrouper au sein d'une même entité clinique les SBC et les TP : En effet, si la nature et les étiologies préférentielles de ces deux affections sont comparables, leur présentation clinique et leur évolution présentent certaines spécificités. En outre, notre étude comme beaucoup d'autres [41,36] a inclus un nombre plutôt faible de SBC. Les analyses statistiques réalisées pour le sous-groupe des TP ont néanmoins confirmé la plupart des résultats obtenus pour l'ensemble des TVD.

V. Conclusion

Notre travail confirme la place prépondérante qu'occupent les SMP dans l'étiologie des TVD, et particulièrement des SBC. Il a permis également de décrire quelques spécificités cliniques, biologiques et d'imagerie associées au diagnostic de SMP lors de la survenue d'une TVD. La prévalence significativement plus élevée dans ce groupe de certains facteurs pronostiques démontrés (baisse du taux de prothrombine et du facteur V, ascite) [5,33] au moment du diagnostic de TVD pourrait suggérer une évolution plus défavorable chez ces sujets.

Ces résultats pourront aider le clinicien à orienter le bilan étiologique d'un épisode de TVD et peut-être l'aider à mieux en évaluer le pronostic. Ces données plaident en outre pour une surveillance prolongée des patients présentant un SMP occulte, plusieurs études rapportant des cas très tardifs d'évolution vers d'authentiques formes patentes. Si le bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé est bien démontré chez les patients atteints de SMP [79,63], l'intérêt de l'association à un traitement anti-agrégant plaquettaire [16] ou de l'introduction précoce d'un traitement cytoréducteur spécifique [62] reste à évaluer au moyen d'études prospectives.

Références

[1] Briere JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. Semin Thromb Hemost 2006;32:208-218.

[2] Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). Semin Liver Dis 2002;22:5-14.

[3] Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. J Hepatol 2003;38:364-371.

[4] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-1173.

[5] Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. Gut 2001;49:720-724.

[6] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. Br J Haematol 2005;129:553-560.

[7] Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000;31:587-591.

[8] Sobhonslidsuk A, Reddy KR. Portal vein thrombosis: a concise review. Am J Gastroenterol 2002;97:535-541.

[9] De S, V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. Semin Thromb Hemost 1997;23:411-418.

[10] Jain P, Nijhawan S. Portal vein thrombosis: etiology and clinical outcome of cirrhosis and malignancy-related non-cirrhotic, non-tumoral extrahepatic portal venous obstruction. World J Gastroenterol 2007;13:5288-5289.

[11] Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med 1985;103:329-334.

[12] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008;22:14-22.

[13] De S, V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. J Thromb Haemost 2007;5:708-714.

[14] Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Ann Intern Med 1995;123:656-664.

[15] Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2005;128:275-290.

[16] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-124.

[17] Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia 1999;13:150-154.

[18] Landolfi R, Rocca B, Patrono C. Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders: mechanisms and treatment. Crit Rev Oncol Hematol 1995;20:203-222.

[19] Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 1984;64:1-12.

[20] Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. J Thromb Haemost 2007;5:55-61.

[21] Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 2002;100:4272-4290.

[22] Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2002;117:796-808.

[23] Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 2004;117:755-761.

[24] Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR, Margaglione M, Antinolfi I, Iannaccone L, et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. Am J Hematol 2003;72:75-81.

[25] Anger BR, Seifried E, Scheppach J, Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. Klin Wochenschr 1989;67:818-825.

[26] Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Hoche D, Queisser W, Jahn-Eder M, et al. Should a platelet limit of 600 x 10(9)/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. Br J Haematol 1998;100:15-23.

[27] Wanless IR, Peterson P, Das A, Boitnott JK, Moore GW, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: a clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. Hepatology 1990;12:1166-1174.

[28] Najean Y, Mugnier P, Dresch C, Rain JD. Polycythaemia vera in young people: an analysis of 58 cases diagnosed before 40 years. Br J Haematol 1987;67:285-291.

[29] Perea G, Remacha A, Besses C, Jimenez M, Florensa L, Cervantes F. Is polycythemia vera a serious disease in young adults? Haematologica 2001;86:543-544.

[30] Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. Gastroenterology 1988;94:1063-1069.

[31] Pagliuca A, Mufti GJ, Janossa-Tahernia M, Eridani S, Westwood NB, Thumpston J, et al. In vitro colony culture and chromosomal studies in hepatic and portal vein thrombosis--possible evidence of an occult myeloproliferative state. Q J Med 1990;76:981-989.

[32] Smalberg JH, Murad SD, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. Haematologica 2006;91:1712-1713.

[33] 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;111:4922-4929.

[34] Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol 2005;23:2224-2232.

[35] Lamy T, Devillers A, Bernard M, Moisan A, Grulois I, Drenou B, et al. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis. Am J Med 1997;102:14-20.

[36] 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.

[37] Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders--current diagnostic approach. Semin Hematol 2005;42:184-195.

[38] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der WJ, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005;90:1128-1132.

[39] Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. J Clin Pathol 2005;58:406-408.

[40] Hirshberg B, Shouval D, Fibach E, Friedman G, Ben Yehuda D. Flow cytometric analysis of autonomous growth of erythroid precursors in liquid culture detects occult polycythemia vera in the Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 2000;32:574-578.

[41] Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 2006;130:2031-2038.

[42] Boissinot M, Lippert E, Girodon F, Dobo I, Fouassier M, Masliah C, et al. Latent myeloproliferative disorder revealed by the JAK2-V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. Blood 2006;108:3223-3224.

[43] Dobo I, Donnard M, Girodon F, Mossuz P, Boiret N, Boukhari R, et al. Standardization and comparison of endogenous erythroid colony assays performed with bone marrow or blood progenitors for the diagnosis of polycythemia vera. Hematol J 2004;5:161-167.

[44] Juvonen E, Partanen S, Ruutu T. Colony formation by megakaryocytic progenitors in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 1987;66:161-164.

[45] Masters GS, Baines P, Jacobs A. Erythroid colony growth from peripheral blood and bone marrow in polycythaemia. J Clin Pathol 1990;43:937-941.

[46] Dudley JM, Westwood N, Leonard S, Eridani S, Pearson TC. Primary polycythaemia: positive diagnosis using the differential response of primitive and mature erythroid progenitors to erythropoietin, interleukin 3 and alpha-interferon. Br J Haematol 1990;75:188-194.

[47] Lemoine F, Najman A, Baillou C, Stachowiak J, Boffa G, Aegerter P, et al. A prospective study of the value of bone marrow erythroid progenitor cultures in polycythemia. Blood 1986;68:996-1002.

[48] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-1061.

[49] James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005;434:1144-1148.

[50] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;352:1779-1790.

[51] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell 2005;7:387-397.

[52] Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. J Biol Chem 2005;280:22788-22792.

[53] Xu X, Zhang Q, Luo J, Xing S, Li Q, Krantz SB, et al. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. Blood 2007;109:339-342.

[54] Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Blood 2005;106:1207-1209.

[55] Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. Blood 2005;106:3370-3373.

[56] Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. Lancet 2005;366:1945-1953.

[57] Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2006;132:244-245.

[58] Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. Haematologica 2006;91:169-175.

[59] Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol 2005;131:208-213.

[60] Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. Leukemia 2005;19:1847-1849.

[61] Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, Elliott M, Mesa R, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. Cancer 2006;106:631-635.

[62] De S, V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Chiusolo P, Sica S, et al. High prevalence of the JAK2 V617F mutation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. Hepatology 2007;45:831-832.

[63] Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology 2001;120:490-497.

[64] Cardin F, Graffeo M, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs A. Adult "idiopathic" extrahepatic venous thrombosis. Importance of putative "latent" myeloproliferative disorders and comparison with cases with known etiology. Dig Dis Sci 1992;37:335-339.

[65] Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood 2000;96:2364-2368.

[66] Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, Girodon F, Dobo I, Praloran V, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Blood 2006;108:1865-1867.

[67] Dupont S, Masse A, James C, Teyssandier I, Lecluse Y, Larbret F, et al. The JAK2 617V>F mutation triggers erythropoietin hypersensitivity and terminal erythroid amplification in primary cells from patients with polycythemia vera. Blood 2007;110:1013-1021.

[68] Scott LM, Scott MA, Campbell PJ, Green AR. Progenitors homozygous for the V617F mutation occur in most patients with polycythemia vera, but not essential thrombocythemia. Blood 2006;108:2435-2437.

[69] Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Della Porta MG, Boveri E, Pascutto C, et al. Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. Blood 2006;107:3676-3682.

[70] Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. Blood 2007;110:840-846.

[71] Pardanani A, Lasho TL, Schwager S, Finke C, Hussein K, Pruthi RK, et al. JAK2V617F prevalence and allele burden in non-splanchnic venous thrombosis in the absence of overt myeloproliferative disorder. Leukemia 2007;21:1828-1829.

[72] 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.

[73] De S, V, Teofili L, Leone G. Acquired and inherited risk factors for splanchnic venous thrombosis. Blood 2001;97:3314-3315.

[74] Hamidou M, Laurent G, Rigal-Huguet F, Sie P, Pris J. [Portal thrombosis, hereditary protein C deficiency and Vaquez disease]. Ann Med Interne (Paris) 1993;144:71-72.

[75] Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. Am J Surg 1996;172:449-452.

[76] Stringer MD, Heaton ND, Karani J, Olliff S, Howard ER. Patterns of portal vein occlusion and their aetiological significance. Br J Surg 1994;81:1328-1331.

[77] Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma EB, Kuipers EJ, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. Am J Gastroenterol 2006;101:83-90.

[78] Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology 2000;32:466-470.

[79] Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. Hepatology 1999;30:84-89.

NOM : LE JEUNE PRENOM : SYLVAIN

Titre de Thèse : Spécificités des thromboses veineuses digestives associées aux syndromes myéloprolifératifs : Résultats d'une étude rétrospective de 86 cas.

RESUME :

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) représentent l'étiologie la plus fréquente des thromboses veineuses digestives (TVD), mais les conséquences de l'hypertension portale rendent leur diagnostic souvent complexe dans ce contexte. Nous avons comparé au moyen d'une étude rétrospective incluant 86 patients atteints de TVD inexpliquées hospitalisés au C.H.U. de Nantes (dont 74 thromboses portales et 15 syndromes de Budd-Chiari) la fréquence de certaines caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie dans un groupe de patients atteints de SMP et un groupe de sujets atteints d'autres affections pro-thrombotiques ou présentant une TVD idiopathique. Un SMP était identifié chez 32 patients (37% des TVD). Les patients atteints de SMP présentaient significativement plus souvent une extension de leur TVD notamment à la veine splénique, un épanchement ascitique, une splénomégalie, des comptes globulaires et une bilirubine élevés, et un taux de prothrombine bas. Il existait plus fréquemment des voies de dérivation sur les examens d'imagerie de suivi. Ces résultats pourraient aider le clinicien confronté à un épisode de TVD à en orienter le bilan étiologique et peut-être à mieux en évaluer le pronostic.

MOTS-CLES

- Thrombose veineuse digestive
- Syndrome de Budd-Chiari
- Thrombose portale
- Syndrome myéloprolifératif
- Diagnostic
- Mutation JAK2 V617F