



Thèse

2019

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte

Ponthus, Simon

How to cite

PONTHUS, Simon. Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte. Doctoral Thesis, 2019. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:120358](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:120358)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:120358>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:120358](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:120358)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 09.11.2023 17:47

Thèse préparée sous la direction du Professeur Laurent Spahr

**Sécurité des ligatures endoscopiques de varices
œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités
par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Simon PONTIUS

de

Essertes (VD)

Thèse n° 10946

Genève

2019



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Simon PONTIUS

originaire de Essertes (VS), Suisse

Intitulée :

**Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes
chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants
pour une thrombose de la veine porte**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 juin 2019

Thèse n° 10946

Henri Bounameaux

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte

Les malades atteints de cirrhose sont des patients à risque de complications hémorragiques, notamment lors de rupture de varices œsophagiennes (VO). Afin de prévenir ces évènements, des ligatures de varices œsophagiennes (LVO) sont effectuées de manière électorive. Certains malades atteints de cirrhose présentent également une thrombose de la veine porte (TVP) nécessitant la mise en place d'une anticoagulation thérapeutique. Cette étude a pour but d'estimer la fréquence de survenue des complications hémorragiques post-LVO électorives chez les patients cirrhotiques anticoagulés en raison d'une TVP et d'identifier les facteurs de risques associés. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Nous avons identifié 32 patients. 3 évènements hémorragiques survenus dans les 2 semaines post-LVO. Aucun patient n'est décédé d'un tel évènement. Deux facteurs de risque ont été identifiés : les patients ayant une complication de leur cirrhose ($p=0.03$) et les patients ayant déjà eu un épisode de rupture de VO ($p=0.05$).

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier la Dre Laure Elkrief sans qui ce travail n'aurait jamais eu lieu. Merci Laure pour ton soutien, ton aide précieuse durant tout le processus de recherche, de statistiques et de rédaction. Un grand merci au Professeur Laurent Spahr d'avoir accepté de superviser cette thèse malgré son emploi du temps chargé. Merci Laurent pour ta disponibilité et la rapidité de tes réponses à mes nombreuses questions. Je tiens également à remercier les assistantes de recherche du service de transplantation, Mme Clarisse Fontenay et Mme Jenny Cumin sans qui les registres de patients n'existeraient pas.

Table des matières

1. Introduction.....	6
1.1 La cirrhose, définition et généralités.....	6
1.2 Épidémiologie de la cirrhose.....	7
1.3 Hypertension portale et varices oesophagiennes.....	7
1.4 Thrombose de la veine porte.....	8
2. Hypertension portale chez le patient atteint de cirrhose.....	8
2.1 L'hypertension portale non-cirrhotique.....	8
2.2 Diagnostic et physiopathologie de l'hypertension portale.....	9
2.3 Conséquences de l'hypertension portale.....	12
2.4 Formation des systèmes veineux collatéraux.....	12
3. Les varices oesophagiennes.....	15
3.1 Épidémiologie.....	15
3.2 Risque hémorragique.....	15
3.3 Prévention des hémorragies.....	16
4. Thrombose de la veine porte.....	18
4.1 Étiologies.....	18
4.2 Manifestations cliniques et diagnostic.....	21
4.3 Thrombose de la veine porte et cirrhose.....	22
5. Le système de coagulation dans la cirrhose.....	24
5.1 Hémostase primaire.....	24
5.2 Hémostase secondaire.....	26
5.3 Conséquences des perturbations de l'hémostase dans la cirrhose.....	27
6. Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte.....	28
6.1 Abstract.....	28
6.2 Introduction.....	29
6.3 Patients and methods.....	30
6.4 Results.....	32
6.5 Discussion.....	34
6.6 Figures and tables.....	37
7. Discussion and Conclusion.....	43
8. Références.....	44

Une complication notable de la cirrhose est la thrombose de la veine porte. Son traitement consiste à introduire une anticoagulation thérapeutique. Les malades atteints de cirrhose peuvent également présenter des varices oesophagiennes. Le traitement de ces dernières peut consister en des séances de ligatures endoscopiques successives. Se pose alors la question suivante : est-il prudent d'effectuer des ligatures de varices oesophagiennes aux malades atteints de cirrhose et anticoagulés pour une thrombose de la veine porte ? Autrement dit, sont-ils plus à risque de développer des saignements post ligatures ?

1. Introduction

1.1 La cirrhose, définition et généralités

La cirrhose est une maladie chronique du foie qui se définit par le remplacement du parenchyme hépatique normal, composé en majorité d'hépatocytes, par du tissu fibrotique (1). Ce remplacement a pour conséquence une diminution de la fonction hépatique, c'est l'insuffisance hépato-cellulaire. L'apparition de fibrose au sein du parenchyme hépatique a de multiples causes. Ces causes ont en commun le fait qu'elles génèrent une inflammation engendrant une destruction des hépatocytes qui sont par la suite remplacés par du tissu non fonctionnel, la fibrose. Parmi les causes les plus connues, nous pouvons nommer les hépatites virales (hépatites A, B, C entre autres), l'alcool (première cause de cirrhose en Suisse), la stéatohépatite non-alcoolique en lien avec le syndrome métabolique (nonalcoholic steatohepatitis, NASH en anglais) ou encore des causes plus rares telles que l'hémochromatose, la maladie de Wilson, la cholangite biliaire primitive, les hépatites auto-immunes, etc.

Le diagnostic de la cirrhose repose sur la biopsie hépatique par voie percutanée ou transjugulaire. Cette pathologie dont l'évolution est généralement lente passe par plusieurs stades avant d'atteindre le stade de cirrhose. Quatre stades histologiques correspondant à l'étendue de la fibrose sont décrits (Tableau 1). Cette classification a été initialement créée pour les malades atteints du virus l'hépatite C (stades Metavir). Son utilisation s'est ensuite étendue aux autres causes mais reste controversée.

Tableau 1. Stades histologiques de la fibrose hépatique selon Metavir

Stade	Description
F0	Pas de fibrose (foie sain)
F1	Fibrose péri-portale
F2	Fibrose péri-portale avec atteinte des septas
F3	Fibrose septale étendue
F4	Cirrhose

Chaque cause de cirrhose a son traitement spécifique. Le remplacement du parenchyme hépatique par de la fibrose est considéré irréversible bien que des données récentes font penser qu'un certain remodelage de la fibrose est possible, voire une disparition dans certains cas (2). La transplantation reste actuellement le seul traitement curatif.

1.2 Épidémiologie de la cirrhose

Une étude effectuée en 2015 aux Etats-Unis estime la prévalence de la cirrhose à 0,27% dans la population américaine, représentant plus de 630 000 personnes (3). Aux Etats-Unis et en Occident de manière plus générale la cirrhose est en constante augmentation notamment à cause de la forte augmentation de patients atteints de syndrome métabolique et développant un NASH (4). Toujours aux Etats-Unis les coûts annuels directs de la cirrhose sont estimés à 2 milliards de dollars et les coûts indirects à 10 milliards (5). L'espérance de vie moyenne des patients avec une cirrhose compensée est de 10 à 13 ans. Cette espérance chute à 2 ans en présence de décompensation (ascite, encéphalopathie hépatique, carcinome hépatocellulaire, rupture de VO par exemple) (4).

En suisse la cirrhose d'origine alcoolique est la 12^{ème} cause de mortalité, comptant pour 6,3 décès/100 000 personnes chez les hommes et 2,3/100 000 chez les femmes, selon le rapport de l'office fédéral de la statistique de mars 2017.

1.3 Hypertension portale et varices oesophagiennes

L'hypertension portale est une complication redoutable de la cirrhose. Le changement du parenchyme hépatique en un tissu fibrotique induit une augmentation des résistances vasculaires au sein du foie, c'est l'hypertension portale. Cette dernière est à l'origine de nombreuses complications tels que l'ascite, l'hypersplénisme, l'encéphalopathie hépatique, le syndrome hépatorénal, le syndrome hépatopulmonaire, et enfin ce qui nous intéresse le plus dans ce développement : la formation de réseaux veineux collatéraux. Ces réseaux se forment et se dilatent aux endroits où le système porte et le système cave sont reliés : au niveau de l'œsophage (varices

oesophagiennes), du rectum (varices rectales) ou encore au niveau des veines superficielles de l'abdomen (« tête de méduse »). Nous verrons par la suite plus en détail les mécanismes et conséquences de l'hypertension portale chez les malades atteints de cirrhose et nous parlerons également en détail de la formation et des conséquences hémorragiques des varices oesophagiennes.

1.4 Thrombose de la veine porte

La thrombose de la veine porte (TVP) correspond à une obstruction de la veine porte ou de ses branches plus ou moins étendue à la veine mésentérique supérieure et/ou à la veine splénique par un thrombus, cruorique dans la grande majorité des cas. La TVP est fréquente chez les malades atteints de cirrhose. La prévalence de la TVP varie selon les études entre 0,6 et 26% (6). Le traitement de la TVP est l'anticoagulation thérapeutique. Nous détaillerons plus en détail par la suite la physiopathologie de la TVP et son traitement.

2. Hypertension portale chez le patient atteint de cirrhose

2.1 L'hypertension portale non-cirrhotique

Avant de débiter ce chapitre il est important de souligner que la cirrhose n'est pas la seule et unique cause d'hypertension portale. Le but ici n'est pas de dresser une liste exhaustive de ces différentes causes mais simplement d'avoir une vue d'ensemble sur ces pathologies. On peut classer les étiologies de la manière suivante :

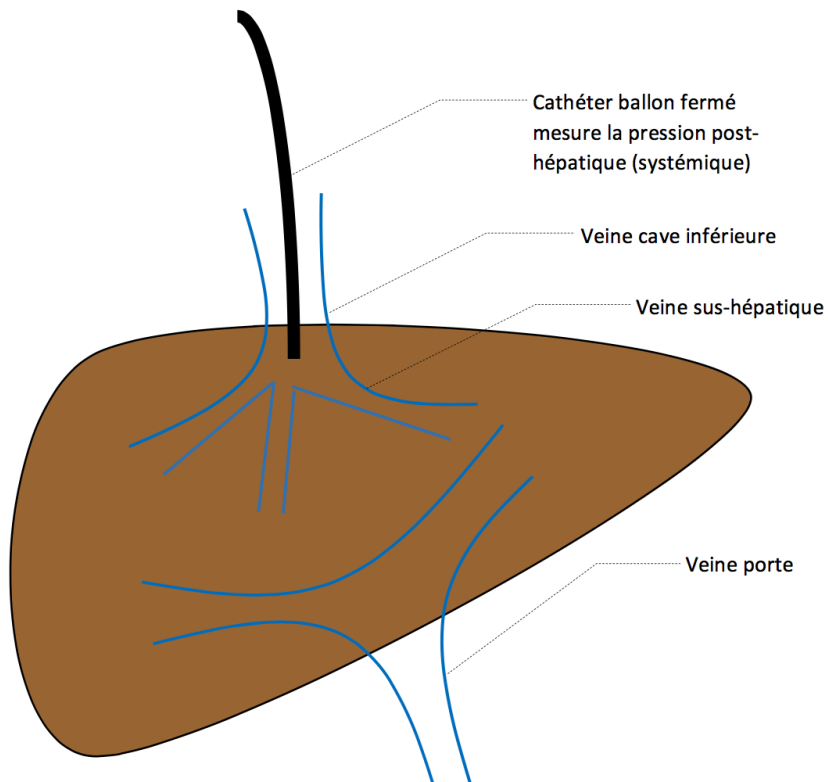
- Pré-hépatique (par exemple la TVP isolée)
- Intra-hépatique (tel que la schistosomiase, l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), la sarcoïdose, les fistules artério-veineuse, etc.)
- Post-hépatique (syndrome de Budd-Chiari, pathologies cardiaques diverses e.g.)

2.2 Diagnostic et physiopathologie de l'hypertension portale

L'hypertension portale est définie comme l'augmentation de la pression dans le système veineux porte drainant le sang, issu majoritairement du système digestif, vers le foie. La cirrhose est la cause la plus fréquente d'hypertension portale. Une manière simpliste de comprendre le mécanisme est d'imaginer que le parenchyme hépatique remplacé par de la fibrose est plus « rigide », moins compliant, ayant pour conséquence une augmentation des résistances vasculaires en son sein. Cependant, les mécanismes de l'hypertension portale sont bien plus complexes et pourraient à eux seuls justifier un travail de thèse. Nous allons en détailler les grandes lignes.

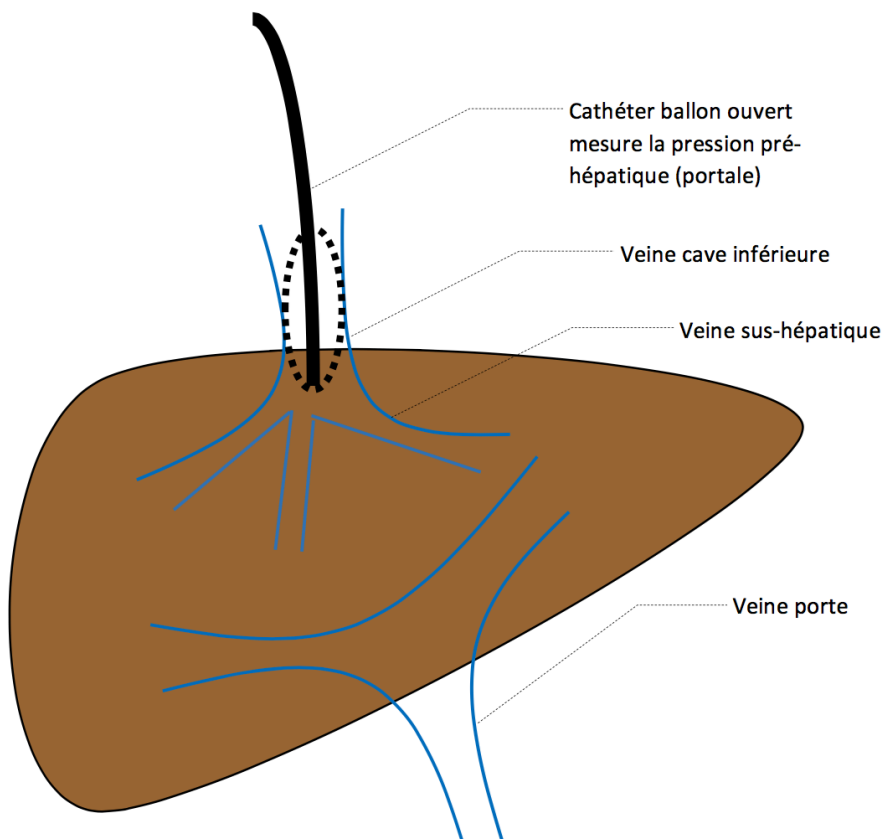
La cirrhose est une cause intra-hépatique (sinusoïdale) d'hypertension portale. Le diagnostic formel nécessite des investigations invasives par le biais de mesures du gradient de pression porto-systémique c'est-à-dire la différence de pression mesurée entre la circulation pré-hépatique (veine porte) et la circulation post-hépatique (veines sus-hépatiques et veine cave inférieure). Cette mesure s'effectue par un cathétérisme par voie transjugulaire (voir figure 1.). Le seuil pathologique est défini par un gradient $>5\text{mmHg}$ (7).

Figure 1. Mesure du gradient porto-systémique, représentation schématique



La mesure du gradient porto-systémique correspond à la différence de pression mesurée entre les veines sus-hépatiques (ballon fermé) et la pression dans la veine porte (ballon ouvert).

Illustration S. Ponthus



L'hypertension portale ne résulte pas de la seule apparition de tissu fibrotique au sein du parenchyme hépatique. La fibrose par effet mécanique rigidifie le tissu hépatique induisant une augmentation de la pression dans le réseau veineux. Des mécanismes cellulaires entrent également en jeu notamment par contraction des cellules musculaires lisses et des cellules étoilées activées (8,9). De plus, la cirrhose induit dans tout le corps une dysfonction endothéliale. Au niveau hépatique cette dernière se manifeste par une diminution de la production en facteurs vasodilatateurs tels que le NO et au contraire d'une augmentation de la synthèse de facteurs vasoconstricteurs tels que l'endothéline (10). Ces observations ont été faites chez le rat. L'effet global induit donc une vasoconstriction au niveau hépatique et explique ainsi l'hypertension portale en amont.

Dans le reste du corps (hors foie), c'est l'effet inverse qui se produit. En effet, la production de NO et autres molécules vasodilatatrices est augmentée induisant une vasodilatation (11,12). Cette vasodilatation a pour conséquence d'augmenter le flux dans le système porte et d'ainsi péjorer l'hypertension portale (figure 2).

Figure 2. Mécanismes de l'hypertension portale

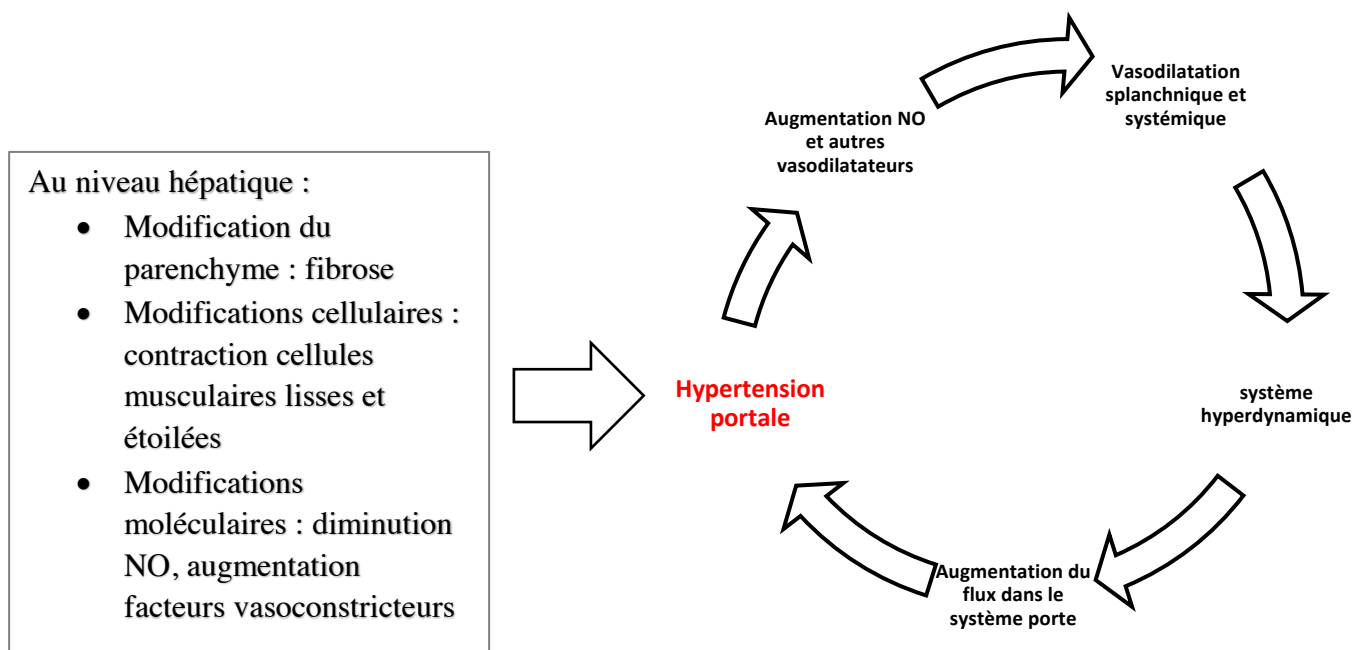


Illustration S. Ponthus

2.3 Conséquences de l'hypertension portale

L'augmentation de la pression dans le système porte a de multiples conséquences dont les mécanismes sont variés. Dans le chapitre 2.4 nous nous intéresserons en détail sur la formation des système veineux collatéraux et notamment des varices oesophagiennes. Voici une liste des complications de l'hypertension portale :

- L'ascite (pouvant se compliquer à son tour de péritonite bactérienne spontanée (PBS). L'ascite est une complication fréquente de la cirrhose car on estime qu'environ 60% des patients vont en développer après 10 ans (13).
- L'apparition de veines collatérales telles que les varices oesophagiennes ayant un haut risque de rupture et donc d'hémorragie digestive haute (HDH)
- L'encéphalopathie hépatique (ayant plusieurs grades de sévérité)
- Hypersplénisme (causant une diminution des plaquettes)
- Le syndrome hépatorénal
- Le syndrome hépatopulmonaire (dont le seul traitement curatif est la transplantation)

On considère que ces complications sont des conséquences directes de l'augmentation progressive du gradient porto-systémique (reflet de l'hypertension portale). Au-delà de 10-12mmHg de gradient on peut voir se développer ces diverses complications (7).

2.4 Formation des systèmes veineux collatéraux

A cause de l'augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques dont nous avons développé les mécanismes au chapitre 2.2, le sang arrivant dans la veine porte se « heurte à un mur » et doit trouver une alternative pour son passage et son retour au cœur droit. Cette alternative existe, ce sont les collatérales existant physiologiquement entre le système porte et le système cave. On les retrouve à différents endroits mais notamment au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, du rectum ou encore au niveau des veines superficielles de l'abdomen. Jusqu'à 90% du sang veineux arrivant dans le système porte se voit dériver vers ces collatérales par effet purement

mécanique (8). Ce surplus de sang empruntant ces chemins alternatifs a pour conséquence de dilater ces veines, ce sont les varices (oesophagiennes, rectales ou encore la « tête de méduse » au niveau abdominal). La « tête de méduse » illustre parfaitement cette dilatation des collatérales, voir figure 3.

Figure 3. Image de tête de méduse



Photographie d'un patient présentant une dilatation du système veineux collatéral au niveau de l'abdomen (tête de méduse) Yang P-M, Chen D-S. Images in clinical medicine. Caput medusae. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):e19. Copyright Massachusetts Medical Society. Reproduction et modification avec permission[‡]

[‡] Reuse of Content within a Thesis or Dissertation: Content (full-text or portions thereof) may be used in print and electronic versions of your dissertation or thesis without formal permission from the Massachusetts Medical Society, Publisher of the New England Journal of Medicine. <http://www.nejm.org/page/about-nejm/permissions>

L'effet mécanique de formation des collatérales n'est pas le seul mécanisme entrant en jeu. En effet, nous avons vu au chapitre 2.2 que l'hypertension portale induisait au niveau systémique une vasodilatation, notamment par l'augmentation de la production de NO. De plus, il est vraisemblable qu'une partie du phénomène soit expliqué par une néoangiogénèse stimulée par l'hypertension portale. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est un facteur de croissance capable d'induire la formation de nouveaux vaisseaux (angiogénèse). Son rôle est bien connu dans le développement des tumeurs (14). Il a été observé chez des rats avec hypertension portale que l'inhibition des récepteurs-2 au VEGF diminue la formation de collatérale et diminue la circulation systémique hyper dynamique (15,16). La figure 4 résume les mécanismes participant à la formation des systèmes veineux collatéraux.

Figure 4. Formation des systèmes veineux collatéraux dans l'hypertension portale

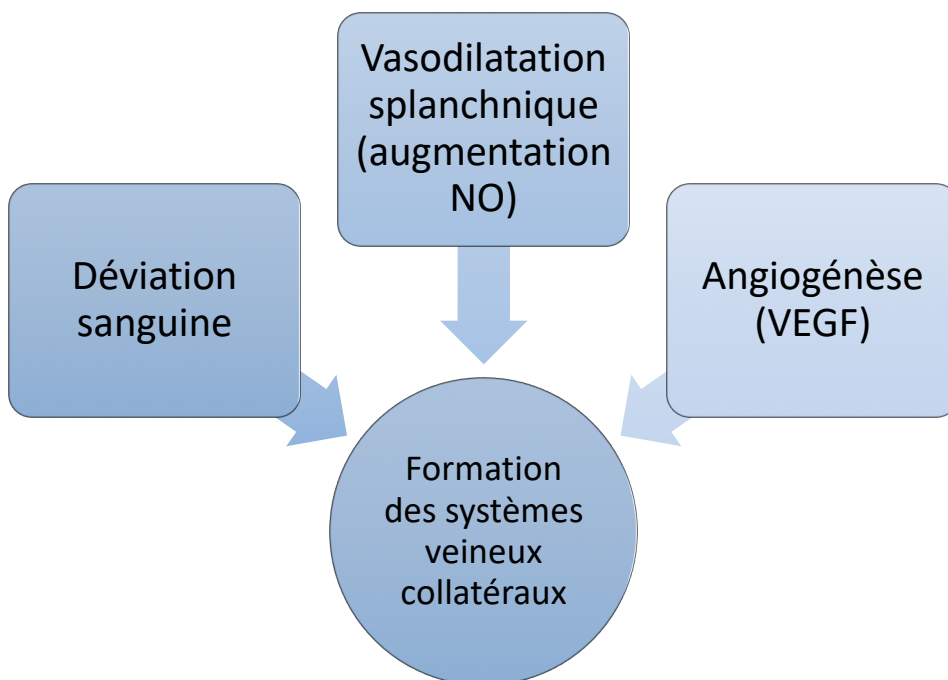


Illustration S. Ponthus

Parmi ces systèmes veineux collatéraux, celui qui nous intéresse le plus dans ce sujet de thèse est bien entendu les varices oesophagiennes (VO). Le chapitre suivant va s'intéresser à l'épidémiologie, le risque hémorragique et les traitements des VO.

3. Les varices oesophagiennes

3.1 Epidémiologie

Les varices oesophagiennes (VO) sont retrouvées chez 50% des malades atteints de cirrhose (17). Cependant, leur présence dépend de plusieurs facteurs, entre autres le stade de la maladie. En effet, 30-40% des patients avec une cirrhose compensée (c'est-à-dire sans complications) présentent des VO contre 85% en présence de décompensation (e.g. ascite) (18). Les VO sont classées en trois catégories : petite, moyenne, grande (ou grade I, II, III respectivement). Le risque d'évolution des VO de la taille petite à grande est estimée à 10-12% par an (19).

La présence de VO dépend également du gradient porto-systémique (directement en lien avec la sévérité de la cirrhose). En effet, les varices ne sont présentes qu'au-delà d'un gradient de 10mmHg et le risque de saignement apparaît au-delà de 12mmHg (20).

3.2 Risque hémorragique

Le risque de saignement des VO dépend de plusieurs facteurs : la taille des varices (risque croissant avec l'augmentation de la taille), la présence de signe rouge sur les VO (zones fragiles, muqueuse fine) et la sévérité de la maladie du foie (21). Le risque de développer une hémorragie dépendant des facteurs susmentionnés est estimé à 10-15% par an (22). En présence d'un épisode hémorragique, la mortalité à 6 semaines est très élevée, se situant entre 15 et 25% (23). En lisant ces chiffres on comprend bien l'enjeu de traiter les VO afin de prévenir la survenue d'hémorragie.

On peut classer les patients en 2 catégories de risque hémorragique (24,25) :

- Patient à haut risque : varices moyennes à grandes ; présence du signe rouge ; patients avec cirrhose avancée (Child B ou C) peu importe la taille des VO ; gradient porto-systémique >12mmHg
- Patient à bas risque : tous les patients avec aucun des critères susmentionnés.

3.3 Prévention des hémorragies

Nous ne traiterons ici que du traitement préventif de l'hémorragie sur rupture de VO. La prise en charge en urgence des ruptures de VO n'est pas le sujet de cette thèse.

Ce chapitre est basé sur les dernières recommandations de 2016 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (17). Pour résumer ce qui va suivre, en prophylaxie de l'hémorragie deux stratégies équivalentes sont recommandées : le traitement médicamenteux par bêtabloqueurs non sélectifs (BBNS) type propranolol, versus l'éradication endoscopique des VO par plusieurs séances de ligatures de VO (LVO).

Les BBNS comme le propranolol agissent au niveau des artérioles mésentériques, provoquant une vasoconstriction de ces dernières. Cette vasoconstriction diminue le flux au niveau portal et diminue donc l'hypertension portale qui en résulte. Les patients recevant un tel traitement voient leur risque de saignement diminuer de 25% à 15% (26). En cas d'intolérance on préférera opter pour un traitement endoscopique par LVO. La LVO consiste à la pose d'élastiques au niveau des VO afin de les faire disparaître. Ce traitement nécessite généralement plusieurs séances électives jusqu'à atteindre ce que l'on nomme « l'éradication des VO ». La réduction du risque de saignement est similaire à celui des BBNS, de 23% à 14% (27).

La première chose à considérer est que chaque patient connu pour une cirrhose doit bénéficier d'une endoscopie digestive haute afin de déterminer la présence ou non de VO. Ensuite, il s'agit de déterminer son risque hémorragique. Voici les recommandations actuelles selon le type de patient, tableau 2.

Tableau 2. Recommandation de prise en charge des VO

Type de patient	Recommandation
Patients avec cirrhose compensée et gradient porto-systémique significatif (>10mmHg). Pas de VO.	Aucun traitement
Patient avec une cirrhose compensée. Présence de VO taille petite. Pas d'antécédent d'HDH.	Traitement par BBNS
Patient avec une cirrhose compensée. Présence de VO taille moyenne à grande. Pas d'antécédent d'HDH.	Traitement par BBNS <u>ou</u> LVO électives. Pas de bithérapie.
Patient ayant eu une HDH sur rupture de VO	Traitement combiné BBNS et LVO Discuter pose de TIPS (*)

D'après les recommandations de l'AASLD 2016 (17).

(*) TIPS (Transjugular Intrahepatic portosystémique shunt) : consiste à créer une communication entre le système porte et le système systémique, généralement en reliant une branche de la veine porte à une veine sus-hépatique afin de diminuer le gradient porto-systémique, l'hypertension portale et donc de diminuer l'afflux de sang vers les collatérales (comme les VO). La figure 5 illustre de façon schématique le TIPS. Pour le traitement des VO les indications retenues sont un épisode d'HDH malgré une bithérapie prophylactique (BBNS et LVO électives) ; une HDH en cours non contrôlé par LVO = TIPS en urgence.

Figure 5. Schéma de TIPS (Transjugular Intrahepatic portosystémique shunt)

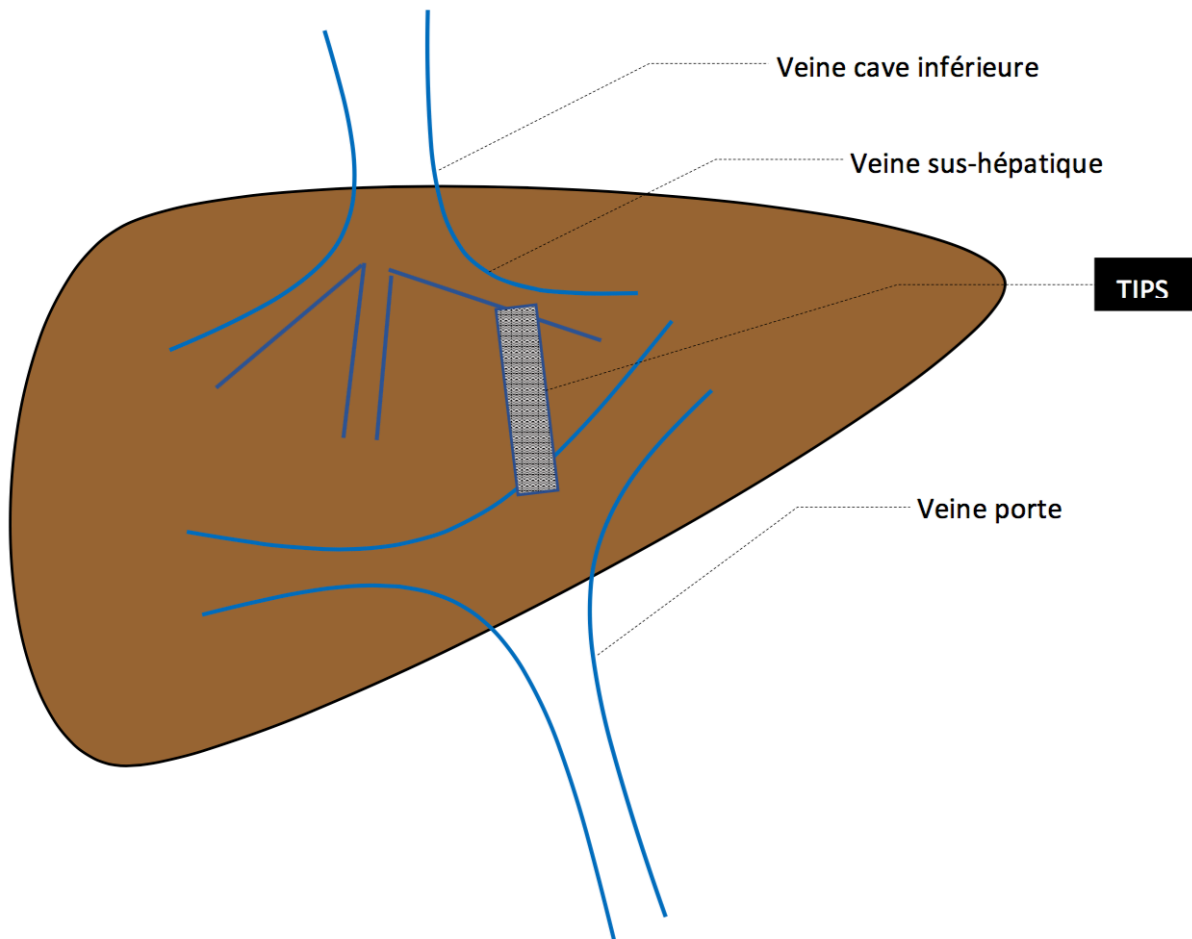


Illustration S. Ponthus

4. Thrombose de la veine porte

4.1 Étiologies

La thrombose de la veine porte (TVP) peut se manifester dans le cadre de la maladie chronique du foie qu'est la cirrhose. Cependant, ce n'est pas la seule pathologie dans laquelle peuvent se développer les TVP. Nous allons passer en revue les principales étiologies puis nous nous concentrerons sur la TVP dans un contexte de cirrhose.

Avant de débiter, il semble important de rappeler que la TVP n'est pas forcément cantonnée à la seule veine porte mais peut s'étendre dans les branches droite ou gauche, dans la veine splénique ou dans la veine mésentérique. Elle peut, au contraire, être isolée à n'importe quelle ramification citée ci-dessus, figure 6. Elle peut être occlusive (complète) ou partielle.

Figure 6. Thrombose de la veine porte, anatomie

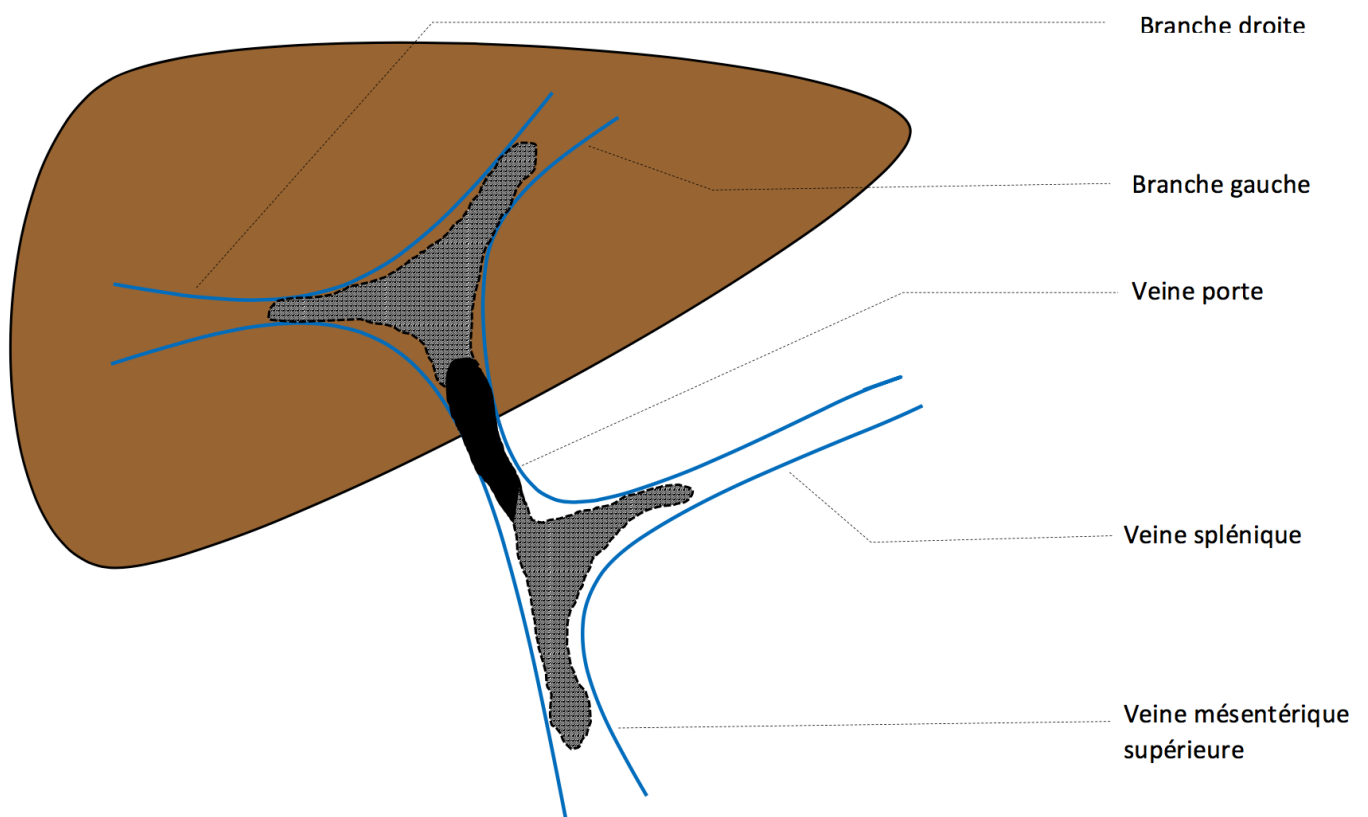


Illustration S. Ponthus

Voici les principales étiologies reconnues (hors cirrhose) :

- Néoplasies myéloprolifératives

Ce terme regroupe plusieurs maladies distinctes ayant toutes en commun une atteinte de la moelle osseuse : la leucémie myéloïde chronique (LMC) ; la thrombocytémie essentielle ; la polycythemia vera ; la myélofibrose.

Selon les études les néoplasies myéloprolifératives ont été retrouvées chez 30% des malades diagnostiqués avec une TVP (28). Cela implique qu'en cas de découverte de TVP, il faut penser à ces pathologies et ce même en présence d'une formule sanguine normale (hypersplénisme associé aux TVP) (29).

- Maladies prothrombotiques acquises

Parmi ces pathologies on retrouve :

- Le syndrome des anticorps anti-phospholipides, qui serait retrouvé chez 5% des patients avec une TVP, mais dont l'association reste controversée (30,31).
- D'autres maladies auto-immunes telles que la sarcoïdose, certaines vasculites ou encore la maladie de Behçet.
- Les maladies inflammatoires du colon comme la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) ou la maladie de Crohn.
- Infection à cytomégalovirus (CMV). Il semblerait que les infections aiguës à CMV soient associées à la survenue de TVP, particulièrement chez les patients ayant une thrombophilie innée (32).

- Thrombophilies innées (héritées)

Plusieurs mutations génétiques associées aux thrombophilies peuvent être à l'origine de TVP (33) :

- Déficit en antithrombine
- Déficit en protéine C
- Déficit en protéine S
- Mutation du facteur V Leiden
- Mutation G20210A de la prothrombine

4.2 Manifestations cliniques et diagnostic

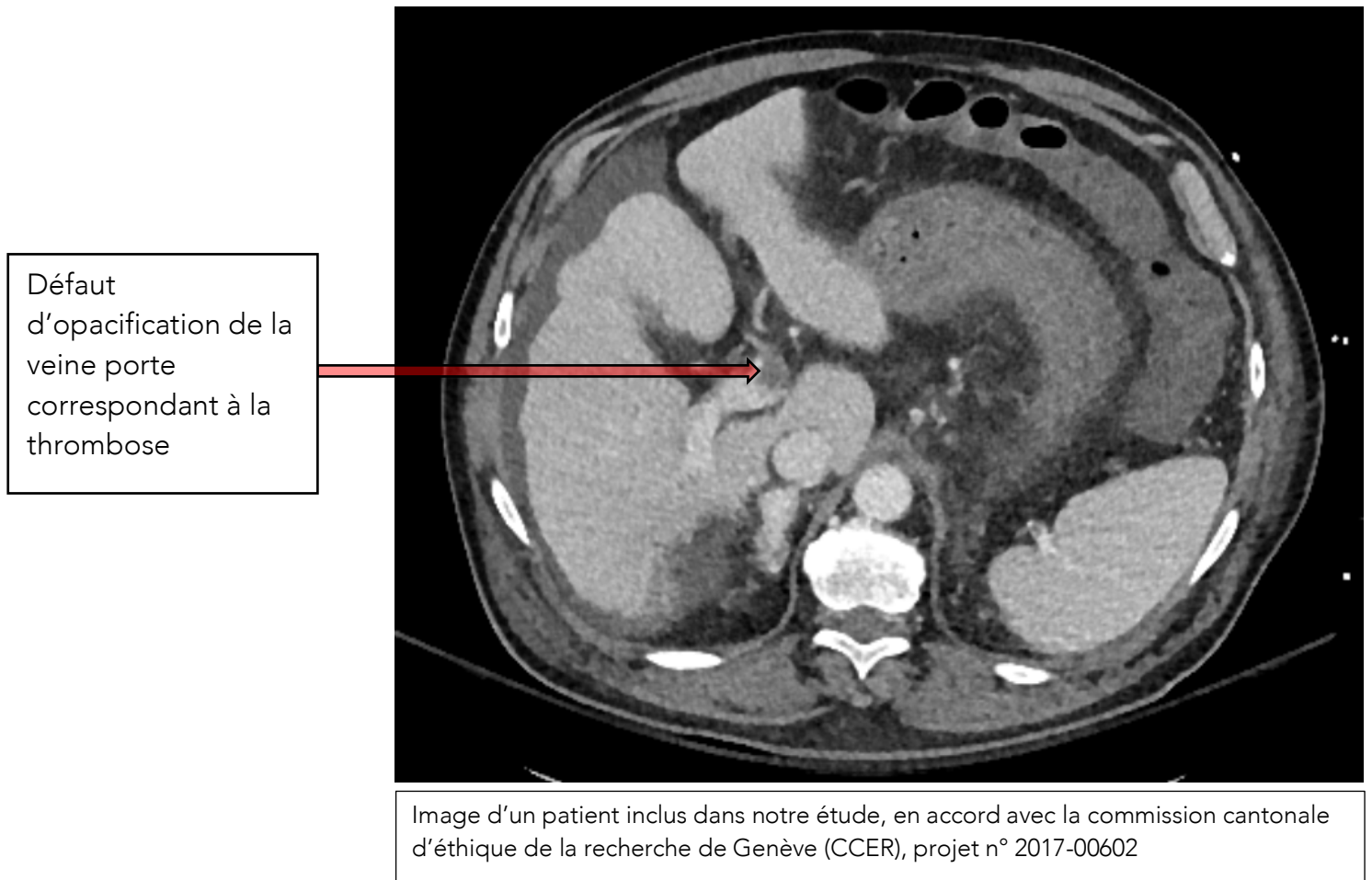
La thrombose de la veine porte peut être aiguë ou chronique (comme c'est souvent le cas lorsqu'elle est associée à la cirrhose). Dans sa forme aiguë, une manifestation classique est la douleur abdominale (30). Dépendant de son étendue et en cas de persistance, la situation peut évoluer vers une ischémie mésentérique (34). Si elle se chronicise, elle peut engendrer la formation de vaisseaux collatéraux afin de contourner l'obstacle formé par la thrombose. C'est le cavernome. En cas de TVP chronique, on peut voir apparaître une hypertension portale pouvant provoquer diverses complications (varices oesophagiennes, ascite, hypersplénisme, etc) (35).

D'un point de vu biologique, les perturbations sont inconstantes et aspécifiques. Les tests hépatiques sont peu ou pas perturbés. Un syndrome inflammatoire modéré peut également être observé (CRP modérément augmentée et leucocytose) (30).

D'un point de vu radiologique, plusieurs modalités peuvent être utilisées. L'ultrason avec doppler permet de mettre en évidence une diminution ou abolition du flux dans la veine porte. Le scanner avec produit de contraste met en évidence une hypodensité correspondant au thrombus (figure 7), il permet également d'apprécier l'étendue de la thrombose (extension aux branches portes, veine mésentérique et splénique) ainsi que de voir un éventuel cavernome (en cas de TVP chronique). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également une option. Le principal diagnostic différentiel à l'imagerie (surtout chez les patients atteints de cirrhose) est une invasion tumorale de la veine porte par un carcinome hépatocellulaire.

Maintenant les généralités établies concernant la TVP, nous allons nous concentrer sur la TVP dans le contexte de cirrhose.

Figure 7. Thrombose de la veine porte au scanner



4.3 Thrombose de la veine porte et cirrhose

Nous avons vu précédemment les causes de TVP autres que la cirrhose. L'étiologie cirrhotique compte pour près de 30% des cas de TVP (36). La prévalence de la TVP dans la cirrhose varie grandement suivant les études allant de 0,6 à 26% (37). La prévalence semble être plus élevée chez les patients avec une cirrhose plus avancée (Child élevé, présence de complications, présence de VO de grande taille), ainsi la TVP semble être plus un marqueur de sévérité de la cirrhose qu'une complication en tant que telle (38). La présence de TVP est également plus fréquente chez les patients candidats à la greffe hépatique (37). Or, on sait également que la présence de TVP est un facteur de mauvais pronostic lors de greffe hépatique, raison

pour laquelle il est nécessaire de traiter ces patients par anticoagulant avant d'envisager la transplantation (39).

Les manifestations cliniques chez les malades atteints de cirrhose sont peu fréquentes. La présence de douleur abdominale est inconstante et semble être plus fréquente lors de thrombus étendus notamment au sein de la veine mésentérique (40). Il faut rechercher la TVP en cas d'apparition de complications comme une décompensation ascitique ou une rupture de VO (40).

Le traitement de la TVP repose principalement sur l'anticoagulation. Nous venons de mentionner l'importance de ce traitement chez les patients en attente de greffe, il reste plus débattu pour les patients sans projet de greffe, notamment à cause du risque hémorragique concomitant de ces patients (ruptures de VO par exemple). Certaines études rapportent une diminution des décompensations cirrhotiques et une meilleure survie chez les patients anticoagulés (41). De plus l'utilisation des anticoagulants ne semble pas augmenter le risque hémorragique chez ces patients (42). Ces données combinées laisse supposer qu'en l'absence de contre-indication les patients atteints de cirrhose présentant une TVP devraient bénéficier d'une anticoagulation et ce, indépendamment de la présence ou non de VO. Le type d'anticoagulant à utiliser est encore à définir et reste actuellement une décision dépendant du praticien et des habitudes des différents centres. L'Enoxaparine, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a montré son efficacité dans un étude (41). Son utilisation reste néanmoins contraignante pour les patients (par injection sous-cutanée). Son utilisation est donc souvent relayée par des anticoagulants oraux tels que les anti-vitamine K (AVK) comme l'acénocoumarol. La cible INR à atteindre chez les patients traités par AVK reste encore à définir. Actuellement, basé sur les valeurs visées habituellement dans d'autres pathologies comme la fibrillation auriculaire, la valeur d'INR cible est souvent entre 2 et 3. Les AVK ou les HBPM contrairement aux anticoagulants oraux directs comme les rivaroxaban, présentent l'avantage d'avoir des antidotes (la vitamine K et le sulfate de protamine respectivement). On peut aisément comprendre l'intérêt d'avoir des anticoagulants à effet rapidement réversible chez des patients présentant des VO pouvant mener à des hémorragies cataclysmiques.

A ce stade du développement nous comprenons bien à quel point il est délicat et discutable d'introduire des anticoagulants chez les patients atteints de cirrhose. Nous avons d'un côté le risque hémorragique (diminution des facteurs de la coagulation, diminution des plaquettes, hypertension portale engendrant les VO) et de l'autre le risque thrombotique avec comme nous venons de le voir la TVP. Introduire des anticoagulants dans ce système aussi complexe qu'instable, modifie d'autant plus le système de coagulation des patients cirrhotiques. L'objectif du prochain chapitre est de développer la physiopathologie du système de coagulation de ces malades. Ceci nous permettra par la suite d'avoir toutes les clefs en main afin de bien comprendre la problématique du sujet de cette thèse : est-il risquer d'introduire des anticoagulants chez les patients cirrhotiques atteints d'une TVP et allant bénéficier de LVO.

5. Le système de coagulation dans la cirrhose

5.1 Hémostase primaire

Commençons par de brefs rappels physiologiques. Dans la cascade de la coagulation, l'hémostase primaire correspond à la première étape, c'est-à-dire la formation d'un agrégat plaquettaire. Une brèche au niveau des vaisseaux va exposer le sous endothélium dans le lequel se trouve le facteur von Willebrand (FvW). Ce dernier va se lier au récepteur GPIb des plaquettes. Cette première étape va entraîner une activation des thrombocytes qui relâchent d'autres molécules telles que l'adénosine diphosphate (ADP) ou le thromboxane A2 contenues dans leurs granules. Ces molécules provoquent l'activation d'autres plaquettes qui vont s'agréger entre elles et ainsi de suite jusqu'à la formation d'un thrombus plaquettaire capable d'arrêter un saignement en quelques secondes. Les plaquettes se lient également entre elles grâce au fibrinogène (sur leur récepteur GPIIb-IIIa). Ce fibrinogène sera

par la suite transformé en fibrine lors de l'hémostase secondaire. Dans la cirrhose l'hémostase primaire est perturbée à différents niveaux.

Premièrement, il y a une diminution des plaquettes chez les malades atteints de cirrhose. Ceci s'explique par différents mécanismes :

- **La diminution de production**

En effet, les hépatocytes sont responsables de la fabrication de la thrombopoïétine (TPO), une hormone indispensable à la stimulation des mégacaryocytes de la moelle, qui sont les cellules géantes précurseurs des thrombocytes. Lors de la cirrhose la destruction des hépatocytes résulte en une diminution de la production de TPO (43).

- **L'hypersplénisme**

Nous avons déjà mentionné l'hypersplénisme comme conséquence de l'hypertension portale. Ceci a pour conséquence une séquestration des plaquettes dans la rate ainsi que leur destruction précoce (44).

- **Destruction augmentée**

On observe également une augmentation de la destruction des plaquettes possiblement expliqué par des mécanismes immunologiques : présence d'auto-anticorps à la surface des plaquettes favorisant leur destruction dans la rate (44).

Deuxièmement, et en opposition à la diminution des thrombocytes, on observe une augmentation du FvW. Cette augmentation du FvW s'explique par la diminution de la molécule ADAMTS-13. Cette molécule a pour rôle de couper le FvW. La production d'ADAMTS-13 étant assurée par le foie, on observe une diminution de cette dernière dans la cirrhose et par conséquent une augmentation du FvW.

Nous avons donc deux perturbations opposées de l'hémostase primaire lors de la cirrhose. D'un côté un effet anticoagulant avec la diminution des plaquettes. De l'autre un effet pro-coagulant avec l'augmentation du FvW. La figure 8 résume les différentes modifications de l'hémostase primaire chez les patients atteints de cirrhose.

Figure 8. Hémostase primaire et cirrhose

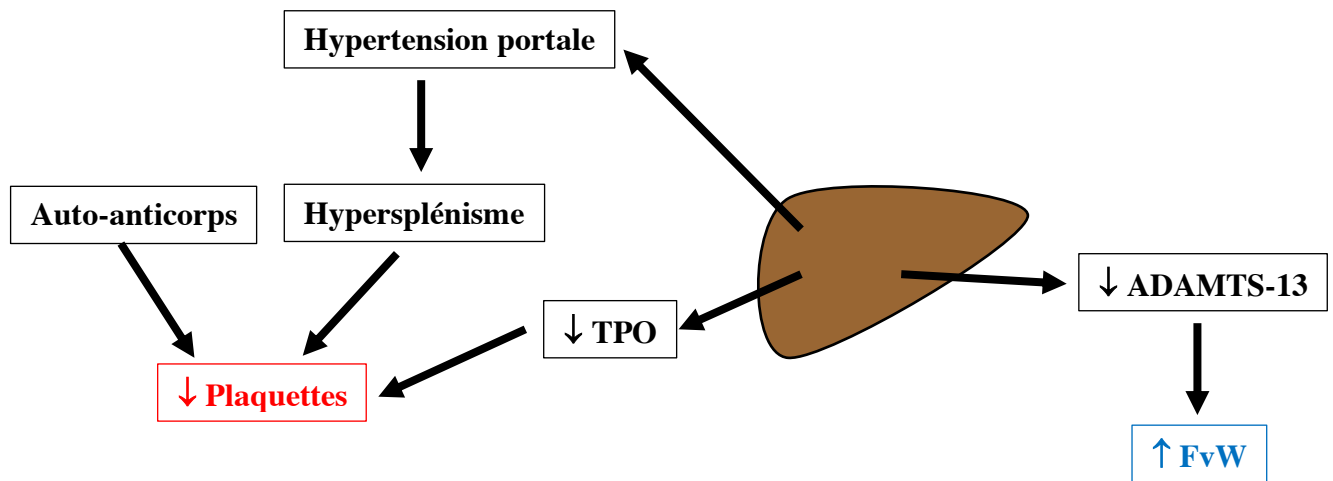


Illustration S. Ponthus

5.2 Hémostase secondaire

L'hémostase secondaire correspond à la solidification du thrombus plaquettaire. Lors de cette étape, le fibrinogène qui relie les plaquettes entre elles grâce au récepteur GPIIb-IIIa va être transformé en fibrine grâce à une cascade de coagulation. La fibrine rend les liaisons entre les plaquettes plus solides. Cette cascade de coagulation fait intervenir de nombreux facteurs de coagulation, en majorité synthétisés par le foie. Parmi ces facteurs certains ont un rôle pro-coagulant (menant à la formation de thrombine qui clive le fibrinogène en fibrine), d'autres ont le rôle inverse, inhibant la formation de thrombine ou encore détruisant les liaisons entre les plaquettes (fibrinolyse). Lors de la cirrhose les deux côtés sont atteints (45). La figure 9 illustre ces différentes modifications.

Figure 9. Hémostase secondaire et cirrhose

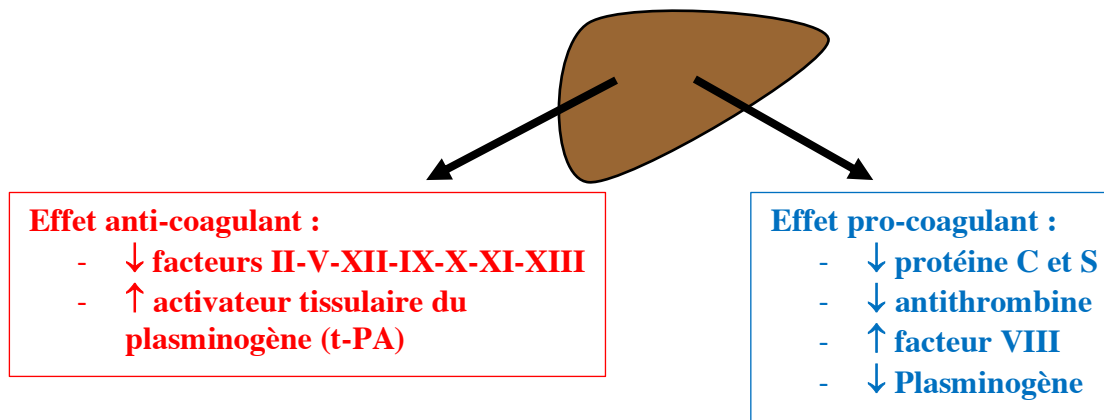


Illustration S. Ponthus

On appréhende d'ors et déjà les perturbations supplémentaires que vont induire les anticoagulants dans ce terrain d'hémostase perturbée. Prenons comme exemple les anti-vitamine K qui bloquent la fabrication des facteurs vitamino-K dépendants (c'est-à-dire les facteurs II VII, IX et X). L'introduction d'un tel traitement chez les malades atteints de cirrhose nécessite un suivi rapproché de la crase, notamment du taux de prothrombine afin d'éviter un sur ou au contraire un sous-dosage. Le suivi de ces valeurs peut s'avérer d'autant plus délicat que le taux de prothrombine peut être déjà perturbé avant l'introduction des anticoagulants chez ces patients.

5.3 Conséquences des perturbations de l'hémostase dans la cirrhose

Nous venons de voir que les modifications de l'hémostase dans la cirrhose sont complexes. Résultant de la diminution des facteurs pro et anti coagulants de manière simultanée, les malades atteints de cirrhose ont un risque hémorragique augmenté (effet anti-coagulant) associé à un risque thrombotique également augmenté (effet pro-coagulant). En découle un équilibre illusoire, pouvant basculer d'un côté ou de l'autre du spectre thrombo-hémorragique. Ce chapitre fait le lien entre les différentes complications de la cirrhose que nous avons détaillé et explique le paradoxe

de ces patients pouvant présenter à la fois des varices oesophagiennes menant à des hémorragies cataclysmiques ainsi que des thromboses de la veine porte nécessitant la mise en place d'une anticoagulation. Ces paradoxes sont au cœur de la question posée par ce travail : est-il prudent d'effectuer des ligatures de varices oesophagiennes aux malades atteints de cirrhose et anticoagulés pour un thrombose de la veine porte ? Le prochain chapitre (en anglais) correspond à l'article en cours de publication et tente d'apporter des éléments de réponse.

6. Sécurité des ligatures endoscopiques de varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose traités par anticoagulants pour une thrombose de la veine porte

6.1 Abstract

Background and aims

Anticoagulant therapy has been recommended in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis (PVT) especially in candidates for liver transplantation. These patients are also likely to need variceal band ligation. This study aimed to assess the incidence of upper gastrointestinal bleeding after elective variceal band ligation in patients with cirrhosis receiving anticoagulant therapy for PVT.

Methods

Patients with cirrhosis and non-tumoral PVT treated with anticoagulant therapy undergoing elective variceal band ligation were retrospectively included. We recorded upper gastrointestinal bleeding events occurring within two weeks after variceal band ligation. Post-variceal band ligation bleeding was defined as active bleeding on at least one site of previous ligation at endoscopy.

Results

Between 2014 and 2017, 32 patients with cirrhosis had scheduled variceal band ligations while on anticoagulant therapy (men 75%, median age 59 years, aetiology of cirrhosis: alcohol (50%), viral (34%), alcohol and viral (16%), Child-Pugh score : A (31%), B (44%), C (25%). Three (9%) patients presented post-variceal band ligation bleeding during the follow-up. None of these events led to haemorrhagic shock or death. Factors associated with post-variceal band ligation bleeding included variceal band ligation performed as secondary prophylaxis ($p=0.05$) and previous decompensation of cirrhosis ($p=0.03$).

Conclusion

In this small group of patients under anticoagulation therapy undergoing variceal band ligation, only a minority presented post endoscopic bleeding of minor importance. Nevertheless, particular attention should be paid to patients with previous decompensation of cirrhosis

6.2 Introduction

Portal vein thrombosis (PVT) unrelated to malignancy is increasingly identified in patients with cirrhosis. In patients with cirrhosis, the estimated prevalence of PVT ranges from 0.6% to 26% (37). PVT has mostly been associated with features reflecting the severity of liver diseases, namely Child-Pugh score (46), history of decompensation (6), or the severity of portal hypertension (38). The reported prevalence of PVT is up to 26% in candidates for liver transplantation (47,48). In the context of liver transplantation, the presence of an optimal portal blood flow perfusing the graft is of paramount importance during the early postoperative period. Although PVT is not a contraindication for liver transplantation, some studies have shown an increased mortality after liver transplantation in patients with complete PVT before transplantation (39). In patients with PVT, anticoagulant therapy has been associated with a higher rate of recanalization of the portal vein than without anticoagulation (49). Thus, PVT in patients with cirrhosis is an increasingly recognized indication for anticoagulation therapy, especially in potential candidates for liver transplantation (50).

In patients with cirrhosis, the risk and the severity of variceal bleeding depends on the size of varices, the presence of red signs on varices, and the severity of liver disease (21). Thus, varices needing treatment (i.e varices at risk of bleeding) are defined as medium or large size varices, or small varices with red signs or occurring in patients with Child-Pugh class C cirrhosis (50). Variceal band ligation is indicated in patients with cirrhosis and medium or large varices, either as primary or secondary prophylaxis of variceal bleeding. In patients with cirrhosis, the prevalence of medium or large-size varices is around 50% (21). This proportion seems to be even higher in patients with cirrhosis and PVT, up to 64% (51). Therefore, those patients are likely to have variceal band ligation.

Although anticoagulant therapy has not been associated with an increased risk of variceal bleeding (49), whether anticoagulant therapy could increase the risk of bleeding following variceal band ligation has been addressed in only two studies. In one study of patients with noncirrhotic nontumoral extrahepatic portal vein obstruction, oral anticoagulation therapy was not associated with upper gastrointestinal bleeding (52). In a recent study, anticoagulation with low molecular weight heparin was not associated with bleeding after the procedure (53). Of note, 86% of patients had compensated cirrhosis. Thus, the risk of bleeding after variceal band ligation in patients with decompensated cirrhosis and/or candidate for liver remains unknown. The aim was to assess the incidence and the severity of upper gastrointestinal bleeding after elective variceal band ligation in patients with cirrhosis treated with anticoagulant therapy for PVT.

6.3 Patients and methods

Patients

This study was a single-centre retrospective study. The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and approved by our institutional review board (CCER 2017-00602).

All patients with cirrhosis treated with anticoagulation for PVT, and undergoing a program of scheduled variceal band ligation between 2014 and 2017, in Geneva University Hospitals were included. Patients' identification was based on 3 local databases. Exclusion criteria included noncirrhotic portal hypertension, malignant portal vein obstruction, previous transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS), and patients in whom the follow-up was performed in another hospital. The diagnosis of cirrhosis was confirmed by liver biopsy in all patients.

Clinical and laboratory data

Medical charts were retrospectively reviewed and data were collected in a dedicated case report form. The date of entry was the date of first elective variceal band ligation. Patients were followed until death, liver transplantation or end of the study (march 2018). Clinical ascites was classified as absent, moderate or tense. Hepatic encephalopathy was classified as absent or present. Routine blood tests, including platelet count,

haemoglobin, prothrombin time, serum albumin, serum creatinine, international normalized ratio (INR), anti-factor Xa activity, factor V, and bilirubin were collected at entry. Patients were classified according to the Child-Pugh score (54). The model for end stage liver disease (MELD) score was calculated according to the UNOS formula (55). History of decompensation was defined as either previous ascites and/or hepatic encephalopathy and/or bacterial infection and/or acute kidney injury. History of bleeding alone was not regarded as history of decompensation, since the prognosis is much better in these patients (56). Finally, history of hepatocellular carcinoma (HCC) was recorded. The type and the dosage of anticoagulation was recorded. Other treatments, such as antiplatelet agents, non-selective beta-blockers, and antibiotic prophylaxis were also recorded.

Endoscopic data

Gastrointestinal endoscopy was performed under sedation using Propofol in all patients. Oesophageal varices were classified as small medium or large. Red signs were defined as red whale marks, cherry red spots or haematocysts spots (57). Other gastrointestinal lesions, such as peptic ulcer, neoplasia or esophagitis were also recorded. The indication for variceal band ligation was recorded. Primary prophylaxis was defined as variceal band ligation for the prevention of the first bleeding episode. Secondary prophylaxis was defined as variceal band ligation for the prevention of rebleeding (50). Variceal band ligation was performed using a device 6 or 10 Shooter Saeed Multiband Ligator (Cook). The number of bands as well as the interval between two elective variceal band ligations were determined by the operator. Usually, variceal band ligation was performed every 14 to 21 days. Patients were treated with proton pump inhibitors during the total duration of variceal band ligation program. Variceal band ligation was performed until eradication or evidence of varices not suitable for banding or death or liver transplantation. Anticoagulation therapy was not modified before variceal band ligation procedure. The dosage was not changed.

Imaging data

PVT was confirmed by computed tomography or magnetic resonance imaging in all patients. The classification of PVT was based on the following items, as previously proposed (58): (i) the degree of portal vein occlusion

(occlusive or non-occlusive) (ii) the site of PVT and (iii) the extent of portal venous system occlusion. After PVT diagnosis, patients were followed every 6 months. Evolution of PVT was classified according to recanalization (either none, partial or complete).

Study endpoints

Post-variceal band ligation bleeding was defined as any significant upper gastrointestinal bleeding (i.e. with a ≥ 2 g drop in haemoglobin and requiring re-endoscopy) occurring within two weeks after an elective variceal band ligation. Bleeding was attributed to previous variceal band ligation if either actively bleeding ulcer or fresh/digested blood without other possible cause of bleeding were found at endoscopy (attributable or not to the previous elective variceal band ligation). The severity of bleeding was assessed as follows: transfusion, hospitalization, haemorrhagic shock and/or death related to bleeding event. Further decompensation of cirrhosis, including decompensation of ascites, encephalopathy, bacterial infection and/or acute kidney injury (if not present at entry) occurring during follow-up was recorded.

Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as absolute number (percentage). Quantitative variables were expressed as median (and interquartile range). Comparisons between groups of qualitative variables were performed using the Chi-square test or Fisher exact test when appropriate. Comparisons between groups of quantitative variables were performed using the Mann–Whitney. All tests were two sided and 0.05 was considered to be significant. Data handling and analysis were performed with SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

6.4 Results

Patients characteristics

Among 750 patients with cirrhosis followed in our centre between 2014 and 2017, 32 were included in the present study (Figure 1). The characteristics of the patients at first elective variceal band ligation are listed in Table 1. The majority of the patients had alcohol-related cirrhosis, since the cause of

cirrhosis was alcohol alone in 16 (50%) patients, and alcohol and viral in 5 (16%). Seventeen (53%) patients had a history of variceal bleeding. 13 (76%) patients with previous bleeding were receiving non-selective beta-blockers (propranolol in all patients). Ten (67%) without previous variceal bleeding also received non-selective beta-blockers, in addition to variceal band ligation. Anticoagulant therapy included enoxaparin in 23 (72%) patients (median dose 80mg two times a day). In the 11 patients in whom it was measured, the median (IQR) anti-factor Xa activity was 0.43 (0.30-0.56). Nine (28%) patients were treated with vitamin K antagonists. The median (IQR) INR was 2.6 (2.1-3.1). Six (19%) patients were listed for liver transplantation. The median (IQR) time between PVT diagnosis and introduction of anticoagulation was 5 (2-10) days.

Variceal band ligation and bleeding after procedure

One hundred variceal band ligations were performed. The median (IQR) number of elective endoscopic session was 3 (2-4) per patient. The median (IQR) total number of bands was 16 (9-24) per patient. The median (IQR) duration of variceal band ligation program was 3.5 (1-14.5) months. Eradication of varices was achieved in 27 patients (84%) and 5 patients (16%) died before eradication was achieved.

During follow-up, 7 (22%) patients developed an upper gastrointestinal bleeding occurring within two weeks after previous variceal band ligation (Table 2). All 7 patients were re-admitted to the hospital. Anticoagulant therapy was temporarily interrupted (during one to two weeks) in all 7 patients. None of the 7 patients had anticoagulation overdose at the time of bleeding.

Among these 7 patients, 3 had upper gastrointestinal bleeding directly attributed to the previous variceal band ligation, since an active bleeding on one or more ligation ulcer was identified at endoscopy. The characteristics of the 3 patients who had an active upper gastrointestinal bleeding related to variceal band ligation are presented in Table 3. One patient had red blood cell transfusion. No patient had haemorrhagic shock. No patient died because of bleeding related to variceal band ligation.

In the 4 remaining patients, bleeding was related to variceal bleeding. One patient had red blood cell transfusion. No patient had haemorrhagic shock. All 4 patients had variceal band ligation during the bleeding event and an

endoscopic control two weeks after. One out of the 4 patients died within six weeks after bleeding.

As shown in Table 4, decompensated cirrhosis ($p=0.03$) and secondary prophylaxis (0.05) were the only factors significantly associated with bleeding related to variceal band ligation.

Other events

Median (IQR) follow-up was 13 (3-28.5) months. The etiological factor of cirrhosis was cured during following period in 17 (53%) patients, including antiviral therapy and alcohol abstinence in 10 and 7 patients, respectively. During follow-up, decompensation of cirrhosis occurred in 20 (63%) patients, including ascites in 8 (25%), encephalopathy in 7 (22%), bacterial infections in 6 (19%), acute kidney injury in 8 (25%) patients. Three patients (9%) developed hepatocellular carcinoma. Eight patients died (25%) and 4 (13%) had a liver transplantation (Table 2). Complete portal vein recanalization was observed in 12 patients (38%), partial in 11 patients (34%). Six (19%) patients had stable thrombosis and 3 (9%) demonstrated a progression of thrombosis despite anticoagulant therapy during the follow-up period (figure 2).

6.5 Discussion

This study focused on patients with cirrhosis, anticoagulation for PVT and endoscopic treatment for oesophageal varices. Concomitant treatment of these two complications of cirrhosis is a challenge. On one side, anticoagulation therapy is indicated to achieve portal vein recanalization; on the other side, anticoagulation may increase risk and severity of bleeding after invasive procedure (42). This study included patients with cirrhosis treated with anticoagulant therapy for PVT, who underwent scheduled variceal band ligation.

The major finding was that the incidence of bleeding directly attributed to the previous variceal band ligation was 9%. Furthermore, none of these bleeding event led neither to death nor to haemorrhagic shock. These results confirm that variceal band ligation is feasible in patients with chronic liver diseases treated with anticoagulant therapy. Two recent studies have evaluated the safety of variceal band ligation in patients treated with

anticoagulant therapy. First, one study showed that in patients with extrahepatic portal vein obstruction who had variceal band ligation while treated with vitamin K antagonists, the incidence of bleeding after endoscopic did not differ to that of patients with Child-Pugh class A without anticoagulant therapy (52). In one recent study of 265 patients with cirrhosis, the incidence of bleeding after variceal band ligation did not differ between patients treated with low-molecular weight heparin and those without (53). Of note, in the latter study, the proportion of patients with decompensated cirrhosis was low, since only 10% presented ascites and 4% presented encephalopathy. In our study, 69% of the patients had Child-Pugh class B or C cirrhosis, and 66% patients had at least one liver-related complication when they started variceal band ligation program. The rate of bleeding directly related to variceal band ligation was 19% (3/16) among patients with ascites. In patients without anticoagulant therapy, post-variceal band ligation ulcer bleeding has been reported to occur in up to 3% and 14% of patients treated with variceal band ligation for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding, respectively (59). Thus, these results suggest that anticoagulation per se does not increase neither the rate nor the severity of bleeding after variceal band ligation. Of note, these results have to be interpreted cautiously, since the number of patients was limited, and that this study lacks a control group. Thus, further studies are needed to assess the safety of variceal band ligation in patients with decompensated cirrhosis.

The risk factors for bleeding in patients with cirrhosis treated with anticoagulant therapy for PVT have been evaluated in a limited number of studies. Overall, the reported rate of anticoagulation-related bleeding is 3.3% (95% CI 1.1%–6.7%) (60). Interestingly, in one retrospective cohort study of 55 patients followed up for a median of 19 months, 9% of the patients developed a bleeding complications (any source) probably linked to anticoagulant therapy, but among those bleeding complications no upper gastrointestinal bleeding occurred (42). In one recent retrospective study, the occurrence of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis under anticoagulant therapy was neither associated with cirrhosis severity nor to the presence of PVT but to the presence of other comorbidities, in particular cardiovascular disease requiring anticoagulant therapy (61). In our study we found that features of severity of cirrhosis, namely previous variceal bleeding

and decompensated cirrhosis, were associated with post-variceal band ligation bleeding. Further controlled-studies are needed to identify the risk factors for post-variceal band ligation bleeding in patients treated with anticoagulant therapy.

In the present study, anticoagulant therapy was not modified nor interrupted during the period of endoscopic therapy. In the study of Bianchini and colleagues, low-molecular weight heparin therapy was transiently interrupted the day of the endoscopy. The strength of the present study is that all patient who bled within 2 weeks after variceal band ligation had upper gastrointestinal endoscopy at the same endoscopic centre, allowing for a precise identification of the aetiology of bleeding. Interestingly, only 3/7 bleeding episodes occurring within 2 weeks after variceal band ligation were related to post-ligation ulcers, whereas 4 were related to variceal bleeding. This study has several limitations. First, this study included a small number of patients and lacks a control group. We selectively included patients treated in a single reference centre to ensure homogeneity of management.

In conclusion, in this small group of patients with cirrhosis under anticoagulant therapy for PVT, the rate of bleeding directly related to variceal band ligation was 9%. No patient developed severe bleeding after variceal band ligation. These results confirm that variceal ligation is feasible in patients with cirrhosis under anticoagulant therapy. Further studies are needed to precisely evaluate the safety of variceal band ligation in patients with decompensated cirrhosis.

6.6 Figures and tables

Figure 1. Flow chart

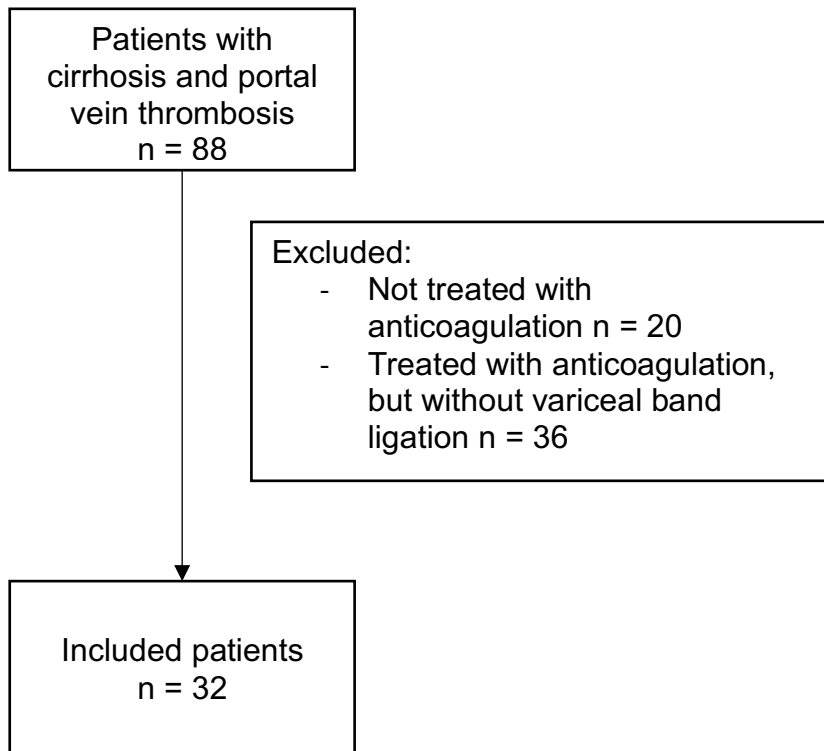


Figure 2. Portal vein recanalization during follow-up

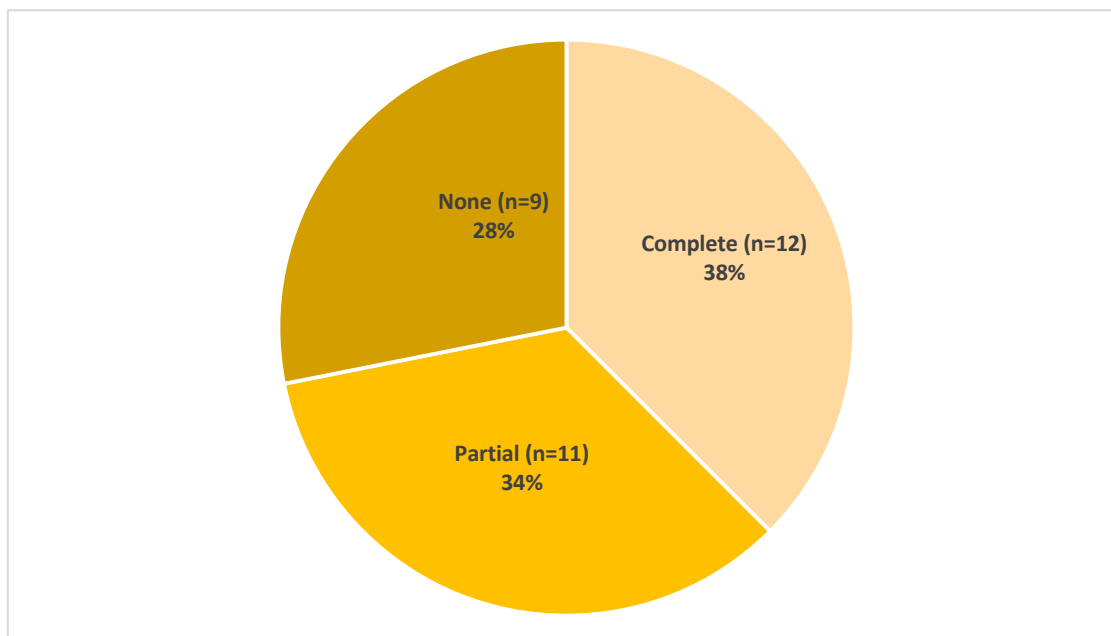


Table 1 Characteristics of the 32 patients at first endoscopic band ligation

Characteristics	All patients (n=32)
Male gender	24 (75)
Age at first variceal band ligation – years	59 (56-65)
Aetiology of cirrhosis	
- Alcohol	16 (50)
- Viral (HCV, HBV or both)	11 (34)
- Mixed (alcohol and viral)	5 (16)
History of decompensation	21 (66)
Clinical manifestation at first variceal band ligation	
- Ascites	16 (50)
- Encephalopathy	10 (31)
- Acute kidney injury	4 (13)
- Bacterial infection	4 (13)
Hepatocellular carcinoma	10 (31)
Indication for variceal band ligation	
- Primary prophylaxis	16 (50)
- Secondary prophylaxis	16 (50)
Endoscopic findings	
- Medium size varices	28 (87)
- Large size varices	4 (13)
- Red signs	16 (50)
MELD score	14 (10-18)
Child-Pugh class	
- A	10 (31)
- B	14 (44)
- C	8 (25)
Laboratory values	
- Platelet count ($10^9/L$)	76 (58-112)
- Haemoglobin (g/l)	102 (92-123)

- Prothrombin (%)	57 (51-70)
- INR (patients under vitamin K antagonist)	2.6 (2.1-3.1)
- Anti-factor Xa activity (patients under heparin) (U/ml)	0.43 (0.30-0.56)
- Factor V (%)	71 (55-83)
- Serum albumin (g/l)	32 (26-35)
- Serum bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	37 (19-49)
- Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	78 (64-88)
Portal vein thrombosis (PVT)	
- Degree of obstruction	
o Complete	7 (22)
o Partial	25 (78)
- Site of PVT	
o Only PV trunk	17 (53)
o PV trunk and branch	15 (47)
- Extension of PVT	
o Mesenteric vein	18 (56)
o Splenic vein	6 (19)
Type of anticoagulant	
- Enoxaparin	23 (72)
- Vitamin K antagonist	9 (28)
Receiving propranolol – n (%)	
	23 (72)
Median dose – mg/day	
	80
Receiving antibiotic prophylaxis	
	10 (31)
- Norfloxacin	10 (31)
- Rifaximin	1 (3)

Data are presented as absolute number (percentage) or as median (interquartile range).

Table2. Events during follow-up

Events	Patients (n=32)
Median follow-up (months)	13 (3-28.5)
Upper gastrointestinal bleeding within 2 weeks from previous variceal band ligation	7 (22)
- Attributed to previous variceal band ligation	3 (9)
- New variceal bleeding	4 (13)
Occurrence of liver related complication*	20 (63)
- Ascites	8 (25)
- Encephalopathy	7 (22)
- Acute kidney injury	8 (25)
- Bacterial infection	6 (19)
Hepatocellular carcinoma (if not on admission)	3 (9)
Death	8 (25)
Liver transplantation	4 (13)

Data are presented as absolute number (percentage) or as median (interquartile range).

*Occurrence of complication of cirrhosis were recorded in patients without complication at first variceal band ligation.

Table 3. Characteristic of the 3 patients who developed an upper gastrointestinal bleeding attributed to previous variceal band ligation

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	Female	Male	Male
Age at first variceal band ligation, year	69	58	68
Cause of cirrhosis	alcohol	alcohol	alcohol
Liver related complication (at first endoscopic variceal ligation)	Ascites	Ascites and Encephalopathy	Ascites and Encephalopathy
Previous variceal bleeding	yes	yes	yes
Hepatocellular carcinoma	no	no	no
Child-Pugh score	B (7)	C (13)	B (9)
MELD score	8	31	10
Varices grade	II	II	II
Type of anticoagulant	vitamin K antagonist	Enoxaparin	Enoxaparin
Platelet count (G/L)	309	45	68
Number of previous variceal band ligation before bleeding	4	2	4
Total number of bands	19	10	21
Complications of post-variceal band ligation upper gastrointestinal bleeding			
- Hospital admission	yes	yes	yes
- Blood transfusion	no	yes	no
- Haemorrhagic shock	no	no	no
- Death	no	no	no

Table 4. Comparison of patients developing an upper gastrointestinal bleeding attributed to previous variceal band ligation versus patients who did not.

	Upper gastrointestinal bleeding attributed to previous variceal band ligation (n=3)	No upper gastrointestinal bleeding attributed to previous variceal band ligation (n=29)	Risk difference % (CI 95%)	P value
Age – years	68 (63-69)	59 (57-65)		0.26
Decompensated cirrhosis	3 (100)	18 (62)	14 (1.9 - 26)	0.03
Variceal band ligation for secondary prophylaxis	3 (100)	14 (48)	18 (4.7 – 31.3)	0.05
Child-Pugh class				0.08
- A	0 (0)	10 (35)		
- B and C	3 (100)	19 (65)		
Number of variceal band ligation per patient	4 (3-4)	3 (2-4)		0.78
Total number of elastics per patient	19 (15-20)	16 (9-24)		0.69
Etiological treatment of cirrhosis	1 (33)	16 (55)		0.54

Data are presented as absolute number (percentage) or as median (interquartile range).

7. Discussion et conclusion

Dans ce travail, nous mettons en avant et tentons d'éclaircir le paradoxe du malade atteint de cirrhose. D'un côté le risque hémorragique principalement médié par l'hypertension portale et le développement des varices oesophagiennes, de l'autre le risque thrombotique et le développement notamment de thrombose de la veine porte. Ces deux risques opposés sont associés aux changements hémodynamiques et biologiques engendrés par la cirrhose.

Il est à présent clair que les malades présentant des varices à risque de saignement doivent bénéficier soit d'un traitement par bêta-bloqueur non sélectif soit de séance de ligatures. Il est également clairement indiqué de traiter par anticoagulant les patients atteints de cirrhose présentant une thrombose de la veine porte. Notre étude avait pour but d'étudier la sécurité des ligatures de varices oesophagiennes chez les malades anticoagulés pour une thrombose de la veine porte tant dans un contexte de prévention primaire que secondaire. Nous avons identifié 3 patients sur 32 ayant présenté un saignement post séance de ligature de varices oesophagiennes. Aucun de ces évènements n'a engendré un décès ou une choc hémorragique. Nous avons pu identifier deux facteurs de risque associés à la survenue de saignement après séance de ligatures : antécédent de décompensation cirrhotique et antécédent de rupture de varices oesophagiennes ($p=0.03$ et $p=0.05$ respectivement).

Nos résultats suggèrent que les ligatures de varices oesophagiennes chez les patients atteints de cirrhose et anticoagulés pour une thrombose de la veine porte semblent engendrer un faible risque de saignement post procédure. Dans ce contexte, le traitement anticoagulant chez ces patients ne devrait pas être arrêté ni introduit tardivement en raison de séances de ligatures à venir. Inversement, les ligatures de varices oesophagiennes ne devraient pas être retardées en raison d'un traitement anticoagulant en cours pour une thrombose de la veine porte.

8. Références

1. Germani G, Hytioglou P, Fotiadu A, Burroughs AK, Dhillon AP. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin Liver Dis.* 2011 Feb;31(1):82–90.
2. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):1–10.
3. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Sep;49(8):690–6.
4. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):767–77.
5. El Khoury AC, Klimack WK, Wallace C, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States. *J Viral Hepat.* 2012 Mar;19(3):153–60.
6. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou P-E, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology Baltim Md.* 2015 Feb;61(2):660–7.
7. Godat S, Antonino AT, Dehlavi M-A, Moradpour D, Doerig C. [Management of ascites due to portal hypertension]. *Rev Med Suisse.* 2012 Sep 5;8(352):1665–8.
8. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1715–28.
9. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology.* 2003 Jul;125(1):117–25.
10. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology Baltim Md.* 1998 Oct;28(4):926–31.
11. Pizcueta MP, Piqué JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol.* 1992 Jan;105(1):184–90.

12. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May;290(5):G980-987.
13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31.
14. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem (Tokyo)*. 2013 Jan;153(1):13-9.
15. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol*. 2005 Jul;43(1):98-103.
16. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):886-94.
17. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017 Jan 1;65(1):310-35.
18. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jan;65(1):82-8.
19. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):266-72.
20. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatol Baltim Md*. 1985 Jun;5(3):419-24.
21. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13;319(15):983-9.

22. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19(4):475–505.
23. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):412-419.e3.
24. de Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol.* 2003 Mar;38(3):361–3.
25. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2001 Aug;5(3):645–63.
26. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990 Nov;99(5):1401–7.
27. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KLC, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Feb 15;21(4):347–61.
28. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian J-J, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012 Dec 13;120(25):4921–8.
29. 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 May;129(4):553–60.
30. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatol Baltim Md.* 2010 Jan;51(1):210–8.
31. Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(4):e496.
32. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2011 Apr;22(2):195–9.

33. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van 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 Oct 1;96(7):2364–8.
34. Clavien PA, Huber O, Rohner A. Venous mesenteric ischaemia: conservative or surgical treatment? *Lancet Lond Engl*. 1989 Jul 1;2(8653):48.
35. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2464–70.
36. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006 Apr 7;12(13):2115–9.
37. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):203–12.
38. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):568–74.
39. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010 Aug;16(8):999–1005.
40. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):736–41.
41. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1253-1260.e1-4.
42. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Jul;10(7):776–83.

43. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut*. 1999 May;44(5):754–8.
44. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1017–29.
45. Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. [Coagulation and cirrhosis: new insight]. *Rev Med Suisse*. 2012 Sep 5;8(352):1652, 1654–6.
46. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;17(7):745–51.
47. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005 May;54(5):691–7.
48. Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2016 Mar;22(3):352–65.
49. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):480-487.e1.
50. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
51. Cagin YF, Atayan Y, Erdogan MA, Dagtekin F, Colak C. Incidence and clinical presentation of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. 2016 Oct;15(5):499–503.
52. Guillaume M, Christol C, Plessier A, Corbic M, Péron J-M, Sommet A, et al. Bleeding risk of variceal band ligation in extrahepatic portal vein obstruction is not increased by oral anticoagulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;30(5):563–8.

53. Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, Turco L, Vizzutti F, Sartini A, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018 Jul;38(7):1253–62.
54. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *BJS*. 1973 Aug;60(8):646–9.
55. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2001 Jul;7(7):567–80.
56. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, D’Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1180–93.
57. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg*. 1995 Jun;19(3):420–2; discussion 423.
58. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, et al. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151(4):574-577.e3.
59. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2014 Aug;80(2):221–7.
60. Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015 Jan;26(1):23–9.
61. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatol Baltim Md*. 2015 Aug;62(2):575–83.