

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1604

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Julie LAURENT**

Le 24 Octobre 2014

**L'obésité abdominale est associée au risque de  
thrombose de la veine porte**

Directeur de thèse : Mr le Professeur Christophe BUREAU

**JURY**

Monsieur le Professeur JP. VINEL	Président
Monsieur le Professeur JM. PERON	Assesseur
Monsieur le Professeur C.BUREAU	Assesseur
Monsieur le Professeur L.BUSCAIL	Assesseur
Madame le Docteur MA. ROBIC	Suppléant
Monsieur le Docteur JB. RUIDAVETS	Membre invité
Madame le Docteur C.CHRISTOL	Membre invité



**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1604

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Julie LAURENT**

Le 24 Octobre 2014

**L'obésité abdominale est associée au risque de  
thrombose de la veine porte**

Directeur de thèse : Mr le Professeur Christophe BUREAU

**JURY**

Monsieur le Professeur JP. VINEL	Président
Monsieur le Professeur JM. PERON	Assesseur
Monsieur le Professeur C.BUREAU	Assesseur
Monsieur le Professeur L.BUSCAIL	Assesseur
Madame le Docteur MA. ROBIC	Suppléant
Monsieur le Docteur JB. RUIDAVETS	Membre invité
Madame le Docteur C.CHRISTOL	Membre invité





**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

**P.U.**

M. OUSTRIC S. Médecine Générale

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIERS F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

**M.C.U.**

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le professeur Jean-Pierre VINEL**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Doyen de la faculté de Purpan

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissants du savoir, de l'excellence et de la rigueur scientifique que vous nous avez transmis.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre plus profond respect.

**Monsieur le professeur Louis BUSCAIL**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**Madame le Docteur Marie Angèle ROBIC**

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger à ce jury. Une fois de plus tu voles à mon secours, comment te remercier...

Depuis 4 ans, évoluer et « grandir » à tes côtés est un plaisir. Tu allies à la perfection la rigueur et l'humour, nos aventures n'en sont que plus hautes en couleur. J'espère avoir l'occasion de pouvoir encore profiter de tout ça, et pourquoi pas dès le 1<sup>er</sup> Novembre...

Sois assurée de toute mon amitié et de mon admiration.

**Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je suis honorée que tu aies accepté de juger ce travail.

Tu sais transmettre tes connaissances avec passion, énergie et bonne humeur. Apprendre à tes côtés a été, et est toujours un grand plaisir. Ton enthousiasme nous pousse à nous surpasser.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

**Monsieur le Professeur Christophe BUREAU**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Apprendre à tes côtés tout au long de l'internat a été une richesse et une stimulation intellectuelle permanente. C'est une chance d'avoir pu profiter de ta rigueur scientifique et de ta finesse clinique. Tu m'as appris à raisonner et à me poser les bonnes questions.

Travailler avec toi sur ce sujet a été un plaisir, merci pour les nombreuses relectures, corrections, les séances de « brief-debrief » et surtout pour le renforcement positif dans les moments de doute.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon admiration.

**Monsieur le Docteur Jean-Bernard RUIDAVETS**

Praticien hospitalier

Epidémiologie clinique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Votre participation a été essentielle. Merci pour votre expertise et votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Madame le Docteur Camille CHRISTOL**

Praticien libéral

Hépatogastro-entérologie

Je suis très heureuse que tu aies accepté de siéger à notre jury de thèse.

Avec ce travail, tu m'as mise sur les rails, j'espère l'avoir emmené à bon port.

Partager ta passion pour l'Hépatologie en travaillant un an à tes côtés a été très enrichissant.

Merci pour tout ce que tu m'as appris.

Sois assurée de toute mon amitié et de toute ma reconnaissance.

## A ma famille

**A mes parents**, sans vous rien ne serait possible. Merci pour votre amour, votre présence et votre soutien depuis toujours. Et un mot tout spécial à « *ma moumoune* », une force de caractère incroyable, un courage sans limite... Je suis très fière d'être ta fille...

**A Jean Louis**, ma banana... Tu rends ma vie un peu plus belle tous les jours... Tu as su dissiper les nuages et plus encore... A tous nos moments passés et ceux à venir ...

## A mes amis

**A Loy**, on en a longtemps parlé... Maintenant on y est !! Je suis très heureuse que tu sois là pour partager ce moment avec moi, et même si la vie rend les occasions trop rares tu occuperas toujours une place à part dans mon cœur.

**A Emy**, toujours là l'une pour l'autre quoi qu'il arrive : les gags, les couffes et les tuiles aussi...!! Merci pour tout ma poulette !! Et à **Guigui**, pour toutes ces soirées autour de tes bons petits plats qui font tant de bien au moral...

**A Sam**, le clubber international !! A cette heure-ci tu dois être entre la Floride et l'Australie. Des bancs de l'examen de cardio en P2 à... encore longtemps j'espère, qu'est ce qu'on rigole !!! Et si t'as un problème d'imprimante à l'autre bout du monde, tu m'appelles ?! je suis sûre que « demi lune » a le code, LOL ;-)

**A Laurence L**, *lolo* pour les intimes, une pointe de folie, un zeste de vocalise et un « dance shower » inoubliable !!

**A Valérie et Vincent**, des occasions trop rares ces derniers temps mais j'espère pouvoir rattraper le temps perdu, autour d'un verre dans votre nouvelle maison pourquoi pas... ? Plein de bonheur pour la suite...

*Un pour tous, et tous pour un...*

**A Adrian** alias « *la culotte* », notre moissagais préféré !! La rosière, le sushi-bière, la Vodka-Get que tu ne peux plus boire, Banyuls ses galets et mes lunettes rayées, bala bala bala, tes talents de rocker qui m'ont valu quelques bosses, la cinquième avenue, le potassium, tes chansons, le dancing aerobic, tes coups de gueule et le reste...La page ne suffirait pas à résumer ces 4 ans... Je n'ai qu'une chose à dire...Reviens moi vite !

**A Nadim, El Doctor Fares!!** La force tranquille... Toujours le mot qui rassure. Et sa moitié, notre **Chachard** préférée. Un sacré bout de femme. Des moments partagés uniques, des soirées inoubliables à base de Times up, de caïpi et de discussions sans fin-sans but...On aura refait notre monde plus d'une fois !! Vous aussi n'oubliez pas la toulousaine et revenez vite !!

**A Hélène Blasco Perrin**, notre « perlinpinpin », sur tous les fronts au top en permanence, tu m'impressionnes !! Et puis, en dehors comme au boulot, qu'est ce qu'on se marre !! Travailler à tes côtés est un plaisir, j'espère bien avoir le droit de jouer les prolongations et qui sait, peut être qu'on pourra même mettre des nœuds roses sur les murs du bureau !!

## A tous les autres gastropodes

*A mes anciens co-internes, co-internes actuels, chefs ...etc...*

**Jérémy R**, accroche toi, c'est bientôt la fin !

**Marion G**, *alias blondy* la danseuse !! **Virginie V**, jamais directement co-interne mais aucun doute que ça aurait pu être de bons moments, **Cécile M**, au plaisir de retravailler avec toi très bientôt, à notre **Paulette** et ses twins, plein de bonheur et en double en plus!

**Marie R, Julie M, Cyrielle D**, jamais eu le plaisir de travailler directement avec vous, j'espère l'avoir très prochainement.

Aux plus jeunes : **Chloé, Manon**.

**A mes co-internes de ce semestre : Thib, Mumu et Claire** : Merci à tous pour votre aide et courage pour la suite....

**A Jean Nana**, qui a partagé nos premiers moments de bébés internes.

**Mathieu D** le deuxième moissagais de l'équipe, toujours prêt pour faire le fiesta, et **Mathieu G**, le gastro-break dancer ! Ensemble vous formez un duo de choc !! Sans vous les cours de DES n'ont plus la même allure...

**Et tous les autres : Adeline P, Audrey H, Nicolas S, Laura B, Julie C, Elodie F, Maeva G, Sophie F, Charline B**

*A ceux qui m'ont vu grandir*

**Pierre B, mon premier « faux » chef**, je me rappellerai longtemps du 2 novembre 2010 et cette fameuse phrase « Julie, c'est pas tous les jours comme ça... » !! Tu m'as appris à être un meilleur médecin, tant sur le plan médical que humain. Grâce à toi la PL fait partie du bilan standard d'entrée en G1 !! ;-) Plein de bonheur pour la suite avec Marion...

**A Sophie Métivier**, grâce à toi le VHC de 2014 n'a PRESQUE plus de secret pour nous.

**A Karl B**, toujours prêt à partager tes trucs et astuces d'endoscopiste. J'espère pouvoir encore profiter de ton enseignement.

**A toute l'équipe de Rangueil** : Professeur Buscaïl, Monsieur Moreau et Barbara. Merci pour ce que vous m'avez appris.

**A toute l'équipe de Tarbes** : André Glibert, Kamran Imani, Pierre Andrau, Leila Kanafi, H Desjardins. Après 6 mois à vos côtés plus rien ne nous fait peur. Merci de tout ce que vous m'avez appris.

### **Aux radiologues**

**A Olivier Meyrignac**, merci pour ton aide... Cette petite après midi en compagnie d'Image J a été un véritable bonheur...

**A toute la fine équipe du semestre d'hiver 2014** : Francis, Alex, Margaux, Noé, Nico, Raffy, Paul, Marine et la blonde...

### **A toutes les équipes du quotidien**

**Les filles des SIG, G1 et de l'HdS**, les anciennes et les nouvelles, toujours au top pour partager nos aventures : Guigui, Topie, Mandine, Elodie, Nat, Steph, Laurie, Mélanie, Marion, Julie, Marie- Chantal, Constance, Marjo, Mathilde, Capu, Marie, Charlène, Manon, Anne et toutes les autres ; et une spéciale dédicace à notre Maité !!

**Aux filles de l'endos** : Cécile, Coco, Cahuette, Louise, Agathe, Annie, Emilie, Alex and co.

**Aux secrétaires** pour leur aide de tous les jours : Gisou, Christelle, Sylvie, Olivia, Claude

**A l'équipe de la recherche**, Sylvie, Carine.....

# TABLE DES MATIERES

## LISTE DES ABREVIATIONS 6

## A - INTRODUCTION GENERALE 8

### I – LA THROMBOSE PORTE CRUORIQUE NON CIRRHOTIQUE DE L’ADULTE ..... 9

1) <i>Définition</i> .....	9
2) <i>Epidémiologie</i> .....	9
3) <i>Diagnostic</i> .....	10
a) <i>Formes cliniques</i> .....	10
i. <i>Forme aiguë</i> .....	10
ii. <i>Forme chronique ou cavernome portal</i> .....	11
➤ <i><u>Varices œsophagiennes, gastriques ou ectopiques et gastropathie d’HTP</u></i>	
➤ <i><u>Hypersplénisme</u></i>	
➤ <i><u>Cholangiopathie portale</u></i>	
➤ <i><u>Encéphalopathie hépatique</u></i>	
b) <i>Examens paracliniques</i> .....	12
i. <i>Echographie – Doppler hépatique</i> .....	12
ii. <i>Tomodensitométrie abdominale</i> .....	13
iii. <i>Imagerie par résonance magnétique</i> .....	14
iv. <i>Echo-endoscopie</i> .....	14

4) Etiologies.....	14
a) Facteurs étiologiques locaux et états pro-inflammatoires.....	15
i. Les cancers des organes intra abdominaux .....	15
ii. Etats pro-inflammatoires généraux ou foyers de proximité.....	15
iii. Traumatismes du tronc porte.....	15
b) Facteurs étiologiques généraux.....	16
i. Affections acquises .....	16
➤ <u>Syndromes myéloprolifératifs (SMP)</u>	
➤ <u>Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)</u>	
➤ <u>Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)</u>	
➤ <u>Hyperhomocystéinémie et mutation C677T MTHFR</u>	
ii. Atteintes génétiques innées .....	19
➤ <u>Mutation du facteur V de Leiden</u>	
➤ <u>Mutation du facteur II (gène de la prothrombine)</u>	
➤ <u>Déficits en inhibiteurs de la coagulation (protéine C et S, antithrombine III)</u>	
iii. Autres facteurs de risque (contraception orale et grossesse).....	20
iv. Idiopathique.....	20
5) Prise en charge.....	21
a) A la phase aiguë .....	21
b) Au stade cavernome portal.....	22
i. Prise en charge des complications de l’HTP .....	22
➤ <u>Hémorragies digestives</u>	

➤ <u>Cholangiopathie portale</u>	
ii. Prévention des récurrences thrombotiques.....	24
<b>II – LE SYNDROME METABOLIQUE.....</b>	<b>26</b>
1) <i>Définition</i> .....	26
2) <i>Epidémiologie</i> .....	29
a) Prévalence du syndrome métabolique.....	29
b) Prévalence de l'obésité .....	29
3) <i>Complications vasculaires du syndrome métabolique</i> .....	30
a) Bases physiopathologiques des complications cardiovasculaires.....	30
i. Homéostasie du glucose et insulino-résistance .....	30
ii. Métabolisme lipidique et dyslipidémie du syndrome métabolique.....	31
➤ <u>Métabolisme lipidique</u>	
➤ <u>Dyslipidémie du syndrome métabolique</u>	
iii. Hypertension artérielle .....	33
iv. Marqueurs inflammatoires .....	33
➤ <u>CRP</u>	
➤ <u>Fibrinogène</u>	
➤ <u>Interleukine 6 (IL-6)</u>	
➤ <u>Interleukine 10 (IL-10)</u>	
➤ <u>Résistine</u>	
➤ <u>TNF <math>\alpha</math>, Interleukine 1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>)</u>	

v. Coagulation .....	35
➤ <i>Physiopathologie simplifiée de la coagulation normale</i>	
➤ <i>Coagulation du syndrome métabolique</i>	
b) Syndrome métabolique et risque de thrombose veineuse profonde.....	38

<b>III – SYNTHÈSE .....</b>	<b>40</b>
-----------------------------	-----------

## **B – TRAVAIL PERSONNEL **41****

<b>I – INTRODUCTION .....</b>	<b>42</b>
-------------------------------	-----------

<b>II – PATIENTS ET METHODE .....</b>	<b>43</b>
---------------------------------------	-----------

1) <i>Patients</i> .....	43
--------------------------	----

2) <i>Témoins</i> .....	44
-------------------------	----

3) <i>Méthodes du recueil de données</i> .....	44
--	----

a) Recueil de données des patients .....	44
--	----

i. Caractéristiques générales des patients .....	44
--	----

ii. Caractéristiques métaboliques de patients.....	44
--	----

iii. Caractéristiques biologiques générales des patients.....	46
---	----

iv. Histoire et caractéristiques de la TVP .....	46
--	----

b) Données clinico-biologiques concernant la population témoin.....	48
---	----

i. Caractéristiques générales cliniques et biologiques des témoins .....	48
--	----

ii. Caractéristiques métaboliques des témoins.....	48
--	----

4) Analyse statistique .....	48
<b>III – RESULTATS .....</b>	<b>50</b>
1) Caractéristiques des patients à l’inclusion .....	50
2) Comparaison des caractéristiques des cas de TVP idiopathiques (groupe C) vs secondaires (groupe A) et de leur groupe témoin (groupe B et D) .....	55
a) Caractéristiques générales .....	55
b) Caractéristiques métaboliques .....	57
i. Caractéristiques métaboliques cliniques .....	57
ii. Caractéristiques métaboliques biologiques .....	61
iii. Prévalence du syndrome métabolique .....	62
iv. Mesure de la graisse viscérale et présence d’une stéatose radiologique .....	64
3) Analyse multivariée .....	65
<b>IV – DISCUSSION.....</b>	<b>68</b>
<b>V – CONCLUSION .....</b>	<b>72</b>
<b>C – ANNEXES .....</b>	<b>73</b>
<b>D– BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>80</b>

## **Liste des abréviations**

- ✓ TVP : Thrombose de la veine porte
- ✓ HTP : Hypertension portale
- ✓ VO : Varices œsophagiennes
- ✓ VMS : Veine mésentérique supérieure
- ✓ CRP : C-réactive-protéine
- ✓ GOV : Varices œso-gastriques
- ✓ IGV : Varices gastriques isolées
- ✓ VPN : Valeur prédictive négative
- ✓ TDM : Tomodensitométrie
- ✓ IRM : Imagerie par résonance magnétique
- ✓ BGN : Bacille à gram négatif
- ✓ TIPS : Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt
- ✓ SMP : Syndrome myéloprolifératif
- ✓ EPO : Erythropoïétine
- ✓ BOM : Biopsie ostéo-médullaire
- ✓ SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
- ✓ HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- ✓ MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase
- ✓ AVK : Anti-vitamine K
- ✓ HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- ✓ LVO : Ligature de varice œsophagienne
- ✓ CPRE : Cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique
- ✓ OMS : Organisation mondiale de la santé
- ✓ EGIR : Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline
- ✓ NCEP-ATPIII : National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
- ✓ IDF : International Diabetes Federation
- ✓ IMC : Indice de masse corporel
- ✓ PI-3K : Phosphatidylinositol-3 kinase
- ✓ CETP : Cholesteryl ester transfer protein
- ✓ TG : Triglycérides

- ✓ IL-6 : Interleukine 6
- ✓ IL-10 : Interleukine 10
- ✓ IL-1 $\beta$  : Interleukine 1 $\beta$
- ✓ TF : Facteur tissulaire
- ✓ TFPI : Facteur tissulaire pathway inhibitor
- ✓ T-PA : Plasminogen activator
- ✓ PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor 1
- ✓ NO : Monoxyde d'azote
- ✓ MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
- ✓ RR : Risque relatif
- ✓ OR : Odd ratio
- ✓ HTA : Hypertension artérielle
- ✓ HOMA : Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance
- ✓ UH : Unités Housfield
- ✓ PAL : Phosphatase alcaline
- ✓  $\gamma$ GT : Gamma glutamyl transferase
- ✓ TP : Taux de prothrombine
- ✓ INR : International Normalized Ratio
- ✓ NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

# **A – INTRODUCTION GENERALE**

# I – La thrombose porte cruorique non cirrhotique de l'adulte

## 1) Définition

La thrombose de la veine porte (TVP) a été définie à la conférence d'experts de Baveno V comme l'obstruction de la portion extra-hépatique de la veine porte, avec ou sans atteinte de ses branches de division intra-hépatiques. La thrombose isolée des veines mésentériques ou splénique est exclue de cette définition<sup>1</sup>.

On distingue deux formes de TVP :

- une forme aiguë qui correspond à un thrombus récent dans la lumière du vaisseau,
- une forme chronique, ou cavernome portal, qui correspond à la formation de multiples collatérales porto-portales secondaires à l'obstruction chronique de la veine porte.

## 2) Epidémiologie

La TVP est une maladie rare d'épidémiologie encore mal connue. Une série suédoise de 23796 autopsies, réalisées dans les années soixante-dix, avait mesuré une prévalence de l'ordre de 1% dans la population générale<sup>2</sup>. La TVP représente 5 à 10% des hypertensions portales (HTP) observées dans les pays développés<sup>3,4</sup>. Chez l'adulte, elle est la deuxième cause d'HTP après la cirrhose<sup>5</sup>.

L'âge moyen de survenue est compris entre 44 et 48 ans<sup>6,7</sup> et le sexe ratio est de 1/1<sup>7</sup>.

Le taux de mortalité globale a diminué ces dernières années et est de l'ordre de 5%<sup>4</sup>. Dans une série de patients sans cirrhose atteints de TVP non tumorale, la mortalité était de 2%, essentiellement par rupture de varices œsophagiennes (VO)<sup>8</sup>. Dans les formes aiguës de TVP, le pronostic dépend de l'existence d'un infarctus mésentérique survenant lors de l'occlusion de la veine mésentérique supérieure (VMS). La mortalité peut être alors plus élevée, de l'ordre de 20 à 50%<sup>9</sup>. En cas de cavernome portal, le pronostic est surtout lié à la maladie causale. Les principales complications du cavernome sont celles liées à l'hypertension portale<sup>8</sup>. Les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge supérieur à 60 ans, l'absence de cause locale inflammatoire, l'atteinte de la VMS<sup>8</sup>.

### 3) Diagnostic

#### a) Formes cliniques

##### i. Forme aiguë

La distinction entre forme aiguë et chronique est parfois difficile sur les seuls arguments cliniques. On retient le diagnostic de TVP aiguë lorsque les symptômes sont présents depuis moins de 2 mois, et qu'il n'existe pas de signes cliniques, radiologiques ou endoscopiques évidents d'HTP<sup>3,10</sup>.

Le tableau d'une TVP aiguë est aspécifique. Le symptôme au premier plan est souvent la douleur abdominale d'apparition brutale ou rapidement progressive sur quelques jours. Dans une étude récente de 102 TVP aiguës, près de 90% d'entre eux présentaient des douleurs abdominales<sup>7</sup>. Une fièvre, des troubles du transit à type de diarrhée, des nausées ou encore un météorisme en rapport avec un iléus réflexe peuvent également être observés<sup>11</sup>. L'ascite clinique est rarement présente, et lorsque c'est le cas, elle doit faire redouter une ischémie mésentérique. Par contre, un épanchement de faible abondance, détectable uniquement à l'imagerie, peut se voir dans près d'un tiers des cas. La présence d'un syndrome inflammatoire avec élévation de la C-réactive-protéine (CRP) est également constatée dans 50% des cas<sup>7</sup>.

Rapidement, des mécanismes vasculaires compensatoires sont mis en jeu. Les fonctions hépatiques sont donc préservées et les transaminases peuvent ne pas être élevées. En effet, en cas de diminution brutale du flux sanguin portal, qui assure les 2/3 de la vascularisation hépatique, on assiste à une vasodilatation quasi immédiate de l'artère hépatique en compensation. Le second mécanisme compensatoire correspond au développement, également rapide, de nombreuses collatérales porto-portales de part et d'autre du thrombus, qui conduit à la formation d'un cavernome<sup>4,10,11</sup>.

Lorsque le thrombus s'étend jusqu'à la VMS, le tableau est celui d'une ischémie mésentérique veineuse avec un risque de péritonite et de défaillance multi-viscérale<sup>9</sup>.

Enfin, lorsque la thrombose est liée à un état inflammatoire local (pyléphlébite), un syndrome septique est souvent au premier plan<sup>11</sup>.

## ii. Forme chronique ou cavernome portal

Le retentissement clinique, lorsqu'il existe, est surtout lié à l'HTP avec plusieurs types de manifestations possibles :

### ➤ Varices œsophagiennes, gastriques ou ectopiques et gastropathie d'HTP

Les varices œsophagiennes sont présentes dans la majorité des cas (85 à 90%). Trente à 40% des patients ont également des varices gastriques essentiellement représentées par les varices œso-gastriques (GOV 1 et 2). Les varices gastriques isolées (IGV) sont beaucoup plus rares<sup>5,12</sup>. Les varices ectopiques sont de localisation duodénale, colique, rectale et péri-vésiculaire et sont plus fréquentes que dans la cirrhose<sup>5</sup>. La principale complication de ce type d'atteinte est l'hémorragie digestive haute. Dans une cohorte de 136 thromboses portes, l'incidence globale de l'hémorragie digestive haute était de 12,5% par an<sup>13</sup>. La taille des varices œsophagiennes, et l'entrée dans la maladie par un épisode hémorragique, sont des facteurs prédictifs indépendants du risque hémorragique<sup>12-14</sup>.

La gastropathie d'HTP est moins fréquente que dans la cirrhose (10,9% vs 5,4%)<sup>5</sup>. L'étude d'un programme de ligature endoscopique de VO sous anticoagulant concernant des patients avec TVP et des patients avec cirrhose, menée dans deux centres (CHU Beaujon et Toulouse Purpan) en 2011, retrouvait une prévalence de la gastropathie d'HTP de 40% dans le groupe TVP sous AVK contre 23% dans le groupe TVP sans AVK, et 60% dans le groupe cirrhose en début de suivi. L'écart entre les groupes diminuait en fin de suivi. La prévalence était alors de 97% dans les groupes TVP sous AVK et cirrhose et 94% dans le groupe TVP sans AVK<sup>15</sup>.

### ➤ Hypersplénisme

Il se traduit essentiellement par une splénomégalie et une pancytopenie plus ou moins sévère. Cette splénomégalie est parfois responsable de douleurs abdominales d'intensité variable<sup>10</sup>.

### ➤ Cholangiopathie portale

Elle correspond à l'ensemble des anomalies de l'arbre biliaire et de la paroi vésiculaire chez les patients avec une HTP. Chez près de 80% des patients avec TVP chronique, on constate ces anomalies avec dilatation, irrégularité de calibre, « malpositions » ou angulations anormales des voies biliaires, mais également la présence de calculs biliaires, de compressions vésiculaires ou encore de varices péri-cholécystiques<sup>16</sup>.

Dans la TVP, ces modifications concernent les voies biliaires de gros calibre. Les petites voies biliaires intra-hépatiques sont épargnées. C'est le canal hépatique gauche qui est le plus atteint, du fait de la formation de volumineux shunts entre la branche portale gauche et la veine ombilicale<sup>5,12</sup>.

Ces atteintes seraient dues à deux mécanismes principaux :

- la compression des voies biliaires par les collatérales porto-portales constituant le cavernome,
- l'ischémie des canaux biliaires, du fait de la thrombose des veines de drainage.

Bien que très souvent présente, la cholangiopathie portale est rarement symptomatique. On peut cependant observer des cas d'ictère, de douleur abdominale, de cholécystite ou encore de pancréatite, ou seulement des perturbations isolées du bilan hépatique<sup>3,11</sup>.

➤ Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique clinique est une manifestation rare de la TVP chronique. Par contre, l'encéphalopathie hépatique minimale est rapportée dans 32 à 35% des cas<sup>5,17</sup>. En l'absence de cirrhose, ce sont les shunts porto-systémiques qui rendent probablement compte de telles manifestations.

b) Examens paracliniques

Puisque le tableau clinico-biologique n'est pas spécifique, le diagnostic repose essentiellement sur les techniques d'imagerie, comme l'échographie et le scanner.

i. Echographie – Doppler hépatique

Son caractère non invasif, son faible coût et sa disponibilité en font l'examen de première intention. Il permet de faire le diagnostic positif. Dans les TVP aiguës, on peut mettre en évidence du matériel hyper-échogène dans la lumière de la veine porte, correspondant au thrombus. En cas de thrombus de formation très récente, il peut être hypo-échogène ou anéchogène<sup>18</sup>. L'analyse de l'échogénicité du tronc porte et de ses branches ne suffit donc pas au diagnostic. Il est nécessaire de compléter l'examen par une étude du flux sanguin, en mode Doppler. Le flux sanguin peut être interrompu en cas de thrombose complète ou perturbé autour d'un thrombus partiel. Dans les cas de TVP chroniques, le cavernome peut également

être mis en évidence par l'écho-Doppler. Son délai d'apparition est variable, de 6 à 20j après l'épisode aigu<sup>19,20</sup>.

L'échographie participe également au bilan étiologique, par l'analyse de la morphologie hépatique et la recherche d'une cirrhose ou d'une cause locale.

Sa sensibilité est variable suivant les études (70 à 100%<sup>10</sup>), sa spécificité est de l'ordre de 92% avec une VPN de 98%<sup>21,22</sup>. Toutefois, les performances diagnostiques de l'écho-Doppler varient en fonction de l'expérience de l'opérateur, des conditions techniques de réalisation et du morphotype du patient.

## ii. Tomodensitométrie abdominale

La séquence de choix pour l'étude du tronc porte est une acquisition réalisée au temps portal, soit, le plus souvent, 70 secondes après l'injection de produit de contraste. L'étude du foie est souvent complétée par des séquences réalisées sans produit de contraste et au temps artériel de l'injection.

Si les performances diagnostiques de la TDM dans les études sont proches de celles de l'échographie<sup>22</sup> pour le diagnostic positif de thrombose porte, elle présente l'avantage d'être moins opérateur dépendant. Elle permet de préciser la nature de la thrombose (cruorique ou tumorale), de réaliser un bilan d'extension plus précis, de rechercher des complications, comme l'infarcissement mésentérique<sup>23</sup>, ou encore d'identifier une cause générale ou locale de thrombose.

Sur les séquences sans injection de produit de contraste, le thrombus est généralement isodense par rapport aux tissus adjacents, mais peut être spontanément hyperdense en cas de thrombus très récent (< 1 mois)<sup>10,18</sup>. Après injection de produit de contraste, on observe un défaut de rehaussement du tronc porte ou de ses branches. Un élargissement du vaisseau impliqué est souvent mis en évidence, de même que des troubles perfusionnels hépatiques, sous la forme d'une hyperartérialisation du territoire hépatique concerné par la thrombose. Cela se traduit par un rehaussement plus important au temps artériel dans ce territoire par rapport au parenchyme hépatique adjacent et une atténuation de ce dernier au temps portal. L'ensemble est la conséquence des mécanismes vasculaires compensateurs évoqués précédemment<sup>11,24</sup>. Le diagnostic de cavernome portal est également aisé à la TDM, avec mise en évidence des collatérales porto-portales.

### iii. Imagerie par résonnance magnétique

L'IRM possède également une bonne performance diagnostique. La sensibilité de l'IRM est de l'ordre de 100%, et la spécificité de 98% pour le diagnostic de thrombose de la veine porte, chez des patients en attente de transplantation hépatique<sup>25</sup>.

En séquence spin-écho, le thrombus est généralement en iso-signal sur les images pondérées en T1, mais peut être en hypersignal s'il est de formation très récente. Sur les séquences pondérées en T2 le signal est souvent plus intense qu'en T1<sup>18</sup>. En séquence écho de gradient, la thrombose est généralement visible sous la forme d'un signal intra-vasculaire diminué, d'une intensité voisine de celle des tissus mous adjacents. Ce type de séquence est plus précis pour la détection des thromboses, mais entraîne une perte de résolution spatiale et de contraste importante<sup>18</sup>.

L'IRM est plus sensible que l'écho-Doppler pour la détection des thromboses portes partielles et pour l'étude des collatérales liées à l'HTP<sup>10,26</sup>. Cependant, son coût et son accessibilité en font un examen de seconde intention. Il peut être très utile en cas de contre-indication à la TDM.

### iv. Echo-endoscopie

Il s'agit d'une méthode plus invasive, nécessitant une anesthésie générale, et ne faisant donc pas partie de l'arbre diagnostique standard des TVP. Elle peut cependant être utile dans les cas de cavernome pseudo-tumoraux, pour les diagnostics différentiels avec une tumeur de la tête du pancréas ou un cholangiocarcinome<sup>10,11</sup>. La sensibilité de l'écho-endoscopie pour le diagnostic de thrombose porte est de 81% et la spécificité de 93%<sup>27</sup>.

## 4) Etiologies

Dans près de 70% des cas de TVP, une cause est identifiée. Des facteurs locaux de thrombose sont mis en évidence dans environ 30% des cas. Les facteurs généraux, qu'il s'agisse d'états pro-thrombotiques innés ou acquis, sont identifiés chez 60 à 70 % des patients. Trente pour cent des cas sont multifactoriels. Enfin, 25 à 30 % des cas sont idiopathiques<sup>7,8,11,28,29</sup>.

Les facteurs locaux sont souvent mis en évidence dans les TVP aiguës. Pour les facteurs généraux, il n'y a pas de différence de prévalence entre TVP aiguës ou chroniques.

### a) Facteurs étiologiques locaux et états pro-inflammatoires

Ils sont retrouvés dans environ 30% des cas. Le bilan d'imagerie initial permet généralement de les mettre en évidence.

En dehors de la cirrhose, on distingue trois grands types d'atteintes locales favorisant la survenue d'une TVP :

#### i. Les cancers des organes intra abdominaux

Ils sont responsables de TVP par création d'un état pro-thrombotique secondaire ou par compression tumorale. Ils peuvent directement envahir le système porte, comme l'adénocarcinome de la tête du pancréas, le cholangiocarcinome extra-hépatique, le carcinome hépatocellulaire, qui sont les tumeurs le plus souvent impliquées. Il s'agit alors d'une thrombose porte néoplasique à laquelle s'associe fréquemment une part difficilement évaluable de thrombus cruorique.

#### ii. Etats pro- inflammatoires généraux ou foyers de proximité

De nombreuses atteintes inflammatoires du tube digestif peuvent être à l'origine de thrombose du système porte :

- diverticulite, appendicite, septicémie à BGN type Bacteroides<sup>30-32</sup>
- pancréatite<sup>33</sup>
- maladie de Crohn et recto-colite hémorragique<sup>34,35</sup>
- cholécystite
- adénopathies tuberculeuses du hile hépatique<sup>11</sup>...

#### iii. Traumatismes du tronc porte

D'origine chirurgicale ou non (accident de la voie publique...), ils peuvent se compliquer de TVP. Les interventions chirurgicales les plus souvent impliquées sont : les splénectomies, les colectomies, les gastrectomies et les shunts chirurgicaux<sup>36-38</sup>. Les TVP après splénectomie surviennent de façon plus fréquente chez les patients atteints d'hémopathie<sup>38</sup>. L'incidence des TVP après hépatectomie est de l'ordre de 9,1%<sup>37</sup>. Dans ces situations, la présence d'un cofacteur pro-thrombotique est en général retrouvée.

## b) Facteurs étiologiques généraux

Ils sont identifiés chez 60 à 70% des patients selon les séries.

### i. Affections acquises

#### ➤ Syndromes myéloprolifératifs (SMP)

On les retrouve dans 30 à 40% des cas. Ils représentent la cause la plus fréquente de TVP<sup>11</sup>. Ils sont essentiellement représentés par la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose.

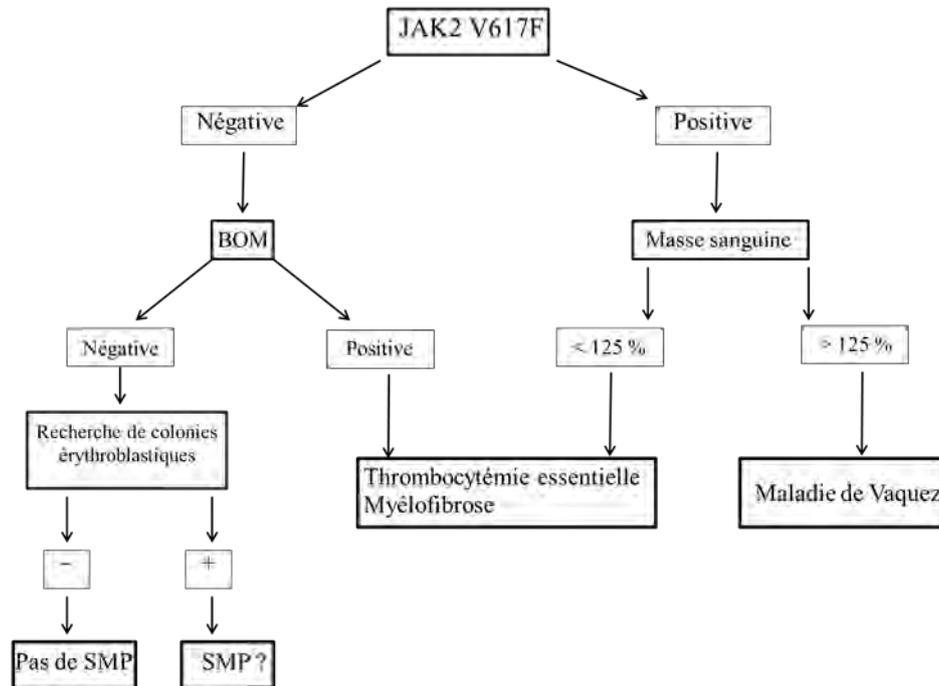
Dans le cas des TVP, le diagnostic de SMP peut poser des difficultés. En effet, les manifestations sanguines périphériques peuvent être masquées du fait de l'HTP qui entraîne une hémodilution et un hypersplénisme. De la même manière, la présence d'une splénomégalie peut être secondaire à l'HTP. Le diagnostic repose donc sur différents tests paracliniques, à savoir :

- la formation spontanée de colonies érythroblastiques sur culture de sang circulant, ou de précurseurs médullaires sur un milieu dépourvu d'érythropoïétine (EPO)
- le dosage de la masse sanguine isotopique et de l'EPO après correction de la carence martiale
- la réalisation d'une Biopsie Ostéo Médullaire (BOM).

Le manque de disponibilité de ces tests ou le caractère invasif de certains compliquent le diagnostic de SMP dans le cadre des TVP<sup>14,39</sup>.

En 2005, la mise en évidence de la mutation JAK2 V617F simplifie la démarche diagnostique<sup>40</sup>. Il s'agit de la substitution d'un acide aminé, valine en phénylalanine, sur le gène codant pour la protéine Janus Kinase 2 ou JAK2, situé sur le chromosome 9. Le résultat de cette mutation est un gain de fonction au niveau de l'activité tyrosine kinase de la protéine. Cela aboutit à une hématopoïèse non régulée par l'EPO<sup>41</sup>. Cette mutation est présente dans près de 90% des cas de maladie de Vaquez et dans plus de la moitié des cas de thrombocytémie essentielle ou de myélofibrose<sup>40-42</sup>. Avec une valeur prédictive positive élevée<sup>43</sup>, la recherche de cette mutation devient donc un élément clé du diagnostic de SMP chez les patients avec TVP.

En 2008, une étude a proposé une stratégie diagnostique basée sur la recherche de la mutation JAK2 V617F<sup>44</sup> :



En 2013, des études ont mis en évidence des mutations de l'exon 9 du gène de la Calréticuline associées aux SMP non mutés JAK2. La Calréticuline est une protéine jouant plusieurs rôles. Dans le réticulum endoplasmique, elle assure l'homéostasie calcique et joue un rôle dans la synthèse des glycoprotéines. On la trouve également dans les milieux intra et extracellulaires mais aussi sur la surface des cellules, où elle joue un rôle dans la prolifération cellulaire et l'apoptose. Sur les 31 patients de l'étude avec une thrombocytémie essentielle ou une myélofibrose non mutée JAK2, 26 (84%) avaient des mutations de ce gène. Ces mutations n'étaient pas retrouvées chez les 120 patients avec un SMP et une mutation JAK2<sup>42,45</sup>. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour définir la place de la recherche de ces mutations.

➤ Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Il est retrouvé dans 6 à 19% des TVP<sup>11,29</sup>. C'est un syndrome qui associe un risque accru de thromboses vasculaires (artérielles ou veineuses), une thrombopénie et des accidents obstétricaux (fausses couches répétées). Il peut être primaire ou secondaire à des maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé, ou encore faire suite à des infections

diverses, ou à la prise de certains médicaments (phénothiazine, quinidiniques...) <sup>46</sup>. Biologiquement, il est caractérisé par la mise en évidence dans le sang périphérique d'anticorps anti-phospholipides.

En 2006, les recommandations concernant le diagnostic de SAPL ont été revues <sup>47</sup>. Le diagnostic repose sur l'association d'un critère clinique et d'un critère biologique parmi les suivants :

- critères cliniques :
  - thromboses vasculaires (artérielles, veineuses ou des petits vaisseaux)
  - accidents obstétricaux : 3 (ou plus) fausses couches spontanées avant 10 semaines de gestation, mort in utero après 10 semaines de gestation, naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée
  
- critères biologiques (anomalies constatées sur deux prélèvements à 12 semaines d'intervalle) :
  - présence d'un anticoagulant circulant de type lupique
  - présence d'un titre élevé d'anticorps anticardiolipine (Ig M ou Ig G)
  - présence d'anticorps anti  $\beta$ 2 glycoprotéine 1 (Ig M ou Ig G)

Le dosage des anticorps anti  $\beta$ 2 glycoprotéine 1 est plus sensible que les deux autres tests <sup>14</sup>.

➤ Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

C'est une maladie rare, plus souvent impliquée dans les thromboses des veines hépatiques que dans les TVP <sup>28</sup>. Cependant, quelques rares cas d'association TVP-HPN sont décrits <sup>48</sup>. Suivant les études, la prévalence de l'HPN dans la TVP varie de 0 à 2% <sup>11</sup>.

Cette pathologie associe une anémie hémolytique à test de Coombs négatif et des accidents thrombotiques (artériels ou veineux) souvent inauguraux, avec parfois une aplasie médullaire idiopathique. Elle est liée à un défaut d'expression à la surface de la cellule de deux protéines érythrocytaires : CD55 et CD59. Cela entraîne l'hémolyse par défaut d'inhibition du complexe de lyse du complément. Le diagnostic se fait par cytométrie de flux de CD55 et CD59.

➤ Hyperhomocystéinémie et mutation C677T MTHFR

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde<sup>49</sup>. Cependant, son association avec les thromboses du système porte n'est pas clairement démontrée. En effet, l'élévation de l'homocystéine est d'interprétation difficile en cas d'atteinte hépatique<sup>14,39</sup>. L'étude génétique ne permet pas d'affirmer de façon certaine le diagnostic, puisque la mutation C677T MTHFR à l'état homozygote n'est qu'un déterminant parmi d'autre de l'élévation de l'homocystéine. Chez des patients atteints de TVP ou de thrombose des veines hépatiques, la mutation à l'état homozygote est retrouvée dans 10% des cas comme dans une population européenne de sujets sains. De la même manière, plusieurs études ne retrouvent pas d'association significative entre TVP et hyperhomocystéinémie<sup>50,51</sup>.

ii. Atteintes génétiques innées

➤ Mutation du facteur V de Leiden

Il s'agit d'une mutation ponctuelle (substitution) du gène codant pour le facteur V situé sur le chromosome 1. Le facteur V muté devient résistant à la dégradation par la protéine C activée. Ce phénomène aboutit à un excès de formation de thrombine entraînant un état d'hypercoagulabilité.

Le dépistage de ce dysfonctionnement passe par plusieurs tests. Un test fonctionnel, de moins en moins pratiqué, la résistance plasmatique à la protéine C activée et, la recherche directe de la mutation.

La fréquence de cette mutation dans la population générale est de l'ordre de 5%<sup>52</sup>. Son association avec la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est démontrée, avec un risque environ sept fois plus élevé<sup>50,53</sup>. Son implication dans la TVP est, par contre, plus incertaine. La fréquence de la mutation dans les cas de TVP est mal connue, de l'ordre de 5%, et reste variable suivant les séries<sup>11,28</sup>. Elle ne serait donc pas plus fréquente dans les cas de TVP que dans la population générale. Cela suggère que cette mutation n'est pas un facteur de risque majeur pour les thromboses du système veineux portal<sup>29,50,54</sup>.

➤ Mutation du facteur II (gène de la prothrombine)

Elle correspond à une substitution de la guanosine par de l'adénosine, sur le nucléotide en position 20210. Cette mutation entraîne une élévation du taux de prothrombine à l'origine de l'hypercoagulation<sup>52,55</sup>.

Sa fréquence au cours des TVP est de 14 à 40% en fonction des séries<sup>11</sup>. Plusieurs études montrent une association entre cette mutation et la survenue d'une TVP. Elle est plus fréquemment retrouvée dans les cas de TVP que dans la population générale<sup>29</sup>. Sa présence est un facteur de risque plus important de TVP que de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs<sup>50,53</sup>.

➤ Déficits en inhibiteurs de la coagulation (protéine C et S, antithrombine III)

Ces trois protéines sont synthétisées par le foie. Le résultat du dosage est donc difficile à interpréter notamment en cas d'atteinte hépatique. De plus, il peut exister un abaissement de ces facteurs secondaires à la TVP elle-même, par diminution du flux sanguin porte<sup>56</sup>. Un déficit réel est donc suggéré lorsque tous les autres facteurs de la coagulation sont normaux ; ou alors en cas de déficits familiaux prouvés<sup>39</sup>. En cas de déficit, un contrôle à distance de l'épisode est toujours nécessaire.

iii. Autres facteurs de risque (contraception orale et grossesse)

Contrairement à la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, l'influence des contraceptifs oraux et de la grossesse dans la TVP n'est pas clairement identifiée du fait du petit nombre de patients concernés dans les études<sup>29,50,52</sup>. L'usage des contraceptifs oraux est retrouvé dans 12 à 44% des cas de TVP, et la grossesse dans 6 à 40% des cas, suivant les séries<sup>7,11</sup>.

iv. Idiopathique

Malgré un bilan étiologique exhaustif, 25 à 30% des cas de TVP demeurent inexplicables<sup>7,28</sup>.

## 5) Prise en charge

### a) A la phase aiguë

L'objectif du traitement est double<sup>3,10,39</sup> :

- assurer la reperméabilisation des vaisseaux thrombosés afin de prévenir le développement d'un cavernome et de l'HTP
- diminuer le risque d'extension du thrombus et d'infarctus mésentérique

La prise en charge initiale repose sur l'introduction **d'un traitement anticoagulant**. Dans les jours suivant le diagnostic, l'administration d'héparine est préconisée. Les HBPM sont prescrites en première intention car le risque allergique est moindre. Une fois les investigations invasives achevées, un relais par AVK est possible, avec un INR cible entre 2 et 3, par analogie aux études sur la prise en charge des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire<sup>3,10,11,28</sup>.

L'initiation du traitement doit être la plus précoce possible. En effet, le délai de mise en route influence directement le taux de reperméabilisation<sup>57</sup>. Si la reperméabilisation spontanée est rare, les anticoagulants permettent une reperméabilisation complète dans 40% des cas et partielle dans environ 14% des cas<sup>58</sup>. Dans une série de 102 TVP aiguës on n'observait pas de reperméabilisation après 6 mois de traitement. Les facteurs prédictifs d'échec de recanalisation étaient la présence d'ascite, même peu abondante au moment du diagnostic, et l'extension du thrombus, notamment à la veine splénique<sup>7,59</sup>. Plusieurs travaux ont montré que sous traitement anticoagulant, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'hémorragie, ni du risque de décès lié à une complication hémorragique, ni de la gravité de l'épisode hémorragique<sup>7,13</sup>. La durée du traitement recommandée en l'absence de cause de TVP est de 3 à 6 mois. Chez les patients atteints d'une affection prothrombotique documentée, ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse profonde récidivante, ou chez ceux ayant présenté un infarctus intestinal, un traitement anticoagulant au long cours peut être proposé en fonction du rapport bénéfice/risque vis-à-vis du risque hémorragique général<sup>1,28</sup>.

L'évaluation de la reperméabilisation repose surtout sur des arguments cliniques. Les signes fonctionnels s'amendent rapidement après la mise sous anticoagulant. En dehors de toute modification clinique faisant suspecter une éventuelle extension ou récurrence, une échographie

abdominale couplée à un Doppler sera réalisée 3 à 6 mois après l'épisode aigu, afin d'évaluer la reperméabilisation.<sup>3,28</sup>.

Dans le cas particulier des pyléphlébites, le traitement anticoagulant est complété par un traitement antibiotique adapté aux germes à gram négatif et aux anaérobies. Dans le cas de l'ischémie mésentérique, la prise en charge chirurgicale est la règle, avec résection la plus économe possible, afin d'éviter les complications nutritionnelles par syndrome du grêle court<sup>3,11,28</sup>.

**Des techniques invasives** de prise en charge des TVP aiguës ont été décrites dans la littérature :

- une thrombolyse par voie systémique, ou « in situ »<sup>60-62</sup> permet d'obtenir des résultats comparables au traitement anticoagulant, avec une reperméabilisation complète dans 40% des cas<sup>58</sup>, mais au prix de près de 60% de complications sévères et d'un taux de mortalité élevé d'environ 5%<sup>61</sup>

- l'utilisation du TIPS est également possible, plus ou moins associée à des techniques de trombectomie ou de thromboaspiration<sup>63</sup>.

- la thrombectomie chirurgicale est réservée au cas où une laparotomie en urgence serait pratiquée pour traiter une ischémie intestinale. La récurrence post chirurgie étant très fréquente, un traitement anticoagulant est nécessaire dès que cela est possible.

Du fait des complications, ces techniques ne sont pas indiquées en première intention.

#### b) Au stade de cavernome portal

Le but du traitement est également double<sup>11</sup> :

- prévenir la récurrence
- prévenir les complications de l'HTP.

##### i. Prise en charge des complications de l'HTP

###### ➤ Hémorragies digestives

Peu d'études ont été menées sur l'hémorragie digestive du sujet avec TVP. La prise en charge se fait donc par analogie à l'hémorragie digestive liée à l'HTP du cirrhotique.

Selon le consensus de Baveno V<sup>1</sup>, la prévention primaire de la rupture de VO est proposée aux patients porteurs de grosses varices. Elle se fait par bêtabloquant (Propranolol) ou ligature de varice œsophagienne (LVO) en première intention. Les données sont insuffisantes pour recommander préférentiellement l'une ou l'autre des techniques. En prévention secondaire, l'association bêtabloquants et LVO est préconisée. Quelques études rétrospectives menées chez les patients avec TVP ont montré que cette attitude apportait un bénéfice en terme de survie et de diminution du risque hémorragique<sup>13,64</sup>. A la phase aiguë de l'hémorragie, l'utilisation de vasopresseurs, de techniques d'hémostase endoscopique précoce par ligature<sup>65</sup> ou colle en fonction de la localisation des varices, et d'antibiotiques sont la règle comme dans la cirrhose. Dans les cas de TVP, la littérature rapporte un risque théorique d'extension du thrombus en cas d'utilisation de vasopresseur, par diminution du flux splanchnique et donc diminution du flux sanguin porte<sup>3,10</sup>. Une aggravation clinique devra donc faire rechercher une ischémie mésentérique.

En cas d'hémorragies récidivantes liées à l'HTP ou d'échec de contrôle de l'hémorragie, il faut envisager une dérivation radiologique ou chirurgicale. Le TIPS peut être envisagé si la lumière du vaisseau porte thrombosé, ou l'une des collatérales du cavernome sont cathétérissables<sup>10</sup>. Plusieurs petites séries publiées dans la littérature rapportent un taux de réussite encourageant<sup>66-69</sup>. Les shunts chirurgicaux sont également une alternative avec plusieurs possibilités :

- le shunt de Rex, correspondant à l'interposition d'un greffon veineux entre la branche portale gauche (abordée chirurgicalement par le recessus de Rex) et la veine mésentérique supérieure ;
- la chirurgie dites de Warren, correspondant à une dérivation portale sélective par anastomose spléno-rénale<sup>70</sup> ;
- les dérivations portales totales, par anastomose entre le système porte et le système cave termino-latérale ou latéro-latérale.

Le choix du type de chirurgie dépendra de l'extension du thrombus et de la faisabilité. Le principal effet indésirable de ces techniques est l'encéphalopathie hépatique. Les dérivations sélectives sont préférées aux dérivations portales totales<sup>5</sup>.

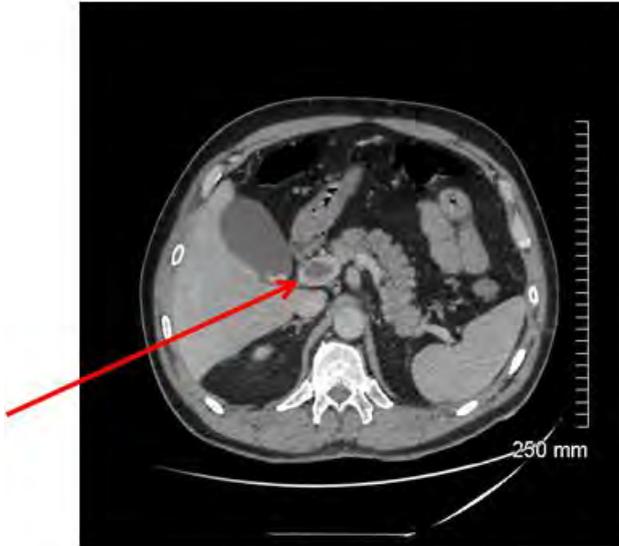
### ➤ Cholangiopathie portale

Elle n'est traitée que chez les patients symptomatiques<sup>1</sup>. Les calculs de la voie biliaire principale, et les sténoses des voies biliaires, sont traités par voie endoscopique (CPRE) avec, au besoin, mise en place de prothèses<sup>71,72</sup>. A noter que la sphinctérotomie endoscopique est plus à risque du fait de l'HTP. En cas d'échec, les shunts chirurgicaux précédemment décrits peuvent être utilisés, associés ou non à une dérivation biliaire (hépatico-jéjunostomie). Cette chirurgie de dérivation biliaire n'est pratiquée qu'après traitement de l'HTP du fait du risque de complication hémorragique<sup>1,10</sup>. Le TIPS pourrait également être efficace<sup>67</sup>.

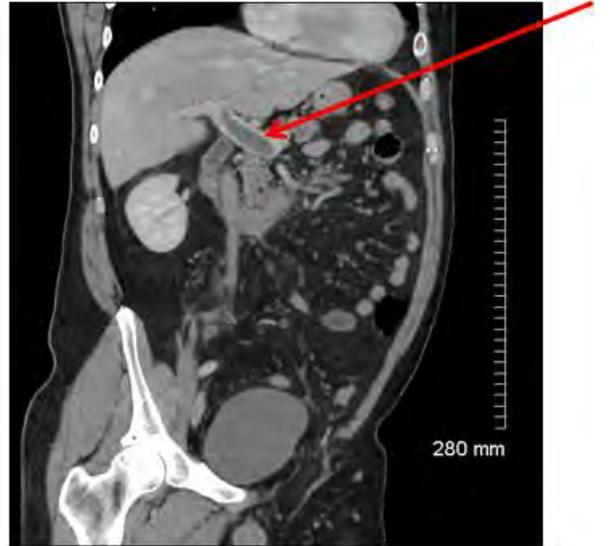
#### ii. Prévention des récurrences thrombotiques

Elle passe par l'administration au long cours d'un traitement anticoagulant, le plus souvent par AVK. A l'heure actuelle, du fait d'un niveau de preuve insuffisant, il n'y a pas de recommandations formelles sur le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement chez ces patients. Cependant, des études rétrospectives ont montré que les anticoagulants n'augmentaient pas le risque d'hémorragie, ni la sévérité de celles-ci. Par contre, on notait un bénéfice sur le risque de thrombose<sup>13,39,64</sup>. Le traitement anticoagulant au long cours est donc proposé aux patients porteurs d'affections pro-thrombotiques prouvées ou fortement suspectées en fonction de l'histoire familiale. Il est débuté s'il existe un faible risque hémorragique, en l'absence d'antécédent personnel d'hémorragie et d'affection augmentant le risque de saignement sous AVK. Il doit être initié sous couvert d'une prophylaxie de l'hémorragie digestive par bêtabloquants, et/ou, traitement endoscopique (chez les patients porteurs de grosses VO ou ayant des antécédents d'hémorragie digestive liée à l'HTP)<sup>1,28</sup>.

**Figure 1 : Thrombose porte crurique aiguë**



*TDM au temps portal, coupe axiale*

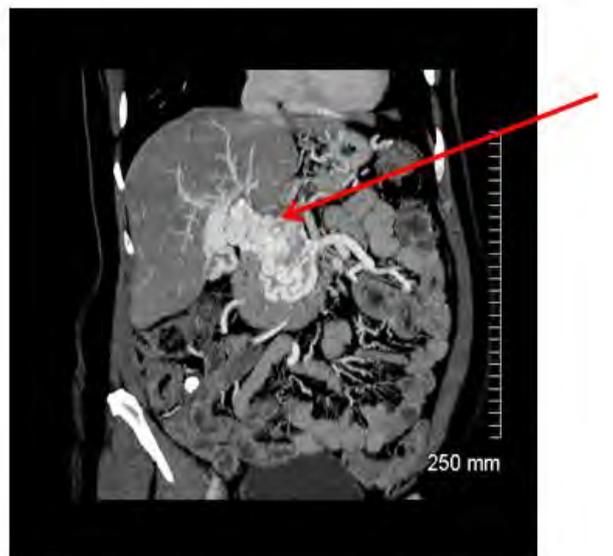


*TDM au temps portal, reconstruction sagittale*

**Figure 2 : Cavernome portal**



*TDM au temps portal, coupe axiale*



*TDM au temps portal, reconstruction sagittale*

## II – Le syndrome métabolique.

### 1) Définition

Le syndrome métabolique correspond à « un désordre général » qui associe à divers degrés, des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique, des anomalies vasculaires, un état inflammatoire et un état pro-thrombotique. L'ensemble de ces anomalies est associé à un excès de graisse viscérale<sup>73,74</sup>.

Au fil du temps, plusieurs définitions (**Tableau 1**) se sont succédées. La simplification des critères requis pour le diagnostic du syndrome métabolique a permis un dépistage plus large et plus facile.

En 1999, l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>75</sup> propose une première définition. La notion d'insulinorésistance est au premier plan comme élément nécessaire au diagnostic. Deux critères s'y ajoutent, parmi lesquels se trouvent l'hypertriglycémie, l'hypertension artérielle, ou une augmentation du tour de taille. Le groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR) propose à son tour une définition du syndrome métabolique où l'insulinorésistance reste l'élément clé<sup>76,77</sup>. Dans cette définition, le diagnostic d'insulinorésistance est fait par une méthode simplifiée : le dosage de l'insulinémie à jeun. L'association de deux autres critères (dyslipidémie, hypertension artérielle, augmentation de la glycémie à jeun ou obésité abdominale) est toujours nécessaire au diagnostic. Ces deux définitions sont d'utilisation complexe en pratique clinique puisqu'elles imposent l'insulinorésistance comme critère principal. Les définitions ultérieures n'ont donc pas retenu ce critère, mais ont mis en avant l'obésité abdominale puisqu'il existe un lien physiopathologique entre adiposité viscérale et insulinorésistance. Ainsi en 2001, le National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)<sup>78</sup> propose une définition qui donne une place équivalente aux différents critères (obésité abdominale, dyslipidémie, hypertension artérielle, élévation de la glycémie). Ensuite, la définition de l'International Diabetes Federation (IDF)<sup>74</sup> a fait de l'obésité abdominale (avec des seuils plus faibles pour la mesure du tour de taille) le critère principal. Enfin, un consensus international a été proposé en 2005<sup>79,80</sup>. Cette définition est très proche de celle du NCEP-ATPIII à la différence que les seuils pour la définition de l'obésité centrale sont adaptés à l'origine ethnique.

Pour mémoire, afin de promouvoir un dépistage large et aisé des sujets métaboliques à risque cardio-vasculaire, l'équipe canadienne de JP Després développe un outil facile et rapide corrélé au risque métabolique chez l'homme : le tour de taille hypertriglycéridémiant<sup>81</sup>. Ce nouvel outil correspond à l'association d'un tour de taille au dessus de 90 cm chez l'homme, avec des triglycérides supérieurs à 2 mmol/L. Quatre-vingt neuf pour cent des patients, avec un tour de taille hypertriglycéridémique ont un syndrome métabolique selon la définition de l'IDF, et 82,7% répondent à la définition du NCEP-ATPIII<sup>82</sup>.

**Tableau 1 : Définitions du syndrome métabolique**

OMS <sup>75</sup>	EGIR <sup>77</sup>	NCEP-ATPIII <sup>78</sup>	IDF	Consensus 2005 <sup>79</sup>
Insulinémie par méthode du clamp euglycémique hyperinsulinique ou Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/L ou HGPO (2h) $\geq 1,4$ g/L	Insulinorésistance définie par une augmentation de l'insulinémie		Tour de taille élevé : homme $\geq 94$ cm femme $\geq 80$ cm	
+	+		+	
2 critères parmi les 4 suivants:	2 critères parmi les 4 suivants :	$\geq 3$ critères parmi les 5 suivants :	2 critères parmi les 4 suivants :	Au moins 3 critères parmi les 5 suivants:
TG $\geq 1,5$ g/L et/ou HDL $\leq 0,35$ g/L (homme), 0,40 g/L (femme)	TG $\geq 1,8$ g/L et/ou HDL $< 0,4$ g/L et/ou traitement d'une dyslipidémie	TG $\geq 1,5$ g/L  HDL $< 0,4$ g/L (homme), $< 0,5$ g/L (femme) et/ou traitement	TG $\geq 1,5$ g/L  HDL $\leq 0,4$ g/L (homme), $\leq 0,5$ g/L (femme) et/ou traitement	TG $\geq 1,5$ g/L et/ou traitement  HDL $< 0,4$ g/L (homme), $< 0,5$ g/L (femme)
<u>Taille/hanche :</u> homme $> 0,90$ femme $> 0,85$ et/ou IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	<u>Tour de taille :</u> homme $\geq 94$ cm femme $\geq 80$ cm	<u>Tour de taille :</u> homme $\geq 102$ cm femme $\geq 88$ cm		<u>Tour de taille :</u> Européens $\geq 94/80$ cm (homme/femme) Etats-Unis $\geq 102/88$ cm (homme/femme) Chinois $\geq 90/80$ cm (homme/femme) Japonais $\geq 85/90$ cm (homme/femme) Afrique sub-saharienne et méditerranéens : idem européens Asie du sud $\geq 90/80$ cm (homme/femme) Amérique centrale et du sud : idem Asie du sud
	GAJ $\geq 1,10$ g/L sauf diabète	GAJ $\geq 1,10$ g/L	GAJ $\geq 1,00$ g/L	GAJ $\geq 1,10$ g/L et/ou diabète traité
PA $\geq 140/90$ mmHg	PA $\geq 140/90$ mmHg et/ou traitements antihypertenseurs	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement	PA $\geq 130/85$ mmHg et/ou traitement
Micro albuminurie $> 20$ mg/min ou albumine/créatinine urinaire $\geq 30$ mg/g				

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, GAJ : glycémie à jeun, TG : triglycéridémie, HDL : high density lipoprotein cholestérol, IMC : indice de masse corporelle, PA : pression artérielle

## 2) Epidémiologie

### a) Prévalence du syndrome métabolique

La prévalence globale du syndrome métabolique est difficilement évaluable avec précision, puisqu'elle varie en fonction de la définition utilisée, de la tranche d'âge étudiée et des régions du monde.

Aux Etats-Unis, la prévalence du syndrome métabolique, selon les critères du NCEP-ATPIII, est estimée à 22% dans la population générale. Elle augmente avec l'âge, puisque chez les 20-29 ans elle est de l'ordre de 7%, pour atteindre 43% chez les 60-69 ans. On constate également des disparités selon les ethnies. Les hispaniques sont plus touchés que les afro-américains ou les caucasiens. Stratifiés sur le sexe, les chiffres montrent que les femmes afro-américaines sont plus concernées que les caucasiennes, alors que chez les hommes on observe une tendance contraire<sup>83,84</sup>.

En France, quelques données extraites des cohortes DESIR<sup>85</sup> et MONICA<sup>86</sup> sont disponibles. Selon DESIR, réalisée dans le centre ouest de la France, le syndrome métabolique défini selon le NCEP-ATPIII, concerne 10% des hommes et 7% des femmes âgés de 30-64 ans. On atteint 16% des hommes et 11% des femmes si l'on étend la définition aux patients traités pour un diabète, une dyslipidémie ou une hypertension<sup>85</sup>. Dans la cohorte MONICA, le syndrome métabolique était retrouvé chez 22% des hommes et 18% des femmes. Cette étude met en évidence des différences en fonction des zones géographiques, avec une prévalence de 26% à Lille contre 15% à Toulouse<sup>86</sup>.

On observe un rôle important du surpoids dans le développement du syndrome métabolique. Dans une étude française, il a été montré qu'une prise de 1 kg sur une période de 6 ans augmentait le risque de développer un syndrome métabolique défini selon le NCEP-ATPIII de 22%<sup>87</sup>.

### b) Prévalence de l'obésité

En Europe, l'obésité touche 10 à 27% des hommes et plus de 38% des femmes. Il existe de nombreuses variations entre les pays comme pour le syndrome métabolique<sup>88</sup>.

Depuis 1997 en France, l'évolution globale est marquée par une augmentation du nombre d'obèses, plus importante chez les femmes que chez les hommes. Elle concerne toutes les

classes d'âge et toutes les régions du pays. On observe, comme pour le syndrome métabolique, des différences suivant les zones géographiques, avec un nombre plus important de sujets obèses dans les régions du nord de la France. Les études mettent également en évidence un impact de la catégorie socioprofessionnelle, avec un taux plus élevé d'obèses dans les milieux socio-économiques les moins aisés<sup>89</sup>.

Ainsi, en 1998, la cohorte SUVIMAX a permis l'étude de mesures anthropométriques chez plus de 6000 volontaires. Chez l'homme, un tour de taille supérieur à 102 cm était retrouvé chez 11% des 45-50 ans, 15% des 50-55 ans et 15% des plus de 55 ans. Chez la femme, un tour de taille au dessus de 88 cm était retrouvé chez 12%, 14% et 20% respectivement pour les mêmes tranches d'âge. Chez les français, la prévalence de l'obésité abdominale augmente donc avec l'âge. Cette étude met également en évidence une augmentation de sa prévalence chez les fumeurs et dans les milieux socio-économiques défavorisés. L'étude ObEpi en 2006, retrouve une prévalence de l'obésité abdominale en France de 36% chez la femme et 22% chez l'homme. La prévalence de l'obésité totale chez l'adulte, est de 13% contre 9% en 1997<sup>89</sup>. En 2012, l'enquête nationale est renouvelée. Trente deux pour cent des adultes sont en surpoids, et 15% sont obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) avec une prévalence plus élevée chez la femme (16% versus 14% chez l'homme). Trente cinq pour cent des patients étudiés ont un tour de taille au dessus des seuils du NCEP-ATPIII. Il n'y a pas eu d'évolution sur le gradient observé entre les différentes catégories socioprofessionnelles<sup>90</sup>.

### 3) Complications vasculaires du syndrome métabolique

#### a) Bases physiopathologiques des complications cardiovasculaires

##### i. Homéostasie du glucose et insulino-résistance

Comme l'illustre la succession des définitions, l'origine des anomalies observées dans le syndrome métabolique n'est pas consensuelle mais l'état d'insulino-résistance explique la cascade des modifications métaboliques observées. Dans la littérature, l'insulino-résistance est considérée comme la cause, ou la conséquence d'une accumulation de triglycérides qui est provoquée par un déséquilibre de la balance énergétique et par le dépassement des capacités de stockage des adipocytes périphériques.

**A l'état basal**, l'insuline assure la captation par le muscle squelettique du glucose fourni par l'alimentation. Elle inhibe la production endogène de glucose qui a lieu pour 90% dans le foie, et inhibe la lipolyse limitant ainsi la quantité d'acides gras libérés par les adipocytes.

**En état d'insulinorésistance**, le métabolisme du glucose et l'action de l'insuline sont modifiés. La sécrétion d'insuline en réponse à l'élévation de la glycémie post prandiale est plus importante. Il existe donc une hyper insulinémie compensatrice. Les effets de cette hyper insulinémie dépendent du niveau d'insulinorésistance des organes. Ainsi, elle est nécessaire au maintien de l'homéostasie du glucose au niveau des principaux organes régulateurs (foie, muscle et tissus adipeux), mais elle peut, par exemple, stimuler la croissance des cellules de la paroi artérielle qui ont une insulinosensibilité plus élevée. C'est ainsi qu'elle pourrait participer directement à la genèse de l'athérosclérose<sup>83</sup>. L'insulinorésistance se traduit à l'échelle cellulaire par des modifications des voies de signalisation<sup>91</sup>. Les deux principales voies de signalisation intra cellulaires de l'insuline sont celle de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K) et des MAP-kinases. En état d'insulinorésistance, une des modifications observée est le blocage de la voie PI-3K. Ce blocage est probablement la conséquence d'une phosphorylation sur un résidu sérine du récepteur à l'insuline ou sur les protéines effectrices. Il y a donc un défaut d'extériorisation à la membrane des transporteurs du glucose GLUT-4 responsable d'un défaut de captation du glucose par la cellule<sup>92</sup>. Cette voie PI-3K est également impliquée à l'état basal dans la production de NO, qui a un rôle inhibiteur sur la croissance des cellules musculaires lisses. Le blocage de cette voie participe à la dysfonction endothéliale impliquée dans l'athérosclérose<sup>83</sup>. Par ailleurs, la voie des MAP kinases est hyperactive. Elle fait partie des mécanismes impliqués dans la réponse pro-inflammatoire et la stimulation de la croissance cellulaire, notamment celle des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Lorsque cette voie est hyperactive cette réponse pro-inflammatoire est décuplée<sup>92</sup>.

ii. Métabolisme lipidique et dyslipidémie du syndrome métabolique

➤ Métabolisme lipidique

Le métabolisme lipidique est lui aussi soumis à l'action de l'insuline. L'insulinorésistance entraîne un défaut d'inhibition de la lipolyse par défaut de sensibilité du tissu adipeux à l'insuline. Ce phénomène est retrouvé dans le tissu adipeux sous cutané et viscéral. Il en résulte un excès de libération d'acides gras libres dans la circulation portale et systémique. Ces acides gras libres parviennent au foie via la circulation portale où ils inhibent l'effet

suppresseur de l'insuline sur la production de glucose. Le résultat est donc une augmentation de la production hépatique de glucose. Au niveau du muscle, ils sont utilisés préférentiellement au glucose comme substrat énergétique. Il en résulte une augmentation de la glycémie et un entretien des phénomènes d'insulinorésistance. Lorsque les capacités d'adaptation du foie et du muscle sont dépassées, les acides gras libres vont s'accumuler et créer une surcharge adipeuse de ces deux organes (stéatose hépatique et « musculaire »)<sup>83</sup>. Les adipocytes sont également un organe endocrine. Cette propriété est d'autant plus marquée qu'il s'agit du tissu adipeux viscéral qui est très riche en cellules inflammatoires (« stroma-vascular fraction »). Ce contingent cellulaire participe à la sécrétion des médiateurs inflammatoires tels que les cytokines (IL 6, IL 1 bêta, TNF alpha...), de l'angiotensinogène ou encore des facteurs impliqués dans la fibrinolyse (PAI 1). Ces cytokines secrétées par le tissu adipeux viscéral dans la circulation portale pourraient jouer un rôle important dans le développement et l'entretien de l'insulinorésistance notamment au niveau hépatique, peut être même, un rôle plus important que l'excès d'acides gras libres<sup>93</sup>.

#### ➤ Dyslipidémie du syndrome métabolique

La dyslipidémie du syndrome métabolique est caractérisée par une augmentation des triglycérides (via l'augmentation des VLDL), une baisse des HDL et des LDL denses et de plus petite taille. Ces anomalies sont connues comme étant hautement athérogènes. Comme précédemment cité, il y a une augmentation des acides gras libres circulants et une augmentation de la glycémie au cours de l'insulinorésistance. Ces acides gras libres parviennent au foie via la circulation portale, où en plus d'y stimuler la production de glucose, ils vont être de nouveau estérifiés en triglycérides (TG). Il existe donc un transport perpétuel de TG entre le foie et le tissu adipeux. Cette synthèse de TG hépatiques est également directement stimulée par l'élévation chronique de la glycémie. La conséquence est une augmentation de production hépatique de VLDL (lipoprotéines de transport des triglycérides et de l'apolipoprotéine B). Par la suite, il se produit une série d'échange entre VLDL/LDL/HDL grâce à la CETP (Cholesteryl ester transfer protein). Ces échanges permettent l'enrichissement en triglycérides des HDL et des LDL, et le transfert des esters de cholestérol aux VLDL<sup>94</sup>. Les VLDL sont ensuite hydrolysées et retournent vers le foie, assurant ainsi le transport inverse du cholestérol qui est protecteur de l'athérosclérose. Cependant, une portion des particules de cholestérols n'est pas recaptée, produisant l'effet pro athéromateux de celui-là<sup>83</sup>. Dans le syndrome métabolique, lorsque les HDL et les LDL sont riches en TG, elles sont soumises à l'action de la lipase hépatique qui les hydrolyse. Il en

résulte une diminution des HDL et de l'apolipoprotéine A1 qui sont protectrices de l'athérome. Les LDL deviennent de plus petite taille et plus denses et ont donc un effet pro athéromateux par pénétration et dépôt dans l'intima des vaisseaux, diminution des propriétés anti oxydantes et augmentation de l'apolipoprotéine B<sup>95</sup>. L'augmentation de la libération des acides gras libres dans la circulation sanguine et la synthèse hépatique de TG sont donc les éléments clés de la dyslipidémie du syndrome métabolique.

### iii. Hypertension artérielle

La pression artérielle est également modulée par le tissu adipeux et l'insulinorésistance. Le tissu adipeux viscéral en excès est capable de produire de l'angiotensinogène et de l'angiotensine II. Ces deux médiateurs sont directement impliqués dans l'élévation de la pression artérielle par leur action sur la réabsorption hydro-sodée régulée par le rein. L'augmentation des acides gras libres circulants entraîne également une augmentation du stress oxydatif dans la cellule endothéliale amplifiant ainsi les effets de l'angiotensinogène<sup>96</sup>. L'insulinorésistance est également associée à une diminution de la vasodilatation induite par le NO. Il existe aussi une augmentation du tonus sympathique chez les patients obèses et les patients atteints de syndrome métabolique. Cette augmentation du tonus sympathique est corrélée à l'importance de la graisse viscérale soulignant son rôle dans le développement de l'hypertension artérielle<sup>97</sup>. La pression artérielle est ainsi augmentée ce qui entraîne des conséquences directes sur la paroi des vaisseaux, comme une augmentation de l'épaisseur de l'intima impliquée dans l'athérosclérose<sup>95</sup>.

### iv. Marqueurs inflammatoires

Enfin, certains marqueurs inflammatoires sont modifiés dans le syndrome métabolique :

#### ➤ C-Réactive Protéine (CRP)

La CRP, déterminée par des méthodes immunologiques ultrasensibles, est indépendamment associée au poids, à l'insulinorésistance et à la pression artérielle systolique<sup>98,99</sup>. Elle serait un marqueur du risque d'athérosclérose<sup>98</sup> mais les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairs. Il est possible que les cytokines produites par les artères pathologiques entraînent une synthèse hépatique de CRP, qui serait alors plutôt une conséquence des phénomènes d'athérosclérose<sup>95</sup>.

#### ➤ Fibrinogène

Des études ont également montré une élévation du fibrinogène chez les sujets atteints de syndrome métabolique. Cette élévation serait mieux associée au versant inflammatoire que pro-coagulant<sup>100</sup>.

➤ Interleukine 6 (IL-6)

C'est une cytokine pro-inflammatoire produite par les adipocytes du tissu adipeux viscéral. De nombreux travaux ont montré son lien avec l'insulinorésistance<sup>101</sup>. Elle serait notamment augmentée dans le diabète de type 2.

➤ Interleukine 10 (IL-10)

Il s'agit, cette fois ci, d'une cytokine anti-inflammatoire, exprimée dans les macrophages dérivés du tissu adipeux. Des études ont montré que sa diminution était associée au diabète de type 2 et que son niveau plasmatique était bien corrélé à l'insulinosensibilité. Sa production est également altérée dans le syndrome métabolique<sup>102</sup>.

➤ Résistine

C'est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les cellules du système immunitaire chez l'homme (macrophages principalement), mais aussi par le tissu adipeux chez la souris. Elle jouerait un rôle comme médiateur de l'inflammation et serait impliquée dans les pathologies cardio-vasculaires et le développement de l'insulinorésistance<sup>102</sup>. Si son rôle est clairement démontré chez la souris, il est à l'heure actuelle encore mal déterminé chez l'homme. Elle agit par des mécanismes d'action multiple, comme par exemple l'augmentation de la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires ou de molécules impliquées dans la dysfonction endothéliale.

➤ TNF  $\alpha$ , Interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

Ces sont d'autres médiateurs de l'inflammation qui auraient un rôle dans le développement de l'insulinorésistance, le développement d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique<sup>102</sup>. Le TNF $\alpha$  est sécrété à la fois par les cellules du système immunitaire et le tissu adipeux.

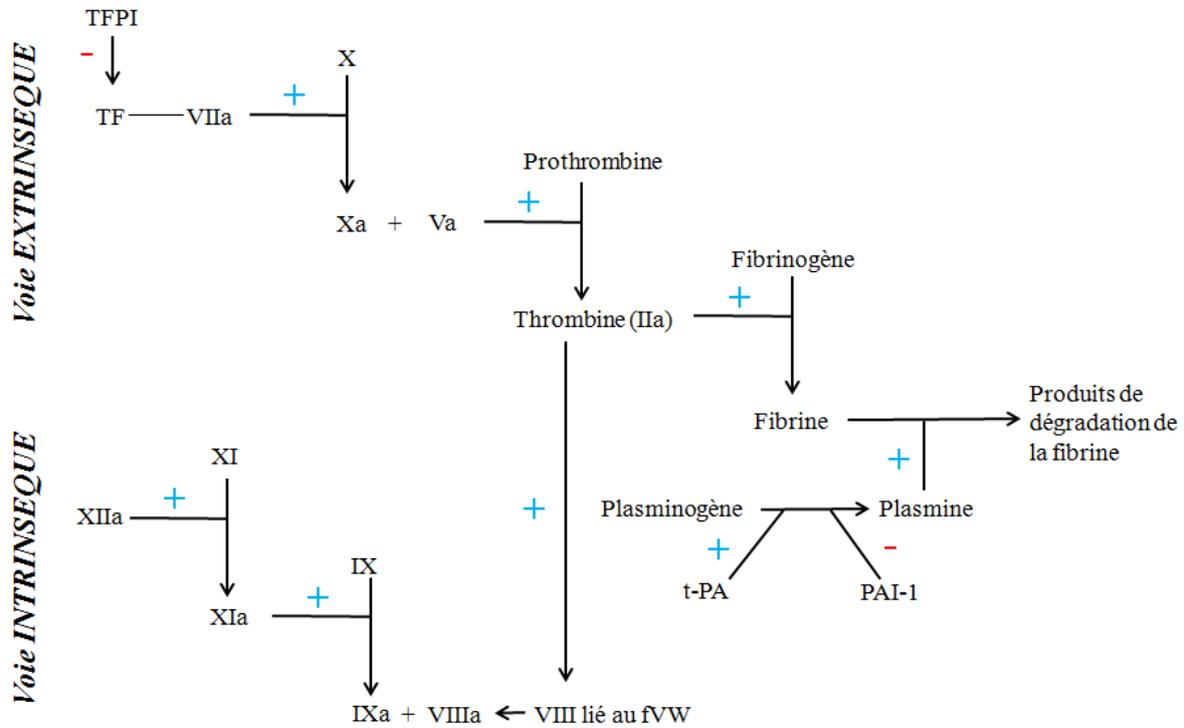
## v. Coagulation

### ➤ Physiopathologie simplifiée de la coagulation normale (Figure 3)<sup>103</sup>

La cascade est initiée par son signal d'activation représenté par la liaison du facteur tissulaire (TF) au facteur VII activé. Le complexe ainsi formé, catalyse la conversion du facteur X en facteur X activé, qui à l'aide du facteur V activé et du calcium, permettent la conversion de la prothrombine en thrombine (IIa). La thrombine activée peut donc exercer son rôle clé : la conversion du fibrinogène en fibrine. Pour déclencher l'activation de la cascade, un contact entre les facteurs de la coagulation et des phospholipides membranaires propices est nécessaire. Ces conditions sont rendues possible par la présence de plaquettes activées, ou à l'état pathologique, par les lipoprotéines en excès dans les vaisseaux et les cellules endothéliales. Des moyens d'amplification sont nécessaires au bon fonctionnement de la coagulation. Ils sont représentés par l'activation du facteur IX par le complexe TF/facteur VII a, l'activation des co-facteurs du V et du VIII et l'activation du facteur IX par la thrombine, qui conduit à la formation de facteurs IX et X activés supplémentaires. Il existe également une régulation négative de cette cascade. L'anti-thrombine III contrôle la conversion de la prothrombine en thrombine activée. La protéine C dégrade le facteur VIII et V activés<sup>104</sup>. Le TFPI est un inhibiteur du facteur tissulaire. La fibrinolyse est contrôlée par un équilibre entre t-PA (plasminogène activator) et PAI-1 (plasminogen activator inhibitor). Le tout aboutit à la conversion du plasminogène en plasmine, qui catalyse la dégradation de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine.

Bien qu'elles partagent une base physiopathologique commune, les thromboses artérielles et veineuses présentent des différences notamment dans les conditions de formation du thrombus. Le thrombus artériel, par exemple celui impliqué dans un infarctus du myocarde, nécessite souvent la rupture d'une plaque d'athérome<sup>105</sup> qui exposent ainsi au courant sanguin les éléments nécessaires à la liaison des plaquettes (facteur de Von Willebrand, facteur tissulaire, collagène...) et à la formation du caillot. Classiquement, il est donc admis qu'une lésion vasculaire est le pré-requis à la formation d'une thrombose artérielle<sup>104</sup>. L'équivalent n'est pas vrai pour une thrombose veineuse. Dans une série de 41 autopsies, ayant retrouvée 50 thromboses veineuses profondes des membres inférieurs chez les patients, aucune lésion de la paroi vasculaire n'a été mise en évidence bien que le thrombus ai été en contact avec

celle-là<sup>106</sup>. L'origine de la thrombose veineuse serait donc plus en rapport avec l'inflammation (promotrice d'activation endothéliale) et la stase sanguine<sup>104</sup>.



**Figure 3 : Cascade d'activation de la coagulation normale**

**+** : activation, **-** : inhibition

*TFPI* : Tissue factor pathway inhibitor, *t-PA* : Tissue plasminogen activator, *PAI-1* : plasminogen activator inhibitor

### ➤ Coagulation du syndrome métabolique

Dans le syndrome métabolique, la cascade de la coagulation est maintenue sur le versant pro-coagulant grâce à trois grands mécanismes<sup>107</sup> :

- un certain degré de dysfonction endothéliale,
- une augmentation de l'activation plaquettaire,
- une augmentation de la coagulation plasmatique.

**La dysfonction endothéliale** correspond à l'altération des capacités de relaxation du vaisseau, induite par une diminution des facteurs de relaxation de l'endothélium. Cela entraîne un déséquilibre en faveur des stimuli vasoconstricteurs qui aboutit à un état pro-thrombotique. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette dysfonction endothéliale dans le

syndrome métabolique. L'insulinorésistance aboutit, au sein de l'endothélium, à la diminution de la synthèse des médiateurs vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote (NO) ou les prostacyclines, et par contre augmente la synthèse de l'endothéline 1. L'hyperglycémie est également impliquée par un mécanisme direct. De même, les adipocytes viscéraux jouent aussi un rôle par le biais des cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , l'IL-6 et l'adiponectine qui ont un effet vasoconstricteur sur l'endothélium<sup>107</sup>.

**L'augmentation de l'activation plaquettaire** est la conséquence de plusieurs mécanismes. Chez les sujets insulinorésistants, elle peut être expliquée par une modification du milieu intra-cellulaire avec notamment une augmentation du calcium cytosolique, qui stimule la synthèse du thromboxane A2 et augmente le nombre des complexes GPIIb/IIIa fonctionnels sur la membrane plaquettaire<sup>107</sup>. La dyslipidémie et la dysfonction endothéliale peuvent, elles-aussi, déclencher l'agrégation plaquettaire. En effet, les TG et les lipoprotéines associées (VLDL), peuvent activer les plaquettes et ainsi initier la cascade de la coagulation qui favorisent l'assemblage du complexe de la pro-thrombine<sup>103</sup>.

**L'augmentation de la coagulation plasmatique** est la conséquence directe d'un déséquilibre entre médiateurs pro et anticoagulants. Il existe, dans le syndrome métabolique, un certain degré d'hypofibrinolyse. L'hyperglycémie et la glycation des protéines peuvent affecter la structure de la fibrine, qui forme un caillot de structure plus dense et qui est donc plus résistant à la fibrinolyse<sup>107</sup>. Certains facteurs de la coagulation, impliqués dans la régulation de la fibrinolyse, sont modifiés chez les patients présentant un syndrome métabolique :

- le PAI-1

C'est un inhibiteur de la fibrinolyse qui agit via l'inhibition de la conversion du plasminogène. Des études ont montré son association avec le syndrome métabolique<sup>100</sup> et à un rapport tour de taille/tour de hanche élevé<sup>108</sup>. Il existe donc un lien entre obésité abdominale et hypofibrinolyse<sup>108</sup>. PAI 1 serait potentiellement sécrété par le tissu adipeux et particulièrement par le tissu adipeux viscéral<sup>109</sup>. Enfin, son augmentation est associée à l'augmentation des événements cardiovasculaires chez les sujets métaboliques<sup>110</sup>. Il jouerait également un rôle dans la formation des thromboses veineuses<sup>111</sup>.

- le t-PA

Son activité est diminuée dans le syndrome métabolique<sup>103</sup>. Cela conduit à une diminution de la conversion du plasminogène en plasmine, et par conséquent, à une diminution de la fibrinolyse.

D'autres modifications des facteurs de coagulation sont associées au syndrome métabolique. Ces modifications aboutissent à l'activation et à l'entretien de la coagulation. Ainsi, il existe une augmentation du facteur tissulaire, du facteur de Von Willebrand, du facteur VII, VIII, XIII et du fibrinogène et une diminution des taux de protéine C<sup>103</sup>. Ces modifications semblent associées à l'insulinorésistance, et particulièrement aux TG et à l'obésité abdominale<sup>105</sup>.

S'il est admis que le syndrome métabolique est un facteur de risque d'évènement cardiovasculaire, tel que les coronaropathies ou les accidents vasculaires cérébraux par l'intermédiaire de la formation d'athérome, son association avec les thromboses veineuses est plus controversée.

#### b) Syndrome métabolique et risque de thrombose veineuse profonde

Les bases physiopathologiques de la coagulation artérielle et veineuse étant proches, plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse d'un chevauchement entre les facteurs de risque cardiovasculaires et les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Il semble exister une association positive entre la MTEV et différents éléments du syndrome métabolique. Une étude prospective des facteurs de risque d'embolie pulmonaire chez les femmes, concernant 112 822 patientes âgées de 30 à 55 ans, sur un suivi de 12 ans, retrouvait une association significative entre l'embolie pulmonaire et l'obésité (RR = 2,9), l'hypertension artérielle (RR = 1,9) et le tabac (RR = 1,9)<sup>112</sup>. Dans une étude de 116 patients à haut risque de thromboses veineuses profondes, C Ay *et al.*<sup>113</sup> retrouvaient une association significative entre thromboses et critères du syndrome métabolique (OR=2,1), qui persistait après ajustement sur les facteurs de risque connus de thromboses veineuses, l'âge et le sexe. Une méta-analyse de W Ageno *et al.*<sup>114</sup> compilant 21 études et 63 552 patients, montrait un odd ratio pour l'association obésité/MTEV de 2,33 ; 1,51 pour l'hypertension artérielle et 1,42 pour le diabète. Le tabac et l'hypercholestérolémie n'étaient pas retrouvés comme étant des facteurs de risque de MTEV dans cette étude. Une étude de cohorte prospective des facteurs de risque

de MTEV portant sur 18 954 sujets confortait ces résultats, en montrant une association significative entre la MTEV et l'IMC (HR de 2,10 pour des IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> versus < 20 kg/m<sup>2</sup>). La dyslipidémie et le diabète n'étaient pas associés à la MTEV dans cette étude<sup>115</sup>. Bien que la dyslipidémie du syndrome métabolique ne semble pas être un facteur de risque reconnu pour la MTEV, une étude évaluant l'intérêt d'un traitement par Rosuvastatine dans la prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, montrait une réduction du risque de 43% pour les événements cardiovasculaires dans le groupe statine versus le groupe placebo, suggérant ainsi un lien physiopathologique plus étendu et complexe entre MTEV et facteurs de risque cardiovasculaire<sup>116</sup>.

Certaines composantes du syndrome métabolique ressortent donc comme des facteurs de risque de MTEV. Parmi elles, l'obésité semble réaliser l'association la plus forte. Une large étude de cohorte menée sur 20 ans, retrouvait un RR de thrombose veineuse profonde de 2,50 dans le groupe de patients obèses versus non obèses, et un RR de 2,21 pour l'embolie pulmonaire. De plus, il semble, qu'au sein du groupe de patients obèses, le sexe féminin augmentait le risque de MTEV<sup>117</sup>. Des résultats similaires ressortaient d'une étude cas-témoins menée en Nouvelle Zélande avec un risque deux fois plus important de thrombose veineuse profonde<sup>118</sup>. Parmi les paramètres anthropométriques pour l'évaluation de l'obésité, il semble qu'un tour de taille élevé soit le paramètre le plus pertinent de la relation MTEV-obésité<sup>119-121</sup>. Cela suggère ainsi un rôle prépondérant de l'obésité abdominale et de la graisse viscérale dans le développement d'une MTEV.

### III – Synthèse

La TVP est une maladie rare. Dans sa forme aiguë, elle peut être responsable d'un infarctus mésentérique en cas d'extension à la VMS. Dans sa forme chronique, elle représente la première cause d'hypertension portale non cirrhotique dans les pays développés. Dans 30% des cas, aucune cause n'est retrouvée malgré un bilan étiologique exhaustif.

Le syndrome métabolique et l'obésité sont devenus un problème de santé publique. Depuis 20 ans, leurs prévalences ne cessent d'augmenter. En France en 2012, l'enquête ObEpi<sup>90</sup> rapporte un taux d'adulte en surpoids de près de 32%, 15% des sujets interrogés sont obèses et 35% ont un tour de taille supérieurs aux seuils du syndrome métabolique défini selon le NCEP ATP III. Le syndrome métabolique est associé à un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Il associe différentes modifications qui favorisent toutes la formation d'athérome : dysrégulation glycémique et insulino-résistance, dyslipidémie et répartition pro-athéromateuse des lipoprotéines, HTA, augmentation de certains médiateurs de l'inflammation, et activation de la coagulation.

Les bases physiopathologiques de la formation des thromboses artérielles et veineuses sont proches. Différents auteurs se sont donc intéressés à l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire et la MTEV. Il semble que l'obésité soit le facteur de risque cardiovasculaire qui réalise l'association la plus forte avec la MTEV. Parmi tous les paramètres qui permettent d'évaluer l'obésité (IMC, tour de taille et tour de hanche, rapport tour de taille/tour de hanche), l'augmentation du tour de taille est le plus discriminant. L'obésité abdominale, du fait de l'accumulation de graisse viscérale, semble donc le facteur déterminant de la relation obésité/MTEV.

## **B – TRAVAIL PERSONNEL**

## I – Introduction

La TVP est une maladie rare mais représente la première cause d’HTP non cirrhotique dans les pays développés. Quand une cause est retrouvée, elle est générale dans environ 70% des cas et locale dans 30% des cas. Les syndromes myéloprolifératifs représentent l’étiologie la plus fréquente mais plusieurs facteurs sont parfois combinés. Ainsi, on considère que les TVP sont multifactorielles dans 30% des cas. Malgré un bilan exhaustif, 25 à 30% des TVP, sont idiopathiques.

Le syndrome métabolique et l’obésité sont en augmentation en France dans les dernières décennies. Selon l’étude ObEpi 2012<sup>90</sup>, 32,5% des adultes sont en surpoids et 15% sont obèses. Trente cinq pour cent des sujets inclus dans l’enquête, avaient un tour de taille supérieur aux seuils de définition du syndrome métabolique selon le NCEP-ATP III ( $\geq 102$  cm chez les hommes et  $\geq 88$  cm chez les femmes)<sup>78</sup>.

Si le syndrome métabolique est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire, il semble aussi associé à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Parmi les différents critères du syndrome métabolique, l’obésité abdominale est le critère le plus fréquemment associé<sup>116-120</sup>.

En 2012, R Ayala *et al*<sup>122</sup> ont montré que l’obésité est un facteur de risque indépendant de TVP chez des patients avec cirrhose en attente de greffe. Cela suggère un rôle de la surcharge pondérale dans la genèse de la TVP. Aucune étude n’a concerné l’analyse des TVP chez des patients sans cirrhose.

**L’objectif principal de ce travail** était d’évaluer la prévalence du syndrome métabolique et de ses différents critères, chez les patients atteints d’une thrombose porte idiopathique sur foie non cirrhotique ; et de comparer cette prévalence à deux groupes contrôles :

- un groupe de patients atteints d’une thrombose porte sur foie non cirrhotique secondaire à un facteur causal identifié,
- un groupe de témoins, issu de la population générale.

## II – Patients et méthodes

### 1) Patients

Entre juillet 2003 et janvier 2014, tous les patients hospitalisés ou adressés en consultation dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Toulouse à l'Hôpital Purpan, pour la prise en charge d'une thrombose du système porte, ont été inclus consécutivement dans la cohorte nationale de l'observatoire français des maladies vasculaires du foie.

Tous les patients ont reçu une information orale et écrite et ont donné leur consentement signé pour la participation au protocole.

Nous avons inclus les patients avec les critères suivants :

- un âge supérieur à 18 ans
- un diagnostic de TVP aiguë ou chronique selon les critères de Baveno<sup>1</sup> ou ceux présentant une thrombose isolée des branches portales intra-hépatiques, dont le diagnostic était établi par un examen d'imagerie (écho-Doppler, TDM ou IRM).

Les patients présentant au moins un des critères suivant ont été exclus :

- présence d'une cirrhose connue ou diagnostiquée au moment de l'épisode de TVP sur des arguments clinico-biologique, radiologique ou anatomo-pathologique
- présence d'une TVP tumorale.

Un bilan étiologique exhaustif a été réalisé suivant les recommandations de l'observatoire national français des maladies vasculaires du foie. Si une cause était retrouvée, les patients appartenaient au **groupe A (TVP secondaire)**. Si aucune cause n'était retrouvée, ils appartenaient au **groupe C (TVP idiopathique)**.

## 2) Témoins

Un groupe contrôle a été constitué en sélectionnant des individus dans une base de données du Laboratoire d'épidémiologie et de santé communautaire du CHU de Toulouse. Cette base est constituée des données cliniques et biologiques de sujets tirés au sort sur les listes électorales du département de la Haute Garonne entre 1995 et 1997<sup>86</sup>. Pour chaque groupe de TVP (groupe A : non idiopathique ou groupe C : idiopathique), un groupe témoin (groupe B et D) a été spécifiquement formé en établissant un appariement (1:1) sur l'âge et le sexe.

## 3) Méthodes du recueil de données

### a) Recueil de données des patients

Les données de ce travail ont été recueillies à partir des dossiers papiers et informatisés des patients (logiciels Hospidossier et Orbis) ; à partir du serveur de données biologiques du CHU de Toulouse (SRI) et du serveur d'imagerie (Viewer clinic Mac Kesson). Pour les données cliniques manquantes, un interrogatoire téléphonique avec les patients a été réalisé a posteriori.

Les paramètres recueillis à la date du diagnostic sont les suivants :

#### i. Caractéristiques générales des patients

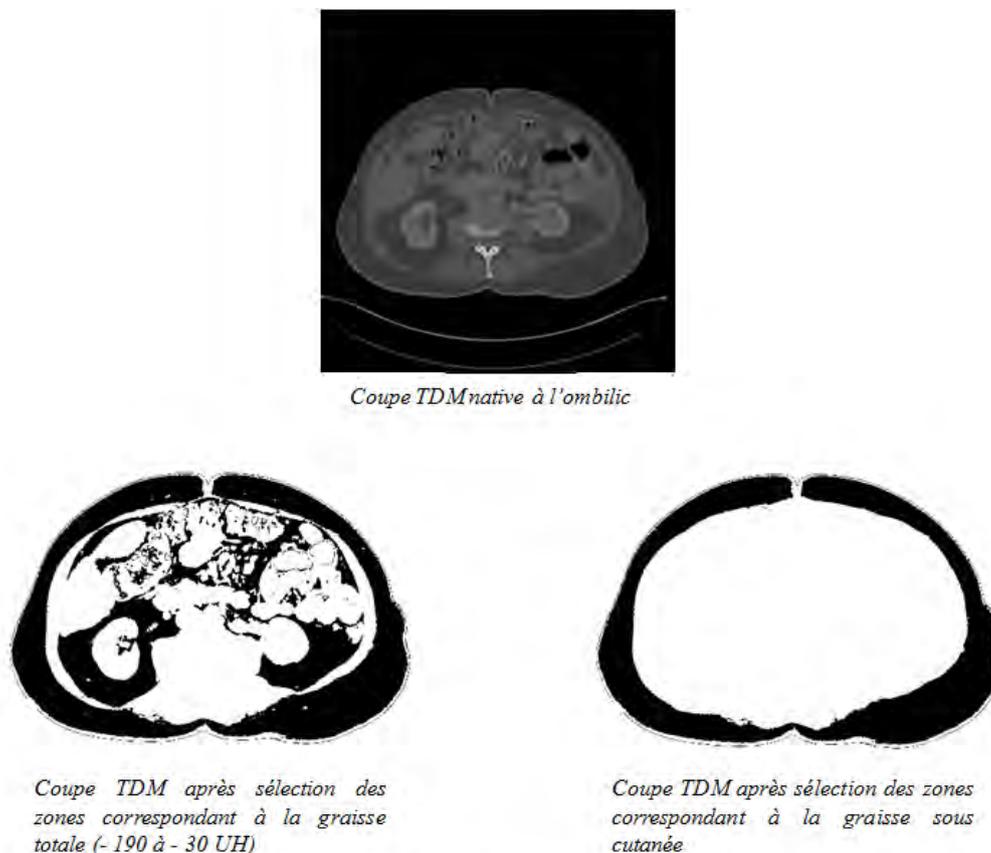
- Caractéristiques démographiques : date de naissance, âge au diagnostic, sexe
- Consommation de tabac et d'alcool
- Usage et type de contraception orale
- Grossesse en cours

#### ii. Caractéristiques métaboliques de patients

- Poids, taille et IMC (poids / (taille)<sup>2</sup>)
- Mesure du tour de taille
- Mesure de la pression artérielle, antécédent d'hypertension artérielle connu ou prise d'un traitement anti-hypertenseur
- Diabète connu ou traitement par insuline ou anti-diabétiques oraux

- Dyslipidémie connue ou traitement par hypocholestérolémiants ou hypotriglycéridémiants
- Dosage de l'HbA1C, de l'insulinémie et de la glycémie à jeun et calcul du HOMA score (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance)<sup>123</sup>
- Bilan lipidique biologique complet : dosage du cholestérol total, HDL, triglycérides et calcul du VLDL et du LDL selon la formule de Friedewald
- Présence d'une stéatose hépatique à l'imagerie
- Mesure tomodensitométrique de la graisse viscérale chez les patients avec TVP :

La coupe au niveau de l'ombilic<sup>124</sup> a été extraite et traitée (logiciel Image J). Après nettoyage des artefacts, l'ensemble des zones entre - 190 et - 30 UH correspondant à la densité du tissu adipeux<sup>124,125</sup>, a été sélectionné pour calculer la surface de la graisse totale mesurée en mm<sup>2</sup>. Puis, l'ensemble du contenu de la cavité abdominale a été supprimé de l'image. Les zones de même densité ont été sélectionnées pour le calcul de la surface de la graisse sous cutanée. **La soustraction de la surface de la graisse sous cutanée à celle de la graisse totale a permis d'obtenir la surface de la graisse viscérale.**



**Figure 4 : Mesure de la surface de la graisse viscérale**

- Présence d'un syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III<sup>78</sup> soit la présence d'au moins 3 des critères suivants :
  - TG  $\geq$  1,5 g/L
  - HDL  $\leq$  0,4 g/L (homme),  $\leq$  0,5 g/L (femme) et/ou prise d'un traitement hypocholestérolémiant
  - tour de taille  $\geq$  102 cm (homme),  $\geq$  88 cm (femme)
  - glycémie à jeun  $\geq$  1,10 g/L
  - pression artérielle  $\geq$  130/85 mmHg ou prise d'un traitement anti hypertenseur

### iii. Caractéristiques biologiques générales des patients

- Numération globulaire, taux de plaquettes
- CRP
- Taux de prothrombine (TP), International Normalized Ratio (INR)
- Transaminases (ALAT, ASAT), phosphatases alcalines (PAL), gamma glutamyl transférase ( $\gamma$ GT), bilirubine
- Albumine
- Natrémie, créatinine

### iv. Histoire et caractéristiques de la TVP

- Histoire clinique :
  - Signes cliniques : temps entre leur apparition et le diagnostic, présence de fièvre ( $> 38$  °C), de douleurs abdominales, d'ascite, existence d'une hémorragie digestive, signes cliniques ou endoscopiques d'HTP.
  - Contexte : traumatisme abdominal récent, chirurgie abdominale, infection abdominale ou extra abdominale active, argument pour une pathologie néoplasique intra abdominale sous jacente.
  - Antécédents familiaux ou personnels de thrombose quelque soit le site.
- Caractéristiques radiologiques : thrombus récent ou cavernome constitué ou association des deux, extension de la thrombose (aux branches portales intra-

hépatiques, à la veine splénique, à la veine mésentérique supérieure ou inférieure), caractère complet ou partiel de la thrombose sur les différents segments veineux atteints, l'existence de collatérales porto-systémiques, existence d'arguments radiologiques pour une hépatopathie ou une pathologie intra-abdominale associées.

- Bilan biologique étiologique :
  - Recherche d'un syndrome myéloprolifératif : dosage de l'EPO, de la masse sanguine isotopique, recherche de la mutation Jak 2 (V617F), réalisation au besoin d'une biopsie ostéo-médullaire.
  - Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne par cytométrie de flux de CD55 et CD59.
  - Recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) : recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique, dosage des anticorps anti-cardiolipine et des anticorps anti-β2GP1.
  - Recherche de la mutation du facteur V de Leiden.
  - Recherche de la mutation du facteur II (gène de la prothrombine).
  - Dosage de la protéine C, S et de l'antithrombine III.
  - Dosage du facteur VII, TP et INR.
  - Recherche d'un contexte d'auto-immunité : dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps anti mitochondries de type 2, des anticorps anti muscle lisse et des anticorps anti LKM, dosage des gammaglobulines, Ig A anti endomysium et anti transglutaminase.
  - Sérologies virales (VIH, VHB, VHC).
  - Dosage de l'homocystéine sanguine.

## b) Données clinico-biologiques concernant la population témoin

### i. Caractéristiques générales cliniques et biologiques des témoins

- Caractéristiques démographiques : âge, sexe
- Consommation de tabac et d'alcool
- Numération globulaire
- Dosage de la  $\gamma$ GT
- Dosage du facteur VII et de la CRP

### ii. Caractéristiques métaboliques des témoins

- Poids, taille et IMC (poids / (taille)<sup>2</sup>)
- Mesure du tour de taille
- Mesure de la pression artérielle, antécédent d'hypertension artérielle connu ou prise d'un traitement anti-hypertenseur
- Diabète connu ou traitement par insuline ou anti-diabétiques oraux
- Dyslipidémie connue ou traitement par hypocholestérolémiants ou hypotriglycéridémiants
- Dosage de l'insulinémie et de la glycémie à jeun et calcul du HOMA score (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance)<sup>123</sup>
- Bilan lipidique biologique complet : dosage du cholestérol total, HDL, et triglycérides ; calcul du VLDL et LDL selon le formule de Friedewald
- Présence d'un syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III<sup>78</sup>

## 4) Analyse statistique

En analyse bivariée, les variables qualitatives ont été comparées avec un test du CHI<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher si nécessaire. Un test t de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre le groupe de cas et celui des témoins. Quand la distribution des variables continues était asymétrique ou bien lorsque l'égalité des variances n'était pas vérifiée une transformation logarithmique ou un test de Wilcoxon-Mann-Whitney ont été réalisés. Les

modèles logistiques multivariés ont été construits en introduisant selon une méthode pas à pas ascendante les variables explicatives. Les variables continues sélectionnées pour les modèles multivariés ont été standardisée (variables réduites), les odds ratio expriment donc une variation pour un écart-type. Les variables ont été introduites dans le modèle lorsque le seuil d'association en bivarié avait une valeur de  $p \leq 0,20$ . Seules les variables significativement associées ( $p < 0,05$ ) avec la variable dépendante après la sélection pas à pas ascendante ont été maintenues dans le modèle final. La linéarité de la relation de chacune des variables continues avec la variable à expliquer a été vérifiée. La variable « alcool » a été exclue des modèles en raison d'une inflation majeure de son erreur standard (phénomène de colinéarité) avec celle de la  $\gamma$ GT. Les interactions avec la variable d'intérêt ont été systématiquement recherchées, aucune d'entre elles n'a été considérée significative ( $p < 0,10$ ). Trois modèles ont été établis, le premier en forçant systématiquement la présence de la variable syndrome métabolique dans le modèle, un deuxième en l'absence de cette variable et un troisième modèle en introduisant uniquement les différentes composantes du syndrome métabolique. Afin d'estimer l'impact des données manquantes sur les variables d'intérêt nous avons reconduit l'analyse statistique en procédant à l'imputation multiple des ces données manquantes. La proportion de données manquantes variait de 2,5% à 15,3% et ont été supposées être manquantes au hasard. L'imputation multiple a été réalisée en utilisant la méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov. L'imputation pour les données continues a été établie à partir d'un modèle de régression linéaire (hypothèse de normalité) alors que pour les données binaires il a été utilisé un modèle de régression logistique. Toutes les variables associées significativement au syndrome métabolique (NCEP ATP III) ont été utilisées pour l'imputation multiple. Au total 10 imputations ont été réalisées.

### III – Résultats

Entre juillet 2003 et janvier 2014, nous avons inclus consécutivement 79 patients avec TVP sans cirrhose.

#### 1) Caractéristiques des patients à l'inclusion

**Les caractéristiques générales de la population à l'inclusion** sont résumées dans le **Tableau 2**. La population était constituée pour 2/3 des cas d'hommes d'origine caucasienne. L'âge moyen à l'inclusion était de 50,8 ans. La symptomatologie de TVP la plus fréquemment retrouvée était une douleur abdominale de siège non systématisé et d'intensité variable. Dans un quart des cas ces douleurs s'accompagnaient de fièvre. La moitié des patients était non fumeur.

**Les principales caractéristiques radiologiques des TVP** sont résumées dans le **Tableau 3**. La plupart des cas étaient des TVP aiguës (64,5%) avec une atteinte du tronc porte (61,7%). L'extension aux branches portales intra-hépatiques (partielle ou complète) concernait environ la moitié des patients. L'atteinte isolée des branches portales intra-hépatiques concernaient 36,7% des patients. Quatorze pour cent des cas étaient des cavernomes isolés.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de TVP à l'inclusion.**

	<b>n = 79</b>
Sexe masculin	54 (68,3%)
Age à l'inclusion, ans	50,8 ± 14,0
Origine caucasienne	74 (93,6%)
Douleur abdominale	59 (74,6%)
Fièvre	19 (24,0%)
Hémorragie digestive	7 (8,8%)
Ascite	6 (7,6%)
Tabagisme actif	13 (16,5%)
Taux de prothrombine, %	83 ± 13
Bilirubine totale sérique, µmol/L	13 ± 10
ALAT, UI/L	58 ± 51
ASAT, UI/L	43 ± 30
PAL, UI/L	293 ± 242
γGT, UI/L	130 ± 130
Créatinine sérique, µmol/L	78 ± 20
Natrémie, mmol/L	138 ± 3
Hémoglobine, g/dL	14 ± 2
Globules blancs, / mm <sup>3</sup>	8153 ± 4018
Plaquettes, x10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	265 ± 136
CRP, mg/L	56 ± 65

Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

**Tableau 3 : Caractéristiques radiologiques des TVP à l'inclusion.**

	<b>n (%)</b>
<b>Modalité d'imagerie</b>	<b>79</b>
▪ Echo-Doppler abdominal	32 (40,5%)
▪ TDM	77 (97,4%)
▪ IRM	5 (6,3%)
<b>Type de TVP</b>	<b>79</b>
▪ TVP aiguë	51 (64,5%)
▪ Cavernome	11 (14,0%)
▪ Association TVP aiguë et cavernome	17 (21,5%)
<b>Extension des TVP aiguës</b>	<b>68</b>
▪ Tronc porte	42 (61,7%)
✓ occlusion partielle	11 (16,1%)
✓ occlusion complète	31 (45,5%)
✓ extension aux branches intra-hépatiques	33 (48,5%)
▪ Atteinte isolée des branches intra-hépatiques	25 (36,7%)
✓ atteinte isolée de la branche portale gauche	10 (14,7%)
- occlusion partielle	2 (2,9%)
- occlusion complète	8 (11,7%)
✓ atteinte isolée de la branche portale droite	7 (10,2%)
- occlusion partielle	0
- occlusion complète	7 (10,2%)
✓ atteinte associée de la branche portale droite et gauche	8 (11,7%)
▪ Extension à la veine splénique	28 (41,1%)
▪ Extension à la veine mésentérique supérieure	30 (44,1%)
▪ Extension à la veine mésentérique inférieure	1 (1,5%)

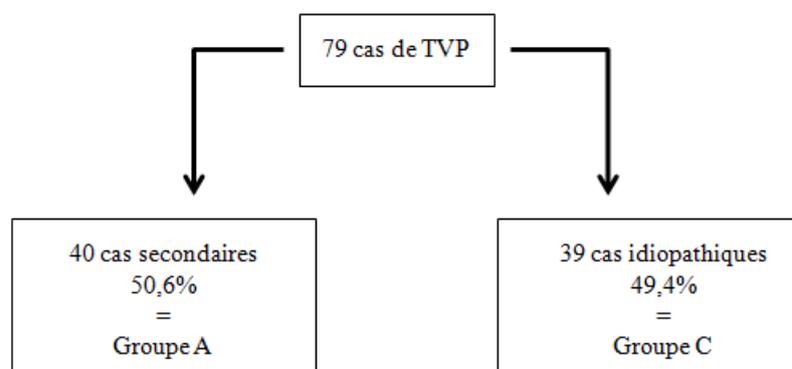
Les différentes causes de TVP observées dans l'étude sont résumées dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Etiologies des TVP.**

	Patients positifs	
	n	%
<b>Facteurs étiologiques généraux</b>		
▪ Syndrome myéloprolifératif	11	13,9
dont patients mutés Jak 2 (V617F)	10	12,6
▪ Mutation du gène de la prothrombine (facteur II)	6	7,6
▪ Maladies auto-immunes (lupus, RCH, maladie cœliaque)	4	5,1
▪ Déficit en protéine S	2	2,5
▪ Facteur V Leiden	2	2,5
▪ Déficit en protéine C	1	1,3
▪ Infection par le VIH	2	2,5
<b>Facteurs étiologiques locaux</b>		
▪ Pancréatite aiguë ou chronique	3	3,8
▪ Septicémie à Bacteroides fragilis	2	2,5
▪ Post opératoire de chirurgie abdominale	2	2,5
▪ Abscès hépatique	2	2,5
▪ Traumatismes abdominaux	2	2,5
▪ Sigmoidite	1	1,3
▪ Hémochromatose (fibrose F2)	1	1,3
Absence de facteur étiologique	39	49,4
Antécédent personnel de thrombose veineuse profonde	18	22,8
Antécédent familial de thrombose veineuse profonde	14	17,7
Patients avec plusieurs facteurs de risque	1	1,3

La contraception orale et la grossesse n'ont pas été considérées dans ce travail comme facteur de risque propre de TVP. Une patiente était enceinte de 8 semaines au moment du diagnostic de TVP et présentait une mutation hétérozygote du facteur V Leiden. Neuf patientes étaient sous contraceptifs oraux (7 d'entre elles prenaient une contraception œstro-progestative, une patiente était sous progestatif seul et une prenait une contraception de nature inconnue). Parmi les patientes sous contraceptifs oraux, 6 d'entre elles ont présenté une TVP sans autres facteurs de risque associés et ont été considérées idiopathiques. Chez les 3 autres patientes, un facteur de risque de TVP a été retrouvé (2 mutations hétérozygotes du gène de la prothrombine et un syndrome myéloprolifératif).

A l'issu de cette enquête, 40 cas ont été considérés secondaires à un facteur étiologique et 39 cas idiopathiques.



**Figure 5 : Répartition des cas de TVP après enquête étiologique**

## 2) Comparaison des caractéristiques des cas de TVP secondaires (groupe A) vs idiopathiques (groupe C) et de leur groupe témoin (groupe B et D)

### a) Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales sont résumées dans le **Tableau 5**.

Nous n'avons pas observé de différence entre les groupes A et C pour les caractéristiques cliniques suivantes: âge à l'inclusion, sexe et tabagisme, ainsi que pour la prise de traitements contraceptifs (**Tableau 5**). Le nombre de patients avec cavernome était identique dans les deux groupes de TVP A et C. Les principales caractéristiques biologiques étaient également comparables, à l'exception du taux de prothrombine qui était plus bas dans le groupe A et des PAL qui étaient plus élevées dans ce même groupe A (**Tableau 5**).

Pour les comparaisons avec les groupes témoins B et D, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur les principales caractéristiques cliniques. On observait des différences significatives entre les patients du groupe TVP secondaire et leurs témoins : le taux d'hémoglobine et d'hématocrite étaient plus bas et les leucocytes étaient plus élevés, de même que la  $\gamma$ GT et la CRP (**Tableau 5**). Seules les différences pour les taux de  $\gamma$ GT et de CRP existaient entre les patients du groupe TVP idiopathique et leurs témoins (**Tableau 5**).

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 5**).

**Tableau 5 : Caractéristiques générales des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP.**

	Groupe A (TVP secondaires) n=40	Groupe B (Témoins) n= 40	A vs B p	Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39	Groupe D (Témoins) n = 39	C vs D p	C vs A p
Age à l'inclusion, ans	51,7 ± 14,9	49,6 ± 10,9	0,47	49,9 ± 13,2	48,7 ± 10	0,81	0,58
Sexe féminin	12 (30%)	12 (30%)	-	13 (33,3%)	13 (33,3%)	-	0,75
Contraceptifs oraux :							
oui	3 (7,5%)	-	-	6 (15,4%)	-	-	0,54
non	35 (87,5%)	-	-	31 (79,5%)	-	-	
Tabagisme actif :							
oui	8 (21,6%)	12 (30%)	0,41	8 (22,9%)	9 (23,1%)	0,98	0,90
non	29 (78,4%)	28 (70%)		27 (77,1%)	30 (76,9%)		
Consommation d'alcool							
oui	17 (47,2%)	26 (65,0%)	0,12	14 (42,2%)	31 (79,5%)	0,002	0,69
non	19 (52,8%)	14 (35,0%)		19 (57,6%)	8 (20,5%)		
Cavernomes	15 (37,5%)	-	-	15 (38,4%)	-	-	1,0
Hémoglobine, g/dL	13,6 ± 1,9	14,3 ± 1,0	0,04	13,9 ± 2,2	14,1 ± 1,2	0,57	0,47
Hématocrite, %	40,5 ± 5,0	43,4 ± 3,0	0,005	41,6 ± 5,9	42,7 ± 3,8	0,78	0,38
Leucocytes, /mm <sup>3</sup>	8896 ± 4361	6302 ± 1873	0,003	7391 ± 3527	6682 ± 1371	0,95	0,10
Plaquettes, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	267,150 ± 148,669	-	-	262,256 ± 124,098	-	-	0,88
TP, %	79 ± 12	-	-	89 ± 12	-	-	0,002
INR	1,21 ± 0,17	-	-	1,14 ± 0,4	-	-	0,09
ALAT, UI/L	64 ± 59	-	-	52 ± 42	-	-	0,36
ASAT, UI/L	48 ± 37	-	-	38 ± 21	-	-	0,43
PAL, UI/L	357 ± 273	-	-	227 ± 187	-	-	0,008
γGT, UI/L	156 ± 147	55 ± 43	0,001	103 ± 106	43 ± 24	0,001	0,10
Bilirubine totale, μmol/L	14 ± 12	-	-	11 ± 7	-	-	0,09
Albumine sérique, g/L	38 ± 6	-	-	39 ± 6	-	-	0,53
Créatinine, μmol/L	82 ± 22	-	-	74 ± 17	-	-	0,06
Natrémie, mmol/L	137 ± 3	-	-	139 ± 3	-	-	0,09
CRP, mg/L	60 ± 72	1 ± 2	0,001	52 ± 59	2 ± 3	0,001	0,96

Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

## b) Caractéristiques métaboliques

### i. Caractéristiques métaboliques cliniques

Les caractéristiques métaboliques des différents groupes sont toutes présentées dans le **Tableau 6** et les principaux résultats sont représentés sous la forme d'histogrammes dans les **Figures 6, 7, 8, 9**.

Il n'y avait aucune différence significative pour la taille des sujets entre les deux groupes de TVP A et C, et entre les groupes de TVP A et C et leurs groupes témoins respectifs B et D.

On observait une différence significative entre les groupes A et C pour les caractéristiques pondérales. En effet, les patients du groupe TVP idiopathique (groupe C) présentaient un poids et un IMC plus élevés que ceux du groupe TVP avec cause (groupe A) (86,8 kg vs 73,2 kg ; 29,4 kg/m<sup>2</sup> vs 25 kg/m<sup>2</sup> ; p<0,001). On constatait un nombre plus élevé de sujet en surpoids et obèse dans le groupe idiopathique. Le tour de taille était également supérieur (104,5 cm vs 93,2 cm, p<0,001). Il n'y avait pas de différence pour le nombre de patients atteints de diabète ou d'HTA.

Ces mêmes différences étaient observées en comparant le groupe TVP idiopathique (groupe C) à son groupe témoin (groupe D). Il existait également dans le groupe de patients une plus grande proportion de sujets obèses (46,2% vs 18%).

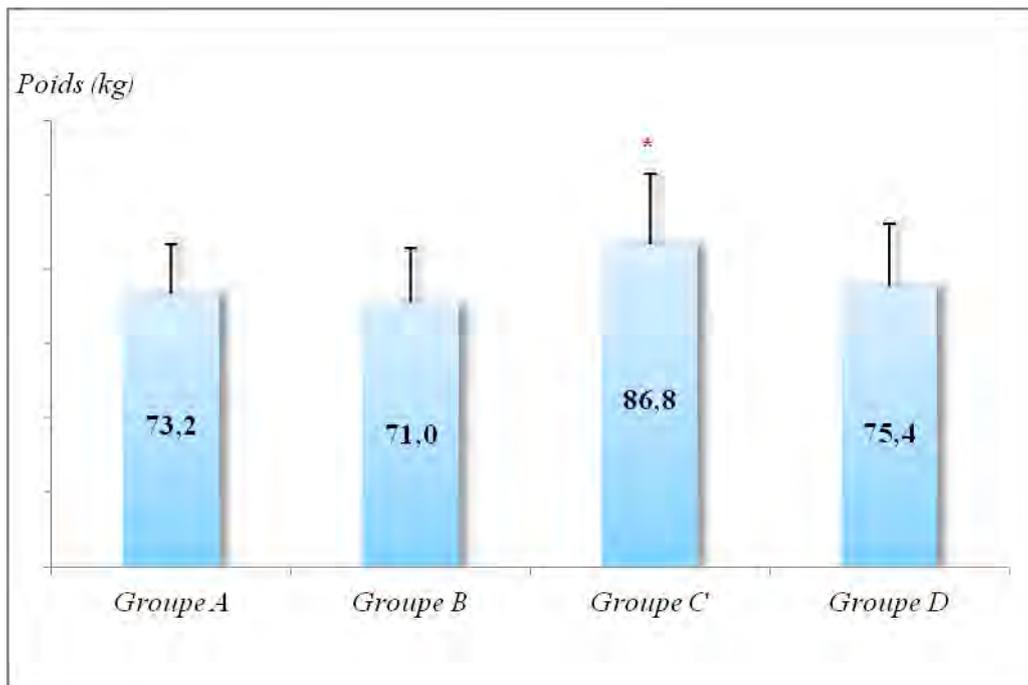
Seule une différence sur le tour de taille moyen était observée entre le groupe TVP secondaire et son groupe témoin (93,1 cm vs 87,2 cm ; p=0,04).

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 6**).

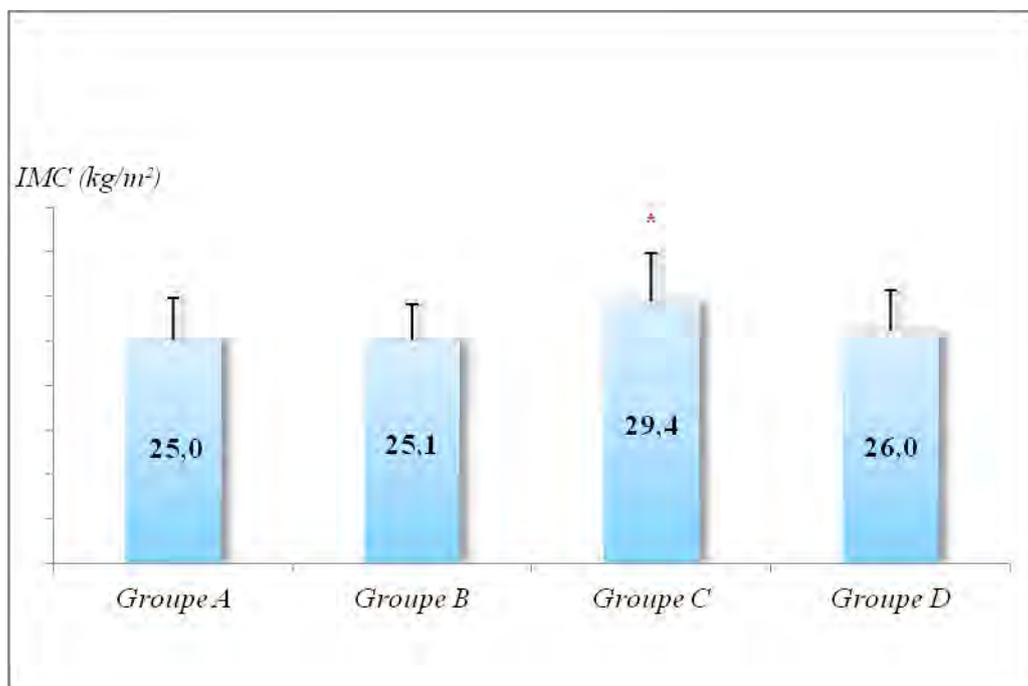
**Tableau 6 : Caractéristiques métaboliques cliniques des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP.**

	Groupe A (TVP secondaires) n=40	Groupe B (Témoins) n= 40	A vs B p	Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39	Groupe D (Témoins) n = 39	C vs D p	C vs A p
Poids, kg	73,2 ± 13,6	71,0 ± 14,5	0,51	86,8 ± 18,7	75,4 ± 16,7	0,006	0,001
Taille, cm	171,1 ± 9,7	167,9 ± 8,1	0,12	171,5 ± 8,1	169,5 ± 8,1	0,30	0,84
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,0 ± 4,8	25,1 ± 4,0	0,99	29,4 ± 5,4	26,0 ± 4,6	0,004	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) par catégories							
< 25	22 (56,4%)	23 (57,5%)	} 0,52	8 (20,5%)	16 (41%)	} 0,02	0,002
25-30	11 (28,2%)	14 (35%)		13 (33,3%)	16 (41%)		
> 30	6 (15,4%)	3 (7,5%)		18 (46,2%)	7 (18%)		
Tour de taille, cm	93,2 ± 12,4	87,2 ± 12,8	0,04	104,5 ± 14,0	89,8 ± 15,5	0,001	0,001
Tour de taille, cm homme > 102, femme > 88 indéterminés	12 (31,6%) 2 (5%)	6 (15%) 0	0,09	27 (69,2%) 0	8 (20,5%) 0	0,001	0,002
Pression artérielle systolique, mmHg	127,2 ± 15,9	133,6 ± 22,2	0,32	131,1 ± 13,7	131,2 ± 18,9	0,79	0,26
Pression artérielle diastolique, mmHg	73,3 ± 10,8	81,7 ± 11,4	0,002	75,7 ± 12,3	80,5 ± 11,0	0,08	0,38
HTA (≥ 130/85mmHg ou traitements)	12 (30%)	15 (37,5%)	0,48	19 (48,7%)	13 (33,3%)	0,17	0,09
Diabète type I	2 (5%)	0	0,50	0	0	1,0	0,49
type II	8 (20%)	1 (2,5%)	0,03	3 (7,7%)	2 (5,1%)	0,98	0,11

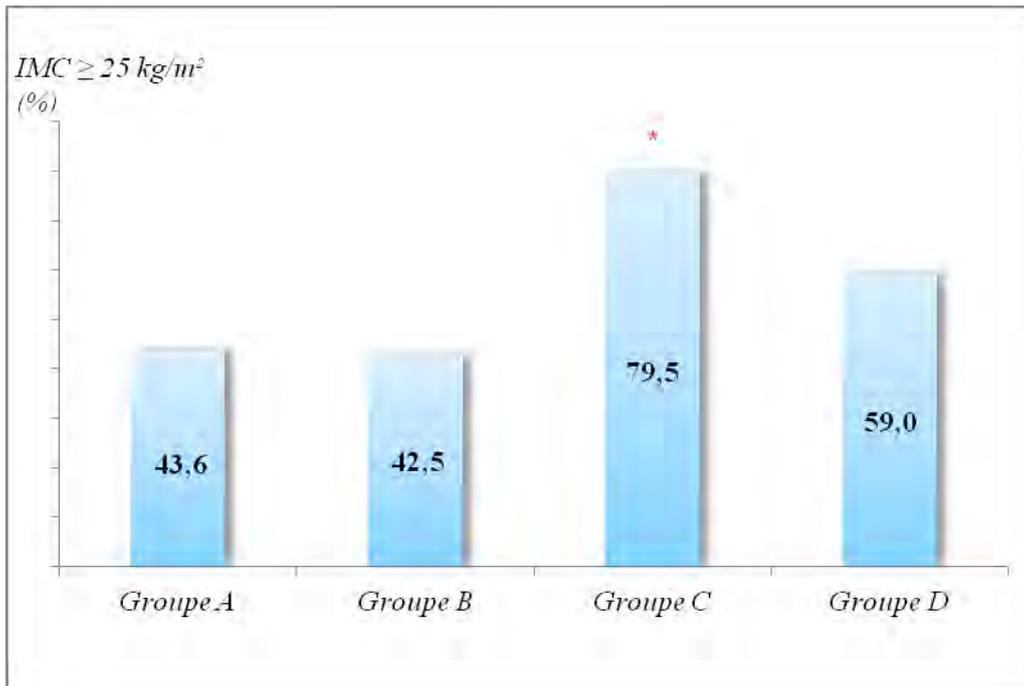
Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.



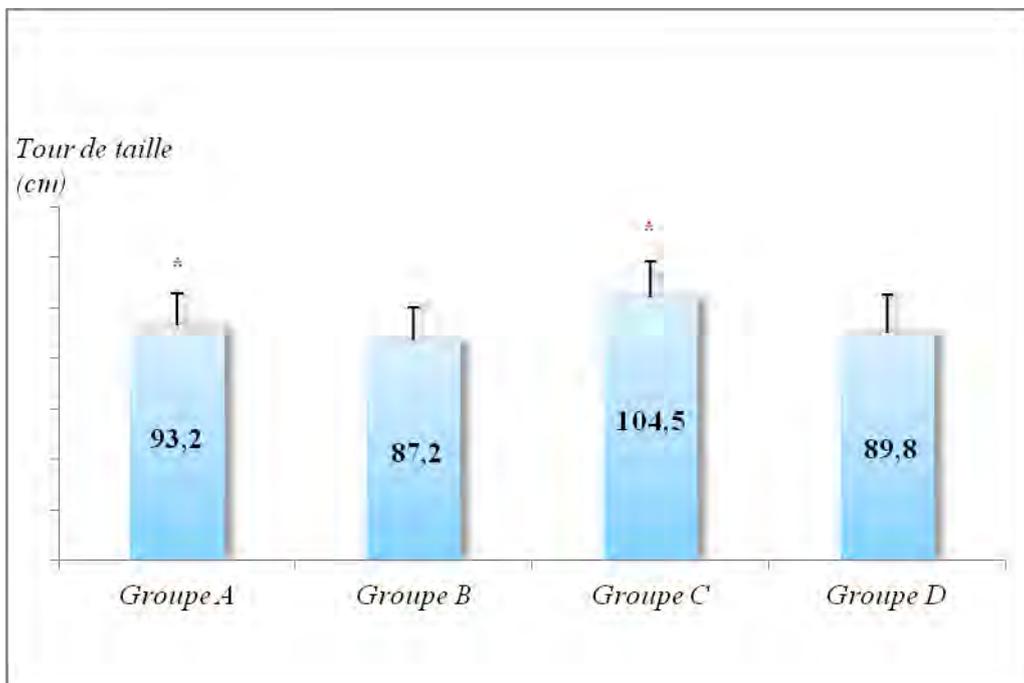
**Figure 6 : Moyenne des poids des patients avec TVP secondaires (groupe A), TVP idiopathiques (groupe C) et de leurs témoins (groupe B et D). (\* p < 0,05 pour C vs D et C vs A).**



**Figure 7 : IMC moyen des patients des patients avec TVP secondaires (groupe A), TVP idiopathiques (groupe C) et de leurs témoins (groupe B et D). (\* p < 0,05 pour C vs D et C vs A).**



**Figure 8 : Proportion des patients avec TVP secondaires (groupe A), TVP idiopathiques (groupe C) et de leurs témoins (groupe B et D) ayant un IMC  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>. (\* p < 0,05 pour C vs D et C vs A).**



**Figure 9 : Tour de taille moyen des patients avec TVP secondaires (groupe A), TVP idiopathiques (groupe C) et de leurs témoins (groupe B et D). (\* p < 0,05 pour C vs D ; C vs A et A vs B).**

## ii. Caractéristiques métaboliques biologiques

Ces caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 7**.

Nous n'avons constaté aucune différence sur les paramètres biologiques lipidiques, ni sur ceux de l'homéostasie du glucose entre les deux groupes A et C de TVP.

Entre les groupes TVP et leurs témoins respectifs, des différences étaient observées. Les patients présentaient significativement par rapport aux témoins : un taux de HDLc, de LDLc et de cholestérol total plus bas et un taux de facteur VII plus élevé.

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes modifiait la différence observée sur le taux de VLDL cholestérol par rapport à l'analyse des données complètes. La différence sur le taux de VLDL cholestérol entre le groupe TVP idiopathique et le groupe témoin, devenait non significative. Pour le reste des variables, ce test ne modifiait pas les différences (**Annexe Tableau 7**).

**Tableau 7 : Caractéristiques métaboliques biologiques des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP.**

	Groupe A (TVP secondaires) n=40	Groupe B (Témoins) n= 40	A vs B p	Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39	Groupe D (Témoins) n = 39	C vs D p	C vs A p
Glycémie à jeun, mmol/L	5,93 ± 2,42	5,51 ± 0,70	0,26	5,19 ± 1,27	5,80 ± 1,72	0,08	0,24
HbA1C, %	6,2 ± 2,1	-	-	6,3 ± 1,3	-	-	0,22
Insulinémie, UI/L	15,2 ± 13,9	11,1 ± 7,3	0,19	18,4 ± 14,3	13,7 ± 8,9	0,19	0,40
Score de HOMA	5,27 ± 8,36	2,79 ± 2,07	0,41	4,05 ± 2,90	3,84 ± 3,67	0,79	0,29
Triglycéride sérique, g/L	1,22 ± 0,72	1,19 ± 0,89	0,88	1,27 ± 0,60	1,04 ± 0,64	0,10	0,70
Cholestérol total sanguin, g/L	1,86 ± 0,47	2,37 ± 0,44	0,001	1,86 ± 0,51	2,29 ± 0,40	0,001	0,95
HDL cholestérol sanguin, g/L	0,50 ± 0,19	0,71 ± 0,25	0,001	0,51 ± 0,27	0,64 ± 0,24	0,03	0,81
VLDL cholestérol sanguin, g/L	0,24 ± 0,14	0,20 ± 0,10	0,62	0,29 ± 0,20	0,21 ± 0,13	0,004	0,07
LDL cholestérol, g/L	1,16 ± 0,39	1,44 ± 0,42	0,005	1,14 ± 0,43	1,43 ± 0,36	0,002	0,85
Facteur VII, %	91,0 ± 32,5	68,8 ± 27,7	0,007	88,2 ± 24,5	63,8 ± 22,2	0,001	0,79

Les valeurs sont exprimées moyenne ± écart-type.

### iii. Prévalence du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique était plus élevée dans le groupe C (TVP idiopathique) (47,4%) par rapport à celle observée dans le groupe TVP secondaires (groupe A) (25,6%) et dans le groupe témoin (groupe D) (12,8%) ( $p < 0,05$  et  $< 0,001$  respectivement) (**Tableau 8**).

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 8**).

**Tableau 8 : Présence d'un syndrome métabolique chez les patients et leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP.**

	Groupe A (TVP secondaires) n=40	Groupe B (Témoins) n= 40	A vs B p	Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39	Groupe D (Témoins) n = 39	C vs D p	C vs A p
NCEP ATP III			0,38			<b>0,001</b>	<b>0,05</b>
oui	10 (25,6%)	7 (17,5%)		18 (47,4%)	5 (12,8%)		
non	29 (74,4%)	33 (82,5%)		20 (52,6%)	34 (87,2%)		

Les valeurs sont exprimées en effectif (%).

En analyse univariée, le syndrome métabolique était associé au risque de développer une TVP idiopathique en comparaison aux témoins (OR 6,12 ; IC 95% 1,97-19 ; p = 0,002). On retrouve également cette association à la limite de la significativité pour le risque de développer une TVP idiopathique par rapport à une TVP secondaire (OR 2,61 ; IC 95% 0,99-6,82 ; p= 0,06) (**Tableau 9**).

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 9**).

**Tableau 9 : Association entre la présence d'un syndrome métabolique défini selon le NCEP ATP III et l'existence d'une TVP, analyse univariée.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	P
NCEP ATP III	1,63	0,55-4,82	0,38	6,12	1,97-19	<b>0,002</b>	2,61	0,99-6,82	<b>0,06</b>

iv. Mesure de la graisse viscérale et présence d'une stéatose radiologique

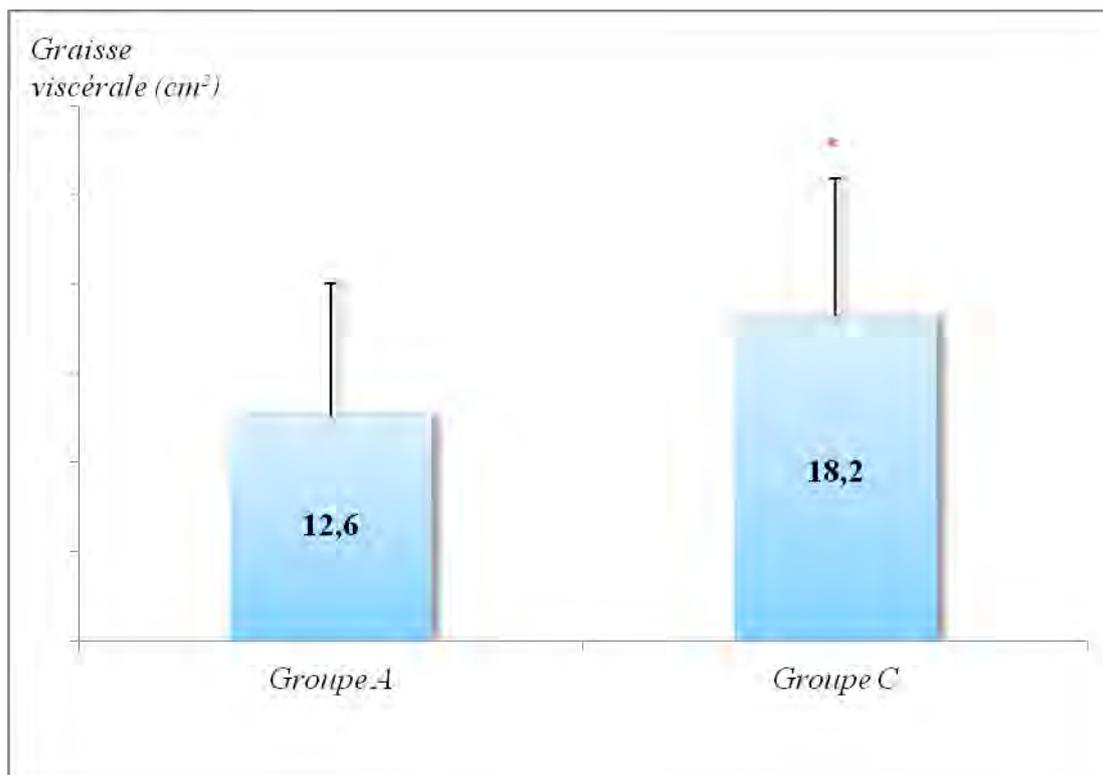
Ces données sont résumées dans le **Tableau 10**. Les surfaces de graisse totale, sous cutanée et viscérales (**Figure 10**) étaient supérieures dans le groupe C (TVP idiopathique) par rapport à celles mesurées dans le groupe TVP secondaires.

**Tableau 10 : Caractéristiques métaboliques radiologiques (mesure de la surface moyenne de graisse viscérale et stéatose) des patients selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP.**

	<b>Groupe A (TVP secondaires) n=40</b>	<b>Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39</b>	<b>C vs A p</b>
Graisse totale, cm <sup>2</sup>	30,4 ± 16,4	38,1 ± 19,1	<b>0,001</b>
Graisse sous cutanée, cm <sup>2</sup>	17,7 ± 11,3	29,9 ± 15	<b>0,001</b>
Graisse viscérale, cm <sup>2</sup>	12,6 ± 7,4	18,2 ± 7,7	<b>0,003</b>
Stéatose			0,54
oui	12 (37,5%)	17 (44,7%)	
non	20 (62,5%)	21 (55,3%)	

Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 10**).



**Figure 10 : Surface moyenne de graisse viscérale exprimée en cm<sup>2</sup> des patients selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. (\* p < 0,05).**

### 3) Analyse multivariée

Ces données sont résumées dans les **Tableaux 11, 12 et 13**.

**Tableau 11 : Association des différents variables à l'existence d'une TVP, analyse multivariée, NCEP forcé.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
NCEP	0,69	0,12-3,88	0,68	3,67	1,07-12,7	0,04	3,62	1,25-10,4	0,02
Globules blancs	2,84	1,30-6,20	0,009	-	-	-	0,64	0,41-0,99	0,05
γGT	6,38	1,77-22,9	0,005	10,8	1,66-70,7	0,02	-	-	-
Non HDLc	0,37	0,18-0,74	0,005	-	-	-	-	-	-

**Tableau 12 : Association des différents variables à l'existence d'une TVP, analyse multivariée, NCEP exclus.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
Tour de taille	-	-	-	4,72	1,94-11,5	0,001	3,77	1,77-8,03	0,001
Pression artérielle systolique	-	-	-	0,30	0,11-0,78	0,02	-	-	-
γGT	5,29	1,38-20,3	0,02	13,4	1,10-163	0,01	0,59	0,32-0,93	0,03
LDLc	0,46	0,23-0,87	0,02	0,42	0,21-0,84	0,02	-	-	-
HDLc	0,32	0,13-0,76	0,01	-	-	-	-	-	-
Glycémie	-	-	-	-	-	-	0,54	0,37-0,94	0,03

**Tableau 13 : Association de la graisse totale et du taux de prothrombine à l'existence d'une TVP idiopathique.**

	TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p
Graisse totale	2,93	1,45-5,92	0,003
Taux de prothrombine	3,22	1,45-7,13	0,004

La présence d'une surface de graisse totale plus importante est associée au risque de développer une TVP idiopathique par rapport à une TVP secondaire.

Les différents critères du syndrome métabolique ont également été testés séparément en analyse multivariée (**Tableau 14**). Parmi les cinq critères, le tour de taille était le plus discriminant entre TVP idiopathiques et TVP secondaires, mais également entre TVP idiopathiques et son groupe témoin.

**Tableau 14 : Association entre les différents critères du syndrome métabolique et l'existence d'une TVP, analyse multivariée.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
HTA ( $\geq 130/85$ mmHg ou traitements)	0,14	0,04-0,50	0,003	0,21	0,06-0,89	0,04	1,28	0,40-4,08	0,68
Glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/L	2,56	0,67-9,76	0,17	0,37	0,06-2,27	0,28	0,21	0,05-0,87	0,03
Triglycérides $\geq 1,5$ g/L	0,79	0,17-3,70	0,76	4,87	0,94-25,4	0,06	1,72	0,49-6,09	0,40
HDL $< 0,4$ g/L (homme), $< 0,5$ g/L (femme) et/ou traitements	4,86	1,21-19,6	0,03	1,12	0,31-4,11	0,86	0,74	0,22-2,52	0,64
Tour de taille : homme $\geq 102$ cm, femme $\geq 88$ cm	3,77	0,76-18,7	0,11	16,8	3,78-74,6	0,001	8,35	2,17-32,1	0,002

L'analyse après imputation multiple (n=10) des données manquantes ne modifiait pas les différences observées par rapport à l'analyse des données complètes (**Annexe Tableau 11, 12, 13 et 14**).

## IV – Discussion

Dans ce travail, nous avons montré que le syndrome métabolique défini selon le NCEP ATP III était présent chez 47,4% des patients avec une TVP idiopathique, contre seulement 25,6% des patients avec une TVP secondaire ( $p \leq 0,05$ ) et 12,8% des témoins ( $p \leq 0,001$ ). L'obésité abdominale, représentée par un tour de taille élevé, était également plus fréquente dans le groupe de patients avec une TVP idiopathique. Soixante neuf pour cent des patients de ce groupe avaient un tour de taille au dessus des seuils du NCEP ATP III, contre 31,6% des patients du groupe TVP secondaire ( $p \leq 0,002$ ), et 20,5% des témoins ( $p \leq 0,001$ ). De la même manière, on retrouvait une surface de graisse viscérale plus importante dans le groupe TVP idiopathique que dans le groupe TVP secondaire ( $18,2 \pm 7,7 \text{ cm}^2$  vs  $12,6 \pm 7,4 \text{ cm}^2$ ). En analyse multivariée, nous avons montré que parmi les 5 critères du syndrome métabolique, l'élévation du tour de taille était le critère le plus fortement associé au risque de TVP, en comparant TVP idiopathique et secondaire (OR 3,77 ; IC 95% 1,77-8,03 ;  $p \leq 0,001$ ), mais également TVP idiopathique et témoins (OR 4,72 ; IC 95% 1,94-11,5 ;  $p \leq 0,001$ ).

Ces résultats sont en accord avec les différentes études menées sur le syndrome métabolique et la MTEV. En effet, plusieurs travaux ont retrouvé une association entre le syndrome métabolique et le développement de la MTEV<sup>113</sup>. Parmi l'ensemble des critères du syndrome métabolique, c'est l'obésité qui est le plus fréquemment associé<sup>112,114,115,117,118</sup>. Au sein des différents paramètres permettant l'évaluation de l'obésité, l'augmentation du tour de taille apparaît comme le critère le plus pertinent de la relation MTEV-obésité, ce qui suggère le rôle de l'obésité abdominale<sup>119-121</sup>. L'obésité est donc associée au risque de thrombose veineuse profonde. En 2012, R Ayala *et al.* avaient montré que l'obésité était également associée au risque de développer une thrombose porte chez des patients avec cirrhose en attente de transplantation hépatique<sup>122</sup>. Notre travail rapporte pour la première fois cette association dans la thrombose porte sans cirrhose.

Certains médiateurs de l'inflammation sont classiquement augmentés dans le syndrome métabolique. Plusieurs mécanismes concourent à cette augmentation dont la présence d'un « tissu adipeux viscéral dysfonctionnel » en état d'insulinorésistance. En effet, il est riche en cellules inflammatoires qui sont capables de sécréter des médiateurs comme l'interleukine 6, le TNF  $\alpha$ , la leptine ou à l'inverse de présenter un défaut de sécrétion d'autres médiateurs comme l'adiponectine. Le résultat est le maintien d'un état pro-inflammatoire qui peut aboutir

à l'hypercoagulabilité par plusieurs mécanismes dont la dysfonction endothéliale. Parallèlement à ces médiateurs inflammatoires, certains facteurs de la coagulation sont également augmentés dans le syndrome métabolique. Bien que l'association du niveau plasmatique du facteur VII à la MTEV soit controversée<sup>126,127</sup>, il est le seul à avoir pu être étudié dans notre travail. Nous avons mis en évidence des niveaux de facteur VII plus élevés dans le groupe TVP idiopathique en comparaison aux témoins ( $88,2\% \pm 24,5$  vs  $63,8\% \pm 22,2$ ;  $p \leq 0,001$ ). D'autres facteurs de la coagulation sont plus directement impliqués dans les complications cardio-vasculaires (comme l'infarctus du myocarde<sup>128,129</sup>) et la MTEV<sup>111,130,131</sup>. Parmi ceux là, certains sont responsables d'un état d'hypofibrinolyse. C'est le cas du plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1). Sa sécrétion est ubiquitaire, présente à la fois au niveau des adipocytes; notamment les adipocytes viscéraux<sup>132</sup>; mais aussi dans la cellule endothéliale et l'hépatocyte<sup>133</sup>. Malheureusement, le dosage de PAI 1 n'a pas pu être effectué dans ce travail, mais il représente une des principales hypothèses physiopathologiques qui pourrait permettre d'expliquer nos résultats.

Plusieurs travaux ont également décrit une relation entre le syndrome métabolique, la NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) et l'existence d'un état pro-coagulant<sup>134-136</sup> qui peut être à l'origine de thromboses veineuses<sup>137</sup>. Dans notre travail, nous avons observé une tendance à l'augmentation du nombre de patients présentant une stéatose hépatique évaluée radiologiquement dans le groupe TVP idiopathique par rapport au groupe TVP secondaire. Malheureusement, nous ne disposons pas dans cette étude d'un assez grand nombre de biopsies hépatiques pour confirmer cette tendance sur les bases de l'analyse anatomopathologique. Néanmoins, sur les 39 patients du groupe TVP idiopathique, 23% ont bénéficié d'une biopsie hépatique, 66% d'entre eux présentaient une stéatose hépatique. Dans le groupe TVP secondaire, seulement 25% des patients ayant eu une biopsie hépatique présentaient une stéatose. Par ailleurs, une étude récente de l'équipe de A Verrijken et *al.*<sup>138</sup> a montré que le PAI 1 était le seul facteur pro-coagulant augmenté dans une grande série de NAFLD prouvée histologiquement chez des patients obèses, et ce, indépendamment des autres facteurs métaboliques associés. Le niveau plasmatique de PAI 1 était également corrélé à la sévérité des lésions de NAFLD, de même que le niveau d'expression hépatique de son gène. Ici encore, ces travaux suggèrent un rôle important de PAI 1 dans la relation NAFLD-thrombose.

D'autre part, nous avons observé dans ce travail des différences sur certains paramètres du bilan hépatique. Ainsi, il existe une différence significative entre les deux groupes de

thromboses sur le niveau de phosphatase alcaline, qui est plus élevé dans le groupe TVP secondaire. Cela peut être expliqué par la composition de ce groupe qui inclut des patients avec hépatopathies et pathologies pancréatiques susceptibles de faire varier les phosphatases alcalines. De la même manière, nous avons observé une élévation significative de l'activité de la  $\gamma$ GT entre chaque groupe de thrombose et son groupe témoin. Par ailleurs, dans les modèles multivariés l'élévation des  $\gamma$ GT est associée au risque de thrombose de la veine porte. On peut proposer la même explication pour la différence entre le groupe TVP secondaires et le groupe témoin, mais cela n'explique pas la différence observée entre le groupe TVP idiopathique et son groupe témoin. Dans ce dernier cas, il est possible que ces perturbations soient plus en rapport avec le profil métabolique des patients et notamment avec le surpoids et la stéatose hépatique. En ce qui concerne les profils lipidiques, il n'y aucune différence entre les deux groupes de thromboses. Par contre, les niveaux de cholestérol total et LDL sont significativement inférieurs dans chaque groupe de thromboses en comparaison à son groupe témoin. Deux paramètres sont ici à prendre en compte. D'une part il est possible que les conditions de jeûne aient été mieux suivies chez des patients atteints d'une pathologie abdominale potentiellement douloureuse et pour un grand nombre hospitalisés que chez les témoins. D'autre part, dans les deux groupes de thrombose, environ 38% des patients présentent un cavernome avec hypertension portale susceptible de modifier le métabolisme hépatique du cholestérol. La diminution du HDL dans chaque groupe de thrombose par rapport aux témoins est par contre en accord avec le profil métabolique à risque de ces patients. Enfin, il existe également une différence significative entre les deux groupes de thromboses sur le taux de prothrombine qui est plus élevé dans le groupe idiopathique. De plus, en analyse multivariée l'élévation du TP est associée au caractère idiopathique de la thrombose.

Ce travail présente cependant certaines limites. Tout d'abord, il faut souligner que la population témoin utilisée dans cette étude a été sélectionnée sur les listes électorales toulousaines entre 1995 et 1997, ce qui représente un écart de presque 7 ans par rapport à la date d'inclusion du premier patient. Compte tenu de l'augmentation des prévalences du surpoids et de l'obésité en France dans les dix dernières années, on peut craindre que les valeurs relevées pour la population témoin ne soient pas le reflet exact de la population générale sur notre période d'inclusion, ce qui pourrait nous conduire à surestimer l'écart observé avec le groupe TVP idiopathique. Cependant, les chiffres rapportés par les dernières enquêtes épidémiologiques françaises<sup>90</sup> sur le sujet sont rassurants. En effet, l'IMC moyen

(25,4 kg/m<sup>2</sup>), le tour de taille moyen (90,5 cm), le pourcentage d'obèse (15%) et de sujets en surpoids (32,3%) sont voisins de ceux relevés chez nos témoins. De plus, les différences sur les caractéristiques pondérales sont également observées entre les deux groupes de patients avec TVP inclus au cours de la même période. Ensuite, dans notre cohorte, 49,4% des cas de TVP ont été considérés idiopathiques malgré un bilan étiologique exhaustif. Ce taux est plus important que les taux habituellement rapportés (entre 25 et 30% des cas) dans les séries publiées<sup>7,8,28,29</sup>. Cela peut s'expliquer par le fait que dans ce travail, nous avons considéré comme idiopathique les cas de TVP survenant sous contraceptifs oraux quand aucun autre facteur de risque n'était retrouvé. En effet à l'heure actuelle, il n'existe aucune certitude sur le rôle des traitements hormonaux dans le développement d'une TVP<sup>29,50</sup>. De la même manière, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thromboses veineuses profondes quelque soit le site, n'ont pas été considérés secondaires, en dehors des cas où suffisamment d'arguments étaient présents pour affirmer un déficit familial en facteurs de la coagulation. Enfin, devant le faible niveau de preuve de l'association hyperhomocystéinémie/mutation C677T MTHFR et développement d'une TVP<sup>14,39,50,51</sup>, ces deux critères n'ont pas été recherchés chez tous les malades et n'ont donc pas été retenus comme facteur de risque de TVP.

## **V – Conclusion**

Nous avons montré que près de 47% des patients atteints de TVP idiopathique sans cirrhose ont un syndrome métabolique. La prévalence du syndrome métabolique est plus importante dans ce groupe que chez les patients avec TVP secondaire ou chez les témoins. Par ailleurs, parmi les différents critères qui composent le syndrome métabolique, l'obésité abdominale à travers l'augmentation du tour de taille et de l'adiposité viscérale, est fortement associée au risque de développer une TVP idiopathique. Elle pourrait devenir une des premières causes de TVP sans cirrhose. L'augmentation de PAI 1 pourrait être une piste physio-pathogénique intéressante, mais d'autres études sont nécessaires afin de confirmer les mécanismes à l'origine de cette association.

## **C – ANNEXES**

➤ **Annexe Tableau 5 :**

**Caractéristiques générales des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. Variables testées en imputation multiple.**

	<b>Groupe A (TVP secondaires) n = 40</b>	<b>Groupe B (Témoins) n = 40</b>	<b>A vs B p</b>	<b>Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39</b>	<b>Groupe D (Témoins) n = 39</b>	<b>C vs D p</b>	<b>C vs A p</b>
Tabagisme actif :			0,59			0,83	0,99
oui	10 (25%)	12 (30%)		9 (23%)	9 (23,1%)		
non	30 (75%)	28 (70%)		30 (76,9%)	30 (76,9%)		
Consommation d'alcool :			0,08			0,007	0,80
oui	18 (45%)	26 (65%)		17 (43,6%)	8 (20,5%)		
non	22 (55%)	14 (35%)		22 (56,4%)	31 (79,5%)		
TP, %	79 ± 12	-	-	89 ± 12	-	-	0,002
INR	1,21 ± 0,17	-	-	1,14 ± 0,14	-	-	0,07
Bilirubine totale sérique, µmol/L	14 ± 12	-	-	11 ± 7	-	-	0,19
Albumine sérique, g/L	38 ± 6	-	-	39 ± 6	-	-	0,50
Créatinine, µmol/L	82 ± 22	-	-	74 ± 17	-	-	0,06
Natrémie ; mmol/L	137 ± 3	-	-	139 ± 3	-	-	0,09
CRP, mg/L	58 ± 74	1	0,001	47 ± 62	2 ± 3	0,001	0,91

Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

➤ **Annexe Tableau 6 :**

**Caractéristiques métaboliques cliniques des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. Variables testées en imputation multiple.**

	<b>Groupe A (TVP secondaires) n=40</b>	<b>Groupe B (Témoins) n= 40</b>	<b>A vs B p</b>	<b>Groupe C (TVP idiopathique s) n = 39</b>	<b>Groupe D (Témoins) n = 39</b>	<b>C vs D p</b>	<b>C vs A p</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,1 ± 4,7	25,1 ± 4,0	0,97	29,4 ± 5,4	26,0 ± 4,6	-	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) par catégories							
< 25	23 (57,5%)	23 (57,5%)	} 0,58	8 (20,5%)	16 (41%)	} 0,02	0,002
25-30	11 (27,5%)	14 (35%)		13 (33,3%)	16 (41%)		
> 30	6 (15%)	3 (7,5%)		18 (46,2%)	7 (18%)		
Tour de taille, cm	93,1 ± 12,5	87,2 ± 12,8	0,04	104,5 ± 14,0	89,8 ± 15,5	0,001	0,001
Tour de taille, cm homme > 102, femme > 88	13 (32,5%)	6 (15%)	0,11	27 (69,2%)	8 (20,5%)	0,001	0,001
Pression artérielle systolique, mmHg	127,6 ± 16,4	133,6 ± 22,2	0,25	131,1 ± 13,7	131,2 ± 18,9	-	0,31
Pression artérielle diastolique, mmHg	73,5 ± 11,2	81,7 ± 11,4	0,002	75,7 ± 12,3	80,5 ± 11,0	-	0,49

Les valeurs sont exprimées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

➤ **Annexe Tableau 7 :**

**Caractéristiques métaboliques biologiques des patients et de leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. Variables testées en imputation multiple.**

	<b>Groupe A (TVP secondaires) n=40</b>	<b>Groupe B (Témoins) n= 40</b>	<b>A vs B p</b>	<b>Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39</b>	<b>Groupe D (Témoins) n = 39</b>	<b>C vs D p</b>	<b>C vs A p</b>
HbA1C, %	6,2 ± 2,1	-	-	6,3 ± 1,3	-	-	0,65
Insulinémie, UI/L	13,1 ± 17,1	11,1 ± 7,3	0,38	16,9 ± 19,1	13,7 ± 8,9	0,35	0,34
HDL cholestérol sanguin, g/L	0,50 ± 0,20	0,71 ± 0,25	0,001	0,52 ± 0,28	0,64 ± 0,24	0,04	0,75
VLDL cholestérol sanguin, g/L	0,24 ± 0,15	0,22 ± 0,11	0,65	0,26 ± 0,27	0,21 ± 0,13	0,14	0,46
LDL cholestérol, g/L	1,17 ± 0,40	1,44 ± 0,42	0,004	1,17 ± 0,45	1,43 ± 0,36	0,002	0,79

Les valeurs sont exprimées moyenne ± écart-type.

➤ **Annexe Tableau 8 :**

**Présence d'un syndrome métabolique chez les patients et leurs témoins selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. Variable testée en imputation multiple.**

	<b>Groupe A (TVP secondaires) n=40</b>	<b>Groupe B (Témoins) n= 40</b>	<b>A vs B P</b>	<b>Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39</b>	<b>Groupe D (Témoins) n = 39</b>	<b>C vs D p</b>	<b>C vs A p</b>
NCEP ATP III			0,39			0,002	0,05
oui	11 (27,5%)	7 (17,5%)		18 (46,2%)	5 (12,8%)		
non	29 (72,5%)	33 (82,5%)		21 (53,8%)	34 (87,2%)		

Les valeurs sont exprimées en effectif (%).

➤ **Annexe Tableau 9 :**

**Association entre la présence d'un syndrome métabolique défini selon le NCEP ATP III et l'existence d'une TVP, analyse univariée. Variable testée en imputation multiple.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP secondaires vs idiopathiques Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
NCEP ATP III	1,65	0,56-4,90	0,37	6,11	1,97-18,5	0,002	2,56	0,98-6,75	0,06

➤ **Annexe Tableau 10 :**

**Caractéristiques métaboliques radiologiques (mesure de la surface moyenne de graisse viscérale et stéatose) des patients selon l'existence ou non d'un facteur étiologique à la TVP. Variable testée en imputation multiple.**

	Groupe A (TVP secondaires) n=40	Groupe C (TVP idiopathiques) n = 39	C vs A p
Graisse totale, cm <sup>2</sup>	30,4 ± 16,4	38,1 ± 19,1	0,001
Graisse sous cutanée, cm <sup>2</sup>	17,7 ± 11,3	29,9 ± 15	0,001
Graisse viscérale, cm <sup>2</sup>	12,6 ± 7,4	18,2 ± 7,7	0,009
Stéatose			0,75
oui	17 (42,5%)	18 (46,2%)	
non	23 (57,5%)	21 (53,8%)	

Les valeurs sont exprimées moyenne ± écart-type.

➤ **Annexe Tableau 11 :**

**Association des différents variables à l'existence d'une TVP, analyse multivariée, NCEP forcé. Variables testées en imputation multiple.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
NCEP	0,74	0,14-3,97	0,72	3,67	1,06-12,5	0,04	3,54	1,21-10,4	0,02
Globules blancs	2,75	1,30-6,23	0,009	-	-	-	0,63	0,41-0,97	0,04
γGT	7,76	2,05-29,1	0,003	11,9	1,85-76,7	0,009	-	-	-
Non HDLc	0,37	0,18-0,74	0,005	-	-	-	-	-	-

➤ **Annexe Tableau 12 :**

**Association des différents variables à l'existence d'une TVP, analyse multivariée, NCEP exclus. Variables testées en imputation multiple.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
Tour de taille	-	-	-	3,10	1,47-6,55	0,003	4,01	1,88-8,58	0,001
Pression artérielle systolique	-	-	-	0,33	0,15-0,74	0,008	-	-	-
γGT	5,69	1,65-19,7	0,007	17,5	1,51-202,7	0,02	0,59	0,37-0,94	0,03
LDLc	0,44	0,22-0,84	0,02	0,46	0,23-0,93	0,03	-	-	-
HDLc	0,45	0,22-0,92	0,03	-	-	-	-	-	-
Glycémie	-	-	-	-	-	-	0,56	0,34-0,94	0,03

➤ **Annexe Tableau 13 :**

**Association de la graisse totale et du taux de prothrombine à l'existence d'une TVP idiopathique. Variables testées en imputation multiple.**

	TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p
Graisse totale	2,55	1,41-4,61	0,002
Taux de prothrombine	1,88	1,12-3,18	0,02

➤ **Annexe Tableau 14 :**

**Association entre les différents critères du syndrome métabolique et l'existence d'une TVP, analyse multivariée. Variables testées en imputation multiple.**

	TVP secondaires vs témoins Groupe A vs B			TVP idiopathiques vs témoins Groupe C vs D			TVP idiopathiques vs secondaires Groupe C vs A		
	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p	Odd ratio	IC 95%	p
HTA (≥ 130/85 mmHg ou traitements)	0,12	0,04-0,43	0,002	0,21	0,06-0,86	0,04	1,43	0,47-4,35	0,52
Glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L	2,44	0,65-9,11	0,18	0,35	0,06-2,16	0,26	0,22	0,06-0,85	0,03
Triglycérides ≥ 1,5 g/L	1,16	0,28-4,85	0,84	4,62	0,89-24,0	0,07	1,05	0,32-3,38	0,94
HDL < 0,4 g/L (homme), <0,5 g/L (femme) et/ou traitements	4,26	1,08-16,4	0,04	1,06	0,29-3,90	0,93	0,90	0,26-3,06	0,87
Tour de taille : homme ≥ 102 cm, femme ≥ 88 cm	4,26	0,89-20,3	0,07	17,3	3,90-76,7	0,001	6,68	1,86-24,3	0,004

## **D– BIBLIOGRAPHIE**

- 1 De Franchis R, On behalf of the Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; **53**: 762–8.
- 2 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 WJG* 2006; **12**: 2115–9.
- 3 Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010; **123**: 111–9.
- 4 Valla D-C, Condat B, Lebre C. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17 Suppl 3**: S224–7.
- 5 Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - Diagnosis and management. *J Hepatol* 2014; **60**: 421–41.
- 6 Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; **7**: 34.
- 7 Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatol Baltim Md* 2010; **51**: 210–8.
- 8 Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, *et al.* Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; **49**: 720–4.
- 9 Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1683–8.
- 10 Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 881–94.
- 11 DeLeve LD, Valla D-C, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; **49**: 1729–64.
- 12 Spaander VMCW, van Buuren HR, Janssen HLA. Review article: The management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis and concurrent portal hypertension in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26 Suppl 2**: 203–9.

- 13 Condat B, Pessione F, Hillaire S, *et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; **120**: 490–7.
- 14 Valla D-C, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; **32**: 865–71.
- 15 Camille CHRISTOL. Risque hémorragique de la ligature des varices œsophagiennes chez les patients traités par anticoagulants : une analyse à partir de 1235 procédures. 2011; published online Oct 7.
- 16 Condat B, Vilgrain V, Asselah T, *et al.* Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatol Baltim Md* 2003; **37**: 1302–8.
- 17 Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, *et al.* Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Baltim Md* 2006; **43**: 707–14.
- 18 Parvey HR, Raval B, Sandler CM. Portal vein thrombosis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; **162**: 77–81.
- 19 Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Kimura K. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound JCU* 1997; **25**: 227–33.
- 20 De Gaetano AM, Lafortune M, Patriquin H, De Franco A, Aubin B, Paradis K. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; **165**: 1151–5.
- 21 Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, *et al.* Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991; **157**: 293–6.
- 22 Bach AM, Hann LE, Brown KT, *et al.* Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996; **201**: 149–54.
- 23 Chou CK, Mak CW, Tzeng WS, Chang JM. CT of small bowel ischemia. *Abdom Imaging* 2004; **29**: 18–22.

- 24 Mathieu D, Vasile N, Grenier P. Portal thrombosis: dynamic CT features and course. *Radiology* 1985; **154**: 737–41.
- 25 Shah TU, Semelka RC, Voultzinos V, *et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2006; **12**: 1682–8.
- 26 Cakmak O, Elmas N, Tamsel S, *et al.* Role of contrast-enhanced 3D magnetic resonance portography in evaluating portal venous system compared with color Doppler ultrasonography. *Abdom Imaging* 2008; **33**: 65–71.
- 27 Lai L, Brugge WR. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 40–4.
- 28 Centre de référence des maladies rares du foie, Hôpital Beaujon. Guidelines for the management of patients with portal vein thrombosis. .
- 29 Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, *et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology Baltim Md* 2000; **31**: 587–91.
- 30 Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylphlebitis): diagnosis and management in the modern era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1995; **21**: 1114–20.
- 31 Chang Y-S, Min S-Y, Joo S-H, Lee S-H. Septic thrombophlebitis of the porto-mesenteric veins as a complication of acute appendicitis. *World J Gastroenterol WJG* 2008; **14**: 4580–2.
- 32 Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins: CT imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2000; **24**: 755–60.
- 33 Rebours V, Boudaoud L, Vullierme M-P, *et al.* Extrahepatic portal venous system thrombosis in recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis is caused by local inflammation and not thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1579–85.

- 34 Leung GG, Sivasankaran MV, Choi JJ, Divino CM. Risk factors of portal vein thrombosis in Crohn's disease patients. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2012; **16**: 1199–203.
- 35 Landman C, Nahon S, Cosnes J, *et al.* Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 582–9.
- 36 Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg* 2002; **184**: 631–5; discussion 635–6.
- 37 Yoshiya S, Shirabe K, Nakagawara H, *et al.* Portal Vein Thrombosis After Hepatectomy. *World J Surg* 2014; published online Jan 10. DOI:10.1007/s00268-013-2440-8.
- 38 Fujita F, Lyass S, Otsuka K, *et al.* Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg* 2003; **69**: 951–6.
- 39 Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatol Baltim Md* 2008; **47**: 1384–93.
- 40 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, *et al.* A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1779–90.
- 41 Janssen HLA, Leebeek FWG. JAK2 mutation: The best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis? *Hepatol Baltim Md* 2006; **44**: 1391–3.
- 42 Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, *et al.* Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2391–405.
- 43 Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, *et al.* Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatol Baltim Md* 2006; **44**: 1528–34.
- 44 Kiladjian J-J, Cervantes F, Leebeek FWG, *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**: 4922–9.

- 45 Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2379–90.
- 46 Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of Budd chiari syndrome and portal venous thrombosis--a concise review. *Thromb Res* 2011; **127**: 505–12.
- 47 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH* 2006; **4**: 295–306.
- 48 Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol* 1999; **101**: 149–52.
- 49 Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; **334**: 759–62.
- 50 Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, *et al.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatol Baltim Md* 2005; **41**: 603–8.
- 51 Vayá A, Plumé G, Bonet E, Carrasco P, Morales-Suárez-Varela MM. Hyperhomocysteinemia and the methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation in splanchnic vein thrombosis. *Eur J Haematol* 2011; **86**: 167–72.
- 52 Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, *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**: 2364–8.
- 53 Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, *et al.* Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999; **116**: 144–8.
- 54 Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997; **40**: 798–800.
- 55 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; **88**: 3698–703.

- 56 Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000; **46**: 534–9.
- 57 Turnes J, García-Pagán JC, González M, *et al.* Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2008; **6**: 1412–7.
- 58 Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011; **35**: 2510–20.
- 59 Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatol Baltim Md* 2000; **32**: 466–70.
- 60 Henao EA, Bohannon WT, Silva MB Jr. Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Surg* 2003; **38**: 1411–5.
- 61 Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2005; **16**: 651–61.
- 62 Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, *et al.* Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology* 2003; **50**: 2098–100.
- 63 Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; **30**: 1070–4.
- 64 Orr DW, Harrison PM, Devlin J, *et al.* Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2007; **5**: 80–6.

- 65 Spaander MCW, Darwish Murad S, van Buuren HR, Hansen BE, Kuipers EJ, Janssen HLA. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2008; **67**: 821–7.
- 66 Senzolo M, Patch D, Cholongitas E, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without underlying cirrhosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; **30**: 545; author reply 546.
- 67 Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 767–75.
- 68 Senzolo M, Patch D, Miotto D, Ferronato C, Cholongitas E, Burroughs AK. Interventional treatment should be incorporated in the algorithm for the management of patients with portal vein thrombosis. *Hepatol Baltim Md* 2008; **48**: 1352–3.
- 69 Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2011; **43**: 78–84.
- 70 Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967; **166**: 437–55.
- 71 Bhatia V, Jain AK, Sarin SK. Choledocholithiasis associated with portal biliopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction: management with endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995; **42**: 178–81.
- 72 Thervet L, Faulques B, Pissas A, *et al.* Endoscopic management of obstructive jaundice due to portal cavernoma. *Endoscopy* 1993; **25**: 423–5.
- 73 Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; **444**: 881–7.
- 74 Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; **375**: 181–3.

- 75 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1998; **15**: 539–53.
- 76 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 1999; **16**: 442–3.
- 77 Balkau B, Charles M-A, Drivsholm T, *et al.* Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 364–76.
- 78 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc* 2001; **285**: 2486–97.
- 79 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; **366**: 1059–62.
- 80 Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**: 1640–5.
- 81 Lemieux I, Pascot A, Couillard C, *et al.* Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; **102**: 179–84.
- 82 Blackburn P, Lemieux I, Alméras N, *et al.* The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. *Metabolism* 2009; **58**: 1123–30.

- 83 Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; **149**: 33–45.
- 84 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA J Am Med Assoc* 2002; **287**: 356–9.
- 85 Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, *et al.* The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 526–32.
- 86 Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets J-B, *et al.* Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006; **186**: 345–53.
- 87 Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwège E, *et al.* Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol* 2006; **35**: 190–6.
- 88 International Obesity Task Force: London, UK. EASO (European Association for the Study of Obesity) (2002). Obesity in Europe: The Case for Action. .
- 89 Charles M-A, Eschwège E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obes Silver Spring Md* 2008; **16**: 2182–6.
- 90 INSERM/Kantar health/Roche. ObEpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. .
- 91 Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; **24**: 588–97.
- 92 Cusi K, Maezono K, Osman A, *et al.* Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; **105**: 311–20.
- 93 Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2012; **13 Suppl 2**: 30–9.

- 94 Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; **106**: 453–8.
- 95 Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J* 2005; **149**: 20–32.
- 96 Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; **14**: 116S – 125S.
- 97 Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; **106**: 2533–6.
- 98 Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; **109**: 2818–25.
- 99 Festa A, D’Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; **102**: 42–7.
- 100 Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; **152**: 897–907.
- 101 Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, *et al.* Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2003; **289**: 1799–804.
- 102 Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2169–80.
- 103 Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meijers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005; **5**: 155–9.
- 104 López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009; **123 Suppl 4**: S30–4.

- 105 Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2002; **3**: 85–101.
- 106 Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol* 1974; **27**: 517–28.
- 107 Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb Res* 2008; **122**: 727–35.
- 108 Landin K, Stigendal L, Eriksson E, *et al.* Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; **39**: 1044–8.
- 109 Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; **46**: 860–7.
- 110 Anand SS, Yi Q, Gerstein H, *et al.* Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003; **108**: 420–5.
- 111 Meltzer ME, Lisman T, de Groot PG, *et al.* Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood* 2010; **116**: 113–21.
- 112 Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA J Am Med Assoc* 1997; **277**: 642–5.
- 113 Ay C, Tengler T, Vormittag R, *et al.* Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007; **92**: 374–80.
- 114 Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; **117**: 93–102.
- 115 Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010; **121**: 1896–903.
- 116 Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1851–61.

- 117 Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; **118**: 978–80.
- 118 Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 493–8.
- 119 Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, *et al.* Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; **30**: 121–7.
- 120 Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation* 2009; **120**: 1850–7.
- 121 Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, *et al.* Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost JTH* 2009; **7**: 746–51.
- 122 Ayala R, Grande S, Bustelos R, *et al.* Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol* 2012; **12**: 114.
- 123 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412–9.
- 124 Sottier D, Petit J-M, Guiu S, *et al.* Quantification of the visceral and subcutaneous fat by computed tomography: interobserver correlation of a single slice technique. *Diagn Interv Imaging* 2013; **94**: 879–84.
- 125 Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, *et al.* Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999; **211**: 283–6.
- 126 Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, *et al.* Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002; **113**: 636–42.

- 127 Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Ohira T, Rasmussen-Torvik L, Tsai MY. Factor VII coagulant activity, factor VII -670A/C and -402G/A polymorphisms, and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH* 2007; **5**: 1674–8.
- 128 Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; **313**: 1557–63.
- 129 Hamsten A, de Faire U, Walldius G, *et al.* Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; **2**: 3–9.
- 130 Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, *et al.* Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; **97**: 907–13.
- 131 Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part one): basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; **11**: 183–93.
- 132 Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2005; **22**: 1354–8.
- 133 Bastard JP, Piéroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie* 1999; **53**: 455–61.
- 134 Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, *et al.* Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; **61**: 148–54.
- 135 Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, *et al.* Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011; **31**: 176–83.
- 136 Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1341–50.

- 137 Di Minno MND, Tufano A, Rusolillo A, Di Minno G, Tarantino G. High prevalence of nonalcoholic fatty liver in patients with idiopathic venous thromboembolism. *World J Gastroenterol WJG* 2010; **16**: 6119–22.
- 138 Verrijken A, Francque S, Mertens I, *et al.* Prothrombotic factors in histologically proven NAFLD and NASH. *Hepatol Baltim Md* 2013; published online May 23. DOI:10.1002/hep.26510.

## **L'OBESITE ABDOMINALE EST ASSOCIEE AU RISQUE DE THROMBOSE DE LA VEINE PORTE.**

Toulouse, le 24 octobre 2014

---

**Introduction :** A l'heure actuelle, près de 30% des cas de thromboses de la veine porte (TVP) sont idiopathiques malgré une enquête étiologique complète. Il a déjà été décrit une association entre la maladie thromboembolique veineuse et le syndrome métabolique, et plus particulièrement avec l'obésité. L'objectif de ce travail était de mesurer les éléments du syndrome métabolique chez des patients atteints d'une TVP et de comparer la prévalence de ces paramètres entre trois groupes : TVP secondaire à un facteur causal identifié, TVP classée idiopathique et une population témoin issue de la population générale.

**Patients et méthodes :** Entre Juillet 2003 et Janvier 2014, tous les patients hospitalisés ou adressés en consultation dans notre centre avec une TVP aiguë ou chronique, sans cirrhose ni cancer au moment du diagnostic, ont été inclus. Les caractéristiques des patients et les causes de TVP ont été recueillies à l'inclusion. La population témoin a été formée en sélectionnant des individus dans une base de données du Laboratoire d'épidémiologie et de santé communautaire du CHU de Toulouse et appariée aux malades sur l'âge et le sexe.

**Résultats :** Soixante dix neuf patients avec TVP ont été inclus : 40 dans le groupe avec cause identifiée et 39 dans le groupe idiopathique. L'âge des groupes de patients et de témoins étaient en moyenne similaires (51 ans) comme la proportion de femmes (32%). La prévalence du syndrome métabolique, selon la définition NCEP-ATP III, était de 25.6% dans le groupe TVP avec cause et de 47,4% dans le groupe idiopathique ( $p < 0.05$ ) qui différait lui-même ( $p < 0.001$ ) de son groupe témoin (12.8%). Le tour de taille et l'indice de masse corporelle étaient plus élevés dans le groupe TVP idiopathique par rapport à ceux du groupe TVP avec cause (104,5 vs 93,2 cm,  $p < 0.001$  et 29.4 vs 25.0 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) et au groupe témoin (104,5 vs 89,8 cm,  $p < 0.001$  et 29.4 vs 26.0 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.004$ ). Le surpoids était observé chez 79,5 % des patients dans le groupe TVP idiopathique contre 43,6 % dans le groupe TVP avec cause ( $p < 0,002$ ) et chez 59% des témoins ( $p < 0.02$ ). La surface moyenne de graisse viscérale tomodynamométrique était supérieure dans le groupe TVP idiopathique comparée à celle du groupe TVP avec cause (18,2 cm<sup>2</sup> vs 12,6 cm<sup>2</sup>,  $p < 0,003$ ). Considérant l'ensemble des composants du syndrome métabolique, le tour de taille était celui qui était le plus discriminant entre TVP idiopathiques et TVP avec cause [OR : 3,77 (1,77-8,03)] et par rapport à des témoins [OR : 4,72 (1,94-11,5)].

**Conclusion :** L'obésité abdominale est un facteur associé au risque de thrombose de la veine porte et pourrait représenter la première cause de thrombose digestive.

---

**TITLE: Central obesity is associated with portal vein thrombosis.**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique**

---

**MOTS-CLES : Thrombose de la veine porte, obésité abdominale, syndrome métabolique**

---

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

**Directeur de thèse : Professeur Christophe BUREAU**