

## **Coagulopathie**

### **Cause et conséquence des maladies chroniques du foie**

Dominique-Charles Valla

INSERM U773, CRB3 et Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon - Clichy

Les maladies chroniques du foie peuvent être à l'origine des troubles de la coagulation. D'autre part, des anomalies primitives de la coagulation peuvent être directement ou indirectement la cause d'une maladie chronique du foie. Le but de cet exposé est de discuter les mécanismes et les conséquences cliniques de ces deux aspects.

L'hémostase a pour finalité d'obstruer une plaie vasculaire, par la formation d'un thrombus. En dehors d'un vaisseau, le phénomène homologue est la formation d'un caillot. La formation inappropriée d'un thrombus détermine une ischémie et une inflammation des tissus ou organes du territoire vasculaire thrombosé. Les conséquences de cette ischémie les conséquences sont souvent irréversibles. Des mécanismes prothrombotiques et antithrombotiques assurent normalement le déclenchement appropriée de la formation du thrombus, et sa limitation dans le temps et dans l'espace. L'équilibre pothrombotique-antithrombotique peut être perturbé dans un sens favorisant le saignement (hémophilie) ou au contraire la thrombose (thrombophilie ou état prothrombotique).

## **I – COAGULOPATHIE, CONSEQUENCE DES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE**

### **A – Anomalies de l'hémostase dues aux maladies du foie : Un équilibre, parfois précaire, mal reflété par les tests habituels.**

#### **1 – Hémostase primaire : Préservée malgré tout**

La thrombopénie est habituelle. Plusieurs mécanismes l'expliquent. Ils sont regroupés dans l'entité d'hypersplénisme. Les rôles propres de l'augmentation de taille de la rate, de la stase sanguine et de l'augmentation de la pression intrapléniques dues l'hypertension portale, de la production médullaire de mégacaryocytes, et l'atteinte hépatique causale ne sont pas très clairs. On observe une séquestration intrasplénique des plaquettes, et une diminution de leur durée de vie par destruction excessive. Celle-ci est due, au moins en partie, à une fixation accrue d'anticorps antiplaquettes. La thrombopoïétine sérique – le facteur de croissance pour la lignée plaquettaire – est normale ou diminuée ; elle est normalement produite par le foie.

Cependant, les cofacteurs de recrutement et d'adhésion des plaquettes, le facteur VIII et le facteur von Willebrand – tous deux de synthèse en grande partie endothéliale – sont augmentés. La fonction plaquettaire est altérée dans les tests statiques in vitro, mais non dans les tests se rapprochant des conditions régnant in vivo.(1)

Au total, il n'y a pas d'anomalie évidente de l'hémostase primaire chez les patients atteints de cirrhose, quelle qu'en soit la sévérité, excepté à des niveaux de thrombopénie très profonde (moins de  $50\,000 \times 10^9/L$ ) (2).

## **2 – Coagulation : Une génération de thrombine normale en l'absence de thrombopénie sévère**

Les anomalies des facteurs de coagulation sont également bien connues. Les facteurs II, V, VII, IX, X et XI sont synthétisés par le foie et diminuent dans le plasma en cas d'insuffisance hépatique. En revanche, le facteur VIII est augmenté. La concentration du fibrinogène est longtemps conservée. Une dysfibrinogénémie est possible, par hypersialylation, dont les conséquences fonctionnelles ne sont pas claires.

Toutefois ces anomalies sont contrebalancées par une diminution parallèle des inhibiteurs de la coagulation de synthèse également hépatique (antithrombine, protéine C, protéine S, protéine Z, cofacteur II de l'héparine, et  $\alpha 2$  macroglobuline).

Au total, la génération de thrombine dans le plasma de patients atteints de cirrhose est identique à celle de témoins sains lorsque des conditions proches de la situation in vivo sont assurées (addition de thrombomoduline, le cofacteur endothélial de la protéine C). Une réserve toutefois : le plasma des patients atteints de cirrhose génère autant de thrombine que celui des témoins pour un taux de plaquettes supérieur à  $150\,000 \times 10^9/L$ ; en revanche, la génération de thrombine tend à décroître en dessous de ce taux(2, 3).

## **3 – Fibrinolyse : Facilement excessive en cas de sepsis**

Le plasminogène – de synthèse hépatique – est diminué au cours de la cirrhose. En revanche, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) – de synthèse extrahépatique mais d'élimination hépatique – est augmenté. Parallèlement, les inhibiteurs de la fibrinolyse produits par le foie sont diminués :  $\alpha$ -2PI ( $\alpha$ -2 plasmin inhibitor), TAFI (thrombin activatable plasmin inhibitor). Le PAI (plasminogen activator inhibitor) est normal ou discrètement augmenté.

Au total l'activité plasmatique de la plasmine est augmentée. Il n'est pas clair que cela se traduise par une hyperfibrinolyse chez un patient stable, en dehors d'une complication aiguë.

Toutefois, une hyperfibrinolyse est fréquente en cas d'infection, probablement par augmentation du tPA. Elle peut aussi être déclenchée par une réinfusion du liquide d'ascite (dont l'activité fibrinolytique est très élevée). Elle se traduit par une diminution marquée du fibrinogène et une diminution du temps de lyse des euglobulines. Elle peut aussi se mesurer par l'étude du temps de lyse du caillot ou par thromboélastographie. Elle se traduit parfois par un syndrome hémorragique(2, 4).

#### **4 – Coagulation intravasculaire disséminée : Finalement rare**

Les anomalies des acteurs de l'hémostase rencontrées chez le patient atteint de cirrhose simulent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : diminution des facteurs de coagulation, du fibrinogène et des plaquettes, signes d'hyperfibrinolyse et augmentation des D-dimères. Toutefois, toutes ces anomalies peuvent être expliquées par d'autres mécanismes. Outre ceux qui ont été évoqués plus haut, l'augmentation des D-dimères peut s'expliquer par une diminution de leur clairance hépatique. Histologiquement, les microthrombi ou les schizocytes caractéristiques d'une CIVD sont très rares. De plus le facteur VIII est augmenté, à l'inverse de ce qui est observé au cours d'une CIVD.

Des tests plus sensibles et plus spécifiques d'activation de la coagulation – ou de la fibrinolyse qui accompagne cette activation – ont été effectués chez des patients stables, en dehors d'une complication aiguë (fragments de prothrombin 1.2, fibrinopeptide A, fibrine soluble, complexes thrombine-antithrombine ou plasmine antiplasmine). Ils n'ont montré un état dit d'*activation intravasculaire de la coagulation et de la fibrinolyse* (AICF) que chez moins de 30% des patients atteints de cirrhose. Toutefois, il est possible que cet état d'équilibre précaire puisse être brutalement perturbé dans un sens très délétère à l'occasion d'un stress : sepsis, choc hémorragique ou intervention chirurgicale.(2, 4)

#### **5 – Hémorragies de la cirrhose : Associées, mais rarement dues, aux anomalies de l'hémostase**

Le syndrome hémorragique qui est observé chez les malades atteints de cirrhose n'a rien à voir dans son intensité ni dans son expression, avec celui dont souffrent les sujets hémophiles, ou ayant une thrombopénie toxique, auto-immune, ou par insuffisance médullaire. Les hémorragies (spontanées ou provoquées par une intervention chirurgicale) sont dues à l'hypertension portale et à la fragilité des vaisseaux. Le risque d'hémorragie est lié au degré d'insuffisance hépatique. Toutefois, il n'y a pas une relation directe claire entre ce risque et la sévérité de la diminution des plaquettes ou des facteurs de coagulation. Cette notion a été

difficile à préciser parce que la thrombopénie et la diminution des facteurs de coagulation est, par ailleurs, un bon reflet de la sévérité de l'hypertension portale. Les ecchymoses, fréquentes chez les patients avec une maladie très avancées, se voient presque exclusivement en cas d'atrophie cutanée majeure. Les hématomes intracrâniens ont toujours une origine traumatique. Cependant, il est probable que la thrombopénie majeure ( $< 50\,000 \times 10^9/L$ ), fréquente au stade très avancé des hépatopathies, participe à la survenue de ces saignements.

### **6 – Correction du déficit en facteurs de coagulation par apport de facteur VII activé recombinant**

Deux essais thérapeutiques contrôlés ont évalué le bénéfice potentiel de l'apport de facteur VII activé recombinant au cours des hémorragies digestives de la cirrhose (5, 6). Ces essais ont été conduits l'un chez des patients de toute sévérité de la cirrhose, l'autre dans un groupe avec atteinte sévère. Tous deux ont été négatifs. Il n'y a donc pas de place pour l'instant pour ce type d'approche chez les malades atteints de cirrhose.

### **B – INR : Un témoin perfectible de la sévérité des maladies du foie**

Les tests habituels de dépistage des anomalies de la coagulation en population générale – par exemple avant une intervention chirurgicale – comprennent le taux de Quick (ou l'INR), le TCA, la numération des plaquettes, et parfois un test de fonction plaquettaire comme le PFA. Les deux premiers permettent de mettre en évidence un déficit en facteurs de coagulation. L'utilisation du taux de Quick chez les patients atteints de cirrhose répond à l'objectif très différent d'évaluer la sévérité de la maladie. A tort, ces deux approches (dépistage d'un risque hémorragique en population générale, et pronostic d'une maladie du foie) ont été généralement confondues.

La relation forte entre le taux de Quick (ou l'INR) et le pronostic a été amplement démontré pour la plupart des maladies chroniques du foie, quelles que soient les circonstances (situation stable ou complication). De ce fait, le taux de Quick (ou l'INR) a été incorporé dans un grand nombre de scores pronostiques comme le score de Child-Pugh et le MELD. L'application de ces scores est restée satisfaisante tant qu'ils n'étaient utilisés que pour des études de groupes de patients. Les difficultés ont surgies quand il s'est agi de les utiliser à l'échelon individuel, par exemple pour suivre un traitement anticoagulant, ou pour définir une indication de greffe de foie. Ces difficultés ont été rendues encore plus aiguës quand il s'est agi de classer les malades par ordre de priorité pour la greffe dans une communauté, comme c'est maintenant le

cas dans la plupart des pays. La nécessité de tests homogènes et reproductibles s'est alors imposée.

L'introduction de l'INR a répondu à la nécessité de standardiser la détermination du taux de Quick pour la surveillance des traitements anticoagulants oraux. Le test repose sur le déclenchement de la coagulation par addition de thromboplastine, dont il existe différentes sortes, de différentes sources, donnant des résultats différents. Une standardisation a donc été introduite ; elle repose sur un étalonnage par construction d'une courbe dose/réponse construite à partir de pools de plasma de référence de sujets traités par antagoniste de la vitamine K. Un index (ISI) caractérisant la thromboplastine utilisée en est dérivé. Il permet de pondérer les résultats observés en fonction de cette thromboplastine : le résultat de cette pondération est l'INR. Toutefois, les mécanismes qui allongent le temps de Quick (et augmentent l'INR ou diminuent le taux de Quick) en cas de traitement anticoagulant différent de ceux qui conduisent au même effet en cas d'hépatopathie. De ce fait la relation entre le taux de Quick et l'INR est différente chez les patients traités par anti-vitamine K et chez les patients atteints de cirrhose. Ces différences sont encore influencées par la thromboplastine. De sorte que, pour être fiable, la détermination de l'INR chez les malades atteints de cirrhose doit être basée sur un ISI spécifique ( $ISI_{FOIE}$ ), différent de celui utilisé pour les antagonistes de la vitamine K ( $ISI_{AVK}$ ), et construit à partir d'une courbe dose réponse établie sur des plasmas de sujets atteints de cirrhose. Il a été montré récemment que, faute de cela, des variations du simple au double de l'INR pouvaient être observé sur un même prélèvement de patient atteint de cirrhose, testé par deux thromboplastines différentes, en utilisant les  $ISI_{AVK}$  respectifs. L'idée actuelle est donc de disposer de deux ISI différents pour une même thromboplastine : l'un pour évaluer le déficit en facteurs des maladies du foie ( $ISI_{FOIE}$  et  $INR_{FOIE}$ ), l'autre pour surveiller les anticoagulants oraux ( $ISI_{AVK}$  et  $INR_{AVK}$ ). En attendant, il semble que le taux de Quick, tel qu'il est habituellement rendu par les laboratoires français, soit la moins mauvaise solution. Le problème est que le score MELD repose sur l' $INR_{AVK}$ , et ne peut être calculé à partir du taux Quick. De plus, la valeur pronostique du score MELD a été validée par de nombreuses études utilisant l' $INR_{AVK}$ . Il devrait donc être entièrement reconstruit.(7-9)

## **II – COAGULOPATHIE, CAUSE DE MALADIES DU FOIE**

### **A – Atteintes hépatiques secondaires aux hémophilies : les hépatites virales**

Les hémophilies, héréditaires ou acquises, ne sont pratiquement jamais la source d'un saignement spontané d'origine hépatique ou biliaire. En revanche, dans le passé, par leurs complications hémorragiques extrahépatiques, elles ont conduit à des transfusions, souvent massives ou répétées, et ont donc été à l'origine de nombreuses contaminations par les virus des hépatites virales. C'est pourquoi une recherche d'hémophilie (majeure ou mineure) doit être effectuée chez tout patient contaminé par transfusion pour hémorragies, particulièrement lorsque celles-ci sont survenues à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale mineurs, ou lorsqu'elles étaient de grande abondance. La mise en évidence d'une hémophilie prend une importance particulière dans la discussion d'une biopsie hépatique.

### **B – Atteintes hépatiques secondaires aux états prothrombotiques : Les maladies vasculaires du foie.**

Un état prothrombotique est caractérisé à la fois par une anomalie biologique identifiée favorisant la formation d'un thrombus ; et par la démonstration épidémiologique d'un excès de thrombose quand cette anomalie biologique est présente. Les états prothrombotiques peuvent être héréditaires ou acquis. Ils sont de prévalence variée dans la population générale, et de potentiel prothrombotique divers. Les principaux d'entre eux sont présentés dans le Tableau 1.

---

**Tableau 1. Principaux états prothrombotiques et facteurs de risque de thrombose**

---

|                               |   |                          |
|-------------------------------|---|--------------------------|
| <b>Anomalies héréditaires</b> | Gain de fonction                              | Facteur V Leiden         |
|                               |   | Prothrombine G20210A     |
|                               | Perte de fonction                             | Déficit en Protéine C    |
|                               |   | Déficit en Protéine S    |
|                               |   | Déficit en antithrombine |
| <b>Anomalies acquises</b>     | Syndromes myéloprolifératifs primitifs        |                          |
|                               | Hémoglobinurie paroxystique nocturne          |                          |
|                               | Syndrome des antiphospholipides               |                          |
|                               | Maladie de Behcet                             |                          |
|                               | Maladie inflammatoire chronique de l'intestin |                          |
|                               | Etat inflammatoire                            |                          |
|                               | Etat cancéreux                                |                          |
|                               | Hyperhomocystéinémie                          |                          |
|                               | Prise de contraceptifs oraux                  |                          |
|                               | Grossesse                                     |                          |

---

## **1 – Syndrome de Budd-Chiari et thrombose porte.**

Les états prothrombotiques peuvent déterminer des atteintes hépatiques vasculaires primitives du foie tout comme d'autres organes. Les deux affections où les états prothrombotiques ont été particulièrement évalués sont le syndrome de Budd-Chiari primitif (SBC) (thrombose des veines hépatiques et/ou de la veine cave inférieure suprahépatique), et la thrombose de la veine porte extrahépatique (au stade aigu, ou au stade chronique de cavernome). Les prévalences moyennes et les odds ratios en sont présentés dans le Tableau 2.

On y voit que les syndromes myéloprolifératifs en représentent le principal facteur étiologique. Un point majeur à retenir est que l'hypersplénisme et l'hémodilution masquent les manifestations classiques du syndrome myéloprolifératif chez les patients atteints de SBC ou de thrombose de la veine porte. La recherche d'une mutation de JAK2 sur l'ADN des granulocytes périphériques est la première étape diagnostique. Quand elle est négative, une biopsie médullaire pour rechercher des amas de mégacaryocytes dystrophiques est la deuxième étape. En raison de la prévalence très élevée, cette recherche doit être effectuée dans tous les cas.



**Tableau 2. Prévalence moyenne et odds ratio des états prothrombotiques au cours de la thrombose portale extrahépatique (TVP) et du syndrome de Budd-Chiari (SBC)**

|  | TVP |     | SBC |     |
|--|-----|-----|-----|-----|
|  | %   | OR  | %   | OR  |
| <b>Anomalies héréditaires</b>                            |     |     |     |     |
| Déficit en antithrombin                                  | 2   | 1   | 5   | 4   |
| Déficit en Protéine C                                    | 20  | 5   | 20  | 7   |
| Déficit en Protéine S                                    | 20  | 3   | 7   | 4   |
| Facteur V Leiden (hétérozygote)                          | 5   | 1.5 | 25  | 13  |
| Prothrombine G20210A (hétérozygote)                      | 17  | 7   | 7   | 2   |
| <b>Anomalies acquises</b>                                |     |     |     |     |
| S. Myéloprolifératif V617 JAK2 positif                   | 35  | NA  | 50  | NA  |
| S. des Antiphospholipides                                | 10  | NA  | 10  | NA  |
| Maladie de Behçet  | 0   | -   | 5   | NA  |
| Hémoglobinurie paroxystique nocturne                     | 0   | -   | 2   | NA  |
| Autre affection générale                                 | 10  | NA  | 5   | NA  |
| <b>Facteurs environnementaux</b>                         |     |     |     |     |
| Contraception orale (femmes jeunes)                      | 30  |     | 50  | 2.4 |
| <b>Facteurs multiples (incluant les facteurs locaux)</b> |     |     |     |     |
| Aucun facteur  | 25  | NA  | 5   | NA  |

La prévalence des déficits primitifs en protéine C, en protéine S ou en antithrombine est très difficile à estimer pour les raisons suivantes : (a) ces inhibiteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie ; (b) le diagnostic de déficit repose sur la détermination du taux plasmatique (le trop grand nombre de mutations possible ne permet pas un diagnostic moléculaire) ; (c) l'atteinte hépatique due au syndrome de Budd-Chiari mais aussi au cavernome de la veine porte entraîne une baisse non spécifique des taux plasmatiques ; et (d) l'enquête familiale est le plus souvent incomplète. Dans la plupart des cas, le diagnostic restera donc incertain.

De même, la prévalence du syndrome des antiphospholipides est difficile à évaluer parce que des anticorps anticardiolipines sont présents à titre faible dans nombre de cas comme au cours de toute hépatopathie. En utilisant des critères stricts, la prévalence du syndrome des antiphospholipides a été estimée à environ 15%. L'homocystéinémie étant augmentée au cours des hépatopathies, il est également difficile de préciser son rôle étiologique.

De multiples affections systémiques ont été incriminées (sarcoïdose, MICI, syndrome hyperéosinophile, etc.). Elles ne rendent compte que d'une minorité de cas.

Une combinaison d'états prothrombotiques est observée dans plus de 25% des cas de SBC et 15% des cas de thrombose portale extrahépatique, ce qui est beaucoup plus qu'attendu dans la population générale (11). Cette donnée s'accorde avec la théorie multifactorielle des thromboses veineuses. En revanche, une cause locale (non tumorale) est très rarement identifiée dans le SBC, à la différence de ce qui est observé pour la thrombose portale (plus de 25% des cas) (12, 13).

## **2 – Veinopathie portale oblitérante**

Cette lésion pourrait correspondre à une thrombose des petites veines porte intra-hépatiques. Elle peut être associée à une hyperplasie nodulaire régénérative, une dilatation sinusoidale, ou une fibrose portale ou sinusoidale. Elle se traduit généralement par une hypertension portale. Les états prothrombotiques observés au cours de la thrombose de la veine porte extrahépatique y sont également retrouvés quoiqu'à une fréquence moindre(13, 14).

## **C – COAGULOPATHIE, CAUSE D'AGGRAVATION DES MALADIES PARENCHYMATEUSES DU FOIE**

### **1 – Thrombose porte extrahépatique au cours de la cirrhose**

Certains états prothrombotiques (en particulier la mutation du gène de la prothrombine) semblent favoriser le développement d'une thrombose de la veine porte extrahépatique chez les malades atteints de cirrhose. Il est probable que la stagnation du flux portal induite par le bloc intrahépatique, ainsi que les modifications de la paroi veineuse secondaires à l'hypertension portale jouent également un rôle favorisant majeur car la survenue d'une thrombose porte extrahépatique est d'autant plus fréquente que la cirrhose est plus grave. Bien que l'on trouve habituellement une diminution des inhibiteurs de la coagulation chez les patients atteints de cirrhose compliquée de thrombose de la veine porte extrahépatique, le rôle pathogène de ces anomalies est loin d'être établi car ces déficits sont aussi fréquents en l'absence de thrombose porte(13).

## **2 – Etats prothrombotiques : facteurs favorisant la fibrogénèse au cours des hépatopathies chroniques.**

Cette idée est étayée par de nombreuses études chez l'animal montrant, dans différents modèles, que la thrombine active les cellules étoilées par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique (PAR1). Dans ces modèles, la fibrogénèse est réduite par l'inhibition de la génération de thrombine par les anticoagulants, par l'inhibition directe de la thrombine, ou par l'inhibition de PAR1. Il se pourrait donc que des états prothrombotiques, en augmentant la génération de thrombine, augmentent la fibrogénèse au cours des hépatopathies chroniques. Ce point n'a pas encore été clairement montré pour les stades de fibrose peu avancée. En revanche, deux études rétrospectives ont effectivement montré une accélération de la progression vers la cirrhose chez des sujets atteints d'hépatite chronique C et porteurs du facteur V Leiden. Si ce point est confirmé, il ouvrirait la voie à des essais thérapeutiques de l'anticoagulation chez des malades sélectionnés.(13)

### **CONCLUSIONS**

1. Au cours de la cirrhose, l'équilibre de l'hémostase est mieux préservé qu'on ne pourrait l'imaginer au vu des tests de coagulation habituels. Une thrombopénie  $< 50\ 000 \times 10^9/L$  est probablement le meilleur marqueur du risque hémorragique. Les malades atteints de cirrhose sont prompts à développer une hyperfibrinolyse en cas d'agression, particulièrement par un sepsis. L'apport de facteurs de coagulation n'apporte pas de bénéfice.

2. Les états prothrombotiques sont fréquents au cours des thromboses des veines splanchniques. Leur diagnostic est délicat dans ce contexte. La mutation JAK2 constitue un progrès décisif pour identifier le plus fréquent des facteurs étiologiques : les syndromes myéloprolifératifs primitifs.

3. La mutation du gène de la prothrombine paraît favoriser le développement de la thrombose de la veine porte extrahépatique chez les patients atteints de cirrhose. Le facteur V Leiden paraît accélérer l'évolution vers la cirrhose au cours de l'hépatite C. Si ces données sont confirmées, des essais thérapeutiques des anticoagulants pourraient être envisagés chez des patients sélectionnés.

## **Bibliographie :**

1. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61.
2. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046.
3. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, Salerno F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-445.
4. Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2801-2803.
5. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abraldes J, Fabricius S, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1123-1130.
6. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, D'Amico G, et al. Recombinant factor VIIa for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology* 2007;46:S295.
7. Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouilleres O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528-534.
8. Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996;24:1392-1394.
9. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520-527.
10. Valla D. Hepatic venous outflow tract obstruction etipathogenesis: Asia versus the West. *Journal Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S204-S211.
11. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.
12. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, Dell'Era A, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006;44:1528-1534.
13. Valla D. Thrombosis and anticoagulation in liver diseases. *Hepatology* 2008;(in press).
14. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D, Valla D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-280.