



## ORIGINAL ARTICLE

## Hemostasis disorders predisposing to portal vein thrombosis

Mohammed Nazim BENNAOUM<sup>1,2</sup>, Abdelmadjid MEGUEDAD<sup>1,3</sup>, Affaf ADDA<sup>1,2</sup>, Chafika MANOUNI<sup>1,3</sup>, Mohamed CHEKKAL<sup>1,2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Portal vein thrombosis is characterized by the formation of a thrombus within the portal vein. Development of portal vein thrombosis can be secondary to genetic abnormalities, circumstantial factors, iatrogenic or related to other pathologies. **Material and methods:** In this case study, 67 patients with portal vein thrombosis and 105 healthy individuals as controls were enrolled. We studied the relationship between hemostasis disorders and development of portal vein thrombosis. **Results:** The mean age of the patients was 44 years with a sex ratio of 0.59. Antithrombin deficiency was found in 37% of patients and 8% of controls. Protein C deficiency was observed in 40% of patients and was absent in controls. Protein S deficiency was present in 27% of patients and 3% of controls. Consequently, a significant statistical relation was found between development of portal vein thrombosis and deficit of physiological coagulation inhibitors. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies were found in 2% and 3% of patients respectively, however, the relation with portal vein thrombosis was not statistically established. Combined deficit of more than one physiological coagulation inhibitor was found in 48% of patients. **Conclusion:** Deficiency of physiological coagulation inhibitors was a major cause of portal vein thrombosis. However, the constitutional or acquired origin of these defects has not been determined.

**Keywords:** Portal vein thrombosis, Physiological coagulation inhibitors, Hemostasis.

1- Faculté de médecine, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella. 2- Service d'hémobiologie et banque de sang, EHU Oran. 3- Service d'hépatogastro-entérologie, EHU Oran – Algérie.

**Received:** 01 Feb 2026

**Accepted:** 18 Mar 2026

**Correspondance to:** Mohammed Nazim BENNAOUM  
E-mail : benazim@ymail.com

### 1. INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) demeure une cause de morbidité et de mortalité importante avec une incidence estimée à environ 1 pour 1000 personnes par an. La MTEV survient lors d'une obstruction d'une veine suite à un déséquilibre hémostatique, conduisant à la formation d'un thrombus. Plusieurs localisations sont possibles tels que la TVP [1, 2].

La TVP est une pathologie vasculaire rare mais cliniquement significative. Elle représente environ 1% des cas de thrombose veineuse dans le monde avec une incidence de 2 à 4 cas pour 100000 habitants [3]. La TVP récente se caractérise par une obstruction cruriale, totale ou partielle, de la veine porte et/ou d'une de ses branches, droite ou gauche, plus ou moins étendue au réseau spléno-mésentérique. L'absence de reperméabilisation conduit au développement d'un réseau veineux collatéral porto- porte séquellaire appelé cavernome porte (ou TVP chronique) à partir des plexus paracolédocal et épicholédocal. Elle constitue la cause la plus fréquente d'hypertension portale d'origine extra-hépatique en Occident et également des varices gastro-œsophagiennes et une insuffisance hépatique [4].

Les étiologies des TVP sont diverses et multifactorielles, incluant des facteurs génétiques comme les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (IC) et la résistance à la protéine C activé (RPCA), ainsi que des facteurs acquis circonstanciels

(immobilisation prolongée, chirurgie, grossesse), iatrogènes (contraception orale ou hormonothérapie substitutive) ou liés à certaines pathologies tel que le cancer et le syndrome néphrotique [5].

La présentation clinique de cette maladie est variable pouvant être asymptomatique de découverte fortuite lors d'examens d'imagerie dans les formes chroniques [6]. Le développement aigue d'une TVP se manifeste par des douleurs abdominales, une hépatomégalie ou des signes d'hypertension portale [7, 8]. Cette variabilité clinique pose des défis diagnostiques et thérapeutiques significatifs. L'objectif de ce travail est de rechercher une relation entre les anomalies de l'hémostase et le développement de TVP.

## 2. MATÉRIELS AND MÉTHODES

Cette étude analytique rétrospective cas témoin a été réalisée au niveau du service d'hémiobiologie et banque de sang de l'EHU d'Oran de janvier 2014 à décembre 2023. Ce travail a été validé par le comité scientifique du département de pharmacie de la faculté de médecine d'Oran.

Tous les patients dont le diagnostic de TVP a été posé et confirmé radiologiquement au service d'hépto- gastro- entérologie du même établissement durant la période d'étude ont été sélectionnés. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients sous héparine standard ou contraception orale, les patients ayant toute pathologie influençant l'hémostase tel que les maladies hématologiques chroniques, la cirrhose hépatique avancée et tous les patients ayant un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50%. Au total, 67 patients ont été jugés éligibles pour l'étude. La population témoin comportait tous les donneurs de greffe rénale orientés au service d'hémiobiologie et banque de sang pour bilan de thrombophilie pré greffe rénale sans critère particulier de sélection. Ces témoins sont connus pour ne présenter aucune pathologie interagissant avec l'hémostase ou toute autre pathologie cliniquement décelable. Durant notre période d'étude, 105 sujets témoins ont été retenus.

Toutes les explorations biologiques ont été faites au moins 3 mois après l'épisode thrombotique. Les exigences de la phase pré analytique ont été respectées selon les recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose de 2018 (GEHT) [9]. Un bilan d'hémostase standard (TP, TCA et dosage du fibrinogène) ainsi qu'un bilan de thrombophilie ont été faits sur automates STA compact (Stago®) et STA compact Max 3 (Stago®) chez tous les patients et témoins inclus dans l'étude. Le bilan de thrombose comportait un dosage de l'AT par méthode colorimétrique (STA-Stachrom AT III®), la PC par méthode chromométrique et/ou colorimétrique (STA-Staclot Protein C® et STA-Stachrom Protein C®), la PS par méthode chromométrique et/ou dosage antigénique par immuno- turbidimétrie (STA-Staclot Protein S® et STA-Liatest Free Protein S®), la RPCA par méthode chromométrique (STA-Staclot APC-R) et une recherche des anticoagulants lupiques par le test du temps de venin de vipères de Russel dilué (dRVVT) (STA-Staclot dRVV Screen® et STA- Staclot dRVV Confirm®).

### Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS 22 (IBM®). Les identifiants de chaque participant ont été codés lors de la saisie et l'analyse pour assurer l'anonymat et la confidentialité de tous les participants. La comparaison des tests d'hémostase entre les malades et les témoins a été faite ainsi que la recherche d'une relation statistique entre les différents paramètres biologiques et le développement de thrombose porte par le test de khi-2 et le test exact de Fisher pour l'analyse des faibles effectifs. La correction de Woolf-Haldane a été utilisée lorsqu'un effectif était nul. Les Odds Ratio ont été également déterminés pour la comparaison entre malades et témoins. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5% ( $p < 0.05$ ).

## 3. RÉSULTATS

Une prédominance féminine a été constatée chez la population présentant une TVP ( $p = 0.038$ ) avec un sexe ratio de 0.59. 85% des patients étaient âgés de moins de 60 ans avec une moyenne de  $44 \pm 13.5$  ans alors que la population témoin avait une moyenne d'âge de  $46 \pm 12.75$  ans. Aucune différence statistique entre l'âge des témoins et des malades n'a été trouvée ( $p = 0.333$ ). Concernant les anomalies du bilan standard de l'hémostase, 22 patients (31%) avaient un TP bas ( $p = 0.005$ ) 12 patients (18%) avaient un TCA allongé ( $p < 0.001$ ) et 11 patients avaient un taux bas de fibrinogène ( $p < 0.001$ ).

En ce qui concerne les anomalies de l'hémostase prédisposants aux thromboses, les déficits en IC étaient retrouvés d'une façon significative chez la population de malades par rapport aux témoins, la RPCA et les APL étaient rarement présents et ne pouvait pas expliquer les thromboses porte observées (Tableau 1). Aussi, nous avons constaté que plus de la moitié des patients avec déficit en IC avaient un bilan d'hémostase standard normal (Tableau 2).

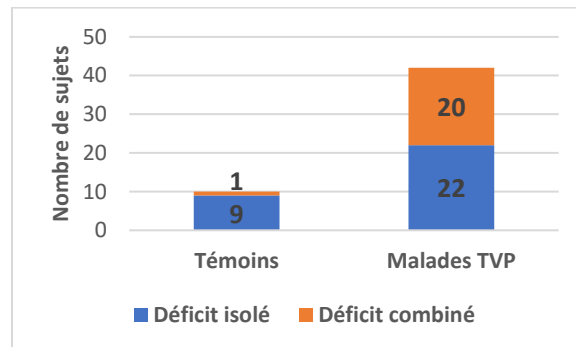
Parmi les patients avec déficit en IC, près de la moitié (48%) avaient un déficit combiné de plusieurs inhibiteurs à la fois, ce qui signifie qu'il existe une relation significative entre la localisation porte et le caractère combiné du déficit en IC (Figure 1) ( $p < 0.001$ ).

**Tableau 1.** Prévalence des anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses (Nombre de sujets avec pourcentage). Les différences significatives sont indiquées par un astérisque.

	Témoins	Patients avec thrombose porte	Odds ratio	Signification
Déficit PC	0 (0%)	27 (40%)	143.27 [8.499 – 2399.96]	<0.001*
Déficit PS	3 (2.8%)	18 (26.8%)	9.403 [2.880- 30.699]	<0.001*
Déficit AT	8 (7.6%)	25 (37.3%)	7.689 [3.213 – 18.399]	<0.001*
RPCA	3 (2.8%)	1 (1.5%)	0.515 [0.052 – 5.058]	1
APL	1 (0.95%)	2 (3%)	3.200 [0.284 – 36.000]	1

**Tableau 2.** Association entre les anomalies du bilan standard de l'hémostase et les déficits en IC (Nombre de sujets). Les différences significatives sont indiquées par un astérisque.

	TP normal	TP bas	Signification	TCA normal	TCA allongé	Signification
Déficit PC	13	14	<0.001*	12	6	0.001*
PC normale	138	7		131	7	
Déficit PS	10	11	<0.001*	13	5	0.008*
PS normale	141	10		130	8	
Déficit AT	19	14	<0.001*	20	6	0.009*
AT normale	132	7		123	7	



**Figure 1.** Prévalence des déficits isolés et combinés en inhibiteurs physiologiques de la coagulation chez les patients et témoins.

#### 4. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de rechercher une relation entre les anomalies de la coagulation prédisposants aux thromboses et l'apparition des TVP. Notre étude a été réalisée par plusieurs approches statistiques incluant 67 malades atteints de TVP en situation clinique stable et une population de sujets sains composée de donneurs de greffe rénale adressés pour bilan de thrombophilie pré greffe. Pour réduire les biais de sélection, tous les donneurs de greffe rénale reçus durant la période d'étude ont été retenus soit 105 sujets témoins. L'âge moyen de ces témoins était proche de celui des malades avec une moyenne de  $46 \pm 12.75$  ans (contre  $44 \pm 13.5$  ans chez les patients).

Le développement d'une thrombose porte était plus fréquent chez les femmes avec un sexe ratio de 0.59. Cela concorde avec plusieurs études qui rapportent une fréquence plus importante des TVP chez les femmes [10-13]. L'incidence de la maladie est importante dans la tranche d'âge de 28 à 58 ans avec une moyenne de  $44 \pm 13.5$  ans et devient rare au-delà de 58 ans, Ce qui est proche des résultats de Millogo où la moyenne d'âge était de  $43.3 \pm 13$  ans [14]. Près d'un quart des patients présentaient une anomalie du bilan standard

de l'hémostase et la plupart de ces patients avaient également un déficit d'un ou de plusieurs IC. Cela a été aussi observé dans l'étude de Fisher qui a constaté que l'allongement du TCA ou la diminution du TP était fortement corrélée à un déficit de ces IC [15].

Concernant les anomalies quantitatives du fibrinogène, plusieurs auteurs ont affirmé que l'hypofibrinogénémie augmente le risque thromboembolique jusqu'à 10 % [16, 17]. De même pour les afibrinogénémies ou dans une étude algérienne, il a été constaté que 9% des patients avec afibrinogénémie développaient d'une façon spontanée des thromboses hépatiques, cérébrales et même artérielles [18]. En parallèle, selon Koster l'hyperfibrinogénémie jusqu'à 5 g/L doublerait le risque de thrombose et ce risque serait multiplié par 4 au-delà de 5g/L [19]. Cette constatation n'a pas été vérifiée dans notre travail comme aucun cas d'hyperfibrinogénémie n'a été trouvé.

Les déficits en IC étaient retrouvés chez environ un tiers des patients et cela était significativement associé aux TVP comme la également noté Fisher dans son étude [15]. D'autre part, malgré le risque connu de développement de thromboses lié à une RPCA et aux APL [5, 20-21], leur présence n'était pas associée au développement de TVP dans notre série. Malgré le nombre restreint des patients recrutés vu la rareté de la TVP, la significativité extrême des tests statistiques suggère que le risque identifié est cliniquement et statistiquement significatif.

Le TP est un indicateur crucial de la fonction hépatique, étant donné que le foie est le site de synthèse des différents facteurs et IC. Dans notre étude, presque 70% des déficits en IC avaient un TP normal. Cela pourrait suggérer que les déficits en IC dans la TVP sont plus associés à des déficits constitutionnels qu'à une insuffisance hépatique chez ces patients. De même, près de la moitié des patients avaient des déficits combinés de plusieurs IC à la fois, sachant que selon de nombreuses études, ces associations génétiques sont exceptionnelles par rapport aux causes acquises [22]. Cependant la confirmation de l'origine constitutionnelle ou acquise d'un déficit nécessite la réalisation d'enquêtes familiales et d'études moléculaires qui n'ont pas été réalisées dans la présente étude.

Dans l'étude de Fisher, la présence d'un déficit en IC chez les patients avec TVP n'a pas été retrouvée dans la majorité des enquêtes familiales et a suggéré que ces déficits en IC chez les patients avec TVP sont acquis vraisemblablement en conséquence de la thrombose porte et non pas liés à un défaut génétique héréditaire. Cette diminution des IC au cours des TVP a été expliquée par une atrophie hépatique suite à la réduction et la dérivation du flux sanguin du sang hors du foie. (Figure 2) [15].

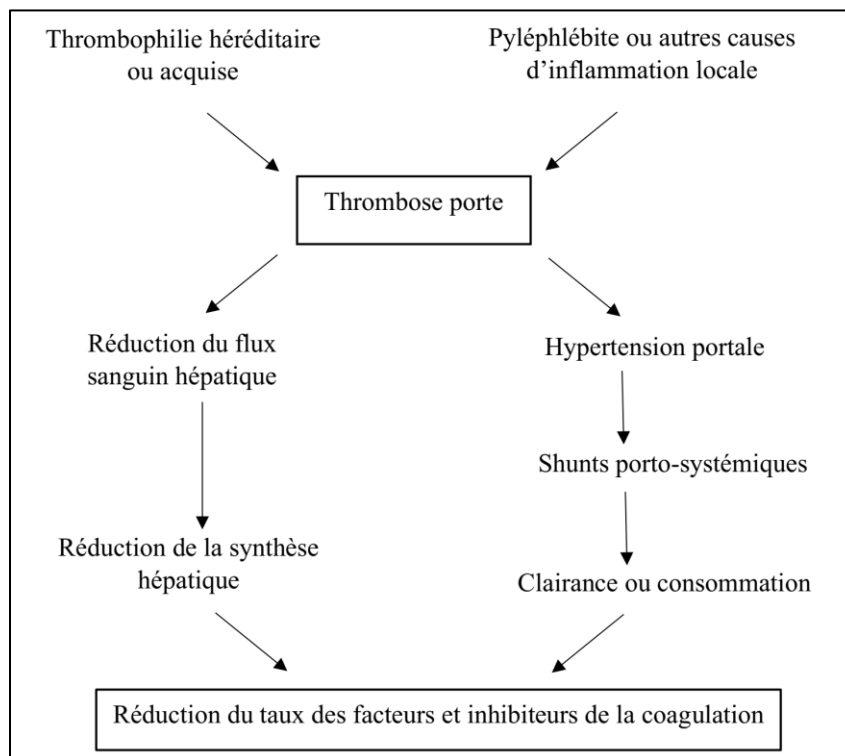


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques responsables de la diminution des facteurs et IC chez les patients avec TVP proposés par Fisher et al (15)

## 5. CONCLUSION

Malgré une forte association statistique observée, le déficit en IC seul ne peut pas expliquer tous les cas de TVP. L'origine constitutionnelle ou acquise de ces déficits suite aux TVP n'a pas été déterminé et nécessite des enquêtes familiales généralisées et des études moléculaires.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

**Funding:** This research received no external funding.

## REFERENCES

1. Chaidi RB, Thollot C, Ferru A, Roblot P, Landron C. Application des recommandations dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer : étude rétrospective sur 145 cas. *Journal des maladies vasculaires*. 2013;38(3):185-92. PMID: 23619202 DOI: 10.1016/j.jmv.2013.03.001.
2. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *La Presse Médicale*. 2005;34(6):415-9. PMID: 15902870 DOI: 10.1016/s0755-4982(05)83934-x.
3. Bocatonda, A., Gentilini, S., Zanata, E., Simion, C., Serra, C., Simioni, et al. (2024). Portal vein thrombosis: state-of-the-art review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5), 1517. PMID: 38592411 DOI: 10.3390/jcm13051517.
4. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *The American journal of medicine*. 1992;92(2):173-82. PMID: 1543202 DOI: 10.1016/0002-9343(92)90109-o.
5. Alhenc-Gelas M, Aillaud M-F, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009;21(2):12-39.
6. Acheriteguy E. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. 2018.
7. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49(5):1729-64. PMID: 19399912 DOI: 10.1002/hep.22772.
8. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, Nakayama T, Hiyama Y, Iwama S, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma: Observations in ten patients. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1150-3. PMID: 6090259.
9. GEHT 2015 Tableau de synthèse recommandations préanalytiques [prélèvement, transport, centrifugation, conservation] – Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose.
10. Aboouthman S, Benjilali L, Essaoudou L. Les thromboses veineuses portales: étude d'une série de 27 patients. *La Revue de médecine interne*. DOI: 2017;38:A141-A2. 10.1016/j.revmed.2017.10.072.
11. Spahr L, Froehlich F, Hadengue A. Conduite à tenir devant une thrombose porte chez l'adulte. *Medecine et hygiène*. 2002;244-8. DOI: 10.53738/REVMED.2002.-2.2377.0244.
12. Ray JG, Langman LJ, Vermeulen MJ, Evrovski J, Yeo EL, Cole DE. Genetics University of Toronto Thrombophilia Study in Women (GUTTSI): genetic and other risk factors for venous thromboembolism in women. *Trials*. 2001;2:1-9. PMID: 11806787 DOI: 10.1186/cvm-2-3-141.
13. Traoré MZ. Épidémiologie de la maladie thromboembolique dans le service d'anesthésie et de réanimation de l'Hopital Gabriel Touré de Bamako: Université de Bamako; 2006.
14. Georges Rosario Christian Millogo ZCM, Kologo Koudougou Jonas, Anna Thiam/Tall, Georges Kinda, Jean Baptiste Tougouma, Aimé Arsène, et al. Venous thromboembolic disease of black African women in university hospitals in Burkina Faso: epidemiological and clinical profile, risk factors and public health implications. *Revue Tunisienne de Cardiologie* 2020;16(1).
15. Fisher N, Wilde J, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut*. 2000;46(4):534-9. PMID: 10716684 DOI: 10.1136/gut.46.4.534.
16. Allal S, Sarah BG, Oussama D, Mehdi B, Bedrane ZB, Benabadji S, et al. (2019). Thrombophilie cérébrale révélant une hypofibrinogénémie familiale—étiologie rare et déficit thérapeutique. *Revue Neurologique*, 175, S69. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.01.196.
17. Cagnina A, Michaux S, Ancion A, Cardos B, Damas F, Lancellotti P. Recommandations européennes concernant le diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Revue Médicale de Liège*. 2021;76(3). PMID: 33682391.
18. Hadjali-Saïchi, S., de Mazancourt, P., Tapon-Brethaudière, J., Mirault, T., Guenounou, K., Frigaa, I., et al. (2022). Clinical, biological, and genetic features in an afibrinogenemia patient series in Algeria. *Haemophilia*, 28(5), 822-831. PMID: 35488806 DOI: 10.1111/hae.14579.
19. Koster T, Rosendaal F, Reitsma P, Van Der Velden P, Briet E, Vandenbroucke J. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;71(06):719-22. PMID: 7974338.
20. Boudaoud K, Sifi K, Abbadi N, Hannachi S. P213 Thrombose veineuse et accident ischémique cérébral chez un diabétique type 2: Rôle étiologique d'une mutation hétérozygote de Leiden du facteur V et d'un polymorphisme C/T du gène de la MTHFR. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:A89. DOI: [10.1016/S1262-3636\(10\)70361-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70361-X).
21. Hirohata Y, Murata A, Abe S, Otsuki M. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. *Journal of gastroenterology*. 2001;36(8). PMID: 11519839 DOI: 10.1007/s005350170063.
22. Rosenberg N. Single and Combined Prothrombotic Factors in Patients With Idiopathic Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999. PMID: 10073951 DOI: 10.1161/01.atv.19.3.511