

« IL EST CIRRHOTIQUE ! ET ALORS ? »

Claude Lentschener

Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques. 75013 Paris. E-mail : claudel@lentschener.com

INTRODUCTION

« Il est cirrhotique ! Et alors ? »... telle est la question posée par les organisateurs du congrès. Cette question sera envisagée successivement sous les angles clinique, biologique et thérapeutique en soulignant, chaque fois que nécessaire, les lacunes de la littérature.

1. EN PRATIQUE CLINIQUE, LE PATIENT CIRRHOTIQUE EST-IL EXPOSÉ À UN RISQUE ACCRU DE SAIGNEMENT ?

Si aucun facteur confondant en dehors de la cirrhose n'est présent [1], les données de la littérature fournissent des réponses concordantes négatives à cet égard. Citons quelques exemples.

1.1. LA BIOPSIE HÉPATIQUE

Ewe et col. ont rapporté 200 biopsies hépatiques réalisées par voie laparoscopique chez des patients cirrhotiques de toutes gravités [2]. Le temps de saignement (TS) a été mesuré *de visu* à la surface du foie au niveau de l'orifice de ponction. Le TS n'était corrélé ni au Temps de Quick (TQ), ni à la numération des plaquettes, ni à la taille de l'échantillon prélevé [2]. Trois patients dont le TS était très supérieur aux autres avaient des bilans de coagulation pré procéduraux rassurants [2]. Le patient dont le TQ était de 10 % avait un TS court [2].

1.2. LE SAIGNEMENT SPONTANÉ

Dans le cadre d'une étude cas/témoins, Lai et col. ont comparé le nombre d'hémorragies cérébrales spontanées survenues chaque année durant 10 ans chez 948 patients cirrhotiques et chez 9 480 individus contrôles [3]. Au bout de 10 ans, ils n'ont pas observé de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est des courbes de la survenue de cet évènement (Log Rank test $P = 0,39$) [3].

1.3. LA CHIRURGIE NON INVASIVE

Perdigao et col. ont réalisé 84 extractions dentaires chez 23 patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique (TH) [4]. Avant la procédure, la numération des plaquettes était dans le range (31 000 – 160 000/mm³), l'INR dans le range (0,98 – 2,59). Un seul saignement a été observé et a pu être contrôlé par une compression simple [4].

1.4. LA CHIRURGIE MAJEURE

Plusieurs études ont montré que la chirurgie majeure pouvait être réalisée chez les patients cirrhotiques de la classe A de Child avec un risque péri-opératoire équivalent à celui des patients non cirrhotiques [5]. Le seul acte de chirurgie majeure réalisé en routine chez les patients cirrhotiques des classes B et C de Child est la TH [6]. Goldaracena et col. ont rapporté les données de 127 patients opérés d'une TH entre 2006 et 2011 [6]. Quatre vingt huit patients sur 127 ont été transfusés [6]. Une analyse multivariée a montré que seul le taux d'hémoglobine préopératoire était une variable associée à la transfusion sanguine per et postopératoire [6]. Aucune variable liée à la cirrhose n'était associée à la transfusion sanguine [6].

2. EN PRATIQUE CLINIQUE, LE PATIENT CIRRHOTIQUE EST-IL EXPOSÉ À UN RISQUE ACCRU DE THROMBOSE ?

Plusieurs études conduites sur de grands effectifs montrent que le patient cirrhotique est exposé à un risque accru de thrombose veineuse périphérique, des artères pulmonaires et du système Porte [7, 8].

2.1. THROMBOSE DE LA VEINE PORTE

La thrombose de la veine Porte est retrouvée chez 0,5 % à 18 % des patients cirrhotiques [7]. Sa fréquence est corrélée à la gravité de l'insuffisance hépatique [7].

2.2. THROMBOSE DES VEINES PÉRIPHÉRIQUES ET DES ARTÈRES PULMONAIRES.

Søgaard et col. ont utilisé le Registre National Danois des Diagnostics de Sortie des Etablissements d'Hospitalisation [8]. Ils ont comparé la fréquence d'une première thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et/ou d'une première embolie pulmonaire chez (a) 94 944 patients porteurs d'une cirrhose et (b) 496 872 patients témoins [8]. Le risque relatif global de survenue d'une thrombose veineuse et/ou d'une embolie pulmonaire était deux fois plus important chez les patients cirrhotiques que chez les patients du groupe contrôle [8]. Ce risque était 15 % supérieur chez les patients cirrhotiques si on se limitait aux thromboses sans cause retrouvée [8].

3. CES DONNÉES CLINIQUES SONT-ELLES SUPPORTÉES PAR DES DONNÉES BIOLOGIQUES ?

De très nombreuses données biologiques supportent ces données cliniques [9-12, 14, 15].

3.1. LE TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION *STANDARDS*

Comme l'a montré l'étude de Lentschener et col., conduite chez 40 patients cirrhotiques [9]:

- Le taux du Facteur V (FV), facteur procoagulant synthétisé par le foie, est abaissé en proportion du degré de l'insuffisance hépatocellulaire [9].
- Les taux des facteurs procoagulants, FV et Fibrinogène, sont directement corrélés aux taux des facteurs anticoagulants, Antithrombine et Protéine C [9].

Ces données plaident pour la ré équilibration de la coagulation vers la normalité chez les patients cirrhotiques [9].

3.2. LA NUMÉRATION DES PLAQUETTES

Chez le patient cirrhotique, la numération des plaquettes est abaissée proportionnellement au FV donc au degré de l'insuffisance hépato cellulaire [9]. Plusieurs études conduites au laboratoire montrent que chez les patients cirrhotiques, la concentration plasmatique élevée de facteur Willebrand (vWF) renforce les fonctions plaquettaires et compense la thrombopénie [10]. Lisman et col. ont isolé des plaquettes de patients cirrhotiques et des plaquettes de patients contrôles [10]. Lorsque ces deux populations de plaquettes étaient exposées à du plasma de patients cirrhotiques riche en vWF, l'adhésion de ces deux populations de plaquettes à une membrane biologique était très accrue [10]. Lorsque ces deux populations de plaquettes étaient exposées à du plasma d'individus contrôles non cirrhotiques, l'adhésion de ces deux populations de plaquettes était inchangée [10].

3.3. LIMITATION DES INFORMATIONS FOURNIES PAR LE DOSAGE DES FACTEURS PLASMATIQUES *STANDARDS* DE LA COAGULATION ET PAR LA NUMÉRATION DES PLAQUETTES.

Globalement en dehors de toute maladie hépatique, le dosage des facteurs plasmatiques *standards* de la coagulation et la numération des plaquettes ne rendent pas compte de l'ensemble des réalités biologiques de la coagulation [9, 11, 12]. Comme le montre la Figure 1 [11], les modèles récents ne réduisent plus la coagulation au schéma rigide de l'activation séparée de deux voies, intrinsèque et extrinsèque, aboutissant à la transformation du Fibrinogène en Fibrine [11]. Ils prennent en compte deux données fondamentales. La première donnée est le rôle clé de l'endothélium vasculaire et de la thrombomoduline indiqué par un double trait sur la Figure 1 [9, 11]. La thrombomoduline est une protéine libérée par les cellules endothéliales. Une fois libérée, la thrombomoduline se lie à la thrombine [9, 11]. Le complexe « thrombine-thrombomoduline » transforme la Protéine C en Protéine C activée dont la Protéine S est un co-facteur. La

Protéine C ainsi activée exerce une forte activité anticoagulante, notamment par l'inhibition du FV et du FVIII [11, 12]. La deuxième donnée est l'existence de nombreux feed-back concernant la thrombine [11]. La thrombine amplifie et/ou inhibe de nombreuses réactions pro et anticoagulantes indiquées par des traits pleins sur la Figure 1 [11]. Un test global et fiable de la coagulation doit donc être centré sur la génération de thrombine et prendre en compte l'activation de la Protéine C par la thrombomoduline [9, 11, 12].

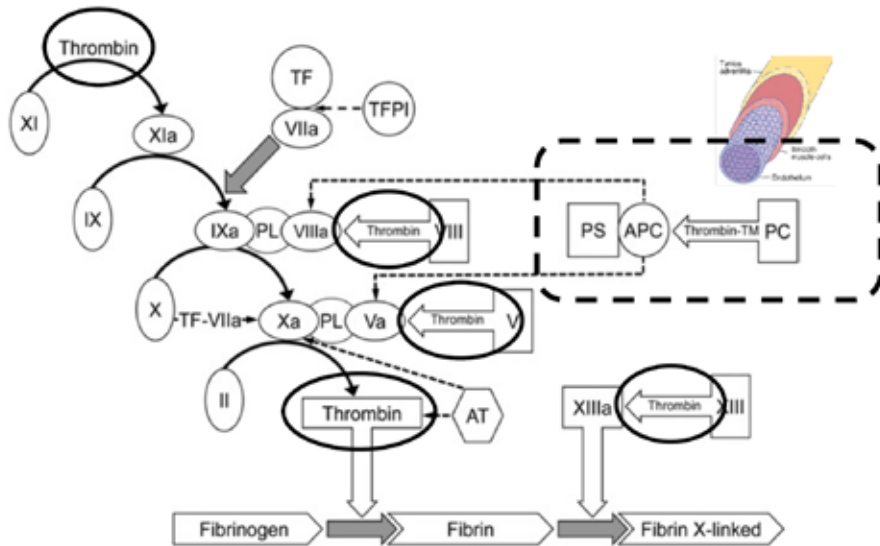


Figure 1 :

3.4. TEST DE GÉNÉRATION DE THROMBINE (TGT).

Le TGT reproduit au mieux, *in vitro*, la dynamique de la coagulation [9, 12]. La coagulation y est déclenchée comme *in vivo* par du Facteur tissulaire et un phospholipide [12]. Il est basé sur l'enregistrement de la courbe de la concentration plasmatique de thrombine en fonction du temps reproduite sur la Figure 2 [12]. On y observe successivement une phase de latence, un pic de formation de thrombine, une décroissance lente de la concentration de thrombine [12]. Le TGT est réalisé sans (courbe A) puis en présence de (courbe B) thrombomoduline qui active la Protéine C et conduit donc à une génération moindre de thrombine [12].

L'aire sous la courbe de la génération de thrombine mesure la quantité de thrombine endogène potentiellement libérable [12]. La comparaison des potentiels de génération de thrombine avant et après l'adjonction de thrombomoduline permet l'individualisation fiable des phénotypes hyper- ou hypo-coagulables [13]. *Le TGT montre que le cirrhotique est normocoagulable quel que soit le degré*

de l'insuffisance hépatocellulaire et même souvent hypercoagulable, pourvu que la numération des plaquettes soit supérieure à 40 000 - 50 000/mm³ [15].

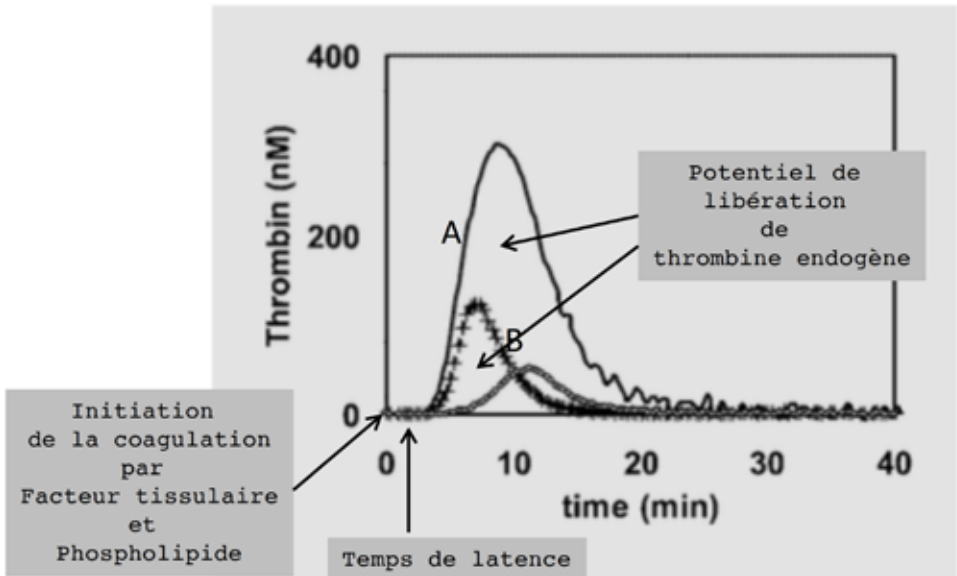


Figure 2.

- Courbe A: sans thrombomoduline
- Courbe B: après thrombomoduline

Figure 2 :

3.5. LA THROMBOÉLASTOMÉTRIE (ROTEM).

Les études disponibles concluent à d'importantes limitations du ROTEM chez les patients cirrhotiques [9]. Le ROTEM explore de façon indépendante les voies extrinsèque, intrinsèque et de la fibrino formation [9]. Cette approche séparée des trois voies n'est plus acceptable, ainsi que développé plus haut [11]. Surtout, les variations des indices ROTEM de solidité du caillot (MCF) sont directement corrélées aux variations du FV [9].

Chez le cirrhotique, le ROTEM indique donc une hypo coagulation corrélée au degré de l'insuffisance hépatique ce qui est en opposition avec les données du TGT [9, 11]. Après transfusion massive et/ou saignement important, la problématique du ROTEM chez le patient cirrhotique agressé rejoint la problématique générale de l'utilisation du ROTEM [16].

4. UN SAIGNEMENT ACCRU EST NÉANMOINS POSSIBLE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE.

La Figure 3 tirée de Caldwell et col. [1] montre que des facteurs confondants sont susceptibles d'induire ou d'aggraver un saignement chez le patient cirrhotique.

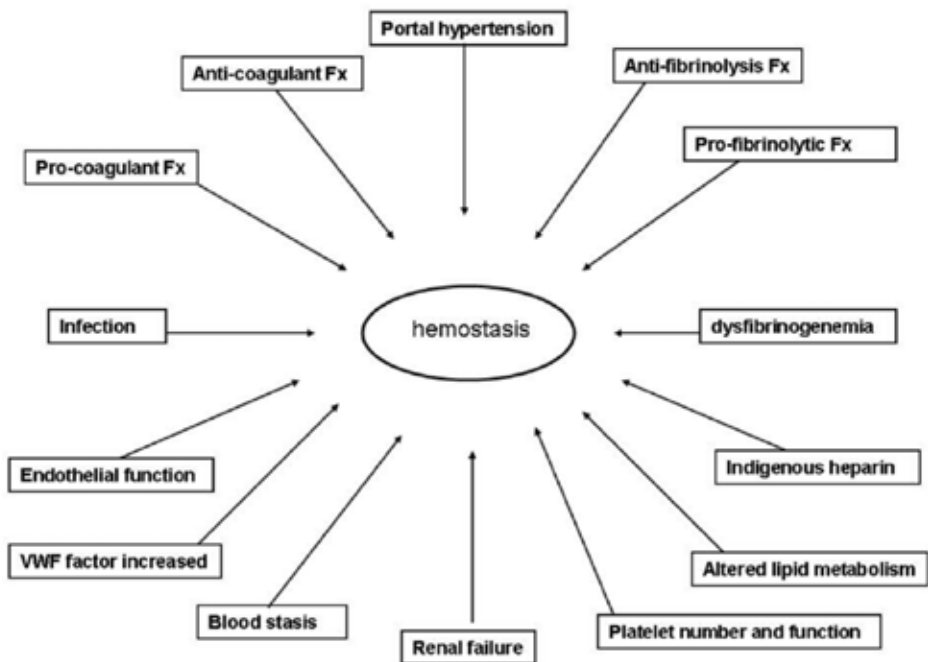


Figure 3:

4.1. L'INSUFFISANCE RÉNALE

Elle est fréquente lorsque l'insuffisance hépatique s'aggrave, et peut accroître un saignement en altérant les fonctions plaquettaires [1].

4.2. L'HYPERTENSION PORTALE

Elle peut accroître la vascularisation Portale et rendre hémorragiques des gestes chirurgicaux simples comme la cholécystectomie [17] et/ou générer des saignements par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques [18].

4.3. L'INFECTION

Une infection est souvent développée à bas bruit, est susceptible d'aggraver un saignement chez le patient cirrhotique [1, 19]. Plusieurs études montrent chez le patient cirrhotique infecté la libération de substances analogues de l'héparine neutralisables par l'héparinase [19].

5. PEUT-ON ET/OU FAUT-IL TENTER DE NORMALISER L'HÉMOSTASE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE ?

5.1. LES FACTEURS DE COAGULATION « STANDARDS » ?

Les arguments cliniques et biologiques énoncés ci-dessus montrent l'inutilité de normaliser le TQ des patients cirrhotiques [9]. Déciderait-on néanmoins de le faire, les résultats de l'étude de Bartelmaos et col., reproduits sur la Figure 4, montrent les limites d'une telle option [20]. Trois variétés de plasma frais, -soumis à quarantaine [Q-FFP], -viro-inactivé par du bleu de méthylène [BM-FFP] ou

-par solvant/détergent [S/D-FFP] ont été administrées après tirage au sort à 208 patients appartenant à toutes les classes de Child [20]. Les patients recevaient 15 ml de PFC par kg. Le bénéfice de la perfusion de PFC à ces patients, reproduit sur la Figure 4, a été très inconstant [20]. Le bénéfice médiocre de la transfusion de PFC aux patients cirrhotiques est confirmé par les études basées sur la mesure du TGT [20].

Résultats biologiques			
Parametres	MB-FFP (n=100)	S/D-FFP (n=96)	Q-FFP (n=97)
FV (UI/dL) Avant transfusion	33.7 ± 16.5 33.5 (22.0-43.0)	35.6 ± 17.6 35.0 (22.0-45.0)	33.8 ± 17.9 31.0 (21.0-46.0)
FV (UI/dl) Modification après transfusion	6.2 ± 13.7 9.0 (-1.0 to 15.0)	6.5 ± 12.1 9.0 (0.0 to 14.0)	7.2 ± 11.6 9.0 (-1.0 to 15.0)

Les résultats sont rapportés en Moyenne ± SD ou Médiane (IQR)

Figure 4

5.2. LES ANTIFIBRINOLYTIQUES ?

L'étude réalisée par Kleinegriss et col. suggère fortement que le patient cirrhotique résiste à l'induction de la fibrinolyse par du t-PA [21]. Ces auteurs ont induit une fibrinolyse par une dose fixe de t-PA sur des caillots de patients cirrhotiques des classes A, B, C de Child, et de patients contrôles [21]. La vitesse de décroissance de l'indice MCF du ROTEM en FIBTEM était identique chez les patients cirrhotiques des trois classes de Child et chez les patients témoins [21]. En pratique clinique, la fibrinolyse rend compte moins souvent que précédemment rapporté des saignements accrus chez les patients cirrhotiques [22]. Néanmoins, la gravité des hémorragies et la maniabilité de l'acide tranexamique incitent à son administration large dans les situations à risque [22].

5.3. LE FIBRINOGENÈ ?

Certaines équipes apportent du fibrinogène aux patients cirrhotiques opérés, seulement si la concentration plasmatique atteint le seuil de 0,7 g/l en présence d'un saignement [22]. Par ailleurs, l'élévation du fibrinogène plasmatique au niveau des concentrations assurant la sécurité hémostatique chez les traumatisés (1,50 g/l – 2 g/l) n'a pas été évaluée chez les patients cirrhotiques [22]. Enfin, l'apport de fibrinogène « *en supplément* » à des patients opérés d'une TH et dont la concentration plasmatique de base était normale n'a pas influencé le saignement et les besoins transfusionnels [23].

5.4. LES PLAQUETTES ?

Le TGT est normal chez les patients cirrhotiques lorsque la numération des plaquettes est supérieure à 50 000/mm³ [15]. Ce seuil est celui qui est recommandé aujourd'hui en pratique clinique [24]. Mais, certains auteurs ne transfusent pas du tout de plaquettes en l'absence de saignement au cours des TH [22].

En conséquence, prenant en compte les importantes lacunes de la littérature, la décision d'administrer du fibrinogène ou/et de transfuser des plaquettes chez les patients cirrhotiques laisse une large part aux habitudes locales [22].

6. LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et non fractionnées, le danaparoïde, le fondaparinux, les antivitaminés K, et les nouveaux anticoagulants oraux ont été administrés à titre prophylactique ou thérapeutique chez les patients cirrhotiques [7, 25]. Ils ont été jugés efficaces et sûrs dans de petites séries non contrôlées [7, 25].

CONCLUSION

Chez les patients cirrhotiques :

- Une insuffisance rénale, une hypertension portale, une infection exposent à un saignement accru.
- La coagulation est préservée jusqu'à des TQ très bas qui ne justifient pas de supplémentation en facteurs.
- La fibrinolyse est moins parlante que précédemment rapporté. Néanmoins, il est raisonnable d'administrer de l'acide tranexamique dans les situations jugées à risque.
- Il n'y a pas d'argument spécifique pour guider l'optimisation du taux du fibrinogène plasmatique.
- Maintenir la numération des plaquettes au niveau 40 000 – 50 000/mm³ est recommandé bien que des chiffres plus bas soient tolérés par certaines équipes.
- Le risque thromboembolique des veines périphériques, des artères pulmonaires et de la veine Porte est corrélé à la gravité de l'insuffisance hépato-cellulaire. Un traitement anticoagulant prophylactique ou curatif ne doit pas être refusé à un patient cirrhotique même si le TQ est bas.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ: Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046
- [2] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-393
- [3] Lai CH, Cheng PY, Chen YY. Liver cirrhosis and risk of intracerebral hemorrhage: a 9-year follow-up study. *Stroke* 2011;42:2615-2617
- [4] Perdigao JP, de Almeida PC, Rocha TD, Mota MR, Soares EC, Alves AP, Sousa FB. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:177-184

- [5] Douard R, Lentschener C, Ozier Y, Dousset B. Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:555-564
- [6] Goldaracena N, Méndez P, Quiñonez E, Devetach G, Koo L, Jeanes C, Anders M, Orozco F, Comignani PD, Mastai RC, McCormack L. Liver transplantation without perioperative transfusions. Single-center experience showing better early outcome and shorter hospital stay. *J Transplant* 2013;2013:649209
- [7] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260
- [8] Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, To Sørensen H. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: A nationwide population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101
- [9] Lentschener C, Flaujac C, Ibrahim F, Gouin-Thibault I, Bazin M, Sogni P, Samama CM. Assessment of haemostasis in patients with cirrhosis: Relevance of the ROTEM tests?: A prospective, cross-sectional study. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:126-33
- [10] 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
- [11] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannuccio Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-558
- [12] Hemker HC, Giesen P, Dieri RA, Véronique Regnault V, de Smedt E, Wagenvoerd R, Lecompte T, Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:4-15
- [13] Debaugnies F, Azerad MA, Noubouossie D, et al Rozen L, Hemker HC, Corazza F, Efira A, Demulder A. Evaluation of the procoagulant activity in the plasma of cancer patients using a thrombin generation assay. *Thromb Res* 2010;126:531-535
- [14] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-2111
- [15] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, Salerno F, Mannucci PM. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-445
- [16] Guan J, Cole CD, Schmidt MH, Dailey AT. Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine* 2017;27:528-533
- [17] de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg* 2013;100:209-216
- [18] Garcia Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal haemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-832
- [19] Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37:463-470
- [20] Bartelmaos T, Chabanel A, Léger J, Villalon L, Gillon MC, Rouget C, Gomola A, Denninger MH, Tardivel R, Naegelen C, Courtois F, Bardiaux L, Giraudeau B, Ozier Y. Plasma transfusion in liver transplantation: a randomized, double-blind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas. *Transfusion* 2013;53:1335-1345
- [21] Kleinegris MC, Bos MH, Roest M, Henskens Y, Ten Cate-Hoek A, Van Deursen C, Spronk HM, Reitsma PH, De Groot PG, Ten Cate H, Koek G. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. *J Thromb Haemost* 2014;12:1647-1657
- [22] Lisman T, Bernal W. Management of hemostatic disorders in patients with advanced liver disease admitted to an intensive care unit. *Transfus Med Rev* 2017;31:245-251

- [23] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, Costa M, Reyes R, Torres F. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:2421-2419
- [24] Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan N, Schved JF; French health products safety agency (AFSSAPS) expert group. Perioperative platelet transfusion. Recommendations of the French health products safety agency (AFSSAPS) 2003. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:447-52
- [25] Nicolas M, Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis. *Cur Treat Options Gastro* 2016;14:247-256