ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Université Paris Cité

Hémostase et maladies du foie : Ce qu'il faut savoir

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Paris

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France

pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr

MVF CENTRE DE RÉFÉRENCE MALADIES VASCULAIRES DU FOIE

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

CRI CENTRE de RECHERCHE sur l'INFLAMMATION

Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- Gestes invasifs

Coagulation et cirrhose

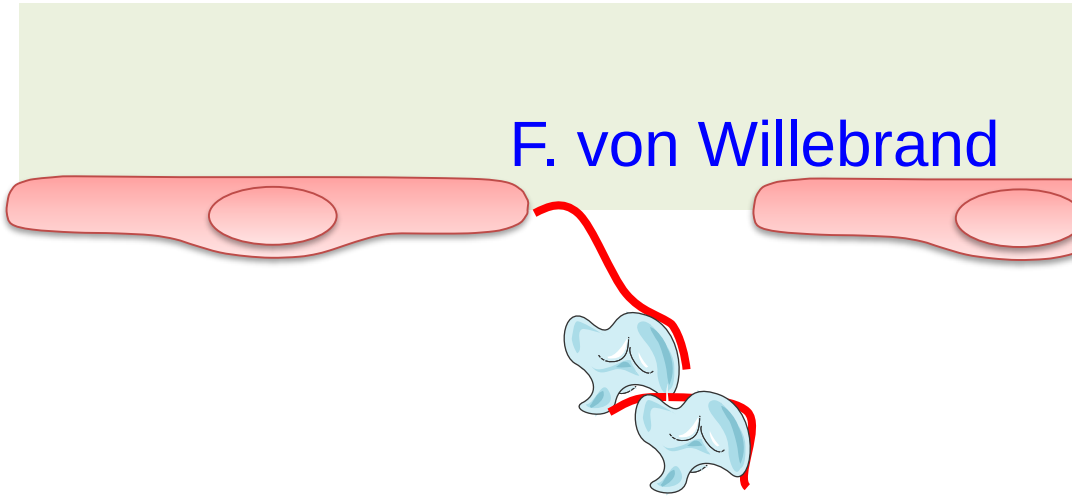
- La coagulation au cours de la cirrhose
- Gestes invasifs

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire : agrégation plaquettaire
Coagulation : formation de fibrine
Fibrinolyse : lyse de la fibrine

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire



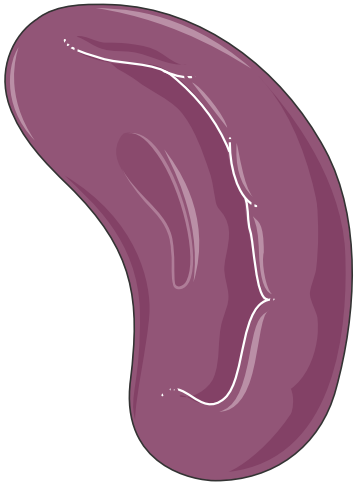
Thrombopénie

↑ F. von Willebrand
↑ Taille des multimères

Favorise le saignement

Favorise la thrombose

Thrombopénie et cirrhose

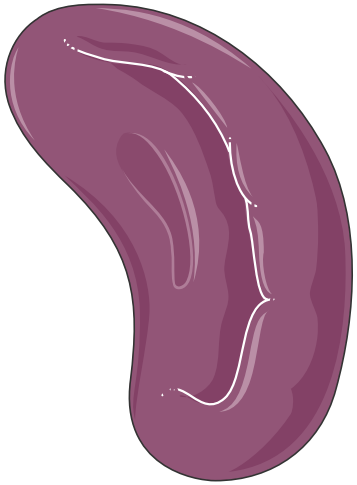


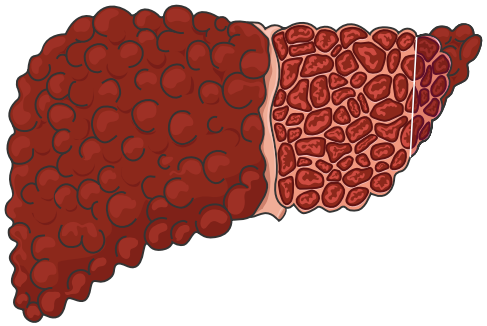
Séquestration splénique

↘

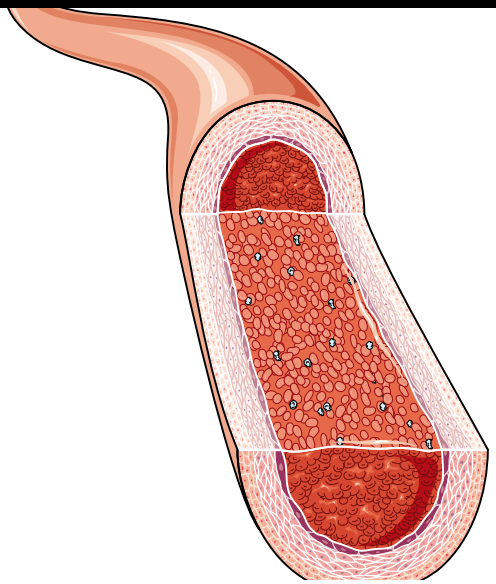
Thrombopénie

Thrombopénie et cirrhose





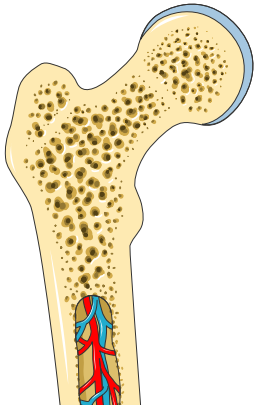
Thrombopoïétine ↓



Séquestration splénique

- CIVD
- Ac anti plaquettes

Thrombopénie

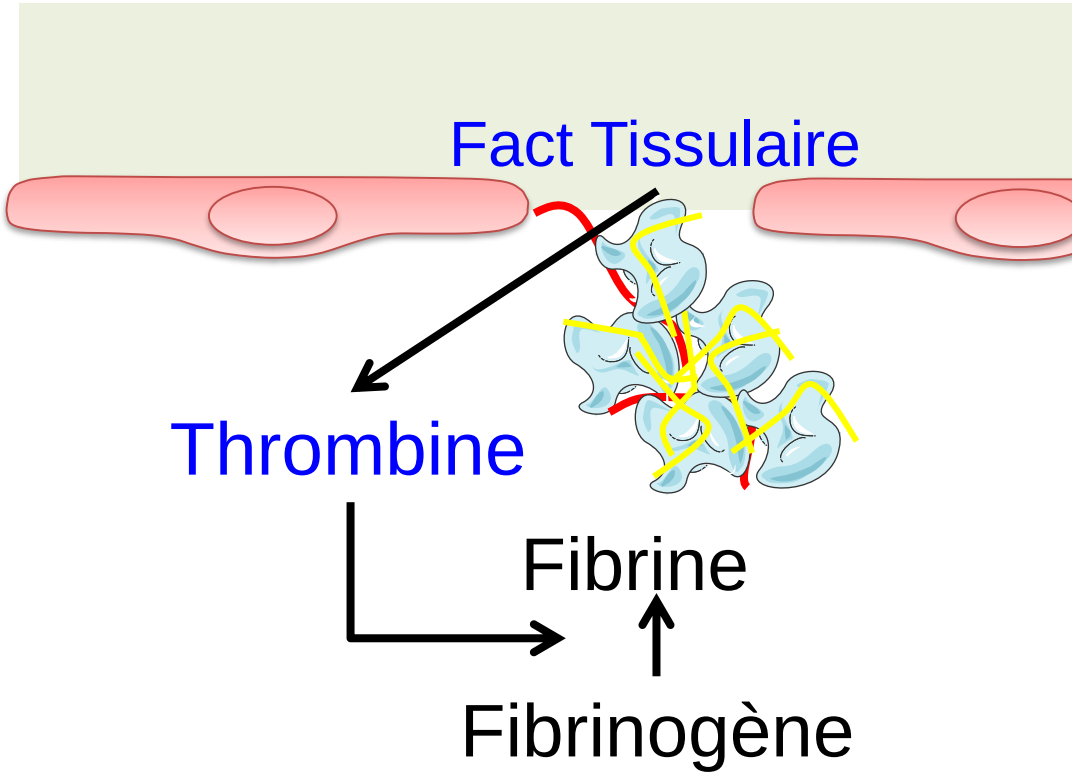


Toxicité l'alcool et du VHC

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire

Coagulation :
formation de fibrine



↓ fact II, V, VII IX et X et Fg

↓ AT, prot C et S
↑ facteur VIII

Favorise le saignement

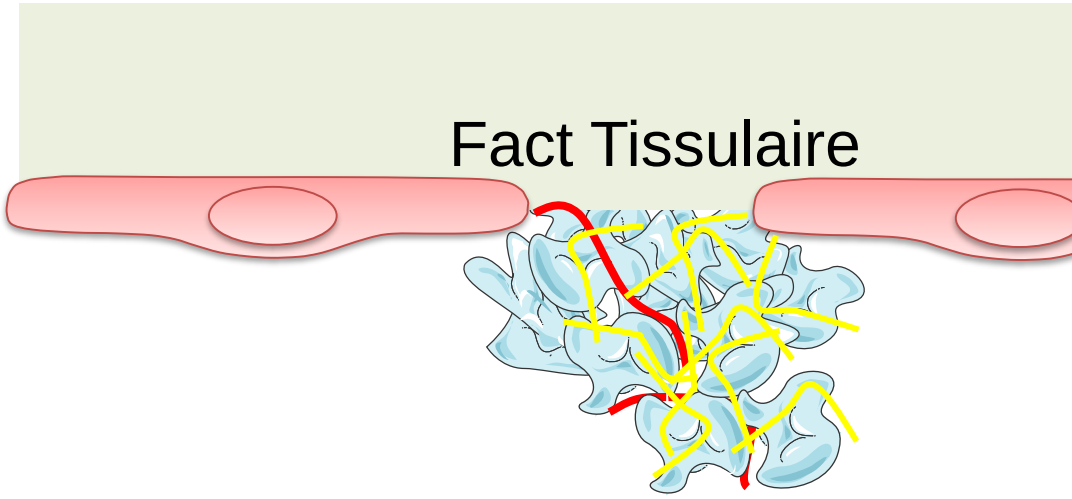
Favorise la thrombose

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire

Coagulation :
formation de fibrine

Fibrinolyse :
lyse de la fibrine



Fibrine

Plasmine ↓

D-dimères

↑ tPA

↓ plasminogène, α2 antiplasmin, ↑ PAI-1

Favorise le saignement

Favorise la thrombose

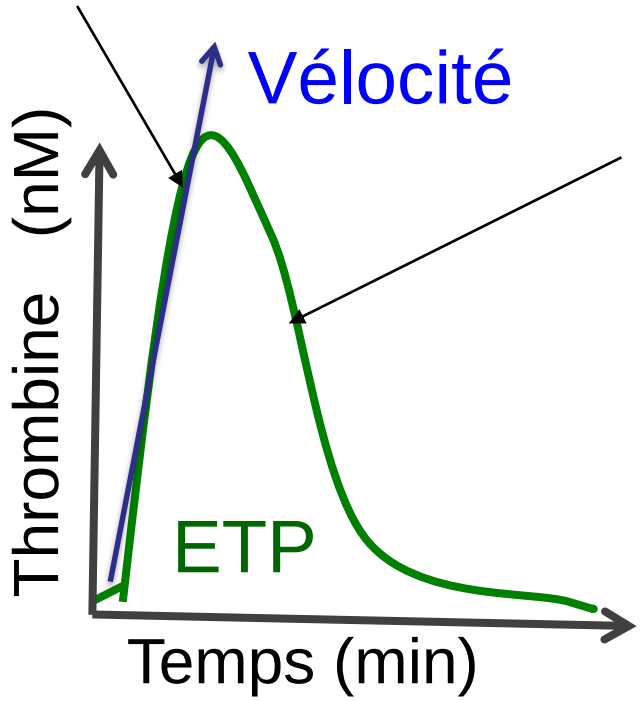
Test de génération de thrombine

Phase ascendante

Génération de thrombine

Phase descendante

Inhibition de thrombine

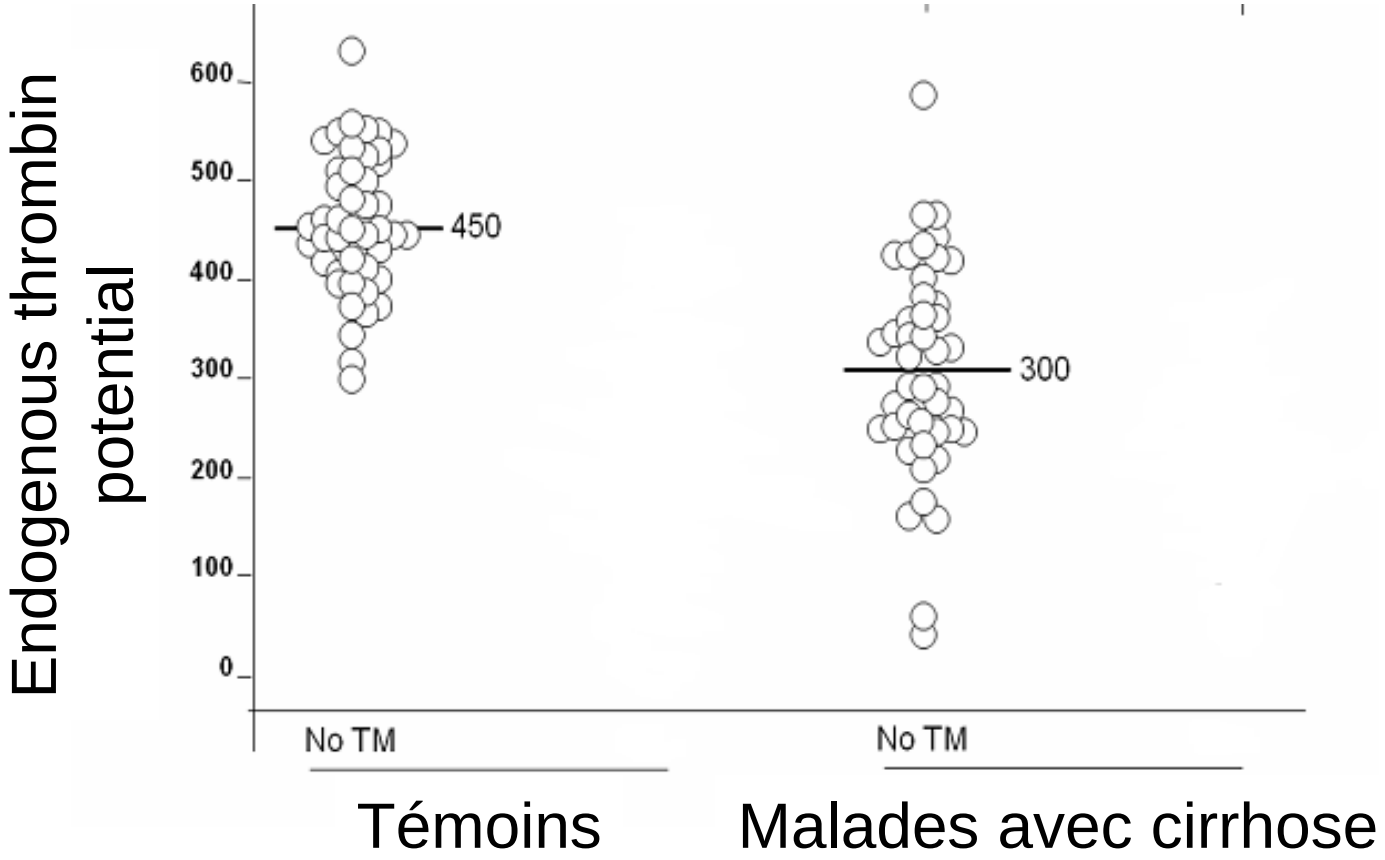


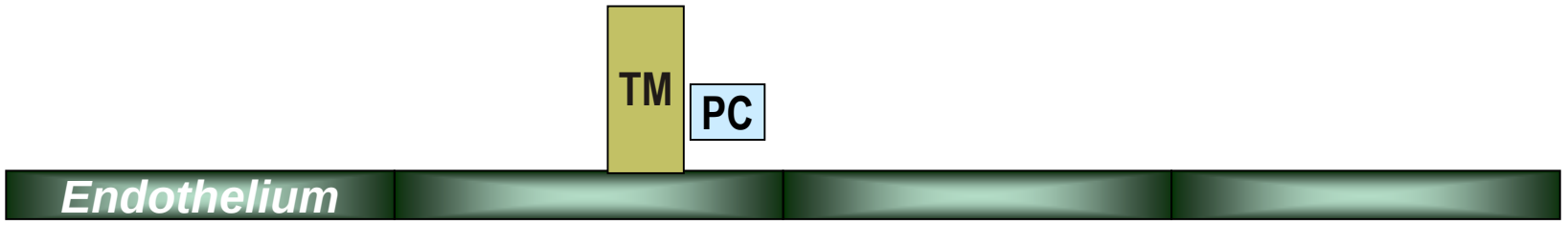
Facteur tissulaire : 1 pM

Phospholipides : 4 µM

ETP: endogeneous thrombin potential

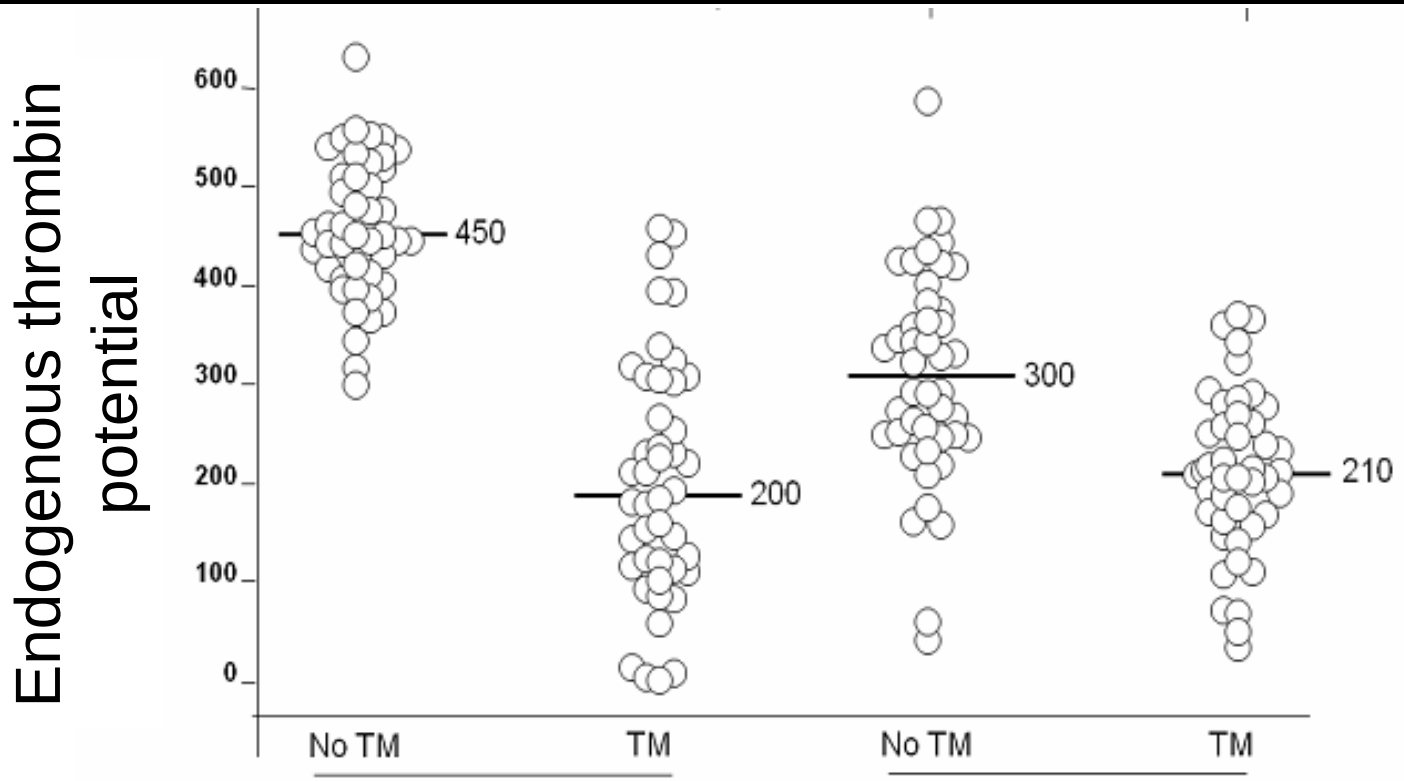
Test de génération de thrombine

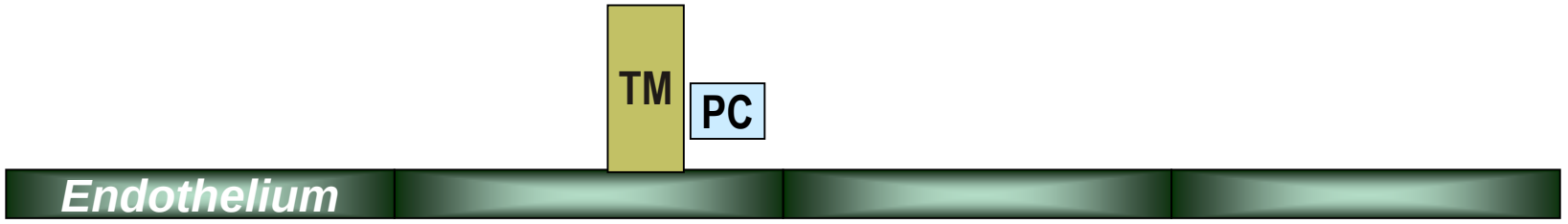




Tripodi, Hepatology, 2005; Gatt JTH 2010; Delahousse, TH 2010; Rautou, ILC 2016

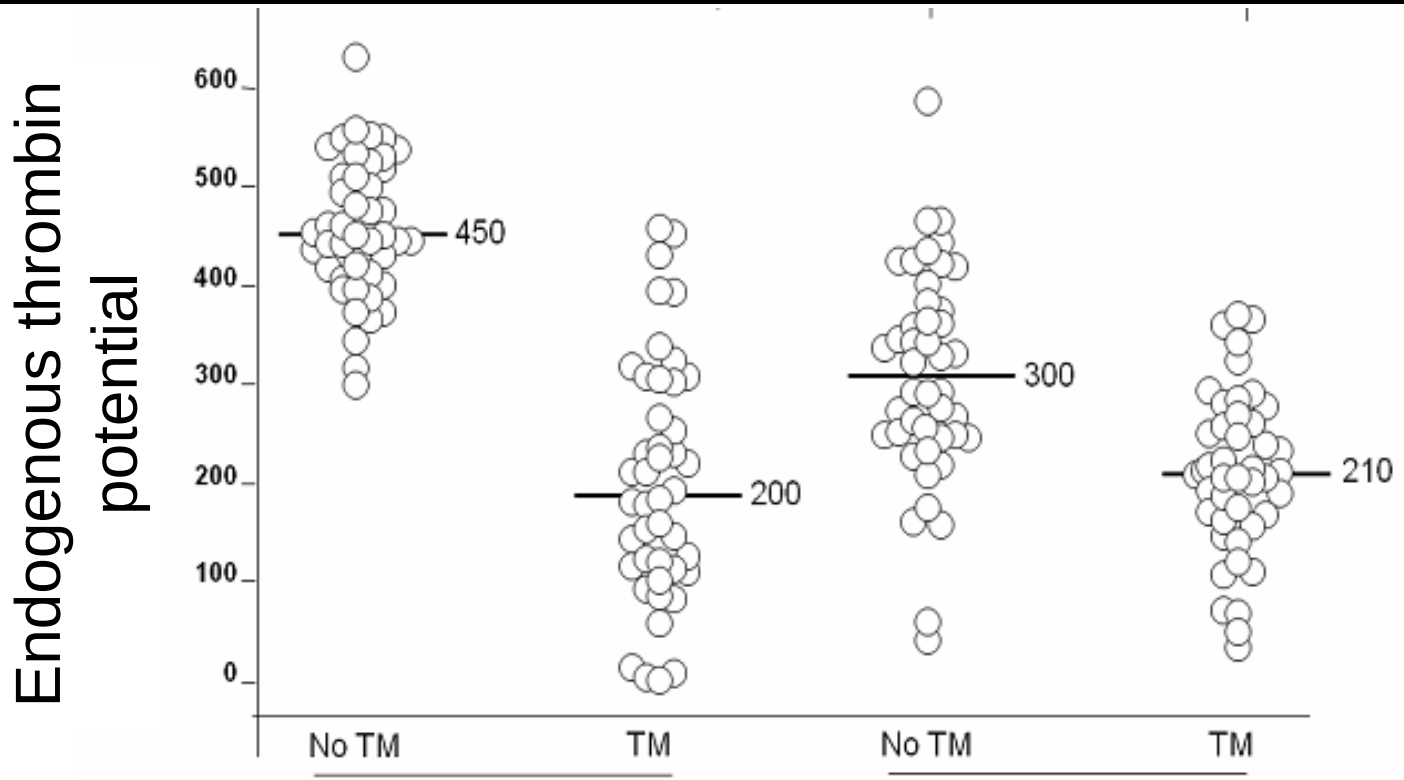
Test de génération de thrombine

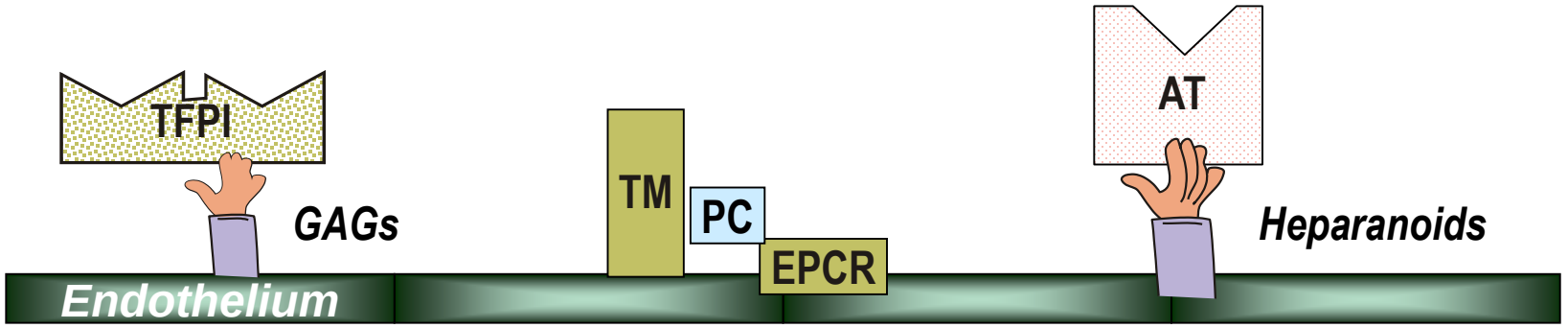




Tripodi, Hepatology, 2005; Gatt JTH 2010; Delahousse, TH 2010; Rautou, ILC 2016

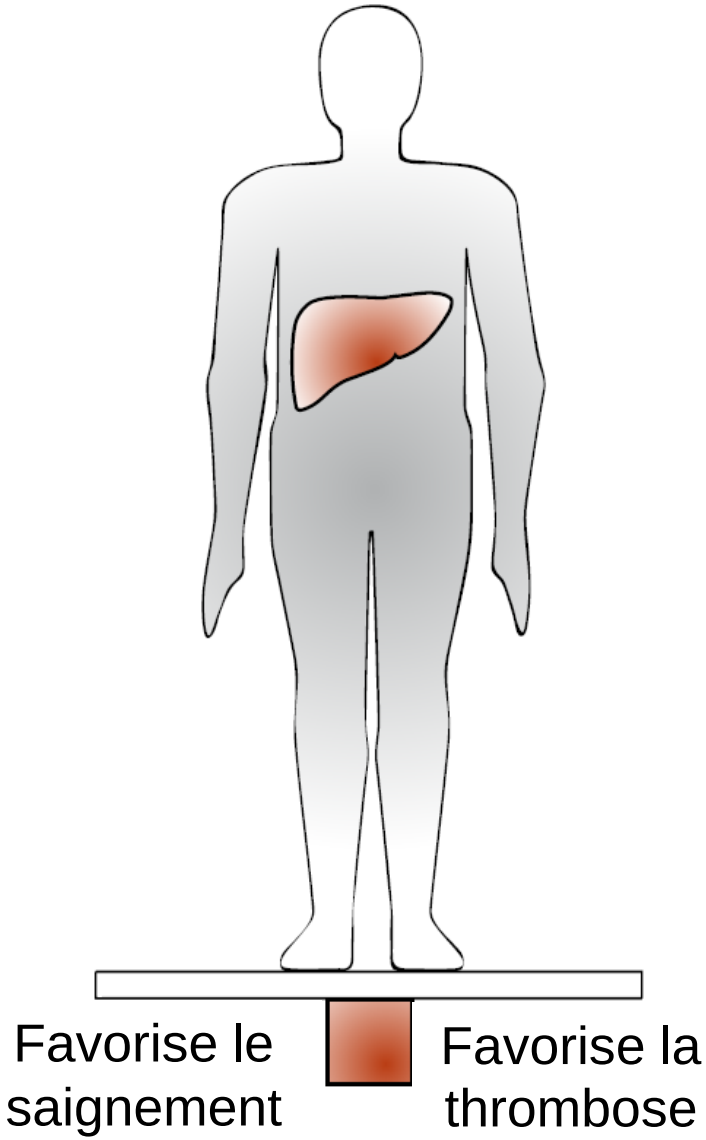
Test de génération de thrombine





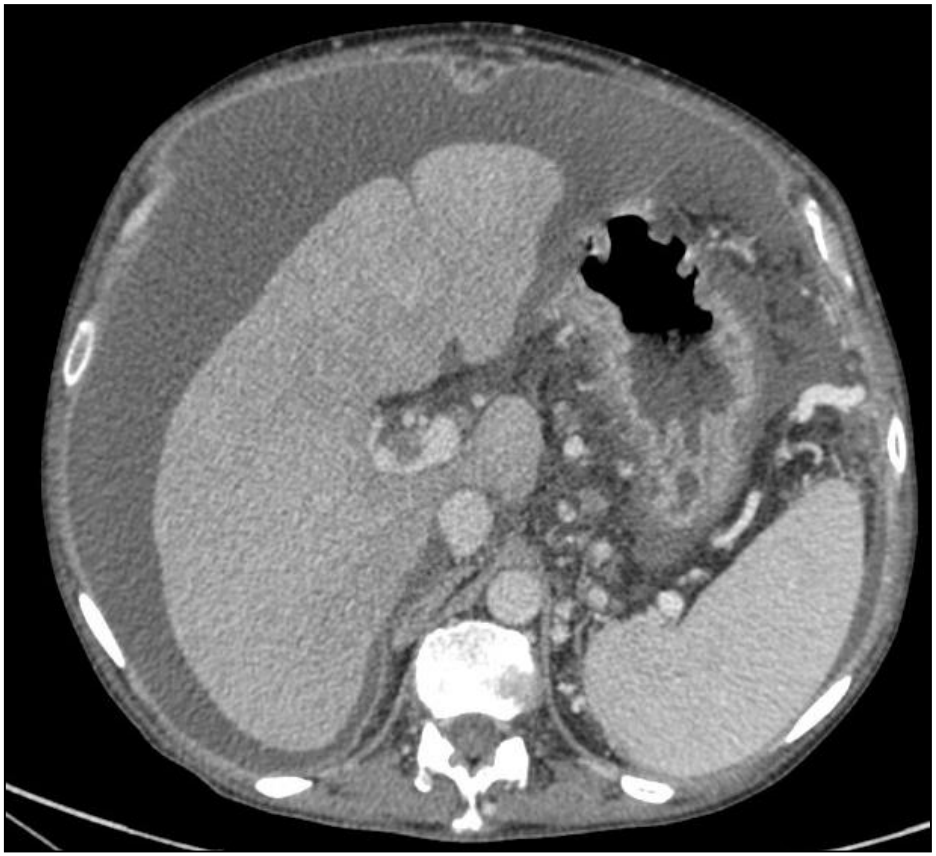
Tripodi, Hepatology, 2005; Gatt JTH 2010; Delahousse, TH 2010; Rautou, ILC 2016

Coagulation et cirrhose



Lisman, J Hepatol 2013

Déséquilibre de la coagulation de la cirrhose



Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- Gestes invasifs

Hémorragies et gestes invasifs

- Prédire
- Programmer
- Prendre en charge

Hémorragies et gestes invasifs

- Prédire
  - Le malade
  - La procédure
  - La biologie
- Programmer
- Prendre en charge

Prédire : le malade

Lorsque le geste est programmé

- Prise d'anticoagulants / antiagrégants
- ATCD d'hémorragie personnel ou familial

Rodeghiero, JTH 2010 ; Tosetto JTH, 2010 ; SFAR 2012

Prédire : la procédure

Risque faible	Risque modéré	Risque significatif
Pct ascite	Chimioembolisation	TIPS
Veinographie	Radiofréquence	Biopsie rénale
	PBH transcapsulaire	Geste biliaire
	PBH transjugulaire	
	Gestes artériels	

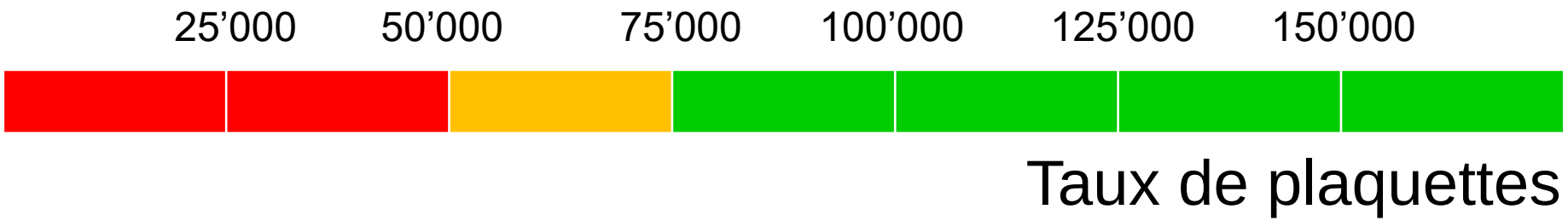
Kumar, Cardiovasc Interv Radiol 2016

Prédire : la procédure

Peut-on « mettre le doigt » ?		
Pct ascite	Chimioembolisation	TIPS
Veinographie	Radiofréquence	Biopsie rénale
	PBH transcapsulaire	Geste biliaire
	PBH transjugulaire	
	Gestes artériels	

Prédire : la biologie

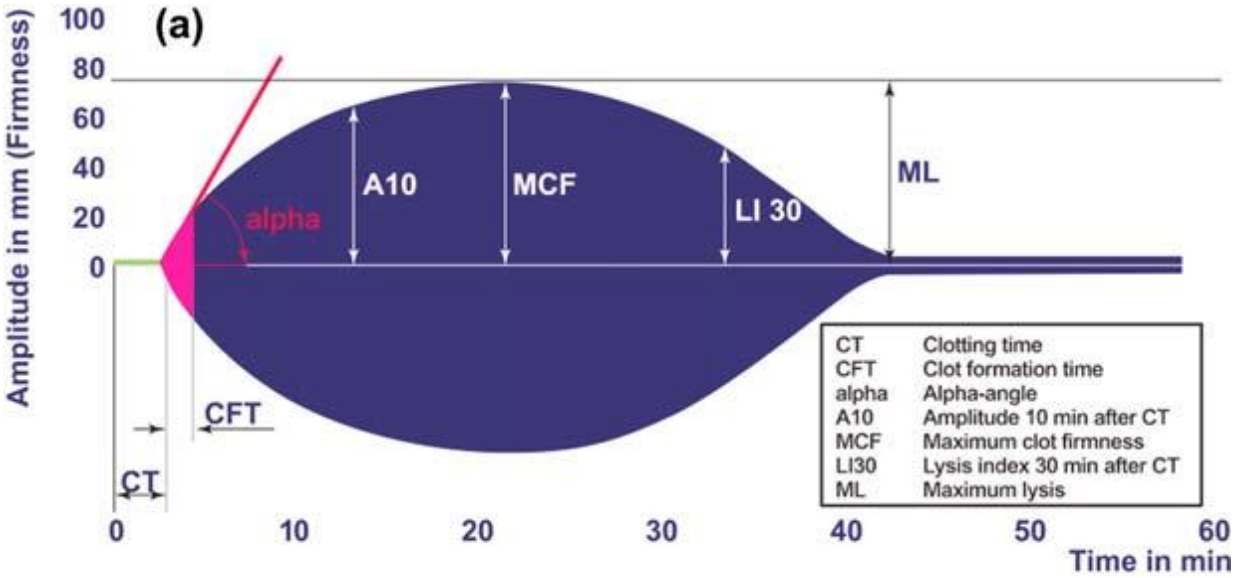
- **Facteurs non prédictifs**
  - Taux des facteurs de coagulation
  - TP, INR
  - Temps de saignement
- **Facteurs prédictifs**
  - Taux de plaquettes



Sharma P, J Clin Gastroenterol 1982 ; Tripodi, Hepatology 2006
Giannini, CGH 2010 ; Valla and Rautou, Liv Int 2015 ; Northup, Hepatology 2021

Prédiction du risque hémorragique chez les malades du foie

- **Facteurs non testés**
  - PFA-100
  - Temps de lyse des euglobulines
  - Test de génération de thrombine
  - Thromboélastographie



Intérêt du thromboélastogramme

Cirrhose ; INR > 1,8 ou pqttes < 50’000 /mm^3

	TEG guidé N=30	Habituelle N=30
Transfusion de plaquettes	17%	46%
Transfusion de PFC	10%	66%
Saignement	0%	3%
Réaction transfusionnelle	0%	3%

Pietri, Hepatology 2016

Déterminer des tests prédictifs d'hémorragie post-biopsie

Avant toute biopsie hépatique :

- Questionnaire clinique
- Evaluation biologique complète :

(hémostase de routine, TEG; PFA-100)

Critères de jugement :

- de l'Hb de 2 g/dL
- ou hématome en échographie à H24

} N=22

302 malades (129 transjugulaire; 173 transcapsulaires)

Bissonnette, Riescher et al, submitted

Biopsie hépatique à Beaujon

- Plaquettes ≥ 50 G/L et
- TQ ≥ 50 % et
- TCA ratio < 1,3 et
- Pas d'anticoagulation et
- Pas d'antiagrégant >10j

OUI

Biopsie transpariétale

NON

Plaquettes >20 G/L
Pas de nodule
Pas de dilatation VB

OUI

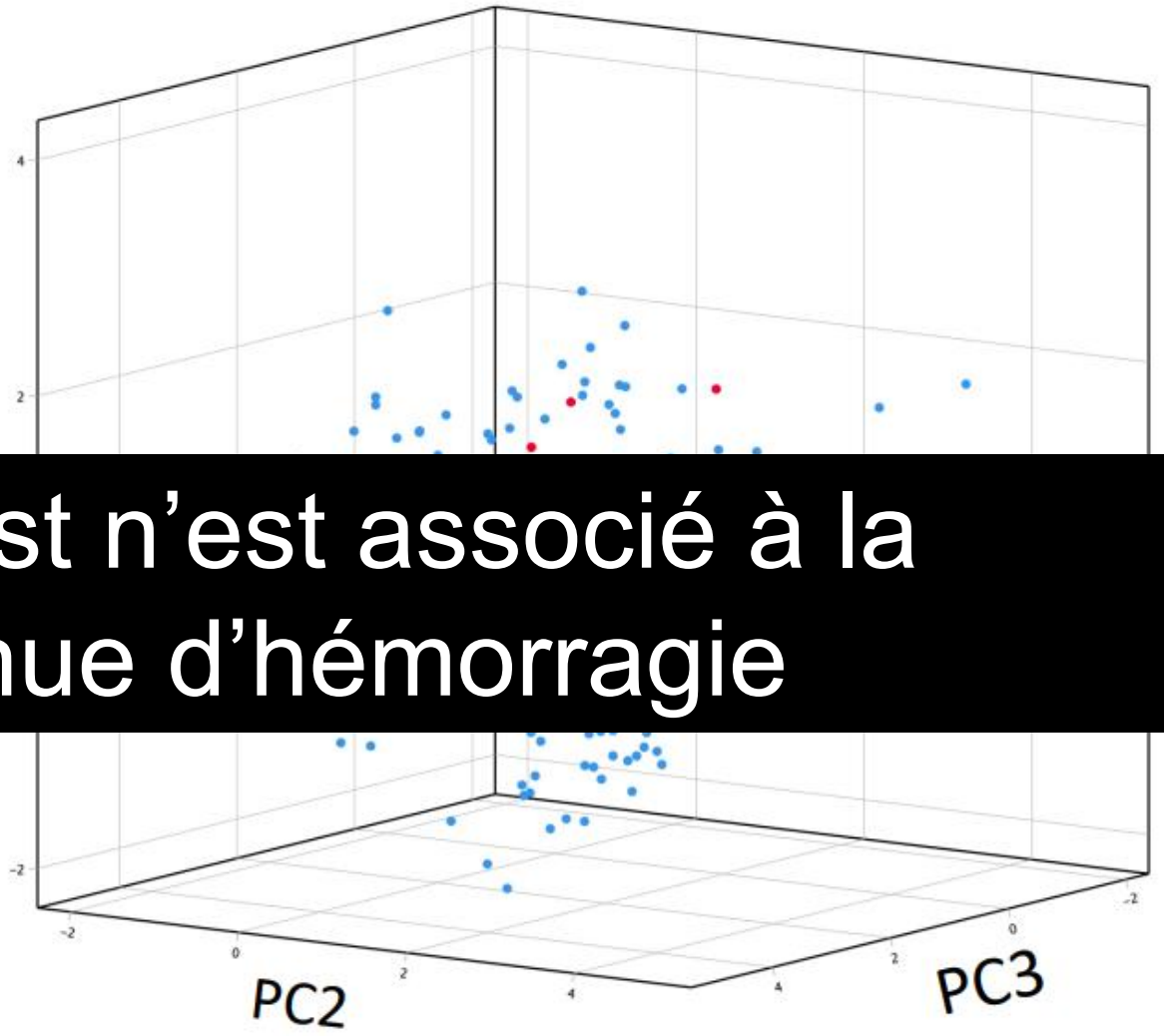
Biopsie transjugulaire

NON

Mesure correctrice

Déterminer des tests prédictifs d'hémorragie post-biopsie

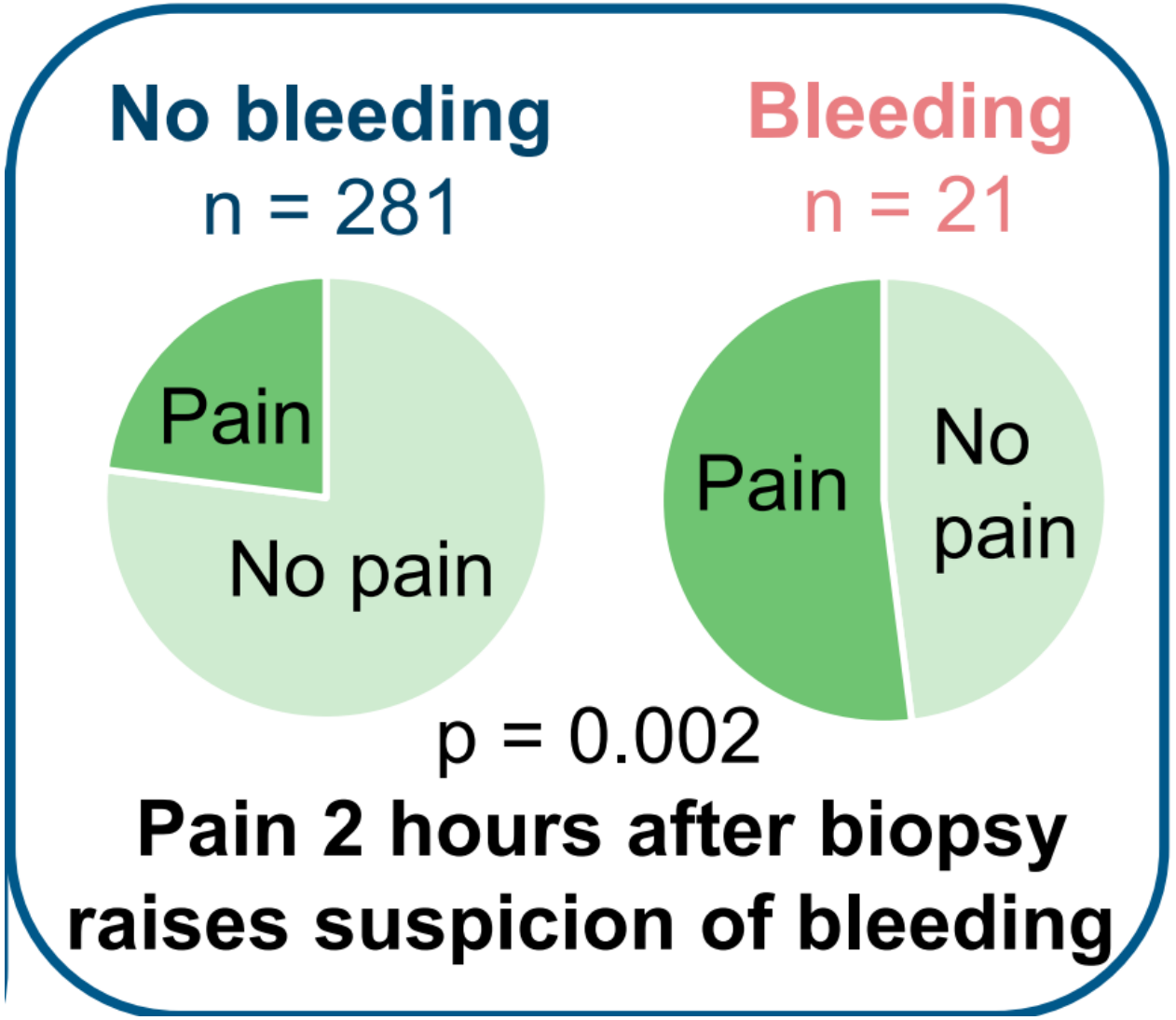
- Pas de saignement
- Saignement



Aucun test n'est associé à la survenue d'hémorragie

Bissonnette, Riescher et al, submitted

Déterminer des tests prédictifs d'hémorragie post-biopsie



Bissonnette, Riescher et al, submitted

Des recommandations

AGA Technical Review on Coagulation in Cirrhosis

2021

Nicolas M. Intagliata,[1] Perica Davitkov,[2,3] Alina M. Allen,[4] Yngve T. Falck-Ytter,[2,3] and Jonathan G. Stine[5]

HEPATOLOGY

AASLD

HEPATOLOGY, VOL. 73, NO. 1, 2021

2021

Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases

Patrick G. Northup,[1] Juan Carlos Garcia-Pagan,[2-4] Guadalupe Garcia-Tsao,[5,6] Nicolas M. Intagliata,[1] Riccardo A. Superina,[7] Lara N. Roberts,[8] Ton Lisman,[9] and Dominique C. Valla[10,11]

2022

Clinical Practice Guidelines

Check for updates

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis☆

EASL guidelines 2022: cirrhose

Prédiction des hémorragies post-geste invasif :

- INR and TCA ne prédisent pas
- Thrombopénie, hypofibrinogénémie ou ROTEM +/-

*"Studies do not consistently demonstrate a link between thrombocytopenia, hypofibrinogenaemia, or viscoelastic test results and the risk of post-procedural bleeding, although **there may be subgroups in whom thrombocytopenia** is related to procedural bleeding risk and there is initial evidence suggesting that viscoelastic tests might help to address this issue"*

*"In patients with cirrhosis, the use of traditional haemostasis tests, or viscoelastic tests, cannot be generally indicated to predict procedural bleeding risk, although they can be used to assess severity of disease or haemostatic status and to **provide an initial benchmark to guide management in the case of post-procedural bleeding**"*

EASL guidelines 2022

EASL guidelines 2022: cirrhose

Prévention des hémorragies post-geste invasif :

- **Pour INR :**
  - ✓ PFC : non recommandé
  - ✓ PPSB : découragé

- **Pour thrombopénie :** TPO rec agonists ou Plqttes :
  - ✓ Pqttes > 50 × 10^9/L ou on peut mettre doigt ➔ non recommandé
  - ✓ Pqttes 20-50 × 10^9/L ➔ cas par cas
  - ✓ Pqttes < 20-50 × 10^9/L ➔ doit être envisagé

- **Fibrinogène :** injection de Fg découragé

EASL guidelines 2022

Hémorragies et gestes invasifs

- Prédire
- Programmer
- Prendre en charge

Traitement des hémorragies post-procédure

Traitement local +++

Traitement	Indication
Concentrés plaquettaires	Plaquettes < 50’000/mm^3 Thrombopathie Antiagrégants
Fibrinogène humain (Clottafact®)	Fg < 1g/L
Acide tranexamique (Exacyl®) (local ou systémique)	Hyperfibrinolyse Saignement tardif
Concentré de complexes prothromboniques (Kaskadil®)	Surdosage AVK

Valla and Rautou, Liv Int 2015

Résumé : « les 3 P »

- **P**rédire : **attention si**
  - ✓ Moins de ≈ 50’000 plaquettes
  - ✓ « on ne peut pas mettre le doigt »
  - ✓ Signes cliniques de diathèse hémorragique
- **P**rogrammer
  - ✓ Balance risque procédure/risque thrombose
  - ✓ Protocole « au cas où »
  - ✓ Fini les relai AVK/HBPM (sauf haut risque)
- **P**rendre en charge :
  - ✓ Plaquettes, Fg, acide tranéxamique

Northup, Hepatology 2020

Instituts thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Université Paris Cité

CRI
CENTRE de RECHERCHE
sur l'INFLAMMATION

Hepatology unit, Beaujon Hospital
Reference center for vascular liver diseases

Inserm U1149 – ATIP AVENIR, www.rautoulab.com/
Team "*vessels in liver diseases*"

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR

EF Clif
EUROPEAN FOUNDATION
FOR THE STUDY OF
CHRONIC LIVER FAILURE

AFEF
ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE
(Association reconnue d'utilité publique)

Société Nationale Française
de Gastro-Entérologie
SNFGE

Association
des Malades
des Vaisseaux
du Foie
AMVF

Les Programmes Hospitaliers
de Recherche Clinique
(PHRC)

HORIZON 2020

Réseau Français des maladies vasculaires du foie

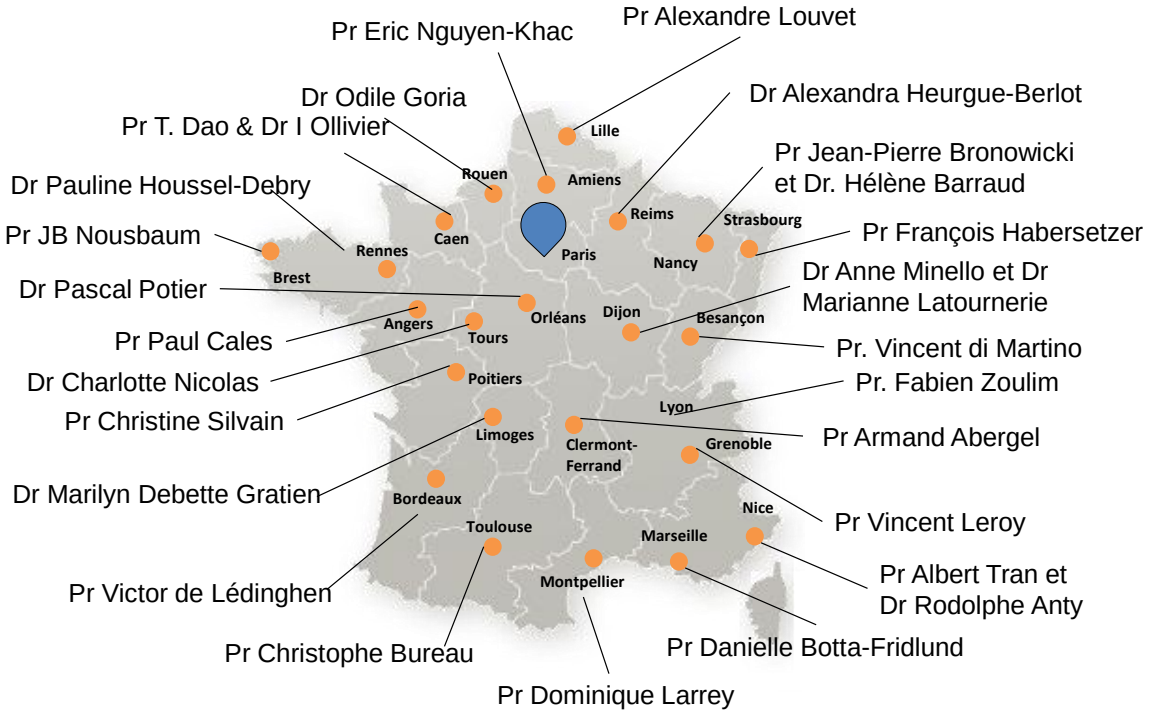
CENTRE DE RÉFÉRENCE
MALADIES VASCULAIRES
DU FOIE

Aurélie Plessier
Odile Goria
Audrey Payancé
PE Rautou
Sabrina Sidali
Dominique Valla

crmvf.foie@bjn.aphp.fr
Tél : 01 40 87 51 60

FILFOIE
FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

Centre de compétence maladies vasculaires du foie



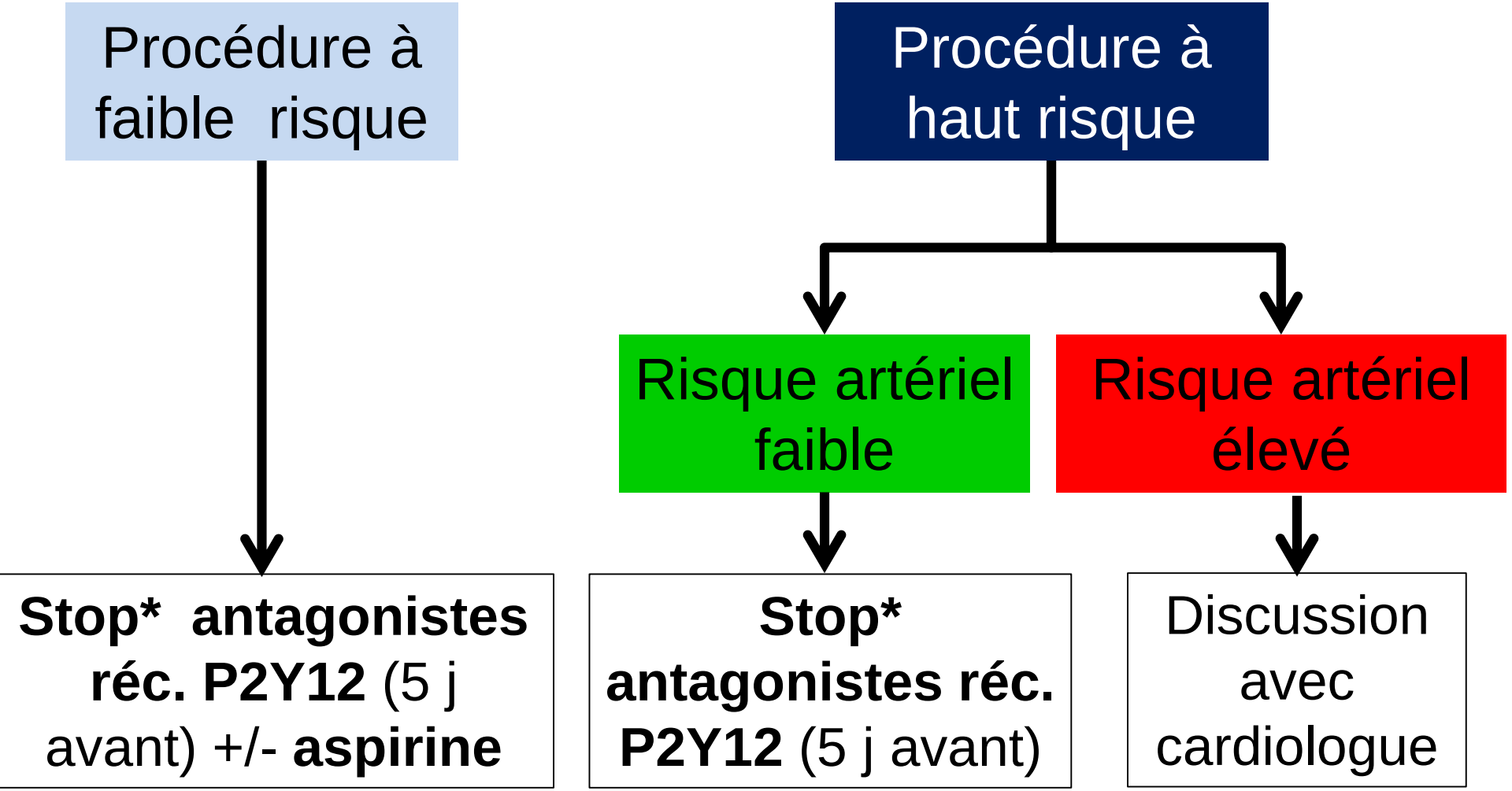
Hémorragies et gestes invasifs

- Prédire
- Programmer
  - Anticoagulants/antiagrégants
  - Hémostasien / Protocole
- Prendre en charge

Antiagrégants

Risque faible	Risque élevé
Artériopathie périphérique	**Stent actif < 12 mois**
Accident cérébral	**Stent nu < 1 mois**
Coronaropathie sans stent	

Veitch, Gut 2016



*SAUF : endoscopie +/- biopsie, CPRE sans shinctérotomie

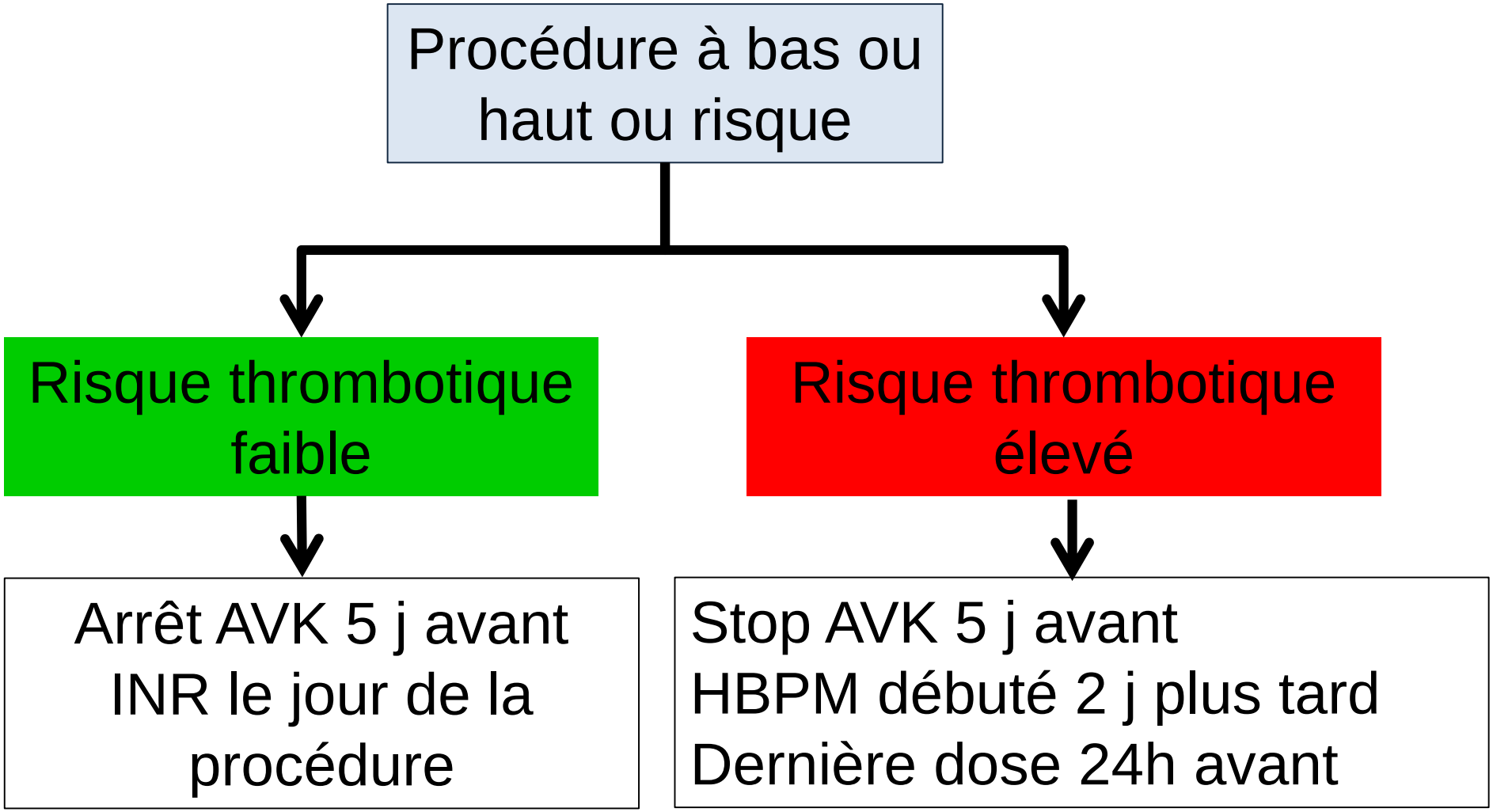
Antagonistes réc. P2Y12 :
clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Patel, J Vasc Interv Radiol 2012
Veitch, Gut 2016

AVK

Risque faible	Risque élevé
Valve métallique en position aortique	Valve mécanique mitrale
Valve en biomatériaux	AC/FA et valve cardiaque
AC/FA sans valvulopathie	AC/FA et sténose mitrale
	Thrombose veineuse ou embolie < 3 mois
	Etats prothrombotiques forts : SAPL ; SMP

Veitch, Gut 2016



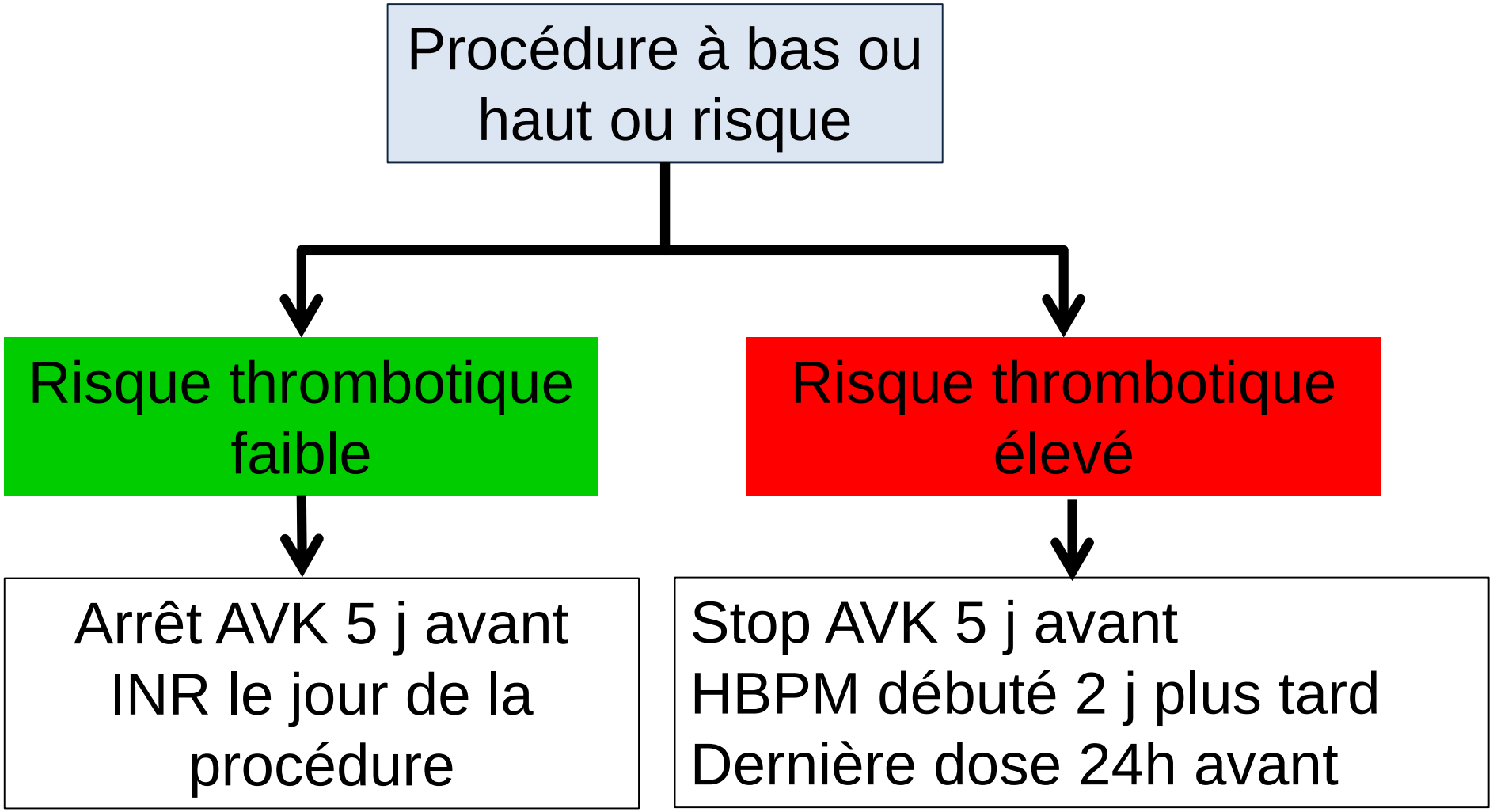
Patel, J Vasc Interv Radiol 2012 Veitch, Gut 2016

Fini les relais AVK-HBPM (pour les risques thrombotiques mineurs)

Étude randomisée contrôlée :
1884 malades avec AC/FA

	Relai AVK-HBPM n=934	**Relai AVK-placébo** n=950	**P=**
Evènement artériel thromboembolique	0,3%	0,4%	NS
Hémorragie majeure	3,2%	1,3%	0,005

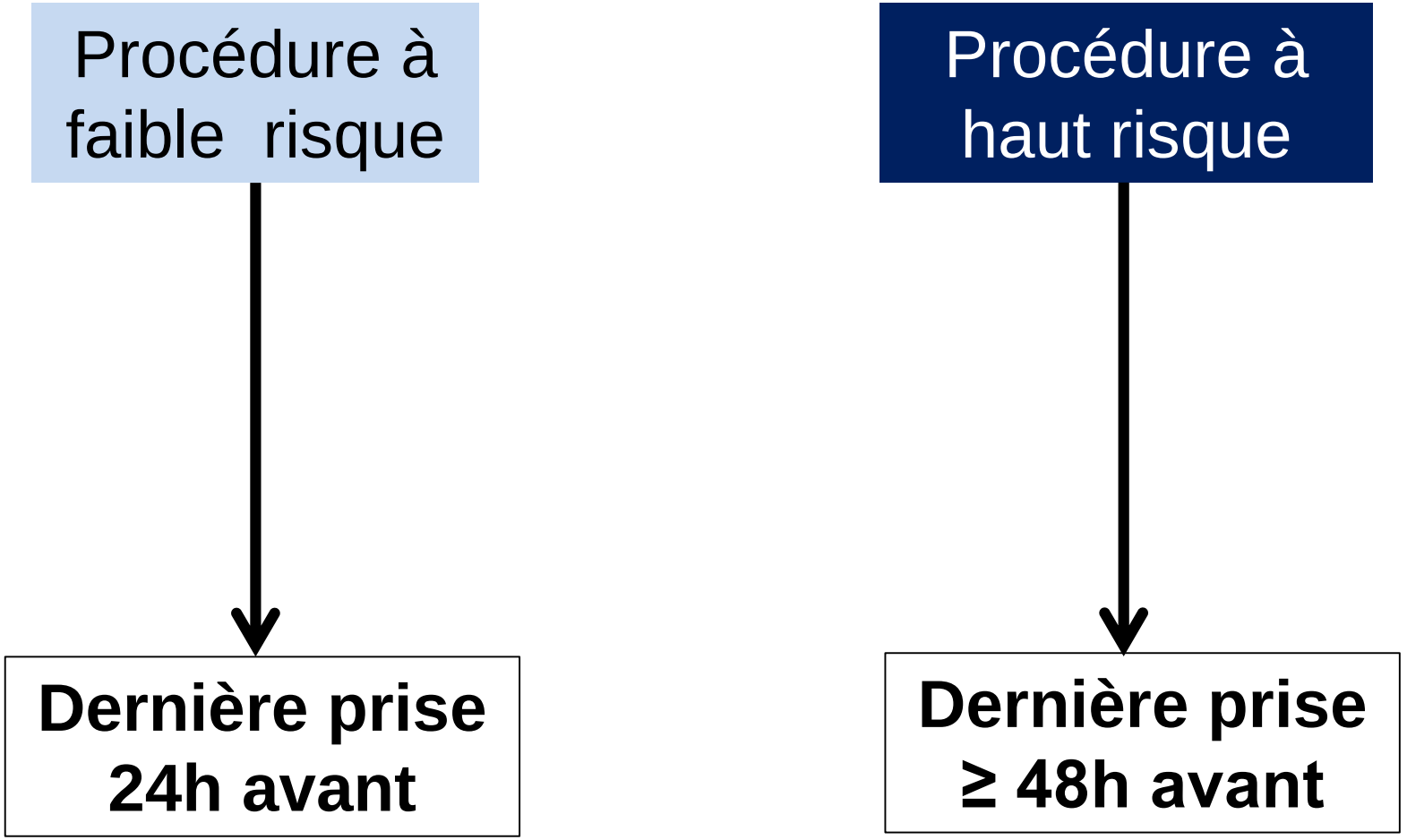
Douketis , NEJM 2015



*SAUF : endoscopie +/- biopsie, CPRE sans shinctérotomie : INR la semaine avant pour être en zone thérapeutique

Patel, J Vasc Interv Radiol 2012 Veitch, Gut 2016

Anticoagulants directs



Veitch, Gut 2016
Kumar, Cardiovasc Interv Radiol 2016

Anticoagulants/antiagrégants : après

- **Anticoagulants/antiagrégants :**
- Reprise antiagrégants ≈ 48h
- Reprise anticoagulants oraux ≈ 24h

- Moduler par le déroulement du geste
- Cas par cas

Veitch, Gut 2016
Rockey, Hepatology 2009

Protocole “au cas où”

Si risque thrombotique/risque hémorragique difficile

- Informer le malade
- Informer le médecin faisant le geste
- Considérer les alternatives à la procédure
- ± Acide tranexamique prophylactique
- ± Transfusion de plaquettes prophylactique
- Rédiger un protocole