



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES



Coagulation dans les maladies du foie : quoi de neuf en 2016 ?

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Inserm U970, PARCC@HEGP, Paris

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- Thrombose et anticoagulants
- Gestes invasifs

Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- Thrombose et anticoagulants
- Gestes invasifs

Coagulation et cirrhose

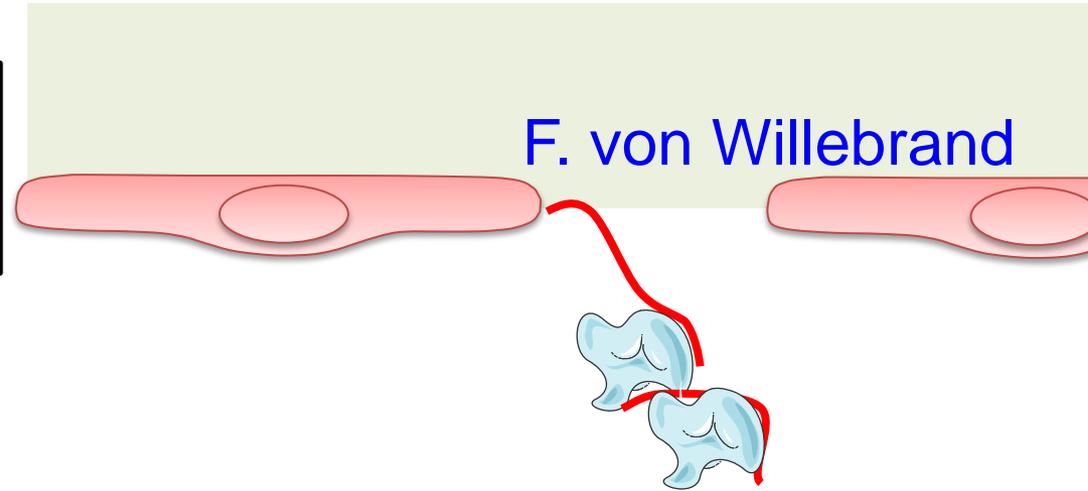
Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire

Coagulation :
formation de fibrine

Fibrinolyse :
lyse de la fibrine

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire



Thrombopénie

↑ F. von Willebrand
↑ Taille des multimères

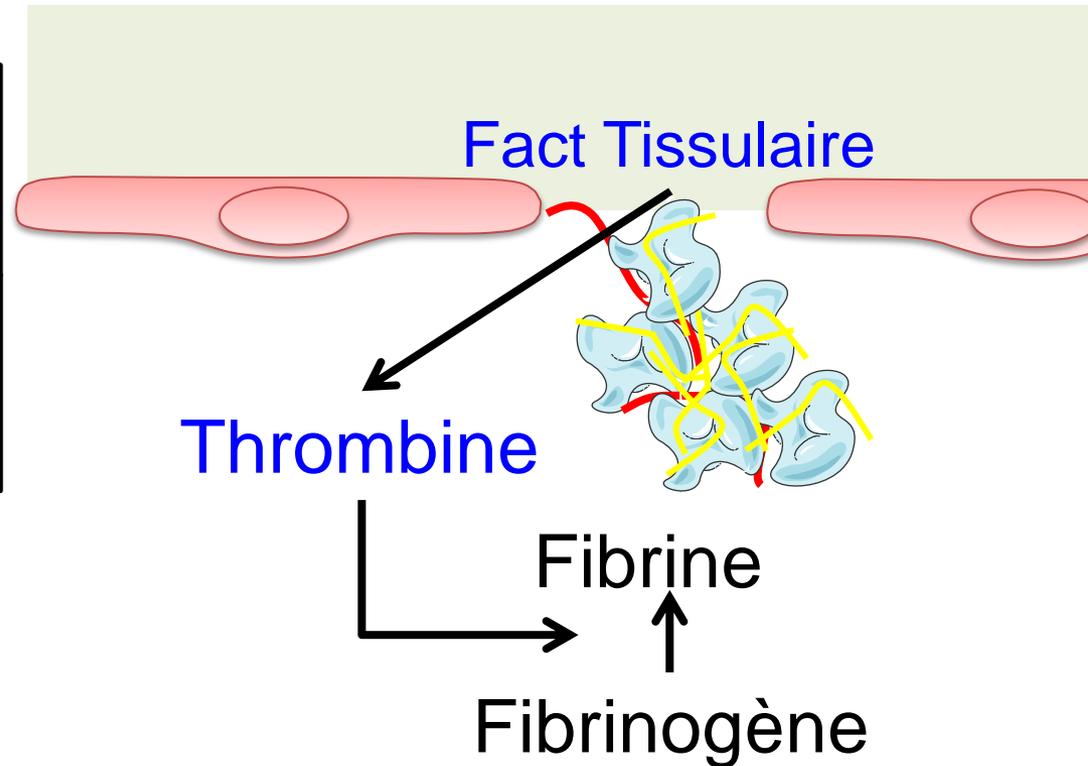
Favorise le saignement

Favorise la thrombose

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

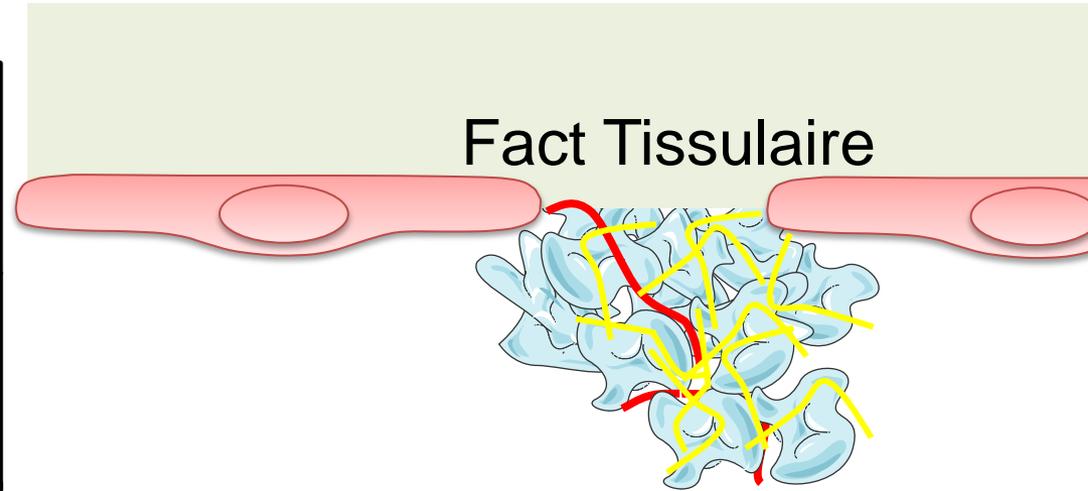
Favorise la thrombose

Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire

Coagulation :
formation de fibrine

Fibrinolyse :
lyse de la fibrine



Fibrine
↓
D-dimères

Plasmine

↑ tPA

↓ plasminogène, α_2
antiplasmin, ↑ PAI-1

Favorise le saignement

Favorise la thrombose

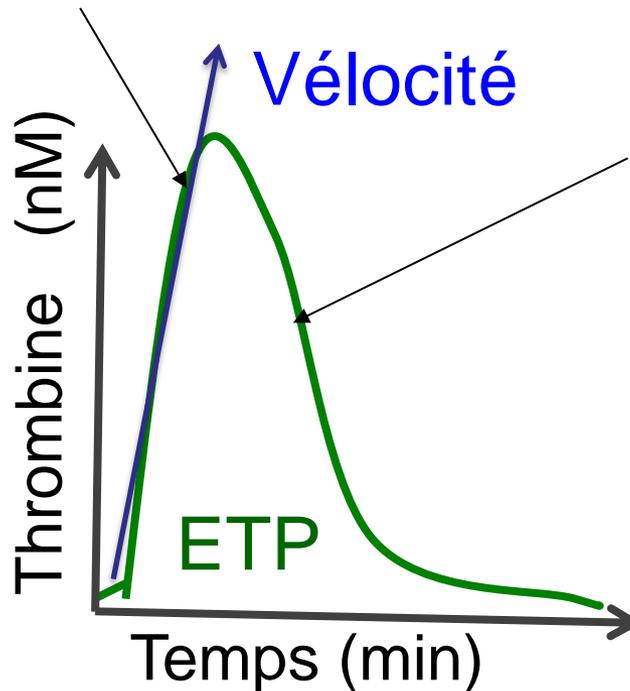
Test de génération de thrombine

Phase ascendante

Génération de thrombine

Phase descendante

Inhibition de thrombine

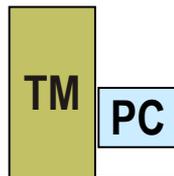
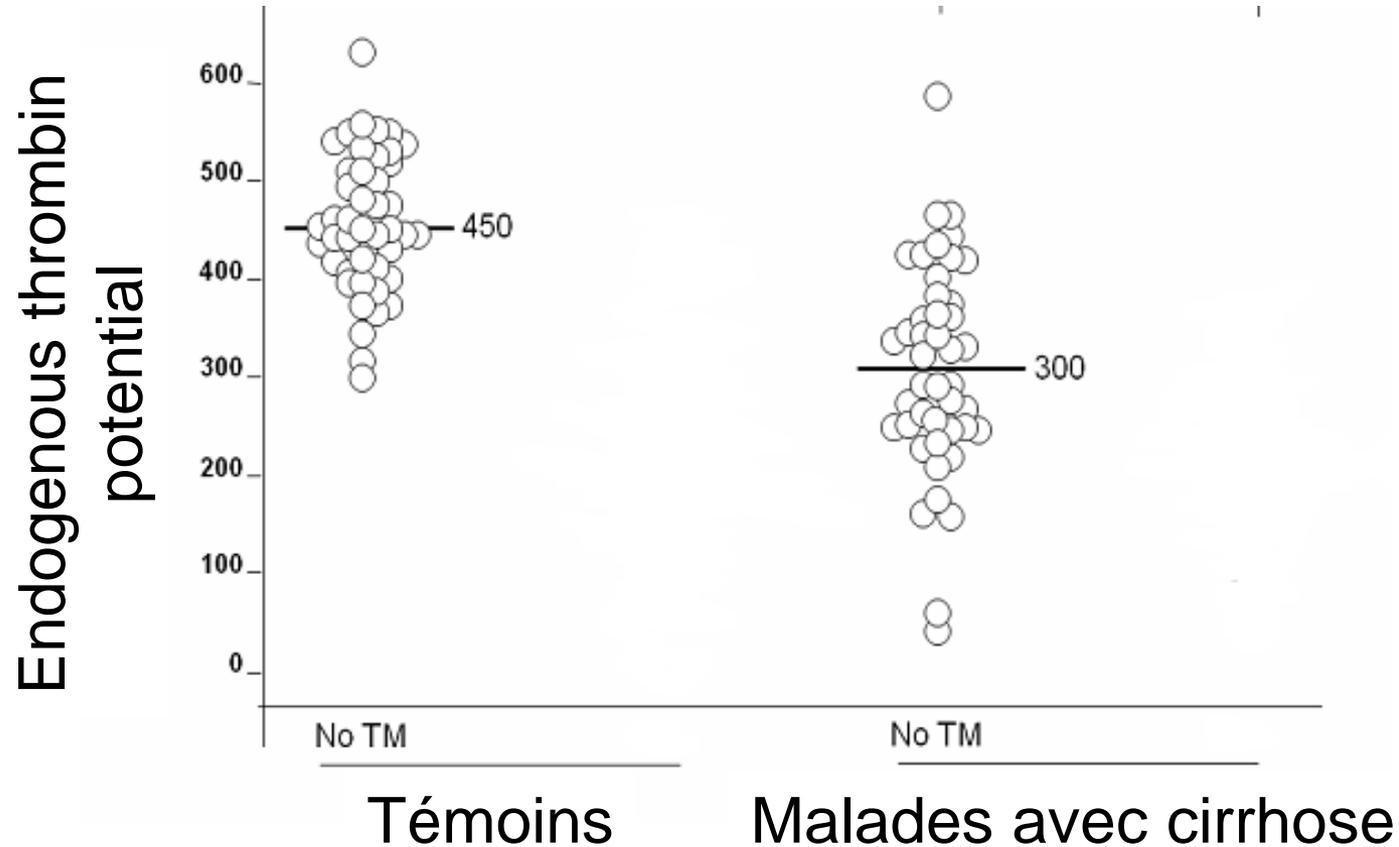


Facteur tissulaire : 1 pM

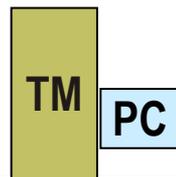
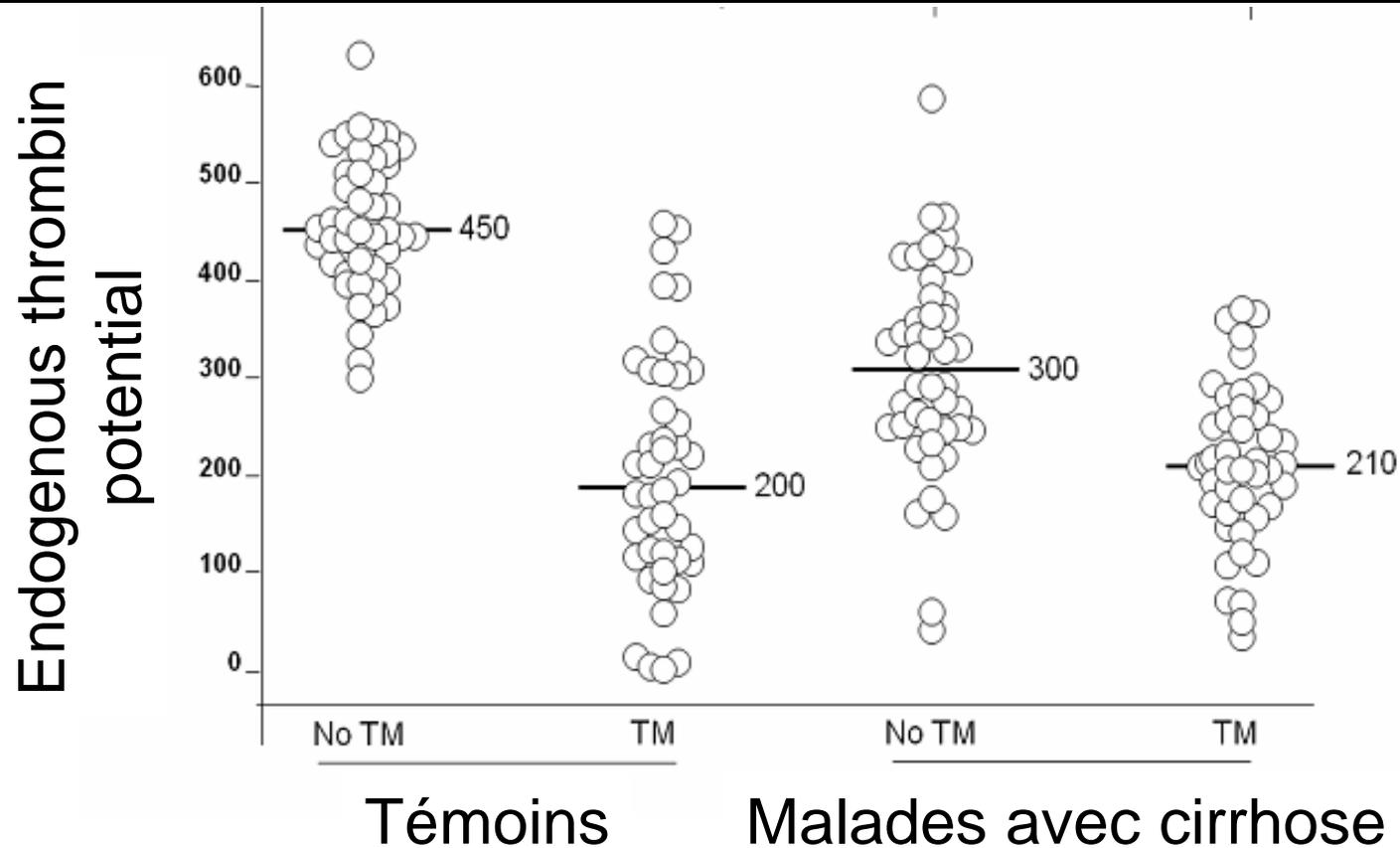
Phospholipides : 4 μ M

ETP: endogeneous thrombin potential

Test de génération de thrombine

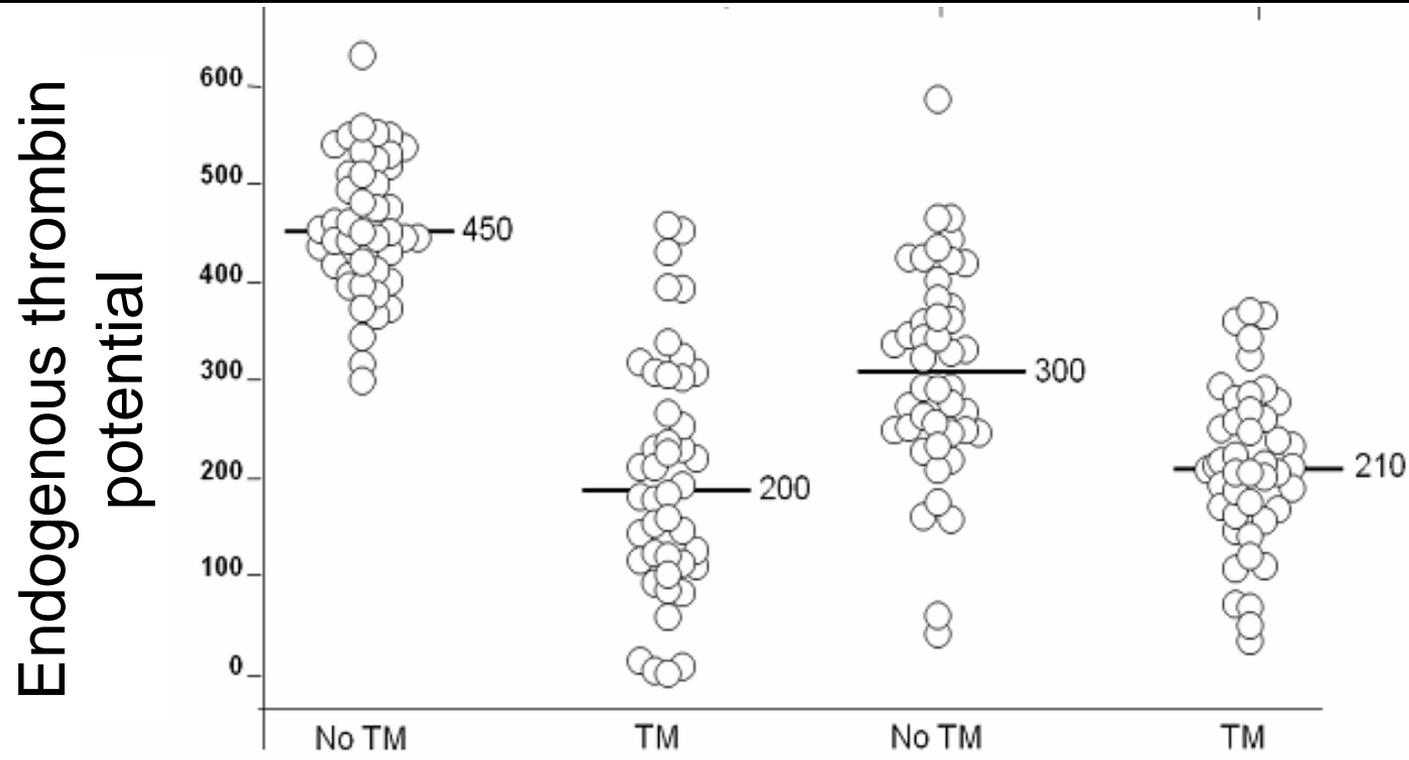


Test de génération de thrombine



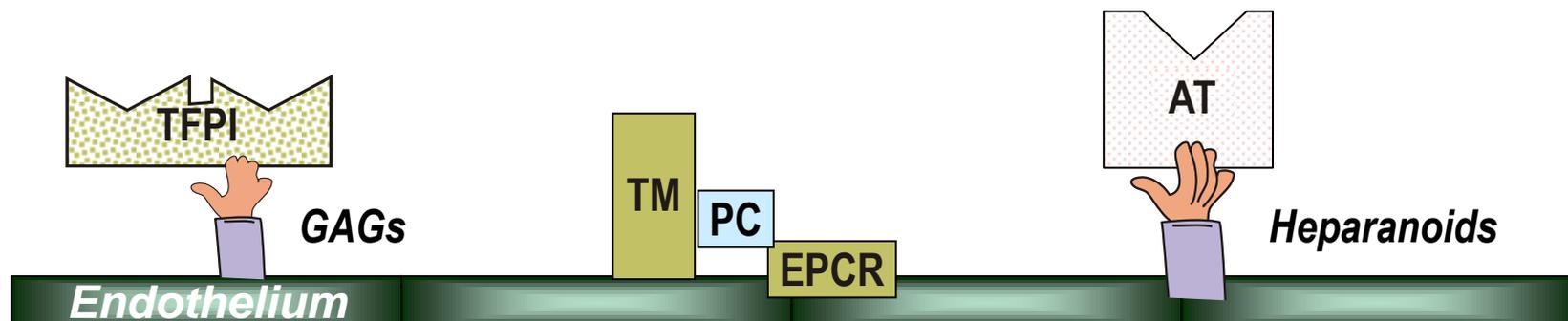
Endothelium

Test de génération de thrombine



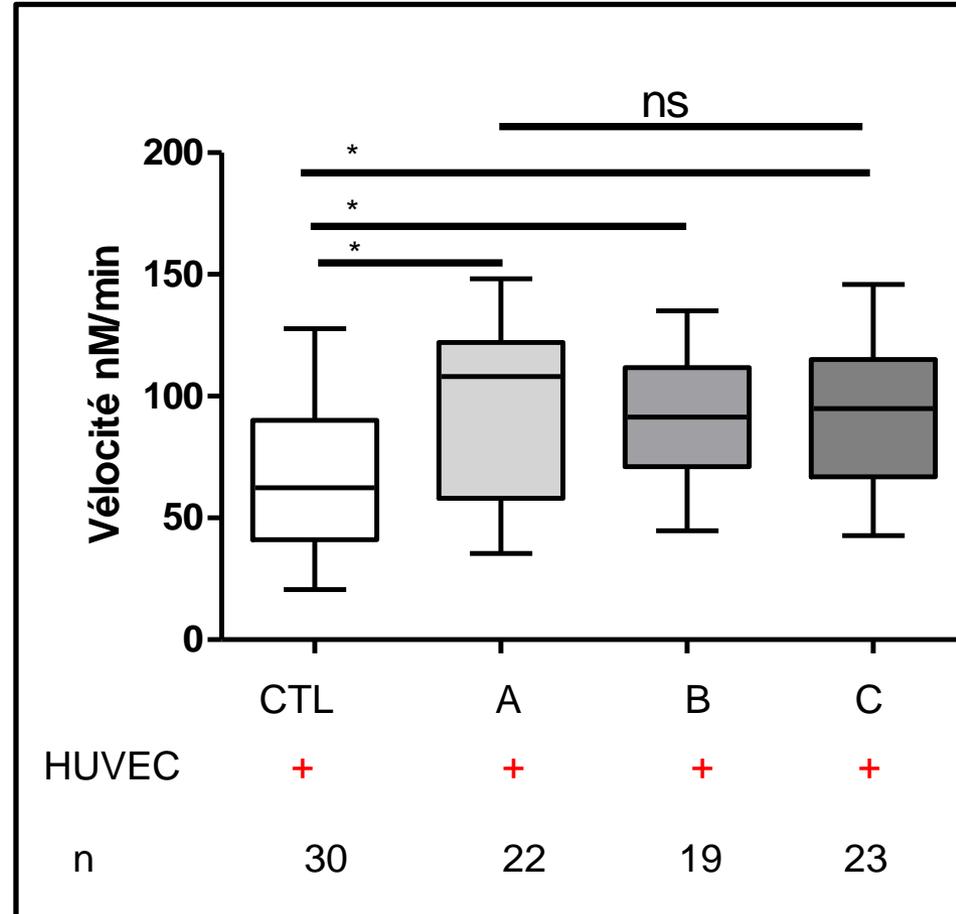
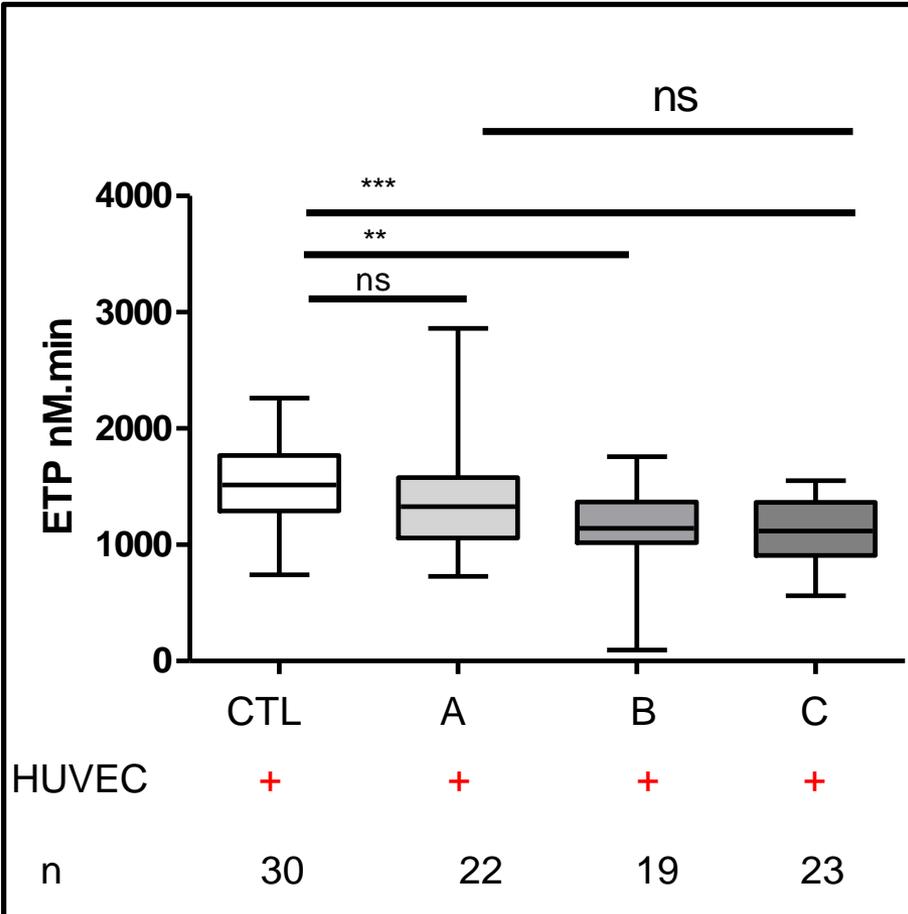
Témoins

Malades avec cirrhose



Génération de thrombine sur cellules endothéliales

CHP



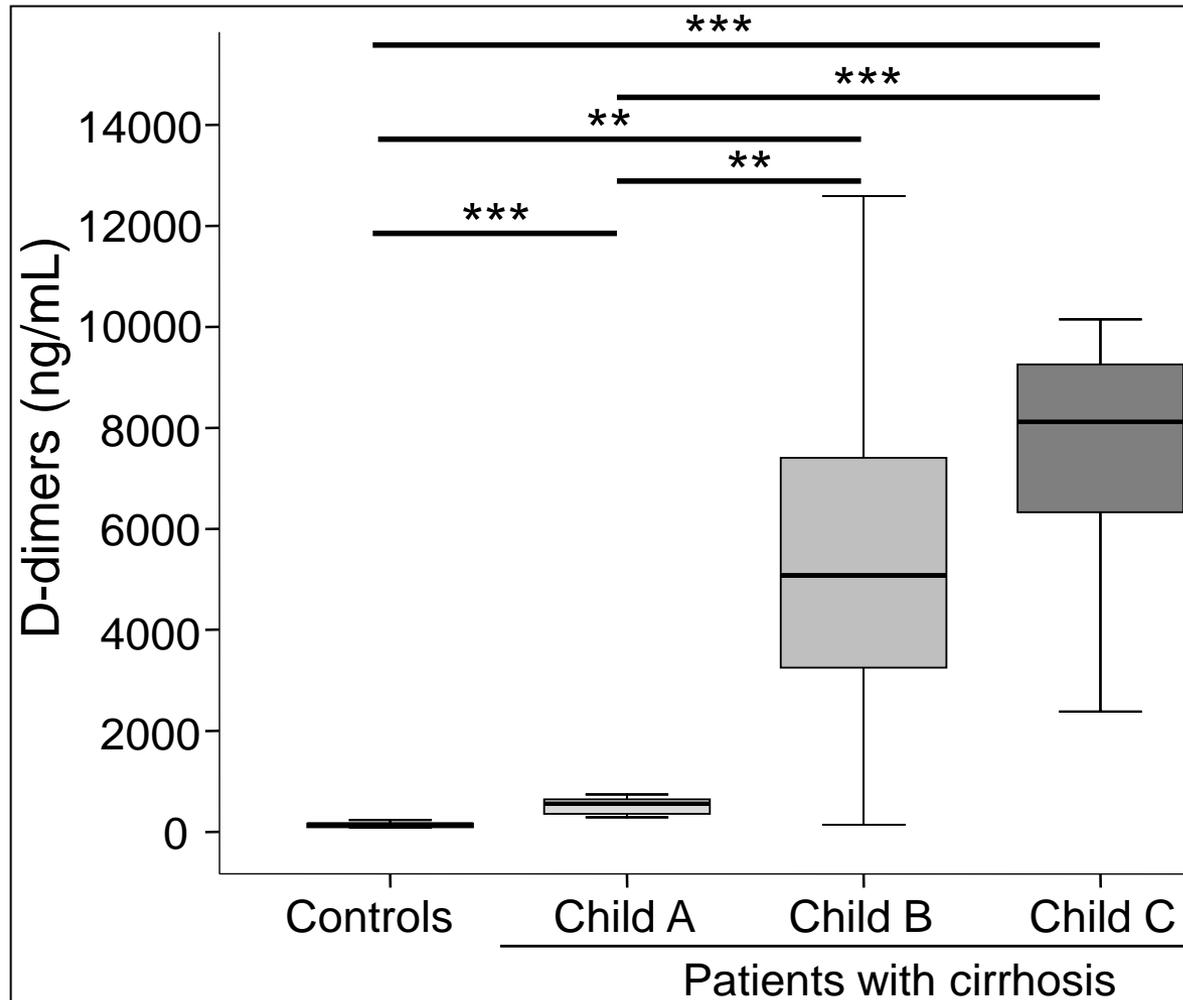
Quantité de thrombine générée moindre chez les patients

Vélocité augmentée chez les patients

*p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001, t-Student

Activation de la coagulation et cirrhose

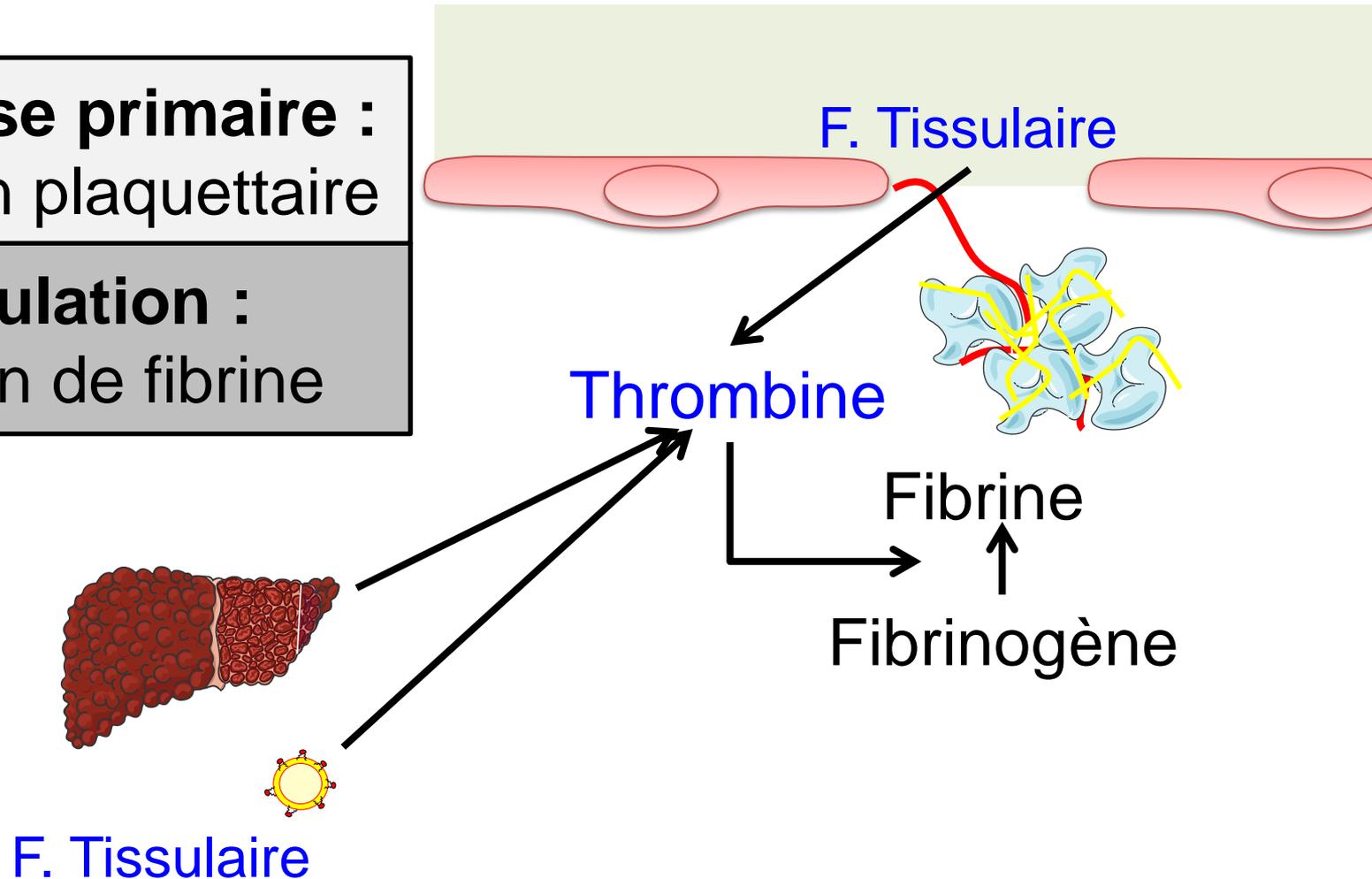
D-dimères



Coagulation et cirrhose

Hémostase primaire :
agrégation plaquettaire

Coagulation :
formation de fibrine



Déséquilibre de la coagulation de la cirrhose



Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- **Thrombose et anticoagulants**
- Gestes invasifs

Activation de la coagulation et cirrhose

- Thrombose porte
 - prévalence : 8-25% (candidats à la TH)
 - incidence : 11% à 5 ans (cirrhose Child A-B)
- Phlébite ou embolie pulmonaire
 - Risque relatif : 1.5

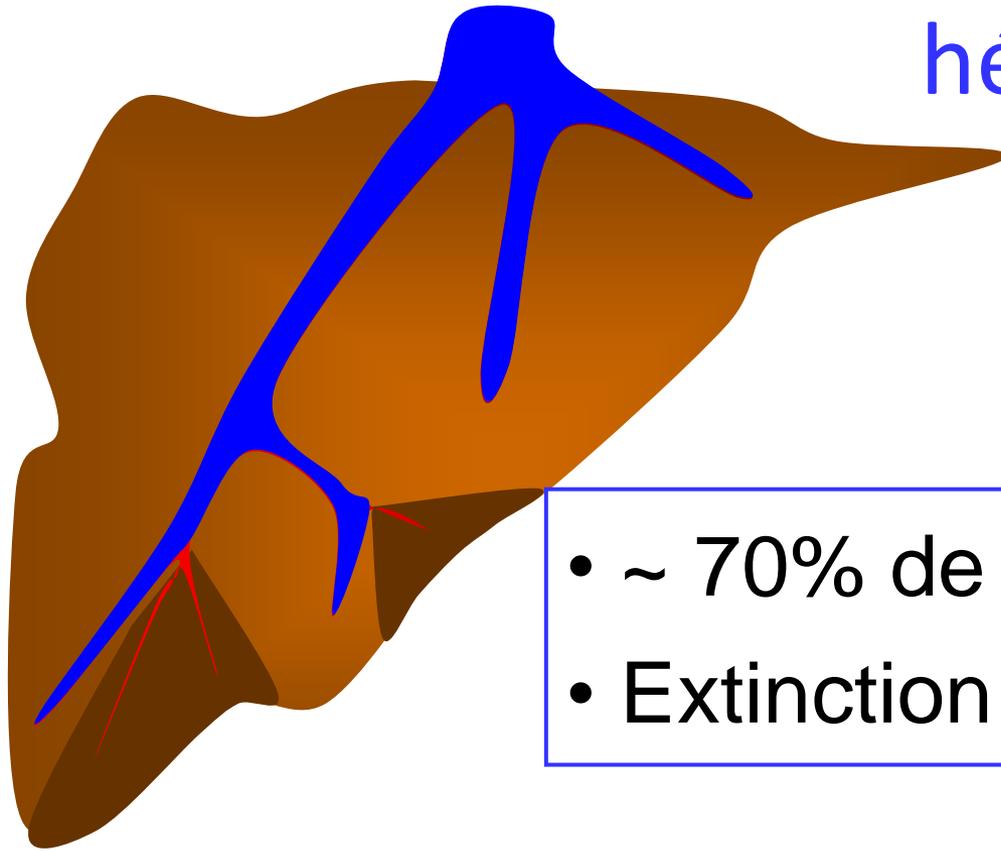
Nery, Hepatology 2014

Valla, Hepatology 2008

Tripodi, J Thromb Haemost 2011

Occlusions vasculaires intrahépatiques

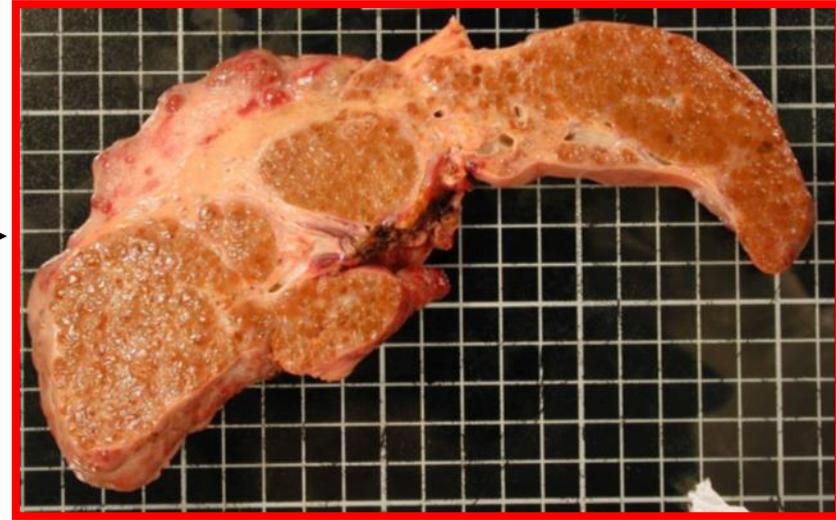
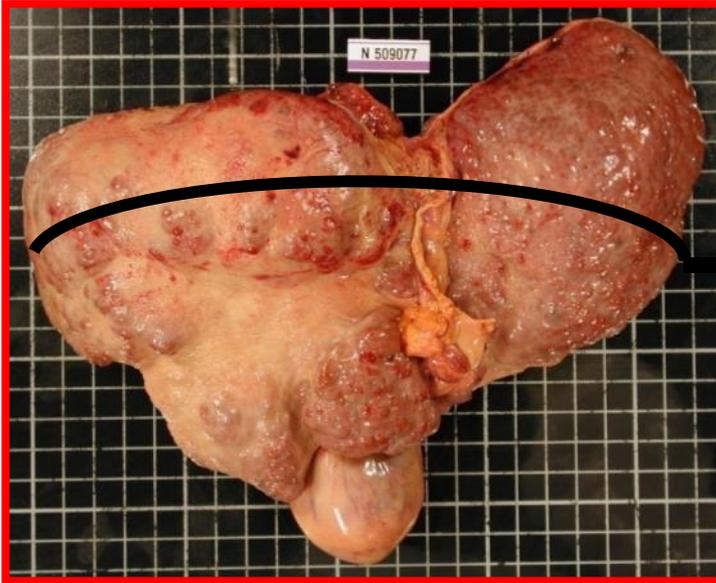
Thromboses des veines hépatiques



- ~ 70% de veines atteintes
- Extinction parenchymateuse

Occlusions vasculaires intrahépatiques

Foie cirrhotique

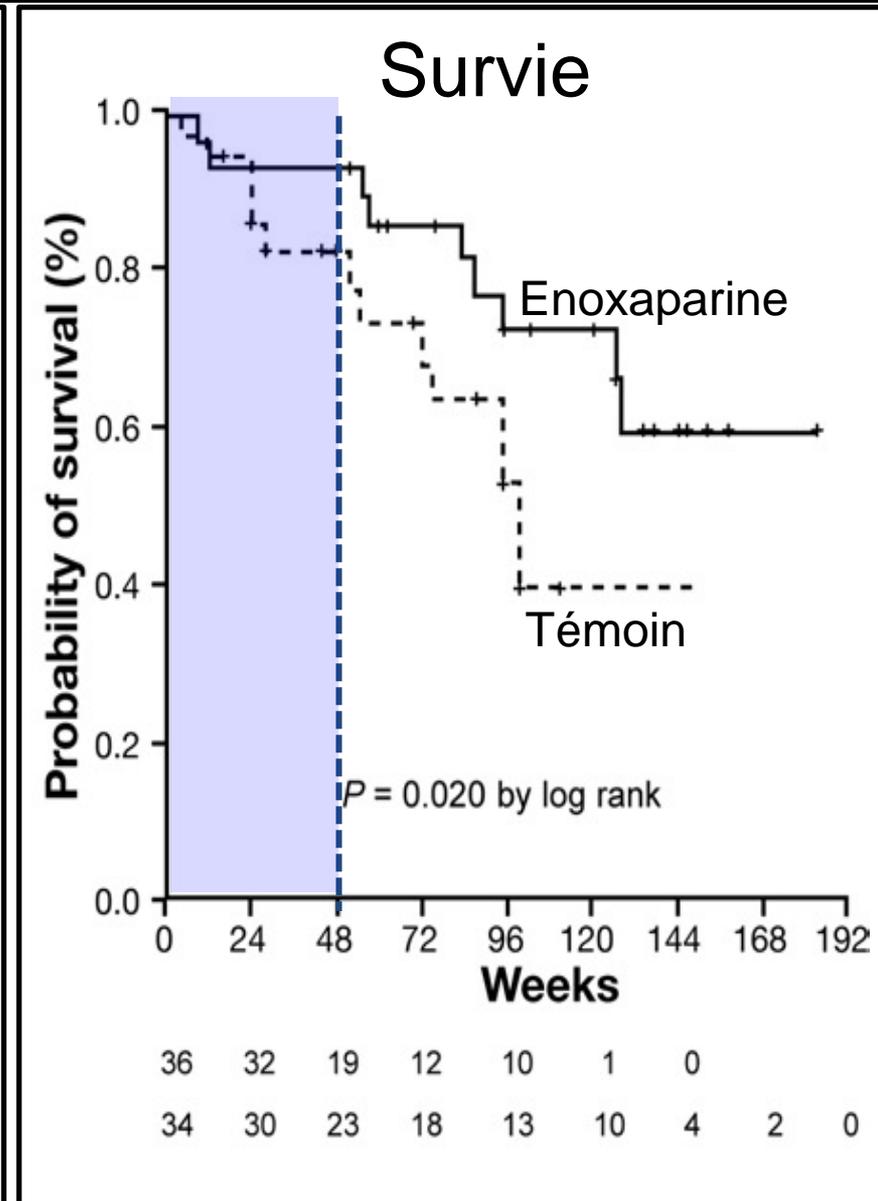
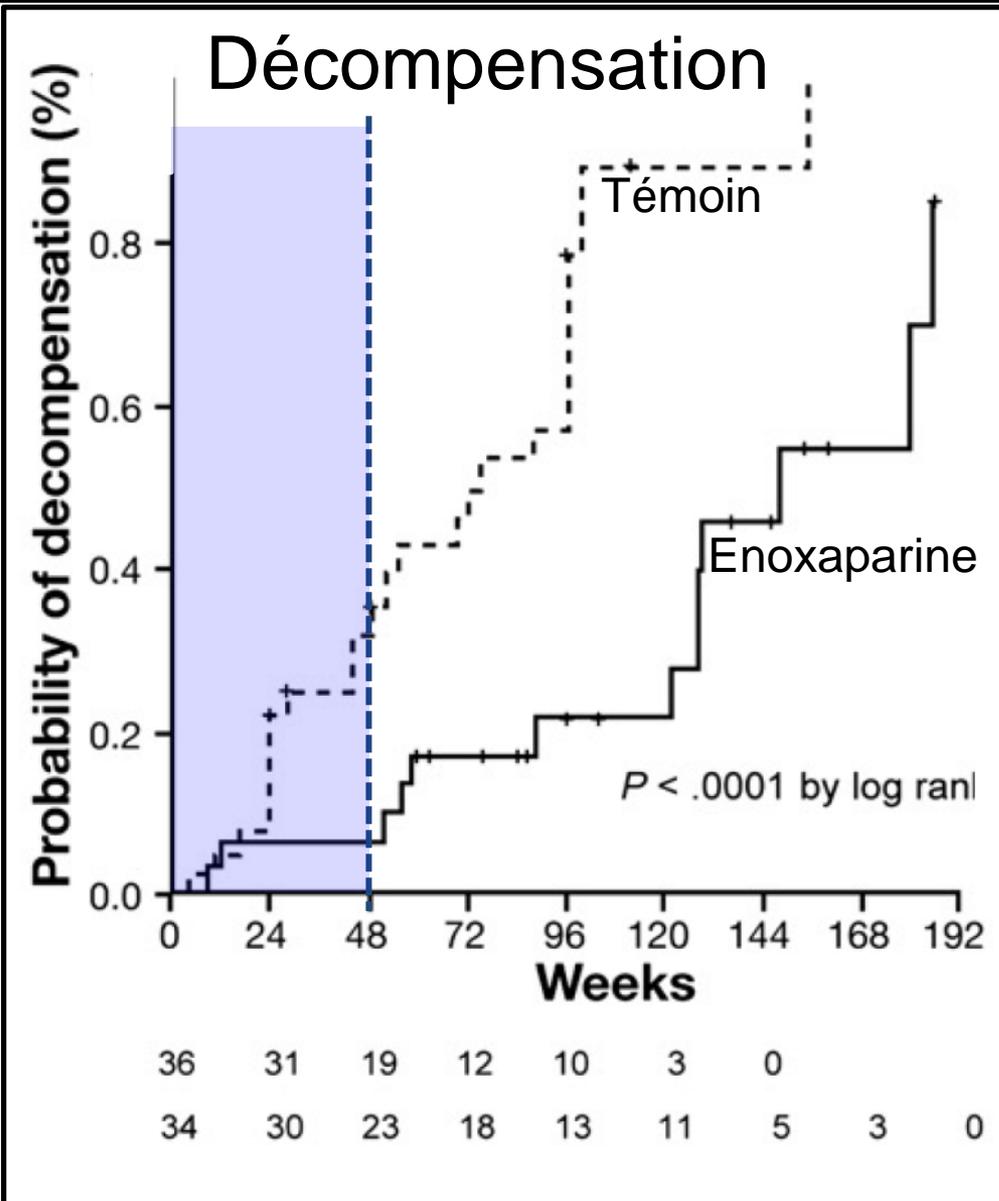


Anticoagulation et cirrhose

Prophylaxie de TVP – Cirrhose (Child B7-C10)

| | <u>Témoin</u> | <u>Enoxaparine</u> |
|----------------|---------------|--------------------|
| N. de patients | 36 | 34 |
| TVP partielle | 3 | 0 |
| TVP complete | 3 | 0 |

Anticoagulation et cirrhose



Anticoagulation et cirrhose

Etude CHILDBENOX :

Impact de l'énoxaparine (lovenox 0.4 mL/j) pendant 2 ans sur la morbi-mortalité des cirrhotiques Child B7-C10

Coordinateur :

Dr Armelle Poujol-Robert;
St Antoine; Paris

Anticoagulation et TVP dans la cirrhose

| Auteur | N | Traitement | % Recanalisation Compl./Part./Aucune | | |
|----------|----|------------|---|----|----|
| Francoz | 19 | HBPM/AVK | 42 | 5 | 53 |
| Amitrano | 28 | HBPM | 75 | 8 | 17 |
| Senzolo | 33 | HBPM | 36 | 27 | 36 |
| Seijo | 55 | HBPM/AVK | 45 | 15 | 40 |

Francoz, Gut 2005. Amitrano, Clin Gastroenterol Hepatol 2010. Senzolo, Liver Int 2012. Seijo Clin Gastroenterol Hepatol 2012

Anticoagulation et TVP dans la cirrhose

| Auteur | N | Traitement | Mortalité liée aux hémorragies |
|----------|----|------------|--------------------------------|
| Francoz | 19 | HBPM/AVK | 0% |
| Amitrano | 28 | HBPM | 0% |
| Senzolo | 33 | HBPM | 0% |
| Seijo | 55 | HBPM/AVK | 0% |

Francoz, Gut 2005. Amitrano, Clin Gastroenterol Hepatol 2010. Senzolo, Liver Int 2012. Seijo Clin Gastroenterol Hepatol 2012

Hémorragies non liés à l'HTP

5 patients
(10%)



| Hémorragie | 5 |
|-----------------------|---|
| • Vaginale | 1 |
| • Incisionnelle | 1 |
| • Extraction dentaire | 1 |
| • Digestive basse | 2 |

Plaquettes <50.000 seul facteur indépendamment
associé aux hémorragies (p=0.018)

Coagulation et cirrhose

- La coagulation au cours de la cirrhose
- Thrombose et anticoagulants
- **Gestes invasifs**

Prediction du risque hémorragique chez les malades du foie

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

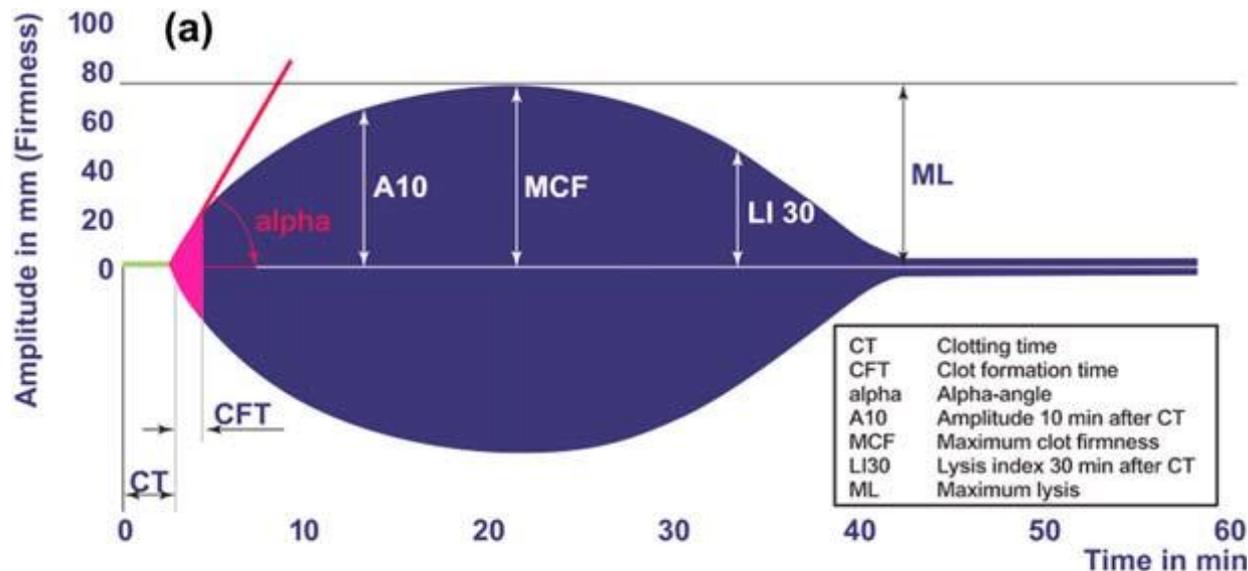
25'000 50'000 75'000 100'000 125'000 150'000



Taux de plaquettes

Prédiction du risque hémorragique chez les malades du foie

- Facteurs non testés
 - PFA-100
 - Temps de lyse des euglobulines
 - Thromboélastographie



Biopsie hépatique à Beaujon

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

OUI

Biopsie
transpariétale

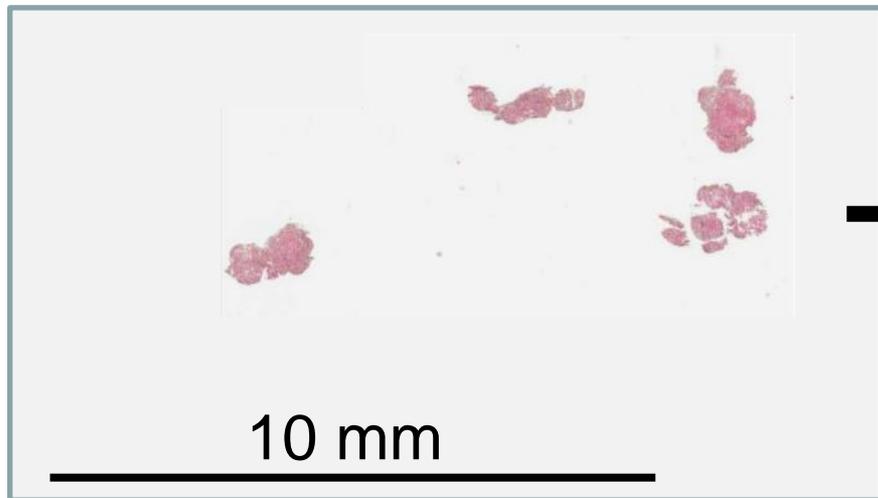
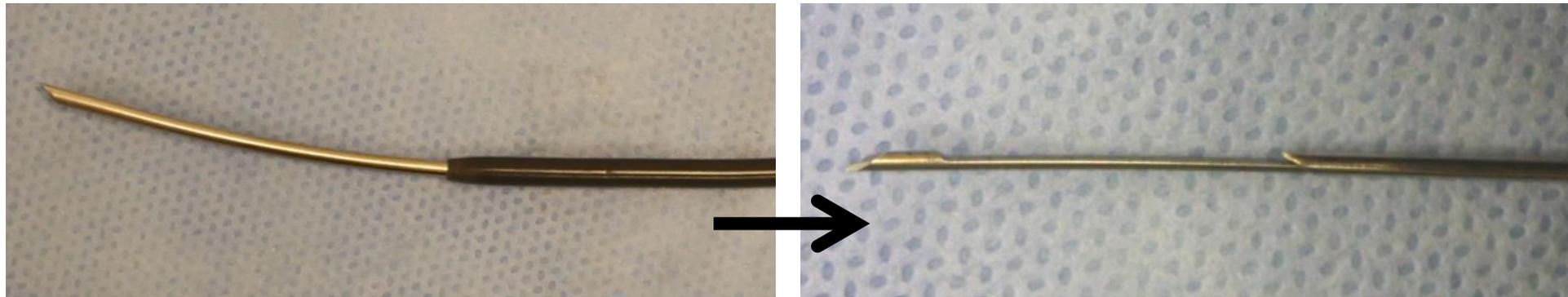
NON

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

OUI

Biopsie
transjugulaire

Biopsie hépatique transjugulaire



Biopsie hépatique à Beaujon

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

OUI

Biopsie
transpariétale

NON

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

OUI

Biopsie
transjugulaire

NON

Mesure
correctrice

Mesures correctrices : ne pas utiliser

| Traitement | Pourquoi ne pas l'utiliser |
|--------------------------------------|---|
| Desmopressin | F. Von Willebrand augmenté en cas de cirrhose |
| Facteur VII recombinant (Novoseven®) | Efficacité non démontrée, coût, thrombose |
| Plasma frais congelé | Nécessité d'un gd volume pour ↑ facteurs de coagulation |
| Aprotinine | Commercialisation suspendue |

Mesures correctrices possibles

| Traitement | Proposition |
|---|--------------------------------|
| Concentré de complexes prothromboniques (Kaskadil®) | Potentiellement utile |
| Concentrés plaquettaires | Si geste invasif ou hémorragie |
| Agonistes récepteurs TPO | Attendre résultats phase 3 |
| Fibrinogène humain (Clottafact®) | Si hémorragie avec Fg < 1g/L |
| Acide tranexamique (Exacyl®) | Si geste invasif ou hémorragie |

Conclusion

- La coagulation des malades atteints de cirrhose est dans un équilibre précaire, pouvant basculer vers la thrombose et/ou l'hémorragie
- L'activation de la coagulation contribue non seulement aux thromboses mais aussi à la progression de la maladie du foie. Les HBPM sont prometteuses
- Il est difficile de prédire les hémorragies post-interventions chez les malades atteints de cirrhose
- Le seuil de 50.000 plaquettes doit alerter

