

8ème Journée de concertation
des Centres de Compétence des Maladies Vasculaires du Foie
1^{er} juin 2018

Coagulopathie du cirrhotique: compréhension
des mécanismes et prise en charge en 2018

Dr Emmanuel Weiss

Département d' Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon,
HUPNVS, Clichy
INSERM UMR_S1149, Centre de recherche sur l'inflammation
Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne-Paris Cité



Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

causal factor.¹ Hence biopsy, laparoscopy, and other surgical procedures are accompanied by a risk of haemorrhage unless the coagulation defect has been corrected. Fresh-frozen plasma (F.F.P.) which contains all the clotting factors, appears in principle to be the most useful therapeutic material. However, its use is limited by the large volumes which are usually needed; since these might aggravate the hypervolaemia often present in patients and lead to dangerous complications such as rupture of oesophageal varices or congestive heart-failure.

The availability of plasma derivatives containing in

Profil d'hémostase du cirrhotique

Anomalies pro-hémorragiques

Thrombocytopenia

Decreased production of thrombopoietin
Increased production of nitric oxide and prostacyclin

Low levels of factors II, V, VII, IX, X, and XI
Vitamin K deficiency

Low levels of α 2-antiplasmin, factor XIII, and TAFI
Elevated level of t-PA

Hémostase primaire

Coagulation

Fibrinolyse

Hémostase du patient cirrhotique

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

The Coagulopathy of Chronic Liver Disease

Armando Tripodi, Ph.D., and Pier Mannuccio Mannucci, M.D.

Anomalies pro-hémostatiques

Elevated level of von Willebrand factor

Low level of ADAMTS 13

Elevated level of factor VIII
Low levels of protein C, protein S, antithrombin, and heparin cofactor II

Inherited thrombophilia

Low level of plasminogen

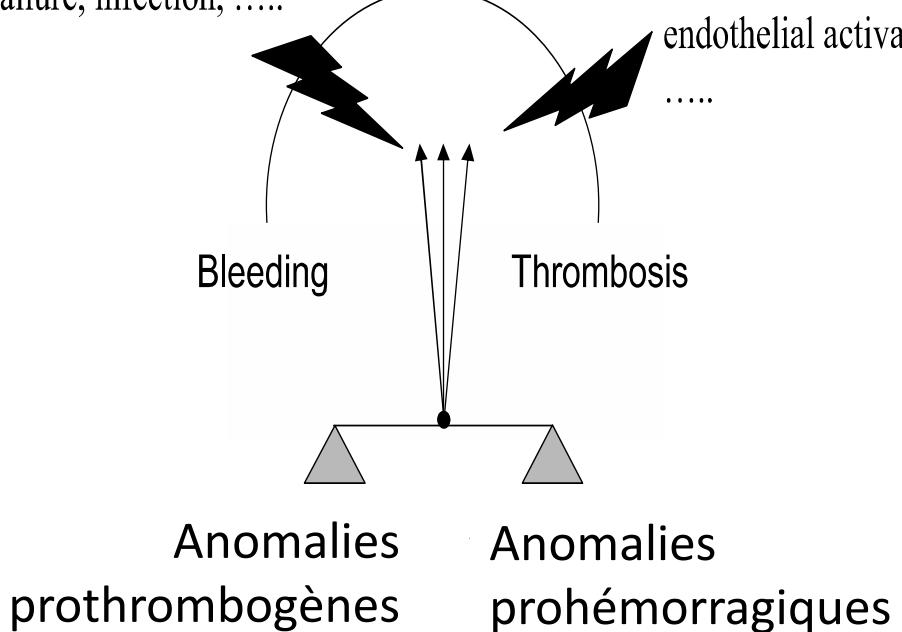
Hémostase balancée mais plus instable

Intensité de chaque type d'anomalie variable en fonction du contexte



Renal failure, infection,

Altered blood flow,
endothelial activation,
.....



Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

Evaluation des risques hémorragique/thrombotique

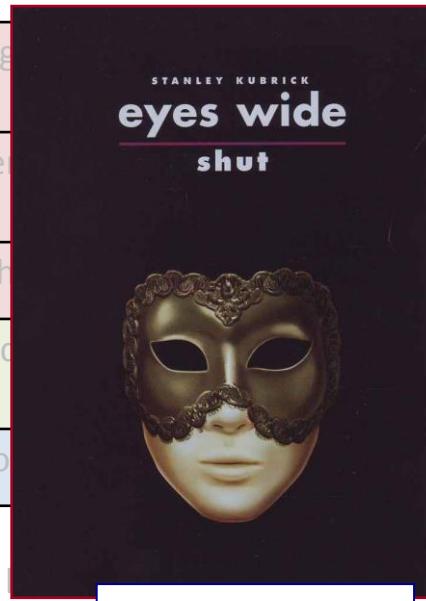
Risque hémorragique		Risque thrombotique
Numération plaquettaire Fibrinogène	Déetecte le risque de saignement à des taux très bas (50'000 plq/mm ³ suffisent!)	Bilan de thrombophilie
Test des fonctions plaquettaires	Interprétation difficile en raison de thrombopénie Peu de données	Marqueurs d'activation plaquettaire (PF4, s-pSelectine, s-CD40L)
Temps de saignement	Ne prédit pas le risque hémorragique	Non utilisé à l'heure actuelle
TP/INR	Reflet de la diminution de synthèse des facteurs procoagulants mais pas des anticoagulants	
Fibrinolyse	Temps de lyse des euglobulines peu répandu	
Tests globaux -Génération de thrombine	Utilisé dans le cadre de la recherche (Export à la pratique clinique débutant)	
- Thromboelastometrie/graphie	Utile pour guider la transfusion de produits sanguins labiles Aucun seuil validé pour prédire les risques hémorragique et thrombotique	

Evaluation des risques hémorragique/thrombotique

Risque hémorragique		Risque thrombotique
Numération plaquettaire Fibrinogène	Déetecte le risque de saignement à des taux très bas (50'000 plq/mm ³ suffisent!)	Bilan de thrombophilie Marqueurs d'activation
Test des fonctions plaquettaires	Interprétation difficile en raison de thrombopénie Peu de données	Non utilisé à l'heure actuelle
Temps de saignement	Ne prédit pas le risque hémorragique	
TP/INR	Reflet de la diminution de synthèse des facteurs procoagulants mais pas des anticoagulants	
Fibrinolyse	Temps de lyse des euglobulines peu répandu	
Tests globaux -Génération de thrombine - Thromboelastometrie/graphie	Utilisé dans le cadre de la recherche (Export à la pratique clinique débutant) Utile pour guider la transfusion de produits sanguins labiles Aucun seuil validé pour prédire les risques hémorragique et thrombotique	

Evaluation des risques hémorragique/thrombotique

Risque hémorragique		Risque thrombotique
Numération plaquettaire	Déetecte le risque de saignement (50000 plq suffisent!)	Bilan de thrombophilie
Fibrinogène		Marqueurs d'activation plaquettaire (PF4, s-pSelectine, s-CD40L)
Test des fonctions plaquettaires	Interprétation difficile et peu de données	Non utilisé à l'heure actuelle
Temps de saignement	Ne prédit pas le risque hémorragique	
TP/INR	Reflet de la diminution des procoagulants mais pas spécifiques	
Fibrinolyse	Temps de lyse des euglobulines	
Tests globaux -Génération de thrombine	Utilisé dans le cadre de l'hémostase clinique débutant	
- Thromboelastometrie/graphie	Utile pour guider la transfusion de produits sanguins labiles Aucun seuil validé pour prédire les risques hémorragique et thrombotique	



S. Kubrick, 1999

Evaluation des risques hémorragique/thrombotique

Risque hémorragique		Risque thrombotique
Numération plaquettaire Fibrinogène	Déetecte le risque de saignement à des taux très bas (50000 plq suffisent!)	Bilan de thrombophilie
Test des fonctions plaquettaires	Interprétation difficile en raison de thrombopénie Peu de données	Marqueurs d'activation plaquettaire (PF4, s-pSelectine, s-CD40L)
Temps de saignement	Ne prédit pas le risque hémorragique	Non utilisé à l'heure actuelle
TP/INR	Reflet de la diminution de synthèse des facteurs procoagulants mais pas des anticoagulants	
Fibrinolyse	Temps de lyse des euglobulines peu répandu	
Tests globaux -Génération de thrombine	Utilisé dans le cadre de la recherche (Export à la pratique clinique débutant)	
- Thromboelastometrie/graphie	Utile pour guider la transfusion de produits sanguins labiles Aucun seuil validé pour prédire les risques hémorragique et thrombotique	

Tests viscoélastiques

Thromboélastométrie
ROTEM



Thromboélastographie
TEG

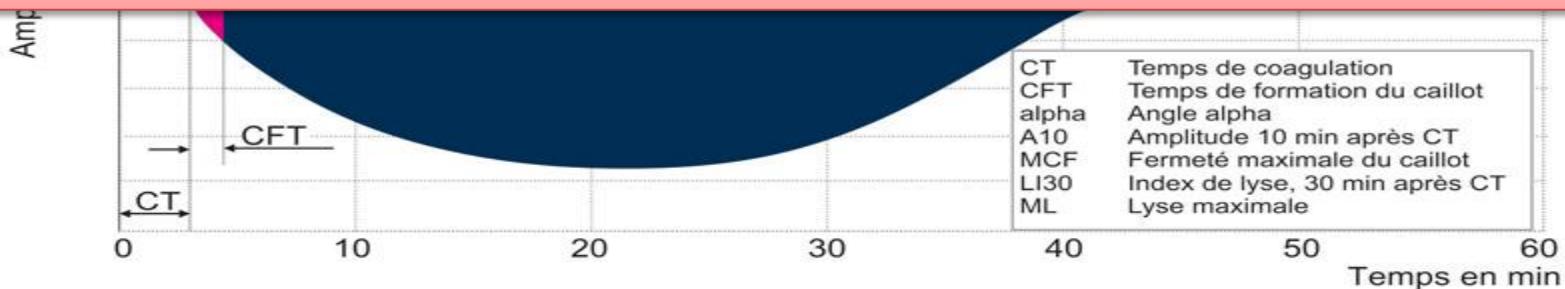


La thromboelastométrie

Mesure de l'hémostase globale

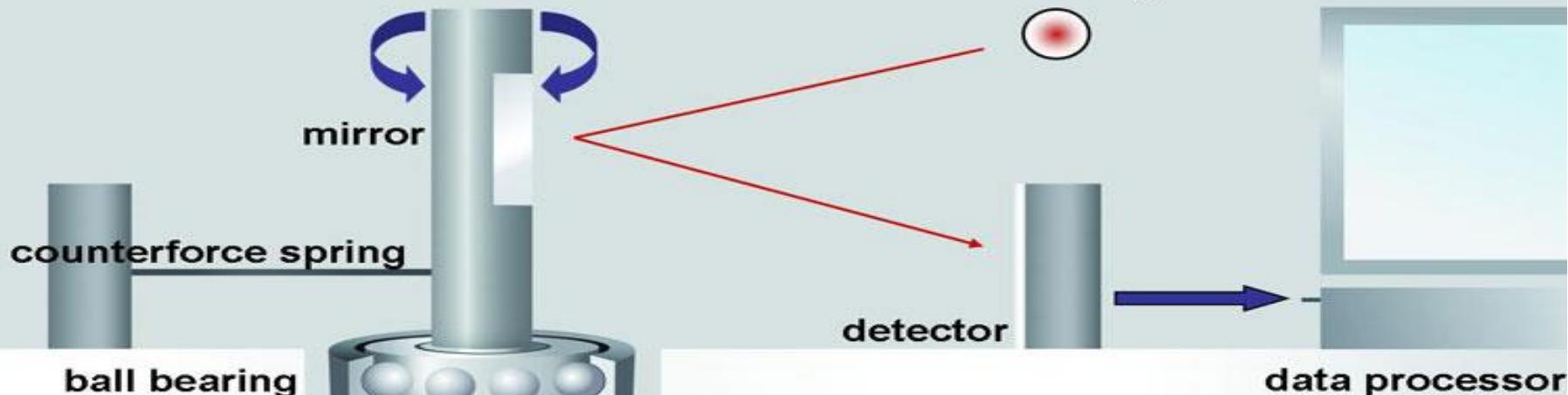
(facteurs pro et anticoagulants, endothélium)

- Information rapide
- Résultats obtenus à partir du sang total (plaquettes et GR)
- Reflet de l'hémostase *in vivo*



oscillating axis (+- 4,75°)

LED light source

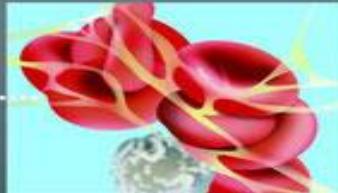


ball bearing

cuvette + sample

temperature
controlled
cuvette holder

sensor pin

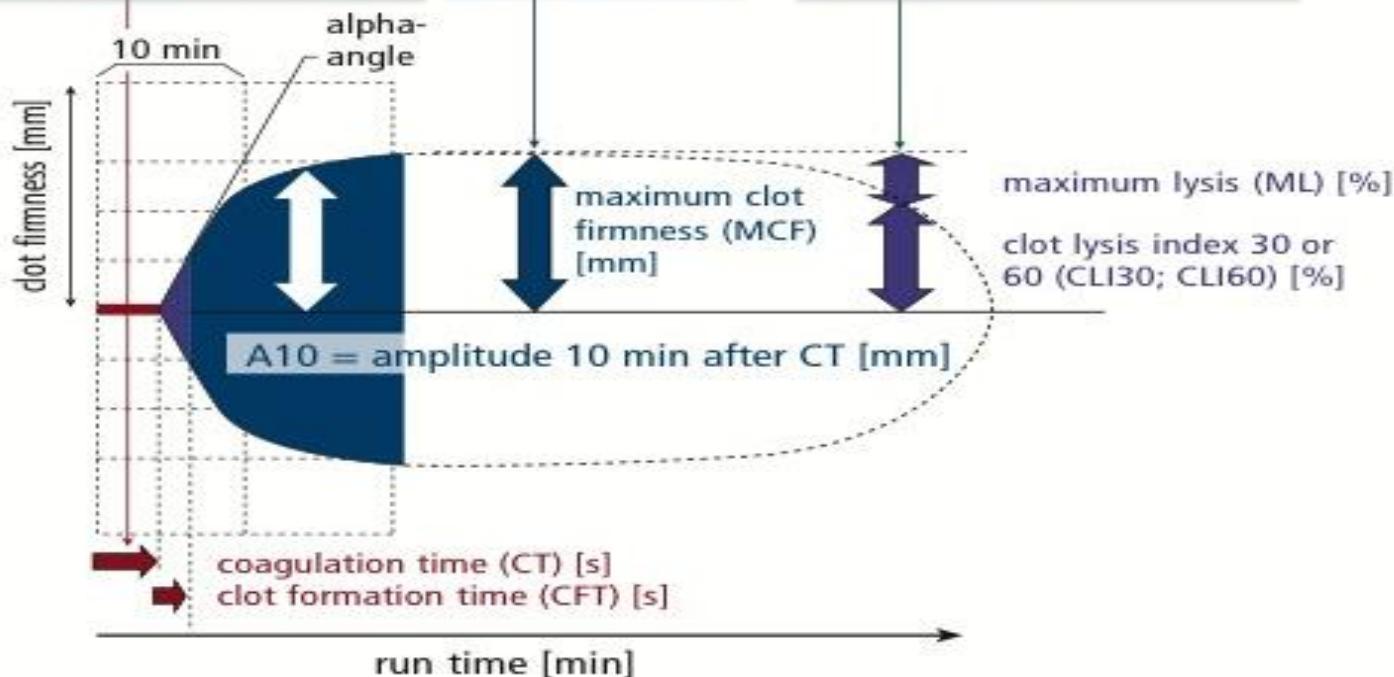


clot formation

Facteurs de coagulation
Facteur tissulaire
Anticoagulants

Plaquettes
Fibrinogène

Fibrinolyse



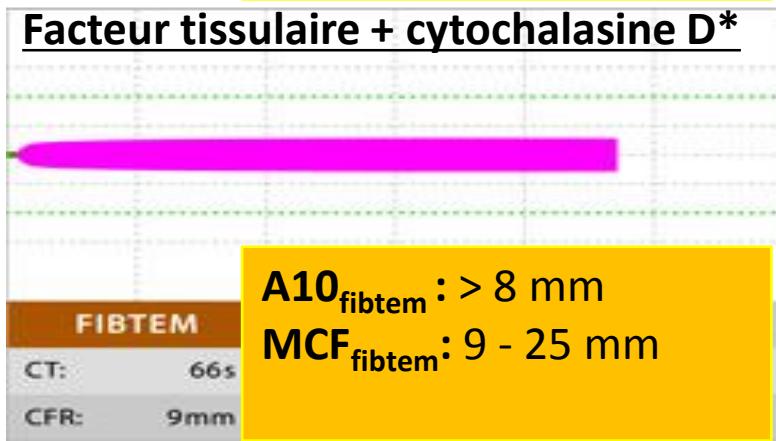
Coagulation activée par du facteur tissulaire



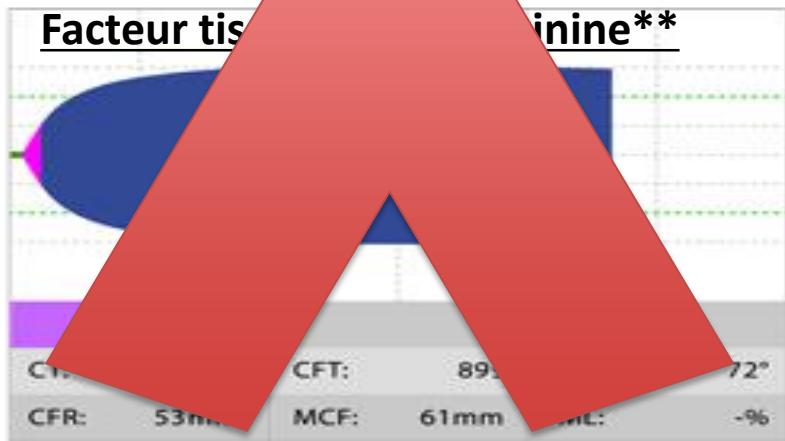
Coagulation activée par phase contact



Facteur tissulaire + cytochalasine D*



Facteur tissulaire + inhibiteur de la fibrinolyse**



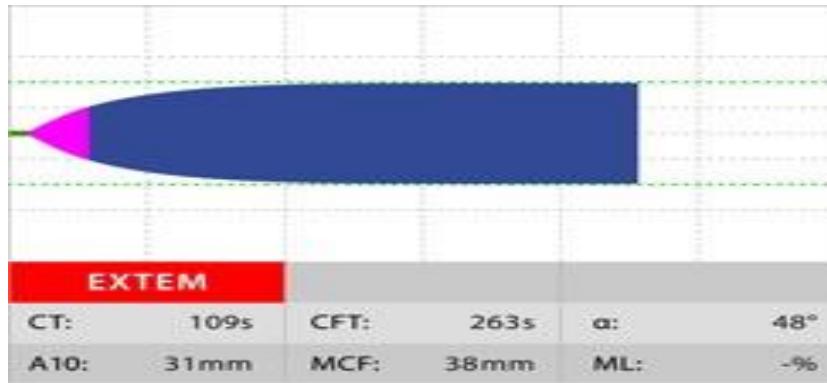
*Cytochalasine D bloque les thrombocytes: caillot uniquement dépendant de la polymérisation de fibrine

** Inhibiteur de la fibrinolyse: permet de détecter précocément la fibrinolyse

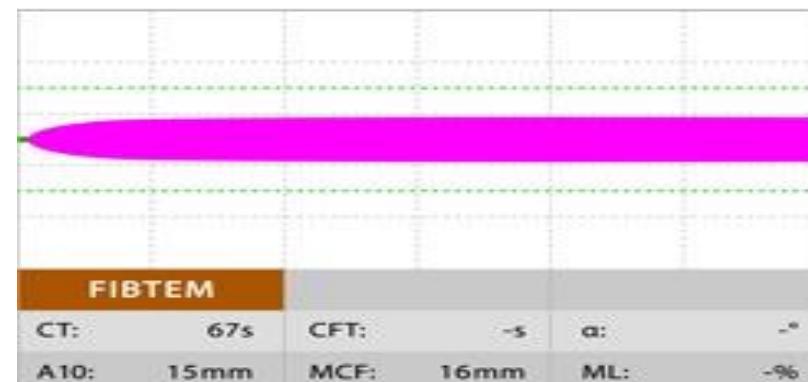
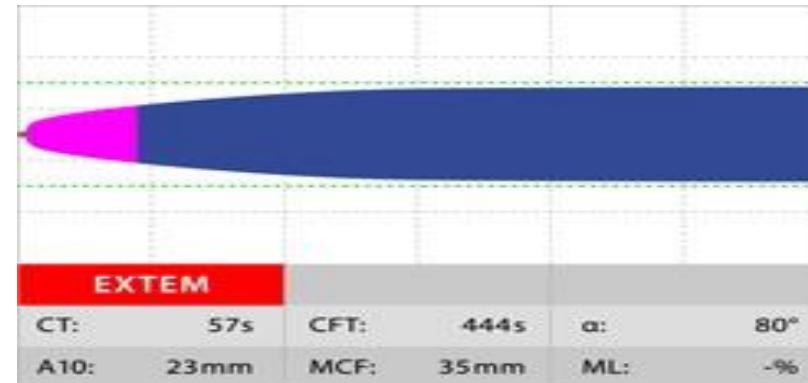
Normal



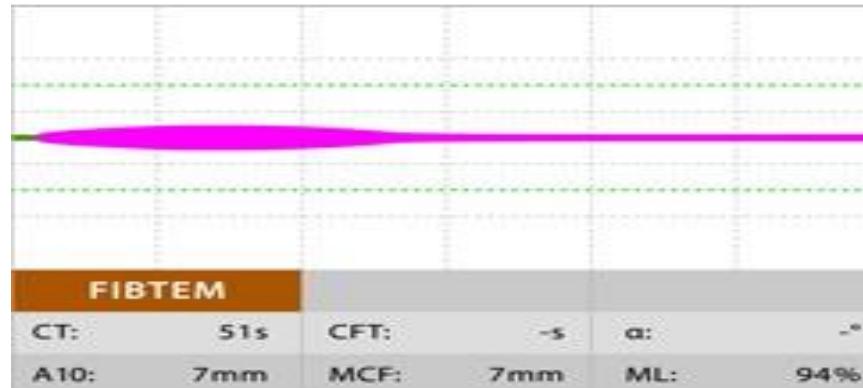
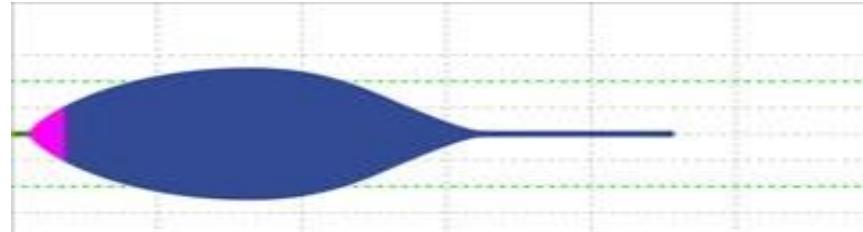
Hypofibrinogénémie



Thrombopénie

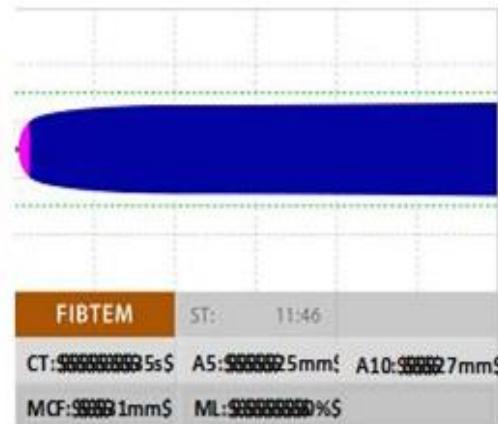
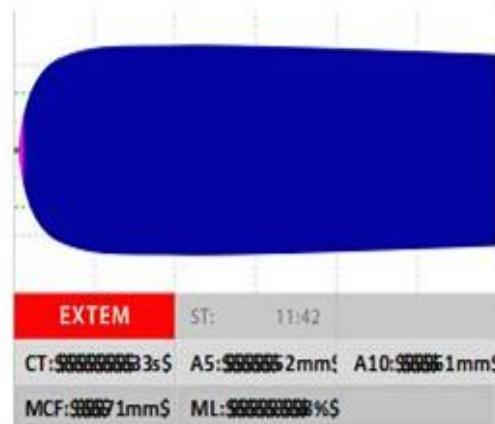


Hyperfibrinolyse



Hypercoagulabilité

**Hypercoagulability
(high thrombotic risk):**
EXTEM CT < 40 s
EXTEM CFT < 50 s
EXTEM MCF > 68 mm
FIBTEM MCF > 24 mm
LI60 ≤ 3%



Rotation thromboelastometry velocity curve predicts blood loss during liver transplantation

L. A. Tafur¹, P. Taura^{1,*}, A. Blasi^{1,2}, J. Beltran¹, G. Martinez-Palli^{1,2}, J. Balust¹, and J. C. Garcia-Valdecasas²

¹Department of Anaesthesiology, Liver Transplant Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ²Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer and ³Department of Surgery, Liver Transplant Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

198 TH
retrospectif
monocentrique

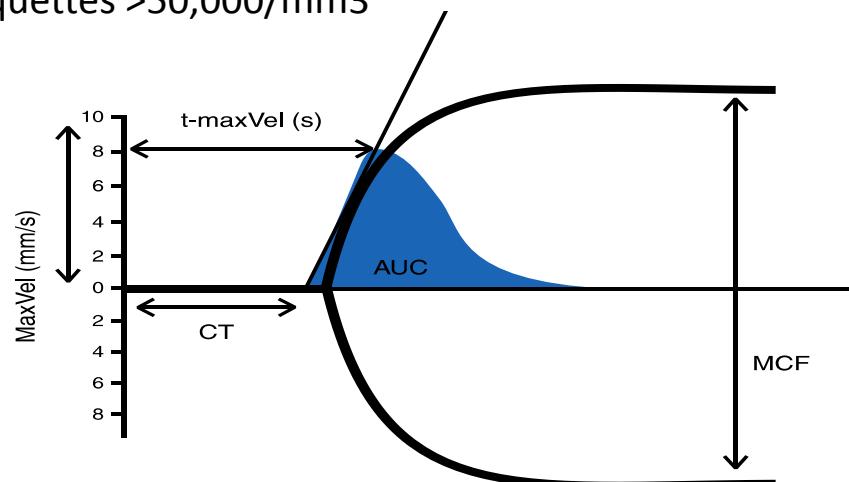
British Journal of Anaesthesia, 117 (6): 741–8 (2016)

Seuils transfusionnels

- fibrinogène <1g/L
- PFC si hémorragie en nappe, fibrinogène>1g/L et plaquettes >50,000/mm³
- CG si Hb<8g/dL

Paramètres ROTEM: EXTEM

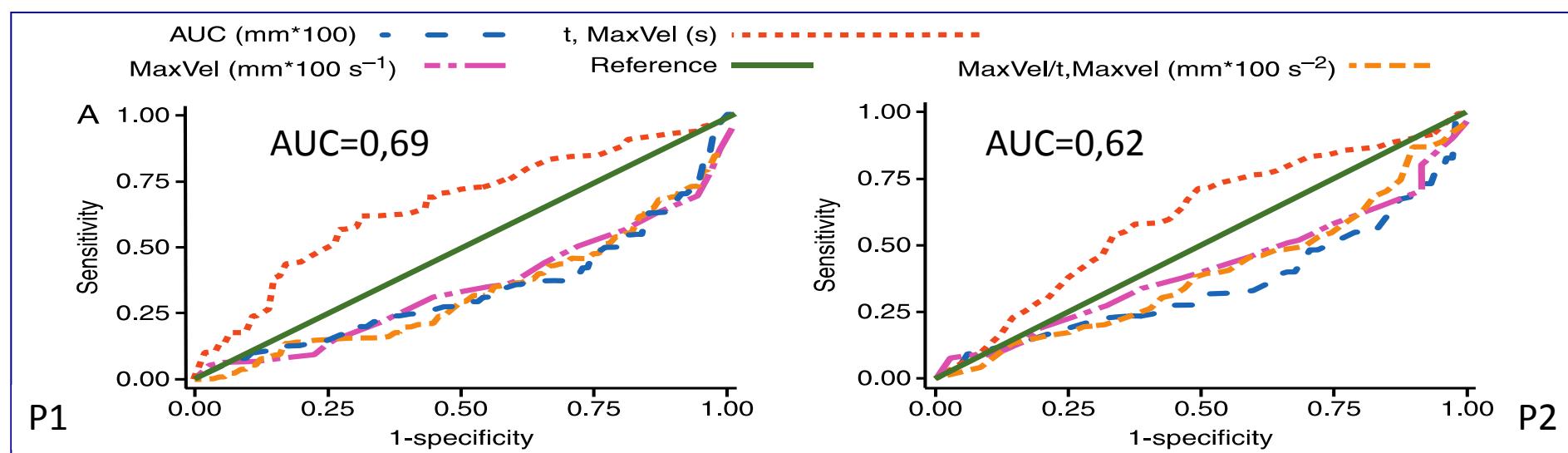
- Vélocité max maxVel
- Temps pour atteindre la Vmax (TmaxVel)
- AUC
- Ratio (maxVel/TmaxVel)



Recueil des pertes sanguines: P1 (incision -> reperfusion); P2 (total)

- Division des patients en quartiles selon pertes sanguins
- Pertes élevées>Q1 (961 mL)

	Total, n=198	LBL, n=51	HBL, n=147	P
CT (s)	75.8 (68–96.7)	76.3 (67.2–80.4)	89.7 (79.8–98)	0.028
MaxVel (mm s^{-1})	10 (6.7–15.2)	13 (9.0–18.0)	10 (6.0–14.0)	0.001
t-MaxVel (s)	119 (67.7–168.0)	79 (60.0–135.0)	134 (73.0–173.0)	0.001
mV/t-m (mm s^{-2})	10.8 (4.1–21.9)	16.4 (7.7–25.0)	7.7 (3.3–18.9)	0.001
AUC	5027 (4115–5796)	5519 (4780–6041)	4730 (3803–5622)	0.001
MCF _{EXTEM} (mm)	51.2 (38.4–62)	56.8 (53.6–64.7)	44.1 (38.1–56)	0.005



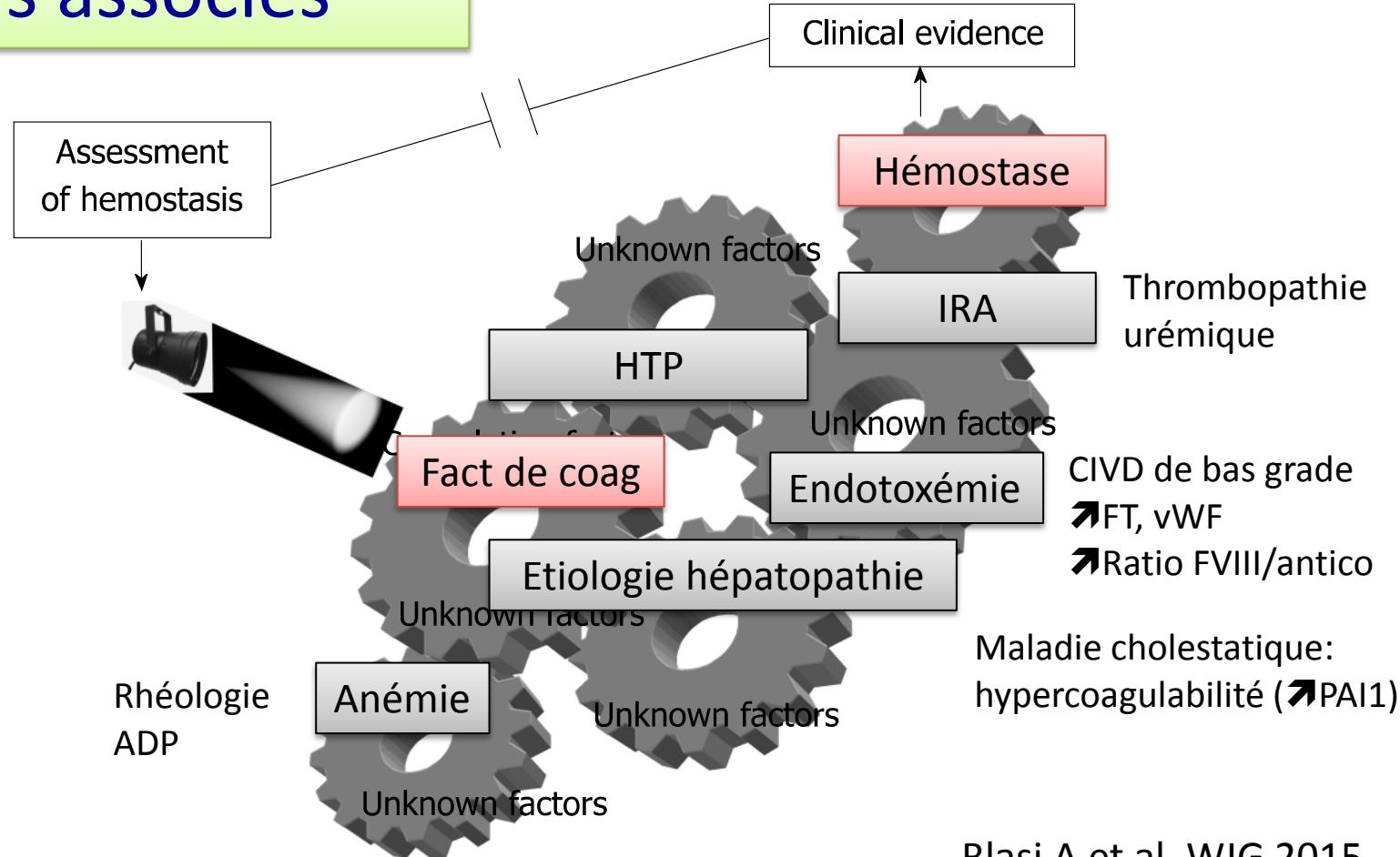
Thrombelastography-Guided Blood Product Use Before Invasive Procedures in Cirrhosis With Severe Coagulopathy: A Randomized, Controlled Trial

Table 3. Distribution of Blood Products Transfused in TEG and SOC Groups

	TEG Group (n = 30)	SOC Group (n = 30)	P Value	SOC Group (%)	P Value
Overall blood products requirement (%)	5 (16.7)	30 (100)	<0.0001	7 (23.3)	0.165
Total amount of FFP infused, mL				5 (16.7)	0.052
Low-risk procedure	4,000	11,050	0.002	2 (6.7)	>0.999
High-risk procedure	0	6500	<0.0001	1 (3.3)	0.313
Total amount of PLTs pools infused, U				4 (13.3)	0.730
Low-risk procedure	22	28	0.046	2 (6.7)	>0.999
High-risk procedure	6	78	0.001	1 (3.3)	>0.999

Peu de saignement: transfusion de CG chez 4 patients/groupe

Facteurs associés



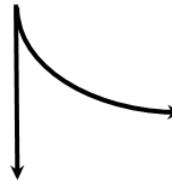
Le gradient porto-cave comme prédicteur du risque hémorragique en TH

Caractéristiques des patients

pré-opératoire	présence d'une cirrhose	210 (83)
	score de MELD	18 [12;35]
	GPC (mmHg)	16 [10;21]
per-opératoire	anastomose porto-cave	52 (20)
	nombre de CG transfusés	2 [0;4]
	posologie max de Nad (mg/h)	3 [1,5;4,5]
post-opératoire	IGS II à l'admission	36 [29;44]
	recours à l'EER	37 (15)
	décès en réanimation	18 (7)

610 TH

à l'hôpital Beaujon entre 2011 et juin 2016



323 TH

Avec une mesure de GPC effectuée moins d'un an avant la TH

GPC>1an: 124

Pas de mesure du GPC: 156:

- Urgence: 55 SU/12

ACLF

- 37 non cirrhotiques

- 37 Child A

7 échecs de cathétérisme

ACLF : 62

261 TH

Chez des patients sans ACLF au moment de la TH, et avec une mesure de GPC effectuée moins d'un an avant la TH

Le gradient porto-cave comme prédicteur du risque hémorragique en TH

Données peropératoires prédites par le gradient porto-cave

	Dose de Noradrénaline à la reperfusion		Pertes sanguines		nombre de CG transfusés		nombre de CPA transfusés	
	coefficient de régression	p	coefficient de régression	p	coefficient de régression	p	coefficient de régression	p
GPC	0.03	0.1	31	0.05	0.06	0.04	0.02	0.009
MELD			19	0.06	0.05	0.01	0.007	0.2
Anastomose porto-cave	-0.8	0.06			-0.8	0.2		
Pertes sanguines	0	<0.001						
Durée d'ischémie froide	0.001	0.3						

Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- **Manifestations cliniques**
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most?

Hémorragie	Hémorragie spontanée (varices) 25-35%	Hémorragie liée à un acte <5.0%	
Thrombose	Thrombose porte jusqu'à 25%	Thrombose veineuse périphérique 0.5 -1.8%	Thrombose de l'artère hépatique 5-8%

Hémorragie spontanée

Varices oesophagiennes (80-90% des épisodes)

Valeur prédictive des anomalies de l'hémostase mauvaise+++

Facteurs prédictifs:

- Sévérité de la maladie hépatique
- Anomalies locales

Sharara NEJM 2001, Basili J Hepatol 96, de Franchis NEJM 1988

Hémorragie intracrânienne

Risque non différent de celui de la population générale (1 vs 1,3%)

Dépend de l'étiologie de la cirrhose (Alcool=1,8%; VHC=0,3%)

Lai CH, Stroke 2011;42:2615–7

Hémorragie liée à un acte: Beaujon 2010-2015: 595 TH

- Perte sanguines estimées (mL): 1200 (700-2000)
- CG : 3 (0-5)
- PFC: 2 (0-4)
- Plaquettes: 0 (0-1)
- Fibrinogène (g): 0 (0-3)

Dans 10% des cas:

- PSE >4000 mL
- CG ≥8
- PFC≥8
- Plaquettes≥2

Résultats exprimés en médiane (IIC)

Coagulation Parameters and Major Bleeding in Critically Ill Patients With Cirrhosis

HEPATOLOGY, VOL. 64, NO. 2, 2016

Andreas Drolz,^{1,2} Thomas Horvatits,^{1,2} Kevin Roedl,^{1,2} Karoline Rutter,^{1,2} Katharina Staufer,³ Nikolaus Kneidinger,⁴ Ulrike Holzinger,¹ Christian Zauner,¹ Peter Schellongowski,⁵ Gottfried Heinz,⁶ Thomas Perkmann,⁷ Stefan Kluge,² Michael Trauner,¹ and Valentin Fuhrmann^{1,2}

Etude prospective des tests de coagulation de 211 patients cirrhotiques en réa
Hémorragie majeure chez 35 patients: (1/3 VO, 1/3 ulcère, 1/3 postop)
Meilleur critère prédictif d'hémorragie *de novo*

TABLE 5. Multivariate Logistic Regression Model of Risk Factors for Major Bleeding in ICU Patients With Cirrhosis

Parameter	OR (95% CI)	P
CLIF-SOFA on admission	1.070 (0.958-1.215)	0.208
Bleeding on admission (y/n)	14.819 (5.125-42.852)	<0.001
Previously diagnosed large varices (y/n)	2.890 (0.816-10.236)	0.100
Coagulation criteria		
Platelet count <30 ($10^9/L$) versus no criterion	6.476 (1.386-30.255)	<0.05
Fibrinogen level <60 mg/dL versus no criterion	11.129 (1.189-104.173)	<0.05
aPTT >100 seconds versus no criterion	7.011 (1.049-46.868)	<0.05
Any two criteria versus no criterion	5.806 (0.812-41.490)	0.080
Three criteria versus no criterion	17.088 (1.226-238.132)	<0.05

aPTT: activated partial thromboplastin time

Thrombose veineuse (TVP et EP)

Le risque de thrombose veineuse est significativement plus élevé que dans la population générale

Table 1 Incidence and prevalence of venous thromboembolism (VTE) (deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism) in patients with chronic liver disease (CLD)					
Author	Study design	Patients/Admissions	Incidence of VTE	Prevalence of VTE	VTE diagnoses included (exclusion criteria)
Northup <i>et al.</i> [26]	Case-control 1993–2001	Admissions for cirrhosis n = 21 000	0.5% (113)		DVT and PE (excluding patients with a history of VTE, patients on anticoagulation therapy and patients undergoing liver transplantation)
Gulley <i>et al.</i> [27]	Case-control 1995–2005	Cirrhosis n = 963 Hospital controls n = 12 405	1.87% (18)		DVT and PE (excluding patients with a history of VTE)
Dabbagh <i>et al.</i> [29]	Retrospective cohort 2000–2007	CLD or cirrhosis n = 190	6.3% (12)		DVT and PE (excluding patients with known active VTE, patients on anticoagulation therapy and patients receiving palliative care)
Lizarraga <i>et al.</i> [30]	Case-control 2004–2008	CLD n = 14 790	0.73% (108)		DVT and PE
Garcia-Fuster <i>et al.</i> [28]	Retrospective cohort 1992–2007	Cirrhosis n = 2074	0.8% (17)		DVT and PE
Wu and Nguyen [31]	Cross-sectional 1998–2006	Compensated cirrhosis n = 408 253 Decompensated cirrhosis n = 241 626 Hospital controls n = 575 057	0.81% (3307) 0.82% (1981) 0.76% (4370)		DVT and PE (Phlebitis, iatrogen PE and infarction (excluding primary diagnosis of VTE))
Saleh <i>et al.</i> [32]	Retrospective cohort 1979–2006	Admissions for CLD (alcoholic) n = 4 927 000 Admissions for CLD (non-alcoholic) n = 4 656 000	0.6% (30 000) 0.9% (42 000)		DVT and PE
Aldawood <i>et al.</i> [33]	Retrospective cohort 2009	Cirrhosis n = 226	2.7% (6)		DVT and PE (excluding patients on anticoagulation therapy)
Ali <i>et al.</i> [34]	Cross-sectional 2005	Admissions for cirrhosis n = 449 798	1.8% (8321)		DVT, PE and other venous thromboses (excluding patients with a history of VTE)

Incidence 0.5% à 6.3%

Seulement 7% of des patients qui développent une thrombose sont sous thromboprophylaxie

Sakai T, Anesth Analg 2006

Tripodi A, J Thromb Haemost 2011

Facteurs de risque de Thrombose veineuse (TVP et EP)

FdR habituels: age, ethnie, anesthésie, neoplasie, chirurgie, immobilisation

FdR spécifiques

- NASH
- Albuminémie
- Score Child

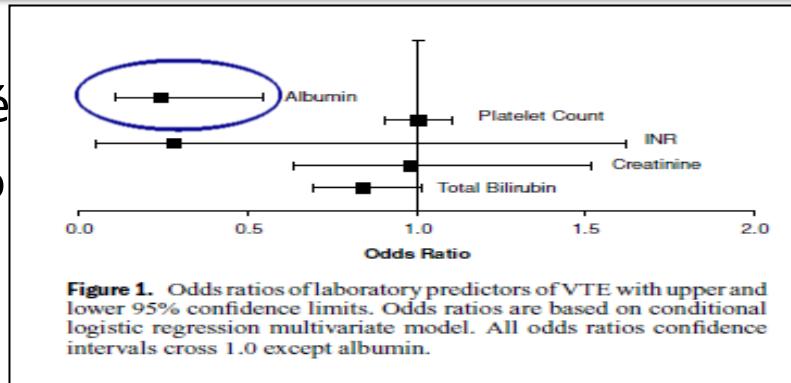


Figure 1. Odds ratios of laboratory predictors of VTE with upper and lower 95% confidence limits. Odds ratios are based on conditional logistic regression multivariate model. All odds ratios confidence intervals cross 1.0 except albumin.

Northup, Am J Gastroenterol 2006;101:1524-28

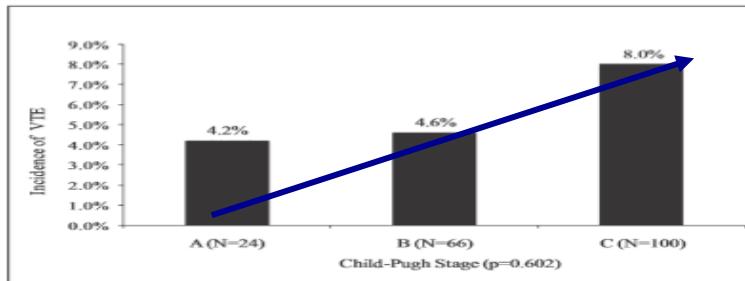


FIGURE 1. Incidence of venous thromboembolism based on Child-Pugh Stage.

Dabbagh, CHEST, 2010; 137:1145–1149

Thromboprophylaxie en l'absence de saignement clinique

Overall, the aforementioned observations suggest that patients with chronic liver disease **are not naturally “autoanticoagulated,”** as previously believed.

Tripodi, NEJM, 2011



Conclusions: An elevated INR in the setting of CLD does not appear to protect against the development of hospital-acquired VTE. **The notion that “auto-anticoagulation” protects against VTE is unfounded.** Use of DVT prophylaxis was extremely low in this population.

Dabbagh, Chest, 2010

Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

Correction prophylactique des tests d'hémostase non recommandée

Augmentation du risque de saignement par augmentation de la pression portale

Giannini et al. Hepatology 2014

Target INR = 1.5		
Initial INR	Volume Transfused (L)	Expected Increase in Portal Pressure (mmHg)
2.0	1.5	15.5
3.0	2.0	20.6
4.0	2.5	25.8

bjh guideline

Guidelines on the assessment
or invasive procedures

Chee, British Journal

Recommendations regarding management of coagulopathy and thrombocytopenia cannot be made on the basis of currently available data (5;D).

Baveno VI Faculty, J Hepatol 2015

plasma (FFP) (1B).

3. We suggest maintaining platelet counts above $50 \times 10^9/L$ in the presence of active bleeding (2C).

Nadim, J Hepatol 2016

Correction prophylactique des tests d'hémostase en TH non indiquée

- Diminution du saignement avec le temps
 - Stratégie PVC basse pour diminuer la P splanchnique
 - Restriction des apports de fluides
 - Eviter les PFC
- Morbimortalité de la transfusion de PSL
- Association aux complications postopératoires : reprise de fonction, infection, Insuffisance rénale
- Effet immunosupresseur
- TRALI, ALI et ARDS (Plaquettes et PFC+++)

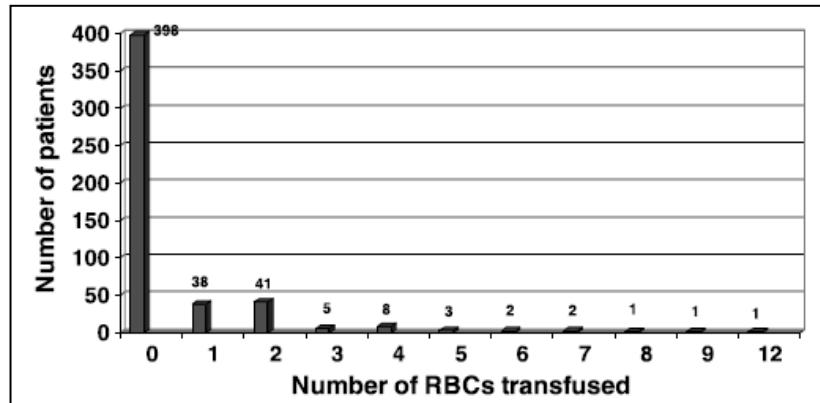


FIGURE 1. Patient distribution by the number of red blood cell (RBC) units transfused (total, 500 patients).

Massicotte L et al. Transplantation 2012

De Boer et al. Anesth Analg 2008
Pereboom et al. Anesth Analg 2009

Correction prophylactique de la thrombopénie:

Augmentation du saignement si thrombopénie profonde

Des pratiques diverses...



Table 1. S

Respondents (%)	Primary role (%)	Threshold Platelets for Liver Biopsy	Threshold Platelets for ICP Monitor
GI-Hepatology (59)	Clinical MD (82)	<25,000 (4)	<25,000 (20)
Hematology (11)	Research (3)	<30,000 (81)	<30,000 (46)
Blood Bank (14)	Non-MD HCP (13)	<50,000 (14)	<50,000 (34)
Surgery-Anesthesiology (10)	Pharmacology (5)	<100,000 (0)	<100,000 (0)
ICU (3)			
Radiology (3)			



Pré-procédure

Wait and see

Pendant la procédure

Limiter les apports
(monitorage+++)



Post-procedure

Restorer la volémie
(monitorage+++)



Surveillance T°, Ca et pH

Traiter uniquement les saignements actifs
nécessitant une hémostase

En cas de saignement actif: PSL et ttt hémostatiques

Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

Agents hémostatiques

Facteur VII	<p>Pas de diminution des PSE pendant la chirurgie hépatique ou la RVO</p> <p>Thromboses</p>	Lodge JP. Anesthesiology 2005;102:269–275 Lodge JP, Liver Transplant 2005;11:973–979 Planinsic RM., Liver Transplant 2005;11:895–900 Bosch J, Hepatology 2008;47:1604–1614 O'Connell KA JAMA 2006;295:293–298
Antifibrinolitiques (acide tranexanique, aprotinine)	<p>Réduction des besoins transfusionnels en TH</p> <p>Pas de preuve dans l'hémorragie digestive</p> <p>Pas de risque de thrombose démontré</p>	Gurusamy, Cochrane 2011 Molenaar, Am J Transpl 2007 Martin-carbajal, Cochrane Rev,2 015, Issue 6
Fibrinogène	<p>Pas de réduction des besoins transfusionnels par l'administration pré-emptive de fibrinogène</p>	Sabate A, Am J Transplant. 2016
Eltrombopag	Etude stopée pour devant la survenue de thromboses porte (75 mg/j)	Afdhal, N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):716-24

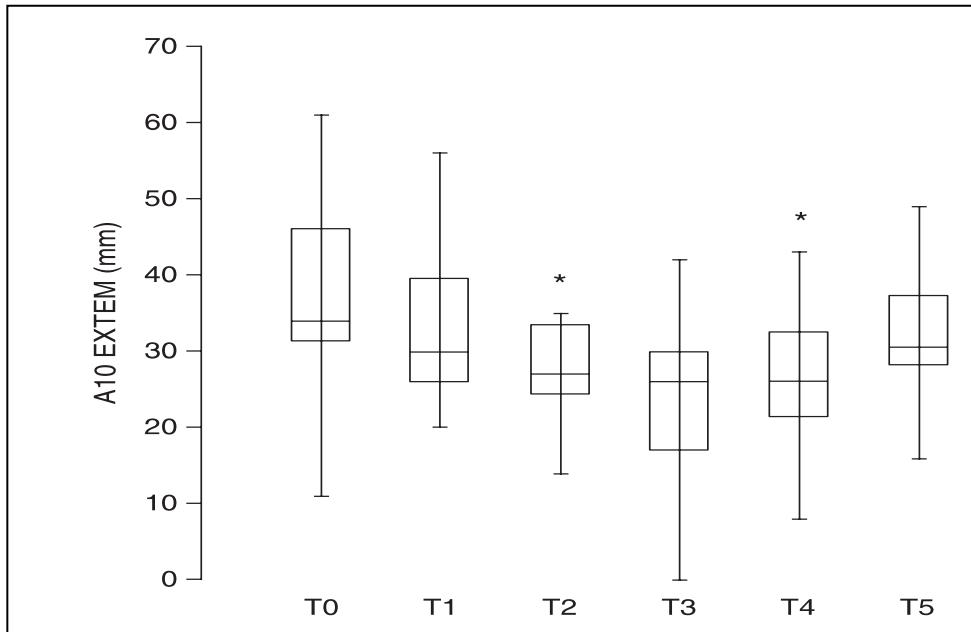
Agents hémostatiques

Facteur VII	<p>Pas de diminution des PSE pendant la chirurgie hépatique ou la RVO</p> <p>Thromboses</p>	Lodge JP. Anesthesiology 2005;102:269–275 Lodge JP, Liver Transplant 2005;11:973–979 Planinsic RM,. Liver Transplant 2005;11:895–900 Bosch J, Hepatology 2008;47:1604–1614 O'Connell KA JAMA 2006;295:293–298
Antifibrinolitiques (acide tranexanique, aprotinine)	Réduction des besoins transfusionnels en TH Pas de preuve dans l'hémorragie digestive Pas de risque de thrombose démontré	Gurusamy, Cochrane 2011 Molenaar, Am J Transpl 2007 Martin-carbajal, Cochrane Rev,2 015, Issue 6
Fibrinogène	Pas de réduction des besoins transfusionnels par l'administration pre-emptive de fibrinogène	Sabate A, Am J Transplant. 2016
Eltrombopag	Etude stopée pour devant la survenue de thromboses porte (75 mg/j)	Afdhal, N Engl J Med. 2012 Aug 23;367(8):716-24

Plan

- Profil d'hémostase des patients cirrhotiques
- Méthodes d'évaluation des risques hémorragique/thrombotique
- Manifestations cliniques
- Prise en charge
 - Intérêt de la correction prophylactique
 - Prise en charge du saignement aigu
 - Apport de la thromboelastométrie pour guider la transfusion

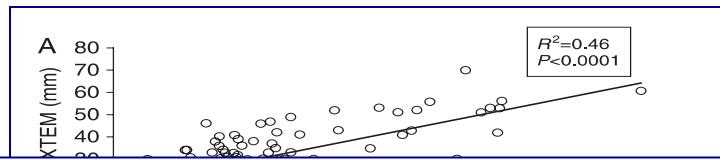
Détection précoce des anomalies



- T0: Induction
- T1: hépatectomie
- T2: Anhépatie
- T3: 30-60 min après la reperfusion
- T4: Fermeture
- T5: post chir

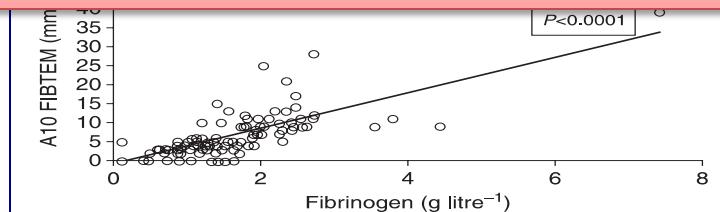
Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation

S. Rouillet^{1*}, J. Pillot¹, G. Freyburger², M. Biais¹, A. Quinart¹, A. Rault³, P. Revel¹ and F. Sztark¹



Variables	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUC
Platelets <50 000 mm ⁻³ EXTEM A10: ≤29 mm Fibrinogen <1g litre ⁻¹ EXTEM A10: ≤26 mm FIBTEM A10: ≤8 mm	0.79 (0.56–0.92) 0.83 (0.62–0.93) 0.83 (0.62–0.93)	0.56 (0.49–0.69) 0.75 (0.64–0.83) 0.35 (0.25–0.46)	0.31 0.49 0.27	0.93 0.94 0.87	0.76 (0.64–0.89) 0.84 (0.74–0.95) 0.61 (0.47–0.74)

Identification de cibles thérapeutiques



Impact sur la transfusion: stratégie d'épargne ?

	n (TEM)/ n (contrôle)	Design Période	Groupe contrôle protocolisé	CG/PFC/CPA (groupe contrôle)	Epargne transfusionnelle	Autres effets
Wang 2010	14/14	RCT 2005-2006 (2 ans)	non	16/21/4	Oui (PFC)	Non
Trzebicki 2010	39/39	Avant/Après	non	5.5/13/NA	Tendance (PFC)	
Noval Padillo 2010	20/59	Avant/Après 2008-2009 (1 an)	non	8.3/5.8/1.5	Oui (CG, PFC, CPA) + fibrinogène	
Rouillet 2015	30/30	Comparatif non randomisé 2012-2013 (1an)	oui	3.1/4/1	Non + fibrinogène	
Leon Justel 2015	100/100	Comparatif non randomisé 2009- 2012	oui	5.0/2/1	Oui (CG, PFC, CPA) + fibrinogène	cpn postop

Wang et al. Transplant Proceed 2010, Trzebicki et al. Ann Transplant 2010, Noval Padillo et al. Transplant Proceed 2010, Rouillet et al. LT 2015, Leon-Justel, Clin Chim Acta 2015

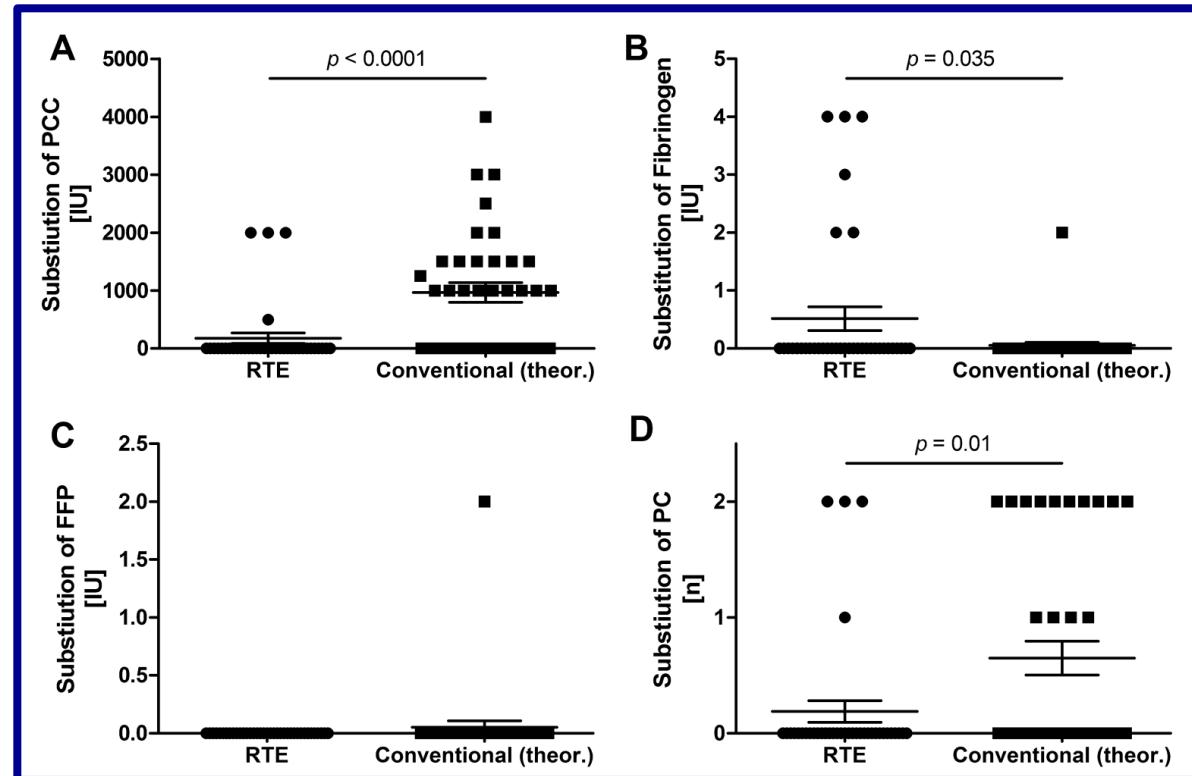
Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis

37 patients avec ACLF

Théorique:
plq<50 G/L
INR>1,5

Sotiria Bedreli,¹ Jan-Peter Sowa,¹
Guido Gerken,¹ Fuat Hakan Saner,²
Ali Canbay¹

Gut 2016;65:357–358.





NORMAL

EXTEM

$A10_{\text{extern}}$: 40-60mm
 MCF_{extern} : 52-70 mm
 CT_{extern} : < 80 s

HEMORRAGIE



NORMAL

FIBTEM

$A10_{\text{fibtem}}$: > 8 mm
 MCF_{fibtem} : 9 - 25mm

Correction

- pH < 7,2
- $\text{Ca}_i^{++} < 1 \text{ mmol/L}$
- Hb < 7g/dL
- Hypothermie < 35° C

NORMAL



EXTEM

$A10_{extem}$: 40-60mm
 MCF_{extem} : 52-70 mm
 CT_{extem} : < 80 s

NORMAL



FIBITEM

$A10_{fibitem}$: > 8 mm
 $MCF_{fibitem}$: 9 - 25mm

HEMORRAGIE

Correction

- pH < 7,2
- $Ca_i^{++} < 1$ mmol/L
- Hb < 7g/dL
- Hypothermie < 35° C



$A10_{extem} < 30-35$ mm



NORMAL



$A10_{\text{extern}}: 40-60\text{mm}$
 $MCF_{\text{extern}}: 52-70 \text{ mm}$
 $CT_{\text{extern}}: < 80 \text{ s}$

HEMORRAGIE

NORMAL



$A10_{\text{fibitem}}: > 8 \text{ mm}$
 $MCF_{\text{fibitem}}: 9 - 25\text{mm}$

Correction

- $\text{pH} < 7,2$
- $\text{Ca}_i^{++} < 1 \text{ mmol/L}$
- $\text{Hb} < 7\text{g/dL}$
- Hypothermie $< 35^\circ \text{ C}$



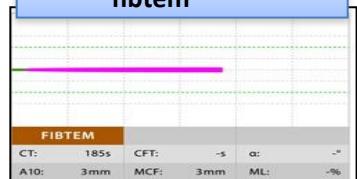
$A10_{\text{extern}} < 30-35 \text{ mm}$



$A10_{\text{fibitem}} > 8 \text{ mm}$



$A10_{\text{fibitem}} < 8 \text{ mm}$



Plaquettes

Fibrinogène

HEMORRAGIE

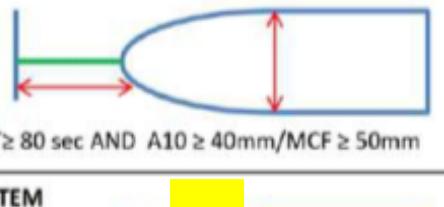
NORMAL



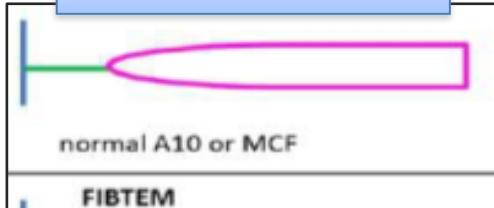
EXTEM

$A10_{\text{extern}}: 40-60 \text{ mm}$
 $MCF_{\text{extern}}: 52-70 \text{ mm}$
 $CT_{\text{extern}}: < 80 \text{ s}$

Temps de coag (CT)_{extern} ≥ 80s
 et $A10 \geq 40 \text{ mm}$ ou $MCF \geq 50 \text{ mm}$



normal FIBTEM



PFC
 Complexe prothrombinique

Correction

- pH < 7,2
- $\text{Ca}_i^{++} < 1 \text{ mmol/L}$
- $\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$
- Hypothermie < 35° C

$A10_{\text{extern}} < 30-35 \text{ mm}$



$A10_{\text{fibitem}} > 8 \text{ mm}$



Plaquettes

$A10_{\text{fibitem}} < 8 \text{ mm}$



Fibrinogène

NORMAL



FIBTEM

$A10_{\text{fibitem}}: > 8 \text{ mm}$
 $MCF_{\text{fibitem}}: 9 - 25 \text{ mm}$

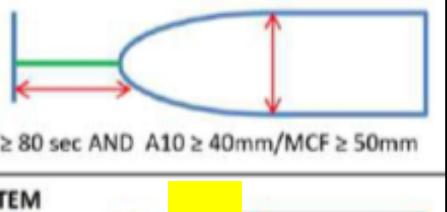
HEMORRAGIE

NORMAL

EXTEM

$A10_{\text{extem}}: 40-60 \text{ mm}$
 $MCF_{\text{extem}}: 52-70 \text{ mm}$
 $CT_{\text{extem}}: < 80 \text{ s}$

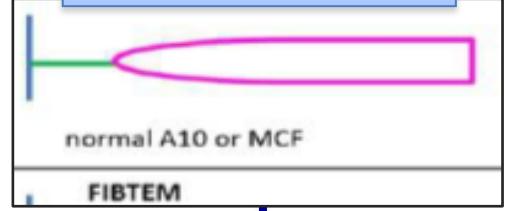
Temps de coag (CT)_{extem} ≥ 80s
et $A10 \geq 40 \text{ mm}$ ou $MCF \geq 50 \text{ mm}$



EXTEM

+

normal FIBTEM

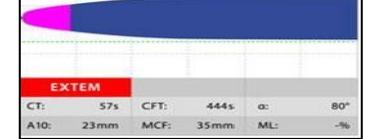


FIBTEM

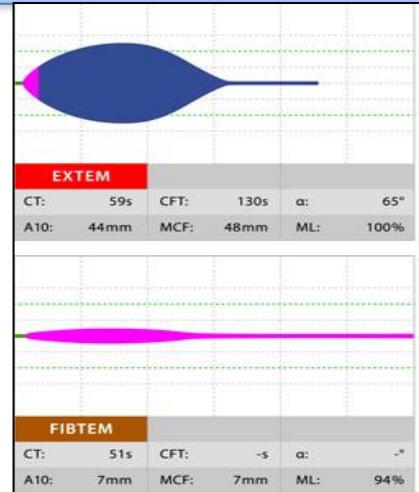
Correction

- pH < 7,2
- $\text{Ca}_i^{++} < 1 \text{ mmol/L}$
- $\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$
- Hypothermie < 35° C

$A10_{\text{extem}} < 30-35 \text{ mm}$



Lyse maximale (30 min) _{extem} < 50% de MCF



$A10_{\text{fibitem}} > 8 \text{ mm}$



$A10_{\text{fibitem}} < 8 \text{ mm}$



PFC
Complexe prothrombinique

Plaquettes

Fibrinogène

Acide tranexamique

NORMAL

FIBTEM

$A10_{\text{fibitem}}: > 8 \text{ mm}$
 $MCF_{\text{fibitem}}: 9 - 25 \text{ mm}$

Etudes en cours

Etude	Population	Intervention	Critère de jugement primaire
PROTON	Cirrhotiques avec un INR>1,5 en préop de TH	Concentrés de complexe prothrombiniques vs placebo	Transfusion de CG Arshad et al. BMC Surg 2013
POCKET	Pose de cathéter central chez cirrhotiques admis en réa	3 groupes: Transfusion selon: <ul style="list-style-type: none"> - Tests de coagulation (TP, fibrinogène, plaquettes) - Thromboélastométrie - Protocole restrictif 	Efficacité: Proportion de transfusés Safety: Incidence d'hémorragie majeure Lima-Rocha et al. Trials 2017
EXARRHOSE	Hgie dig du cirrhotique	Acide tranexanique vs placebo	Critère composite: Contrôle de l'hémorragie à J5 Récidives hémorragiques précoces Mortalité précoce

Conclusion

- Hémostase du patient cirrhotique balancée mais instable
- Tests d'hémostase ne permettent pas de prédire les risques hémorragiques/thrombotiques
- Pas de stratégie consensuelle concernant la transfusion: approche « wait and see » probablement la meilleure mais pas de RCT
- En cas de saignement aigü, seul l'intérêt des antifibrinolytiques a été démontré
- Risque de thrombose accru: thromboprophylaxie nécessaire en l'absence de saignement

Conclusion

- Thromboélastométrie
 - Intérêt pour la prédition du risque discuté
 - Détection précise et précoce des anomalies de l'hémostase
 - Identifie des cibles thérapeutiques
 - Epargne de certains produits sanguins labiles