

# TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET LEUR CORRECTION CHEZ LE PATIENT AYANT UNE PATHOLOGIE HÉPATIQUE

**Yves Ozier, Anna Cadic, Annabelle Douvergne**

Pôle Anesthésie-Réanimations-Soins intensifs/Blocs opératoires/  
Urgences-SAMU

CHRU de Brest. Université de Bretagne Occidentale. Hôpital de  
la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29 609 Brest cedex.

E-mail : yves.ozier@chu-brest.fr

## INTRODUCTION

Une conviction très répandue et bien ancrée dans la communauté médicale est que les malades ayant une insuffisance hépato-cellulaire sont exposés à un risque hémorragique accru, notamment en chirurgie, en raison d'une coagulopathie. Il est vrai que les cirrhotiques sont exposés à des complications hémorragiques telles qu'un saignement de varices œsogastriques ou à des pertes sanguines excessives en chirurgie abdominale. Une conséquence logique de la certitude liant un risque hémorragique augmenté à une défaillance hémostatique supposée est la transfusion, parfois abondante, de produits sanguins labiles (PSL) comme le plasma frais congelé (PFC) ou les concentrés de plaquettes (CP) à visée prophylactique ou thérapeutique.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs travaux ont conduit à changer notre vision des troubles de la coagulation chez les patients ayant une insuffisance hépato-cellulaire, tout particulièrement ceux souffrant de cirrhose. Loin de restaurer des capacités hémostatiques, la transfusion de PSL pourrait même avoir des effets délétères chez ces patients, voire accroître le risque hémorragique dans certains cas.

### **1. QUELLE ÉVIDENCE D'UN LIEN ENTRE LES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES ET LES EXAMENS BIOLOGIQUES DE L'HÉMOSTASE EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE ?**

#### **1.1. INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE CHRONIQUE**

Les patients souffrant de cirrhose ont concurremment des anomalies biologiques de l'hémostase et un risque hémorragique élevé. Une relation de cause à effet entre ces anomalies et une tendance hémorragique est habituellement imaginée, mais ne n'est toutefois pas établie.

Les examens biologiques de routine n'ont pas de valeur prédictive consistante de survenue d'une hémorragie variqueuse [1, 2]. Plusieurs études n'ont pas montré de rôle favorisant d'un TP abaissé en pourcent (i.e. un allongement du temps de Quick) ou d'une thrombopénie dans la survenue de complications hémorragiques après biopsie hépatique percutanée [3-6]. Une étude récente, non limitée à une population de maladies hépatiques et ayant inclus 15181 biopsies percutanées, montre une différence statistiquement significative de valeur de TP et de numération plaquettaire entre les patients développant une complication hémorragique et ceux indemnes de complication, mais la différence n'est pas cliniquement significative (INR moyen  $\pm$  DS =  $1,2 \pm 0,9$  vs  $1,0 \pm 0,2$ ) [7]. Il n'y a pas de données précises concernant les ponctions d'ascite, mais une étude effectuée auprès de 628 patients, dont 513 cirrhotiques, ne relève pas de complication hémorragique en lien avec des anomalies profondes des tests de coagulation [8]. Il y a une association vague, inconstamment retrouvée, entre les perturbations de l'hémostase et un saignement excessif en chirurgie abdominale, notamment de transplantation hépatique, mais pas de valeur prédictive cliniquement utile [9-11]. Il n'existe donc pas de preuve qu'un risque hémorragique élevé soit directement lié aux anomalies biologiques de l'hémostase en cas de cirrhose. D'autres facteurs d'une coagulopathie peuvent favoriser les complications hémorragiques et jouent probablement un rôle plus important, notamment la présence d'une hypertension portale et d'une circulation collatérale porto-cave spontanée. Le rôle prépondérant de l'hyperpression portale et du facteur hémodynamique splanchnique est bien établi dans la survenue des hémorragies variqueuses [2]. Si une étude a noté que la numération plaquettaire (mais pas le TP) était un des facteurs de risque indépendants d'échec de contrôle d'une hémorragie variqueuse, elle ne permet pas de conclure à la responsabilité de la thrombopénie [12]. En effet, celle-ci partage avec les varices œsophagiennes un déterminant commun qui est l'hypertension portale.

Il est à noter que, contrairement à une opinion répandue, l'existence d'une cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire chronique ne protège pas des événements thrombotiques [13]. Une complication bien connue et fréquente est la thrombose du tronc porte. Les thromboses veineuses périphériques peuvent aussi survenir et, selon une étude danoise, connaîtraient même une incidence plus élevée que chez les patients indemnes de cirrhose [14].

## 1.2. INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE AIGUË GRAVE

Les patients ayant une insuffisance hépatique fulminante sont ceux qui présentent les anomalies les plus profondes de la coagulation [15]. Ils constituent un ensemble hétérogène de maladies plus rares, pour lequel on dispose de moins de données. Un registre prospectif multicentrique nord-américain a été analysé sous cet angle [16]. Entre 1998 et 2007, il a inclus 1074 patients ayant une insuffisance hépatique aiguë associée à un allongement du temps de Quick. L'analyse montre que 81,1 % d'entre eux ont un INR (mode habituel d'expression du TP aux Etats-Unis.) entre 1,5 et 5, et que 4,8 % ont un INR > 10 [16]. Les autres anomalies montrent que la coagulation est variablement affectée par d'autres perturbations qu'une diminution de synthèse de facteurs. Ainsi, une thrombopénie < 120 G.L<sup>1</sup> existe dans 43,6 % des cas, et < 60 G.L<sup>1</sup> dans 12,1 % des cas [16]. La fibrinogénémie n'est pas rapportée dans cette étude, mais elle peut être normale ou très abaissée [17]. Les hémorragies spontanées sont devenues une complication rare de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë grave. Il

s'agit le plus souvent d'hémorragies muqueuses. Dans la série mentionnée, une hémorragie digestive est survenue dans 6,6 % des cas [16]. Sa cause n'est pas rapportée, mais il est mentionné que l'INR moyen du sous-groupe de patients ayant saigné n'est pas significativement différent de celui du groupe de patients n'ayant pas saigné [16].

## 2. Y A-T-IL UNE DÉFAILLANCE HÉMOSTATIQUE EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE ?

Les explorations biologiques fines de l'équilibre coagulolytiques ont été conduites essentiellement chez les patients ayant une cirrhose, situation la plus fréquente. Cette maladie s'accompagne, quand elle est évoluée, de perturbations variées des examens biologiques de la coagulation. Ces anomalies sont d'autant plus marquées que la maladie est sévère. Les plus visibles, mises en évidence par les bilans de routine, sont une thrombopénie (dont le mécanisme essentiel est un hypersplénisme) et une baisse du TP (en pourcent) reflétant le défaut de synthèse des facteurs pro coagulants (à l'exception du FVIII et du facteur Willebrand). Le TP, souvent converti en INR (de façon abusive dans ce contexte), est ainsi devenu un marqueur de l'atteinte des fonctions de synthèse protéique, et un élément de scores de gravité et de priorité d'allocation de greffons pour transplantation hépatique (TH). Nombreux sont ceux qui assimilent mentalement le risque hémorragique d'un patient cirrhotique ayant un TP de 40 % à celui d'un patient ayant un TP équivalent en raison d'un traitement anti-vitamine K. Dans le passé, il a été écrit que le malade atteint de cirrhose est spontanément « auto-anticoagulé ». Cette vision classique est très liée à la démarche analytique de la biologie conventionnelle de la coagulation. Mais elle est fautive.

Les perturbations de l'hémostase survenant en cas de cirrhose sont en fait très complexes [13, 18, 19]. Elles concernent l'hémostase primaire, la coagulation proprement dite, et la fibrinolyse (Tableau I). Elles associent à la fois des anomalies suggérant un risque hémorragique et des anomalies de nature à faciliter l'hémostase. La baisse du TP et la thrombopénie qui vont dans le sens d'une défaillance hémostatique ne sont en fait que la partie émergée de cet iceberg. C'est la petite partie que les cliniciens voient de l'ensemble, beaucoup plus grand, des conséquences de la maladie hépatique sur les processus de l'hémostase. La résultante de ces anomalies allant dans des directions opposées n'est pas claire, et pourrait varier d'un patient à l'autre. Elle est probablement très influencée par le degré de gravité de l'insuffisance hépato-cellulaire et, surtout, l'existence de complications, telle qu'une infection ou une insuffisance rénale.

**Tableau I**

**Perturbations de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse observées en cas de cirrhose (d'après [13])**

Anomalies anti-hémostatiques	Modifications facilitant l'hémostase
Thrombopénie Altérations des fonctions plaquet-taires	↑↑ FvW et FVIII
↓ Facteurs II, V, VII, IX, X, XI Anomalies quantitatives et qualitatives du fibrinogène	↓↓ Protéine C, protéine S, protéine Z, AT(III), heparin-CoFII, $\alpha_2$ -macroglobuline
↓ $\alpha_2$ -anti-plasmine, TAFI ↑ t-PA	↓↓ Plasminogène ↑ PAI-1

Un examen biologique comme le TP explore la phase plasmatique de la coagulation mais ne tient pas compte de toutes les composantes du processus multicellulaire complexe de l'hémostase. L'insuffisance hépato-cellulaire entraîne une diminution de la synthèse de facteurs de coagulation (exceptés le FVIII et du facteur Willebrand), mais aussi de celle d'inhibiteurs naturels de la coagulation comme la Protéine C et l'antithrombine (anciennement antithrombine III). L'activité de ces derniers nécessite l'intervention d'agents dépendants de l'endothélium (thrombomoduline pour la Protéine C et substances héparinoïdes pour l'antithrombine). Le déficit d'activité de ces inhibiteurs en cas d'insuffisance hépato-cellulaire reste totalement inapparent dans un TP. Il a été montré, à l'aide d'un test de génération de thrombine, que la prise en compte du système protéine C-protéine S-thrombomoduline conduisait à des niveaux similaires de thrombinofomation chez des patients cirrhotiques et des patients sans cirrhose alors que ce même test effectué sans adjonction de thrombomoduline (c'est-à-dire dans des conditions similaires à celle d'un TP) conduisait à des niveaux significativement inférieurs de génération de thrombine chez des patients cirrhotiques [20]. De plus, il a été montré qu'il existe en cas de cirrhose un certain degré de résistance à la thrombomoduline qui s'accroît avec la sévérité de la maladie [21]. Le TP n'est donc pas du tout un indicateur fiable d'un risque hémorragique chez un patient ayant une cirrhose.

De même, l'étude de l'adhésion plaquettaire sur une surface de collagène en situation de flux montre que le déficit quantitatif et qualitatif des plaquettes de sujets ayant une cirrhose sévère est compensé par la présence d'un facteur plasmatique favorisant leur adhésion [22]. Il s'agit vraisemblablement du facteur Willebrand, dont le taux augmente considérablement en cas de cirrhose, et d'autant plus que l'insuffisance hépatocellulaire est avancée [22]. Ceci suggère que les anomalies intrinsèques de la fonction plaquettaire décrites en situation statique n'ont pas de signification en conditions dynamiques physiologiques [23]. L'élévation du taux de facteur Willebrand est vraisemblablement liée à la baisse du taux de la protéase ADAMTS13 de clivage du facteur Willebrand au fur et à mesure que la maladie hépatique chronique s'aggrave [24, 25].

La question de savoir si les patients souffrant de cirrhose ont une propension à l'hyperfibrinolyse est actuellement controversée. Comme pour l'hémostase primaire et la coagulation, les incertitudes sur des perturbations de la fibrinolyse résultent d'une approche analytique du sujet, dans laquelle le problème est envisagé sous l'angle d'une composante isolée d'un ensemble complexe d'activateurs et d'inhibiteurs. L'insuffisance hépato-cellulaire entraîne une diminution de la synthèse du plasminogène, précurseur de la plasmine, la protéase essentielle de la fibrinolyse. En revanche, le t-PA (tissue-type plasminogen activator), l'activateur principal du plasminogène, n'est pas synthétisé par l'hépatocyte, et ses concentrations tendent à être élevées en cas de cirrhose. Mais les concentrations de l'inhibiteur spécifique rapide du t-PA, le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), tendent aussi à être augmentées. Enfin, les concentrations d'alpha-2 antiplasmine et de TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), deux inhibiteurs de la fibrinolyse synthétisés par l'hépatocyte, tendent à être diminuées. La synthèse du facteur XIII (ou facteur stabilisant de la fibrine) est aussi hépatique et est réduite en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Il en est de même du fibrinogène qui, toutefois, n'atteint que rarement des concentrations très basses en cas de cirrhose, sauf en cas de complication infectieuse ou hémorragique. La

résultante de ces anomalies allant dans des directions opposées est incertaine. Soulignant la difficulté du sujet et ajoutant à la confusion, une approche par des tests plus globaux a abouti à des conclusions divergentes, probablement en raison d'un recours à des examens différents [26, 27]. Il n'est donc pas possible de conclure à l'existence habituelle d'un état pro-fibrinolytique en cas de cirrhose.

Une défaillance hémostatique en cas de cirrhose ne peut pas être évaluée par un chiffre de TP ou une numération plaquettaire. La réalité d'une défaillance hémostatique inhérente à un état d'insuffisance hépato-cellulaire est donc très incertaine. Toutefois, il est reconnu que certains patients ayant une insuffisance hépato-cellulaire sévère ont une propension au saignement pour des raisons de défaillance hémostatique. C'est le cas de ceux ayant une insuffisance rénale. Il est notable que l'élévation de la créatininémie figure souvent en bonne place comme facteur de risque hémorragique dans les transplantations hépatiques [10, 28, 29]. La survenue d'une tendance hémorragique apparaît bien établie en cas de complication infectieuse [30, 31]. Une étude thrombo-élastographique suggère que la présence de substances héparinoïdes, inexistantes avant l'infection et disparaissant après traitement, jouerait un rôle [32]. Ces dernières ne sont retrouvées que chez les patients cirrhotiques et seraient d'origine endothéliale ou mastocytaire [32].

A l'inverse, certaines maladies chroniques du foie ont plutôt une tendance pro-thrombotique. Un tracé thrombo-élastographique d'hypercoagulabilité est fréquemment observé en cas de cirrhose biliaire primitive ou secondaire, et occasionnellement en cas de cirrhose non-cholestatique [33]. Les patients ayant une hépatite stéatosique non alcoolique (non alcoholic steato-hepatitis ou NASH), une manifestation hépatique du syndrome métabolique, sont aussi exposés à un risque thrombotique élevé.

### **3. LA CORRECTION DES ANOMALIES DE LA COAGULATION PAR LA TRANSFUSION DE PFC ET DES PLAQUETTES EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATO-CELLULAIRE**

#### **3.1. LA TRANSFUSION DE PFC ET/OU DE PLAQUETTES AVANT UN GESTE VULNÉRANT EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATO-CELLULAIRE CHRONIQUE**

En pratique courante, la correction d'un TP abaissé (ou d'un temps de Quick allongé) par l'apport de facteurs de coagulation en transfusant du PFC est recherchée avant d'effectuer un geste effractif. Le fondement de cette attitude est la conviction qu'un TP bas équivaut à un risque hémorragique, quelle qu'en soit la cause (traitement anti-vitamine K, hémodilution, insuffisance hépato-cellulaire) et le geste vulnérant. Les études ayant examiné la correction d'un TP abaissé par la transfusion de PFC n'ont pas permis de mettre en évidence un effet bénéfique [34]. La transfusion de PFC n'entraîne pas non plus de variations notables des paramètres thrombo-élastographiques [35]. Un effet bénéfique sur une tendance hémorragique n'a jamais été montré. L'efficacité sur les paramètres biologiques est médiocre et l'utilité de la transfusion de PFC est très loin d'être établie. La transfusion préventive de plaquettes est aussi largement utilisée avant un geste vulnérant. Avec deux approches différentes, deux études issues du même laboratoire suggèrent que les plaquettes, plutôt que les facteurs de coagulation, puissent jouer un rôle limitant de l'hémostase [36, 37]. L'intérêt de la

transfusion de plaquettes n'a quasiment pas été évalué. Une étude randomisée ayant inclus 36 patients, dans le cadre d'extractions dentaires avant transplantation hépatique, a comparé un groupe recevant une transfusion préventive de plaquettes et de PFC à un groupe recevant de la desmopressine intranasale (dont l'intérêt chez ces patients est douteux) [38]. Aucun patient des deux groupes n'a présenté de complication hémorragique.

### **3.2. L'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE AIGÜE GRAVE**

Chez des sujets en insuffisance hépatique aiguë grave, une ancienne étude randomisée a évalué l'utilité d'une transfusion préventive systématique de PFC (300 ml toutes les 6 heures) [17]. Elle a inclus 20 patients en hépatite fulminante par intoxication au paracétamol ayant des perturbations sévères des tests de coagulation. Aucun bénéfice de la transfusion de PFC n'est mis en évidence dans cette série limitée de cas et l'effet sur les anomalies est très modeste [17]. Cette relative inefficacité du PFC est retrouvée dans d'autres travaux [39]. En fait, la transfusion de PFC serait même délétère dans ce cas de figure car la profondeur et l'évolution des anomalies du taux des facteurs de coagulation jouent un rôle essentiel dans l'évaluation d'une indication à une transplantation hépatique. De plus, la transfusion en quantités importantes de PFC expose à un risque d'inflation volémique et d'aggravation de l'œdème cérébral. En l'absence de saignement manifeste, elle est déconseillée par le US Acute Liver Failure Study Group [40].

Les patients exposés à un geste vulnérant sans contrôle hémostatique local, comme la pose d'un capteur de pression intracrânienne (PIC), sont ceux chez qui cette question est la plus difficile. Le monitoring de la PIC n'est pas universel, et son intérêt est controversé, notamment parce qu'il peut être compliqué d'un hématome intracrânien (l'incidence est de 10 % dans une ancienne série, avec un volume et un retentissement clinique variable) [16, 41]. L'indication à une transplantation hépatique étant habituellement déjà posée à ce stade, la transfusion préventive de PFC est alors fréquente. Cette complication justifie la recherche de compétences hémostatiques optimales. Toutefois, la solution pour y parvenir est inconnue. L'approche est variable, empirique, rapportée dans des cas cliniques ou des petites séries de cas. Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) à doses faibles ou modérées est utilisé dans cette indication [39, 42-44]. Il apparaît très efficace sur le chiffre de TP, mais n'a pas été évalué correctement sur des objectifs cliniques. Le US Acute Liver Failure Study Group conseille la transfusion de PFC pour améliorer l'efficacité du rFVIIa [40]. Dans cette situation délicate et rare, la carence d'études ne permet pas d'éclairer les praticiens sur une stratégie. La transfusion de PFC peut être envisagée, parmi d'autres approches hémostatiques (transfusion de plaquettes, administrations de concentrés de facteurs, de FVIIa ou d'un antifibrinolytique) selon les anomalies prédominantes des examens de la coagulation.

### **3.3. TRANSFUSION DE PFC ET/OU DE PLAQUETTES EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE**

Traditionnellement, la transplantation hépatique (TH) est considérée comme une intervention se compliquant d'une hémorragie majeure et d'une forte demande transfusionnelle. Plusieurs facteurs sont réunis pour y contribuer : dissection complexe, hypertension portale, gestes de chirurgie vasculaire majeure, désordres complexes de l'hémostase pré-existants et acquis au cours de l'intervention. Une hyperfibrinolyse primaire peut survenir, et l'efficacité des

antifibrinolytiques a été démontrée [45]. Des progrès ont été accomplis et la situation a changé. Aujourd'hui, les besoins érythrocytaires médians sont en général proches de 4 à 5 unités CGR et quelques receveurs ne reçoivent aucun PSL [10, 46]. Bien que rares, certains centres enregistrent des consommations remarquablement basses de PSL, avec un taux de transfusion peropératoire proche de 20 % [47]. Dans ce domaine, la réduction de la demande transfusionnelle a été d'une ampleur particulièrement importante.

La variabilité de l'utilisation de PFC au cours des TH est très considérable. Une étude multicentrique française a montré que tous les patients reçoivent une transfusion large de PFC dans certains centres, alors qu'aucun patient n'en reçoit dans d'autres centres [10]. L'étude montre que ces variations sont indépendantes de la nature et de la sévérité de la maladie motivant l'intervention, et qu'elles sont liées à des pratiques locales ou personnelles [10]. L'absence ou la rareté de la transfusion de PFC est de pratique régulière dans certains centres de TH, sans qu'il soit possible d'en percevoir des effets délétères [11, 48]. La variabilité de la proportion de patients transfusés en plaquettes et du nombre médian d'unités est aussi importante, bien que moindre que celle du PFC [10]. Là aussi, le centre est le déterminant essentiel de la probabilité d'une transfusion plaquettaire.

*A contrario*, le rôle délétère d'une expansion volémique excessive induite par la transfusion de PFC au cours de transplantations hépatiques a été suggéré [11]. Une explication possible est que la dysfonction circulatoire des cirrhoses évoluées comporte un vol circulatoire vers le territoire splanchnique aux dépens d'autres territoires, tout particulièrement du rein. En réponse à une expansion du volume plasmatique, le volume sanguin central et le débit cardiaque augmentent peu en cas de défaillance hépatique sévère [49, 50]. L'accroissement de volume se distribue préférentiellement vers le territoire splanchnique [51]. La réponse au remplissage vasculaire est ainsi émoussée. Le recours à une expansion volémique conduit à une augmentation du volume sanguin splanchnique et à une augmentation de la pression hydrostatique dans le territoire tributaire du tronc porte. La transfusion de multiples unités de PFC peut ainsi aggraver le saignement dans le territoire splanchnique. Ainsi, une expansion volémique incluant un apport de PFC apparaît justifiée en cas d'hémorragie et d'hypovolémie accompagnée d'un déficit sévère en facteurs de coagulation, mais peut être délétère si elle conduit à une augmentation excessive des pressions hydrostatiques dans le territoire splanchnique [11]. L'administration d'agents à effet vasoconstricteur en amont du territoire veineux splanchnique, comme la noradrénaline, pourrait permettre de réduire les besoins volémiques et le vol circulatoire vers le territoire splanchnique. Il n'existe toutefois pas de preuve formelle étayant ce concept.

Si la transfusion de plaquettes est probablement utile dans certains cas, elle a aussi des effets délétères, comme le montre une étude récente [46]. Cette étude d'une cohorte néerlandaise de 433 premières TH identifie la transfusion de plaquettes comme un facteur indépendant de risque dominant de mortalité à un an [46]. Bien qu'il soit difficile d'affirmer un lien de causalité dans ce type d'étude, on note qu'il existe une relation dose-effet, et que des constatations analogues ont été faites dans d'autres situations chirurgicales. Une autre étude a aussi montré un impact négatif de la transfusion de plaquettes sur la survie des transplants [52]. Les plaquettes ont aussi des propriétés non-hémostatiques, jouant un rôle dans l'inflammation et les lésions d'ischémie-reperfusion, et on

peut imaginer une interaction entre les plaquettes transfusées et l'endothélium lésé du greffon.

## **CONCLUSION**

Que faut-il retenir en pratique ? Une défaillance hémostatique en cas de cirrhose ne peut pas être évaluée par un chiffre de TP ou une numération plaquettaire.

Les recherches sur les anomalies de la coagulation en cas de cirrhose doivent être développées en intégrant les diverses composantes de l'hémostase. D'autres approches du monitoring de l'hémostase au bloc opératoire, telles les méthodes d'évaluation « globale » de la coagulation comme la thromboélastographie ou la thromboélastométrie rotative pourraient ici avoir leur place.

Les pratiques consistant, en cas d'insuffisance hépatocellulaire chronique, à traiter systématiquement des chiffres de TP et de plaquettes avec des produits sanguins labiles doivent être remises en cause en l'absence de saignement ou même en prévision d'un geste à risque hémorragique. Leur efficacité sur ces paramètres biologiques est médiocre et leur utilité n'est pas établie.

La variabilité intercentrique de l'utilisation de plasma et de plaquettes, ainsi que l'existence d'effets délétères possibles, doivent inviter les praticiens à une réflexion sur leurs pratiques de la transfusion de ces produits au cours de la transplantation hépatique.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986;6:79-86
- [2] Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998;27:15-9
- [3] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-93
- [4] Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:269-71
- [5] Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, et al. Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. *Liver* 1993;13:270-3
- [6] Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrupp E. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost* 1999;81:378-81
- [7] Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, et al. Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:784-9
- [8] Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-8
- [9] Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320-7
- [10] Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003;97:671-9
- [11] Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:956-62
- [12] Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1999;31:443-50



- [13] Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-71
- [14] Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, H. V, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101
- [15] De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. *Transplant Proc* 2009;41:1256-9
- [16] Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care* 2008;9:103-7
- [17] Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617-20
- [18] Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37:280-7
- [19] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56
- [20] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-8
- [21] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11
- [22] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61
- [23] Lisman T, Adelmeijer J, De Groot PG, Janssen HLA, Leebeek FWG. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis—studies under flow conditions. *J Thromb Haemost* 2006;4:2070-2
- [24] Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730-5
- [25] Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, et al. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score. *Hepatol Res* 2012
- [26] Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003;38:230-7
- [27] Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001;121:131-9
- [28] Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000;12:319-23
- [29] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1584-93
- [30] Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90
- [31] Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8
- [32] 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;37:463-70
- [33] Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thromboelastography. *J Hepatol* 1997;26:554-9
- [34] Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391-4
- [35] Clayton DG, Miro AM, Kramer DJ, Rodman N, Wearden S. Quantification of thromboelastographic changes after blood component transfusion in patients with liver disease in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1995;81:272-8
- [36] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-5

- [37] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009;124:132-6
- [38] Stanca CM, Montazem AH, Lawal A, Zhang JX, Schiano TD. Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:138-43
- [39] Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, Arseneau KO, Bickston SJ, Macik BG. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9:138-43
- [40] Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508
- [41] Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97
- [42] Meadows HB, Krisl JC, Greenberg CS, Mazur JE. The use of activated recombinant factor VII in a patient with fulminant hepatic failure requiring placement of an intracranial pressure monitor. *Ann Pharmacother* 2011;45:e60
- [43] Le TV, Rumbak MJ, Liu SS, Alsina AE, Van Loveren H, Agazzi S. Insertion of intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure patients: early experience using recombinant factor VII. *Neurosurgery* 2010;66:455-8; discussion 8
- [44] Jarosz K, Czuprynska M, Andrzejewska J, et al. Administration of a recombinant factor VIIa in patients undergoing liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2009;41:3088-90
- [45] Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7:185-94
- [46] de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32-44
- [47] Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006;12:117-23
- [48] Dupont J, Messiant F, Declerck N, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 1996;83:681-6
- [49] Hadengue A, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Champigneulle B, Lebrec D. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis : A study of the response to acute blood volume expansion. *Hepatology* 1992;15:809-15
- [50] Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25
- [51] Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Moller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001;35:605-12
- [52] Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, et al. Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 2003;196:566-72