



HAL
open science

Évaluation de la mise en place d'une stratégie transfusionnelle basée sur la thromboélastométrie rotative modifiée (ROTEM®) au cours de la transplantation hépatique: étude ROTRANS

Maximilien Cruc

► To cite this version:

Maximilien Cruc. Évaluation de la mise en place d'une stratégie transfusionnelle basée sur la thromboélastométrie rotative modifiée (ROTEM®) au cours de la transplantation hépatique: étude ROTRANS. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01142488

HAL Id: dumas-01142488

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01142488>

Submitted on 15 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 3010

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement par

Maximilien Martin Marie CRUC

Né le 17 mars 1985 à NIMES (30)

Elève de l'Ecole du Val de Grâce

Le 19 Mars 2014

**Evaluation de la mise en place d'une stratégie transfusionnelle
basée sur la thromboélastométrie rotative modifiée (ROTEM[®]) au
cours de la transplantation hépatique : étude ROTRANS**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Stéphanie ROULLET

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO

Jury

Mr le Professeur François SZTARK

Président

Mme le Professeur Laurence CHICHE

Juge

Mr le Professeur Bruno FONTAINE

Juge

Mme le Docteur Geneviève FREYBURGER

Juge

Mme le Docteur Alice QUINART

Juge

ECOLE DU VAL-DE-GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre National de Mérite
Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent
Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'Ecole du Val de Grâce
Professeur agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes académiques

HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ROBERT PICQUE

Monsieur le Médecin Général Philippe BARBREL

Médecin Chef de l'Hôpital d'instruction des Armées Robert Picqué
Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du mérite

AU PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur François SZTARK

Professeur des Universités, Praticien hospitalier
Chef du Service d'Anesthésie Réanimation 1, CHU de Bordeaux,
Université de Bordeaux

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.
Grâce à vos enseignements et à votre investissement dans notre formation pendant ces
années, vous avez su nous transmettre la rigueur et la passion de la médecine.
Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.*

A NOTRE RAPPORTEUR

Monsieur le Professeur Pierre ALBALDEJO

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Adjoint Chef de Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU de Grenoble

Université Joseph Fournier, Grenoble

Votre expertise dans le domaine donne une grande importance à votre jugement. Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Stéphanie ROULLET

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie Réanimation I, CHU de Bordeaux

Plus qu'un maître, tu es un modèle pour moi. Ta patience, ton soutien et ta formidable disponibilité m'ont permis de mener à bien cette thèse. Merci pour tes relectures attentives. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. Je t'en suis infiniment reconnaissant.

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Laurence CHICHE

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Chirurgie Viscérale, CHU Bordeaux

Université de Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Votre regard critique et votre expertise en chirurgie font de vous un atout essentiel dans l'évaluation de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de notre considération la plus grande.

Monsieur le Médecin Chef des Services Bruno FONTAINE

Professeur agrégé de l'Ecole du Val de Grâce

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Chef du Service d'Anesthésie Réanimation

Hôpital d'Instruction de Armées Robert-Picqué

Vous nous honorez de votre présence. Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

Tout au long de mon internat, vous m'avez soutenu, encouragé et aidé. Vous avez su m'insuffler le goût de notre spécialité et travailler à vos côtés a toujours été une expérience enrichissante. Puisse l'avenir me permettre de continuer à exercer sous vos ordres.

Madame le Docteur Geneviève FREYBURGER

Praticien Hospitalier

Service de Biologie Médicale, CHU Bordeaux

Votre expertise dans le domaine de l'hémostase fait de vous un juge idéal pour ce travail. Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.

Madame le Docteur Alice QUINART

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie Réanimation I, CHU Bordeaux

Tu nous fais l'honneur de juger ce travail. Ta pertinence clinique, ton humilité, ton franc-parler et ton inimitable humour m'ont fait passer dans ce service un semestre inoubliable. Reçoit l'expression de mes sincères remerciements.

A ma famille,

A ma petite mamie chérie, qui m'a tant appris (♩). J'espère que, de là-haut, tu continues à jouer tes fameuses valse de Chopin, le sourire aux lèvres, telle que je t'ai toujours connue.

Merci à vous, Maman et Papa, d'avoir toujours été là pour moi. Vous m'avez donné une affection sans limite et votre dévouement dans mon éducation est le plus beau cadeau que vous m'avez fait. Je vous en serai toujours redevable.

A mon frère Alexandre et à sa merveilleuse petite famille. Coucou Adrien et Florian « les p'tits Cruc », l'avenir vous appartient. Merci Alexandre de m'avoir offert une enfance épanouie à tes côtés et merci de l'avoir égayée de sobriquets toujours plus farfelus les uns que les autres : « sbrox, sfox, gros pachiderme, maxotte-cracotte et j'en passe ». J'espère que notre complicité ne souffrira pas de la distance qui nous sépare.

Merci à Marie-Pierre, Thierry, Caroline, Laurent ainsi qu'à toute ma famille maternelle pour leurs conseils toujours avisés. Merci d'avoir autant chouchouté le « petit dernier ».

A Iuliana,

Multumesc dragostea vietii mele. Tu esti cea mai frumoasă si cea mai drăgută. Te iubesc iubirea mea, îngerul meu si sotia mea.

Merci de m'avoir toujours soutenu. Ton amour inconditionnel m'a donné la force et le courage de persévérer. Même si j'ai un peu honte, je dois te remercier pour tes relectures et pour tes corrections (parfois nombreuses !). Je t'aime.

A mes amis,

Merci au G7 (et pièces rapportées) pour ces franches parties de rigolades et pour votre amitié toujours sincère. Merci Flotte pour ces parties de tennis endiablées. Merci Rémichou pour ces années de coturnage. Merci Marco pour ces matinées louz' assaisonnées de muffin's et de Franz Ferdinand. Merci Rad'nouc de m'avoir fait découvrir le rappel. Merci Sandrine de m'avoir fait découvrir le Sud-Ouest. Merci Axou pour ces formidables vacances à Paunat. Merci à Pierre-Emmanuel pour tes rêves de pilote.

Merci à Camille et Pierre pour ces randonnées parfois trop vite abrégées, que l'avenir nous offre de nombreuses autres occasions.

Merci à ma promotion (Promotion MG Léon Lapeyssonnie) et à la Boîte pour ces formidables années passées à Lyon. Que notre crie « A Léon » retentisse à jamais.

A ma famille tradi : Yohan, Morgan, Amaury, J-B, Plante, Emeric et aux bizuths pour leur nombreux calebards !

A l'équipe de Robert-Picqué,

Merci Philippe d'être un chef aussi multipotent : technicien, clinicien, médecin...

A David, notre « grand frère » : merci pour l'étendue de ton savoir que tu nous fais partager au quotidien. Merci de ne pas m'avoir décapité le jour où j'ai voulu traiter une bactériurie asymptomatique par du CIFLOX ! Tu es pour nous tous un modèle et nous te respectons non seulement pour tes facultés d'excellent pédagogue mais aussi pour ton humilité sans égale.

A Christelle et Ariane. Vous êtes notre touche de féminité dans ce service à l'humour graveleux. Merci Ariane pour ton perfectionnisme. Merci Christelle pour ces vacances formidables arrosées de punch-coco.

Aux Nico (Fri et Fra). Merci de m'avoir accompagné tout au long de mon internat. Merci à Nico d'être le Professeur que tu es et merci d'avance à Nico pour le Professeur que tu seras...

Merci à Yann Ruzic pour tes histoires toujours rocambolesques.

Merci aux Dr Benoît, Dr Sallaberry, Dr Sergent et à Yves pour la formation que vous m'avez prodiguée.

Merci Kevin pour ton flegme, ta vivacité intellectuelle et ta bonne humeur quotidienne.

Merci Henri-Louis pour ces soirées à B...-Mountain. Le pinard et le canard confit sont notre tradition. De belles aventures alpines nous attendent.

Merci Elodie et Marie de m'avoir supporté comme co-interne. Vous êtes les prochaines...

Merci Julien pour ta formidable motivation.

Merci à l'équipe para-médicale du service d'Anesthésie Réanimation de l'HIA Robert-Picqué. Travailler à vos côtés est une chance inouïe.

A tous,

Merci à mes co-internes pour leur soutien et leur camaraderie : Anaïs, Anne, Caroline, Cécile, Delphine, Emilie, Jeanne, Lila, Charline, Mylène, Brigitte, Sophie, Cassiopé, Rudy, Benjamin, Benoît, Cedric, Yann, Arnaud, Enio et Robin.

Merci à l'équipe « du 5^{ème} ». Votre humour cinglant et votre investissement dans la formation des internes sont sans égaux. Veuillez accepter ma considération la plus grande.

Merci aux équipes médicales et para-médicales des différents services qui m'ont formé et m'ont tant appris tout au long de mon internat.

A tous ceux que je n'ai pas cités, veuillez m'en excuser.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	11
II.	COAGULOPATHIE ET INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE.....	12
a.	Au cours des hépatopathies chroniques.....	12
<i>i.</i>	<i>Anomalies de l'hémostase primaire.....</i>	<i>12</i>
1.	Dysfonction endothéliale.....	12
2.	Rôle des plaquettes.....	12
3.	Rôle du facteur von Willebrand.....	14
4.	Rôle de l'hématocrite.....	14
<i>ii.</i>	<i>Anomalies de la coagulation.....</i>	<i>15</i>
1.	Facteurs pro-coagulants.....	15
2.	Facteurs régulant la coagulation.....	15
<i>iii.</i>	<i>Système fibrinolytique et sa régulation.....</i>	<i>16</i>
<i>iv.</i>	<i>Nouvel équilibre hémostatique.....</i>	<i>17</i>
<i>v.</i>	<i>Hémorragies et IHC chroniques.....</i>	<i>18</i>
1.	Ruptures de VO.....	18
2.	Procédures invasives et chirurgies.....	19
<i>vi.</i>	<i>Thromboses et hépatopathies chroniques.....</i>	<i>19</i>
b.	Au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë.....	20
III.	METHODES D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE DANS LE CADRE DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE.....	21
a.	Méthodes d'exploration de l'hémostase primaire.....	21
<i>i.</i>	<i>Quantitatives.....</i>	<i>21</i>
<i>ii.</i>	<i>Qualitatives.....</i>	<i>21</i>
b.	Exploration de la coagulation.....	22
<i>i.</i>	<i>Dosage des facteurs de la coagulation et du fibrinogène.....</i>	<i>22</i>
<i>ii.</i>	<i>Taux de prothrombine.....</i>	<i>23</i>
<i>iii.</i>	<i>International Normalized Ratio.....</i>	<i>23</i>
<i>iv.</i>	<i>Autres tests.....</i>	<i>23</i>
c.	Exploration de l'activité fibrinolytique.....	24
IV.	METHODES EVALUANT LES PROPRIETES VISCOELASTIQUES DU CAILLOT.....	25
a.	Historique et principes de fonctionnement des méthodes thromboélastographiques.....	25
b.	Indices mesurés par le ROTEM® et leur signification.....	28
c.	Mise en œuvre du ROTEM®.....	29
d.	Réactifs et valeurs normales du ROTEM®.....	30

e.	Exemples de courbes normales et pathologiques.....	31
f.	Indications.....	33
i.	Traumatologie.....	33
ii.	Obstétrique.....	34
iii.	Chirurgies hémorragiques.....	34
1.	Chirurgie cardiaque.....	34
2.	Chirurgie de transplantation hépatique.....	35
g.	Limites et avantages.....	36
h.	Entretien, étalonnage et réglementation.....	37
V.	EVOLUTION ET MONITORAGE DE L'HEMOSTASE AU COURS DE LA CHIRURGIE DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE.....	38
a.	Phase de dissection.....	39
b.	Phase d'anhépathie.....	39
c.	Phase de revascularisation.....	39
d.	Période post-opératoire.....	40
VI.	PRINCIPES DU TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE AU COURS DE LA CHIRURGIE DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE.....	41
a.	Correction des facteurs aggravants.....	41
i.	Hypocalcémie.....	41
ii.	Hypothermie.....	41
iii.	Acidose.....	42
b.	Transfusion de concentrés sanguins.....	42
i.	Concentrés de globules rouges (CGR).....	42
ii.	Concentrés de plaquettes (CP).....	43
c.	Transfusion de facteurs de la coagulation.....	43
i.	Fibrinogène.....	43
ii.	Plasmas frais congelés (PFC).....	43
iii.	Concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).....	44
iv.	Facteur recombinant VII activé (rFVIIa).....	44
d.	Correction d'une hyperfibrinolyse.....	45
e.	Gestion du remplissage vasculaire.....	45
f.	Epargne transfusionnelle par récupération-retransfusion de sang (<i>Cell-saver</i> [®]).....	46
VII.	MORBIDITE LIEE A LA TRANSFUSION DE PSL.....	47
a.	Effets secondaires non spécifiques.....	47
b.	Morbi-mortalité des PSL en TH.....	48

VIII. ETUDE PROSPECTIVE DE TYPE « AVANT-APRES », DE L'IMPACT D'UNE STRATEGIE TRANSFUSIONNELLE BASEE SUR LA THROMBOELASTOMETRIE ROTATIVE MODIFIEE (ROTEM®) AU COURS DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE.....	49
a. Justification de l'étude.....	49
b. Patients et méthodes.....	49
c. Résultats.....	57
d. Discussion.....	67
IX. CONCLUSION.....	75
X. INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX.....	76
XI. REFERENCES.....	79
XII. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	90
RESUME.....	91

I. INTRODUCTION

La transplantation hépatique (TH) est une chirurgie à risque hémorragique (1). La gestion de la transfusion dans cette chirurgie est délicate car le saignement peut survenir de manière brutale et être aggravé par la survenue d'une coagulopathie.

La coagulopathie présente au cours de l'insuffisance hépato-cellulaire (IHC) est une entité encore incomplètement définie, car il existe à la fois des anomalies de l'hémostase primaire, une diminution parallèle des facteurs pro et anticoagulants et des facteurs pro et anti-fibrinolytiques aboutissant à un fragile équilibre hémostatique (2-4).

La TH peut déstabiliser cet équilibre hémostatique (1). La coagulopathie qui en résulte peut être responsable d'une augmentation du risque hémorragique et peut nécessiter la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) pour la corriger (5). Cependant, la transfusion homologue au cours de la TH est pourvoyeuse d'une morbidité propre non négligeable (6).

La stratégie transfusionnelle repose sur des seuils transfusionnels difficiles à définir en TH, car les examens de laboratoire fournissent une réponse biaisée du processus pathologique qui se déroule *in vivo* (2-4, 7, 8). De plus, ces examens ne permettent pas de fournir une réponse rapide au clinicien en situation d'urgence (9).

Les méthodes thromboélastographiques, développées par Hartert en 1948, sont une réponse à ces limites, car elles fournissent, en temps réel et au lit du malade, une analyse fidèle des propriétés visco-élastiques du caillot (10). Dans les situations à risque hémorragique, comme la traumatologie, la chirurgie cardiaque et l'obstétrique, ces méthodes sont utilisées couramment et permettent de guider le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique (11-13). Une littérature abondante a montré que ces outils, lorsqu'ils sont incorporés à des algorithmes transfusionnels, permettent une gestion plus adéquate de la transfusion dans le choc hémorragique (14-25).

En TH, les méthodes thromboélastographiques, comme le ROTEM[®], peuvent se substituer aux examens classiques d'hémostase en offrant une analyse précoce de la coagulopathie et en guidant la transfusion de PSL (26-29).

Nous avons réalisé une étude évaluant l'efficacité de la mise en place d'un algorithme transfusionnel basé sur les résultats du ROTEM[®] en termes d'épargne transfusionnelle.

La première partie de cette thèse a pour objectif de décrire la démarche scientifique permettant de comprendre quels sont les enjeux d'une gestion de la transfusion basée sur le ROTEM[®] en TH.

La deuxième partie de cette thèse sera consacrée à la description de l'étude.

II. COAGULOPATHIE ET INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

L'hémostase au cours de l'insuffisance hépato-cellulaire (IHC) est, par définition, défaillante. Le foie est l'organe responsable de la production des facteurs pro et anticoagulants et des facteurs pro et anti-fibrinolytiques. On pense habituellement qu'à cause de la défaillance hépatique, aiguë ou chronique, la diminution de production de ces facteurs conduit à un risque élevé de saignement. Or, les hémorragies décrites sont plus souvent liées aux complications de l'hypertension portale (HTP) comme les ruptures de varices œsophagiennes (VO) (30), qu'aux troubles de l'hémostase eux-mêmes. Au contraire, on retrouve chez les patients atteints d'une cirrhose un risque accru d'évènements thromboemboliques (31-33).

Au cours de l'IHC, il existe une altération de l'hémostase primaire, une diminution parallèle des facteurs pro et anticoagulants ainsi que des facteurs pro et anti-fibrinolytiques. Cela aboutit à un nouvel équilibre hémostatique remettant en cause le dogme du cirrhotique qui saigne (2).

a. Au cours des hépatopathies chroniques

i. Anomalies de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire met en jeu l'endothélium, les plaquettes, le fibrinogène, le facteur von Willebrand (vWF), les glycoprotéines de liaison telles que le GpIbIX et le GpIIbIIIa, ainsi que les globules rouges (34).

1. Dysfonction endothéliale

Au cours des hépatopathies chroniques, il existe une dysfonction endothéliale en partie secondaire aux infections bactériennes itératives. Cette dysfonction endothéliale est la cause et la conséquence d'une surproduction d'oxyde nitrique (NO) et de prostacyclines qui sont des inhibiteurs d'adhésion plaquettaire naturels (35). Il existe également une surproduction endothéliale de vWF qui, au contraire, favorise l'adhésion plaquettaire (36).

2. Rôle des plaquettes

Les plaquettes sont des cellules anucléées comportant des récepteurs membranaires permettant leur adhésion et des granules contenant les facteurs de la coagulation, ainsi que les éléments nécessaires à leur activation (37). Dans les hépatopathies chroniques, on retrouve une thrombopénie et une thrombopathie.

- Thrombopénie

Elle est secondaire à plusieurs mécanismes (*Figure 1*) (38-42):

- Séquestration splénique par hypertension portale
- Insuffisance médullaire par défaut de production hépatique de thrombopoïétine
- Production d'auto-anticorps
- Toxicité directe des médicaments
- Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) *a minima*

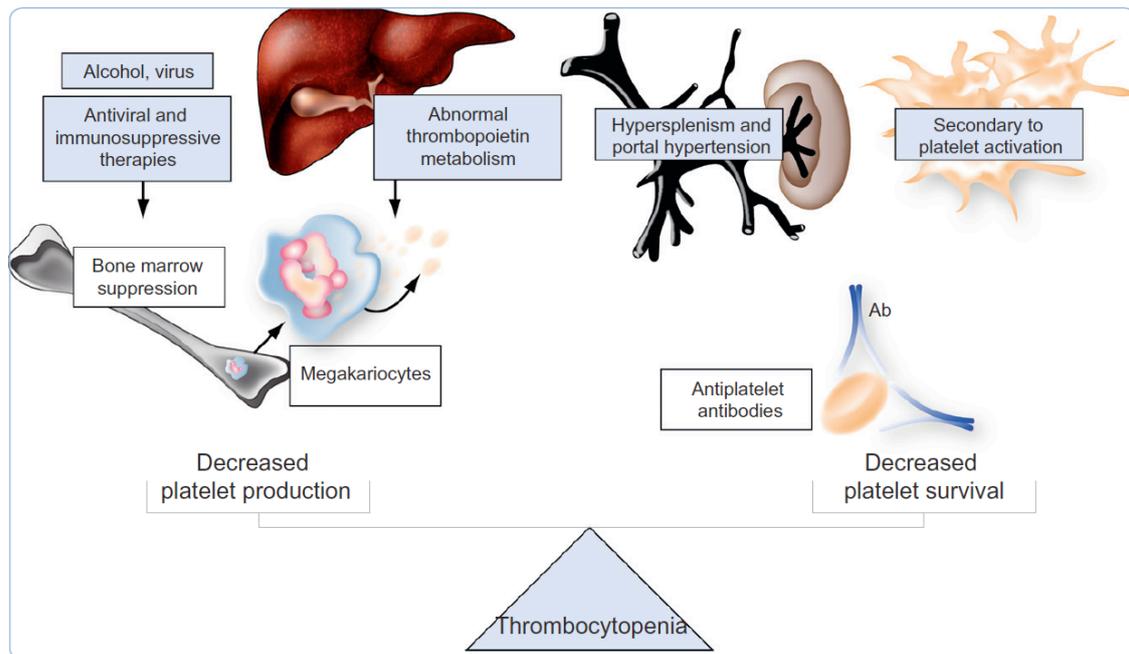


Figure 1 : Mécanismes responsables de la thrombopénie chez le patient cirrhotique. D'après Violi et al. (42)

- Thrombopathie

La thrombopathie est présente au cours des IHC chroniques et peut aggraver les troubles de l'hémostase primaire. Elle est secondaire à des facteurs extrinsèques et à des anomalies intrinsèques plaquettaires :

- les facteurs extrinsèques sont la présence de lipoprotéines de haute densité, l'anémie et l'hyperurémie en cas d'insuffisance rénale associée (43-45).
- les anomalies intrinsèques peuvent être membranaires et/ou cytoplasmiques. Elles sont responsables d'un défaut d'activation plaquettaire et d'une diminution de l'agrégation et de l'adhésion des plaquettes à l'endothélium (46).

Expérimentalement, l'agrégation et l'adhésion plaquettaires sont d'autant plus défailtantes que la cirrhose est grave (47). Pourtant, ces anomalies ne semblent pas être responsables

d'une aggravation de l'hémostase primaire, lorsqu'elles sont étudiées *in vivo* (48). Tripodi et al. ont montré, chez des patients cirrhotiques, qu'un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ permet d'obtenir une hémostase physiologique (49).

Au cours des cirrhoses d'origine cholestatique, l'agrégation plaquettaire semble *a contrario* augmentée. Cette hyperagrégabilité serait secondaire à une surexpression des glycoprotéines GpIbIX et à la capacité des plaquettes à s'activer plus rapidement (50).

3. Rôle du facteur von Willebrand (vWF)

Le vWF est une protéine qui permet de lier les plaquettes entre elles *via* le GpIIbIIIa et les plaquettes à l'endothélium *via* le GpIbIX (37). Chez les patients cirrhotiques, parallèlement à la thrombopénie et à la thrombopathie, il existe une augmentation quantitative et qualitative du vWF (36, 51).

Le vWF est produit par l'endothélium et les plaquettes. La capacité du vWF à lier les plaquettes à l'endothélium est directement corrélée au nombre de multimères qui le constituent. Or, en situation physiologique, la composition multimérique du vWF est régulée par une métalloprotéase d'origine hépatique, l'enzyme *A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats thirteen membre* (ADAMTS13). Celle-ci clive le vWF en multimères de plus petites tailles, qui ont moins d'affinité pour l'endothélium et pour les plaquettes (52). Au cours des IHC, il existe une accumulation de multimères de vWF par défaut d'élimination rénale et par défaut de clivage, car la production d'ADAMTS13 est diminuée. Il existe donc une balance positive de multimères de vWF, ce qui restaure la fonction plaquettaire (53).

4. Rôle de l'hématocrite

L'hématocrite est égal au quotient du volume des globules rouges (GR) sur le volume de sang total. Dans les conditions de rhéologie physiologique, l'hémostase primaire est dépendante du taux d'hématocrite (45). En effet, les GR ont tendance à repousser les plaquettes par des mécanismes électrostatiques vers l'intima des vaisseaux, qui est naturellement antiagrégante plaquettaire. En cas d'anémie, les plaquettes se retrouvent éloignées de l'endothélium et peuvent s'activer spontanément formant des agrégats inaptes à assurer leur rôle fondamental.

Bien qu'il existe une anomalie quantitative et qualitative des plaquettes au cours des hépatopathies chroniques, l'activité de l'hémostase primaire semble préservée lorsque le taux de plaquettes est supérieur à $60 \times 10^9/l$ (2, 49).

ii. Anomalies de la coagulation

1. Facteurs pro-coagulants

L'IHC chronique est responsable d'une diminution de la production des facteurs de la coagulation. Il existe une diminution des facteurs vitamine-K dépendants (II, VII, IX, X), du fibrinogène et des facteurs V et XI. En revanche, le taux de facteur VIII est souvent supranormal en raison de la diminution de sa clairance hépatique et d'un excès de multimères de vWF qui protègent *in vivo* le facteur VIII (54).

L'activation hépatique des facteurs II, VII, IX et X nécessite de la vitamine K, qui doit ensuite être régénérée par des réductases. Or dans les hépatopathies, il existe une carence en vitamine K car son absorption digestive est diminuée en cas de cholestase. (37, 55).

Le taux de fibrinogène reste longtemps préservé dans les IHC, il ne décroît qu'en cas de cirrhose avancée. Cependant, la fibrinoformation peut être altérée. Cette « dysfibrinogénémie » est secondaire à un excès de résidus d'acide sialique sécrété par l'endothélium défaillant et à une carence en facteur XIII. La prévalence de la dysfibrinogénémie peut atteindre 76 à 78% des patients cirrhotiques (56).

2. Facteurs régulant la coagulation

Les facteurs régulant la coagulation en situation physiologique sont représentés par l'antithrombine (AT), l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le cofacteur II de l'héparine, la protéine Z et son inhibiteur, ainsi que le système protéine C. Celui-ci est composé de la protéine C, de la protéine S, du couple thrombine-thrombomoduline et d'un récepteur membranaire endothélial (37). Le foie est responsable de la synthèse de l'ensemble de ces éléments. La protéine C et la protéine S sont des facteurs anticoagulants vitamine-K dépendants dont la synthèse est diminuée au cours des hépatopathies chroniques. Il existe donc au cours des IHC chroniques un déficit global en facteurs anticoagulants (diminution de l'AT, de la protéine S, de la protéine C et du cofacteur II de l'héparine) (2, 3).

iii. Système fibrinolytique et sa régulation

La fibrinolyse a pour objectif la destruction du caillot pour que le processus de cicatrisation s'initie et restaure l'intégrité endothéliale. Le système fibrinolytique est composé de protéines fibrinolytiques et d'un système de régulation. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) transforme son substrat, le plasminogène, en plasmine qui désagrège le caillot en clivant les ponts de fibrine. La fibrinolyse est inhibée par l' α 2-antiplasmine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) et par l'inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine (TAFI) (37). En dehors du PAI-1 qui est en partie synthétisé par l'endothélium et le t-PA qui est produit exclusivement par l'endothélium, les facteurs pro et anti-fibrinolytiques sont d'origine hépatique.

Au cours des hépatopathies chroniques, il existe une diminution de la production hépatique de plasminogène, ainsi que des facteurs inhibant la fibrinolyse (5). Cependant, les taux de PAI-1 peuvent être augmentés dans les cirrhoses d'origine cholestatique aboutissant à un défaut de fibrinolyse (57). Il existe également des taux anormalement élevés de t-PA, qui est secrété en excès par l'endothélium et dont la clairance hépatique est diminuée.

Plusieurs auteurs ont montré que malgré la diminution parallèle des facteurs pro et anti-fibrinolytiques, il existe au cours de la cirrhose une hyperfibrinolyse d'autant plus importante que la cirrhose est évoluée (58, 59). Cette hyperfibrinolyse se traduit par une augmentation des saignements muqueux spontanés. Pourtant, une hyperfibrinolyse évaluée par le temps de lyse des euglobulines (TLE) n'est retrouvée que dans 31,3% des cas chez des patients cirrhotiques (60). De même, l'association d'un taux de TAFI augmenté et d'une hyperfibrinolyse reste débattue (3, 61).

Les études s'intéressant au système fibrinolytique chez les patients cirrhotiques restent contradictoires, car il est complexe d'analyser de manière indépendante le rôle de chaque protéine dans le processus de fibrinolyse (62).

iv. *Nouvel équilibre hémostatique*

Au total, il existe des anomalies de l'hémostase primaire, de la coagulation et de sa régulation, ainsi que de la fibrinolyse et de sa régulation. De plus, au cours des insuffisances hépatocellulaires chroniques, l'hypertension portale (HTP), la dysfonction endothéliale, les infections bactériennes et l'insuffisance rénale aggravent la diathèse hémorragique préexistante. Un nouvel équilibre entre facteurs pro-hémostatiques et anti-hémostatiques en résulte et aboutit à un potentiel de génération de thrombine superposable à celui des patients sains (*Tableau 1*) (49, 63). Au cours de la cirrhose, l'ensemble des acteurs de la coagulation est déficitaire, ce qui explique que ce nouvel équilibre hémostatique soit fragile. Les patients atteints d'une hépatopathie chronique peuvent donc basculer plus facilement d'un côté ou de l'autre de cette balance hémostatique (*Figure 2*) (2, 3).

Table I - Haemostasis rebalance in liver cirrhosis.

Haemostasis component	Anti-haemostatic abnormalities	Pro-haemostatic abnormalities
Primary haemostasis	Thrombocytopenia, defective platelet aggregation on light transmission aggregometry	High von Willebrand factor, low ADAMTS-13 (the VWF-cleaving protease)
Blood coagulation	Low procoagulant factors (fibrinogen, prothrombin, factors V, VII, IX, X, XI, XIII)	High factor VIII Low anticoagulants (antithrombin, protein C, protein S, tissue factor pathway inhibitor)
Fibrinolysis	High plasminogen activator, low plasmin inhibitors	Low plasminogen, high plasminogen activator/inhibitor

Tableau 1 : Nouvel équilibre hémostatique au cours de l'insuffisance hépatocellulaire chronique, selon Mannucci et al (4).

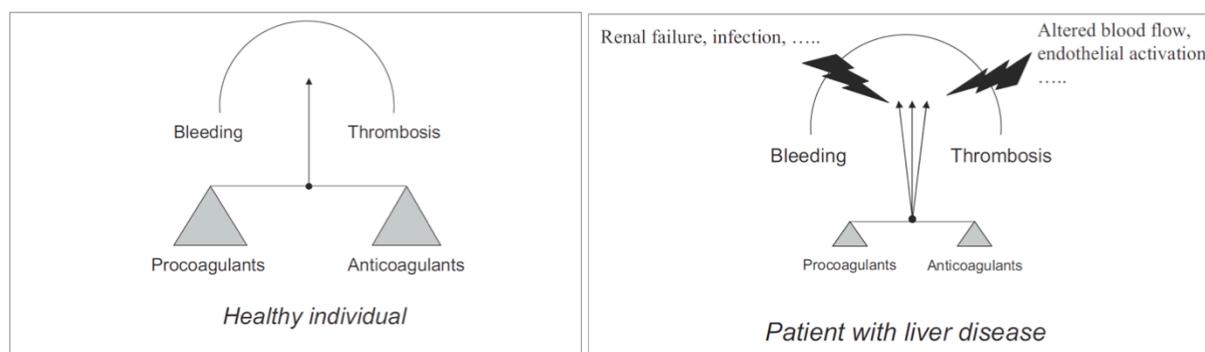


Figure 2 : Equilibre hémostatique chez le patient sain et hémostase rééquilibrée mais fragile chez le patient présentant une hépatopathie chronique. D'après Lisman et al (2).

v. Hémorragies et IHC chroniques

Les évènements hémorragiques décrits chez le patient cirrhotique sont représentés par les ruptures de VO et les hémorragies consécutives aux effractions iatrogènes. Ces procédures invasives sont représentées par les ponctions biopsiques hépatiques (PBH) et les chirurgies hépatiques (hépatectomies et transplantations hépatiques) (4).

1. Ruptures de VO

Les ruptures de VO surviennent chez 25 à 30% des patients cirrhotiques. Elles représentent 80 à 90% des évènements hémorragiques dans cette population (64). Cependant, les anomalies de l'hémostase présentes chez le cirrhotique n'auraient pas d'impact sur l'incidence des ruptures de VO. Les infections bactériennes, par le biais de la sécrétion d'une endotoxine héparine-like, pourraient en être le facteur déclenchant principal. (5). Hou et al. retrouvent, par exemple, une infection bactérienne concomitante aux ruptures de VO dans plus de 2/3 des cas. De même, l'administration prophylactique d'antibiotiques au cours des fibroscopies oeso-gastro-duodénales (FOGD) réalisées dans le cadre d'une rupture de VO, diminuerait le risque de re-saignement (65).

La perfusion de plasmas frais congelés (PFC) est une pratique courante dans cette indication en cas d'anomalie de la coagulation associée (5). Pourtant, leur utilisation pourrait être plus néfaste qu'utile. D'une part, la perfusion de PFC chez des patients cirrhotiques, bien qu'elle entraîne *in vitro* une correction du temps de prothrombine (TP), n'aurait pas d'impact sur la quantité de thrombine formée (66). D'autre part, l'administration d'une grande quantité de fluide pourrait avoir comme conséquence une augmentation de la pression veineuse centrale (PVC), portale et splanchnique, favorisant le saignement (4). L'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) n'a pas pris position concernant l'administration de PFC dans cette indication (67).

2. Procédures invasives et chirurgies

Au cours de l'IHC chronique, la principale procédure invasive est représentée par la PBH. Cette procédure a trois rôles principaux: diagnostique, pronostique et pré-thérapeutique. Elle peut se réaliser par voie trans-cutanée, trans-jugulaire ou laparoscopique (67). Or, la coagulopathie présente au cours de l'IHC chronique est une classique contre-indication à cet examen. Pourtant, les anomalies de l'hémostase préexistantes ne sont pas reconnues comme un facteur de risque de saignement avant une procédure invasive (68). Dans cette étude, les événements hémorragiques étaient retrouvés dans seulement 0 à 6% des PBH. Les recommandations américaines de l'AASLD ne permettent pas de déterminer une conduite à tenir consensuelle concernant la correction prophylactique d'une anomalie de l'hémostase avant une PBH (67). Lorsque l'on interroge des praticiens concernant leur pratique à ce sujet, 50% d'entre eux entreprennent une perfusion de PFC en cas de TP < 50%, alors que 85% estiment que le TP reflète mal le risque de saignement après PBH (5).

Enfin, la chirurgie de transplantation hépatique (TH), longtemps considérée comme une chirurgie hautement hémorragique, peut dans certains cas être réalisée sans qu'aucune transfusion de PSL soit nécessaire. Certains centres déclarent, par exemple, un taux de TH sans transfusion de 50% (69).

vi. Thromboses et hépatopathies chroniques

Les anomalies de l'hémostase dans l'IHC chronique ne sont pas forcément associées à un sur-risque hémorragique. Au contraire, il semble que ces patients présentent une augmentation du risque thrombotique. Plusieurs études ont montré que ces patients ont un plus grand risque de développer des thromboses veineuses profondes (phlébites et embolies pulmonaires), ainsi que des thromboses veineuses portes ou mésentériques (31-33). Une revue de la littérature réalisée en 2010 retrouve une prévalence de 10 à 25% de thrombose porte (dont 43% asymptomatiques) chez des patients cirrhotiques (70). Cette tendance « procoagulante » des patients cirrhotiques pourrait s'expliquer de plusieurs manières (2, 71):

- suractivation de l'hémostase du fait de la dysfonction endothéliale
- ralentissement du flux sanguin porte du fait de l'HTP
- augmentation du facteur VIII
- diminution du taux de protéine C

Enfin, un état pro-coagulant pourrait aggraver les lésions de fibrose hépatique par le biais de microthrombi (72). La thrombine générée en excès pourrait activer les cellules étoilées hépatiques, accélérant ainsi la fibrose (73).

b. Au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë se définit par l'association d'une cytolyse hépatique, d'une altération de l'hémostase et d'une encéphalopathie chez un patient sans hépatopathie chronique dans les 26 premières semaines suivant le début des symptômes (74). Elle est classée en hépatite aiguë sévère, subfulminante et fulminante selon le délai entre le début des symptômes et l'apparition de l'encéphalopathie (75). Les troubles de l'hémostase caractérisant l'IHC aiguë sont similaires à ceux retrouvés au cours des hépatopathies chroniques, hormis :

- une thrombopénie moins fréquente et moins profonde (76)
- une tendance à l'hypofibrinolyse par augmentation du taux de PAI-1 (7)
- une diminution plus profonde, mais plus hétérogène des facteurs de la coagulation (76)
- la présence d'une CIVD plus fréquente dont l'élément déclenchant principal est l'infection (1)

La profondeur de la coagulopathie monitorée par les taux des facteurs V et VII est directement corrélée à la gravité et à la mortalité de l'hépatite aiguë (77, 78). Pourtant, des saignements spontanés et des complications hémorragiques de procédures invasives ne sont retrouvés que dans 5 à 10% des cas. De plus, la fréquence et la gravité de ces saignements ne peuvent être prédits par les tests utilisés habituellement pour évaluer la coagulopathie, le TP et l'International Normalized Ratio (INR) (8, 78). Des recommandations américaines publiées en 2007 suggèrent, pourtant, de corriger une anomalie du TP et de l'INR en cas de saignements spontanés ou avant la mise en œuvre de procédures invasives (75).

La limite actuelle dans l'évaluation de la coagulopathie au cours d'une IHC chronique ou aiguë est liée à la difficulté d'évaluer les troubles de l'hémostase *in vivo*. De manière similaire aux hépatopathies chroniques, les patients atteints d'une IHC aiguë ont un nouvel équilibre hémostatique et le TP et l'INR sont probablement un mauvais reflet de l'activité hémostatique chez ces patients.

III. METHODES D'EXPLORATION DE L'HEMOSTASE DANS LE CADRE DE L'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

a. Méthodes d'exploration de l'hémostase primaire

i. Quantitatives

Le taux de plaquettes est déterminé sur l'hémogramme soit par un automate, soit par un examen au microscope après prélèvement sur des tubes contenant des sels d'*éthylène diamine tetraacetic acid* (EDTA). La thrombopénie se définit par un taux de plaquettes inférieur à $150 \times 10^9/l$. Cependant, en dehors d'une thrombopathie, on estime qu'un taux de plaquettes supérieur à $60 \times 10^9/l$ est suffisant pour assurer une agrégation plaquettaire normale (49).

L'EDTA entraîne des agglutinats plaquettaires secondaires à un mécanisme immunologique et engendrer une pseudo-thrombopénie. On estime le risque compris entre 0,03 et 1,9% (79).

En cas de doute, plusieurs examens peuvent être réalisés :

- nouveau prélèvement sur tube EDTA à 37°C avec analyse immédiate
- ajout d'un aminoside à l'EDTA
- prélèvement sur tube citrate
- prélèvement de sang capillaire au doigt avec numération sur cellule (Unopette®) qui est l'examen de référence (79)

ii. Qualitatives

Le temps de saignement est une technique qui mesure la fonction plaquettaire et, de manière indirecte, l'hémostase primaire. Il peut être effectué par la méthode de Duke, la méthode d'Ivy ou le temps d'occlusion.

La technique de Duke a été abandonnée du fait d'une moindre sensibilité.

La technique d'Ivy consiste à mesurer le temps qui s'écoule entre la création au niveau cutané d'une brèche pariétale des petits vaisseaux du derme et l'arrêt du saignement provoqué. C'est le seul test réalisé *in vivo* qui explore globalement l'hémostase primaire. Il est pathologique au delà de 10 minutes. Il est dépendant du nombre et de la qualité des plaquettes, de la concentration et de l'activité du vWF, de la concentration en fibrinogène et de la qualité de la paroi vasculaire (80). Cependant, ses performances diagnostiques sont médiocres par manque de standardisation de la procédure induisant un manque de sensibilité et de spécificité (81).

Le temps d'occlusion est un test qui reproduit un modèle de vaisseau sanguin lésé *in vitro* grâce à une membrane de collagène percée d'un orifice (Appareil PFA-100®, Dade). Le sang citraté est aspiré à travers l'orifice et le résultat, exprimé en secondes, correspond au temps d'occlusion de l'orifice de la membrane par les plaquettes à tester. Ce test permet d'identifier

les anomalies de l'hémostase primaire liées aux plaquettes (médicamenteuses ou héréditaires) avec une sensibilité et une spécificité supérieures au temps de saignement classique. Il est également le plus pertinent dans l'exploration de la maladie de Willebrand (80).

D'autres tests d'agrégation plaquettaire existent (42):

- L'agrégométrie utilise de l'Adénosine diphosphate (ADP), du collagène et de la thrombine comme agonistes, afin de déclencher et d'évaluer l'agrégation plaquettaire. Ce test nécessite un temps d'analyse de deux heures.
- Le test d'adhésion plaquettaire en condition de flux persistant explore la fonction plaquettaire face à des forces de cisaillement. Il s'agit cependant d'un appareil onéreux et peu répandu.
- La mesure des marqueurs solubles d'activation plaquettaire tels que la P-selectine soluble, le facteur 4 plaquettaire (PF4) et le CD40L soluble permet uniquement la prédiction d'un risque de thrombose.

Chez le patient cirrhotique, la thrombopathie caractérisée par un défaut d'activation et d'agrégation plaquettaire explique les anomalies du temps de saignement dans cette population (82). Pourtant, quand le taux de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/l$, les anomalies du temps de saignement ne sont pas corrélées à la thrombopénie (42). La fonction plaquettaire est probablement restaurée du fait de l'élévation parallèle des taux de vWF. Les tests d'exploration de l'hémostase primaire sont donc peu fiables pour déterminer le risque de saignement (4).

b. Exploration de la coagulation

i. Dosage des facteurs de la coagulation et du fibrinogène

Les facteurs de la coagulation sont dosés à partir de prélèvements sanguins réalisés sur des tubes citratés. Les facteurs sont exprimés par un pourcentage de la valeur normale. L'ensemble des facteurs pro et anticoagulants peuvent être dosés de manière individuelle.

La fibrinogénémie est, quant à lui, exprimée en g/l. Sa valeur normale est comprise entre 1,8 et 4 g/l. Son dosage s'effectue classiquement selon la technique chronométrique de Von Clauss, au cours de laquelle la quantité de fibrinogène fonctionnel présent dans le plasma est extrapolée du temps de coagulation de ce plasma dilué après ajout de thrombine (83).

ii. Taux de prothrombine

Le TP est dérivé du temps de Quick (TQ) qui représente le temps de coagulation d'un plasma citraté recalcifié, pauvre en plaquettes, en présence de thromboplastine (facteur tissulaire, phospholipides et calcium). Il fait intervenir les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène. Le TQ est exprimé en secondes (normale environ 12 sec). Le rapport patient/témoin du TQ représente le TP et est exprimé en pourcentage. Rapporté à la sensibilité propre du réactif utilisé, on parle d'INR.

iii. International Normalized Ratio

L'INR a été initialement créé pour surveiller l'efficacité du traitement anticoagulant des patients traités par antivitamine K (84). Or, chez le patient présentant une défaillance hépatique, la diminution de synthèse des facteurs de la coagulation (plus particulièrement les facteurs vitamine-K dépendants et le facteur V) provoque une diminution du TP et une augmentation de l'INR. Ces examens ont donc été choisis comme indices de gravité de l'IHC (85). Pourtant, l'altération du TP et de l'INR ne semble pas être corrélée aux complications hémorragiques dans cette population (86). En effet, l'INR possède deux écueils :

- il s'agit d'une mesure *in vitro* s'intéressant uniquement à la voie extrinsèque de la coagulation
- sa mesure ne prend pas en compte les facteurs anticoagulants naturels tels que le système protéine C puisque les réactifs sont dépourvus de son activateur, la thrombomoduline (3, 71).

iv. Autres tests

Nous venons de voir que les tests tels que le TP et l'INR ne permettent pas de prédire le risque hémorragique des patients présentant une hépatopathie chronique. Ces tests représentent mal la balance hémostatique de ces patients. Pourtant, la capacité du sérum de ces patients à générer de la thrombine serait préservée, voire augmentée. Pour expliquer cette hypothèse, Tripodi et al. expliquent que le sérum des patients est résistant à la thrombomoduline, le principal activateur de la protéine C. Dans deux études, ces auteurs ont retrouvé une hypercoagulabilité du sérum d'autant plus importante que la cirrhose était avancée (71, 87). Cette tendance pro-coagulante semble similaire à celle observée chez des patients présentant une thrombophilie. Ces résultats illustrent la tendance hyperthrombotique de ces patients.

c. Exploration de l'activité fibrinolytique

La fibrinolyse est explorée par des dosages quantitatifs des facteurs pro et anti-fibrinolytiques: plasminogène, t-PA, PAI-1, PAI-2 et α 2-antiplasminine. Les produits issus de la fibrinolyse peuvent également être dosés; il s'agit des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF). Enfin, l'activité fibrinolytique peut être explorée de manière qualitative grâce au TLE (88).

Le TLE mesure le temps de lyse d'un plasma dépourvu d'inhibiteurs de la fibrinolyse par fractionnement des euglobulines. Le prélèvement est réalisé sur tube citraté et doit être maintenu à une température de 4°C. Compte tenu de l'évolution circadienne des taux de PAI-1, le prélèvement devrait idéalement être réalisé à des horaires fixes (89).

La valeur normale moyenne du TLE est de 227 min +/- 147 min (88). Le seuil en deçà duquel un TLE est le témoin d'une hyperfibrinolyse pathologique n'est cependant pas établi. Dans une population de patients cirrhotiques, une hyperfibrinolyse pathologique définie par un TLE inférieur à 120 min, était retrouvée dans 36% des cas (59). Pour s'affranchir de cette limite, d'autres auteurs suggèrent de comparer systématiquement le TLE à un pool contrôle (90).

Les outils biologiques classiques d'évaluation de l'hémostase chez le patient présentant une dysfonction hépatocellulaire ne permettent pas de prédire l'occurrence d'un événement hémorragique ou thrombotique. L'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot est un moyen détourné d'explorer l'hémostase en se rapprochant des conditions physiologiques. Bien qu'il s'agisse de méthodes anciennes, les méthodes thromboélastographiques ont trouvé un regain d'intérêt dans l'exploration de la coagulopathie des patients présentant une hépatopathie aiguë ou chronique (91).

IV. METHODES EVALUANT LES PROPRIETES VISCOELASTIQUES DU CAILLOT

a. Historique et principes de fonctionnement des méthodes thromboélastographiques

La thromboélastographie a été décrite pour la première fois en 1948 par un médecin allemand, Helmut Hartert, dans le but d'évaluer au lit du malade les capacités hémostatiques globales d'un prélèvement de sang frais total (10). Le principe repose sur l'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot, de sa formation jusqu'à sa destruction sous l'action du système fibrinolytique. Ce principe a été repris en 1996 par Hemoscope Corporation (États-Unis) sous le terme générique thromboelastograph[®] et TEG[®], puis par Pentapharm GmbH (Allemagne) sous le nom de thromboelastomètre rotatif modifié ou ROTEM[®] (*Figure 3*).

Le fonctionnement de ces appareils repose sur la détection de la formation du caillot à partir d'un échantillon de sang frais total. Cet échantillon est injecté dans une cupule à l'intérieur de laquelle est inséré un vérin. L'un des deux éléments tourne autour d'un axe avec un angle de 4°45' dans un sens, puis dans l'autre. Pour le TEG[®] l'élément mobile est représenté par la cupule, alors que pour le ROTEM[®] c'est le vérin et son axe (*Figure 4*). En se formant, le caillot entraîne des forces de frottement qui s'opposent à la rotation de l'élément mobile. Plus la force d'adhésion des ponts de fibrine reliant les plaquettes est importante, plus les forces de frottement s'opposant à la torsion de l'élément mobile sont importantes.

Les forces d'adhésion du caillot sont mesurées, puis intégrées dans un ordinateur par un transducteur électromécanique et exprimées sous forme graphique et numérique sur un écran (*Figure 4*). L'intégration électronique de ces modifications de force se traduit par une courbe dont l'axe des ordonnées représente la formation du caillot en millimètres (mm) et l'axe des abscisses le temps. Ce graphique s'inscrit en temps réel et en continu sur l'écran pendant que le caillot se forme. On l'appelle un TEMogramme dans le cas du ROTEM[®]. Les données graphiques offrent de nombreuses informations concernant le temps de formation du caillot, l'amplitude maximale du caillot et le pourcentage de lyse du caillot à un temps donné (*Figure 5*).

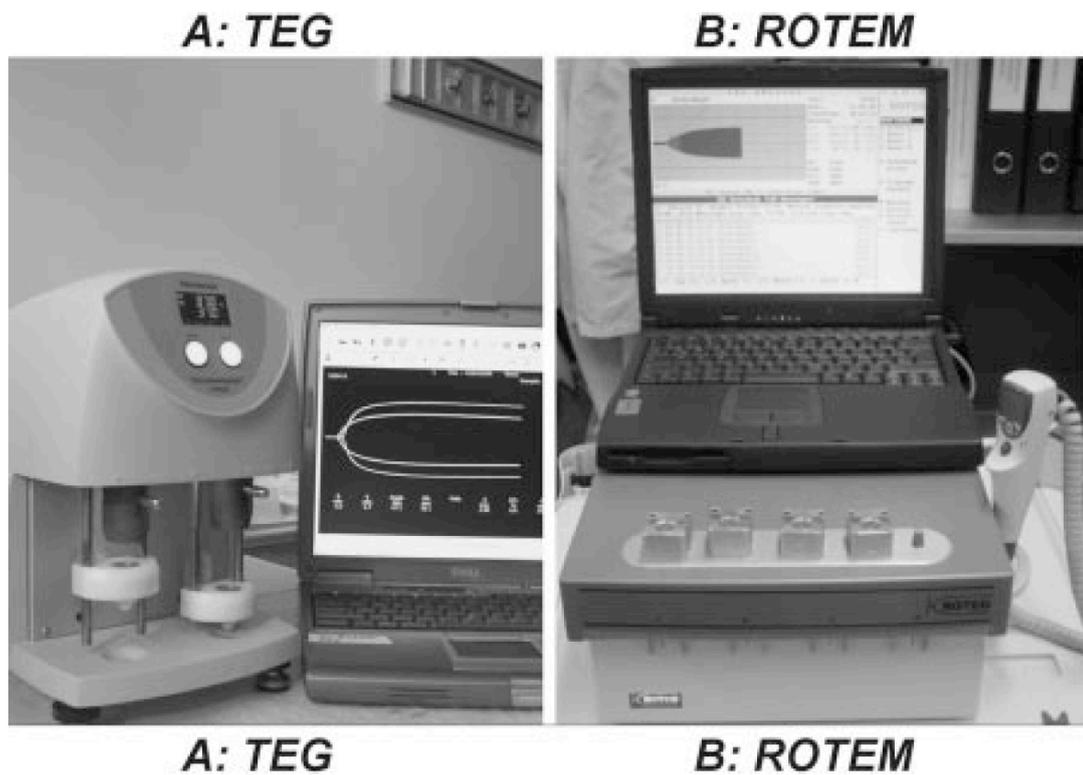


Figure 3 : Appareils de mesure permettant l'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot. A : Thromboélastographe ou TEG® ; B : Thromboélastométrie rotative (ROTEM®). D'après Ganter et al (12).

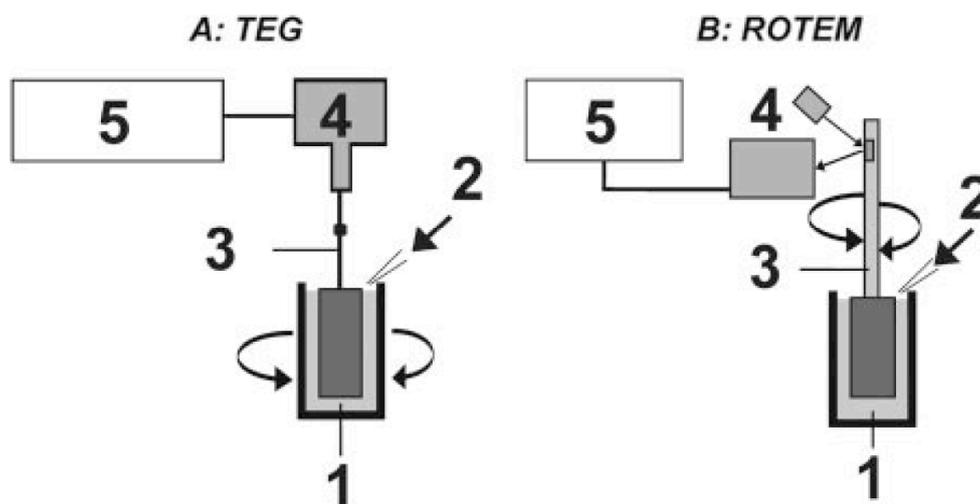


Figure 4 : Principes du mécanisme des méthodes d'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot. D'après Ganter et al (12).

- A : TEG®, 1 - cupule rotative avec échantillon de sang, 2 - activateurs de la coagulation, 3 - torsion du fil de plomb, 4 - transducteur électromécanique, 5 - ordinateur.
- B : ROTEM®, 1 - cuvette contenant l'échantillon de sang, 2 - activateurs ajoutés par une pipette auto calibrée, 3 - axe rotatif, 4 - signal électromécanique détecté par le reflet d'une source lumineuse issu d'un miroir monté sur l'axe rotatif, 5 - ordinateur.

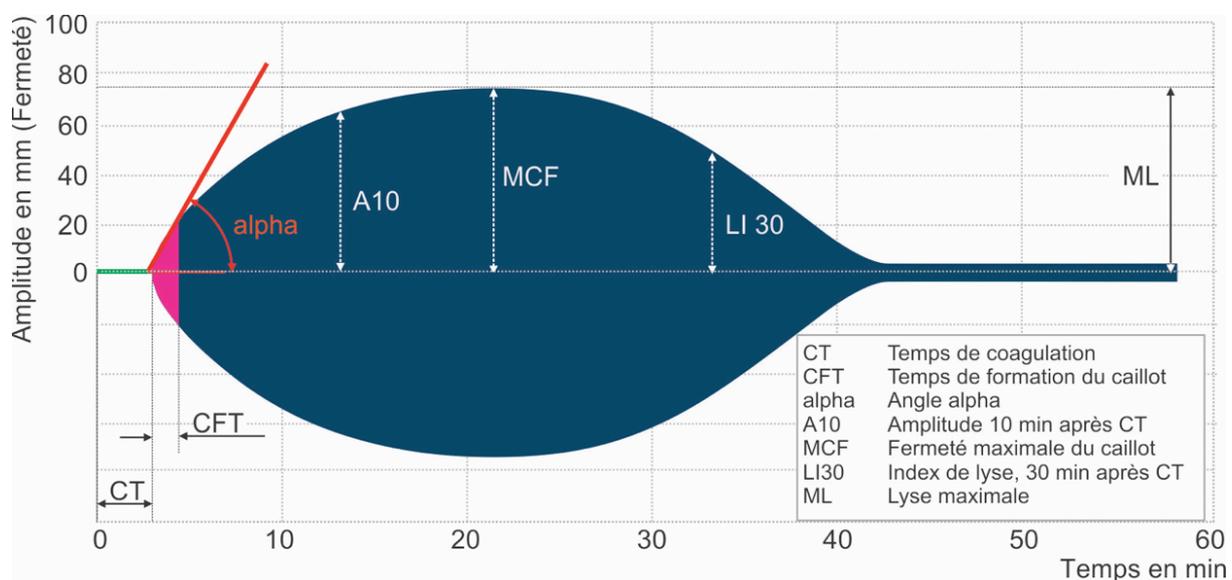


Figure 5 : TEMogramme typique représentant la formation du caillot au cours du temps avec les paramètres évalués par le ROTEM®, d'après Tem International GmbH.

b. Indices mesurés par le ROTEM® et leur signification (Figure 5, Tableau 2)

Le ROTEM® donne des informations sur:

- Le temps nécessaire à la formation initiale de fibrine: Clotting Time (92)
- La cinétique de formation de fibrine et du développement du caillot: angle α (α), Clot Formation Time (CFT), Amplitude à un temps t (At)
- La force maximale et la stabilité du caillot fibrinaire: Maximum Clot Firmness (MCF)
- La lyse du caillot : Lyse à 30 ou à 60 min (LY30, LY60), Clotting Lyse Time (CLT) qui correspond au temps pour lequel le caillot ne représente plus que 10% du MCF.

Instrumentation	ROTEM®
Measurement period	RT
Clot time (period to 2 mm amplitude)	CT
Period from 2 to 20 mm amplitude	CFT
Alpha angle	α (angle of tangent at 2 mm amplitude)
Maximum angle	CFR
Maximum strength	MCF
Time to maximum strength	MCF-t
Amplitude (at set time)	(A5, A10...)
Clot elasticity	MCE
Maximum lysis	ML
Lysis at a fixed time	LY30, LY45, LY60
Time to lysis	CLT (10% from MCF)
Maximum lysis	CLR (maximum tangent post-MCF)

Tableau 2 : Principaux indices mesurés par le ROTEM®. D'après Luddington et al. (11).

c. Mise en œuvre du ROTEM[®] (*Figure 6*)

Le ROTEM[®] est un outil d'exploration délocalisé de l'hémostase qui peut être réalisé par toute personne ayant reçu une formation et ayant été attestée par la société Tem International GmbH. Le ROTEM[®] permet d'explorer séparément les différents composants de l'hémostase grâce à des réactifs spécifiques. Chaque appareil ROTEM[®] est doté de quatre canaux de mesure qui permettent d'explorer plusieurs échantillons sanguins de manière simultanée. Un exemple d'appareil est donné dans la *figure 6*; il s'agit du ROTEM[®] de dernière génération, le ROTEM[®] delta 2000.

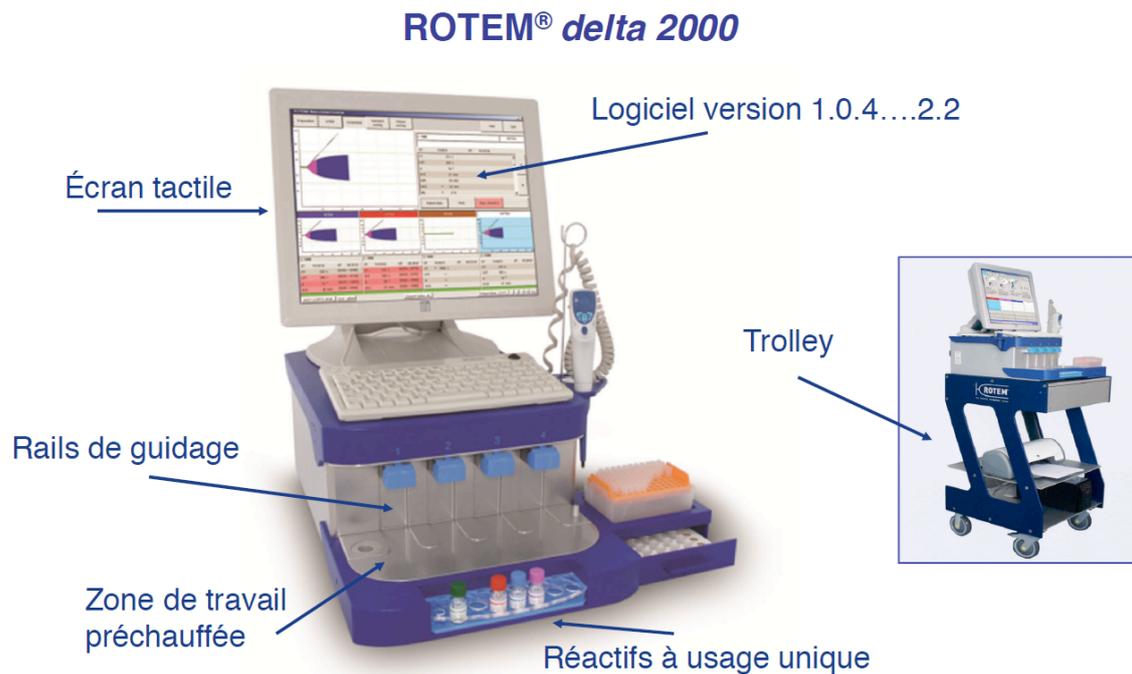


Figure 6 : Dernière génération de ROTEM, le ROTEM[®] delta 2000 et ses différents constituants. D'après Tem International GmbH.

Les échantillons sont prélevés sur tube citraté à partir de sang total. Ces prélèvements doivent ensuite être manipulés rapidement. Les manipulations sont réalisées sur l'appareil soit directement dans la salle d'opération, soit au laboratoire de l'hôpital à condition que le délai d'acheminement soit inférieur à 30 minutes. La zone de travail est une plateforme chauffée à 37°C, permettant d'être au plus proche des conditions physiologiques. L'appareil est doté d'une micro-pipette, automatiquement calibrée pour chaque manipulation.

Le temps donné par le laboratoire du début de la manipulation au début des mesures est estimé à moins de 3 minutes par test.

d. Réactifs et valeurs normales du ROTEM® (Tableau 3)

Il existe pour le ROTEM® six réactifs différents actuellement disponibles. Pour chacun, une voie spécifique de la coagulation est explorée. Les principaux réactifs, leurs constituants, les valeurs normales attendues et les composants de l'hémostase mesurés sont indiqués dans le tableau 5.

	<i>Constituants</i>	<i>Principales valeurs normales</i>	<i>Intérêt théorique dans l'exploration de la coagulation</i>
NATEM	Calcium	-	Recalcification de l'échantillon citaté
INTEM	AC	- CT = 100-240 s - CFT = 35-110 s - $\alpha = 71-82^\circ$ - MCF = 53-72 mm	Voie intrinsèque de la coagulation
EXTEM	FT	- CT = 35-80 s - CFT = 35-160 s - $\alpha = 63-81^\circ$ - MCF = 53-72 mm	Voie extrinsèque de la coagulation
FIBTEM	FT + Antagoniste plaquettaire	- MCF = 9-25 mm	Mesure du fibrinogène
HEPTEM	AC + Héparinase	-	Détection de la présence d'héparine
APTEM	FT + Aprotinine	-	Détection d'une hyperfibrinolyse

Tableau 3 : Principaux réactifs du ROTEM®, leurs constituants, principales valeurs normales et voies de la coagulation explorées. D'après Lang et al. (93). AC : Activateur de contact, FT : Facteur tissulaire, s : secondes, CT : Clotting time, CFT : Clotting formation time, MCF : Maximum clotting formation.

e. Exemples de courbes normales et pathologiques (*figures 7-9*)

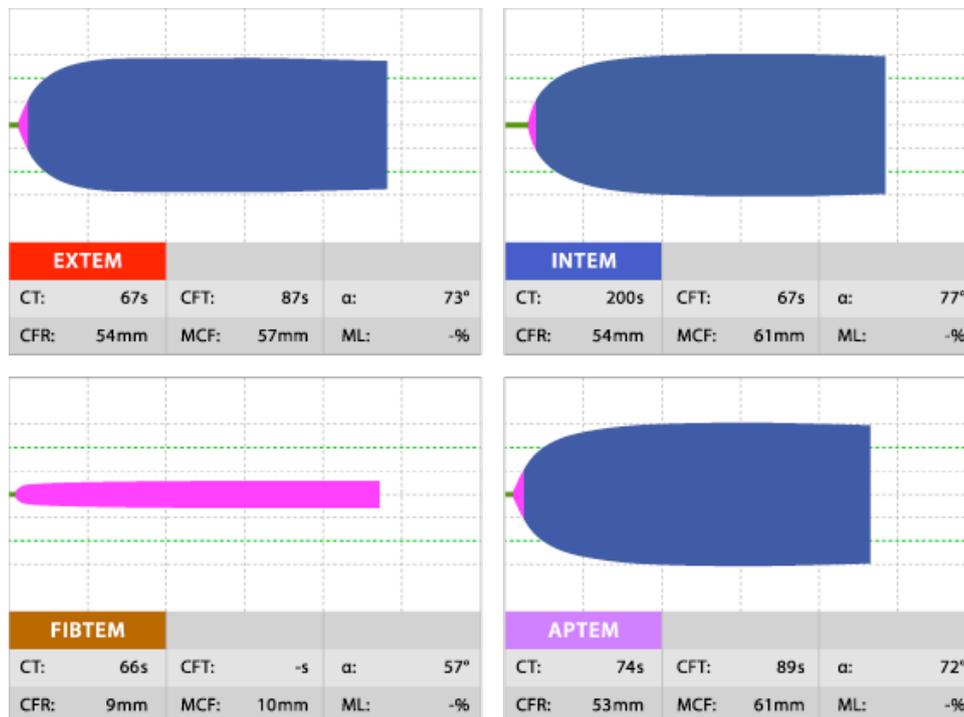


Figure 7 : Représentation graphique de quatre TEMogrammes normaux : l'INTEM, l'EXTEM, le FIBTEM et l'APTEM. D'après Tem International GmbH.

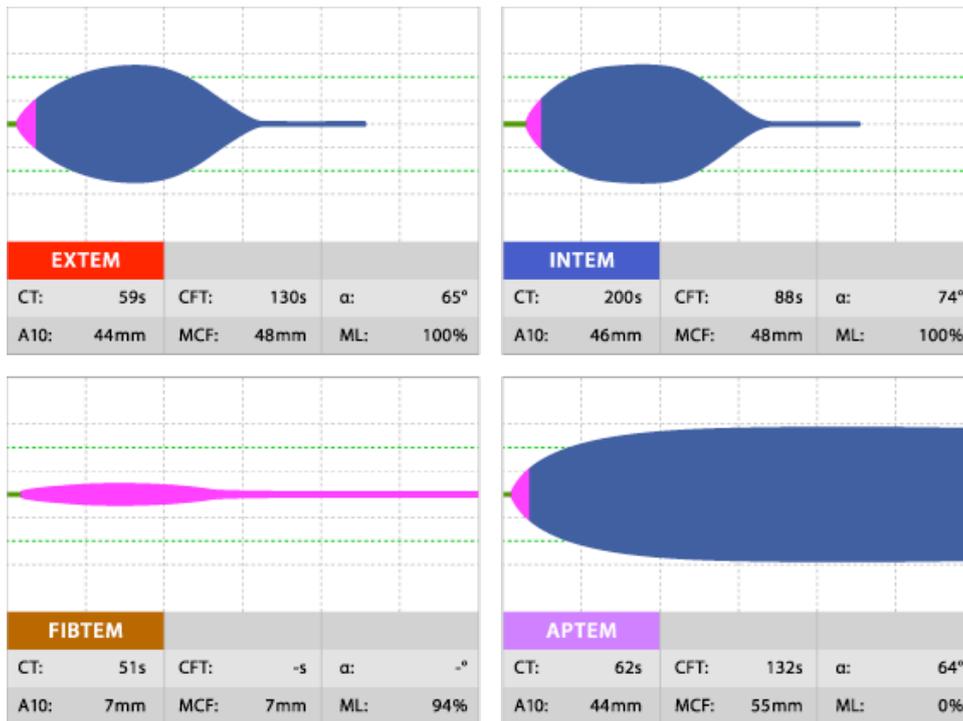


Figure 8 : TEMogrammes représentant une hyperfibrinolyse pathologique. Correction du taux de lyse du caillot de l'EXTEM par ajout d'aprotinine (APTEM). D'après Tem International GmbH.

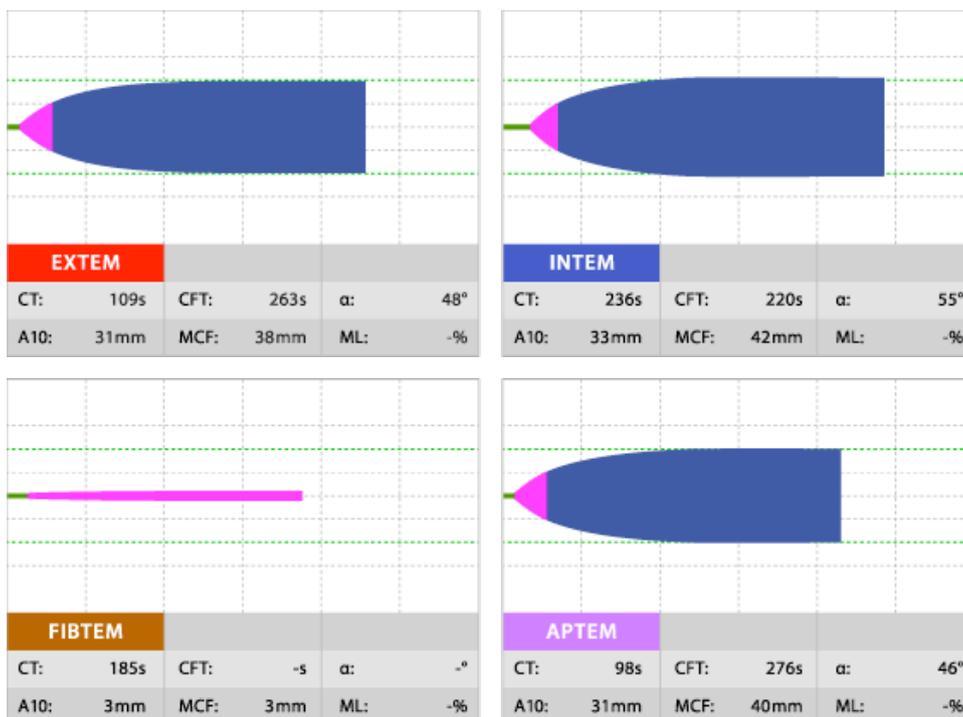


Figure 9 : TEMogramme montrant une diminution de l'amplitude à 10 minutes des tests EXTEM, INTEM, FIBTEM et APTEM chez un patient présentant un déficit en fibrinogène. D'après Tem International GmbH.

f. Indications

Que ce soit du fait d'une coagulopathie préexistante telle qu'au cours des hépatopathies chroniques ou du fait d'une situation favorisant une coagulopathie telle que la traumatologie, l'obstétrique ou les chirurgies hémorragiques, les tests d'hémostase usuels ne sont qu'un reflet incomplet du processus pathologique qui se déroule *in vivo*. De plus, un délai de 30 à 60 minutes est nécessaire avant d'obtenir les résultats des tests classiques d'hémostase et parfois bien plus quand il s'agit du diagnostic d'hyperfibrinolyse (9). En réponse à ces contraintes, les outils délocalisés de monitoring de la coagulation tels que le ROTEM[®] ont trouvé leur place. Ils fournissent, en temps réel, une réponse diagnostique plus proche du processus physiopathologique et permettent de guider le clinicien dans sa démarche thérapeutique.

i. Traumatologie

En traumatologie, la présence d'une coagulopathie augmente la mortalité de manière indépendante avec un odds ratio (OR) égal à 8 (94). Elle est présente dans environ 30% des cas et représente la plus fréquente des causes évitables de décès (20, 95). Elle est responsable d'une morbidité spécifique : augmentation du temps de séjour en réanimation et à l'hôpital, augmentation du risque de défaillance rénale et augmentation du temps passé sous ventilation mécanique (20). Des recommandations européennes récentes concernant le traitement du choc hémorragique chez le polytraumatisé suggèrent l'utilisation des méthodes thromboélastographiques comme élément diagnostique précoce de la coagulopathie et comme aide à la gestion de la transfusion (96).

Rugeri et al. ont montré une bonne corrélation entre le ROTEM[®] et les examens d'hémostase conventionnels pour le diagnostic d'une coagulopathie en traumatologie, notamment entre l'EXTEM et le TP, d'une part, et entre le FIBTEM et le fibrinogène, d'autre part (14). L'étude DIA-TRE-TIC a évalué le ROTEM[®] comme outil diagnostique et pronostique de la coagulopathie chez 334 patients polytraumatisés ou présentant un traumatisme crânien isolé (97). Dans cette étude, les paramètres MCF et CFT de l'EXTEM et du FIBTEM ont permis de mettre en évidence une diminution de la force du caillot et de la fibrinof ormation, alors que la génération de thrombine était préservée. La détection d'une coagulopathie par le ROTEM[®] était associée à une mortalité précoce chez ces patients. Le ROTEM[®] permet également de détecter une hyperfibrinolyse (98-100).

Le ROTEM[®] permet de guider la transfusion de PSL et de médicaments dérivés du sang (MDS) de manière qualitative et quantitative chez le patient polytraumatisé (97). Ainsi,

Schöchl et al. ont montré une meilleure survie chez des patients polytraumatisés dont la transfusion était guidée par le ROTEM[®] (18). Les auteurs expliquent que l'utilisation du ROTEM[®] permet une économie de temps et de PSL, au prix d'une transfusion plus importante de fibrinogène et de concentrés pro-thrombiniques.

ii. Obstétrique

L'accouchement est une situation à risque hémorragique. En fin de grossesse, les femmes présentent une augmentation de l'ensemble des facteurs de la coagulation (plus particulièrement du fibrinogène), une diminution de l'activité de la protéine S, ainsi qu'une hypofibrinolyse (101). Cet état d'hypercoagulabilité minimise le saignement mais augmente le risque thromboembolique (102).

L'hémorragie du post-partum (103) correspond à un saignement anormal en post-partum et peut être secondaire ou aggravée par une coagulopathie (103). En Europe, l'HPP est la principale cause de mortalité évitable chez la parturiente (104). Des recommandations françaises éditées en 2004 préconisent le dosage du TCA, du TP et de la numération formule sanguine pour le diagnostic d'une coagulopathie (103). La coagulopathie dans l'HPP est secondaire à l'association d'une CIVD, d'une hyperfibrinolyse, ainsi qu'une altération des forces de cohésion des ponts de fibrine dont le principal témoin est la chute du taux de fibrinogène (105, 106). Cependant, les délais d'obtention de la fibrinogénémie peuvent varier selon les centres de 30 à 60 minutes (9). Huissoud et al. ont montré que le ROTEM[®] permet de répondre à cette contrainte, en fournissant une analyse fidèle de l'hémostase au cours de la grossesse (102). Les auteurs ont également montré, dans une autre étude, une bonne corrélation entre le FIBTEM et le taux de fibrinogène (107).

Du fait de l'état d'hypercoagulabilité en fin de grossesse, les valeurs seuils des paramètres du ROTEM[®] doivent être reconsidérées. Une étude récente a permis de déterminer, chez 68 femmes enceintes saines, les valeurs normales obtenues avec le ROTEM[®] (24). Ces résultats peuvent servir au clinicien comme valeurs de référence en cas d'HPP associée à une coagulopathie ou en cas de CIVD secondaire à une prééclampsie.

iii. Chirurgies hémorragiques

1. Chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est une chirurgie à haut risque hémorragique du fait de l'utilisation d'une circulation extra-corporelle, de larges doses d'héparines et d'antiagrégants plaquettaires et du fait de l'hypothermie per-opératoire qui aggrave la coagulopathie. Cette coagulopathie,

peut persister en post-opératoire et entraîne une augmentation des PSL transfusés. Or, la quantité de PSL transfusés est un facteur pronostique de morbi-mortalité (108-110). Les appareils délocalisés d'analyse de l'hémostase, tels que la thromboélastométrie, permettent un diagnostic plus précoce et plus précis de la coagulopathie. Ainsi, dans une étude où le ROTEM[®] était associé au PFA-100[®], les auteurs ont pu prédire la perte sanguine postopératoire (111). Les méthodes thromboélastographiques ont également une excellente valeur prédictive négative pour le diagnostic d'une coagulopathie (111). Elles permettent d'argumenter en faveur d'un saignement d'origine chirurgical et évitent la transfusion excessive de PSL ou d'antifibrinolytiques.

Ogawa et al. ont montré, en chirurgie cardiaque, une bonne corrélation entre le ROTEM[®] et les taux de plaquettes et de fibrinogène (13). L'utilisation d'algorithmes transfusionnels basés sur les résultats du ROTEM[®] permet une épargne transfusionnelle en concentrés de globules rouges (CGR), en plaquettes et en PFC, ainsi qu'une diminution du coût de l'hospitalisation (112-114).

2. Chirurgie de transplantation hépatique (TH)

La chirurgie de TH pose une problématique hémostatique double. D'un part, les patients bénéficiant d'une TH présentent un équilibre hémostatique précaire propre à l'hépatopathie. D'autre part, cet équilibre peut être déstabilisé et aggravé par le saignement d'origine chirurgical.

Cette coagulopathie aggrave le saignement per-opératoire et il existe une corrélation entre la quantité de PSL transfusés et la durée d'hospitalisation, ainsi que la mortalité intra-hospitalière (115, 116).

Les méthodes thromboélastographiques sont utilisées en TH depuis 1985 (117). Elles sont corrélées à certains dosages de laboratoire. Herbstreit et al. retrouvent une corrélation entre le ROTEM[®] et les taux de plaquettes et de fibrinogène (26). Ces résultats sont concordants avec les résultats de deux autres études (27, 29). Rouillet et al. ont montré que l'amplitude à 10 minutes (A10) de l'EXTEM était hautement corrélé aux taux de plaquettes et de fibrinogène. De même, le FIBTEM était statistiquement corrélé au fibrinogène avec un $R^2 = 0,55$ (27).

L'utilisation des méthodes thromboélastographiques permet également de détecter une hyperfibrinolyse et de la corriger (118). Guidés par le ROTEM[®], Trzebicki et al. ont ainsi réalisé une épargne transfusionnelle en CGR (4,10 *versus* 5,53 culots) et en PFC (10,0 *versus* 13,15 plasmas) en corrigeant la survenue d'une hyperfibrinolyse chez 39 patients bénéficiant d'une TH (28).

En TH, de plus en plus d'équipes intègrent les méthodes thromboélastographiques dans des algorithmes transfusionnels (119, 120). Cette démarche est associée à une diminution de l'incidence des transfusions massives ainsi qu'à une épargne transfusionnelle.

g. Limites et avantages du ROTEM[®]

Le ROTEM[®] a pour avantages:

- L'évaluation précise et physiologique des composants de l'hémostase du sang total, à température corporelle
- Une bonne spécificité dans le diagnostic de l'hyperfibrinolyse (12, 98, 99)
- L'élaboration d'algorithmes transfusionnels permettant:
 - une transfusion plus spécifique de chaque composant de l'hémostase
 - une économie de PSL en évitant la morbidité liée à leur transfusion (121)
- Un argument supplémentaire pour une reprise chirurgicale précoce face à un saignement non expliqué par une coagulopathie (111)
- Un gain de temps par rapport aux examens usuels d'hémostase
- Une diminution de la morbidité péri-opératoire (en chirurgie cardiaque) (113).

Le ROTEM[®] a pour limites:

- Une analyse du sang total en conditions statiques; il n'analyse donc pas l'interaction des composants du sang en situation de flux
- La non prise en compte des propriétés de l'endothélium dans le processus d'hémostase, car les cuvettes ne sont pas endothélialisées
- Une mauvaise évaluation des effets des antiagrégants plaquettaires (21)
- Un manque de sensibilité dans le diagnostic de l'hyperfibrinolyse
- Une manipulation non totalement automatisée entraînant un coefficient de variation (*Tableau 4*) (12)
- L'emploi d'une personne à part entière pendant les mesures (environ 3 minutes pour une personne entraînée pour manipuler les quatre canaux de travail)
- Une surestimation des paramètres en présence d'une anémie (122)
- Une augmentation de la transfusion de médicaments dérivés du sang (MDS) (18, 123)
- Un coût supplémentaire secondaire à l'achat de l'appareil et du consommable.

Coefficient of variation	
	ROTEM® (in-, ex-TEM)
Clotting time	CT = 3%–12%
Clot kinetics	CFT = 3%–12%
Clot strengthening	α = 1%–5%
Maximum strength	MCF = 1%–5%

ACT = activated clotting time; TF = tissue factor; ADP = adenosine diphosphate; GPIIb/IIIa = glycoprotein IIb/IIIa receptor. * For research use only (not yet on the market by 2007).
 TEG®: values are given for kaolin activated blood samples [Haemoscope Corp.].
 ROTEM®: values are given for contact (in TEM) and tissue factor (ex-TEM) activated blood samples (6). For abbreviations see Table 2.

Tableau 4 : Coefficient de variation du ROTEM®, d'après Ganter et al (12).

Cette vision récente de l'évaluation de l'hémostase permet de comprendre pourquoi les méthodes thromboélastographiques, dans des situations à haut risque hémorragique, offrent une approche de la coagulopathie plus proche du processus physiopathologique. Dans des études de plus en plus nombreuses, l'utilisation d'algorithmes transfusionnels basés sur le ROTEM® permet une épargne transfusionnelle au prix d'une augmentation de l'utilisation des MDS (13, 16, 18, 20, 112, 113, 123-127). Malgré cet effet bénéfique sur l'épargne transfusionnelle, une méta-analyse récente n'a pas montré que l'utilisation du ROTEM® avait un impact positif sur la mortalité. Cependant, cette étude ne se basait que sur neuf études dont 8 en chirurgie cardiaque et une seule en chirurgie de TH (19).

h. Entretien, étalonnage et réglementation

L'utilisation du ROTEM® comme appareil délocalisé d'évaluation de l'hémostase entraîne certaines contraintes.

Les laboratoires de biologie médicale ont une réglementation propre concernant l'entretien de leurs appareils de mesure. Les appareils de thromboélastographie sont, dans beaucoup de centres, localisés directement au bloc opératoire, en réanimation ou au en unité de déchocage pour que les prélèvements soient manipulés le plus précocement possible. Cependant, en l'absence d'une calibration régulière, le ROTEM® peut donner des résultats biaisés. Ainsi, Kitchen et al. ont retrouvé un coefficient de variation des résultats allant de 7 à 83% lorsque le ROTEM® était manipulé par les équipes anesthésiques (128). Mauch et al. ont montré également qu'il existait une variabilité intra et inter-individuelle lorsqu'une équipe d'anesthésie entraînée réalisait des mesures sur le ROTEM® (129). Ces variations étaient plus importantes pour la mesure du CT et du CFT, alors qu'elles étaient mineures pour la mesure

des amplitudes et de l'angle α . Enfin, les examens de biologie médicale délocalisée devront bénéficier d'ici 2016 d'une accréditation délivrée par le comité français d'accréditation, en respectant la norme NF EN ISO 22870 (130).

De ces contraintes est née une controverse concernant le lieu où doivent être situés les appareils de thromboélastographie. Les cliniciens préféreraient garder au plus près du bloc opératoire ces appareils pour bénéficier du gain de temps qu'ils offrent. Cependant, l'utilisation, l'étalonnage et l'entretien de ces appareils ne sont pas la priorité du clinicien, contrairement aux équipes de laboratoire dont c'est la tâche quotidienne. Face à cette difficulté, certaines équipes d'anesthésie, en collaboration avec les médecins biologistes, ont repositionné leurs appareils de thromboélastographie au laboratoire. Lorsque cette politique est adoptée, le vecteur d'acheminement et le retour des informations du laboratoire au clinicien doivent être le plus fonctionnel et le plus rapide possible.

V. EVOLUTION ET MONITORAGE DE L'HEMOSTASE AU COURS DE LA CHIRURGIE DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Les anomalies de l'hémostase sont un facteur pronostique de saignement péri-opératoire (60). Elles sont secondaires à la conjonction (11, 57, 131):

- d'un équilibre hémostatique pré-opératoire précaire du fait d'une faible réserve en facteurs pro et anti-coagulants
- d'une chirurgie responsable d'une déplétion importante des différents acteurs de l'hémostase
- de processus per-opératoires spécifiques aggravant cette coagulopathie
- de processus per-opératoires non spécifiques (hémodilution, hypothermie)

Alors qu'il s'agissait classiquement d'une chirurgie hautement hémorragique, les progrès chirurgicaux, l'amélioration de la qualité de conservation des greffons et l'amélioration de la surveillance anesthésique permettent actuellement de minimiser le saignement et de diminuer la morbi-mortalité péri-opératoire (132). Pourtant ce risque existe toujours.

Les méthodes thromboélastographiques dans la chirurgie de TH ont pour objectifs de faire un diagnostic précoce de la coagulopathie et de déterminer spécifiquement le mécanisme de cette coagulopathie pour contrôler les saignements excessifs, grâce à un traitement adapté.

La chirurgie de TH est divisée en quatre parties et chacune d'entre elles est pourvoyeuse d'une aggravation spécifique de la coagulopathie préexistante.

a. Phase de dissection

Elle est représentée par un traumatisme chirurgical extensif. Elle a pour conséquence une perte sanguine associée à une perte en facteurs pro et anti-coagulants déstabilisant l'équilibre hémostatique préexistant. La dissection est d'autant plus hémorragique qu'il existe des adhérences et une importante circulation collatérale (133).

Il existe durant cette phase un risque d'hyperfibrinolyse modéré, estimé à 10%-20% (134). Dans le cas des cirrhoses biliaires primitives et des carcinomes hépatocellulaires, il existe, au contraire, une hypofibrinolyse responsable d'un état d'hypercoagulabilité (135).

b. Phase d'anhépathie

Pendant cette phase, le pédicule hépatique est clampé ce qui diminue les pertes sanguines. Cette phase est caractérisée par une absence de synthèse des facteurs de la coagulation, aggravant le déficit déjà acquis (136). Associée à la chute des facteurs de la coagulation, il existe une hyperfibrinolyse secondaire à une augmentation du rapport t-PA/PAI-1. Le t-PA est libéré par l'endothélium du fait du traumatisme chirurgical et sa clairance est diminuée du fait de l'anhépathie alors que la synthèse hépatique de son inhibiteur le PAI-1 est stoppée (137).

c. Phase de revascularisation

Cette phase est caractérisée par une thrombopénie secondaire à une séquestration intra-hépatique des plaquettes et par la présence de substances *heparine-like* libérées par l'endothélium du greffon (138, 139). Ces modifications peuvent être responsables d'un saignement diffus majeur, quelques minutes après la revascularisation. Cet effet peut être détecté par les méthodes thromboélastographiques, comme l'ont montré Agarwal et al. (140). L'augmentation de la clairance hépatique du t-PA et l'augmentation de production du PAI-1 permettent de corriger l'hyperfibrinolyse existante lors de la phase d'anhépathie. L'amélioration de fonction hémostatique, évaluée par le TEG[®], commence 30 à 60 minutes après la revascularisation du greffon et revient à son état basal 2 heures après (117).

d. Période post-opératoire

En post-opératoire d'une chirurgie de TH, il persiste une thrombopénie, secondaire à l'activation et à la consommation plaquettaire par le greffon (141). L'augmentation de production de thrombopoïétine par le nouveau foie permet de normaliser le taux de plaquettes à partir du 14^{ème} jour post-opératoire (142). La mauvaise récupération du taux de plaquettes est, d'ailleurs, un facteur pronostic de mortalité à 90 jours (*Figure 10*) (46).

Il existe également pendant cette période un état d'hypercoagulabilité secondaire à une augmentation de production des facteurs procoagulants et, plus particulièrement, du facteur VIII, alors que les facteurs anticoagulants tels que l'AT, la protéine C et la protéine S se normalisent secondairement (143).

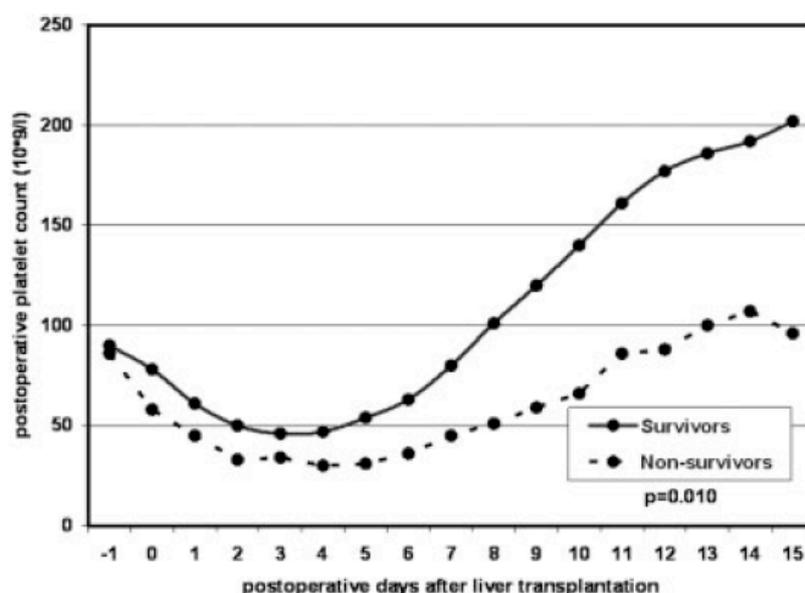


Figure 10 : Evolution de la médiane du taux de plaquettes au cours des 15 premiers jours post-opératoires d'une transplantation hépatique chez 449 patients. D'après Pereboom et al. (46)

Au cours de chacune de ces phases, le clinicien peut faire face à un saignement d'origine non chirurgicale dont la gestion peut être améliorée par les méthodes thromboélastographiques. Elles guident le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique.

VI. PRINCIPES DU TRAITEMENT DE LA COAGULOPATHIE AU COURS DE LA CHIRURGIE DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Les principes du traitement de cette coagulopathie reposent sur:

- la prévention du saignement grâce à une hémostase chirurgicale rigoureuse
- la correction des facteurs aggravants, c'est à dire l'hypocalcémie, l'hypothermie et l'acidose
- la transfusion de PSL et de MDS pour corriger une thrombopénie, une anémie ou un déficit patent en facteurs de la coagulation
- la correction d'une hyperfibrinolyse
- la prévention de l'aggravation de la coagulopathie secondaire aux solutés de remplissage
- une épargne transfusionnelle grâce à un système de récupération et de retransfusion du sang.

a. Correction des facteurs aggravants

Au-delà du diagnostic et du traitement spécifique à la coagulopathie, certaines anomalies métaboliques, simples à corriger, l'aggravent: l'hypocalcémie, l'hypothermie et l'acidose.

i. Hypocalcémie

Le calcium est un acteur indispensable dans la cascade de la coagulation. Il intervient dans la majorité des réactions enzymatiques permettant *in fine* la polymérisation fibrinaire (37). Le calcium actif est représenté par le calcium libre ionisé (Ca^{2+}_i) qui ne peut être dosé qu'à partir du sang artériel. Pour être efficace comme co-facteur de l'hémostase, le calcium ionisé doit être $> 0,9$ mmol/l (20).

ii. Hypothermie

L'hypothermie est définie pour une température centrale $< 35,5^\circ C$. Elle est responsable d'une diminution de l'activation de la coagulation, d'une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante, d'une séquestration plaquettaire et d'une altération de la fonction plaquettaire (144). Lorsque l'hémostase est analysée expérimentalement avec le ROTEM[®], l'hypothermie induit une augmentation du CT, du CFT et de l'angle α mesurés sur l'EXTEM et l'INTEM (145). Les auteurs indiquent, également, que l'analyse de l'hémostase par le ROTEM[®]

surestime la capacité pro-coagulante du sang d'un patient hypotherme, puisque les canaux de mesure fonctionnent à 37°C. La correction de l'hypothermie est difficile et doit être prévenue dès l'entrée du patient au bloc opératoire.

iii. Acidose

L'acidose métabolique est définie pour un $\text{pH} < 7,30$. Au cours d'une chirurgie hémorragique, elle peut être secondaire à une hypoxie cellulaire avec production d'acide lactique, à une acidose hyperchlorémique en cas de perfusion excessive de chlorure de sodium ou à une insuffisance rénale. L'acidose est un facteur aggravant la coagulopathie par plusieurs mécanismes:

- augmentation de l'activité du t-PA induisant une hyperfibrinolyse (146)
- diminution de la force du caillot, diminution des taux de fibrinogène et de plaquettes et inhibition de la génération de thrombine (147)
- diminution de l'activité de la prothrombinase (complexe des facteurs Xa et Va) (148).

La correction de l'acidose repose sur un traitement symptomatique et étiologique. La perfusion de solutés alcalins n'est qu'un traitement de secours. La correction d'une acidose métabolique nécessite de traiter la cause. Il faut éviter de perfuser des solutés non balancés en excès, optimiser le transport artériel en oxygène (TaO_2), voire mettre en œuvre une épuration extra-rénale per-opératoire (20, 149).

b. Transfusion de concentrés sanguins

i. Concentrés de globules rouges (CGR)

Les globules rouges (GR) assurent le transport de l'hémoglobine (Hb) qui a pour rôle le TaO_2 , l'épuration tissulaire en CO_2 et le tamponnement des ions acides. L'anémie peut se définir par le taux d'Hb ou par le taux d'Hématocrite (Ht). Elle correspond à un taux d'Hb $< 13\text{g/dl}$ chez l'homme et $< 11\text{ g/dl}$ chez la femme (37).

Le seuil transfusionnel correspond au taux d'Hb en dessous duquel il faut initier une transfusion de CGR. Ce seuil est différent selon le contexte. En traumatologie, en présence d'un choc hémorragique, il est recommandé d'utiliser comme seuil transfusionnel un taux d'Hb $< 10\text{ g/dl}$ afin d'optimiser l'hémostase et le TaO_2 , bien que ce seuil fasse l'objet de controverses (20, 96).

ii. Concentrés de plaquettes (CP)

En présence d'une hépatopathie chronique ou aiguë, on considère qu'un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$ est suffisant pour assurer une hémostase efficace (2, 49). En préopératoire d'une chirurgie de TH, une thrombopénie inférieure à ce seuil doit être corrigée (150). Les méthodes thromboélastographiques trouvent leur place dans cette indication puisqu'elles permettent de prédire un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$ et d'évaluer l'efficacité d'une transfusion plaquettaire (27, 29, 151).

c. Transfusion de facteurs de la coagulation

i. Fibrinogène

Le fibrinogène est le déterminant majeur de l'hémostase, il représente près de 85-90% du poids total des facteurs de la coagulation et est le premier à chuter en cas de saignement ou d'hémodilution (120, 152, 153). Indépendamment du taux de plaquettes, la force du caillot est proportionnelle à la concentration en fibrinogène (154). Sa large utilisation au cours de la TH permettrait de réduire les besoins en PSL.

Le ROTEM[®] est un outil fiable dans la détermination du taux de fibrinogène dans la TH (27, 29, 154). Chez le patient traumatisé, un taux supérieur à 1,5 g/l est recommandé (96). Cependant, le seuil de fibrinogène permettant une hémostase correcte au cours de la TH n'est pas connu. Bolliger et al. ont déterminé, dans une étude expérimentale utilisant le ROTEM[®] et d'autres tests d'hémostase, le seuil de fibrinogénémie nécessaire à l'obtention d'une hémostase fonctionnelle (155). D'après ces auteurs, un taux de fibrinogène > 2 g/l permettrait d'obtenir la formation d'un caillot stable mais il faudrait atteindre un seuil d'au moins 2,5 g/l pour que la capacité hémostatique du sérum soit maximale.

ii. Plasmas frais congelés (PFC)

Les recommandations de l'AASLD ne préconisent pas de corriger systématiquement et de manière prophylactique les anomalies du TP ou de l'INR avant une procédure invasive chez un patient cirrhotique ne présentant pas de saignement spontané (67). Elles se basent sur les arguments suivants :

- il n'existe pas de corrélation entre le taux de TP et le risque de saignement
- l'INR est un mauvais paramètre d'évaluation de l'hémostase dans cette population

Au cours de la TH, aucune étude ne retrouve de corrélation entre les méthodes thromboélastographiques et le TP ou le TCA. Lorsque la transfusion de PFC est basée sur les résultats du TEG[®] une épargne transfusionnelle en PFC est obtenue (119). Cependant, les seuils transfusionnels ne sont pas à l'heure actuelle définis (156).

Il n'existe donc pas de recommandation concernant la transfusion de PFC au cours de la TH (157). Face à une hémorragie per-opératoire non expliquée par une plaie vasculaire, certains auteurs préconisent de corriger en premier lieu (133):

- les facteurs aggravants (acidose, hypocalcémie, hypothermie)
- une anémie
- une hypofibrinogénémie
- une hyperfibrinolyse.

On estime qu'1 ml/kg de PFC augmente le taux de facteurs de la coagulation de 1-2% (8). Lorsqu'elle est initiée, la transfusion de PFC, pour être efficace, doit être administrée en respectant une posologie de 15-20 ml/kg (20, 146). Toutefois, il faut être prudent lorsqu'on administre une telle quantité de fluide, car cela a pour conséquence une augmentation de la PVC, de l'HTP et donc du saignement per-opératoire (158).

iii. Concentrés de complexes prothrombiniques (CCP)

Contrairement aux autres causes d'hémorragies massives, la chirurgie de TH ne fait pas l'objet d'étude évaluant l'efficacité des CCP par rapport aux PFC. Mannucci et al. ont étudié l'intérêt d'une transfusion de PFC associée à des CCP chez des patients cirrhotiques devant bénéficier d'une PBH et montrent une amélioration significative du TP et du TCA (159). Une revue, réalisée en 2011, a comparé les pratiques anglo-saxonnes et européennes dans cette chirurgie. Cette étude cite, entre autres, le fait que les centres de greffes hépatiques européens disposent d'un arsenal thérapeutique plus complet que leurs homologues américains, avec la possibilité de disposer de CCP, de fibrinogène ou d'AT (145). L'étude PROTON est un essai comparatif randomisé en double-aveugle actuellement en cours d'inclusion, qui évalue l'efficacité d'une transfusion de CCP en pré-opératoire d'une TH (160). Le critère de jugement principal est la transfusion de CGR avec comme objectif de montrer qu'une telle stratégie permettrait une épargne transfusionnelle en CGR. Les résultats de cette étude, s'ils sont positifs, plaideraient pour une utilisation plus large des CCP en TH.

iv. Facteur recombinant VII activé (rFVIIa)

Le rFVIIa est un puissant facteur procoagulant qui a comme indication princeps: le traitement d'une hémorragie aiguë chez des patients porteurs d'une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GPIIb/IIIa et chez des patients présentant un déficit congénital en facteur VII (161). Le rFVIIa est également utilisé en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par la haute autorité de santé au cours des chocs hémorragiques non contrôlés par une réanimation hémostatique bien conduite et un « damage control »

chirurgical (162).

Dans la chirurgie de TH, les études ayant évalué l'efficacité du rFVIIa en terme d'épargne transfusionnelle sont contradictoires (163, 164). Pavese et al. ont retrouvé que le rFVIIa était capable de corriger les troubles de l'hémostase au cours de la TH (165). Cependant, deux des quatre patients inclus dans cette étude ont présenté des complications thrombotiques (infarctus du myocarde et thrombose veineuse portale).

d. Correction d'une hyperfibrinolyse

Dans la chirurgie de TH, elle apparaît préférentiellement au cours de la phase d'anhépatie (137). Dans l'analyse peropératoire de l'hyperfibrinolyse, le TLE donne des résultats pertinents, mais avec des délais incompatibles avec la prise en charge thérapeutique. Les méthodes thrombéléstographiques permettent de s'affranchir de cette limite et offrent un diagnostic en temps réel d'une hyperfibrinolyse au cours de la TH (28, 118).

Son traitement repose sur les anti-fibrinolytiques. L'acide tranexamique (ATx) est le seul médicament disponible à l'heure actuelle en France. L'ATx (acide trans-4-aminométhylcyclohexane-1-carboxylique) est un analogue de la lysine. Son action consiste à empêcher la formation d'un complexe ternaire (plasminogène)-(fibrine)-(t-PA) en se plaçant sur le site de liaison du plasminogène à la place de la fibrine. L'ATx a fait la preuve de son efficacité en TH, en diminuant la quantité de CGR et de PFC transfusés, sans augmentation du risque thromboembolique (166).

En TH, l'ATx est injectée par voie intra-veineuse (IV) soit en injection lente, soit en perfusion continue. La posologie en TH ne fait pas l'objet d'un consensus. Les doses habituellement utilisées en TH sont comprises entre 12 et 320 mg/kg (167).

e. Gestion du remplissage vasculaire

Au cours d'une chirurgie lourde telle que la TH, l'optimisation de l'oxygénation tissulaire par un contrôle du débit cardiaque est un enjeu majeur. Le remplissage vasculaire doit être adapté à chaque patient, en s'aidant d'algorithmes décisionnels basés sur des objectifs hémodynamiques (168). Cela permet d'éviter la surcharge volémique qui majore le saignement per-opératoire et aggrave le pronostic des patients (158, 169). A contrario, une politique de remplissage restrictive diminue le saignement per-opératoire, mais augmente le risque d'insuffisance rénale post-opératoire (170).

f. Epargne transfusionnelle par récupération-retransfusion de sang (*Cell-saver*[®])

Les pertes chirurgicales de sang peuvent être traitées par un dispositif de récupération, de filtration par centrifugation et de retransfusion des pertes sanguines. Son coût n'est pas négligeable et l'avantage économique de ce système par rapport à la transfusion de PSL reste débattu en TH (171). Néanmoins, Massicotte et al. ont démontré qu'au delà de 2 bols de retransfusion, le *Cell-saver* est rentable par rapport à la transfusion de PSL en TH (172). Ozier et al. ont montré que la transfusion de PSL au cours d'une TH est responsable d'un coût non négligeable estimé à 10% du coût total de la procédure (173). Phillips et al. ont également montré, chez 660 patients bénéficiant d'une TH, que l'utilisation du *Cell-saver* permet une économie d'environ 132 £ (158 €) par patient (174).

Ce système diminue les risques liés à l'allo-transfusion, car il permet une diminution du nombre de PSL transfusés en chirurgie hémorragique (175). La communauté scientifique n'est cependant pas unanime à ce sujet. L'ensemble du processus permettant la transfusion de CGR autologues peut induire une hyperfibrinolyse pouvant aggraver le saignement chirurgical (176). Le sang réinjecté est dépourvu en facteurs de la coagulation, ce qui peut aggraver la coagulopathie de dilution (177). Hendriks et al. retrouvent ainsi une augmentation du risque de transfusion lorsqu'une transfusion autologue est réalisée en peropératoire (178)

Le risque de récurrence néoplasique par dissémination sanguine en présence d'un cancer reste débattu. L'utilisation de deux filtres en série permet d'éliminer les cellules cancéreuses, sauf en cas de tumeur rompue (179). Chez un patient porteur d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), le *Cell-saver* peut être utilisé. Par mesure de précaution, la récupération et le traitement du sang d'origine chirurgical sont utilisés après ablation du foie pathologique.

VII. MORBIDITE LIEE A LA TRANSFUSION DE PSL

a. Effets secondaires non spécifiques

La transfusion de PSL n'est pas d'une totale innocuité et peut être responsable de complications infectieuses, immunitaires, hémodynamiques et respiratoires (6):

- Complications infectieuses:
 - risque de transmission virale :
 1. Le risque de transmission du VIH est de $1 / 2 \times 10^6$ PSL transfusés
 2. Le risque de transmission du VHC est de $1 / 1,6 \times 10^6$ PSL transfusés
 3. Le risque de transmission du VHB est de $1 / 180000$ PSL transfusés
 4. Transmission du cytomégalovirus (CMV)
 5. Autres virus transmis: parvovirus B19, HTLV-1 et Epstein-Barr virus.
 - Il existe un risque de transmission bactérienne, lié essentiellement à la transfusion de plaquettes, du fait de leur condition de conservation à 20-24°C. Le risque de transmission bactérienne après transfusion plaquettaire est compris entre 1/1000 et 1/2000 unités plaquettaires.
 - D'autres infections peuvent être transmises, mais de manière exceptionnelle: la leishmaniose, la borréliose, le paludisme, la maladie de Creutzfeld-Jakob...
- Complications immunitaires:
 - Immunomodulation avec risque d'immunodépression
 - Allo-immunisation (180)
 - Réaction anaphylactique
 - Hémolyse aigue potentiellement fatale en cas de non respect des règles de compatibilité du système ABO et rhésus. Ce risque est estimé à 1/800000 PSL transfusés dans les pays anglo-saxons (181).
- Complications hémodynamiques.
- Complications respiratoires: La transfusion de PSL peut entraîner un *Transfusion-related acute lung injury* (TRALI) responsable d'une défaillance pulmonaire par lésion de la membrane alvéolo-capillaire.

b. Morbi-mortalité des PSL en TH

En TH, la transfusion de PSL est un facteur de risque indépendant de défaillance précoce du greffon, de complications infectieuses, de dysfonction rénale et de mortalité (182, 183). La transfusion de PSL peut également être responsable des complications suivantes:

- Immunologiques (171):
 - o Maladie du greffon contre l'hôte
 - o Diminution de la régénération hépatique secondaire à une hyperactivité lymphocytaire en réaction à la présence de grandes quantités d'antigènes (184). Cacciarelli et al. ont retrouvé, chez 225 patients bénéficiant d'une TH, qu'une transfusion de moins de 5 CGR était associée à une meilleure survie du greffon et des patients (185).
- Métaboliques (171):
 - o Coagulopathie de dilution
 - o CIVD
 - o Toxicité du citrate
 - o Alcalose métabolique, hypocalcémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
 - o Hypothermie
- Hémodynamiques par le biais de l'augmentation de la PVC de l'HTP et du risque de saignement (4)
- Respiratoires. La transfusion de plaquettes en TH est associée à une augmentation du risque de TRALI et ainsi de la mortalité post-opératoire (186).

VIII. ETUDE PROSPECTIVE DE TYPE « AVANT-APRES », DE L'IMPACT D'UNE STRATEGIE TRANSFUSIONNELLE BASEE SUR LA THROMBOELASTOMETRIE ROTATIVE MODIFIEE (ROTEM®) AU COURS DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

a. Justification de l'étude

Malgré les progrès chirurgicaux et anesthésiques réalisés ces dernières années, la chirurgie de TH reste une procédure à risque hémorragique qui peut nécessiter le recours à une transfusion massive (173). Or, la quantité de PSL transfusés est un facteur de risque de morbi-mortalité dans cette chirurgie (115, 116, 182). La gestion de la transfusion est délicate car elle repose sur des seuils transfusionnels difficiles à définir et il n'existe pas de critères prédictifs robustes permettant de prédire le risque hémorragique au cours de la TH (171, 187). De plus, les examens d'hémostase standards donnent des informations peu pertinentes et dans des délais incompatibles avec une gestion rapide du saignement.

Le ROTEM® offre une alternative aux examens de laboratoire en TH car il permet d'analyser les propriétés visco-élastiques du caillot en temps réel (26, 28, 29, 131). Cet outil permet, par exemple, de déterminer, en TH, le taux de fibrinogène et le taux de plaquettes avec une bonne corrélation (26, 27, 29). Il permet également de détecter la survenue d'une hyperfibrinolyse (28, 118).

Contrairement à d'autres types de chirurgie hémorragique, en TH, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la mise en place d'un protocole transfusionnel guidé par les résultats du ROTEM® sur les besoins transfusionnels (119, 120). Nous avons formulé l'hypothèse qu'en TH, l'utilisation d'un protocole transfusionnel guidé par les résultats du ROTEM® entraînerait une augmentation de la transfusion de fibrinogène et un impact possible en termes d'épargne transfusionnelle en CGR et en PFC.

b. Patients et méthodes

i. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de montrer que l'utilisation systématique du ROTEM® et d'un algorithme de transfusion basé sur les résultats des tests ROTEM® au cours de la chirurgie de TH entraînait une augmentation de la quantité de fibrinogène transfusé, avec un impact possible sur la transfusion de PSL.

ii. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient:

- évaluer le saignement et la transfusion des PSL
- évaluer si la mise en place du protocole permettait de diminuer le saignement peropératoire et à J1
- étudier l'évolution de la coagulation et de la fibrinolyse lors des différentes phases de la transplantation hépatique
- valider la corrélation entre les tests de laboratoire et le ROTEM[®] en TH
- valider le ROTEM[®] dans la gestion de la transfusion au cours de la TH
- évaluer la mortalité à 7 jours et 28 jours

iii. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique et non randomisée de type « avant-après ».

Trente patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique juste avant l'utilisation systématique du ROTEM[®] et de l'algorithme transfusionnel « période avant » étaient comparés aux trente patients suivants « période après ».

iv. Patients

1. Critères d'inclusion

Tous les patients majeurs, des deux sexes, opérés d'une TH au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux et ayant donné leur accord après information du déroulement de cette étude étaient inclus.

2. Critères d'exclusion

Les patients ayant un des critères suivants ont été exclus:

- patients inclus dans un autre protocole de recherche clinique
- personnes placées sous sauvegarde de justice
- patients atteints d'une coagulopathie innée ou acquise connue avant inclusion, sans rapport avec la pathologie hépatique conduisant à la transplantation, et ceux refusant de participer.

3. Ethique

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Sud-Ouest et Outre-Mer III le 30 septembre 2009.

v. Méthodes

1. Protocole d'anesthésie et de réanimation

Tous les patients ont bénéficié d'une induction et d'un entretien anesthésique standardisés par l'association :

- d'un morphinique (sufentanil) administré par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)
- d'un hypnotique (sévoflurane)
- d'un curare (cisatracurium) administré au pousse seringue électronique (32)

En cas de facteur de risque d'inhalation de liquide gastrique pendant l'induction (ascite, patient non à jeun), une induction en séquence rapide était réalisée

Tous les patients ont reçu une antibioprophylaxie et une immunosuppression standardisée.

Tous les patients ont bénéficié d'une pose de voie centrale associée à la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz[®] et d'un cathéter artériel radial. Les patients étaient surveillés par un scope, une mesure en continu de la SpO₂, une mesure des paramètres hémodynamiques (Vigilance[®], Edwards[®]), de la saturation veineuse centrale en O₂ (ScvO₂) de la température centrale, et de la profondeur d'anesthésie (BIS[®]).

La réanimation peri-opératoire a reposé sur:

- un remplissage vasculaire non standardisé : colloïdes naturels (albumine 4%) ou colloïdes de synthèse (hydroxy-éthyl-amidons, Voluven[®])
- une hydratation per-opératoire par cristalloïdes à raison de 6-8 ml/kg/h
- l'utilisation d'amines vasopressives en cas de défaillance hémodynamique péri-opératoire
- la récupération et la retransfusion du sang épanché en per-opératoire par un Cell-saver[®] (Haemonetics[®]) dès le début de l'intervention, sauf contre-indication
- la ventilation artificielle en volume contrôlée assurée par un respirateur d'anesthésie (Julian[®], Dräger[®])
- le maintien d'une normothermie par deux couvertures chauffantes et par un système de réchauffeur-accélérateur de perfusion (Flowtherm[®], Gamida[®])

Tous les patients étaient hospitalisés dans le service de réanimation de l'unité en post-opératoire dans lequel les patients recevaient des soins standardisés pendant la période de l'étude.

2. Protocole chirurgical

Tous les patients ont bénéficié de la même technique chirurgicale de transplantation hépatique orthotopique de type piggy-back (188). Trois chirurgiens expérimentés ont réalisé l'ensemble des TH des patients inclus dans l'étude. La mise en place d'un shunt porto-systémique provisoire était laissée à la discrétion du chirurgien. L'ensemble des greffons hépatiques était issu de donneurs cadavériques. Les différents temps chirurgicaux étaient définis comme suit :

- la durée chirurgicale totale correspond au temps depuis l'incision jusqu'à la fin de la fermeture cutanée
- la durée d'ischémie froide correspond à la durée comprise entre la perfusion du liquide de conservation dans le greffon sur le patient donneur et la sortie du greffon du bac de conservation réfrigéré
- la durée d'ischémie tiède correspond à la durée comprise entre la fin de l'ischémie froide et la revascularisation du greffon par l'artère.

3. Bilans biologiques

Un bilan biologique standardisé, un gaz du sang artériel et des mesures ROTEM[®] étaient réalisées à plusieurs temps de la TH pour les 30 patients de la « période après »:

- juste après l'induction anesthésique et la pose des cathéters (artériels et Swan-Ganz) : T0
- pendant la phase de dissection chirurgicale : T1
- 15 minutes après le clampage du pédicule hépatique correspondant à la phase d'anhépathie : T2
- 30 minutes après la revascularisation du greffon : T3
- pendant la phase de fermeture chirurgicale : T4

En plus de ces 5 phases, le clinicien pouvait choisir de réaliser à chaque moment de la TH un nouveau bilan biologique, gazométrique et des mesures ROTEM[®] s'il le jugeait nécessaire.

Deux bilans biologiques supplémentaires étaient réalisés, en post-opératoire immédiat (PO) et le lendemain de l'intervention chirurgicale (J1).

Les échantillons étaient prélevés à partir du sang artériel des patients, et envoyés immédiatement au laboratoire. Les échantillons destinés à l'analyse de la fibrinolyse étaient

congelés une fois arrivés au laboratoire pour analyses ultérieures. Les bilans suivants étaient prélevés:

- hémogramme avec mesure de l'Hb, de l'hématocrite et numération plaquettaire
- hémostase avec mesure du TP et du TCA, dosage du fibrinogène, des facteurs II, V et X, dosage du PAI-1 et analyse du TLE

4. Tests ROTEM[®]

Pour les 30 patients de la « période après », à chaque temps de prélèvement, un échantillon de sang artériel sur tube citraté était prélevé pour les analyses ROTEM[®]. Les manipulations du ROTEM[®] étaient effectuées par un anesthésiste réanimateur sénior ou par un interne d'anesthésie réanimation, tous formés et certifiés par le laboratoire Tem International GmbH. Pour chaque temps de prélèvement, les tests EXTEM et FIBTEM étaient systématiquement réalisés. Ces tests étaient également réalisés après chaque traitement visant à corriger l'hémostase. Le clinicien avait la possibilité de réaliser à tout moment un test APTEM quand une hyperfibrinolyse était suspectée.

Concernant les tests EXTEM et FIBTEM, les mesures réalisées sont réunies dans le *tableau 5*.

	<i>EXTEM</i>	<i>FIBTEM</i>
Analyses la cinétique de formation du caillot	CT	
	CFT	
	Angle α	
	CFR	
Analyse de la force du caillot	A5, A10, A15, A20, A25, A30, A45, A60	
	MCF	
	MCF-t	
	MCE	
Analyse de la lyse du caillot	LY30, LY45, LY60	
	ML	
	CFT	

Tableau 5: Mesures recueillies et analysées à partir des tests EXTEM et FIBTEM réalisés à chacun des 5 temps de prélèvement de la TH chez les 30 patients de la « période après ».

Pour les légendes, se reporter au tableau 3 page 30.

5. Protocole transfusionnel

Avant de débiter la transplantation hépatique, le patient bénéficiait d'une transfusion de CP si le taux de plaquettes était inférieur à $50 \times 10^9/l$. En présence d'une fibrinogénémie $< 1 \text{ g/l}$, les patients bénéficiaient d'une transfusion de fibrinogène à raison de 50 mg/kg de poids réel. Concernant les patients de la période « avant », la transfusion per-opératoire de PFC, d'ATx, de fibrinogène et de CP était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge de la TH. Les patients de la « période après » bénéficiaient, quant à eux, du protocole transfusionnel mis en place pour l'étude (*Figure 11*). Avant d'appliquer ce protocole, les patients devaient présenter les prérequis suivants:

- $T^\circ \text{ centrale} \geq 35,5^\circ\text{C}$
- $\text{pH} \geq 7,30$
- $\text{Hb} \geq 10 \text{ g/dl}$
- $\text{Ca}^{2+} \text{ ionisé} \geq 1 \text{ mmol/l}$

Le protocole était mis en place dès le début de l'anesthésie. Au-delà d'un saignement équivalent à une masse sanguine du patient (80 ml/kg pour un homme, 70 ml/kg pour une femme) ou plus tôt si l'anesthésiste réanimateur en charge du patient le jugeait nécessaire, la transfusion de plasma pouvait être débutée. Dans ce cas, la posologie appliquée était de 15 ml/kg (162).

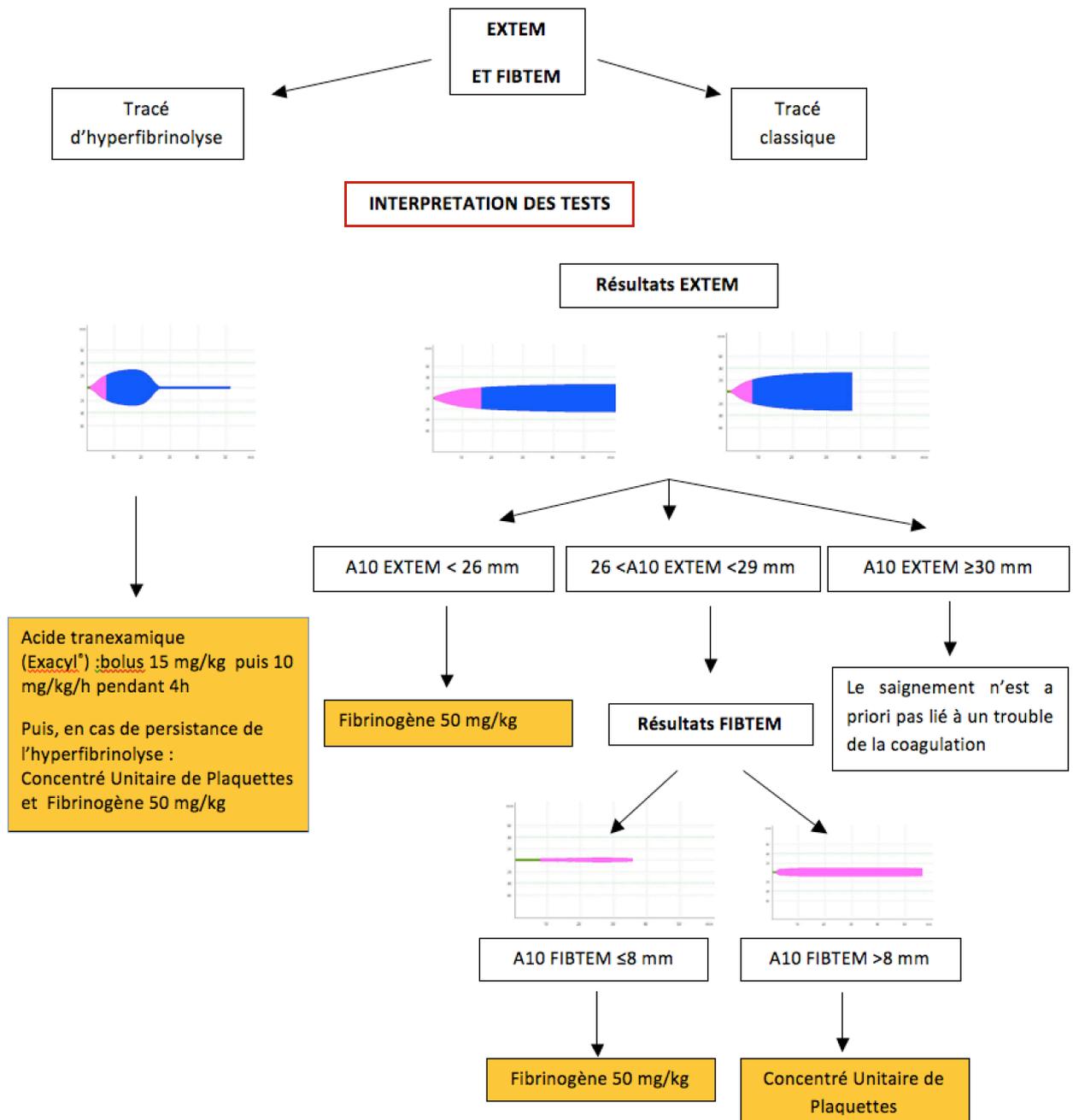


Figure 11: Algorithme transfusionnel appliqué aux 30 patients de la « période après ».

vi. Analyses statistiques

L'effectif a été calculé à partir d'une étude préliminaire réalisée dans le service pendant la période 2008-2009. Les objectifs de cette étude étaient de montrer la corrélation entre le ROTEM[®] et les tests standards d'hémostase ainsi que de déterminer les seuils transfusionnels du fibrinogène et des plaquettes en se basant sur les résultats de l'EXTEM et du FIBTEM. Dans cette étude, 6 patients sur 23 (26%) ont reçu du fibrinogène, or l'analyse *a posteriori* a montré que 18 patients auraient dû en recevoir (78%) (27). Nous avons fait l'hypothèse que l'utilisation d'un algorithme transfusionnel basé sur le ROTEM[®] conduirait à transfuser du fibrinogène à 65% des patients. Avec un test du Chi-2 et un risque α à 0,05, l'inclusion de 26 patients par groupe donnerait une puissance de 80%.

Les variables qualitatives étaient décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives étaient décrites en termes d'effectif, médiane, étendue et interquartile.

Les comparaisons des différents éléments entre les périodes « avant » et « après » étaient réalisées par les tests de Student, de Mann-Whitney, du χ^2 et du test exact de Fisher. Une correction de Bonferroni était appliquée si nécessaire. Les comparaisons des données appariées étaient effectuées par un test des rangs de Wilcoxon ou un test de Friedman. Les corrélations entre les paramètres ROTEM[®] et les tests standards d'hémostase étaient déterminées par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson. Les seuils de prédictibilité des éléments les plus pertinents des tests ROTEM[®] étaient analysés à l'aide de courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).

L'ensemble des tests statistiques était réalisé avec le logiciel XLSTAT 2013.

c. Résultats

i. Populations étudiées

Les 30 patients de la période « avant » ont été inclus du 1^{er} juin 2012 au 3 décembre 2012 et les 30 patients de la période « après » ont été inclus du 6 décembre 2012 au 18 juin 2013, soit une durée totale d'inclusion de 1 an et 17 jours.

3 chirurgiens expérimentés ont réalisé l'ensemble des TH avec la même technique opératoire. Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont indiquées dans le *tableau 6*. La durée chirurgicale ainsi que les durées d'ischémie étaient comparables entre les deux groupes et sont regroupées dans le *tableau 7*. Les indications de greffe hépatique ainsi que les bilans biologiques pré-opératoires des 60 patients sont présentés dans le *tableau 8*. Concernant les donneurs, leurs caractéristiques démographiques, leur bilan hépatique avant le prélèvement et leur cause de décès sont réunis dans le *tableau 9*.

	Période « avant » N = 30	Période « après » N = 30	p
Age (année)	55 [48 - 60]	57 [48 - 62]	NS
Sexe (H/F)	20/10	22/8	
IMC (kg/m²)	24,2 [22,6 - 27,7]	25,5 [21,8 - 29,1]	
Score de Child-Pugh	8 [6 - 11]	10 [6 - 12]	
Score de MELD	17 [9 - 26]	20 [11 - 27]	
IGS2	33 [26 - 45]	35 [29 - 42]	

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des deux groupes de patients receveurs. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles 25% – 75%]. IMC (indice de masse corporelle).

	Période « avant » N = 30	Période « après » N = 30	p
Durée chirurgicale (min)	300 [241 – 401]	300 [265 – 412]	NS
Durée d'ischémie froide (min)	308 [200 – 390]	290 [236 – 385]	
Durée d'ischémie tiède (min)	87 [75 – 127]	85 [75 – 124]	
Durée d'ischémie totale (min)	375 [286 – 488]	378 [334 – 489]	

Tableau 7 : Durées chirurgicales et temps d'ischémie pour les deux groupes de patients. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles 25% – 75%].

		<i>Période « avant »</i> <i>N = 30</i>	<i>Période « après »</i> <i>N = 30</i>	<i>p</i>
Indication n (%)	Cirrhose toutes causes confondues	23 (77 %)	25 (83 %)	NS
	CHC	9 (30 %)	10 (33 %)	NS
	Super urgence	3 (10 %)	2 (7 %)	
	Cirrhose OH	7 (23 %)	9 (30 %)	
	Cholangite sclérosante	1 (3 %)	3 (10%)	
	Hépatite aiguë toutes causes confondues	5 (17 %)	2 (6 %)	
	Autres	5 (17 %)	4 (13 %)	
Bilan biologique	Hb (g/dL)	11,9 [9,7 - 13,1]	11,1 [9,2 - 12,5]	NS
	Plaquettes (x10⁹/L)	106 [53 - 157]	98 [57 - 149]	
	TP (%)	66 [39 - 93]	43 [30 - 75]	
	TCA (secondes)	36,9 [33,0 - 43,5]	36,6 [30,8 - 43,4]	
	Fibrinogène (g/L)	2,8 [1,7 - 4,0]	2,1 [1,3 - 4,7]	
	Facteur II (%)	48 [33 - 68]	37 [25 - 63]	
	Facteur V (%)	67 [37 - 81]	45 [25 - 81]	
Facteur X (%)	66 [44 - 84]	52 [31 - 81]		

Tableau 8 : Indications opératoires et bilans biologiques pré-opératoires des 2 groupes. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles 25% – 75%] ou en pourcentage. Cirrhose OH (cirrhose alcoolique), CHC (carcinome hépatocelulaire), Hb (Hémoglobine), TP (taux de prothrombine), TCA (Temps de céphaline et activateurs).

		<i>Donneurs</i> <i>« avant »</i> <i>N = 30</i>	<i>Donneurs</i> <i>« après »</i> <i>N = 30</i>	<i>p</i>
Caractéristiques démographiques	Age (année)	66 [51 – 80]	66 [50 – 77]	NS
	Sexe (H/F)	17/13	16/14	
	IMC (kg/m ²)	23,7 [21,2 - 25,8]	24,4 [21,9 -26,5]	
	Nombre de jours de réanimation	2 [1 – 4]	2 [1 – 5]	
	Lactates (mmol/L)	2,2 [1,7 – 3,6]	1,8 [1,4 – 3,5]	
	Exogénose chronique, n (%)	1 (3 %)	5 (17 %)	
	Arrêt cardio-respiratoire, n (%)	7 (23 %)	6 (20 %)	
	Na ⁺ le plus haut (mmol/l)	148 [144 – 153]	147 [143 – 153]	
Bilan hépatique (valeur la plus élevée)	TP minimum (%)	66 [49 – 82]	64 [53 – 76]	NS
	Bilirubine totale (µmol/L)	17 [12 – 28]	13 [9 – 19]	
	γGT (mmol/L)	42 [23 – 123]	36 [22 – 60]	
	PAL (mmol/L)	71 [60 – 94]	76 [60 – 87]	
	ASAT (UI/L)	54 [37 – 96]	50 [35 – 126]	
	ALAT (UI/L)	40 [27 – 57]	30 [21 – 55]	
Cause de décès n (%)	AVC hémorragique	12 (40 %)	13 (43 %)	NS
	HSA	7 (23 %)	5 (17 %)	
	TC	3 (10 %)	3 (10 %)	
	Anoxie	3 (10 %)	5 (17 %)	
	Pendaison	4 (13 %)	3 (10 %)	
	Autres causes médicales	1 (3 %)	1 (3 %)	

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques, bilan hépatique et cause de décès des patients donneurs. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles 25% – 75%] ou en pourcentage. IMC (indice de masse corporelle), TP (taux de prothrombine), γGT (gamma-glutamyl-transférase), PAL (phosphatase alcaline), ASAT (aspartate amino-transférase), ALAT (alanine amino-transférase), AVC (accident vasculaire cérébral), HSA (hémorragie sous-arachnoïdienne), TC (traumatisme crânien).

ii. Critère de jugement principal, saignement et transfusion de PSL

Les quantités de saignement, ainsi que le détail de la transfusion autologue et homologue sont présentés dans le *tableau 10*. Les quantités de saignement et de transfusion n'étaient pas différentes entre les deux groupes.

		<i>Période</i> <i>« avant »</i> <i>N = 30</i>	<i>Période</i> <i>« après »</i> <i>N = 30</i>	<i>p</i>
Au bloc opératoire	Quantité de saignement (ml)	3000 [1700 – 4000]	3000 [2125 – 4875]	NS
	TAPO (ml)	545 [288 – 752]	491 [252 – 1123]	NS
	Voluven [®] (500 ml)	1 [0 – 1]	0 [0 – 0]	< 0,001
	Albumine 4% (500 ml)	6 [5 – 8]	7 [5 – 10]	NS
Dans les premières 24 heures	CGR	3 [2 – 7]	5 [2 – 6]	NS
	PFC	0 [0 – 4]	0 [0 – 0]	NS
	CUP	1 [0 – 1]	0 [0 – 1]	NS
	Exacyl [®] (g)	0,0 [0,0 – 0,8]	0,0 [0,0 – 1,4]	NS
	Fibrinogène (g)	0 [0 – 3]	3 [0 – 6]	0,052
Nombre de patients exposés	Aux PSL, n (%)	25 (83 %)	24 (80 %)	NS
	Aux CGR, n (%)	23 (77 %)	24 (80 %)	NS
	Aux PFC, n (%)	12 (40 %)	7 (23 %)	NS
	Aux CUP, n (%)	15 (50 %)	13 (43 %)	NS
	A l'Exacyl [®] , n (%)	10 (33 %)	8 (27 %)	NS
	Au fibrinogène, n (%)	11 (37 %)	18 (60 %)	NS

Tableau 10 : Détail du saignement, de la transfusion autologue et homologue reçues par les patients des deux groupes au cours de la chirurgie et dans les 24 premières heures suivant la chirurgie ainsi que la proportion de patients transfusés. Résultats exprimés en médiane [interquartiles 25% – 75%] ou en pourcentage. TAPO (transfusion autologue per-opératoire), CGR (concentrés de globules rouges), PFC (Plasma frais congelé), CUP (concentré unitaire de plaquettes), PSL (produit sanguin labile).

iii. Évolution des paramètres biologiques

Pour la période « après », l'évolution des paramètres biologiques pendant et après la greffe sont représentés sur la *figure 12*. L'évolution des paramètres biologiques après revascularisation du greffon est présentée dans le *tableau 11*. La reprise de fonction du greffon, évaluée par l'évolution du facteur V, n'était pas différente entre les groupes (*figure 13*).

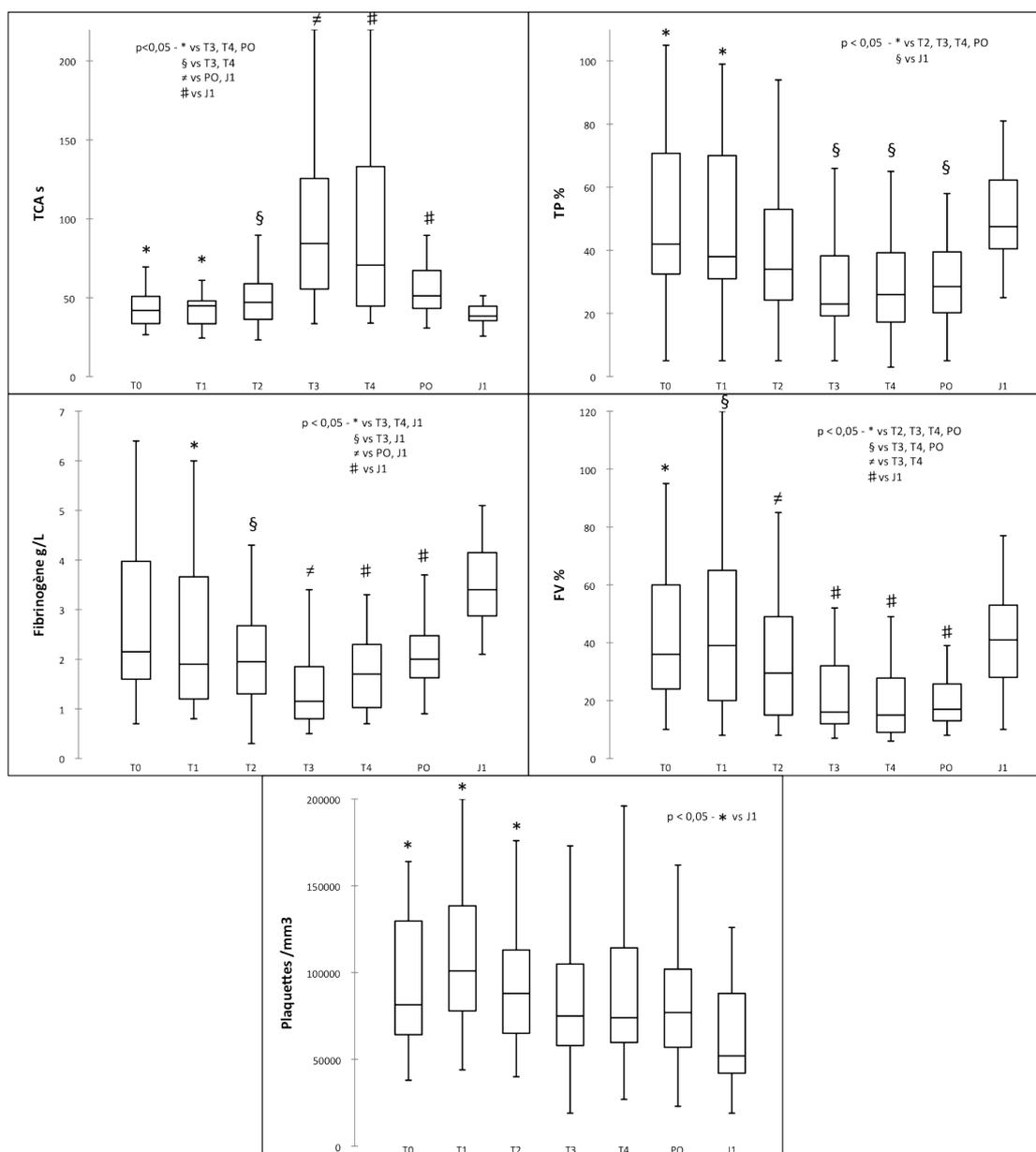


Figure 12 : Evolution des paramètres biologiques du groupe « après » pendant et après la TH. Résultats exprimés en médiane, interquartiles 25% - 75% et extrêmes. TP (taux de prothrombine, TCA (temps de céphaline et activateurs), FV (facteur V), PO (post-opératoire), J1 (1^{er} jour après la TH).

	T3			Post-opératoire			J1		
	Période « avant »	Période « après »	p	Période « avant »	Période « après »	p	Période « avant »	Période « après »	p
Hb (g/L)	9,5 [8,8 – 10,4]	9,5 [8,2 – 10,4]	NS	10,8 [9,9 – 11,5]	10,4 [9,9 – 11,5]	NS	10,7 [9,6 – 11,3]	10,0 [9,3 – 10,9]	NS
Plaquettes x10⁹/L)	77 [62 – 107]	70 [57 – 125]	NS	86 [65 – 110]	77 [59 – 106]	NS	72 [51 – 101]	52 [35 – 91]	NS
TP (%)	42 [29 – 57]	23 [20 – 38]	0,014	44 [32 – 60]	29 [20 – 40]	0,001	58 [36 – 64]	48 [41 – 62]	NS
TCA (s)	61 [45 – 83]	84 [55 – 126]	NS	44 [38 – 50]	51 [43 – 67]	0,024	38 [33 – 44]	38 [35 – 45]	NS
Fibrinogène g/L)	1,6 [1,1 – 2,0]	1,2 [0,8 – 1,9]	NS	1,9 [1,5 – 2,6]	2,0 [1,6 – 2,5]	NS	3,2 [2,9 – 3,9]	3,4 [2,9 – 4,2]	NS
Facteur II (%)	29 [21 – 36]	19 [10 – 26]	0,01	28 [21 – 38]	18 [13 – 25]	0,002	35 [27 – 44]	33 [25 – 39]	NS
Facteur V (%)	24 [20 – 39]	16 [12 – 32]	NS	30 [19 – 37]	17 [13 – 26]	0,008	48 [22 – 62]	41 [28 – 53]	NS
Facteur X (%)	32 [26 – 40]	19 [14 – 31]	0,004	31 [25 – 40]	18 [13 – 28]	0,002	36 [27 – 44]	31 [24 – 40]	NS

Tableau 11 : Evolution des paramètres biologiques prélevés à T3, en post-opératoire immédiat et à J1. Valeurs exprimées en médiane [interquartiles 25% - 75%]. Hb (hémoglobine), TP (taux de prothrombine), TCA (temps de céphaline et activateurs).

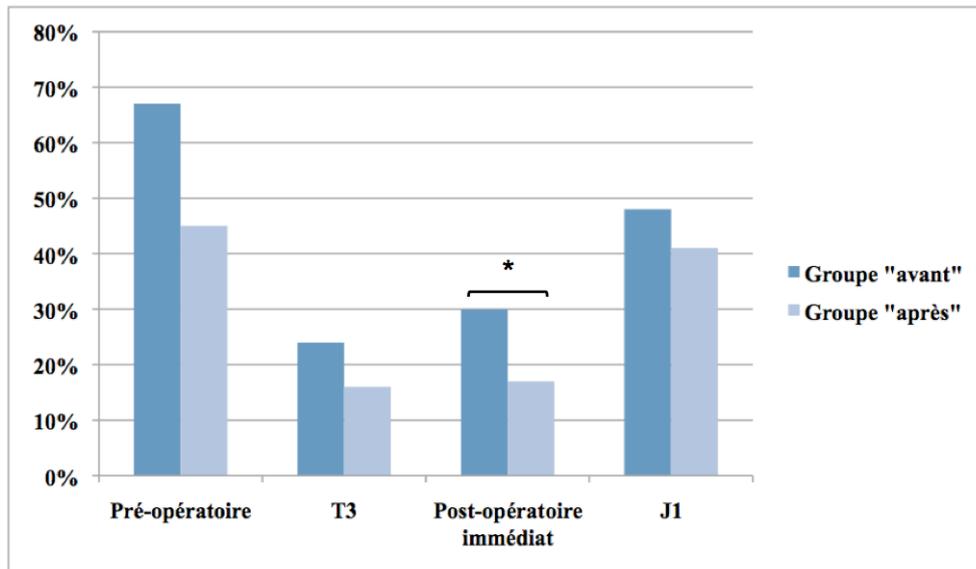


Figure 13: Évolution de la fonction hépatique représentée par le facteur V entre les deux périodes d'étude. * = $p < 0,05$.

iv. Corrélation des tests ROTEM[®] et des paramètres biologiques

1. Taux de fibrinogène et de plaquettes

Les tests ROTEM[®] étaient corrélés, de manière statistiquement significative, aux taux de fibrinogène et de plaquettes. Les analyses de corrélation sont regroupées dans la *figure 14*. Une valeur de l'A10 de l'EXTEM inférieur à 29 mm était prédictive d'un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$ avec une valeur prédictive positive (VPP) de 33% et une valeur prédictive négative (VPN) de 92%. Une valeur de l'A10 de l'EXTEM inférieur à 39 mm était prédictive d'un taux de fibrinogène inférieur à 1 g/L avec une VPP de 30% et une VPN de 96%. Une valeur de l'A10 du FIBTEM inférieur à 6 mm était prédictive d'un taux de fibrinogène inférieur à 1 g/L avec une VPP de 43% et une VPN de 98%. Les courbes ROC sont présentées dans la *figure 15*.

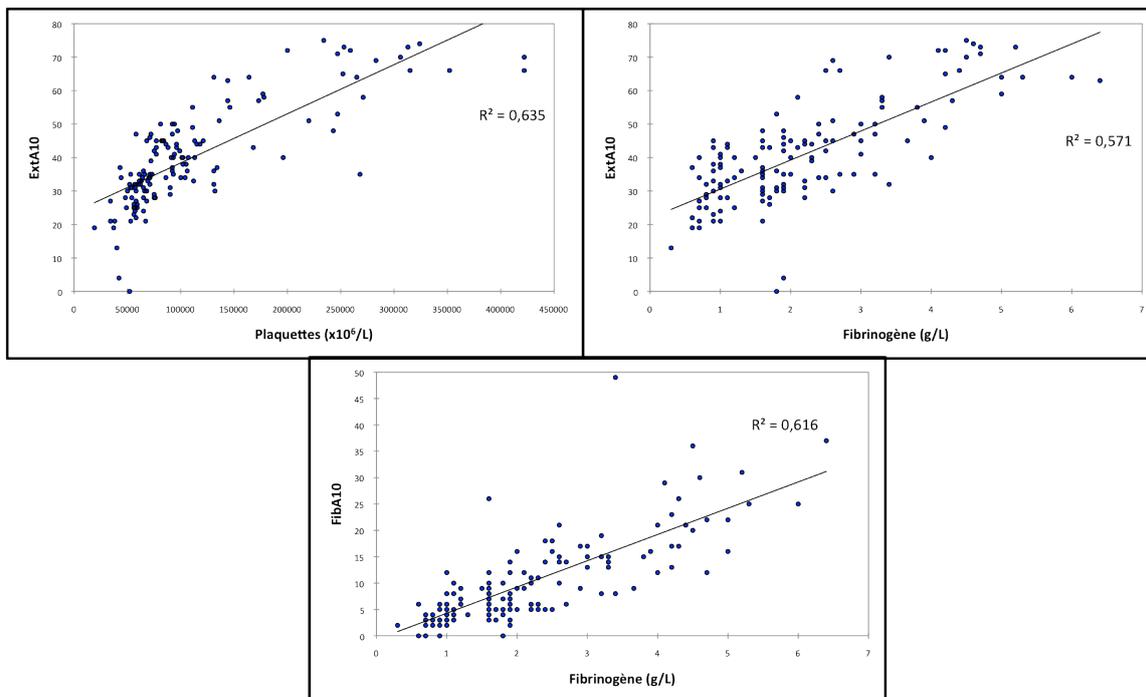


Figure 14 : Corrélation de l'A10 des tests EXTEM et FIBTEM aux taux de fibrinogène et de plaquettes. ExtA10 (amplitude à 10 minutes de l'EXTEM), FibA10 (amplitude à 10 minutes du FIBTEM).

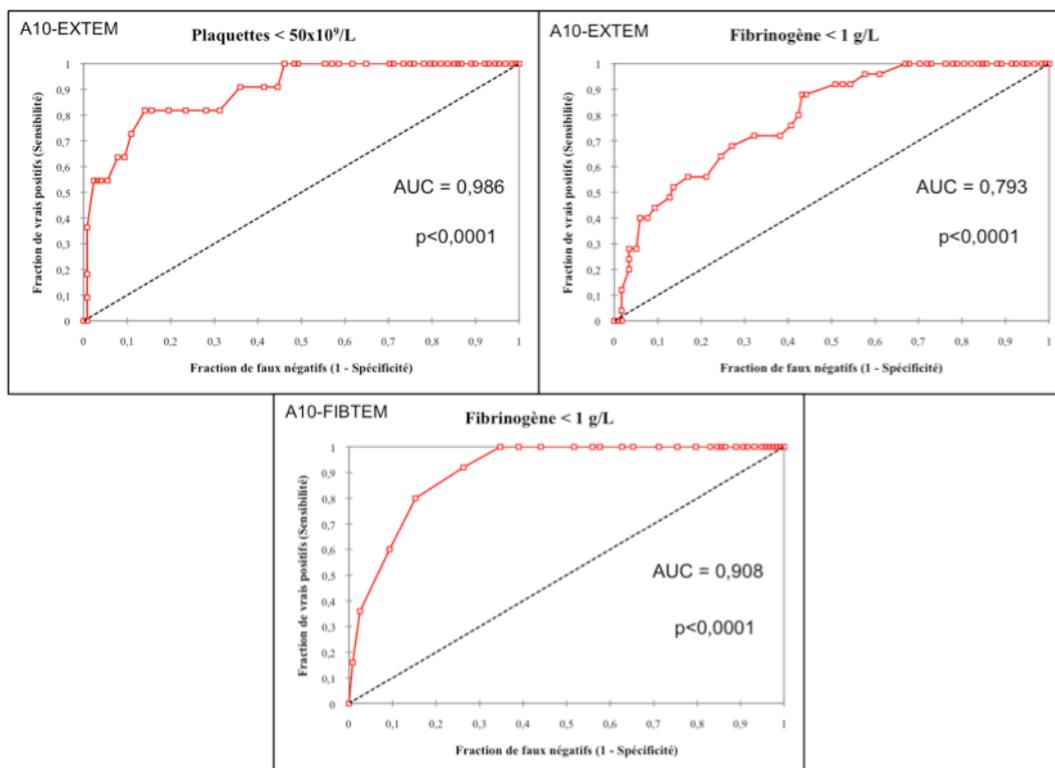


Figure 15 : Courbes ROC représentant les seuils de l'A10 des tests EXTEM et FIBTEM comme outil prédictif de taux de fibrinogène et de plaquettes. AUC (area under the curve).

2. Evolution de la fibrinolyse

L'activité fibrinolytique au cours de la TH, représentée par une diminution du TLE et du taux de PAI-1, était maximale au temps T2 (anhépathie). L'évolution des valeurs de TLE et de PAI-1 est présentée sur la *figure 16*.

La capacité du ROTEM[®] à détecter une hyperfibrinolyse définie par un TLE inférieur à 100 min et un TLE inférieur à 50 min est présentée dans le *tableau 12*.

Les valeurs du PAI-1 et des taux de plaquettes et de fibrinogène en fonction de la présence ou non d'une fibrinolyse pathologique sont réunies dans le *tableau 13*.

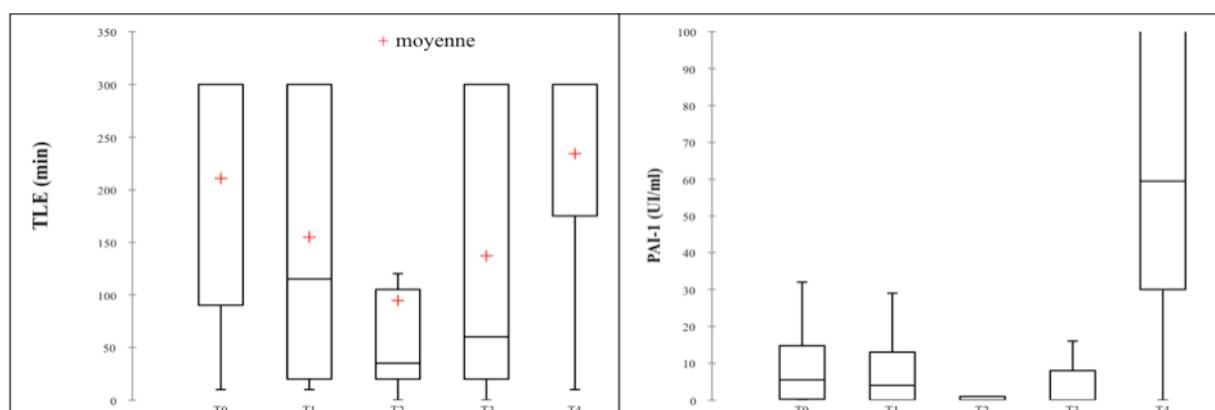


Figure 16 : Evolution du TLE et du taux de PAI-1, au cours de la TH. Résultats exprimés en médiane, moyenne, interquartiles 25% - 75% et extrêmes. TLE (temps de lyse des euglobulines), PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1).

	<i>Sensibilité (%)</i>	<i>Spécificité (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>
TLE < 100 min	11 [5 – 21]	100 [94 – 100]	100 [100 – 100]	58 [49 – 66]
TLE < 50 min	13 [6 – 25]	100 [95 – 100]	100 [100 – 100]	66 [58 – 74]

Tableau 12 : Capacité du ROTEM[®] à prédire une hyperfibrinolyse définie par le TLE (temps de lyse des euglobulines). Résultats exprimés en pourcentages [intervalles de confiance à 95%]. VPP (valeur prédictive positive), VPN (valeur prédictive négative).

	<i>Aspect évocateur du ROTEM®</i>			<i>TLE < 100 min</i>		
	Oui	Non	p	Oui	Non	p
Plaquettes (x10⁹/L)	56 [50 – 91]	88 [65 – 131]	0,035	69 [57 – 94]	102 [71 – 177]	<0,0001
Fibrinogène (g/L)	1,0 [0,8 – 1,5]	1,9 [1,2 – 2,8]	0,004	1,6 [0,9 – 1,9]	2,3 [1,6 – 3,7]	<0,0001
PAI-1 (UI/ml)	0 [0 – 0]	4 [0 – 20]	0,006	0 [0 – 0]	16 [4 – 38]	<0,0001

Tableau 13 : Valeurs du PAI-1 et des taux de plaquettes et de fibrinogène en fonction de la présence ou non d'une fibrinolyse pathologique analysée soit par le ROTEM®, soit par le TLE. Résultats exprimés en médiane, interquartiles 25% - 75% et extrêmes. TLE (temps de lyse des euglobulines), PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1).

v. Mortalité

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de mortalité à J7 et J28 entre les groupes « avant » et « après » (figure 17)

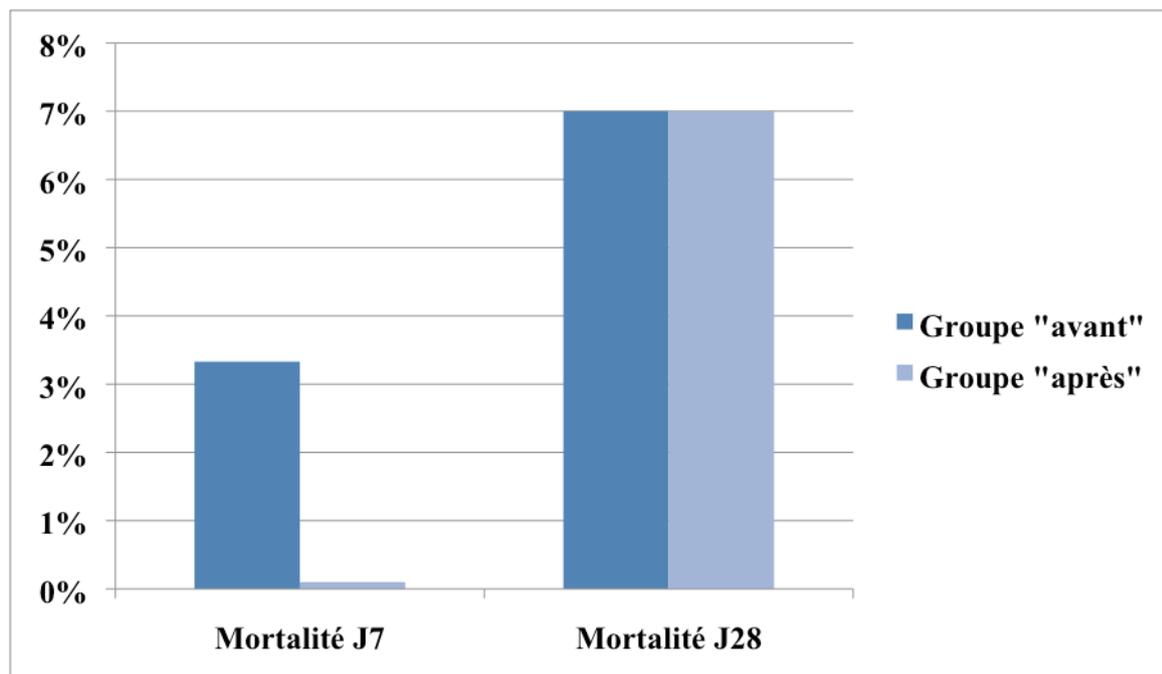


Figure 17 : Mortalité à J7 et à J28 des deux groupes de patients étudiés.

d. Discussion

i. Résultats principaux

Malgré une tendance statistique, nous n'avons pas observé de différence de transfusion en fibrinogène dans le groupe « après » (3g [0 – 6] vs 0g [0 – 3], $p = 0,052$). Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence en termes de proportion de patients exposés aux PSL pendant la TH dans le groupe « après » (80% vs 83%, NS).

Cette étude a permis également d'analyser l'évolution des paramètres biologiques au cours de la TH, mais aussi dans les premières 24 heures post-opératoires. Nous avons pu confirmer la corrélation liant les résultats du ROTEM[®] avec les taux de fibrinogène et de plaquettes. En revanche, le ROTEM[®] a une mauvaise VPN pour détecter la survenue d'une hyperfibrinolyse.

ii. Transfusion de fibrinogène

La quantité de fibrinogène reçue par les deux groupes ne différait pas de manière statistiquement significative. Ceci peut s'expliquer par un manque de puissance statistique. Concernant le calcul d'effectif, celui-ci a été effectué à partir des résultats d'une précédente étude réalisée dans notre service pendant la période 2008-2009 (27). Dans cette étude, Rouillet et al. ont déterminé un seuil transfusionnel du fibrinogène en se basant sur l'A10 du FIBTEM. Un A10 < 8 mm correspondait à une fibrinogénémie < 1 g/l, avec une sensibilité de 83% (IC 95%, 62%-93%) et une VPN de 87%. En se basant sur ce résultat, les auteurs ont calculé, *a posteriori*, la quantité de patients qui auraient dû recevoir du fibrinogène. Alors que seulement 26% des patients ont été transfusés en fibrinogène, l'analyse *a posteriori* a montré que 78% d'entre eux auraient dû en recevoir pour obtenir une fibrinogénémie supérieure à 1 g/l.

Dans notre étude, 37% des patients du groupe « avant » ont reçu du fibrinogène. Pour obtenir une puissance de 80% et un risque $\alpha < 0,05$, nous avons calculé, *a priori*, que 65% des patients de la période « après » devaient être transfusés en fibrinogène. La puissance, calculée *a posteriori*, n'était que de 43%. Pour expliquer cette limite, plusieurs hypothèses peuvent être formulées :

- La proportion de patients transfusés en fibrinogène dans le groupe « avant » était probablement trop élevée.
- Notre objectif d'obtenir une proportion de patients transfusés en fibrinogène de 65% dans le groupe « après » était probablement trop ambitieux.

Le nombre de patient inclus était donc insuffisant. Un calcul d'effectif réalisé, *a posteriori*, a montré que pour obtenir une puissance d'au moins 80% il aurait fallu inclure 50 patients dans chaque groupe.

Pour expliquer la proportion élevée de patients transfusés en fibrinogène dans le groupe « avant », on peut incriminer le gain d'expérience de l'équipe anesthésique. Pendant la période 2008-2009, Rouillet et al. ont réalisé une étude visant à évaluer la corrélation du ROTEM[®] avec les taux de fibrinogène et de plaquettes (27). Pendant cette étude, en se familiarisant avec le ROTEM[®], les anesthésistes ont rapidement observé la nécessité d'une transfusion plus large de fibrinogène. Au cours des TH suivant cette étude, forte de son expérience, l'équipe anesthésique a probablement continué à transfuser du fibrinogène en plus grande quantité sans avoir recours au ROTEM[®] qui n'était alors plus disponible dans le service. On peut également observer une diminution du saignement per-opératoire: saignement médian de 3 litres dans les groupes « avant » et « après », alors qu'il était de 5 litres en 2009. Cette hypothèse peut expliquer pourquoi les patients du groupe « avant » ont reçu une quantité de fibrinogène supérieure à celle à laquelle nous nous attendions. Cet effet a déjà été observé dans une enquête de pratique réalisée dans un service de transplantation (189). Dans cette équipe, après mise en place d'un protocole de prise en charge anesthésique en TH, les auteurs ont observé une diminution des CGR et des PFC transfusés.

La quantité de fibrinogène transfusée au cours de la TH est hétérogène selon les études. Blasi et al. retrouvent une transfusion de fibrinogène dans seulement 26% des cas alors qu'elle était de 37% dans notre groupe « avant » (29). Wang et al. ont transfusé, en moyenne, 2,4 g de fibrinogène, ce qui est proche de la quantité de fibrinogène transfusée dans notre groupe « après » (119). L'étude de Wang avait comme objectif d'obtenir une épargne transfusionnelle en PFC en comparant un groupe de patients dont les seuils transfusionnels étaient basés sur des bilans biologiques standards à un groupe dont la transfusion était basée sur les résultats du ROTEM[®]. Les auteurs ont obtenu une quantité de fibrinogène transfusée comparable dans les deux groupes. Trzebicki et al. ont, quant à eux, apporté du fibrinogène à leur patient uniquement par le biais d'une transfusion de PFC (28). Cette étude visait à évaluer l'efficacité du ROTEM[®] comme outil diagnostique en TH. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé des quantités de PSL bien supérieures à celles décrites dans notre étude (4 CGR et 10 PFC). Enfin, dans une étude avant-après, Noval-Padillo et al. se sont intéressés à la quantité de fibrinogène transfusée en TH en se basant sur le MCF du FIBTEM utilisé uniquement dans le groupe « après » (190). Dans cette étude, les auteurs ont observé une transfusion de fibrinogène dans 45% des cas contre 0% dans le groupe « avant ».

Ces résultats discordants mettent en lumière le fait qu'il n'existe pas de seuil transfusionnel consensuel pour le fibrinogène en TH. Pourtant, des données expérimentales militent pour sa large utilisation dans le choc hémorragique et en cas d'hémodilution. Bolliger et al. ont trouvé

dans une étude *in vitro* qu'un seuil de fibrinogène supérieur à 2 g/l serait nécessaire pour obtenir une formation optimale du caillot (155). Dans le choc hémorragique d'origine traumatique, des recommandations suggèrent d'initier la transfusion de fibrinogène en cas de fibrinogénémie < 1,5-2 g/l (grade B) et/ou de signes d'hypofibrinogénémie présents sur les appareils thromboélastographiques (grade 1C) (20, 96). Nous nous sommes fixés comme limite inférieure de l'A10 du FIBTEM une valeur inférieure ou égale à 8 mm. Ce seuil correspondait dans l'étude de Rouillet et al. à une fibrinogénémie < 1 g/dl (27). Si nous avions choisi comme objectif une fibrinogénémie plus élevée, peut-être aurions nous pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre nos deux groupes. Pourtant, l'analyse des résultats de notre étude a montré que le taux médian de fibrinogène était toujours supérieur à 1,2 g/l [0,8 – 1,9] (IQ 25%-75%). De plus, un seuil transfusionnel d'A10 du FIBTEM trop haut peut conduire à une transfusion excessive en fibrinogène. L'analyse *a posteriori* de nos résultats a retrouvé qu'un seuil de l'A10 du FIBTEM < 6 mm était plus pertinent. Cette observation est retrouvée par Song et al. (191). Dans cette étude, les auteurs ont déterminé qu'un seuil de 5 mm pour l'A10 du FIBTEM avait une sensibilité de 76%, une spécificité de 82% et une aire sous la courbe de 0,87 (p< 0.0001) pour prédire une fibrinogénémie < 1 g/l.

La majorité des études sus-citées ont montré une épargne transfusionnelle en PSL au prix d'une augmentation de la transfusion en fibrinogène. Une question légitime se pose concernant l'impact financier d'une utilisation plus libérale du fibrinogène. Ce point de vue économique a été étudié dans une étude multicentrique réalisée en péri-opératoire et en traumatologie (120). Les auteurs ont observé qu'une augmentation de fibrinogène avait comme impact financier une majoration de 58% du coût en facteurs de la coagulation transfusés. Néanmoins, ce surcoût était compensé par l'économie de PSL obtenue après mise en place du ROTEM®.

iii. Epargne transfusionnelle

Pour expliquer l'absence de différence de transfusion de PSL entre nos deux groupes, l'hypothèse suivante peut être développée :

Les patients du groupe « après » avaient probablement une IHC plus sévère. En effet, ils présentaient des scores de gravité de l'IHC plus importants sans qu'une différence statistiquement significative n'ait été observée (score de Child-Pugh et score de MELD) ainsi que des paramètres biologiques péri-opératoires (à T3 et en post-opératoire immédiat) plus altérés. De plus, la reprise d'activité du greffon était plus tardive dans le groupe « après ». Les

groupes étaient comparables concernant les durées opératoires, les quantités de saignement ainsi que les caractéristiques des donneurs. Pourtant, les patients du groupe « après » présentaient des taux de facteurs II, V et X ainsi que des valeurs de TP statistiquement plus basses par rapport au groupe « avant » au temps T3 et en post-opératoire de la TH.

On peut supposer qu'avec un score de MELD plus grave en pré-opératoire, les patients pouvaient présenter un risque hémorragique plus important. De même, la présence d'une coagulopathie plus altérée dans le groupe « après » a pu compenser l'effet bénéfique attendu par l'utilisation du ROTEM[®] dans notre groupe « après ». Cependant, l'hypothèse selon laquelle le score de MELD serait proportionnel au risque hémorragique per-opératoire fait l'objet d'études contradictoires. Alors que Mangus et al. retrouvent un lien entre le score de MELD et le risque de saignement per-opératoire, Rouillet et al. ainsi que Massicotte et al. n'ont pas retrouvé cette corrélation (69, 92, 187). Rouillet et al. ont, par contre, montré qu'une hémoglobininémie > 10 g/dl était protectrice vis-à-vis d'une transfusion massive au cours de la TH (187). Cela est confirmé par McCluskey et al. qui ont retrouvé qu'un taux d'Hb < 10 g/dl était un facteur prédictif d'une transfusion de plus de 6 CGR dans les premières 24 heures post-opératoires (192). C'est sur ces résultats que nous nous sommes appuyés pour définir le seuil transfusionnel en CGR utilisé dans notre étude. Ce seuil ne fait pourtant pas l'objet d'un consensus. Wang et al. ainsi que Blasi et al. ont retenu le seuil de 8 g/dl, alors que Massicotte et al. celui de 6 g/dl (29, 119, 193). Un seuil trop bas peut être responsable d'une baisse du transport artériel en oxygène et peut compromettre l'hémostase alors qu'un seuil trop haut peut avoir comme conséquence une transfusion excessive de CGR. Les recommandations européennes concernant la gestion d'une hémorragie aiguë en per-opératoire ne permettent pas de trancher et suggèrent de maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl (194).

Bien que nous n'ayons pas trouvé de différence entre nos deux groupes en termes d'épargne transfusionnelle, d'autres études ont montré que le ROTEM[®] permettait d'atteindre cet objectif. Dans la première étude utilisant les méthodes thromboélastographiques en TH, Kang et al. ont observé une diminution de 33% du saignement per-opératoire (117). Dans cette étude inaugurale, les auteurs ont trouvé une corrélation entre les examens standards d'hémostase et le thromboélastographie expérimental utilisé (90). Les auteurs ont obtenu, en utilisant ce monitoring, une économie de 37% de CGR et de 33% de PFC, mais au prix d'une augmentation de 300% du fibrinogène transfusé. Noval-Padillo et al. ont obtenu, dans une étude avant-après, des résultats similaires à l'étude de Kang avec une réduction de 53% de CGR et de 65% de PFC transfusés (190). Les auteurs ont pu, grâce à une transfusion plus large en fibrinogène (+ 45%), réaliser 20% de transplantations sans avoir recours à une transfusion de PSL. Dans une étude contrôlée randomisée évaluant l'efficacité du TEG[®] en

TH, Wang et al. ont obtenu une diminution de près de 40% de PFC transfusés (119). Cependant les quantités de PSL transfusées étaient plus importantes que dans notre étude et les pertes sanguines per-opératoires étaient deux fois supérieures aux nôtres. En moyenne, les auteurs ont transfusé 13 PFC, 27 concentrés plaquettaires et 14 CGR dans le groupe utilisant le TEG[®]. Dans l'étude de Trzebicki et al., les auteurs ont montré une tendance à la diminution des PFC transfusés en s'aidant du ROTEM[®] (28). Aucune étude n'a démontré, contrairement à la traumatologie, que les méthodes thromboélastographiques en TH avaient un impact sur la mortalité (18). Même si l'utilisation du ROTEM[®] en TH n'est pas consensuelle, des recommandations récentes suggèrent son utilisation en péri-opératoire de chirurgie hépatique en l'incorporant dans des algorithmes transfusionnels (grade 1C) (194).

iv. Confirmation de la corrélation du ROTEM[®] et des examens d'hémostase

Les résultats de notre étude ont confirmé la corrélation existante entre l'A10 de l'EXTEM et les taux de plaquettes et de fibrinogène (respectivement $R^2 = 0,635$ et $R^2 = 0,571$) ainsi qu'entre l'A10 du FIBTEM et le taux de fibrinogène ($R^2 = 0,616$). On retrouve ces résultats dans plusieurs études (26, 27, 29, 191, 195).

Dans une étude prospective, Herbstreit et al. ont montré l'absence de corrélation entre le TP et le CT de l'EXTEM ainsi qu'entre le TCA et le CT de l'INTEM. En revanche, les auteurs ont retrouvé une corrélation entre le MCF de l'EXTEM et les taux de plaquettes et de fibrinogène (26). Dans le protocole transfusionnel de notre étude, nous avons privilégié l'A10 de l'EXTEM et du FIBTEM. En comparaison avec le MCF, l'A10 offre l'avantage de fournir une réponse plus précoce et plusieurs études ont confirmé qu'il était corrélé aux taux de plaquettes et de fibrinogène (27, 29, 196). Dans une étude récente, Song et al. ont montré que l'A5 de l'EXTEM et du FIBTEM était corrélée avec leurs MCF respectifs (191). Cette étude, bien qu'elle soit rétrospective, a montré, de manière statistiquement significative, que l'A5 offre une réponse aussi pertinente et robuste que l'A10. Cela permet d'obtenir un gain de temps précieux (5 minutes) face à un saignement per-opératoire. Dans cette étude, les auteurs ont déterminé les seuils transfusionnels suivants :

- un A5 de l'EXTEM < 19 mm correspondait à un taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 77%
- un A5 du FIBTEM < 4 mm correspondait à une fibrinogénémie < 1 g/dl avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 77%

Les auteurs ont également retrouvé une corrélation entre les paramètres de l'INTEM (A5, A10 et MCF) et le taux de plaquettes. Cette observation n'avait pas été montrée auparavant.

Cependant, ce dernier résultat est redondant avec les résultats de l'EXTEM et peut exposer à une surconsommation en réactifs. Görlinger et al. confirment l'excellente corrélation liant l'A5 au MCF ($r = 0,93-0,95$) (196). Cette étude rétrospective s'intéressait à la TH mais aussi à d'autres types de chirurgie et excluait les patients présentant une hyperfibrinolyse. Les auteurs ont également mis en évidence le fait qu'il existe un biais de mesure d'autant plus important que le MCF des différents paramètres du ROTEM[®] est altéré.

v. Détection précoce de la fibrinolyse

La détection et le traitement d'une hyperfibrinolyse en TH sont des enjeux essentiels dans la gestion de la transfusion et sont élémentaires à l'obtention d'une épargne transfusionnelle. L'examen de référence dans l'évaluation d'une hyperfibrinolyse est le TLE (197). Cependant, il s'agit d'un test peu disponible dont les délais d'obtention ne sont pas compatibles avec son utilisation en per-opératoire. Les méthodes thromboélastographiques offrent une réponse à ces contraintes. Sur le tracé du ROTEM[®], une hyperfibrinolyse est définie par une décroissance de plus de 15% de l'amplitude maximale du caillot à 60 minutes (LY60) (12). Alors qu'en traumatologie, les méthodes thromboélastographiques permettent une détection précoce de l'hyperfibrinolyse avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, leur sensibilité reste médiocre en TH (27, 99). Définie par un TLE < 100 min, une hyperfibrinolyse était détectée dans notre étude par le ROTEM[®] avec une VPP de 100% et une VPN de 58%. Dans le groupe « après », nous avons retrouvé des résultats discordants entre le ROTEM[®] et le TLE : pour 141 prélèvements réalisés en per-opératoire, 64 TLE étaient inférieurs à 100 minutes alors que seulement 7 temogrammes étaient évocateurs d'une hyperfibrinolyse. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par Trzebicki et al. (28). L'hyperfibrinolyse pathologique est pourtant fréquente en TH. Elle l'est d'autant plus chez le patient cirrhotique, même en dehors d'un contexte chirurgical (59). Les facteurs de risque d'hyperfibrinolyse sont un score de Child-Pugh C vs A ou B, la profondeur d'altération du TP et du TCA ainsi que des taux de plaquettes et de fibrinogène bas. L'hémodilution semble également jouer un rôle dans la survenue d'une hyperfibrinolyse (198). Les inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI-1 et α 2-antiplasmine) sont physiologiquement présents en grande quantité dans le plasma. L'hémodilution peut être responsable d'une diminution de ces inhibiteurs, déséquilibrant la balance fibrinolytique vers l'hyperfibrinolyse.

Pour expliquer la mauvaise sensibilité du ROTEM[®] dans la détection d'une hyperfibrinolyse, l'hypothèse suivante peut être développée :

- une hyperfibrinolyse locale associée à un saignement pathologique peut ne pas être responsable d'une élévation des taux sériques de t-PA et, donc, ne pas être détectée par les méthodes thromboélastographiques. Cette hypothèse est cependant caduque puisque, dans ces conditions, le TLE devrait, lui non plus, ne pas être modifié. Nous n'avons pas actuellement d'éléments physiopathologiques pour expliquer ce manque de sensibilité du ROTEM[®].

Pour répondre à ce biais statistique, certains auteurs ont recherché si les méthodes thromboélastographiques pouvaient prédire la survenue d'une hyperfibrinolyse. D'après Steib et al., une amplitude maximale du TEG[®] ≤ 35 mm, en pré-opératoire, avait une VPP de 100% pour prédire la survenue d'une hyperfibrinolyse (118). D'autres éléments peuvent être des témoins indirects d'hyperfibrinolyse. Dans notre étude, il existait un taux plus bas de plaquettes, de fibrinogène et de PAI-1 lorsqu'une hyperfibrinolyse était détectée par le TLE ou par le ROTEM[®]. Nous n'avons pas déterminé de seuils permettant, *a priori*, de prédire la survenue d'une hyperfibrinolyse. L'absence de cirrhose semble être un facteur protecteur, alors que des taux bas de D-dimères et une activité de la protéine C abaissée semblent être des facteurs de risque de survenue d'hyperfibrinolyse, mais ces éléments sont peu pertinents en pratique courante (199).

En réponse à ces difficultés de prédiction et de détection de l'hyperfibrinolyse, certaines équipes emploient, en TH, des anti-fibrinolytiques de manière prophylactique bien que cette pratique ne soit pas actuellement recommandée (194). Porte et al. ont retrouvé une diminution de la consommation en CGR de 37% lorsque des anti-fibrinolytiques étaient utilisés en prophylaxie à forte dose (200). Dans notre étude, nous avons fait le choix de guider l'utilisation de l'acide tranexamique en nous basant exclusivement sur un aspect évocateur du ROTEM[®]. Cette attitude nous a probablement fait sous-utiliser les anti-fibrinolytiques.

vi. Proposition d'un nouveau protocole transfusionnel

Cette étude nous a permis d'obtenir des résultats encourageants malgré le manque de puissance statistique. Quelques modifications peuvent être apportées à notre protocole pour affiner la gestion de la coagulopathie et de la transfusion lors de la TH.

- Nous proposons de modifier le seuil transfusionnel de l'A10 du FIBTEM à 6 mm
- Nous proposons d'utiliser l'A5 plutôt que l'A10 de l'EXTEM pour discriminer plus rapidement un déficit en plaquettes d'une hypofibrinogénémie
- Nous proposons l'utilisation de l'acide tranexamique en cas :
 - D'aspect évocateur sur le ROTEM[®]

- De saignements anormaux ou de suffusions hémorragiques (« oozing » des anglo-saxons) ne pouvant être expliqués par un déficit en éléments figurés du sang et/ou en facteurs de la coagulation ou par une cause chirurgicale

vii. Limites de cette étude

Notre population était hétérogène. Nous avons dans notre étude 77% de patients cirrhotiques pendant la période « avant » et 83% pendant la période « après » sans qu'une différence statistiquement significative entre les deux périodes n'ait été retrouvée. Dans les études s'intéressant aux méthodes thromboélastographiques en TH, les patients inclus sont en grande majorité des patients cirrhotiques, bien que le détail des indications de TH ne soit pas toujours exhaustif (28, 29, 119, 191). Dans leur étude, Song et al. ont rapporté 89% de patients cirrhotiques alors que Blasi et al. ont inclus des patients dont les indications de TH étaient comparables aux nôtres (29, 191).

Il s'agit d'une étude de type avant-après, non randomisée, ce qui est une limite méthodologique. Néanmoins les groupes étaient comparables en termes de receveurs, donneurs et caractéristiques chirurgicales.

IX. CONCLUSION

En TH, les anesthésistes sont confrontés à une gestion hémostatique complexe. Le ROTEM[®] est une réponse adaptée mais incomplète à cette problématique. Il offre une aide précieuse dans le diagnostic des désordres hémostatiques per-opératoires mais aussi dans la démarche thérapeutique du clinicien. Notre étude n'a pas mis en évidence d'augmentation de transfusion du fibrinogène après intégration du ROTEM[®] dans un protocole transfusionnel, bien qu'une tendance statistique ait été observée. Nous n'avons pas non plus trouvé de différence en terme d'épargne transfusionnelle. Enfin, l'hyperfibrinolyse reste difficile à détecter en per-opératoire de TH et le ROTEM[®] a une mauvaise spécificité dans son diagnostic. La recherche d'éléments prédictifs de la survenue d'une hyperfibrinolyse permettrait d'optimiser le traitement anti-fibrinolytique dont les modalités de prescription en TH ne sont pas consensuelles. Nos résultats sont cependant encourageants puisqu'ils nous montrent qu'une équipe entraînée et sensibilisée peut améliorer ses pratiques sans aide diagnostique du ROTEM[®]. Néanmoins, nous avons souffert d'un manque de puissance et une étude de plus grande envergure permettrait probablement de répondre à la question de l'intérêt de l'intégration du ROTEM[®] dans un protocole transfusionnel en TH.

X. INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

INDEX DES FIGURES

- Figure 1 : Mécanismes responsables de la thrombopénie chez le patient cirrhotique. D'après Violi et al.....13*
- Figure 2 : Equilibre hémostatique chez le patient sain et hémostase rééquilibrée mais fragile chez le patient présentant une hépatopathie chronique. D'après Lisman et al.....17*
- Figure 3 : Appareils de mesure permettant l'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot. D'après Ganter et al.....26*
- Figure 4 : Principes du mécanisme des méthodes d'analyse des propriétés viscoélastiques du caillot. D'après Ganter et al.....27*
- Figure 5 : TEMogramme typique représentant la formation du caillot au cours du temps avec les paramètres évalués par le ROTEM[®]. D'après Tem International GmbH.....27*
- Figure 6 : Dernière génération de ROTEM, le ROTEM[®] delta 2000 et ses différents constituants. D'après Tem International GmbH.....29*
- Figure 7 : Représentation graphique de quatre TEMogrammes normaux : l'INTEM, l'EXTEM, le FIBTEM et l'APTEM. D'après Tem International GmbH.....31*
- Figure 8 : TEMogrammes représentant une hyperfibrinolyse pathologique. Correction du taux de lyse du caillot de l'EXTEM par ajout d'aprotinine (APTEM). D'après Tem International GmbH.....32*
- Figure 9 : TEMogramme montrant une diminution de l'amplitude à 10 minutes des tests EXTEM, INTEM, FIBTEM et APTEM chez un patient présentant un déficit en fibrinogène. D'après Tem International GmbH.....32*
- Figure 10 : Evolution de la médiane du taux de plaquettes au cours des 15 premiers jours post-opératoires d'une transplantation hépatique chez 449 patients. D'après Pereboom et al.....40*
- Figure 11 : Algorithme transfusionnel appliqué aux 30 patients de la « période après ».....55*

<i>Figure 12 : Evolution des paramètres biologiques du groupe « après » pendant et après la TH.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 13 : Évolution de la fonction hépatique représentée par le facteur V entre les deux périodes d'étude.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 14 : Corrélation de l'A10 des tests EXTEM et FIBTEM aux taux de fibrinogène et de plaquettes.....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 15 : Courbes ROC représentant les seuils de l'A10 des tests EXTEM et FIBETM comme outil prédictif de taux de fibrinogène et de plaquettes bas.....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 16 : Evolution du TLE et du taux de PAI-1, au cours de la TH.....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 17 : Mortalité à J7 et à J28 des deux groupes de patients étudiés.....</i>	<i>66</i>

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Nouvel équilibre hémostatique au cours de l'insuffisance hépatocellulaire chronique. D'après Mannucci et al.....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 2 : Principaux indices mesurés par le ROTEM®. D'après Luddington et al.....</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 3 : Principaux réactifs du ROTEM®, leurs constituants, principales valeurs normales et voies de la coagulation explorées. D'après Lang et al.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 4 : Coefficient de variation du ROTEM®. D'après Ganter et al.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 5 : Mesures recueillies et analysées à partir des tests EXTEM et FIBTEM réalisés à chacun des 5 temps de prélèvement de la TH chez les 30 patients de la « période après »...</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des deux groupes de patients receveurs.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 7 : Durées chirurgicales et temps d'ischémie pour les deux groupes de patients.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 8 : Indications opératoires et bilans biologiques pré-opératoires des 2 groupes.....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 9 : Caractéristiques démographiques, bilan hépatique et cause de décès des patients donneurs.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 10 : Détail du saignement, de la transfusion autologue et homologue reçues par les patients des deux groupes au cours de la chirurgie et dans les 24 premières heures suivant la chirurgie ainsi que la proportion de patients transfusés.....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 11 : Evolution des paramètres biologiques prélevés à T3, en post-opératoire immédiat et à J1.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 12: Capacité du ROTEM® à prédire une hyperfibrinolyse définie par le TLE.....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 13 : Valeurs du PAI-1 et des taux de plaquettes et de fibrinogène en fonction de la présence ou non d'une fibrinolyse pathologique analysée soit par le ROTEM®, soit par le TLE.....</i>	<i>66</i>

XI. REFERENCES

1. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7725-36.
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878-85.
3. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365(2):147-56.
4. Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus.* 2013;11(1):32-6.
5. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44(4):1039-46.
6. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Anesthesiol Clin North America.* 2005;23(2):241-52.
7. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg.* 2007;24(4):250-8.
8. 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(4):1256-9.
9. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):394-401.
10. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thromboelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948;26(37-38):577-83.
11. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(2):81-90.
12. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1366-75.
13. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion.* 2012;52(1):14-22.
14. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):289-95.
15. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:45.
16. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):1117-24.
17. Schochl H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia.* 2010;65(2):199-203.
18. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14(2).
19. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD007871.

20. Lier H, Bottiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):572-82.
21. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev.* 2012;26(1):1-13.
22. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM(R)) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth.* 2012;108(1):36-41.
23. Maegele M, Brockamp T, Nienaber U, Probst C, Schoechl H, Gorlinger K, et al. Predictive Models and Algorithms for the Need of Transfusion Including Massive Transfusion in Severely Injured Patients. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(2):85-97.
24. van Rheenen-Flach LE, Zweegman S, Boersma F, Lenglet JE, Twisk JW, Bolte AC. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(1):32-6.
25. Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jakob H, Gorlinger K. Thromboelastometry Based Early Goal-Directed Coagulation Management Reduces Blood Transfusion Requirements, Adverse Events, and Costs in Acute Type A Aortic Dissection: A Pilot Study. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(2):121-8.
26. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia.* 2010;65(1):44-9.
27. S. Rouillet, J. Pillot, G. Freyburger, M. Biais, A. Quinart, A. Rault, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia.* 2010;104(4):422-8.
28. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kolacz M, Jureczko L, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant.* 2010;15(3):19-24.
29. Blasi A, Beltran J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion.* 2012;52(9):1989-98.
30. Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, Van Vliet HH. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology.* 1986;6(1):79-86.
31. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):3012-7.
32. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):96-101.
33. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1524-8.
34. Tournays A. *Physiologie de l'hémostase.* Masson ed. Paris 2009. 185-91.
35. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther.* 2001;89(3):273-93.
36. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, Leo R, Alessandrini M, Mannucci PM, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology.* 1996;23(6):1377-83.
37. Dallens B. *Physiologie de l'hémostase, des cellules sanguines et hématopoïèse.* In: Arnette, editor. *Traité d'anesthésie générale à mises à jour périodiques* 2004. p. 207-36.
38. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(5):473-80.
39. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1017-29.

40. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1992;15(3):330-5.
41. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii H, Ikeda Y, et al. A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(6):1267-76.
42. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol.* 2011;55(6):1415-27.
43. Desai K, Mistry P, Bagget C, Burroughs AK, Bellamy MF, Owen JS. Inhibition of platelet aggregation by abnormal high density lipoprotein particles in plasma from patients with hepatic cirrhosis. *Lancet.* 1989;1(8640):693-5.
44. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006;19(4):317-22.
45. Turitto VT, Baumgartner HR. Platelet interaction with subendothelium in a perfusion system: physical role of red blood cells. *Microvasc Res.* 1975;9(3):335-44.
46. Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl.* 2008;14(7):923-31.
47. Ordinas A, Escolar G, Cirera I, Vinas M, Cobo F, Bosch J, et al. Existence of a platelet-adhesion defect in patients with cirrhosis independent of hematocrit: studies under flow conditions. *Hepatology.* 1996;24(5):1137-42.
48. Lisman T, Adelmeijer J, de Groot PG, Janssen HL, Leebeek FW. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis--studies under flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):2070-2.
49. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 2006;44(2):440-5.
50. Pihusch R, Rank A, Gohring P, Pihusch M, Hiller E, Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol.* 2002;37(5):548-55.
51. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006;44(1):53-61.
52. Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease. *Med Sci (Paris).* 2011;27(12):1097-105.
53. Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, Mannucci PM. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 2007;138(4):534-40.
54. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):267-75.
55. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med.* 1981;305(5):242-8.
56. Francis JL, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol.* 1982;35(6):667-72.
57. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol.* 2010;148(4):507-21.
58. Leebeek FW, Klufft C, Knot EA, de Maat MP, Wilson JH. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1991;101(5):1382-90.
59. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, Redeker AG, Reynolds TB. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1581-6.
60. Bontempo FA, Lewis JH, Van Thiel DH, Spero JA, Ragni MV, Butler P, et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation.* 1985;39(5):532-6.

61. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*. 2001;121(1):131-9.
62. 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(4):1085-90.
63. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-8.
64. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345(9):669-81.
65. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):746-53.
66. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med*. 2012;7(2):139-44.
67. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
68. Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials N. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005;45(9):1413-25.
69. Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Marleau D, Vandembroucke F, Dagenais M, et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation*. 2009;87(11):1689-94.
70. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):366-74.
71. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2105-11.
72. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21(5):1238-47.
73. Anstee QM, Goldin RD, Wright M, Martinelli A, Cox R, Thursz MR. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implications for the development of novel therapies. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1336-43.
74. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J*. 2005;81(953):148-54.
75. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO, Caldwell SH, Mehta RL, 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(11):2498-508.
76. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):95-107.
77. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofra Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol*. 2005;42(1):82-6.
78. Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W, Acute Liver Failure Study G. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):103-7.
79. Bizzaro N. EDTA-dependent pseud thrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol*. 1995;50(2):103-9.
80. Poller L, Thomson JM, Tomenson JA. The bleeding time: current practice in the UK. *Clin Lab Haematol*. 1984;6(4):369-73.

81. Haute Autorité de Santé. Biologie des anomalies de l'hémostase. Tome I : Temps de saignement (épreuve de Duke et test d'Ivy). 2011.
82. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54(5):894-900.
83. Clauss A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta Haematol*. 1957;17(4):237-46.
84. van den Besselaar AM. The significance of the International Normalized Ratio (INR) for oral anticoagulant therapy. *J Int Fed Clin Chem*. 1991;3(4):146-53.
85. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am*. 1994;78(3):545-54.
86. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):141-8.
87. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010;52(1):249-55.
88. Glassman A, Abram M, Baxter G, Swett A. Euglobulin lysis times: an update. *Ann Clin Lab Sci*. 1993;23(5):329-32.
89. Takada A, Takada Y, Urano T, Sakakibara K, Rydzewski A. Fluctuations of euglobulin lysis time, tissue plasminogen activator, and free and total plasminogen activator inhibitor levels in plasma in daytime. *Thromb Res*. 1990;57(1):13-20.
90. Stegnar M, Cuderman TV, Bozic M. Evaluation of pre-analytical, demographic, behavioural and metabolic variables on fibrinolysis and haemostasis activation markers utilised to assess hypercoagulability. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(1):40-6.
91. Stravitz RT. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(8):513-20.
92. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3207-13.
93. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(4):301-10.
94. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003;55(1):39-44.
95. Hess JR, Dutton RB, Holcomb JB, Scalea TM. Giving plasma at a 1:1 ratio with red cells in resuscitation: who might benefit? *Transfusion*. 2008;48(8):1763-5.
96. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2).
97. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study'. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):378-87.
98. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009;67(1):125-31.
99. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):792-7.
100. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoons C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):307-14.

101. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen EF. Changes in hemostasis activity during delivery and the immediate postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1158-63.
102. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):755-61.
103. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, et al. [Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004)]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(4):268-74.
104. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A, Group M-B. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG.* 2005;112(1):89-96.
105. Pfanner G, Kilgert K. [Haemorrhagic complications in obstetrics]. *Hamostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1).
106. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266-73.
107. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG.* 2009;116(8):1097-102.
108. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116(22):2544-52.
109. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl).
110. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004;44(10):1453-62.
111. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003;96(1):51-7.
112. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1999;88(2):312-9.
113. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117(3):531-47.
114. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1052-7.
115. Jamieson GG, Corbel L, Champion JP, Launois B. Major liver resection without a blood transfusion: is it a realistic objective? *Surgery.* 1992;112(1):32-6.
116. Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Yang JY, Xu MQ, et al. Risk factors for in-hospital mortality of patients with high model for end-stage liver disease scores following living donor liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2012;11(4):471-7.
117. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Jr., et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg.* 1985;64(9):888-96.
118. Steib A, Gengenwin N, Freys G, Boudjema K, Levy S, Otteni JC. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth.* 1994;73(5):645-8.
119. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during

- orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2590-3.
120. Gorlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schochl H. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(2):104-13.
121. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma.* 2009;67(2):221-7.
122. Spiezia L, Radu C, Marchioro P, Bertini D, Rossetto V, Castelli M, et al. Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):1106-10.
123. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):694-702.
124. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2001;94(5):773-81.
125. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg.* 2009;24(4):404-10.
126. Kashuk JL, Moore EE, Le T, Lawrence J, Pezold M, Johnson JL, et al. Noncitrate whole blood is optimal for evaluation of postinjury coagulopathy with point-of-care rapid thromboelastography. *J Surg Res.* 2009;156(1):133-8.
127. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(4):548-53.
128. Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assurance and quality control of thromboelastography and rotational Thromboelastometry: the UK NEQAS for blood coagulation experience. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(7):757-63.
129. Mauch J, Spielmann N, Hartnack S, Madjdpour C, Kutter AP, Bettschart-Wolfensberger R, et al. Intrarater and interrater variability of point of care coagulation testing using the ROTEM delta. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(8):662-6.
130. Analyse de biologie délocalisée (ADBD). Exigences concernant la qualité et la compétence. NF ISO 22870 (2006). RECUEIL DES EXIGENCES SPECIFIQUES POUR L'ACCREDITATION DES LABORATOIRES DE BIOLOGIE MEDICALE SELON LA NORME NF EN ISO 15189 : version 2007.
131. Agarwal A, Sharma N, Vij V. Point-of-care coagulation monitoring during liver transplantation. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2013;3:42-8.
132. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg.* 2005;22(4):265-75.
133. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14 Suppl 1.
134. Kang Y. Coagulation and liver transplantation: current concepts. *Liver Transpl Surg.* 1997;3(4):465-7.
135. Palareti G, Legnani C, Maccaferri M, Gozzetti G, Mazziotti A, Martinelli G, et al. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: role of the recipient's disease and use of antithrombin III concentrates. S. Orsola Working Group on Liver Transplantation. *Haemostasis.* 1991;21(2):68-76.
136. Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA, Kang YG, Kiss JE, Ragni MV, et al. Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology.* 1989;9(5):710-4.

137. Loskutoff DJ, Edgington TE. Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(9):3903-7.
138. Porte RJ, Blauw E, Knot EA, de Maat MP, de Ruiter C, Minke Bakker C, et al. Role of the donor liver in the origin of platelet disorders and hyperfibrinolysis in liver transplantation. *J Hepatol*. 1994;21(4):592-600.
139. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Sitzwohl C, Acimovic S, Stark J, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1998;86(4):691-5.
140. Agarwal S, Senzolo M, Melikian C, Burroughs A, Mallett SV. The prevalence of a heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(6):855-60.
141. Richards EM, Alexander GJ, Calne RY, Baglin TP. Thrombocytopenia following liver transplantation is associated with platelet consumption and thrombin generation. *Br J Haematol*. 1997;98(2):315-21.
142. Faeh M, Hauser SP, Nydegger UE. Transient thrombopoietin peak after liver transplantation for end-stage liver disease. *Br J Haematol*. 2001;112(2):493-8.
143. Stahl RL, Duncan A, Hooks MA, Henderson JM, Millikan WJ, Warren WD. A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1990;12(3 Pt 1):553-8.
144. Bernabei AF, Levison MA, Bender JS. The effects of hypothermia and injury severity on blood loss during trauma laparotomy. *J Trauma*. 1992;33(6):835-9.
145. Bezinover D, Kadry Z, Janicki P. Contemporary anesthesia management for liver transplantation: a comparison of American and European methods. *Middle East J Anesthesiol*. 2011;21(2):251-8.
146. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest*. 2008;134(5):1092-102.
147. Martini WZ. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:2.
148. Santora RJ, Moore FA. Monitoring trauma and intensive care unit resuscitation with tissue hemoglobin oxygen saturation. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5.
149. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):130-9.
150. British Committee for Standards in Haematology BTTF. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122(1):10-23.
151. Flisberg P, Rundgren M, Engstrom M. The effects of platelet transfusions evaluated using rotational thromboelastometry. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1430-2.
152. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360-5.
153. Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(8):1163-71.
154. Lang T, Johannig K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009;108(3):751-8.
155. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):793-9.
156. Wang SC, Lin HT, Chang KY, Mandell MS, Ting CK, Chu YC, et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1254-8.
157. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2012.

158. 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(1):117-23.
159. Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet.* 1976;2(7985):542-5.
160. Arshad F, Ickx B, van Beem RT, Polak W, Grune F, Nevens F, et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013;13:22.
161. Rectificatifs d'AMM concernant les nouvelles indications du Novoseven®. 2004.
162. ANSM, HAS. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. 2012.
163. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(8):973-9.
164. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2005;11(8):895-900.
165. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, Labrecque P, Pernod G, Letoublon C, et al. FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth.* 2005;52(1):26-9.
166. 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(1):185-94.
167. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD009052.
168. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(3):331-40.
169. Walsh SR, Walsh CJ. Intravenous fluid-associated morbidity in postoperative patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(2):126-30.
170. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):438-41.
171. Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013;5(1):1-15.
172. Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, Roy JD, Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007;9(1):52-7.
173. Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F, French Study Group on Blood Transfusion in Liver T. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg.* 2003;97(3):671-9.
174. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006;81(4):536-40.
175. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D L, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD001888.
176. Lutz JT, Valentin-Gamazo C, Gorlinger K, Malago M, Peters J. Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. *Anesth Analg.* 2003;96(2):351-5.
177. Horst HM, Dlugos S, Fath JJ, Sorensen VJ, Obeid FN, Bivins BA. Coagulopathy and intraoperative blood salvage (IBS). *J Trauma.* 1992;32(5):646-52.

178. Hendriks HG, van der Meer J, Klompmaker IJ, Choudhury N, Hagens JA, Porte RJ, et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11 Suppl 1.
179. Liang TB, Li DL, Liang L, Li JJ, Bai XL, Yu W, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation*. 2008;85(6):863-9.
180. Buetens O, Shirey RS, Goble-Lee M, Houp J, Zachary A, King KE, et al. Prevalence of HLA antibodies in transfused patients with and without red cell antibodies. *Transfusion*. 2006;46(5):754-6.
181. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*. 1990;30(7):583-90.
182. Palomo Sanchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E, Garcia I, Palma F, Loinaz C, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(22):1026-33.
183. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*. 2008;106(1):32-44.
184. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion*. 2005;45(2 Suppl).
185. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Concepcion W, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg*. 1999;134(1):25-9.
186. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1083-91.
187. Rouillet S, Biais M, Millas E, Revel P, Quinart A, Sztark F. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30(4):349-52.
188. Busque S, Esquivel CO, Concepcion W, So SK. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65(1):77-82.
189. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Mezrich JD, Andrei AC, Lee M. Designated liver transplant anesthesia team reduces blood transfusion, need for mechanical ventilation, and duration of intensive care. *Liver Transpl*. 2009;15(5):460-5.
190. Noval-Padillo JA, Leon-Justel A, Mellado-Miras P, Porras-Lopez F, Villegas-Duque D, Gomez-Bravo MA, et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2973-4.
191. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):290-7.
192. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(11):1584-93.
193. Massicotte L, Capitanio U, Beaulieu D, Roy JD, Roy A, Karakiewicz PI. Independent validation of a model predicting the need for packed red blood cell transfusion at liver transplantation. *Transplantation*. 2009;88(3):386-91.
194. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382.

195. Minov AF, Dziadz'ko AM, Rummo OO. The thromboelastometric criteria of hemostasis disorders correction during liver transplantation. *Anesteziol Reanimatol.* 2012;2:35-41.
196. Gorlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013;110(2):222-30.
197. Urano T, Sakakibara K, Rydzewski A, Urano S, Takada Y, Takada A. Relationships between euglobulin clot lysis time and the plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1. *Thromb Haemost.* 1990;63(1):82-6.
198. Bolliger D, Szlam F, Levy JH, Molinaro RJ, Tanaka KA. Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):318-25.
199. Morisse E. Fibrinolyse au cours de la transplantation hépatique : Evolution et implications: Université Bordeaux 2 – Victor Segalen; 2013.
200. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet.* 2000;355(9212):1303-9.

XII. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

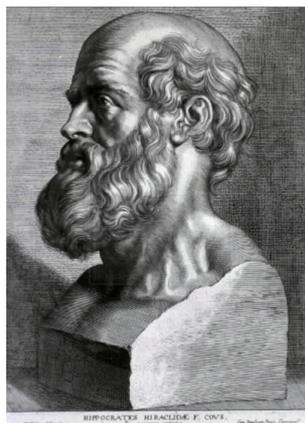
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses: que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



Evaluation de la mise en place d'une stratégie transfusionnelle basée sur la thromboélastométrie rotative modifiée (ROTEM®) au cours de la transplantation hépatique : étude ROTRANS

RESUME

Introduction : La transplantation hépatique (TH) est une chirurgie à risque hémorragique. Le saignement per-opératoire peut être majoré par la présence d'un trouble de l'hémostase complexe. Son diagnostic et sa gestion restent difficiles. Le ROTEM® est un outil pertinent dans la caractérisation de cette coagulopathie. L'objectif de notre étude était de mettre en évidence une augmentation de la quantité de fibrinogène transfusée au cours de la TH après mise en place d'un protocole transfusionnel basé sur le ROTEM®.

Matériels et méthodes : Après accord du comité d'éthique, nous avons réalisé une étude monocentrique prospective de type « avant-après ». Nous avons comparé 30 patients dont la transfusion était réalisée selon le protocole habituel du service à 30 autres dont la transfusion était basée sur les résultats du ROTEM®. La procédure chirurgicale ainsi que la gestion anesthésique étaient identiques pour tous les patients de l'étude.

Résultats : Les groupes étaient comparables. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de quantités de fibrinogène et de PSL transfusées. Il existait une corrélation entre l'A10 de l'EXTEM et le taux de plaquettes ($R^2 = 0,635$) et entre l'A10 du FIBTEM et le fibrinogène ($R^2 = 0,616$). Le ROTEM® avait une sensibilité de 11% et une spécificité de 100% pour détecter une hyperfibrinolyse.

Conclusion : Cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt du ROTEM® en termes de quantité de fibrinogène transfusée en TH. Ce résultat est probablement en rapport avec une faible puissance statistique. Néanmoins, nous avons constaté qu'une équipe entraînée peut adapter sa pratique et fournir des résultats au moins aussi encourageants que le ROTEM® dans la gestion de la transfusion en TH.

Mots-clés : transplantation hépatique, coagulopathie, thromboélastométrie rotative, transfusion