

Gestion de l'hémostase chez le cirrhotique

Stéphanie Rouillet

Service d'Anesthésie-Réanimation Pellegrin - Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

INSERM U 1034 - Biologie des Maladies Cardio-Vasculaires - Université de Bordeaux

Place Amélie Raba Léon - 33076 Bordeaux cedex - France

Auteur correspondant : Dr Stéphanie Rouillet - Email : stephanie.rouillet@chu-bordeaux.fr

Conflits d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec ce travail

Points Essentiels

- Les tests standards de la coagulation (TP, TCA) sont altérés chez le cirrhotique et une thrombopénie est souvent présente.
- Les altérations des systèmes pro- et anticoagulants, pro- et antifibrinolytiques entraînent un nouvel équilibre hémostatique chez le cirrhotique, fragile, pouvant basculer vers un versant hémorragique ou thrombotique.
- Les altérations des tests d'hémostase ne sont pas prédictives du risque hémorragique périopératoire. Les tests viscoélastiques offrent une approche plus globale de la coagulation mais la valeur prédictive des tests varie selon les études.
- La transfusion prophylactique de plasma, plaquettes, fibrinogène n'est pas recommandée avant une procédure invasive chez le cirrhotique. Pour une procédure à haut risque hémorragique (neurochirurgie), une réflexion pluridisciplinaire est nécessaire.
- Lors d'une hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes, une stratégie transfusionnelle restrictive est recommandée (cible d'hémoglobine 7-8 g/dL). La transfusion de plasma, plaquettes, fibrinogène n'est pas recommandée. L'acide tranexamique n'est pas recommandé en première intention. En cas d'évolution vers le choc hémorragique, la gestion sera identique à celle d'un choc périopératoire ou traumatique.
- L'incidence de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur est importante chez les patients avec cirrhose d'origine alcoolique. Il n'existe pas de recommandation spécifique sur la gestion hémostatique dans cette population.
- Le patient cirrhotique présente un surrisque thrombotique, de ce fait, la thromboprophylaxie postopératoire ne doit pas être négligée.

Introduction

Le patient cirrhotique est habituellement considéré comme à risque hémorragique, car les tests standards de la coagulation comme le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) sont altérés. Or, ces anomalies de la coagulation ne sont pas prédictives du risque hémorragique [1]. Les complications hémorragiques du patient cirrhotique sont plus souvent la conséquence de l'hypertension portale (rupture de varices oesophagiennes (VO)) ou d'infections du liquide d'ascite. De plus, les événements thrombotiques ne sont pas rares chez ces patients [2]. En effet, la génération de thrombine *in vitro* des patients cirrhotiques est comparable à celle d'individus sains lorsque le système de la protéine C est activé par la thrombomoduline [1]. Les protéines coagulantes et anticoagulantes, synthétisées essentiellement par le foie, diminuent simultanément lors d'une atteinte hépatique. Un nouvel équilibre s'établit, assurant une hémostase préservée mais plus fragile, pouvant basculer facilement vers un syndrome hémorragique ou thrombotique [3]. Les tests standards de coagulation n'évaluent que les facteurs procoagulants, sans tenir compte de la balance avec les systèmes inhibiteurs de la coagulation [4]. Ceci expliquerait l'absence de saignement anormal lors d'actes mineurs ou même d'interventions plus à risque hémorragique chez des patients cirrhotiques n'ayant pas reçu de traitement prophylactique par transfusion de plasma ou de plaquettes [5,6].

Nous détaillerons dans ce texte les anomalies biologiques observées lors de la cirrhose, le risque hémorragique périopératoire du cirrhotique et la gestion de l'hémorragie au cours de deux situations particulières : la rupture de VO et la chirurgie de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Anomalies biologiques observées lors de la cirrhose

Les altérations de l'hémostase induites par l'insuffisance hépatocellulaire se retrouvent à différents niveaux de la cascade de la coagulation, entraînant un nouvel équilibre entre pro- et anticoagulation.

- *Modifications de l'hémostase primaire*

La thrombopénie est généralement modérée, due à la séquestration splénique ou hépatique liée à l'hypertension portale. La synthèse des plaquettes est également réduite, par défaut de synthèse hépatique de thrombopoïétine, par carence en acide folique ou effet toxique de l'éthanol, par toxicité médicamenteuse des traitements ou atteinte médullaire directe lors des hépatites virales chroniques. Il existe également des thrombopénies auto-immunes liées à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes [7,8].

À cette thrombopénie s'ajoute une thrombopathie avec altérations fonctionnelles de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires [8]. D'une part, il existe des modifications intrinsèques plaquettaires : modification de la glycoprotéine GPIb, déficit en thromboxane A2 et déficit du pool de stockage plaquettaire des principaux médiateurs pro-agrégants (sérotonine, ADP). D'autre part, il existe des anomalies extrinsèques plaquettaires : synthèse excessive par l'endothélium vasculaire d'inhibiteurs de l'adhésion, tels le NO ou la prostacycline (favorisée par les infections du liquide d'ascite et les bactériémies), inhibition de l'agrégation par élévation relative du taux plasmatique de lipoprotéine de haute densité de type E [9]. En cas d'insuffisance rénale associée, une thrombopathie urémique se surajoute. Dans le flux vasculaire circulant, la baisse de l'hématocrite a un rôle déterminant dans l'altération de l'hémostase primaire [10]. Parallèlement à ces anomalies de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires, l'élévation quantitative du taux de vWF préserverait la capacité d'agrégation plaquettaire, y compris en condition de flux circulant et ceci malgré la réduction de la capacité fonctionnelle intrinsèque du vWF. Cette augmentation s'expliquerait par une synthèse hépatique majorée, une surface endothéliale plus importante en présence de circulation collatérale et des agressions endothéliales répétées par endotoxémie lors des infections, ainsi qu'une diminution de la clairance secondaire à une diminution de la synthèse de l'ADAMTS13 [11]. L'ADAMTS13 est une métalloprotéase, produite principalement par les cellules étoilées du foie, les cellules endothéliales et les cellules de la lignée mégacaryocytaire. Elle clive spécifiquement les gros multimères de vWF libérés par les cellules endothéliales en multimères plus petits, moins actifs [12]. Un déficit en ADAMTS13 conduit à une accumulation de multimères de vWF de poids moléculaire anormalement élevé dans le plasma, favorisant l'agrégation plaquettaire et/ou la formation de thrombus en présence de forces de cisaillement élevées, et donc des perturbations microcirculatoires intra- et extra-hépatiques [13].

Au total, l'hémostase primaire est globalement préservée chez le patient cirrhotique, mais cet équilibre est instable, pouvant plus facilement basculer que chez le sujet sain [3].

- ***Modifications de la coagulation***

Du fait de la synthèse hépatique de la plupart des facteurs de la coagulation, l'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou chronique est caractérisée par une diminution plasmatique des facteurs procoagulants II, V, VII, IX, X, XI. Le premier facteur concerné est le facteur VII, du fait de sa courte demi-vie. La carence en vitamine K (absorption diminuée en cas de cholestase) et l'altération de la γ -carboxylation participent à la diminution de la synthèse des facteurs vitamino-K dépendants. La chute est plus rapide en cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, où les facteurs IX et XI sont préservés [11]. Dans tous les cas, on observe une élévation du taux plasmatique du facteur VIII qui pourrait s'expliquer par le taux plasmatique élevé de vWF, protéine de transport du facteur VIII, et par une clairance réduite

du facteur VIII (baisse du LRP : low-density lipoprotein receptor-related protein) [14]. L'augmentation de sa synthèse extra-hépatique (rein, poumon, rate) aurait un rôle plus accessoire.

La synthèse de fibrinogène reste longtemps conservée : l'hypofibrinogénémie apparaît dans les cirrhoses évoluées ou en cas d'insuffisance hépatique aiguë. Au contraire, la concentration de fibrinogène est normale ou augmentée en cas de carcinome hépatocellulaire ou de pathologies cholestatiques [11]. Dans tous les cas, il existe une dysfibrinogénémie due à l'excès de résidus d'acide sialique retardant la polymérisation de la fibrine. La dysfibrinogénémie et le déficit en facteur XIII compromettent la stabilisation de la fibrine polymérisée.

Concernant les facteurs anticoagulants, la production hépatique des protéines C et S, de l'antithrombine, de la protéine Z et de son inhibiteur ainsi que du cofacteur II de l'héparine est diminuée.

Un état d'hypercoagulabilité peut être observé chez les patients cirrhotiques, conduisant à une thrombose porte, par ailleurs exceptionnelle en l'absence de cirrhose ou d'hypertension portale [15]. Dans les syndromes dysmétaboliques et les NASH (non-alcoholic steatohepatitis), l'état d'hypercoagulabilité participe à l'évolution vers la cirrhose via la formation de microthrombi veineux qui activent le remodelage hépatique [15].

L'étude par thrombinographie de la génération de thrombine (test de génération de thrombine, TGT) en réponse à une faible concentration de facteur tissulaire (1 pM) a montré que la quantité de prothrombine convertie en thrombine est diminuée chez le cirrhotique par rapport aux sujets sains, alors que la vitesse de conversion est accélérée. De plus, l'inactivation est plus lente que chez le sujet sain. Dès lors, le pic de génération de thrombine est plus élevé chez le cirrhotique dans ces conditions, sans modification du potentiel de thrombine endogène [16].

- ***Modifications de la fibrinolyse***

La synthèse de plasminogène est diminuée alors que le taux plasmatique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) augmente par baisse de sa clairance hépatique (essentiellement par les récepteurs de type LRP sur les hépatocytes et récepteurs de type mannose sur les cellules endothéliales et les cellules de Küpffer [17]) et augmentation de synthèse liée à l'augmentation de surface endothéliale, elle-même due à l'hypertension portale. Les inhibiteurs de la fibrinolyse ont une synthèse diminuée : α 2-antiplasmin, TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor). L' α 2-macroglobuline est augmentée chez le patient cirrhotique Child A mais a des capacités d'inhibition de la thrombine altérées [16]. En revanche, le taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) est augmenté, mais de façon moindre que le t-PA dans les hépatopathies chroniques. Dans les pathologies chroniques cholestatiques les taux de PAI-1 sont augmentés, entraînant une hypofibrinolyse, voire un état hypercoagulable [11].

Au total, l'atteinte concomitante des systèmes pro- et anticoagulants et pro- et antifibrinolytiques aboutit à un nouvel équilibre hémostatique (Figure 1) [3].

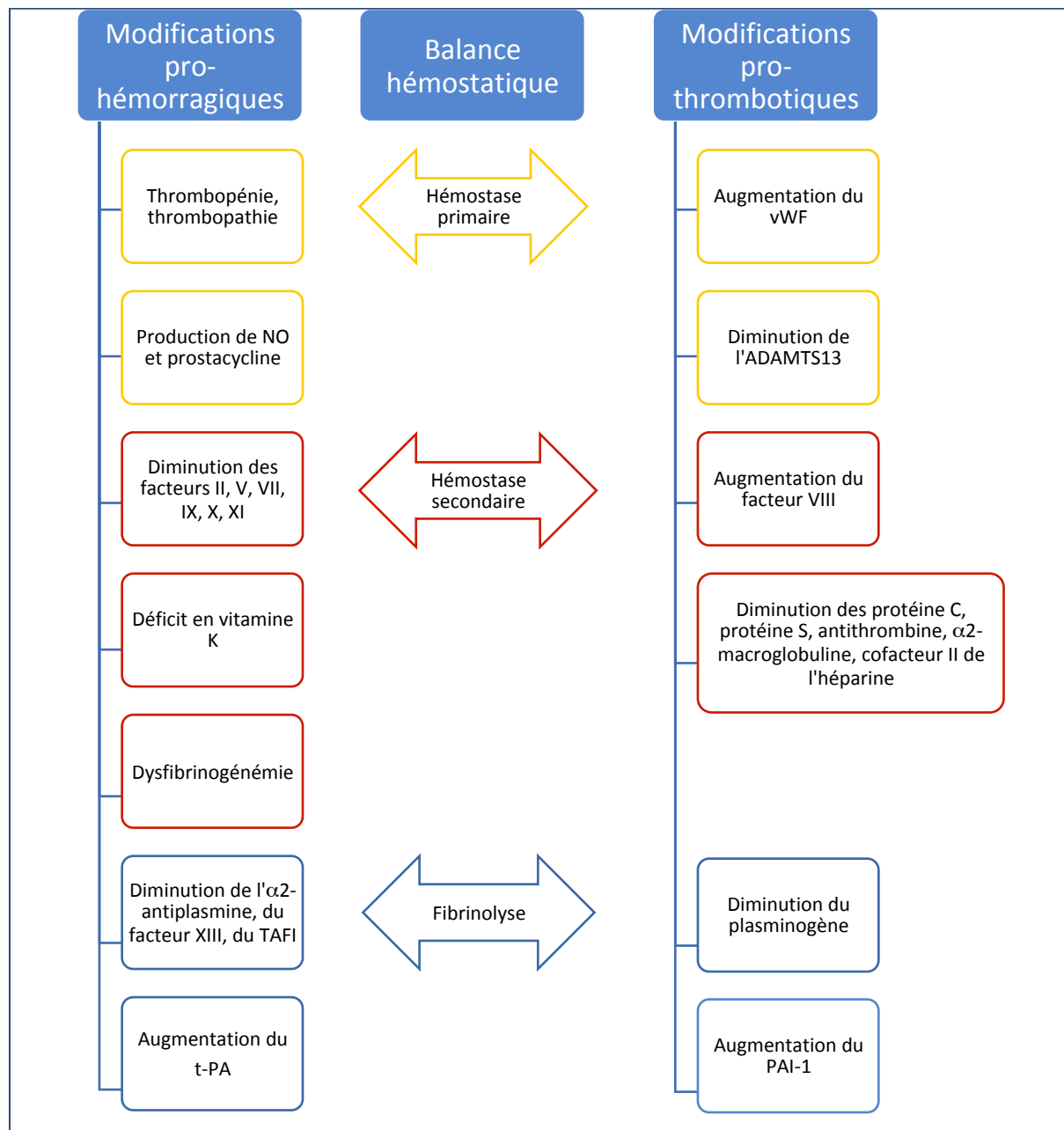


Figure 1. Modifications des systèmes pro- et anticoagulants chez le patient cirrhotique (d'après Lisman 2010) [3]

Risque hémorragique périopératoire chez le cirrhotique

Les tests biologiques usuels ne permettent pas de prédire le saignement lié à un geste invasif [18]. Les tests viscoélastiques (thromboélastographie (TEG®) ou thromboélastométrie

(ROTEM®)) ont été surtout étudiés dans le contexte de la transplantation hépatique, où leur intérêt dans la prédiction du risque hémorragique diffère selon les études [19]. Les valeurs seuils hémostatiques sont mal définies et varient d'une étude à l'autre.

Le rendement transfusionnel plaquettaire est très mauvais chez le cirrhotique [20]. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et la société européenne d'hépatologie (EASL) proposent un seuil de transfusion plaquettaire à 50 g/l, mais avec un niveau de preuve très faible [21,22]. Pour corriger le TP ou le TCA, il faudrait transfuser des quantités importantes de plasma, avec pour effets secondaires une augmentation de la volémie et de l'hypertension portale, associés aux effets secondaires habituels de la transfusion de produits sanguins labiles [23]. L'administration préventive de fibrinogène est également très débattue. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, selon le bilan d'hémostase du patient et le caractère invasif du geste.

L'agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (eltrombopag) stimule la synthèse plaquettaire et permet d'éviter la transfusion plaquettaire chez les patients cirrhotiques devant bénéficier d'une procédure invasive. Cependant, l'administration d'eltrombopag s'accompagne d'une majoration des effets indésirables thrombotiques, rendant la balance bénéfice/risque défavorable [25].

L'administration préventive de rFVIIa avant chirurgie (résection hépatique ou transplantation hépatique) a été étudiée dans 4 essais randomisés contrôlés [26–29], dont un n'incluait pas les patients cirrhotiques [27]. La méta-analyse de Chavez [30] concluait que l'administration préventive de rFVIIa n'était associée ni à une diminution de la transfusion de concentrés de globules rouges, ni à une diminution de la mortalité.

Ainsi, avant la réalisation d'un geste invasif chez le patient cirrhotique, les experts suggèrent de ne pas administrer de manière préventive du plasma, des plaquettes ou du fibrinogène pour limiter le saignement (avis d'experts) [31].

Gestion de l'hémostase chez le cirrhotique dans 2 situations

- *Hémorragie digestive par rupture de VO*

L'hypertension portale est associée aux complications les plus sévères de la cirrhose dont l'ascite, l'encéphalopathie hépatique et l'hémorragie par rupture du VO. Cette dernière est une urgence médicale, qui reste grevée d'une mortalité entre 10 et 20 % à 6 semaines [32]. La survenue d'une hémorragie par rupture de VO n'est pas corrélée à la sévérité des troubles de la coagulation [33].

En cas d'hémorragie digestive chez le patient cirrhotique, il est recommandé d'adopter une stratégie transfusionnelle restrictive pour les CGR, visant une hémoglobine entre 7 et 8 g/dL [31,32,34]. L'administration de plasma ou de rFVIIa n'est pas recommandée par l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) [35]. Le seuil de 50 g/l

a été proposé pour la transfusion de plaquettes dans ce contexte, mais le niveau de preuve, très bas, a conduit à l'absence de recommandation, même en cas d'hémorragie active [32,35].

L'acide tranexamique n'est actuellement pas recommandé en première intention dans la gestion de ces hémorragies [36]. Toutefois, des études en cours amèneront peut-être à reconsidérer la place de cet antifibrinolytique [37,38].

L'utilisation du TEG® pour guider la transfusion des produits sanguins labiles (plasma et plaquettes) a conduit à moins de transfusion, comparé à un groupe contrôle (30 patients dans chaque groupe). Le taux de resaignement à 5 jours et la mortalité à 6 semaines étaient similaires dans les 2 groupes [39].

En cas de choc hémorragique, le seuil transfusionnel de CGR est sans doute plus élevé [34]. La gestion du choc hémorragique rejoint celle du choc hémorragique traumatique ou périopératoire, avec transfusion de plasma et de plaquettes en suivant les ratios recommandés [40,41]. L'acide tranexamique a alors sa place, administré précocement [42].

- ***Saignement périopératoire au cours d'une chirurgie de fracture du fémur***

De manière générale, les complications postopératoires après chirurgie orthopédique sont plus fréquentes chez les patients cirrhotiques, avec une mortalité plus élevée [43,44]. Dans une étude cohorte menée au Danemark et en Angleterre, le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur était cinq fois plus important chez les patients avec une cirrhose d'origine alcoolique que chez les patients non cirrhotiques de même âge et sexe. Le risque était majoré chez les cirrhotiques de moins de 45 ans par rapport à ceux de plus de 75 ans. La mortalité à 30 jours après fracture du col du fémur était 2 fois supérieure chez les cirrhotiques (11%) *versus* les patients non cirrhotiques [45]. La cirrhose alcoolique impacte également la survie à plus long terme, comparée à la cirrhose d'origine non alcoolique et à l'absence de cirrhose [46].

La chirurgie de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est une urgence et doit être réalisée dans les 48 heures [47]. Le saignement peropératoire dépend du type de fracture, de la qualité de l'os sous-jacent (ostéoporose), et de la technique chirurgicale [48]. Comme vu précédemment, il n'y a pas d'indication à une transfusion prophylactique de plasma, plaquettes ou fibrinogène avant le début de la procédure chirurgicale. La cinétique du saignement pré et peropératoire, avec suivi de l'hémoglobine, guidera la stratégie hémostatique. Des protocoles de service sont à privilégier, avec un monitoring de l'hémostase intégré aux algorithmes transfusionnels.

L'administration intraveineuse d'acide tranexamique entraîne une réduction du saignement et de la transfusion dans cette chirurgie, sans surrisque thrombotique, avec néanmoins une hétérogénéité dans les études et un niveau de preuve modéré [49]. Il faut de plus noter qu'aucune étude ne s'intéressait spécifiquement aux patients cirrhotiques.

Les patients cirrhotiques sont à risque thrombotique et la thromboprophylaxie postopératoire ne doit pas être négligée chez ces patients, en tenant compte du risque hémorragique lié à l'intervention. La prophylaxie mécanique par compression pneumatique intermittente est une alternative à la prophylaxie médicamenteuse, si celle-ci est contre-indiquée [50–52].

Conclusion

Le patient cirrhotique présente des troubles des facteurs pro- et anticoagulants, aboutissant à un nouvel équilibre hémostatique. Les anomalies des tests standards d'hémostase ne sont pas prédictives du risque hémorragique périopératoire. La transfusion prophylactique n'est pas recommandée avant une procédure invasive.

En cas d'hémorragie digestive par rupture de VO, une stratégie restrictive de transfusion de CGR est recommandée. L'acide tranexamique n'est pas recommandé en première intention. En cas de choc hémorragique, la gestion est la même que lors d'un choc hémorragique peropératoire ou traumatique.

Le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est cinq fois plus important chez les patients cirrhotiques d'origine alcoolique que dans la population générale. Il n'existe pas de recommandation spécifique sur la gestion de l'hémostase du patient cirrhotique pour cette chirurgie.

Les patients cirrhotiques ont un surrisque thrombotique et la thromboprophylaxie postopératoire ne doit pas être négligée.

Références

- [1] 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;41:553–8. doi:10.1002/hep.20569.
- [2] Søgaaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96–101. doi:10.1038/ajg.2008.34.
- [3] Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878–85. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
- [4] 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;137:2105–11. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045.
- [5] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388–93.

- [6] Perdigão JPV, de Almeida PC, Rocha TDS, Mota MRL, Soares ECS, Alves APNN, et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:e177-184. doi:10.1016/j.joms.2011.10.033.
- [7] 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;44:1039-46. doi:10.1002/hep.21303.
- [8] Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl* 2008;14:923-31. doi:10.1002/lt.21510.
- [9] 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 Lond Engl* 1989;1:693-5.
- [10] Lisman T, Caldwell SH, Porte RJ. Anemia as a potential contributor to bleeding in patients with liver disease - Neglected but not forgotten. *J Hepatol* 2011;54:594-5. doi:10.1016/j.jhep.2010.09.013.
- [11] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol* 2010;148:507-21. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08021.x.
- [12] Jourdy Y, Le Quellec S, Nougier C. Caractéristiques immuno-analytiques de l'ADAMTS 13. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2013;28:152-7. doi:10.1016/j.immbio.2013.01.001.
- [13] Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Hematol* 2010;91:20-9. doi:10.1007/s12185-009-0481-4.
- [14] Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004;91:267-75. doi:10.1160/TH03-05-0310.
- [15] Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008;6:2-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02772.x.
- [16] Kremers RMW, Kleinegris M-C, Ninivaggi M, de Laat B, ten Cate H, Koek GH, et al. Decreased prothrombin conversion and reduced thrombin inactivation explain rebalanced thrombin generation in liver cirrhosis. *PLoS One* 2017;12:e0177020. doi:10.1371/journal.pone.0177020.
- [17] Narita M, Bu G, Herz J, Schwartz AL. Two receptor systems are involved in the plasma clearance of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo. *J Clin Invest* 1995;96:1164-8. doi:10.1172/JCI118105.
- [18] Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic

- patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;38:79–82. doi:10.1016/j.ejim.2016.11.007.
- [19] Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: what role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018. doi:10.1016/j.accpm.2017.12.014.
- [20] Yates SG, Gavva C, Agrawal D, Sarode R. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion (Paris)* 2016;56:791–8. doi:10.1111/trf.13495.
- [21] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717–35. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.019.
- [22] HAS, ansm. Transfusion de plaquettes. Recommandations 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf
- [23] 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;7:139–44. doi:10.1007/s11739-011-0528-4.
- [24] Chen C-C, Huang Y-C, Yeh C-N. Neurosurgical procedures in patients with liver cirrhosis: A review. *World J Hepatol* 2015;7:2352–7. doi:10.4254/wjh.v7.i21.2352.
- [25] Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716–24. doi:10.1056/NEJMoa1110709.
- [26] Lodge JPA, 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2005;11:973–9. doi:10.1002/lt.20470.
- [27] Lodge JPA, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malagó M, Jayr C, Cherqui D, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005;102:269–75.
- [28] Shao Y-F, Yang J-M, Chau G-Y, Sirivatanauksorn Y, Zhong S-X, Erhardtson E, et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006;191:245–9. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.019.
- [29] 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 Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2005;11:895–900. doi:10.1002/lt.20458.

- [30] Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutiérrez T, González-Chon O, Mendez-Sanchez N, et al. Prophylactic Activated Recombinant Factor VII in Liver Resection and Liver Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2011;6:e22581. doi:10.1371/journal.pone.0022581.
- [31] SFAR, AFEF. Insuffisance hépatique en soins critiques. Recommandations formalisées d'experts 2018. <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/09/RFE-IH-soins-critiques.pdf>
- [32] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [33] Rogalski P, Rogalska-Plonska M, Wroblewski E, Kostecka-Roslen I, Dabrowska M, Swidnicka-Siergiejko A, et al. Laboratory evidence for hypercoagulability in cirrhotic patients with history of variceal bleeding. *Thromb Res* 2019;178:41–6. doi:10.1016/j.thromres.2019.03.021.
- [34] Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019;364:l536. doi:10.1136/bmj.l536.
- [35] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–35. doi:10.1002/hep.28906.
- [36] Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006640. doi:10.1002/14651858.CD006640.pub3.
- [37] Heidet M, Amathieu R, Audureau E, Augusto O, Nicolazo de Barmon V, Rialland A, et al. Efficacy and tolerance of early administration of tranexamic acid in patients with cirrhosis presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (the EXARHOSE study). *BMJ Open* 2018;8:e021943. doi:10.1136/bmjopen-2018-021943.
- [38] Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V, Ker K, et al. HALT-IT--tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014;15:450. doi:10.1186/1745-6215-15-450.
- [39] Rout G, Shalimar null, Gunjan D, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, et al. Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2019. doi:10.1097/MCG.0000000000001214.
- [40] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European

- Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332–95. doi:10.1097/EJA.0000000000000630.
- [41] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care Lond Engl* 2019;23:98. doi:10.1186/s13054-019-2347-3.
- [42] Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron F-X, Roberts I, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet Lond Engl* 2018;391:125–32. doi:10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
- [43] Parikh ND, Chang Y-H, Tapper EB, Mathur AK. Outcomes of Patients With Cirrhosis Undergoing Orthopedic Procedures: An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Clin Gastroenterol* 2018;1. doi:10.1097/MCG.0000000000001091.
- [44] Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, Jepsen P. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty: A Danish population-based cohort study. *Acta Orthop* 2015;86:108–13. doi:10.3109/17453674.2014.961397.
- [45] Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P, et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. *J Hepatol* 2018;69:697–704. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.002.
- [46] Montomoli J, Erichsen R, Gammelager H, Pedersen AB. Liver disease and mortality among patients with hip fracture: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2018;10:991–1000. doi:10.2147/CLEP.S168237.
- [47] Aubrun F, Baillard C, Beuscart J-B, Billard V, Boddaert J, Boulanger É, et al. Recommandation sur l’anesthésie du sujet âgé: l’exemple de fracture de l’extrémité supérieure du fémur. *Anesth Réanimation* 2019;5:122–38. doi:10.1016/j.anrea.2018.12.002.
- [48] Bhandari M, Swiontkowski M. Management of Acute Hip Fracture. *N Engl J Med* 2017;377:2053–62. doi:10.1056/NEJMcp1611090.
- [49] Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019. doi:10.1007/s00402-019-03118-6.
- [50] Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77–83. doi:10.1097/EJA.0000000000000729.
- [51] Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:95–107. doi:10.1097/EJA.0000000000000725.

- [52] Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. Eur J Anaesthesiol 2018;35:112–5. doi:10.1097/EJA.0000000000000726.