

PARTIE 4 : Prise en charge spécifique

I. Ollivier-Hourmand¹ et A. De Gottardi²

¹ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Caen

² Service d'hépatologie, Bern

Relecteurs :

D. Valla³, S. Hillaire⁴, E. De Raucourt⁵,
D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷, A. Plessier³

³ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁴ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁵ Service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Prise en charge de l'anticoagulation chez les patients adultes atteints d'une maladie chronique parenchymateuse ou vasculaire du foie

Introduction

Les perturbations de l'hémostase en cas de maladie chronique du foie, particulièrement en cas de cirrhose, sont complexes. Elles associent, d'une part, une diminution des plaquettes et de la plupart des facteurs procoagulants, et, d'autre part, une diminution des inhibiteurs de la coagulation. Il existe également une augmentation des taux du facteur VIII et du facteur Von Willebrand (FVW), ainsi que des troubles complexes de la fibrinolyse. Enfin, des signes d'activation de la coagulation avec augmentation des microparticules procoagulantes ont été rapportés. L'ensemble de ces modifications entraîne une balance hémostatique très instable au cours des atteintes hépatiques avec à la fois une augmentation du risque hémorragique et du risque thrombotique voire de coagulation intravasculaire disséminée. Plusieurs études suggèrent également un rôle profibrosant des micro-thromboses hépatiques ce qui renforce l'intérêt des anticoagulants dans la prévention de la maladie chronique du foie et de ses complications [1, 2].

Les tests de coagulation de routine utilisés pour la surveillance des traitements anticoagulants sont modifiés au cours des atteintes hépatiques, rendant leur utilisation complexe chez ces patients. L'évaluation du bénéfice/risque et le suivi d'un traitement anticoagulant sont donc particulièrement délicats chez les patients ayant une atteinte hépatique, en particulier lorsqu'elle est sévère.

Héparines

Héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés en dehors des maladies hépatiques

En l'absence de maladie chronique du foie le Collège américain des médecins thoraciques recommande une anticoagulation initiale par les anticoagulants oraux directs en cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse aiguë profonde [3]. En cas de thrombose splanchnique (mésentérique, portale ou hépatique), le niveau de preuve reste insuffisant et l'anticoagulation parentérale initiale reste la règle [4]. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux et le danaparoiide sodique, dont l'usage est réservé aux cas de thrombopénies à l'héparine, sont actuellement préférés aux HNF intraveineuses et sous-cutanées. Les héparines exercent leur action en catalysant l'inhibition de la thrombine et/ou du Facteur Xa par l'antithrombine endogène. Les HNF neutralisent à la fois le facteur Xa et la thrombine alors que les

HBPM, le fondaparinux et le danaparoiide sodique neutralisent principalement le FXa [5]. L'HNF administrée en intraveineuse ou par voie sous cutanée nécessite une surveillance du temps de céphaline activée (TCA). Selon le réactif utilisé, l'objectif thérapeutique du TCA peut varier et se situer entre 1,5 à 2,5 fois la valeur du témoin ou entre 2 à 3 fois cette valeur. De plus, la technique de dosage dépend non seulement du réactif mais également de l'automate utilisé. L'intervalle thérapeutique d'allongement du TCA correspond à un taux d'héparinémie compris environ entre 0,3-0,7 U/mL. Cependant l'efficacité de ces intervalles n'a pas été confirmée par des études contrôlées. Dans certains cas, notamment les anticoagulants circulants et les déficits en facteur contact, le TCA n'est pas utilisable et seule l'héparinémie permet d'adapter le traitement. Dans les situations complexes, il peut être utile d'associer le TCA et l'héparinémie. Les HNF sont réversibles rapidement par le sulfate de protamine. Cependant, compte tenu de ces contraintes et des complications associées aux HNF (thrombopénie induite par l'héparine, oséoporose, etc.), les HBPM ont largement remplacé les HNF en pratique courante.

Les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée une fois par jour à dose fixe en prophylaxie, ou 1 à 2 fois par jour en dose adaptée au poids en situation curative. Les HBPM n'allongent pas ou peu le TCA et ne nécessitent pas de surveillance biologique dans la plupart des situations. Dans la population générale, la mesure de l'activité anti-Xa est indiquée pour évaluer un éventuel surdosage, en situation curative la valeur attendue est au pic généralement comprise entre 0,5 et 1 U/mL mais varie selon la molécule. La surveillance par l'anti-Xa est réservée aux situations à risque comme les poids extrêmes et l'insuffisance rénale. Bien que l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) soit moins élevée avec les HBPM, leur utilisation nécessite également la surveillance des plaquettes [5].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

La diminution de l'antithrombine secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire pourrait s'associer à une diminution de l'efficacité des héparines. In vitro, l'effet anticoagulant du fondaparinux est diminué [6]. Une étude a évalué le danaparoiide sodique dans une série rétrospective de faible effectif de 26 patients cirrhotiques présentant une thrombose portale, et n'a pas montré d'effets secondaires hémorragiques particuliers dans cette population [7]. La problématique est de savoir si des doses d'HBPM, fixes en préventif ou adaptées au poids en curatif, sont aussi sûres et efficaces chez des patients atteints de cirrhose, et si une surveillance biologique est possible et nécessaire. L'expérience est encore insuffisante et se limite à quelques études non randomisées [8] et à des études in vitro utilisant des plasmas de patients cirrhotiques traités par HBPM [9-11]. En résumé, les études non randomisées ont montré que les HBPM sont efficaces à dose fixe (4 000 UI/jour SC) en prévention de la thrombose veineuse portale (TVP) et ne nécessitent pas de surveillance biologique [8]. Les résultats des études *in vitro* sont contradictoires. Le dosage de l'anti-Xa n'est pas optimal pour mesurer l'activité anticoagulante des HBPM car il est corrélé au taux d'antithrombine souvent abaissé en cas de maladie chronique du foie [10, 11]. Il faut toutefois systématiquement rechercher les situations à risque pour lesquelles l'anti-Xa reste indiqués, car elles sont fréquentes en cas de maladie chronique du foie (obésité, insuffisance rénale). En cas d'inefficacité d'un traitement par HBPM bien conduit, un anti-Xa faible doit faire suspecter une baisse de l'antithrombine qui peut éventuellement être dosée pour le confirmer. Les tests globaux de la coagulation tels que le test de génération de thrombine pourraient être plus adaptés, mais ne sont pas disponibles dans les laboratoires d'hémostase de routine et ne sont pas standardisés [9]. Enfin, malgré la diminution du taux d'antithrombine, le plasma des patients cirrhotiques semble plus sensible à l'effet des HBPM [10]. Le risque de thrombose veineuse profonde est probablement au moins égal sinon augmenté au cours des maladies chroniques du foie, en ajustant sur les facteurs de risque. Des facteurs de risque additionnels comme la chirurgie hépatique, le syndrome métabolique, le carcinome hépatocellulaire (CHC), augmentent ce risque. Le traitement préventif de la thrombose dans les situations à risque reste controversé au cours des maladies chroniques du foie. Plusieurs études ont

été publiées récemment et ne montrent pas de réel bénéfice sur le risque de thrombose veineuse profonde ni de sur-risque hémorragique dans le groupe anticoagulation, mais les effectifs sont faibles. Une étude rétrospective récente a comparé 300 malades hospitalisés dont 157 (52 %) recevaient une prophylaxie et 143 (48 %) n'en recevaient pas. Les patients recevant une prophylaxie avaient une maladie hépatique moins sévère et un score de risque de thrombose (« de Padou ») plus élevé. Il n'y avait pas de bénéfice sur l'apparition d'une thrombose ni de péjoration du risque hémorragique dans le groupe anticoagulation préventive. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec un score de Padou > 3 [12] (*tableau 1*). D'autre part les HBPM réduiraient l'hypertension portale en diminuant les résistances vasculaires intrahépatiques. Elles exerceraient un effet antifibrosant, en diminuant l'activation des cellules étoilées (périsinusoidale) et l'expression de la desmine [13]. À ce jour, une seule étude randomisée a montré que des doses fixes préventives d'HBPM peuvent prévenir la survenue d'une TVP et la décompensation de la cirrhose, sans complication hémorragique majeure [14].

Tableau 1. Facteurs de risque de thrombose : score de Padou.

Caractéristiques de base	Score
1. Cancer actif ¹	3
2. Thromboembolie veineuse antérieure (à l'exclusion de la thrombose veineuse superficielle)	3
3. Mobilité réduite ²	3
4. État thrombophilique déjà connu ³	3
5. Traumatisme et/ou chirurgie récent ($\leq 1^2$ mois)	2
6. Âge avancé (≥ 70 ans)	1
7. Insuffisance cardiaque et/ou respiratoire	1
8. Infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique	1
9. Infection aiguë et/ou trouble rhumatologique	1
10. Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30)	1
11. Traitement hormonal en cours	1

¹ Patients atteints de métastases locales ou à distance et/ou chez lesquels une chimiothérapie ou une radiothérapie ont été réalisées au cours des 6 derniers mois.

² Allitement avec autorisation d'aller aux toilettes (soit en raison de limitations du patient ou sur ordre du médecin) pendant au moins 3 jours.

³ Déficit en antithrombine, protéine C ou S, mutation du gène du facteur V Leiden ou mutation du gène de la prothrombine G20210A et syndrome des antiphospholipides.

Dans le cas particulier du syndrome de Budd-Chiari (SBC), une étude rétrospective a récemment montré que la TIH, dont le mécanisme est immuno-médié, serait plus fréquente qu'en population générale (28,1 % vs. 5,2 %, $p < 0,0001$). Bien que cela n'ait pas eu d'impact sur la mortalité, la durée d'hospitalisation, ni le taux de transplantation hépatique, une vigilance extrême doit être appliquée chez ce type de patients [15].

Anti-vitamines K (AVK)

En l'absence de maladie chronique du foie

Chez les patients non atteints de maladie chronique du foie, les AVK ont longtemps été le seul traitement anticoagulant oral disponible. Les AVK sont des substances

« *coumarine like* » qui interfèrent avec la carboxylation des facteurs de coagulation vitamine K dépendant, limitant ainsi leur activité. Du fait de l'étroite fenêtre thérapeutique, les AVK nécessitent un monitoring biologique strict pour ajuster leur posologie, afin de garantir le maintien dans l'intervalle de doses efficaces [16]. Le taux de prothrombine (TP) qui explore uniquement la voie exogène de la coagulation en milieu plasmatique, mesure le temps d'apparition de la fibrine en présence de facteur tissulaire (temps de Quick, TQ). Le TP est calculé en rapportant le temps de coagulation du plasma testé sur une courbe d'étalonnage d'un plasma référence à 100 %. Le TP permet d'explorer les FII, FVII, FX, FV et le fibrinogène, il est donc particulièrement sensible à l'insuffisance hépatique puisque tous les facteurs impliqués sont synthétisés par les hépatocytes. C'est donc le test de choix pour évaluer la fonction hépatique, sa diminution étant corrélée à la gravité de la maladie. L'INR (*International Normalized Ratio*) a été développé pour standardiser le TP au cours de la surveillance des traitements par antagonistes de la vitamine K. En effet les thromboplastines (facteur tissulaire présent dans les réactifs de laboratoire) ont des sensibilités variables aux facteurs produits sous anti-vitamines K (PIVKA), ce qui induit des temps de coagulation différents pour un même plasma. Pour lisser cet effet, chaque sensibilité du réactif est testée, permettant de déterminer un index de sensibilité International (ISI). L'INR = (Temps de coagulation patient/temps de coagulation du témoin) est un calcul permettant de diminuer l'effet du réactif sur le TP, en appliquant l'ISI comme facteur de correction. La surveillance des patients sous AVK est ainsi plus homogène d'un laboratoire à l'autre [17].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

En cas de cirrhose le TQ est souvent prolongé du fait de la baisse des facteurs de la coagulation en particulier le facteur V et le fibrinogène protéines non vitamine K dépendantes. De plus les mécanismes qui modifient le TQ et augmentent l'INR diffèrent de ceux responsables des mêmes effets sous AVK en l'absence d'hépatopathie. De ce fait l'INR pourrait ne pas bien représenter l'anticoagulation chez ces patients, les doses d'AVK nécessaires pour atteindre l'intervalle cible thérapeutique étant probablement moindres. Les patients atteints de cirrhose pourraient donc être sous dosés. L'application de l'index ISI comme facteur de correction est erronée puisque l'ISIAVK n'est pas adapté. La détermination d'un ISIfoie a été proposée [18-20], mais n'a pas été mis en place en pratique et ne permettrait d'ailleurs pas de résoudre le problème car chez le patient avec atteinte hépatique et un traitement AVK, il y a à la fois une diminution des facteurs liée à l'insuffisance hépatique (ISIfoie) et une diminution liée aux AVK (ISIAVK). En l'absence de données fiables, l'objectif de l'INR reste compris entre 2 et 3. Le niveau réel d'anticoagulation et la variabilité des résultats d'un laboratoire à l'autre rendent le suivi de l'anticoagulation par l'INR délicate chez ces patients en particulier dans les formes sévères. Lorsque la coagulopathie est importante (taux de FV < 50 %, fibrinogène < 1 g/L) ou INR avant traitement > 1,5, il est très difficile d'avoir une évaluation fiable de l'effet anticoagulant. L'évaluation du taux de FII peut apporter une aide à la prise en charge des patients (objectif 20 à 30 %), cependant il n'y a aucune étude qui permette de recommander cette attitude. Par ailleurs, l'hypertension portale observée au cours des maladies chroniques du foie, expose à un risque hémorragique, notamment en cas de geste invasif (chirurgie, ponction d'ascite...), ou de thrombopénie sévère (plaquettes inférieures à 50 000/mm³) [21]. Dans une étude cas témoins, Cerini *et al.* n'ont pas mis en évidence de surmortalité liée aux AVK chez des patients cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive par rapport à des patients non anticoagulés [22]. Dans une méta-analyse récente évaluant le traitement anticoagulant dans la thrombose de la veine porte associée à la cirrhose, les anticoagulants diminuaient le risque d'extension de la thrombose (9 % chez les patients traités, contre 33 % chez les malades non traités). De plus, les anticoagulants n'exposaient pas les patients à un sur-risque hémorragique (11 % dans les 2 groupes) [23]. *A contrario* les AVK, comme les

HBPM, pourraient d'après une étude de phase II non encore publiée, prévenir la fibrose à un an chez des patients transplanté pour hépatite chronique C [24].

Les anticoagulants oraux directs (AOD)

En l'absence de maladie chronique du foie

Les AOD sont des médicaments qui ciblent directement et de façon spécifique soit la thrombine (dabigatran) soit le facteur Xa (rivaboxaban ou apixaban, edoxaban). Les AOD ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et des embolies systémiques, au cours de l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) non valvulaire, dans le traitement préventif de la TVP dans la chirurgie orthopédique, et le traitement curatif et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire thromboembolique [25]. Les patients cirrhotiques, avec coagulopathie ou Child Pugh B et C et ou augmentation des transaminases (variable selon étude) étaient systématiquement exclus des essais de phase III et, bien qu'ils puissent avoir certains avantages théoriques par rapport aux héparines et AVK [26], peu d'informations sont actuellement disponibles sur AOD et cirrhose. Les patients atteints de cirrhose Child A n'étaient pas exclus mais la proportion de ces patients dans les études n'est pas connue. Dans une étude récente en population, quel que soit l'âge, l'apixaban était moins responsable d'hémorragies gastro-intestinales que le dabigatran et le rivaboxaban [27].

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

Le métabolisme des AOD est modifié en cas d'insuffisance rénale et hépatique et de façon différente selon les molécules [28, 29]. Le principal avantage des AOD est qu'ils ne nécessitent pas d'ajustement de dose par des tests de laboratoire, ce qui permet de s'affranchir de la problématique de l'INR dans ce contexte. Cependant *in vitro*, l'effet anticoagulant du rivaboxaban est diminué alors que celui du dabigatran est possiblement augmenté [30]. Un seul d'entre eux, le dabigatran, a un antidote disponible, l'antidote pour les anti-Xa devrait être probablement disponible prochainement [31], cependant leur demi-vie courte d'environ 12 heures permet un contrôle rapide du risque hémorragique, et l'antidote est réservé aux situations d'hémorragies massives non contrôlées. Récemment, il a été rapporté que le traitement par rivaroxaban peut être associé à une défaillance hépatique sévère [32]. *A contrario*, dans deux études récentes chez des patients cirrhotiques, les AOD (rivaboxaban et apixaban) étaient aussi efficaces pour prévenir la récurrence d'un accident vasculaire cérébral que les AVK et les HBPM, sans majorer le risque hémorragique, ni celui de défaillance hépatique y compris chez des patients Child Pugh B et C. Comme en population générale, le taux d'hémorragies graves était moins fréquent sous AOD que sous anticoagulation standard [33, 34]. D'autres publications récentes plaident pour l'absence de majoration de risque de complication et l'efficacité des AOD en cas de cirrhose [35, 36]. Dans une série européenne récente, 94 patients dont 36 ayant une cirrhose et 58 une thrombose splanchnique, ont reçu des AOD avec un suivi de 15 et 26,5 mois respectivement [37]. Les indications étaient récurrence thrombotique sous traitement AVK bien conduit, inobservance et intolérance. Il n'a pas été observé de complications majeures sous AOD. Enfin, sur deux modèles murins, le rivaroxaban diminue l'hypertension portale en réduisant les résistances vasculaires, par effet antithrombotique, amélioration de la disponibilité du monoxyde d'azote, diminution du stress oxydatif, et désactivation des cellules stellaires [38]. Le niveau de preuve est cependant insuffisant pour formuler des recommandations solides concernant les AOD en cas de maladie chronique du foie avec coagulopathie ou Child B et C. En revanche, les patients atteints de cirrhose peu sévère (Child A) sans coagulopathie n'ont pas de contre-indication aux AOD dans l'AC/FA et les thromboses veineuses

profondes (phlébite, embolie pulmonaire), selon les recommandations en vigueur pour ces pathologies

Les antiagrégants plaquettaires (AAP)

En cas de cirrhose, on observe fréquemment une diminution du nombre de plaquettes circulantes. Les mécanismes menant à cette thrombopénie sont multiples. Il existe une augmentation de la clearance périphérique et une diminution de la thrombopoïèse résultant d'une diminution de la thrombopoïétine plasmatique, d'une éventuelle toxicité médullaire (alcool, déficit vitaminique), d'une séquestration splénique et de la présence d'autoanticorps à la surface des plaquettes qui pourraient majorer leur retrait de la circulation par la rate et le système réticulo-endothélial. La consommation des plaquettes par une activation intravasculaire de la coagulation, présente chez environ 30 % des patients cirrhotiques, peut participer également à la thrombopénie [39]. Il avait été rapporté des défauts des fonctions plaquettaires au cours de la cirrhose, les études plus récentes montrent au contraire une hyper-activation des plaquettes au cours de la cirrhose, cette hyper-activation pourrait être en partie liée à la présence de taux augmentés de lipopolysaccharides d'origine bactérienne. Par ailleurs, l'activation de l'endothélium observée au cours de la cirrhose s'accompagne d'une augmentation du facteur Von Willebrand (FVW) protéine permettant l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium au niveau de la brèche vasculaire. De plus, l'ADAMTS 13, protéase qui clive physiologiquement le FVW, transformant les multimères de très grandes tailles en produits de taille inférieure, moins actifs, permet de limiter le pouvoir adhésif du FVW vis-à-vis des plaquettes, est synthétisée par le foie. La diminution de l'ADAMTS 13 au cours de la cirrhose entraîne donc une augmentation du potentiel d'adhésion du FVW. Au total, l'hémostase primaire est donc généralement conservée au cours de la cirrhose [26, 40]. Ceci est vrai, tant que le nombre des plaquettes est suffisant, le seuil de criticité généralement retenu étant de 50 G/L. L'incidence des hémorragies digestives hautes et basses est plus élevée chez les patients traités par de l'aspirine au long court même à faibles doses [41]. Dans une étude, l'aspirine augmentait le risque d'hémorragie en cas de cirrhose [42]. En revanche, cela n'a pas été confirmé par une autre étude sur les AVC [43]. Les inhibiteurs de la pompe à protons exercent un effet bénéfique des hémorragies hautes mais pourraient favoriser les hémorragies basses en modifiant le microbiote intestinal si bien qu'ils ne peuvent être recommandés systématiquement [44]. Sur le plan rénal, de faibles doses d'aspirine au long court n'aggravent pas la fonction rénale ni la protéinurie en cas de diabète de type 2 [45], mais il n'y a pas d'étude spécifique chez les patients cirrhotiques. Bien que le rôle anti-fibrosant de l'aspirine ait été récemment suggéré [46], aucune étude n'a montré un effet préventif de l'aspirine sur les complications en cas de cirrhose. L'aspirine pourrait prévenir le carcinome hépatocellulaire sans augmenter le risque hémorragique [47, 48]. La littérature est pauvre en ce qui concerne l'usage des autres AAP chez le patient atteint de maladie chronique du foie. Le métabolisme du clopidogrel n'est pas significativement modifié en cas de cirrhose [49], et la cirrhose ne semble pas augmenter le risque d'hémorragies gastro-intestinales [50]. Aucune recommandation ni contre-indication ne peut être formulée concernant les AAP.

Gestion du traitement anticoagulant en cas de geste invasif

Le maintien ou l'arrêt du traitement anticoagulant en cas de geste invasif doit tenir compte :

- 1) du degré d'urgence ;
- 2) du risque hémorragique de la procédure ;
- 3) du risque thromboembolique ;
- 4) et du sur-risque hémorragique lié au terrain.

En l'absence de maladie chronique du foie

En cas d'urgence aucun retard ne doit être pris. Des antidotes ou des facteurs de la coagulation peuvent être administrés en urgence lorsqu'ils existent (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique, idarucizumab) en tenant compte du risque thromboembolique. L'intérêt du plasma frais congelé n'est pas démontré car la quantité et l'efficacité du facteur V contenu dans une poche de plasma est inconstante.

Le relai AVK-HBPM en cas de geste invasif, n'est pas systématique, et peut même être délétère en favorisant les accidents thromboemboliques dans la période de switch.

Le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) 2008/HAS recommandent pour les patients sous AVK, après évaluation du risque hémorragique de la procédure et du risque thrombotique du patient :

- 1) la poursuite du traitement anticoagulant si le geste est à faible risque hémorragique (*tableau 2*).
- 2) l'arrêt du traitement en pré-opératoire si le risque thrombotique est faible, et un relai pré-opératoire en cas de risque thrombotique élevé (*tableaux 1 et 3*).

**Tableau 2. Recommandations GEHT/HAS 2008 :
relai héparine/AVK péri-opératoire.**

Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK.

Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant)

Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique*
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire**
- certains actes d'endoscopie digestive***

Sites consultables : *www.rumatologie.asso.fr, **www.societechirbuc.com, ***www.sfed.org.

**Tableau 3. Recommandations GEHT/HAS 2008 :
relai héparine/AVK péri-opératoire.**

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectifs : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| – ACFA sans antécédent embolique | – Valves mécaniques (tout type) |
| – MTEV à risque modéré | – ACFA avec antécédent embolique |
| | – MTEV à haut risque* |
-
- | | |
|---|---|
| – Arrêt des AVK sans relais pré-opératoire par héparine | – Arrêt des AVK et relais pré-opératoire par héparine à dose curative. |
| – Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** | – Reprise des AVK dans les 24-48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** |

*i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ($n \geq 2$, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure post-opératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention post-opératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire.

D'autres sociétés savantes ont émis depuis des recommandations en fonction de l'acte telles que la Société française de chirurgie orale en juillet 2015 (Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale), la British Society of Gastroenterology et l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy en mars 2016 (Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants : (BSG) and (ESGE) guidelines publiées dans *Gut*).

Lorsque les AVK sont justifiés par une AC/FA, la décision doit prendre en compte à la fois le risque thromboembolique cérébral (élevé si score CHADS2 5-6, score CHA2DS2-VASc ≥ 7 , ou accident vasculaire cérébral dans les 3 derniers mois). En plus du risque thromboembolique et du degré potentiellement hémorragique du geste, il faut aussi tenir compte des facteurs de risque liés au patient tels qu'un antécédent d'hémorragie grave dans les trois derniers mois, une anomalie qualitative ou quantitative des plaquettes, un INR au-dessus des zones thérapeutiques, ou un antécédent hémorragique au cours d'un relai ou d'une procédure similaire [51].

D'autres cardiopathies présentent un risque emboligène plus ou moins bien démontré. (*tableau 4*).

Tableau 4. Liste des principales cardiopathies potentiellement emboligènes.

Cardiopathie à risque embolique élevé	Cardiopathie à risque embolique modéré ou mal déterminé
<ul style="list-style-type: none"> – Prothèse valvulaire mécanique – Rétrécissement mitral avec AC/FA – AC/FA avec facteur de risque associé – Thrombus dans l'atrium ou le ventricule gauche – Maladie de l'atrium – Infarctus du myocarde récent (< 4 semaines) – Akinésie segmentaire étendue du ventricule gauche – Cardiomyopathie dilatée – Endocardite infectieuse – Myxome de l'atrium 	<ul style="list-style-type: none"> – Rétrécissement mitral sans AC/FA – Rétrécissement aortique calcifié – Calcifications annulaires mitrales – Bioprothèse valvulaire – Foramen ovale perméable – Anévrisme du septum interauriculaire – Endocardite non bactérienne

Lorsque les AVK sont justifiés par une MTEV, le relai n'est pas toujours nécessaire, voire accroît le risque hémorragique lorsque le risque thromboembolique est faible ce qui permet d'arrêter les AVK transitoirement (*tableau 5*) [52].

Tableau 5. Risque de récurrence de MTEV (d'après la 9^e édition des recommandations de l'American College sur les traitements antithrombotiques et la prévention de la thrombose).

Faible	Accident thromboembolique aigu remontant à plus de 12 mois ; pas d'autre facteur de risque
Haut	Accident thromboembolique aigu dans les 3 derniers mois ; thrombophilie sévère (déficit en protéine C, protéine S, ou antithrombine 3 ; syndrome des antiphospholipides ; ou association de plusieurs facteurs thrombophiliques)
Modéré	Accident thromboembolique aigu dans l'intervalle des 3-12 derniers mois ; thrombophilie à faible risque (mutation hétérozygote du facteur V Leiden, mutation 20210 du gène de la prothrombine, augmentation du facteur 8) ; accidents thromboemboliques récidivants ; ou cancer évolutif

En ce qui concerne les AOD, un arrêt du traitement est à faire en fonction du risque hémorragique de l'intervention et du risque thrombotique selon les recommandations du groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (tableau 6).

Tableau 6. Gestion AOD péri-opératoire.

	Risqué hémorragique faible	Risque hémorragique élevé ²		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif ¹	Rivaroxaban	Dernière prise à J-3	
		Apixaban		
		Dabigatran	Cockcroft ≥ 50 mL/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft < 50 mL/mn	Dernière prise à J-5
Pas de relai ³ Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » ⁴ au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » ⁴ dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)		

¹ Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir).

² Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie...), une dernière prise à J-5 est proposée.

³ les patients à très haut risque thromboembolique (événement thromboembolique < 1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.

⁴ Héparines ou AOD selon les situations (cas de chevauchement lors des changements de molécules).

Chez les patients atteints de maladie chronique du foie

Les mêmes paramètres et règles d'arrêt ou de poursuite du traitement anticoagulant qu'en l'absence de maladie chronique du foie sont applicables. Cependant la décision doit également intégrer les risques hémorragiques liés au terrain, ces patients ayant fréquemment des anomalies de la coagulation (thrombopénie, diminution du TP et/ou du fibrinogène).

En cas de cirrhose, un taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$ a été identifié comme à haut risque hémorragique, le rapport bénéfice/risque devant être particulièrement pesé dans cette situation [21]. Dans le cas particulier du syndrome de Budd Chiari (SBC), en cas de procédure invasive (notamment transplantation, *Transjugular Intra Hepatic Shunt* (TIPS), angioplastie, y compris ponction d'ascite) le risque hémorragique est tel, que l'arrêt des HBPM est préconisé pour une durée de 24 à 48 heures. En cas de syndrome des antiphospholipides une discussion préalable impliquant les internistes ou hémostasiens doit être réalisée en raison du risque thromboembolique majeur [53]. Même si le risque hémorragique paraît moindre dans la cirrhose, les mêmes précautions

sont applicables en l'absence d'urgence. Dans ces situations à risque, les mêmes règles d'arrêt que celle des HBPM sont applicables aux AVK et par analogie aux AOD.

Pour les gestes à faible risque hémorragique, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire sévère et de thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$, les mêmes précautions qu'en l'absence de pathologie du foie peuvent s'appliquer en tenant compte du niveau de risque thromboembolique. En cas de ponctions d'ascite répétées prévisibles de manière rapprochée dans la cirrhose (ascite réfractaire), le remplacement des AVK par les HBPM peut être réalisé. La biopsie hépatique par voie transjugulaire peut être réalisée sous AVK après évaluation étroite du rapport bénéfice risque. Son indication dans le syndrome de Budd-Chiari reste toutefois exceptionnelle grâce aux progrès de l'imagerie. La ligature de varices œsophagiennes peut se compliquer d'hémorragie que ce soit au moment du geste ou à distance au moment de la chute d'escarre. Une étude rétrospective française, non encore publiée, a montré que les AVK peuvent être maintenus en cours de programme de ligature de varices œsophagiennes secondaires à une thrombose portale sans sur-risque hémorragique par rapport aux patients sans AVK, sous réserve d'un contrôle de l'INR pour dépister un surdosage [54].

Éducation thérapeutique du patient (ETP) et outils

L'ETP est conçue pour améliorer la qualité de vie et optimiser le soin médical du patient, selon la Haute Autorité de Santé (HAS). L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Les maladies vasculaires du foie s'intègrent dans cette prise en charge par le caractère chronique de la pathologie, la prise en charge multidisciplinaire qui alourdit la prise en charge, l'utilisation fréquente d'une polymédication. L'ETP doit être associée à d'autres démarches dans le parcours de soin du patient incluant coordination et conciliation médicamenteuse.

De nombreux outils peuvent également aider cette prise en charge comme le pilulier, le smartphone avec alarmes, les applications telles que Medisafe Pill Reminder Dosecast, MyMeds, CareZone.

Conclusion

Avant de décider une anticoagulation chez un patient ayant une hépatopathie chronique, il faut bien peser le rapport individuel risque/bénéfice. Les facteurs de risque hémorragiques sont la présence de varices œsophagiennes et l'association d'une thrombopénie sévère. Le type et la durée de l'anticoagulation adaptés à chaque situation clinique sont discutés dans chaque chapitre de ces guidelines. L'indication doit être réévaluée au moins annuellement ou plus fréquemment en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'effet bénéfique des anticoagulants sur la fibrose, l'hypertension portale et la prévention des complications de la cirrhose mérite d'être confirmé.

Enquêtes futures : Une surveillance de laboratoire alternative devrait être développée et validée chez les patients cirrhotiques traités par HBPM ou AVK. Les essais randomisés en cours permettront d'évaluer l'efficacité et la sécurité des anticoagulants en cas de cirrhose ou autre pathologie chronique du foie. L'essai espagnol CIRROXABAN évalue celle du rivaroxaban au long cours sur la prévention des complications de la cirrhose, et l'essai français RIPORT celle des AOD dans la prévention de la récurrence de la TVP en l'absence de facteur de thrombophilie identifié. Une étude pilote italienne évalue la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban en cas de thrombose porte aiguë non cirrhotique, et le Réseau des Maladies Vasculaires du foie travaille sur la mise en place de l'étude RIPORT 2 dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du rivaroxaban en cas de maladies vasculaires du foie équilibrée avec ou sans facteur thrombotiques dans la continuité de RIPORT. ■

Recommandations

- Éviter les héparines non fractionnées (A1).
- Discuter une prophylaxie par HBPM dans les situations thrombotiques à risque (C2).
- Débuter une héparine de bas poids moléculaire en cas de thrombose récente du système porte ou des veines hépatiques (B1).
- Réserver la surveillance du traitement par héparine de bas poids moléculaire par l'activité anti Xa aux situations suivantes : Insuffisance rénale modérée, ou d'obésité. (A1) ou lors de l'aggravation ou de l'inefficacité sur la thrombose lors d'un traitement bien conduit (C3).
- Avant tout geste invasif (tableaux 2,3,4,5) :
 - Poursuivre le traitement anticoagulant en cas de situation à haut risque thrombotique et de situation à faible risque hémorragique.
 - Arrêter le traitement anticoagulant dans les situations à risque thrombotique faible ou modéré, et les situations à risque hémorragique élevé liées au terrain, en particulier en cas de syndrome de Budd-Chiari, de thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$, et d'insuffisance hépatique sévère.
 - En cas de traitement AVK : faire un relai anticoagulant en cas de situation à haut risque thrombotique et de situation à risque hémorragique élevé (tableau 5).
- Les AVK, en l'absence de surdosage (INR < 3), peuvent être poursuivis au cours d'un programme de ligature de varices œsophagiennes (C3).
- Préférer une héparine de bas poids moléculaire permettant une fenêtre thérapeutique aux AVK en cas de ponctions d'ascite itératives pour ascite réfractaire (B2).
- Après un geste invasif : en cas de risque thrombotique faible, prendre en compte le risque hémorragique dans une fenêtre longue (plusieurs jours).
- Les AOD peuvent être envisagés dans la thrombose veineuse profonde et/ou l'embolie pulmonaire et l'AC/FA non valvulaire dans la cirrhose Child-Pugh A.
- Envisager les AOD dans la thrombose de la veine porte avec ou sans cirrhose Child Pugh A, après échec ou intolérance des AVK (C2).
- Plus de données sont nécessaires au cours de la cirrhose Child C. En plus de degrés d'insuffisance hépatique, caractériser les interactions médicamenteuses, l'insuffisance rénale, l'âge et le BMI avant prescription d'anticoagulant au cours d'une hépatopathie, en particulier avec les AOD.
- L'indication des ATC doit être réévaluée au moins tous les ans (A1).
- Proposer une consultation avec un spécialiste voir si possible un suivi dans une structure type clinique des anticoagulants, ayant un programme d'éducation thérapeutique. Adapter l'utilisation des outils disponibles (pilulier, smartphone, applications...) pour améliorer l'adhérence au traitement.

Références

1. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013 ; 59 (2) : 358-66.
2. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *J Hepatol* 2017 ; 66 (6) : 1313-1326
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016 ; 149 (2) : 315-52.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e419S-e496S
5. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e24S-e43S.

6. Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JCM, et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS One* 2014 ; 9 (2) : e88390.
7. Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol* 2015 ; 45 (6) : 656-62.
8. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1465-76.
9. Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, et al. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost JTH* 2012 ; 10 (9) : 1823-9.
10. Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011 ; 31 (7) : 1063.
11. Bechmann LP, Wichert M, Kröger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2011 ; 31 (7) : 1064.
12. Moorehead KJ, Jeffres MN, Mueller SW. A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *J Pharm Pract* 2017 ; 30 (1) : 58-63.
13. Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, García-Irigoyen O, García-Calderó H, Tripathi DM, et al. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol* 2016 ; 64 (4) : 834-42.
14. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012 ; 143 (5) : 1253-1260.
15. Zaman S, Wiebe S, Bernal W, Wendon J, Czuprynska J, Auzinger G. Increased prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with Budd-Chiari syndrome : a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 28 (8) : 967-71.
16. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (2 Suppl.) : e44S-e88S.
17. Van den Besselaar AMHP, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Réveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost JTH* 2004 ; 2 (11) : 1946-53.
18. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007 ; 46 (2) : 528-34.
19. Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure : time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996 ; 24 (6) : 1392-4.
20. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007 ; 46 (2) : 520-7.
21. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 (7) : 776-83.
22. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015 ; 62 (2) : 575-83.
23. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017 ; 153 (2) : 480-487.
24. Dhar A, Tschotzaz E, Brown R, Manousou P, Millson C, Aldersley M, et al. LP11 : Warfarin anticoagulation for liver fibrosis in patients transplanted for hepatitis C (WAFT-C) : results at one year. *J Hepatol* 2015 ; 62 : S268-9.
25. Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012 ; 271 (6) : 554-65.
26. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011 ; 365 (2) : 147-56.
27. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants : A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 ; 152 (5) : 1014-1022.e1
28. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016 ; 14 (2) : 247-56.
29. Graff J, Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Patients with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013 ; 52 (4) : 243-254.
30. Potze W, Adelmeijer J, Lisman T. Decreased in vitro anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015 ; 61 (4) : 1435-6.
31. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 511-520.
32. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 (10) : 1683-6.
33. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, Deloughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017 ; 98 (4) : 393-397.

34. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 (6) : 1721-7.
35. Yang H, Kim SR, Song MJ. Recurrent acute portal vein thrombosis in liver cirrhosis treated by rivaroxaban. *Clin Mol Hepatol* 2016 ; 22 (4) : 499-502.
36. Nagaoki Y, Aikata H, Daijo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018 ; 48 (1) : 51-58.
37. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int* 2017 ; 37 (5) : 694-699.
38. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, García-Irigoyen O, Avila M, Reverter JC, et al. The anticoagulant Rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017 ; 65 (6) : 2031-2044.
39. 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.
40. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HLA, de Maat MPM, 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.
41. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanás A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin : A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One* 2016 ; 11 (8) : e0160046.
42. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding : a case-control study. *Gut* 1999 ; 44 (2) : 270-273.
43. Chen C-Y, Lee K-T, Lee CT-C, Lai W-T, Huang Y-B. Effectiveness and safety of antiplatelet therapy in stroke recurrence prevention in patients with liver cirrhosis : a 2-year follow-up study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 ; 21 (12) : 1334-43.
44. Lué A, Lanás A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding : Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 (48) : 10477-10481.
45. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Is Long-Term Low-Dose Aspirin Therapy Associated with Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes? JPAD2 Cohort Study. *PLoS One* 2016 ; 11 (1) : e0147635.
46. Jiang ZG, Feldbrugge L, Tapper EB, Popov Y, Ghaziani T, Afdhal N, et al. Aspirin use is associated with lower indices of liver fibrosis among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ; 43 (6) : 734-43.
47. Sahasrabudhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, Trabert B, Schwartz LM, Park Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 (23) : 1808-14.
48. Oh S, Shin S, Lee SH, Kim TS, Nam SJ, Park JM, et al. Aspirin and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol Suppl* 2017 ; 66 (1) : S629-S630.
49. Slugg PH, Much DR, Smith WB, Vargas R, Nichola P, Necciari J. Cirrhosis does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2000 ; 40 (4) : 396-401.
50. Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users : a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 (9) : 1119-28.
51. Garwood CL, Korkis B, Grande D, Hanni C, Morin A, Moser LR. Anticoagulation Bridge Therapy in Patients with Atrial Fibrillation : Recent Updates Providing a Rebalance of Risk and Benefit. *Pharmacotherapy*. 2017 ; 37 (6) : 712-724.
52. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, Metz KR, Delate T. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med* 2015 ; 175 (7) : 1163-8.
53. Rautou P-E, Douarin L, Denninger M-H, Escolano S, Lebre D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011 ; 54 (1) : 56-63.
54. Christol C, Plessier A, Corbic M, Peron JM, Vinel JP, Valla D, et al. 659 Bleeding risk of endoscopic variceal ligation (evl) in patients with portal vein thrombosis (pvt) and anticoagulation : an analysis of 1235 procedures. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl. 2) : S261.

A. Payancé¹ et P.F. Ceccaldi²

¹ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

² Service de gynécologie obstétrique, APHP Hôpital Beaujon

Relecteurs :

D. Valla³, S. Hillaire⁴, E. De Raucourt⁵,
D. Dutheil⁶, C. Bureau⁷, A. Plessier³

³ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon et centre de référence des maladies vasculaires du foie

⁴ Service de gastro-entérologie hépatologie, Hôpital Foch, Paris

⁵ Service d'hématologie biologique, APHP Hôpital Beaujon

⁶ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁷ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Maladies vasculaires hépatiques et grossesse

Maladies vasculaires hépatiques et grossesse

Modifications hémodynamiques et facteurs de risque thrombotiques associés à la grossesse

Au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse, le volume cardiaque et l'index cardiaque augmentent de 30 à 50 %, la fréquence cardiaque augmente et la pression artérielle diminue. Ces modifications circulatoires rappellent celles associées à l'hypertension portale [1]. Il est donc licite de penser que lors de la grossesse, l'hypertension portale se majore. Cependant, les modifications existant dans le système porte en cas de grossesse normale ne sont pas bien caractérisées. Deux études des années 1970 suggèrent une augmentation ou une stabilité du flux artériel hépatique [1]. Par ailleurs, il existe une compression mécanique de la veine cave inférieure en particulier au 3^e trimestre. Mais, les données hémodynamiques portales manquent au cours de la grossesse chez des femmes en bonne santé comme en cas d'hypertension portale.

La grossesse est un facteur de risque de thrombose veineuse profonde : le risque étant augmenté d'un facteur 2 à 4, avec un taux de thrombose d'environ 1/1 000 grossesses et majoré par l'accouchement par césarienne. Environ les deux tiers des thromboses sont observés en antépartum, et 40-60 % des embolies pulmonaires dans les 4 à 6 semaines du post-partum. L'embolie pulmonaire est une cause de mortalité maternelle avec un risque de 2/100 000 grossesses. Au cours de la grossesse, il y a une augmentation des facteurs pro-coagulants (fibrinogène et facteur II) sans modification importante des facteurs anticoagulants.

Thrombose de la veine porte et grossesse

Le diagnostic de thrombose de la veine porte pendant la grossesse ou le post-partum est rare, évalué entre 0 à 4 % des thromboses de la veine porte. L'ensemble des données de la littérature suggère que la grossesse à elle seule n'est pas un facteur de risque évident de thrombose de la veine porte. Un autre facteur précipitant, local ou systémique, doit être systématiquement envisagé [1].

Les trois séries les plus importantes, évaluant l'évolution des grossesses et les risques fœtaux chez des femmes avec thrombose de la veine porte, incluent au total 104 patientes [2-4]. Malgré des différences entre ces séries en termes d'état thromboembolique sous-jacent et de traitement anticoagulant, ces études suggèrent que le traitement anticoagulant chez ces femmes est bien toléré. En effet, il n'a pas été observé de décès maternel, 5 patientes ont présenté une hémorragie digestive par rupture de varices (3 n'avaient pas reçu de prophylaxie adéquate de l'hypertension portale), 6 ont présenté des saignements gynécologiques ou pariétaux survenus la plupart du temps en péri-partum (1 patiente était sous traitement anticoagulant). Sur ces 104 grossesses, deux événements thromboemboliques ont été enregistrés et aucun cas d'ischémie mésentérique ou thrombose veineuse profonde. Un taux plus élevé de plaquettes ou la présence d'une mutation JAK2 V617F étaient significativement associés à la survenue de complications au cours de la grossesse (fausses couches, naissance avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), complications obstétricales sévères, complications néonatales). Cela suggère que la maladie thrombotique sous-jacente, et plus particulièrement le syndrome myéloprolifératif, est en cause dans l'évolution défavorable de la grossesse [2].

Concernant les risques fœtaux, chez ces 104 femmes et en comparaison avec la population générale, il semble que les taux de fausse-couche et de naissance vivante soient similaires avec un taux élevé de naissance vivante chez les femmes avec thrombose de la veine porte (83 %). Cependant les taux de prématurité et de mort fœtale *in utero* semblent être plus élevés chez les femmes avec thrombose de la veine porte que dans la population générale (prématurité 2 % vs. 0,5 % et mort fœtale *in utero* 14 % vs. 6-10 % respectivement). Dans une de ces études évaluant 45 grossesses chez 24 femmes avec thrombose de la veine porte, 58 % des femmes accouchaient à terme d'un enfant vivant. Dans cette étude, toutes les fausses-couches spontanées survenaient avant la vingtième semaine de grossesse [2].

Syndrome de Budd-Chiari et grossesse

Chez environ 6 % des femmes une grossesse est en cours dans les 3 mois qui précède le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari [1]. La prévalence des femmes chez qui un syndrome de Budd-Chiari est découvert pendant la grossesse ou en post-partum est de 16 % et la plupart des syndromes de Budd-Chiari surviennent chez des femmes ayant d'autres facteurs de risque thromboemboliques que la grossesse [1]. Les femmes avec un déficit en protéine S (diminué significativement en dehors de la grossesse) semblent être plus à risque de développer un syndrome de Budd-Chiari au cours de la grossesse. Les événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment après une grossesse compliquée (28 %), qu'après une grossesse non compliquée (3 %). Cela suggère qu'un facteur de risque commun pourrait être responsable à la fois de l'évolution péjorative de la grossesse et de la survenue de la thrombose. La grossesse semble donc être un facteur de risque pour le syndrome de Budd-Chiari chez des patientes présentant un état prothrombotique sous-jacent. La découverte d'un syndrome de Budd-Chiari pendant la grossesse ou le post-partum doit faire rechercher un autre facteur de risque de thrombose que la grossesse.

Les principales données concernant les risques maternels et fœtaux des grossesses chez les femmes avec un syndrome de Budd-Chiari sont issues de deux séries rétrospectives européennes incluant 40 grossesses chez 23 patientes [5, 6]. Dans ces études, toutes les patientes avaient une maladie compensée au moment de la conception, 29 patientes étaient traitées par héparine de bas poids moléculaire, 1 patiente par héparine non fractionnée. Concernant les risques maternels, aucun décès n'est survenu, 3 événements thrombotiques et 7 événements hémorragiques ont été observés. Il semble que la mutation du gène de la prothrombine soit associée à des complications au cours de la grossesse ou au voisinage de l'accouchement. Chez ces patientes, avant la 20^e semaine de grossesse, il a été observé 13 (33 %) fausses-couches. Après 20 semaines de grossesse, une mort fœtale *in utero* a été observée. Le taux de prématurité entre 32 et 36 semaines de grossesse était élevé mais aucune morbidité ou mortalité n'a été observée.

Au total, une prise en charge spécialisée et adaptée du syndrome de Budd-Chiari permet à un nombre croissant de femmes avec syndrome de Budd-Chiari d'envisager une grossesse et avoir un enfant en bonne santé sans compromettre l'évolution de leur maladie.

Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique

Les données concernant les complications des grossesses chez les patientes avec hypertension portale intrahépatique non cirrhotique sont issues d'une étude européenne qui a évalué 24 grossesses chez 16 patientes [7]. Au moment de la conception, le diagnostic était connu, la fonction hépatique était préservée et la majorité des patientes avaient une prophylaxie adaptée de l'hémorragie digestive, 4 au moyen d'un shunt porto-systémique intrahépatique. Chez ces patientes, le taux de fausses-couches était augmenté par rapport à la population générale mais proche de celui des femmes avec thrombose de la veine porte (environ 20 %). Il existait également une augmentation du taux de prématurité. Sur les 24 grossesses, 6 ont eu des complications en rapport avec l'hypertension portale : 2 majorations d'une ascite préexistante à la conception, 1 aggravation d'une hypertension

porto-pulmonaire également préexistante, 2 hémorragies digestives par rupture de varices et une thrombose porte. Contrairement aux femmes avec thrombose de la veine porte ou syndrome de Budd-Chiari, ces hémorragies sont survenues malgré une prophylaxie par traitement bêta-bloquant. Ainsi, une prophylaxie associant le traitement par bêta-bloquant et la ligature endoscopique systématique en pré-conceptionnel peut être discuté. Deux autres cas d'aggravation d'une hypertension artérielle portopulmonaire au cours de la grossesse chez ces malades ont été décrits. Ainsi, la recherche d'une dyspnée et la réalisation d'une échographie cardiaque systématique avant la conception semblent justifiés. Chez ces patientes particulièrement à risque de thrombose porte, une échographie-doppler hépatique peut être réalisée à 3 mois et 6 mois du post-partum.

Autres troubles vasculaires du foie et grossesse

En cas de maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire, l'état hyper-hémodynamique existant au cours de la grossesse est un risque de décompensation de la maladie cardiaque. Quelques cas d'insuffisance cardiaque pendant la grossesse chez des patientes avec des malformations artério-veineuses hépatiques ont été rapportés.

Prise en charge des grossesses chez des patientes avec maladies vasculaires du foie

La consultation pré-conceptionnelle et le début de grossesse

La consultation préconceptionnelle a été proposée dans le schéma de suivi des grossesses depuis la disparition de l'examen prénuptial *de facto*, puisque plus d'une grossesse sur deux a lieu hors mariage en France. L'objectif est de définir au sein du couple la présence de pathologies chroniques, génétiques ou autres, ayant un retentissement potentiel sur la grossesse à venir. Ces pathologies chroniques peuvent avoir aussi une thérapeutique compromettant le bon développement fœtal.

Toutes les patientes traitées par anti-vitamines K (AVK) doivent être informées du risque de syndrome des anticoagulants (*Warfarin Fetal Syndrom*), qui survient dans 4 à 6 % des grossesses exposées à ce traitement. Ce syndrome associe des anomalies cérébrales (2 %) de type microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie des voies optiques et de la face [8]. Si la grossesse est diagnostiquée entre 6 et 9 SA (semaines d'aménorrhée) sous traitement, il faut surveiller échographiquement la croissance fœtale squelettique. En cas d'exposition après 9 SA, il convient d'informer le couple de ce risque, de le suivre dans le cadre d'une consultation de diagnostic anténatal avec la réalisation d'échographie et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale fœtale à la recherche des anomalies. En cas de désir de grossesse, il faut informer les patientes qu'un test de grossesse dès un retard de règles doit être réalisé. En cas de test positif, le traitement par AVK doit être immédiatement arrêté et remplacé par un traitement par héparine de bas poids moléculaires et ce, toujours avant la 6^e SA. En cas de cycles irréguliers, un remplacement des AVK par une héparine de bas poids moléculaires pré-conceptionnel peut être proposé.

Les anticoagulants oraux directs sont contre-indiqués pendant toute la grossesse et en cas d'allaitement, toute patiente en âge de procréer doit être informée, en cas de désir de grossesse de la nécessité d'un switch vers les AVK ou une héparine de bas poids moléculaire (HPBM).

En France, aucune héparine de bas poids moléculaire n'a d'autorisation de mise sur le marché, cependant le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes autorise l'utilisation de toutes les héparines de bas poids moléculaires en préventif et en curatif au cours de la grossesse et ce quel que soit le terme. Chez les patientes avec syndrome de Budd-Chiari, un traitement à dose curative est indiqué pendant la grossesse. Chez les

femmes avec thrombose de la veine porte, les pratiques sont le plus souvent guidées par les recommandations qui existent pour les femmes enceinte ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde [9]. Ainsi, pour les patientes avec thrombose de la veine porte traitées au long cours par anticoagulant un traitement à dose curative ou à au moins 75 % de la dose curative tout au long de la grossesse est indiqué. Pour les patientes habituellement non traitées par anticoagulant, un traitement à dose préventive pendant toute la grossesse doit être proposé. Pour les traitements à dose curative, le Lovenox[®] est administré en deux injections par jour espacées de 12 heures aux doses curatives. La nadroparine calcique (Fraxodi[®]) ou la tinzaparine (Innohep[®]) sont administrées en une injection par jour. La surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas recommandée de façon systématique au cours de la grossesse, sauf en cas de situations particulières comme poids extrêmes, insuffisance rénale, et/ou de récurrence de thrombose... Le dosage de l'anti-Xa est à faire avec un bilan d'hémostase complet, en cas de maladie hépatique décompensée, d'insuffisance rénale, de trouble de l'hémostase, et son indication est avant tout la recherche d'une accumulation. De fait, il faut l'interpréter à l'aide d'un médecin de l'hémostase d'un centre de compétence. Il doit être réalisé après au moins 72 h de traitement, 4 h après une injection, le résultat est à interpréter en fonction de l'HBPM utilisée. À ces mesures de prévention du risque thromboembolique s'associe une contention veineuse de type 2.

Pour les patientes traitées par aspirine, il convient de discuter son maintien au cas par cas, à sa posologie la plus faible possible pendant la grossesse, soit maximum 160 mg/J. Les antécédents obstétricaux pouvant justifier cette prescription sont : plus de trois fausses couches spontanées, prééclampsie < 34 SA et/ou un retard de croissance intra-utérin < 5^e percentile dont l'origine vasculaire est probable (accord professionnel). Dans ces situations, l'aspirine doit être prise le soir ou au moins 8 heures après le réveil (grade B), avant 16 SA, à la dose de 100 à 160 mg/jour (grade A). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a rappelé récemment aux prescripteurs que l'aspirine prescrit à plus de 500 mg/J chez les patientes enceintes de six mois et plus est formellement contre-indiquée.

Les patientes ayant un traitement par avlocardyl 160 mg/j peuvent le poursuivre tout au long de la grossesse. Ce traitement traversant le placenta, un monitoring de l'enfant dès la naissance est nécessaire pour surveiller sa fréquence cardiaque et sa glycémie.

Pour les patientes traitées par l'hydroxycarbamide (hydroxyurée, Hydrea[®]) dans un contexte de thrombocytémie essentielle, il convient de l'arrêter dès le projet de grossesse évoqué et seulement si la maladie initiale est stabilisée. En effet, l'hydroxycarbamide est tératogène pour plusieurs espèces animales. Pour le conjoint, l'hydroxycarbamide est aussi source d'anomalies des paramètres spermatiques et il paraît justifier d'attendre trois mois sans traitement, soit un cycle de spermatogenèse, pour envisager une conception.

En cas d'incertitude et pour tous les autres traitements, une concertation du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, <https://lecrat.fr/>) permettra de s'assurer de l'absence de tératogénéité des traitements en cours.

Cette consultation permet chez les patientes présentant une hypertension portale de proposer de façon systématique et avant la conception, une endoscopie digestive haute pour le dépistage et le traitement des varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires. La consultation pré-conceptionnelle permet enfin de demander les premiers examens du suivi habituel propre à la grossesse : sérologies de la toxoplasmose, de la rubéole, virus de l'immunodéficience humaine (VIH) proposé, carte de groupe et Rhésus du site d'accouchement et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). À l'issue de cette dernière, l'hépatologue ou le gynécologue-obstétricien, remettent à la patiente une ordonnance d'acide folique (spécifolmine, 0,4 mg/J, 3 mois renouvelables) en prévention du risque de non-fermeture du tube neural.

Le suivi obstétrical

Les patientes doivent être suivies dans une maternité adaptée, idéalement dans une structure présentant un service d'hépatologie, une consultation d'hémostase, un accès à la transfusion et un pédiatre sur place.

Les patientes doivent être vues en consultation mensuellement par l'obstétricien. Celui-ci s'assure du bon déroulement de la grossesse, recherche des signes de prééclampsie ou de HELLP syndrome, et vérifie l'absence de survenue de complications, spécialement thromboembolique.

Les patientes doivent être vues en consultation une fois par trimestre par l'hépatologue. Si le dépistage de varices œsophagiennes n'a pu être réalisé en pré-conceptionnel, il est habituellement recommandé par la plupart des auteurs de réaliser une endoscopie digestive haute, avec ligatures élastiques de varices œsophagiennes en cas de grosses varices et/ou signes rouges au cours du second trimestre. Bien qu'il n'existe aucune preuve scientifique dans ce contexte, il semble acceptable de proposer la même prise en charge de l'hémorragie digestive par rupture de varices chez les patientes avec maladies vasculaires et enceintes que les patients avec cirrhose. L'octréotide a été étudié au cours de grossesse chez des patientes avec des maladies endocriniennes et entre dans la catégorie B de la *Food and Drug Administration* (aucun risque dans les études animales, risque inconnu chez l'homme). Chez les patientes avec maladies vasculaires hépatiques aucune recommandation ne peut être faite concernant l'indication et la faisabilité d'un shunt intrahépatique porto-systémique par voie trans-jugulaire au cours de la grossesse.

Une surveillance mensuelle de l'hémostase ainsi qu'une consultation avec un spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase une fois par trimestre paraissent justifiées. Certaines patientes présentant un hypersplénisme ont dès le début de la grossesse une thrombopénie inférieure à 150 plaquettes G/L. Dans ce cas, il faut rechercher des manifestations hémorragiques et en particulier des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragie) et des ecchymoses aux injections d'héparine de bas poids moléculaire. Cette thrombopénie peut aggraver la thrombopénie gestationnelle qui concerne 5 à 8 % des patientes, mais habituellement ne touche pas la fonction plaquettaire. La présence de métrorragies dans cette situation fera rechercher en fonction de l'avancement de la grossesse un décollement placentaire au premier trimestre, cédant le plus souvent spontanément et un placenta praevia pour les deuxième et troisième trimestres.

La consultation d'anesthésie sera à prévoir au début du troisième trimestre. Elle a pour objectif d'informer la patiente sur les possibilités de l'analgésie obstétricale locorégionale et de ses alternatives en cas de contre-indication du fait d'une injection d'héparine de bas poids moléculaire de moins de 12 heures ou d'une thrombopénie inférieure à 80 000/mL.

Travail et accouchement

Il est habituellement considéré que l'augmentation de la pression intra-abdominale pendant la phase active du travail pourrait augmenter le risque de rupture de varices œsophagiennes. Cependant il existe très peu de cas rapportés d'hémorragie digestive sur rupture de varices liés à l'accouchement. De plus, parmi des séries récentes de grossesse chez des femmes avec maladies vasculaires du foie, trois cas d'hémorragie digestive par rupture de varices ont été rapportés sur 95 grossesses, et aucune n'est survenue au moment de l'accouchement [1].

Les risques théoriques de l'accouchement par voie vaginale doivent être pondérés avec ceux associés à la césarienne : 1) la césarienne est un facteur de risque d'événement thromboembolique en post-partum comparativement à l'accouchement par voie vaginale 2) il existe un risque d'hémorragie en rapport avec la lésion directe de collatérales pariétales porto-systémiques 3) il existe un risque de décompensation ascitique post-opératoire. Ainsi, en l'absence de contre-indication obstétricale (placenta recouvrant le col de l'utérus, utérus bicatriciel ou plus), il est possible de proposer aux patientes la possibilité d'accoucher par les voies naturelles. Dans ce but, elles sont adressées une fois par semaine aux explorations fonctionnelles à partir de 36 semaines d'aménorrhée pour juger de l'état de maturation cervicale utérine selon le score de Bishop [10] (*tableau 1*), surveiller la tension artérielle, le bien-être foetal et l'absence de manifestations thrombotiques. Pour un score de Bishop supérieur ou égal à 7, les

conditions locales cervicales utérines étant alors favorables, un déclenchement artificiel du travail peut être proposé, en accord avec la patiente.

Tableau 1. Score de Bishop.

Paramètres	0	1	2	3
Dilatation du col utérin	fermé	1-2 cm	3-4 cm	≥ 5
Effacement du col utérin	0-30 %	40-50 %	60-70 %	> 80 %
Consistance du col utérin	ferme	moyenne	molle	
Position du col utérin	postérieure	centrale	antérieure	
Positionnement de la présentation fœtale par rapport aux épines sciatiques	Mobile (3 cm au-dessus)	Amorcée (2 cm au-dessus)	Fixée (< 1 cm au-dessus)	Engagé (1-2 cm au-dessous)

Actuellement la plupart des auteurs recommandent un accouchement par voie vaginale avec une analgésie adaptée et une assistance active par forceps ou ventouse pour réduire les efforts de poussée de la parturiente pendant la phase active du travail si besoin et dans tous les cas ne pas dépasser trente minutes d'efforts expulsifs. Une analgésie par péridurale est possible en l'absence des contre-indications suivantes : taux de plaquettes inférieur à 80 G/L, une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive de moins de 12 heures, une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose curative de moins de 24 h. En cas de contre-indications à une analgésie par péridurale, l'administration de narcotiques à action courte peut être proposée.

Dans le cadre d'une césarienne programmée, cette dernière sera organisée à partir de 39 SA. Pour une césarienne dans ce contexte, un taux minimum de plaquettes de 50 G/L est proposé. Les mesures récentes de réhabilitation précoce par injection prophylactique de carbétocine (Pabal[®]) à la place de l'oxytocine à la naissance de l'enfant permettent un lever précoce prévenant le risque thromboembolique.

Post-partum

Le post-partum est une situation à risque thromboembolique. En effet le risque de thrombose veineuse profonde est multiplié par 21 à terme et lors de la première semaine du post-partum et multiplié par 3,8 pendant les 4 à 6 semaines du post-partum [11]. De plus, les patientes suivies pour une thrombose veineuse porte ou un syndrome de Budd-Chiari présentent le plus souvent une pathologie thromboembolique sous-jacente. L'objectif est donc d'assurer rapidement une reprise efficace de la prévention thromboembolique, en prenant en compte le risque hémorragique. En cas de thrombose de la veine porte ou de syndrome de Budd-Chiari, dans le post-partum, l'anticoagulation doit être reprise, dès que les conditions obstétricales le permettent, pour une durée minimum d'au moins 6 semaines. En cas de thrombose de la veine porte il faut discuter la poursuite du traitement après les 6 semaines, dans un centre de compétence en réunion multidisciplinaire (hémostasiens/hépatologues/obstétricien). En cas de syndrome de Budd-Chiari les anticoagulants sont poursuivis dans la majorité des cas au long cours. La contention veineuse sera également poursuivie pendant 6 semaines. En cas d'allaitement, le fluindione (Previscan[®]) est contre-indiqué. La warfarine (Coumadine[®]) est l'anticoagulant oral indiqué en cas d'allaitement. Dans le post-partum, l'utilisation des contraceptifs oraux œstrogène-dérivés est contre-indiquée puisqu'ils sont associés à un risque augmenté de syndrome de Budd-Chiari et probablement de thrombose de la veine porte [12]. Une contraception par préservatifs semble initialement indiquée. Une contraception par dispositif intra-utérin au levonorgestrel (Mirena[®], Jaydess[®]) lors de la visite du post-partum est une option à discuter avec la patiente. ■

Recommandations

- Informer des risques de complications maternelles et fœtales de la grossesse et de la maladie vasculaire hépatique.
- Ne pas déconseiller une grossesse au cours du syndrome de Budd-Chiari, de la thrombose de la veine porte et de la maladie vasculaire porto-sinusoidale si la maladie hépatique est prise en charge et contrôlée.
- En cas de traitement anticoagulant, informer la patiente des risques inhérents à son traitement et de la conduite à tenir en cas de grossesse. Les anti-vitamines K sont contre-indiqués à partir de la 6^e semaine d'aménorrhée et les anticoagulants oraux directs pendant toute la grossesse.
- Évaluer la posologie du traitement anticoagulant par HBPM, en fonction du risque hémorragique et du risque thrombotique, si possible en concertation entre l'hépatologue, l'obstétricien et le spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase. Toujours mettre en place une contention élastique.
- Mettre en place un suivi conjoint entre l'hépatologue, l'obstétricien, le spécialiste de la maladie causale et le spécialiste des maladies thromboemboliques et de l'hémostase dès le souhait de grossesse, tout au long de la grossesse et le post-partum.
- Réévaluer et adapter à partir du deuxième trimestre de la grossesse, la prophylaxie des hémorragies digestives de l'hypertension portale, si le suivi n'a pas été fait avant la grossesse.
- Organiser l'accouchement dans une maternité ayant un pédiatre sur place, un plateau technique adapté, un accès à la transfusion et en lien avec le centre de compétence.
- Privilégier l'accouchement par voie basse, même en cas d'hypertension portale. Réserver les césariennes aux indications obstétricales.
- En cas de thrombose de la veine porte ou de syndrome de Budd-Chiari, dans le post-partum, reprendre l'anticoagulation, dès que les conditions obstétricales le permettent, pour une durée minimum d'au moins 6 semaines. En cas de thrombose de la veine porte, discuter la poursuite du traitement après les 6 semaines, dans un centre de compétence en réunion multidisciplinaire. En cas de syndrome de Budd-Chiari poursuivre, l'anticoagulation au long cours chez la majorité des patients.

Références

1. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, et al. Pregnancy and Vascular Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015 ; 5 (1) : 41-50.
2. Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE, et al. Pregnancy in women with portal vein thrombosis : results of a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1214-1219.
3. Aggarwal N, Chopra S, Raveendran A, et al. Extra hepatic portal vein obstruction and pregnancy outcome : largest reported experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 ; 37 : 575-580.
4. Mandal D, Dattaray C, Sarkar R, et al. Is pregnancy safe with extrahepatic portal vein obstruction? An analysis. *Singapore Med J* 2012 ; 53 : 676-680.
5. Rautou P-E, Angermayr B, Garcia-Pagan J-C, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome : maternal and fetal outcomes. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 47-54.
6. Khan F, Rowe I, Martin B, et al. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2017 28 ; 9 (21) : 945-952.
7. Andrade ILC 2017
8. Mehndiratta S, Suneja A, Gupta B, et al. Fetotoxicity of warfarin anticoagulation. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 282 (3) : 335-337.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium : acute management. In : *Green-Top Guideline No.37b*. London : RCOG ; 2015.
10. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964 ; 24 : 266-268.
11. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidsgaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011 ; 106 (2) : 304-9.
12. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis : results of a case-control study. *Blood* 2000 ; 96 : 2364-2368.

A. Plessier¹, E. Le Beux², C. Brault³

¹ Service d'hépatologie, APHP Hôpital Beaujon

² Filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (Filfoie)

Relecteurs :

D. Debray³, I. Ollivier-Hourmand⁴,

D. Dutheil⁵, C. Bureau⁶

³ Service d'hépatogastro-entérologie, APHP Hôpital Necker

⁴ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Caen

⁵ Association des malades des vaisseaux du foie (AMVF)

⁶ Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse

Prise en charge de l'enfant à l'adulte : démarches médico-sociales et administratives

Recours aux associations de patients

Il est important d'informer les malades de l'existence des associations de patients dès l'annonce du diagnostic. Toutefois, la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix du patient.

Ces associations sont des partenaires importants des Centres de Référence et de Compétence et jouent un rôle non négligeable dans le parcours de santé du patient. Elles contribuent à l'accompagnement des malades et de leurs familles en leur apportant des informations sur la pathologie et sa prise en charge, et en luttant contre l'isolement. Elles favorisent les échanges entre les personnes malades et/ou leur famille et apportent un soutien et une aide morale.

Dans un objectif d'amélioration de la prise en charge globale, les associations renforcent les liens entre les patients et le corps médical, et contribuent à la recherche médicale en soutenant et en participant au financement d'études.

La transition entre le service pédiatrique et le service adulte

La transition est un processus visant le passage du service pédiatrique vers un service pour adultes, en permettant aux adolescents et aux jeunes adultes d'être préparés à prendre en charge leur vie et leur santé à l'âge adulte.

Un groupe de travail de la filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (Filfoie) a émis des recommandations et propose des outils visant à optimiser la prise en charge de ces jeunes patients à trois moments-clés de ce processus de transition (*figure 1*) [1].

La préparation au transfert

À partir de 12/13 ans, la préparation au transfert doit débuter en :

- informant le patient des conditions de ce transfert,
- adaptant les consultations en vue de l'autonomisation progressive du patient à l'aide de supports visant à vérifier :
 - les connaissances du jeune patient sur sa maladie et ses traitements,
 - et la compréhension des parents.
- Impliquant le spécialiste adulte et le médecin généraliste dans la prise en charge, 1 an avant le transfert.
- Idéalement, des consultations conjointes avec le spécialiste adulte ou alternées selon les ressources et les contraintes locales sont recommandées pendant cette période.

• Le transfert

Le transfert est le point exact dans le temps où la responsabilité des soins du patient passe aux médecins du service « adultes ».

Aucun critère d'âge strict n'est établi, la flexibilité et l'adaptabilité sont essentielles. Le transfert doit se dérouler en période de stabilité clinique, psychologique et sociale, vers 16-20 ans.

En prévision de la première consultation de transfert :

- le spécialiste pédiatre doit adresser au spécialiste « adultes » et au médecin généraliste une synthèse des éléments médicaux importants.
- Il est recommandé que l'équipe pédiatrique prenne contact avec l'équipe « adultes » pour organiser le suivi.
- L'équipe « adultes » doit prévoir le rendez-vous avec le jeune et confirmer la date à ce dernier et à l'équipe pédiatrique.

• L'accueil et le suivi en service adulte

Idéalement, l'accueil du jeune et de ses parents devrait se faire dans un espace dédié ou aménagé.

Lors de la première consultation, il est recommandé de prévoir :

- un temps pour présenter l'équipe soignante,
- un temps parents/jeune et un temps uniquement avec le jeune.

Une fois la responsabilité médicale transférée au service adulte, il est important que le spécialiste pédiatre continue à recevoir des nouvelles et surtout qu'il soit informé des difficultés de suivi afin de recontacter le jeune si besoin pour éviter les ruptures.

De même, le médecin généraliste doit faire partie intégrante du parcours de santé du patient et doit être en copie des comptes-rendus.

La prise en charge des comorbidités et l'éducation thérapeutique du patient (ETP)

La prise en charge des comorbidités

Dépister et prendre en charge les comorbidités (diabète, hypertension artérielle (HTA), surpoids, tabac. . .). En particulier, proposer la prise en charge par une diététicienne, un addictologue, une psychologue, si adapté.

L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient est une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage portant sur la pathologie et ses conséquences ou encore sur les traitements et les éventuels effets indésirables. Il s'agit d'accompagner le patient dans l'acquisition de compétences contribuant à l'amélioration de sa santé et de sa qualité de vie.

Les maladies vasculaires rares du foie sont des pathologies qui peuvent faire partie, dans l'idéal, d'une prise en charge dans un programme d'éducation thérapeutique.

L'adaptation du traitement anticoagulant au cours des maladies vasculaires du foie, en particulier en cas d'insuffisance hépatique, peut être complexe et l'approche multidisciplinaire est souhaitable. Dans certaines situations, il est possible de s'adresser à une clinique des anticoagulants, qui peut gérer à distance la prise en charge.

Toutefois, ces dispositifs n'existent pas partout et il est nécessaire de se renseigner auprès de son médecin spécialiste.

L'infirmière de coordination

Si possible, le recours à une infirmière de coordination doit être réalisé. Dans la mesure où il s'agit de maladies multifactorielles, le rôle de l'infirmière de coordination est primordial et ce poste devrait être développé dans les maladies rares vasculaires du foie.

La prise en charge psychologique et sociale

La prise en charge psychologique

Le patient et sa famille doivent pouvoir bénéficier d'un accès à un suivi psychologique dès l'annonce de la maladie en complémentarité avec la relation médecin-patient. Renseignez-vous auprès des Centres de Références ou de Compétences où vous êtes suivi.

La prise en charge sociale

• Généralités

La prise en charge sociale fait partie intégrante du parcours de soin. Une évaluation des besoins spécifiques peut être réalisée avec l'aide d'une assistante sociale.

La prise en charge sociale pourra comprendre par exemple :

- Une demande d'Affection de Longue Durée réalisée par le médecin généraliste ou spécialiste selon la situation. Elle permet une dispense d'avance des frais avec une prise en charge à 100 % du tarif remboursé par la sécurité sociale [2].
- Une demande d'évaluation pour l'attribution d'une aide (allocation d'éducation de l'enfant handicapé, allocation adulte handicapé, reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, carte de mobilité inclusion) auprès de la maison départementale des personnes handicapées, selon les besoins de la personne (MDPH) [3].
- Une demande d'allocation journalière de présence parentale [4].
- Une évaluation des droits en cas de nécessité d'arrêt de maladie.

En cas d'encéphalopathie ou d'impacts importants sur la qualité de vie (fatigue invalidante, prurit, etc.), une attention particulière de la part des médecins spécialistes doit être portée sur la prise en charge sociale et notamment sur la rédaction des certificats médicaux pour le dossier MDPH. Il est important de bien indiquer les conséquences sur la vie du patient : fatigue invalidante, trouble de l'attention et de la concentration, prurit (et ses conséquences)...

• La scolarité

Scolarité à l'école

Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place. Ce document écrit précise les adaptations à apporter à la vie de l'enfant (crèche, école, collège, lycée, centre de loisirs). Le PAI est élaboré à la demande de la famille, ou, avec son accord et sa participation, par le directeur d'école ou le chef d'établissement [5].

Toutefois, certaines adaptations peuvent être mises en place sans passer par un PAI. Pour établir les adaptations, il est important de prendre en compte la maladie, les contre-indications et les conséquences liées ou non à une encéphalopathie ou une greffe (fatigue invalidante, trouble de l'attention et de la concentration, prurit, douleur, etc.). Les adaptations à prévoir sont :

- Le tiers-temps pour les examens (également en étude supérieure).
- Une dérogation pour certaines pratiques sportives, notamment pour les sports de combat et les sports à risque chez les patients sous anticoagulants.
- Un casier pour les livres (soulager l'enfant des charges lourdes).
- La prise de médicaments et les médicaments interdits.
- L'alimentation.

L'école à domicile ou à l'hôpital

Dans le cas où le patient est scolarisé à domicile ou à l'hôpital, il existe des dispositifs agréés pour éviter la rupture scolaire :

- Le service d'assistance pédagogique à domicile (SAPAD) : assure une prise en charge pédagogique au domicile ou sur le lieu d'hospitalisation de l'enfant atteint de troubles de la santé ou accidentés.
- Le centre national d'enseignement à distance (CNED) : assure l'enseignement primaire, secondaire et supérieur, à distance, généralement après une intervention du SAPAD lorsque la rupture de scolarité se prolonge.

Il existe également des dispositifs régionaux ou locaux agréés par l'éducation nationale comme l'école à l'hôpital en Ile-de-France et l'ESEM à Lyon qui accompagnent les jeunes dans la poursuite de leurs études à l'hôpital. Pour les connaître, se renseigner auprès de sa Direction des services départementaux de l'Éducation nationale (DSDEN).

• La vie professionnelle

Selon le régime dont dépend le salarié (fonction publique, secteur privé, libéral, etc.), il existe des possibilités de revenu pendant l'arrêt maladie, sous certaines conditions. Pour les fonctionnaires bénéficiant d'un congé de longue maladie, ce congé peut être fractionné ce qui permet de maintenir une activité professionnelle tout en conciliant les soins [6].

Pour la reprise de la vie professionnelle, un **temps partiel thérapeutique** peut être mis en place lorsque le salarié ne peut pas reprendre son travail à temps plein alors que la reprise d'une activité pourrait contribuer au rétablissement de la personne. Ce dispositif permet un aménagement du temps de travail en jours et en heures. C'est le médecin traitant (généraliste ou spécialiste) qui en fait la demande auprès du médecin conseil de l'assurance-maladie.

Dans toutes les situations, le **médecin du travail** doit évaluer l'aptitude ou non au poste de travail et, selon les besoins, préconiser les restrictions médicales, les aménagements de poste, etc.

Plus spécifiquement, en cas d'encéphalopathie ou d'impacts importants sur la qualité de vie (fatigue invalidante, prurit, douleur), il est recommandé aux médecins d'informer les patients de l'existence de la **reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH)**.

Elle peut être demandée auprès d'organismes tels que :

- l'Association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des handicapés (AGEFIPH) et le Fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP) qui apportent respectivement un appui aux employeurs privés et publics à remplir leurs engagements et à mettre en œuvre une politique d'inclusion professionnelle notamment en finançant la réalisation d'action favorisant l'insertion professionnelle.
- Le Service d'aide pour le maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés (SAMETH) qui aide les employeurs et les personnes ayant la RQTH à trouver une solution sur-mesure de maintien dans l'entreprise quand apparaît une inadéquation entre le handicap et le poste de travail.
- Cap emploi : qui propose un accompagnement dans la recherche d'emploi.

Lors de la rédaction du certificat médical pour la MPDH, il est important que le médecin spécialiste argumente l'intérêt de ce dispositif pour le patient : fatigabilité invalidante, trouble de la concentration et de l'attention, inversion du cycle nyctéméral, prurit (et ses conséquences)...

• Dossier MDPH :

- Les coordonnées de la MDPH de votre département : http://www.mdph.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101
- Formulaire pour toute demande à la MDPH (cerfa 15692*01)
- Notice explicative (cerfa 51299*01)
- Certificat médical pour toute demande à la MDPH (cerfa 15695*01)
- Notice explicative pour le certificat (cerfa 52154*01)

• Les assurances et prêts

L'obtention d'un prêt nécessite la souscription à une assurance emprunteur, qui peut être compliquée à obtenir pour les personnes atteintes d'une maladie chronique ou d'un handicap. La convention « S'assurer et emprunter avec un risque de santé aggravé » (AERAS) a été créée afin de faciliter l'accès à un prêt. S'il n'est pas possible d'obtenir une assurance aux conditions habituelles, l'établissement de crédit doit proposer une convention AERAS, sous certaines conditions [7] :

Pour les prêts immobiliers et professionnels :

- Avoir moins de 70 ans à la fin du remboursement du prêt.
- Faire un emprunt d'un montant maximum de 320 000 € (emprunt accordé en fonction de la solvabilité de la personne).

Pour les crédits à la consommation :

- Avoir maximum 50 ans.
- Avoir une durée de crédit inférieure ou égale à 4 ans.
- Le montant cumulé des crédits à la consommation ne doit pas dépasser au total 17 000 €.
- Signer une déclaration sur l'honneur de non cumul de prêts au-delà du plafond de 17 000 €.

Dans le cadre de l'application de cette convention, une commission de médiation traite les réclamations des particuliers : Commission de médiation AERAS - 61 rue Taitbout 75009 Paris.

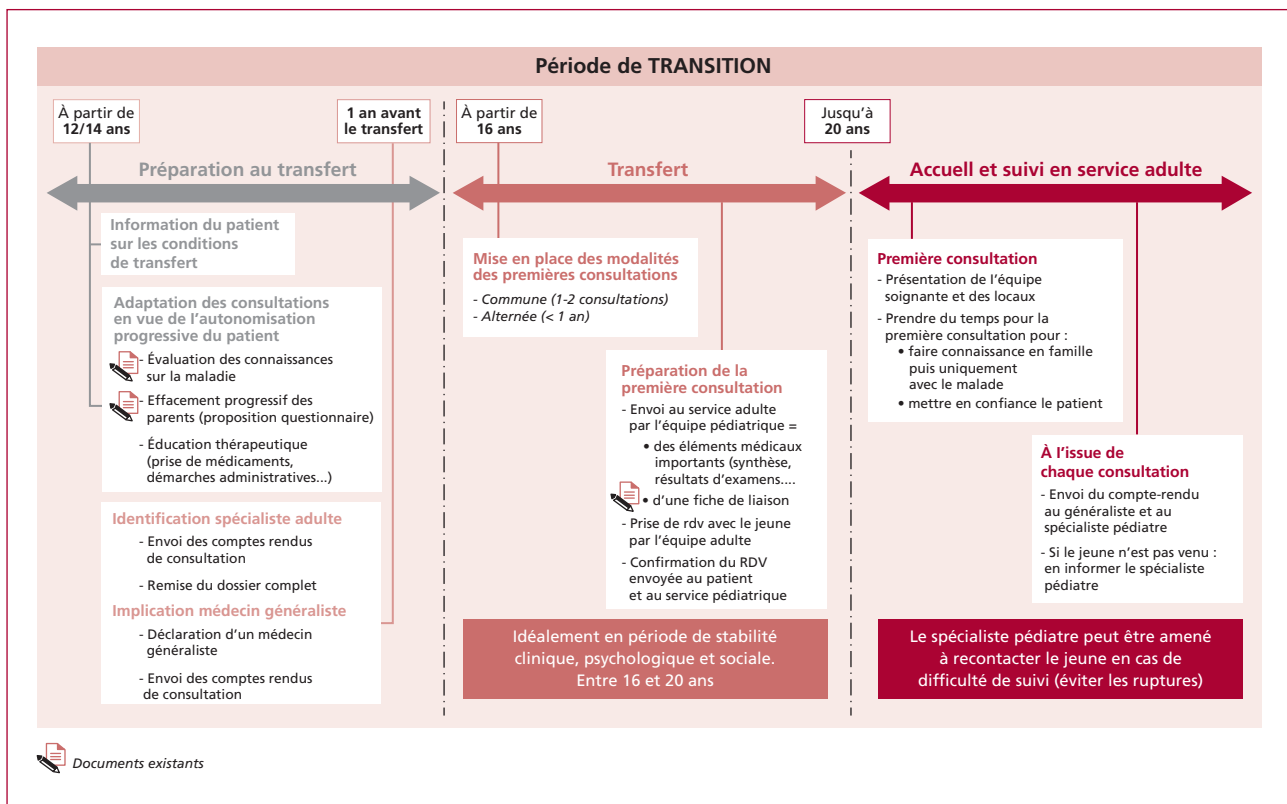


Figure 1. Recommandation du groupe de travail de la filière Filfoie sur la transition et le transfert de la responsabilité médicale (<https://www.filfoie.com/wp-content/uploads/2017/11/referentiel-Filfoie-2017.pdf>).

Références

1. Debray D, Gorla O, Habes D, Antonini T, Lacaille F, Girard M, et al. Recommandations visant à optimiser la prise en charge médicale globale des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte. Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant. Novembre 2016.
2. Prise en charge d'une affection de longue durée (ALD) par l'Assurance maladie. Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34068>
3. Formulaire de demande(s) de prestations liées au handicap. Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>
4. Allocation journalière de présence parentale (AJPP). Service-public.fr. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F15132>
5. PAI : Projet d'Accueil Individualisé. Ecole supérieure de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche (ESEN). <http://www.esen.education.fr/?id=79&a=84&cHash=e800bc08c1>
6. Congé de longue maladie. Le portail de la fonction publique. <https://www.fonction-publique.gouv.fr/conge-de-longue-maladie>
7. AERAS : les points clés. AERAS Info. <http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil/aeras-en-pratique/les-points-cles.html>