

Évaluation du risque de saignement de varices œsophagiennes chez des enfants atteints de cirrhose décompensée et en attente d'une greffe de foie

Nicolas Bonnet¹, Françoise Smets¹ MD, PhD, François Veyckemans² MD, PhD, Thibault Helleputte³ PhD, Stéphane Eeckhoudt⁴ MD, PhD, Cédric Hermans⁵ MD, PhD, Etienne Sokal¹ MD, PhD, Xavier Stephenne¹ MD, PhD

Promoteur : Pr. Xavier Stephenne



INTRODUCTION

Les enfants atteints de cirrhose décompensée et en attente d'une greffe de foie sont susceptibles de développer une hémorragie digestive haute à partir de leurs varices œsophagiennes. En raison de la morbidité associée à cette complication, être en mesure de sélectionner les patients à risque élevé de saignement pour une ligature endoscopique prophylactique semble être un enjeu de taille. La présence de varices œsophagiennes de grade 2 et 3 ainsi que la visualisation de signes rouges sur les varices sont des facteurs de risque de saignement bien établis dans la littérature. L'implication de l'hémostase reste cependant controversée à l'heure actuelle en raison de l'état rebalancé de la coagulation au cours de la cirrhose. Une investigation complète de l'hémostase semble dès lors indispensable afin d'exclure son implication dans le risque de saignement de ces varices. In fine, un modèle prospectif du risque de saignement de varices œsophagiennes capable de standardiser leur prise en charge prophylactique serait envisageable.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une étude prospective et observationnelle s'intéressant aux enfants atteints d'hypertension portale dans le cadre d'une cirrhose décompensée a été développée. Chaque patient a bénéficié d'une analyse de l'hypertension portale au moyen d'un bilan échographique et endoscopique ainsi que d'une étude complète de l'hémostase. Ce bilan de l'hémostase comprenait non seulement la réalisation de tests conventionnels de laboratoire mais intégrait aussi des analyses dynamiques de l'hémostase telles que la thromboélastométrie (analyse ROTEM®) et l'analyse de la fonction plaquettaire (Multiplate®). L'événement clinique à surveiller était la survenue d'un épisode d'hémorragie digestive haute sous la forme d'hématémèse ou de méléna. Le but de l'étude résidait en la comparaison des enfants qui ont présenté une hémorragie digestive haute par rapport à ceux qui n'ont pas saigné afin de déceler quels sont les paramètres à l'origine d'un risque accru de saignement de varices œsophagiennes. Des analyses statistiques univariées ont été réalisées à partir de tests statistiques non-paramétriques. Enfin, un modèle prédictif du risque de saignement de varices

œsophagiennes développé précédemment (basé sur la présence de varices de grade 2 et 3, la présence de signes rouges à l'endoscopie et un taux de fibrinogène < 150 mg/dl) a été appliqué sur notre cohorte prospective.

RÉSULTATS

20 enfants atteints de cirrhose décompensée et nécessitant une greffe hépatique ont été inclus. 6 patients ont présenté une hémorragie digestive haute lors de la période précédant la transplantation. Le temps d'attente avant la transplantation, les varices œsophagiennes de grade 2 et 3, la visualisation de signes rouges, le taux de facteur V (49% vs 70%), l'INR (1.8 vs. 1.5) et la numération plaquettaire (104 10e3/ μ l vs 219 10e3/ μ l) ne sont pas revenus statistiquement différents entre les deux groupes. En revanche, une différence significative a été notée pour le taux de fibrinogène (109 mg/dl vs 257 mg/dl, $p < 0.05$), l'agrégation plaquettaire dépendante de l'ADP (103 AU/min versus 368 AU/min, $p < 0.05$), l'agrégation plaquettaire dépendante de la thrombine (265 AU/min vs 558 AU/min, $p < 0.05$) et le CT (Clotting Time) de l'analyse EXTEM (64 sec vs 52 sec, $p < 0.05$). Le modèle prédictif du risque de saignement a également été testé sur notre cohorte prospective et la performance prédictive de celui-ci était de 85.18% (sensibilité : 90.5%, spécificité : 66.7%, VPP : 90.5%, VNP 66.7%).

CONCLUSION

Notre étude démontre l'implication de l'hémostase dans le risque de saignement de varices œsophagiennes. Un taux bas de fibrinogène (< 150 mg/dl) semble être un facteur de risque à l'origine d'une tendance hémorragique chez les enfants atteints de cirrhose décompensée. Son implication laisse suggérer le bénéfice potentiel d'un traitement prophylactique à base de concentrés de fibrinogène chez les sujets ayant un risque significatif et présentant un taux bas de fibrinogène. L'analyse Multiplate devrait également nous aider dans le futur afin de déterminer le risque de saignement de varices œsophagiennes chez les enfants atteints d'une cirrhose décompensée et pourrait même être intégrée au sein de notre modèle prédictif.

Esophageal variceal bleeding risk assessment in children with decompensated cirrhosis waitlisted for liver transplantation

BACKGROUND

Cirrhotic children who are waitlisted for liver transplantation are prone to bleeding from ruptured esophageal varices, with Grade 2-3 varices and red signs as known risk factors. The involvement of hemostasis remains controversial due to the rebalanced coagulation during cirrhosis.

MATERIAL AND METHODS

This was a prospective observational study involving children with portal hypertension and decompensated cirrhosis. Portal hypertension was assessed by ultrasound and endoscopy, whereas hemostasis was evaluated using dynamic parameters of thromboelastometry (ROTEM®) and platelet function analysis (Multiplate®), in addition to conventional laboratory tests. The clinical endpoint was the occurrence of upper gastrointestinal bleeding. The above-mentioned parameters were compared between children with and without bleeding using univariate statistical methods. Furthermore, an earlier developed predictive model for estimating the risk of variceal bleeding, comprising Grade 2-3 varices, red spots on upper endoscopy, and fibrinogen levels <150mg/dL, was applied to our prospective cohort.

RESULTS

In total, 20 children were included in the study, of which 18 exhibited biliary atresia, with a median age of 9 months

(range:4-129). Six of them were classified in the bleeding group since they had upper gastrointestinal bleeding during the pre-transplant period. No statistically significant difference was noted between the two groups regarding waiting time prior to transplantation, presence and severity of esophageal varices, Factor V levels (49% vs. 70%), INR (1.8 vs. 1.5), and platelet counts (104 10e3/μL vs. 219 10e3/μL). However, significant differences were observed with respect to fibrinogen levels (109mg/dL vs. 257mg/dL, $p<0.05$), platelet adenosine diphosphate (ADP)-dependent platelet aggregation (103 AU/min vs. 368AU/min, $p<0.05$), thrombin-dependent platelet aggregation (265 AU/min vs. 558 AU/min, $p<0.05$), and clotting time (64 sec vs. 52 sec, $p<0.05$) in EXTEM analysis. The predictive model of bleeding risk was tested in our prospective cohort, yielding a predictive performance (accuracy) of 85.18% (sensitivity 90.5%, specificity 66.7%, negative predictive value [NPV] 90.5%, and positive predictive value [PPV] 66.7%).

CONCLUSION

Our study demonstrated that hemostasis is involved in the risk of bleeding from esophageal varices. Low fibrinogen levels were identified as a risk factor for bleeding in children with decompensated cirrhosis, thus suggesting the potential benefit of prophylactic fibrinogen administration in high-risk cases. In the future, the Multiplate® analysis should aid practitioners determining the risk of esophageal variceal bleeding in children with decompensated cirrhosis, and it may possibly be integrated in our predictive model.

AFFILIATIONS

- ¹ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Gastroentérologie et Hépatologie Pédiatrique, Bruxelles, Belgique.
- ² Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Anesthésiologie, Bruxelles, Belgique.
- ³ DNAnalytics, Louvain-la-Neuve, Belgique.
- ⁴ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Biologie Hématologique, Bruxelles, Belgique.
- ⁵ Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Bruxelles, Belgique.