



Article Original

Les Anomalies de l'Hémostase chez les Personnes Suivies pour Hépatopathies Chroniques au CHU de Conakry

Hemostasis abnormalities in patients with chronic hepatopathy The Conakry University Teaching Hospital

Diakite Mamady^{1,2}, Kante Ansoumane Sayon^{1,2}, Diane Mohamed¹, Camara Toumin^{2,3}, Conde Abdoulaye¹, Diallo Kadiatou^{2,3}, Camara Fatou¹, Bah Alpha Oumar⁴

1= Service d'Hématologie, CHU de Conakry (Guinée);
2= Faculté des Sciences et Techniques de la Santé (FSTS) de l'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry (UGANC)
3= Service de Médecine Interne, CHU de Conakry (Guinée)
4= Service de Néphrologie, CHU de Conakry (Guinée)

Correspondance : Dr Diakite Mamady, Maître-Assistant à la Faculté des Sciences et Techniques de la Santé, Service d'hématologie Hôpital Ignace Deen
Tel: +224 622472867 ;
Email : mamadydiankana@yahoo.fr
<https://orcid.org/0000-0002-3130-9815>

Mots clés : Hémostase, anomalies, hépatopathie chronique, CHU Conakry.

Key words : Hemostasis, abnormalities, chronic liver disease, CHU Conakry.

RÉSUMÉ

Introduction. La maladie hépatique au stade terminal entraîne une défaillance complexe et variable de l'hémostase pouvant prédisposer à des saignements ou à des thromboses en fonction des facteurs de risque, notamment l'hypertension portale, l'insuffisance rénale, l'infection. L'objectif était d'étudier dans notre contexte les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies chroniques. **Matériels et méthodes.** Il s'agissait d'une étude prospective de type descriptif et analytique ayant concerné les patients hospitalisés pour une hépatopathie chronique au service d'Hématologie du CHU Ignace Deen de Conakry du 1er octobre 2020 au 31 mai 2021. **Résultats.** Sur les 76 cas d'hépatopathies chroniques inclus, 90,8% des patients avaient présenté au moins une anomalie de l'hémostase avec une prédominance masculine de 64,5% et un sex-ratio de 1,8. L'âge moyen était de $48 \pm 14,1$ ans avec des extrêmes de 21 à 80 ans. Les signes cliniques étaient dominés par la douleur abdominale (97,4%), l'anémie (93,4%) et l'hépatomégalie (88,2%). Seulement 36,8% des patients présentaient des saignements actifs et des purpuras chez 19,7%. Les anomalies de l'hémostase les plus fréquentes étaient celles du bilan d'hémostase de routine, dont une thrombopénie chez 35,5%, un TP bas chez 82,9%, une INR élevée chez 76,3%, un TCA allongé chez 53%, une hypofibrinogénémie chez 35,5%, et une CIVD dans 1,3% des cas. L'administration du plasma frais congelé, des hémostatiques, associée à la prise en charge des facteurs impliqués dans la survenue de ces anomalies ont été les bases de la prise en charge thérapeutique. La survenue du décès était significativement corrélée à l'association avec le syndrome hémorragique (p-value=0,014), la CIVD (p-value=0,020) et le syndrome hépatorénal (p-value=0,000). **Conclusion.** Les anomalies de l'hémostase sont fréquentes au cours des hépatopathies chroniques et leur prise en charge permet de ralentir la progression de la maladie et la survenue du décès.

ABSTRACT

Introduction. End-stage liver disease leads to a complex and variable failure of hemostasis that can predispose to bleeding or thrombosis depending on risk factors, including portal hypertension, renal failure, infection. The objective was to study in our context the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of hemostasis abnormalities in chronic liver disease. **Materials and methods.** This was a descriptive and analytical prospective study involving patients hospitalized for chronic liver disease in the Hematology Department of the Ignace Deen University Hospital in Conakry from October 1, 2020 to May 31, 2021. **Results.** Of the 76 cases of chronic liver disease included, 90.8% of the patients had presented at least one haemostasis anomaly with a male predominance of 64.5% and a sex ratio of 1.8. The average age was 48 ± 14.1 years with extremes of 21 to 80 years. The clinical signs were dominated by abdominal pain (97.4%), anemia (93.4%) and hepatomegaly (88.2%). Only 36.8% of patients had active bleeding and purpura in 19.7%. The most common hemostasis abnormalities were those of the routine hemostasis assessment, including thrombocytopenia in 35.5%, low PT in 82.9%, high INR in 76.3%, prolonged APTT in 53%, hypofibrinogenemia in 35.5%, and DIC in 1.3% of cases. Administration of fresh frozen plasma, hemostatics, associated with the management of the factors involved in the occurrence of these abnormalities were the bases of the therapeutic management. The occurrence of death was significantly correlated with the association with hemorrhagic syndrome (p-value=0.014), DIC (p-value=0.020) and hepatorenal syndrome (p-value=0.000). **Conclusion.** Abnormalities of hemostasis are frequent in chronic liver disease and their management can slow the progression of the disease and the occurrence of death.

INTRODUCTION

Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'hémostase par son activité de synthèse de la plupart des facteurs de coagulation et de certaines protéines du système fibrinolytique [1]. L'hémostase est un processus permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Son rôle est donc d'arrêter les hémorragies et d'éviter les thromboses [2]. La maladie chronique du foie est un état pathologique caractérisé par une destruction progressive et graduelle du tissu hépatique, conduisant au fil du temps à une fibrose avancée et une cirrhose [3].

Sous le terme « maladies chroniques du foie » sont regroupées des pathologies d'étiologies très variées, en particulier virale, auto-immune, toxique ou métabolique, qui peuvent progresser vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [4,5].

La maladie hépatique au stade terminal entraîne une défaillance complexe et variable de l'hémostase en raison de la déficience relative en facteurs procoagulants et anticoagulants. Elle prédispose à des saignements anormaux ou une thrombose en fonction des facteurs de risque qui prévalent, notamment la progression de l'hypertension portale, l'insuffisance rénale et l'infection [6–8]. Le spectre diversifié des anomalies hémostatiques au cours des hépatopathies chroniques comprend : une altération de la synthèse des facteurs de coagulation, une fibrinolyse excessive, une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombocytopenie et un dysfonctionnement plaquettaire [6].

Selon l'OMS 60 millions d'individus souffrent d'une hépatopathie chronique en Afrique avec un quart de décès par an [9].

En France, en 2006, **Boyer-Neumann C et coll.** dans leur étude sur l'utilisation du Facteur VII activé recombinant (rFVIIa) incluant 2000 patients atteints de diverses pathologies, 50% des patients avaient des anomalies acquises de la coagulation liées à une pathologie hépatique [10]. **Au Royaume-Uni**, en 2019, dans une étude portant sur 105 patients, **Drebes A et coll.** avaient rapporté que 77% des patients étaient atteints d'une maladie chronique du foie, parmi lesquels 45% avaient une INR élevée et 36% avaient des niveaux bas de fibrinogène. Les patients avec des saignements actifs avaient été traités avec des concentrés plaquettaires, de plasma frais congelé et de concentrés de complexes prothrombiniques associés à des hémostatiques [11]. **En Centrafrique**, en 2014, 56% de thrombopénie avait été rapportée par **Ouavene JO et coll.** dans leur étude portant sur 1113 patients cirrhotiques et un taux bas de prothrombine dans 78,5% des cas. La gravité de la maladie à l'admission était au stade C de Child-Pugh soit 49% [12]. Ainsi, le souci de bien cerner dans notre contexte les différents aspects de l'hémostase chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques et d'améliorer leur prise en charge thérapeutique ont motivé la réalisation de ce présent travail. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies chroniques au service d'Hématologie du CHU Ignace Deen de Conakry.

Spécifiquement, il s'agissait de déterminer la fréquence des anomalies de l'hémostase chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, de décrire les principales anomalies de l'hémostase chez ces patients ainsi que la prise en charge thérapeutique des anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies chroniques et enfin de rechercher le lien entre les anomalies de l'hémostase, les facteurs de déséquilibre de l'hémostase et la survenue du décès.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude prospective de type descriptif et analytique qui s'est déroulée au service d'Hématologie du CHU Ignace Deen de Conakry. L'étude a porté sur tous les patients hospitalisés dans le service pour une hépatopathie chronique pendant une période de 8 mois, allant du 1^{er} Octobre 2020 au 31 Mai 2021. Nous avons inclus les patients hospitalisés pour une hépatopathie chronique, ayant réalisé le bilan d'hémostase de routine (Numération plaquettaire, TP, INR, TCA, Fibrinogène) et consentants à l'étude. Ceux n'ayant pas réalisé le bilan d'hémostase de routine ont été non inclus.

Nous avons procédé à un recrutement de tous les patients répondant à nos critères d'inclusion. Cet échantillon a été calculé sur la base de la formule de Swartz.

Collecte des données

a technique d'interview individuelle et structurée a été utilisée suivie de l'examen physique et de l'analyse documentaire. Après consultation des dossiers des patients chez qui le diagnostic d'hépatopathie chronique a été confirmé sur la base d'arguments cliniques et paracliniques, nous avons procédé au prélèvement du sang veineux (garrot modérément serré) sur du tube citraté chez chaque patient. Les prélèvements ont été acheminés et analysés au laboratoire national de référence de mycobactériologie du CHU Ignace Deen pour la réalisation du bilan d'hémostase minimum (TP, INR, TCA, fibrinogène). Le délai d'acheminement était de moins de 4 heures de temps. La numération plaquettaire a été obtenue par l'hémogramme à l'automate.

Ont été considérés comme ceux ayant des anomalies de l'hémostase :

- Tous les patients chez qui des hémorragies ou des thromboses ont été notifiées à l'examen clinique ou paraclinique ; et ou
- Tous ceux ayant présenté au moins une anomalie biologique du bilan d'hémostase de routine (une thrombopénie, un taux de prothrombine bas, une INR élevée, un TCA allongé, une hypofibrinogénémie).

Gestion et analyse des données

Les données saisies à l'aide de l'application KoBoCollect version 1.29.3 ont été exportées vers la version 21 du logiciel SPSS pour le traitement et l'analyse. Le test de KHI 2 a été utilisé pour les tests d'association des variables qualitatives. Le seuil de signification était fixé à p-value < 5%.

Considérations éthiques

Le consentement libre et éclairé a été obtenu pour chaque patient inclus et les informations reçues sont restées confidentielles et utilisées qu'à des fins scientifiques.

RÉSULTATS

Pendant la période d'étude, nous avons colligé 980 patients en hospitalisation dont 76 patients ayant des hépatopathies chroniques avaient été inclus, parmi lesquels 69 présentaient au moins une anomalie de l'hémostase soit 90,8%. L'âge moyen des patients était de 48,0±14,1 ans et les extrêmes de 21 et 80 ans. Au cours de l'étude, le sexe masculin représentait 64,5%.

Concernant les types d'hépatopathies chroniques, la cirrhose hépatique représentait 59,2% suivie du cancer primitif du foie avec 30,3%, du cancer secondaire du foie dans 3,9%, de même que la stéatose hépatique dans 3,9% et de l'hépatite virale B chronique dans 2,6% des cas.

Les signes cliniques étaient marqués par la douleur abdominale (97,4%), l'anémie (93,4%) et l'hépatomégalie (88,2%). Seulement 36,8% des patients présentaient des saignements actifs et des purpuras dans 19,7% des cas (**Tableau I**).

Signes cliniques	Effectifs	Proportion (%)
Saignements actifs*	28	36,8
Purpura**	15	19,7
Anémie	71	93,4
Douleur abdominale	74	97,4
Hépatomégalie	67	88,2
Ictère	45	59,2
Syndrome d'HTP	56	73,7
OMI	34	44,7
Fièvre	58	76,3
Asthénie physique	60	78,9
Anorexie	55	72,4
Syndrome d'IHC	13	17,1

* : Hématémèse (12) ; Méléna (11) ; Rectorragie (3) ; Epistaxis (1) ; Gingivorragie (1).
** : Purpura pétéchiol (4) ; Purpura ecchymotique (11).

Au moins une anomalie de l'hémostase a été retrouvé chez 89,5% des patients ; dont un taux bas de prothrombine (82,9%), un TCA allongé (69,7%), un taux bas de prothrombine associé à un TCA allongé (64,5%), une

Selon le score pronostic de Child-Pugh, le stade B était observé chez 44,7% suivi du stade C avec 34,2% et du stade A dans 21,1% des cas.

CIVD (1,3%), une hypofibrinogénémie (35,5%) et une thrombopénie (35,5%). Les autres anomalies de l'hémostase observées chez nos sujets étaient représentées par les héorragies cutanéomuqueuses dans 17 (22,4%) et la thrombose veineuse dans 11 (14,5%) des cas.

Les facteurs de déséquilibre de l'hémostase étaient représentés par les infections* (93,4%), la prise de substances hépatotoxiques** (60,5%), la cholestase (21,1%) et le syndrome hépatorénal (15,8%) des cas.

* : infections digestives, infections urinaires, surinfections du liquide d'ascite, paludisme, pneumonie, cholécystite alithiasique.

** : alcool, tabac, automédication à base de décoctions, AINS, paracétamol, isoniazide.

Au cours de notre collecte, la prise en charge thérapeutique était fonction des complications observées dont 36,8% de nos enquêtés avec un TP effondré avaient bénéficié de PFC et 27,6% des patients présentant des saignements actifs avaient reçu des hémostatiques associés à la transfusion de concentré globulaire. (**Tableau II**).

Anomalies/Complications	Traitements	Effectif (N=76)	%
TP effondré	Transfusion PFC	28	36,8
	Hémostatiques* + transfusion de concentrés de globules rouges	21	27,6
Hypertension portale	Bétabloquants non cardio-sélectifs	56	73,7
	Diurétiques	49	64,5
	Ponction évacuatrice du liquide d'ascite	7	9,2
Encéphalopathie hépatique	Lactulose	69	90,8
Infections	Antibiotiques (Quinolones, beta lactamines, antipaludiques)	66	86,8

* : Etamsylate, Acide tranexamique, Vitamine K.

Tableau 3 : Analyse multivariée entre les anomalies de l'hémostase, les facteurs de déséquilibre de l'hémostase et la survenue du décès.

Anomalies et facteurs de déséquilibre de l'hémostase	Décès		Odd-Ratio	IC (95%)	P-value
	Oui(%)	Non(%)			
Anomalies de l'hémostase					
Anomalies du bilan d'hémostase de routine	11(14,5)	57(75)	1,35	[0,151-12,100]	0,787
Syndrome hémorragique	7(9,2)	15(19,7)	4,57	[1,265-16,533]	0,014
Thrombose veineuse	2(2,6)	9(11,8)	1,22	[0,229-6,517]	0,814
CIVD	1(1,3)	0(0,0)	0,15	[0,085-0,253]	0,020
Facteurs de déséquilibre de l'hémostase					
Syndrome hépatorénal	6(7,9)	6(7,9)	9,67	[2,361-39,578]	0,000
Infections	12(15,8)	59(77,6)	1,20	[1,084-1,336]	0,316
Cholestase	4(5,3)	12(15,8)	2,17	[0,559-8,395]	0,255
Prise de substances hépatotoxiques	8(10,5)	38(50,0)	1,37	[0,373-5,020]	0,635

DISCUSSION

Notre étude prospective de type descriptif et analytique avait pour objectif d'étudier les anomalies de l'hémostase chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, par la description des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Sa force était son caractère prospectif avec recherche des paramètres souhaités réalisables sur place.

La fréquence des anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies chroniques durant notre étude était largement supérieure à celle de **Boyer-Neumann C et coll. [10]** en France en 2006, qui avaient rapporté une fréquence de 50%. Cette large différence pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients à l'inclusion se trouvait à un stade décompensé de l'hépatopathie chronique, sujette à des anomalies de l'hémostase.

L'âge moyen dans notre étude était proche à celui de **Afdhal NH et coll. [13]** aux Etats-Unis en 2012, qui avaient notifié un âge moyen de 53 ans avec des extrêmes de 19 ans et 83 ans. L'évolution vers la maladie chronique du foie se faisant de façon progressive dans le temps soutiendrait ces constats.

La prédominance masculine retrouvée dans notre série était similaire à celle de **Potze W et coll. [14]** aux Pays Bas en 2013 qui avaient trouvé 53,8% d'hommes. La consommation des substances hépatotoxiques (alcool, tabac) constatée de façon élective mais non exclusive chez les sujets de sexe masculin et considérée comme un facteur de risque de l'évolution vers la cirrhose chez les patients infectés par une hépatite virale B ou C concorderait avec ces résultats.

Les signes cliniques observés dans notre étude étaient superposables à ceux de **Ouavene JO et coll.** en Centrafrique en 2014 et **Sehonou J et coll.** au Bénin en 2010 qui avaient rapporté respectivement l'anémie chez la quasi-totalité des patients, suivie des signes du syndrome d'hypertension portale et de la douleur abdominale [12,15]. L'existence de l'hypertension portale au cours des hépatopathies chroniques décompensées, pourrait être responsable de l'anémie par séquestration des hématies dans la rate liée à l'hypersplénisme. L'évolutivité de la maladie hépatique vers un cancer primitif ou secondaire, l'association d'une infection digestive, urinaire ou du liquide d'ascite soulignerait la présence de la douleur abdominale.

Dans notre étude, les anomalies de l'hémostase étaient majoritairement représentées par celles du bilan d'hémostase de routine, suivies du syndrome hémorragique et de la thrombose veineuse. Par contre, **Ruberto MF et coll. [16]** en Italie en 2018 avaient trouvé des épisodes hémorragiques chez 44% et une thrombose veineuse chez 4,9% des patients cirrhotiques. Cela s'expliquerait par le fait que les anomalies du bilan d'hémostase de routine ne sont pas forcément liées à la survenue des phénomènes hémorragiques ou thrombotiques.

Au bilan d'hémostase de routine :

-Pour ce qui est des plaquettes, notre résultat était différent de celui rapporté par **You H et coll. [17]** en Chine en 2020, dont 81% des patients avaient une thrombopénie. Cette

différence pourrait expliquer par le fait qu'en plus de la thrombopénie, une proportion non négligeable de nos enquêtés avait présenté une thrombocytose. Cette thrombocytose serait secondaire à l'anémie et aux phénomènes inflammatoires qui accompagnent les infections et le processus tumoral.

-En ce qui concerne le TP/l'INR et le TCA, nos résultats étaient proches de ceux de **Ouavene JO et coll.** en Centrafrique en 2014 et **Bosch J et coll.** dans une étude multicentrique en Europe en 2008, qui avaient trouvé respectivement un taux de prothrombine bas chez 78,5% et un INR moyen de 2,08 [12,18]. Notre TCA moyen était différent à celui de **Zhang D et coll. [19]** en Chine en 2010, qui avaient rapporté un TCA moyen de 35,81s. La déficience relative liée à l'insuffisance hépatocellulaire en facteurs procoagulants, intervenant dans les voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation, explorés par le TP et le TCA corrobore avec ces résultats.

-L'hypofibrinogénémié rencontrée dans notre étude était similaire à celle rapportée par **Drebes A et coll. [11]** au Royaume-Uni en 2019, dont 36% des patients présentaient des niveaux bas de fibrinogène. Bien que les hépatopathies chroniques au stade terminal soient associées à des niveaux bas de fibrinogène, ils peuvent cependant être normaux ou élevés en cas de processus inflammatoire associé.

La répartition de nos enquêtés selon le syndrome hémorragique était similaire à celle de **Ruberto MF et coll. [16]** en Italie en 2018, qui avaient rapporté l'hémorragie cutanéomuqueuse, représentée en grande partie par l'épistaxis soit 35,55% suivie de la rupture des varices œsophagiennes chez 17,03% et de la rectorragie chez 14,81%. La survenue des hémorragies cutanéomuqueuses au cours des hépatopathies chroniques seraient fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire. Par contre, les hémorragies digestives seraient plutôt l'apanage d'un phénomène mécanique dû à l'hypertension portale.

Les infections ont été les facteurs de déséquilibre de l'hémostase les plus représentés dans notre étude. Le niveau socio-économique précaire des patients dans notre contexte expliquerait cette fréquence de ces infections.

La gravité de la maladie évaluée selon le score de Child-Pugh dans notre étude était différente à celle trouvée par **Giannini EG et coll. [20]** en Italie en 2018, où le stade A était majoritaire avec 52,3%. Cette différence pourrait être due au fait que la majeure partie de nos patients consultent à un stade tardif de la maladie, dû à un faible niveau socio-économique et après un long recours à la médecine traditionnelle.

Pour la prise en charge thérapeutique : nos résultats étaient différents à ceux rapportés par **Drebes A et coll. [11]** au Royaume-Uni en 2019, dont les patients avec des saignements actifs avaient été traités avec des concentrés plaquettaires dans 56% ; de plasma frais congelé dans 48% ; de concentrés de complexes prothrombiniques associés à des hémostatiques (Vitamine K, acide tranexamique, facteur recombinant VII activé) dans 36% des cas. La non disponibilité de la plupart de ces traitements dans notre pays expliquerait ces différences.

L'analyse multivariée réalisée entre les anomalies de l'hémostase, les facteurs de déséquilibre de l'hémostase et la survenue du décès a montré un lien statistiquement significatif avec le syndrome hémorragique (p-value = 0,014), la CIVD (p-value = 0,020) et le syndrome hépatorénal (p-value = 0,000). Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces complications se rencontrent le plus souvent à un stade terminal des hépatopathies chroniques.

CONCLUSION

Les anomalies de l'hémostase sont fréquentes au cours des hépatopathies chroniques. Leur survenue constitue un facteur de mauvais pronostic, mettant en jeu le pronostic vital de ces patients. D'où l'intérêt de leur connaissance pour une prise en charge permettant de ralentir la progression de la maladie et la survenue du décès. Néanmoins, au stade d'insuffisance hépatocellulaire, le traitement idéal reste et demeure la greffe hépatique.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Nous ne déclarons aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES

- Denninger M-H. Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie. *Revue Francophone des Laboratoires*. déc 2006;2006(387):35-47.
- Ifrah N, Cahn J-Y. *Hématologie - Les référentiels des Collèges* [Internet]. 2e éd. Paris: ELSEVIER MASSON; 2014 [cité 8 juill 2020]. 364 p. (Les référentiels des Collèges). Disponible sur: <http://www.remede.org/documents/hematologie-college-elsevier.html>
- Lippi G, Targher G, Favalaro EJ, Franchini M. Venous Thromboembolism in Chronic Liver Disease. *Semin Thromb Hemost*. févr 2011;37(1):66-76.
- Gual P, Gilgenkrantz H, Lotersztajn S. L'autophagie dans les maladies chroniques du foie: un ami qui vous veut (presque) toujours du bien! *médecine/sciences Revues*. 2017;33:252-9.
- Vallée D, Blanc M, Lebeaupin C, Bailly-Maitre B. La réponse au stress du réticulum endoplasmique dans la physiopathologie des maladies chroniques du foie. *médecine/sciences*. 2020;36(2):119-29.
- Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Critical care clinics*. 2005;21(3):563-87.
- Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;1:243-9.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 14 juill 2011;365(2):147-56.
- Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde 2003: façonner l'avenir. In: *Rapport sur la santé dans le monde 2003: façonner l'avenir* [Internet]. 2003. p. xvi-203. Disponible sur: who.int
- Boyer-Neumann C, Mercier F-J, Veyradier A. Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites. *Réanimation*. 2006;15(7-8):576-83.
- Drebes A, de Vos M, Gill S, Fosbury E, Mallett S, Burroughs A, et al. Prothrombin complex concentrates for coagulopathy in liver disease: single-center, clinical experience in 105 patients. *Hepatology communications*. 2019;3(4):513-24.
- Ouavene JO, Koffi B, Mobima T, Bekondji C, Massengue A, Guenebem AK. Cirrhoses du foie à l'hôpital de l'amitié de Bangui aspects épidémiologiques, cliniques, échographiques et problèmes de diagnostic. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*. 2014;5:1-12.
- Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 23 août 2012;367(8):716-24.
- Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, Blokzijl H, van den Berg AP, Meijers JCM, et al. Decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-dependent anticoagulant capacity in patients with cirrhosis who have decreased protein S but normal TFPI plasma levels. *Br J Haematol*. sept 2013;162(6):819-26.
- Sehonou, J, Kodjoh, N, Sake, K, Mouala, C. Cirrhose hépatique à Cotonou (République du Bénin): aspects cliniques et facteurs liés au décès. *Médecine tropicale*. 2010;70(4):375-8.
- Ruberto MF, Marongiu F, Sorbello O, Civolani A, Demelia L, Barcellona D. Are prothrombin time and clot waveform analysis useful in detecting a bleeding risk in liver cirrhosis? *International journal of laboratory hematology*. 2019;41(1):118-23.
- You H, Peng L, Zhao J, Fei Y, Wang Q, Zhang W, et al. Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus with Cirrhosis. *Journal of Immunology Research*. 21 mai 2020;2020:1-7.
- Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47(5):1604-14.
- Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(1):116-21.
- Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, Torres MCP, Furnari M, Bodini G, et al. Low fibrinogen levels are associated with bleeding after varices ligation in thrombocytopenic cirrhotic patients. *Annals of hepatology*. 2018;17(5):830-5.