

## LES ANTICOAGULANTS : UN TRAITEMENT PREVENTIF DE LA CIRRHOSE ?

Dr Armelle Poujol-Robert

Hôpital Saint Antoine

Au cours des maladies chroniques du foie, les désordres de l'hémostase sont fréquents et d'interprétation difficile. En effet, la thrombopénie, la diminution du taux des facteurs de coagulation et des protéines impliquées dans la fibrinolyse suggèrent l'existence d'un état d'hypocoagulabilité alors que la diminution du taux des inhibiteurs de la coagulation et du plasminogène suggèrent plutôt un état d'hypercoagulabilité. Les tests standards de coagulation (TP et TCA), le plus souvent anormaux, ne rendent pas compte de l'état réel de la balance hémostatique et de son instabilité. Ainsi et contre toute attente, le risque de développer une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire semble significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une maladie chronique du foie ou d'une cirrhose par rapport à une population témoin avec ou sans facteur de risque de pathologie thrombosante. Il est également classique d'observer des thromboses portales dans les maladies chroniques du foie et des thrombi dans la microcirculation portale et hépatique qui peuvent atteindre 70% des foies explantés.

Ces microthrombi intra-hépatiques s'associent à des remaniements de l'architecture hépatique avec en particulier des zones d'extinction du parenchyme suggérant un lien entre thrombose et fibrose. Dans le modèle de ligature du cholédoque chez le rat, la colocalisation du fibrinogène et de protéines de la matrice extra-cellulaire telles que la fibronectine renforce cette hypothèse. Un autre argument vient de la constatation d'un nombre plus important de facteurs de risque de thrombose veineuse chez des patients infectés par le VHC ou ayant une NASH avec fibrose extensive par rapport à des patients sans fibrose. La prévalence plus élevée chez des patients cirrhotiques VHC+ de la mutation du facteur V Leiden, et la vitesse de progression de la fibrose plus importante chez les patients ayant ce facteur génétique de thrombophilie plaide en faveur d'un lien de causalité entre la survenue d'une thrombose et l'apparition de la fibrose. Ceci est renforcé par la découverte de récepteur ( PAR ) à la thrombine, enzyme clé de la coagulation, sur les cellules étoilées du foie.

L'utilisation d'antagoniste des récepteurs PAR1 de la thrombine, d'anticoagulants de type héparine ou HBPM voire d'antiagrégants plaquettaires au cours du processus de fibrogénèse apparaît dès lors séduisante.

Les antagonistes de PAR1 diminuent la prolifération des cellules étoilées du foie stimulées et diminuent, dans un modèle de ligature du cholédoque, la production d'hydroxyproline hépatique et urinaire ainsi que la fibrose hépatique par rapport à un groupe contrôle. Ce traitement permet également d'améliorer les paramètres biologiques hépatiques. L'utilisation d'HBPM dans d'autres modèles d'atteinte hépatique (injections de CCl4) réduit également la fibrose hépatique, diminue la prolifération des cellules étoilées du foie et la synthèse d'éléments de la matrice extra cellulaire. Dans ce modèle les cytokines impliquées dans la fibrogénèse sont diminuées. Les antiagrégants plaquettaires ont des effets similaires. Chez l'homme une seule étude chinoise chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B, traités par HBPM pendant 3 semaines, montre une amélioration des paramètres biologiques

hépatiques et une diminution de l'acide hyaluronique sérique. Les quelques patients ayant eu une ponction biopsie de contrôle diminuent leur score histologique de fibrose.

En conclusion, au cours des maladies chroniques du foie, il existe des déficits des facteurs pro et anticoagulants à l'origine d'une instabilité de la « balance hémostatique » qui peut entraîner soit des hémorragies soit des thromboses. La constitution très fréquente de thrombi dans la microcirculation hépatique entraîne un remodelage du parenchyme hépatique et l'apparition d'une fibrose. L'utilisation d'anticoagulants ou d'antiagrégants dans différents modèles de lésions hépatiques chez l'animal diminue la fibrose hépatique. L'utilisation chez l'homme est tentante mais limitée par les effets secondaires potentiellement graves des anticoagulants. L'arrivée des nouvelles générations d'anticoagulants permettra peut être d'instaurer des études cliniques dans le but de limiter la fibrose hépatique.

#### Références :

Lisman T. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease : The ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-371

Tripodi A. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-558

Kobberoe Sogaard K. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease : A nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101

Wanless I. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis : possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-1247

Wright M. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003;52:1206-1210

Poujol-Robert A. Genetic and acquired thrombotic factors in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004;99:527-531

Marra F. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1 : potential role in liver injury. *Hepatology* 1995;22:780-787

Fiorucci S. Par1 antagonism protects against experimental liver fibrosis; Role of proteinase receptors in stellate cell activation. *Hepatology* 2004;39:365-375

Abe W. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat. *J Hepatol* 2007;46:286-294

Fujita K. Effectiveness of antiplatelet drugs against experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2008;57:1583-1591

Shi J. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003;9:1611-1614