

Gestion périopératoire des troubles de l'hémostase congénitaux

Symposium LFB

Dr Stéphanie Roullet



Liens d'intérêt

- Bayer HealthCare
- BMS-Pfizer
- CSL Behring
- LEO Pharma
- LFB
- Sanofi
- Stago BioCare

Introduction

- Faible prévalence des altérations des fonctions plaquettaires et des déficits en facteurs de la coagulation chez patient asymptomatique (1/40000)
- Comment évoquer puis confirmer un trouble de l'hémostase ?
- Comment le gérer en périopératoire ?

Consultation d'anesthésie



- Questionnaire « standardisé »
- Pas de bilan systématique d'hémostase (RFE SFAR 2012)
- Recherche d'antécédents de « challenge hémostatique »
- Si trouble connu et suivi, contacter le CRC MHC qui connaît le patient (www.mhemo.fr)

Exemple de questionnaire standardisé

Table 1 HEMSTOP Questionnaire

1. Have you ever consulted a doctor or received treatment for prolonged or unusual bleeding (such as nosebleeds, minor wounds)?
2. Do you experience bruises/hematomas larger than 2 cm without trauma or severe bruising after minor trauma?
3. After a tooth extraction, have you ever experienced prolonged bleeding requiring medical/dental consultation?
4. Have you experienced excessive bleeding during or after surgery?
5. Is there anyone in your family who suffers from a coagulation disease (such as hemophilia, von Willebrand disease, etc.)?

For females:

6. Have you ever consulted a doctor or received a treatment for heavy or prolonged menstrual periods (contraceptive pill, iron, etc.)?
7. Did you experience prolonged or excessive bleeding after delivery?

HEMSTOP = Hematoma, hEmorrhage, Menorrhagia, Surgery, Tooth extraction, Obstetrics, Parents

Table 3 HEMSTOP score in patients *requiring* and *not requiring precautions* before an invasive procedure and *controls*

	Requiring precautions <i>n</i> = 38	Not requiring precautions <i>n</i> = 75	Control subjects <i>n</i> = 70	
HEMSTOP score (positive answers)				
0	0	3 (4%)	60 (85.7%)	For cut-off ≥ 2 Sensitivity = 89.5% (75.2 to 97.1) Specificity = 98.6% (92.3 to 100)
1	4 (10.5%)	49 (65.3%)	9 (12.9%)	
2	18 (47.4%)	15.0 (20%)	1 (1.4%)	
3	9 (23.7%)	6 (8.0%)	-	
4	4 (10.5%)	2 (2.7%)	-	
5	1 (2.6%)	-	-	
6	2 (5.3%)	-	-	
7	-	-	-	
Hemostatic screening tests				
Prolonged PT	1 (2.6%)	1 (1.3%)	NA	Sensitivity of both together = 26.3% (13.4 to 43.1) Theoretical specificity (derived from normal definition) = 97.5%
Prolonged aPTT	10 (26.3%)	2 (2.7%)	NA	

Data are number of patients (%), unless for sensitivity and specificity, % (95% confidence interval)

GUIDELINES**Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology***First update 2016***1.1. Evaluation of coagulation status**

Before surgery or invasive procedures, we recommend the use of a structured patient interview or standardised questionnaire which considers clinical and family bleeding history and detailed information on the patient's medication. **1C**

We recommend the use of standardised questionnaires on bleeding and drug history as preferable to the routine use of conventional coagulation screening tests such as activated partial thromboplastin time (aPTT), international normalised ratio (INR) and platelet count in elective surgery. **1C**



Sensitivity and specificity of strategies to identify patients with hemostasis abnormalities leading to an increased risk of bleeding before scheduled intervention: the Hemorisk study

Etude prospective dans 7 CHU en France
1484 patients sans ttt AAP ni anti-coagulant
51,3±15,2 ans; 62,7% de femmes
11,6% intervention à haut risque hémorragique

3 stratégies de dépistage d'un trouble de l'hémostase entraînant un surrisque hémorragique:

- Questionnaire standardisé HEMSTOP
- TP, TCA, plaquettes sur demande du MAR/chirurgien/MG
- TP, TCA, plaquettes systématiquement

Pour tous les patients, bilan complémentaire (VWF, facteurs, PFA-ADP ± cs spécialisée)

18 patients avaient une anomalie de l'hémostase, majoritairement du VWF

Diagnostic accuracy and cost for the three different strategies		Overall population (N = 1484)	Women (n = 931)	Men (n = 553)
Questionnaire-based strategy (threshold of 2)	False positive	194 (13.1)	185 (19.9)	9 (1.6)
	Sensitivity	50 (26-74)	82 (48-98)	0 (0-41)
	Specificity	87 (85-88)	80 (77-82)	98 (97-99)
	Positive likelihood ratio	3.78 (2.34-6.11)	4.07 (2.99-5.53)	0 (0-NA)
	Negative likelihood ratio	0.58 (0.36-0.92)	0.23 (0.06-0.8)	1.02 (1.01-1.03)
	Cost per patient (€)	26.34	40.30	2.83
Selective routine test strategy (routine tests for selected patients)	False positive	49 (3.3)	32 (3.4)	17 (3.1)
	Sensitivity	33 (13-59)	27 (6-61)	43 (10-82)
	Specificity	97 (96-98)	97 (95-98)	97 (95-98)
	Positive likelihood ratio	9.97 (4.91-20.26)	7.84 (2.82-21.82)	13.76 (5.19-36.49)
	Negative likelihood ratio	0.69 (0.5-0.96)	0.75 (0.52-1.08)	0.59 (0.31-1.12)
	Cost per patient (€)	18.40	19.03	17.35
Systematic routine test strategy (routine tests for all patients)	False positive	107 (7.2)	68 (7.3)	39 (7.1)
	Sensitivity	44 (22-69)	27 (6-61)	71 (29-96)
	Specificity	93 (91-94)	93 (91-94)	93 (90-95)
	Positive likelihood ratio	6.09 (3.52-10.53)	3.69 (1.37-9.95)	10 (5.73-17.47)
	Negative likelihood ratio	0.6 (0.4-0.91)	0.79 (0.55-1.13)	0.31 (0.1-0.99)
	Cost per patient (€)	30.50	31.18	29.35

Consultation d'anesthésie

- Si suspicion de trouble de l'hémostase: appeler un ami hémostasien

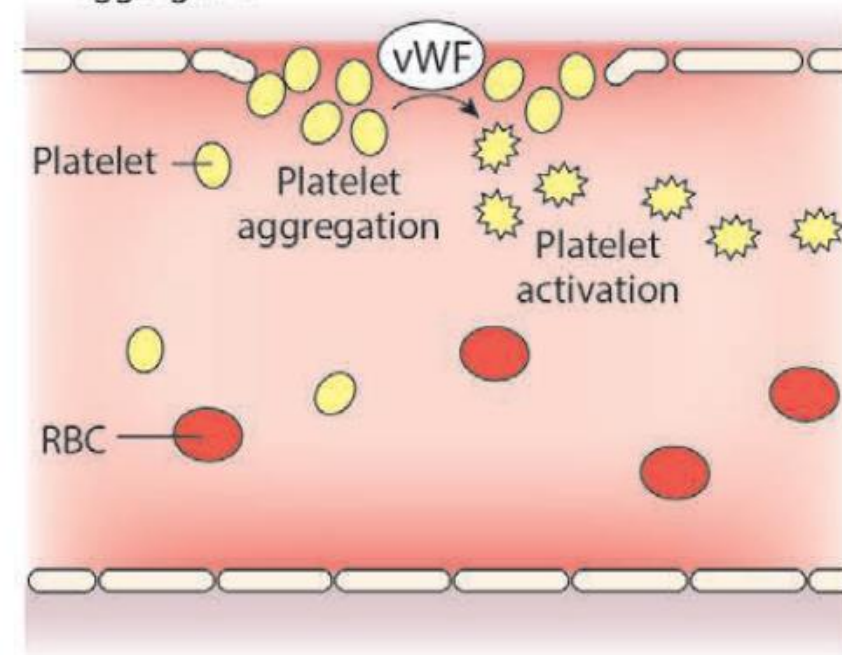


- Interrogatoire, bilan biologique et diagnostic du trouble de l'hémostase
- Gestion per et post-opératoire

Dynamique de l'hémostase physiologique

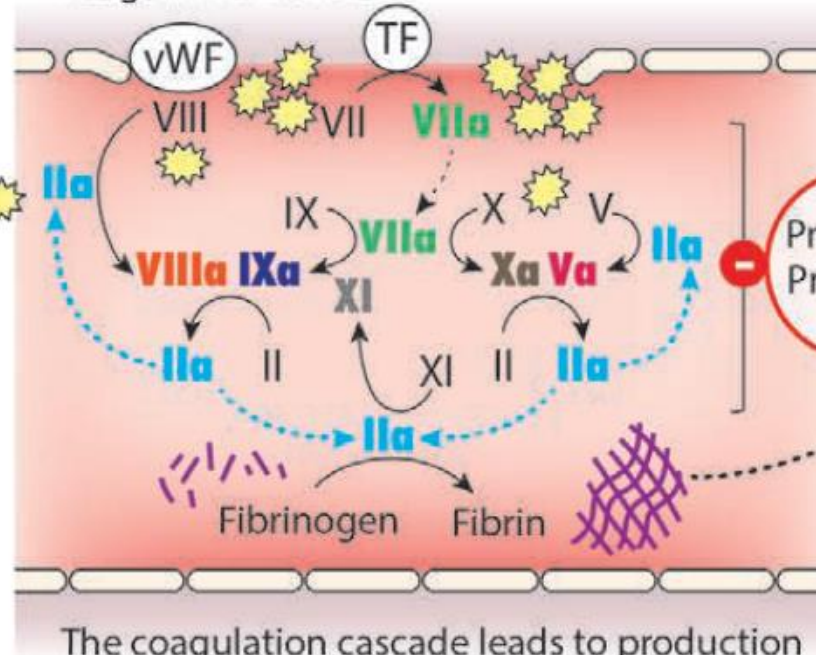
PLATELETS

Endothelial breach exposes vWF, which activates platelets and causes them to aggregate.



COAGULATION FACTORS

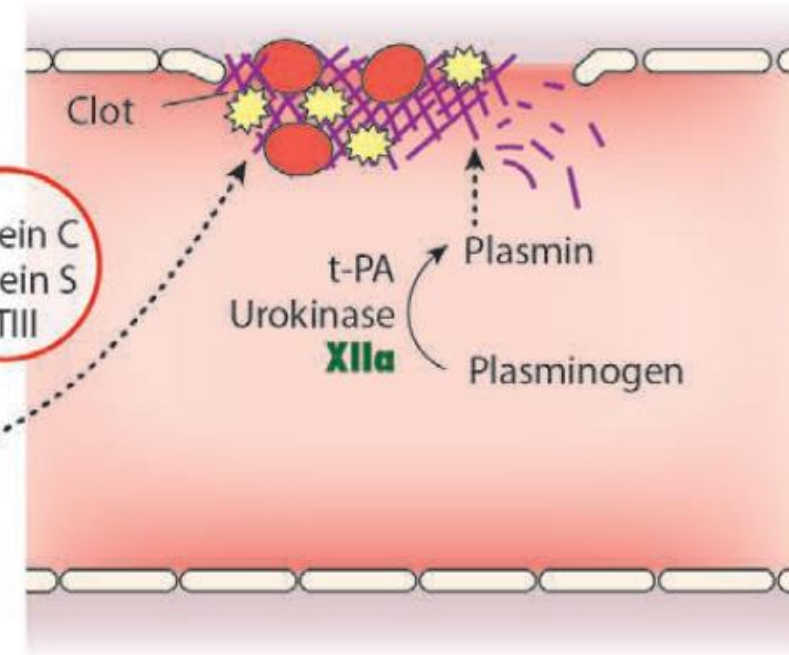
Endothelial breach also exposes TF, which activates Factor VII, triggering the coagulation cascade.



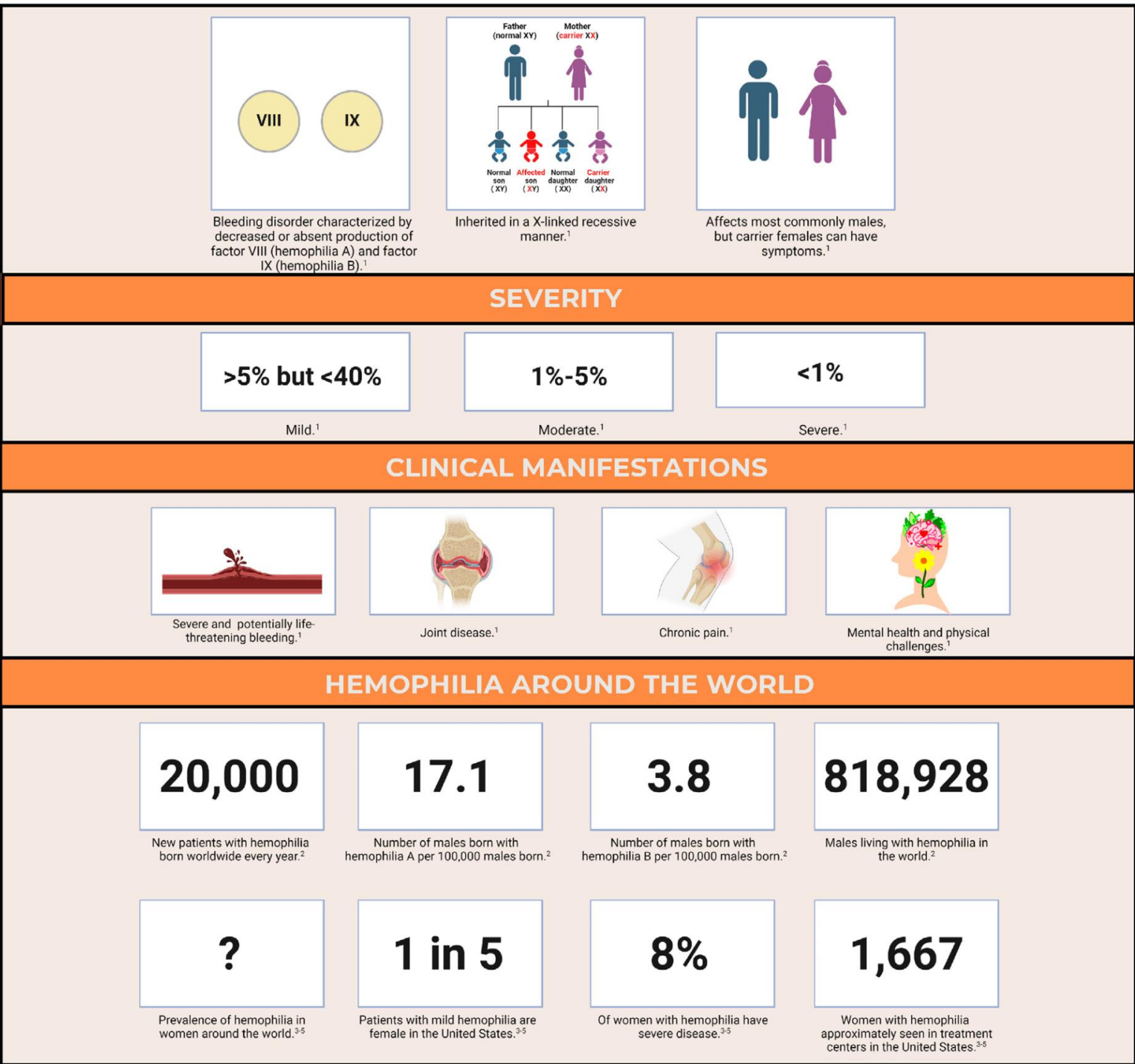
The coagulation cascade leads to production of a large amount of Factor IIa (thrombin), which converts fibrinogen to fibrin, causing clot formation.

FIBRINOLYSIS

Plasminogen is converted to plasmin, which breaks down fibrin.

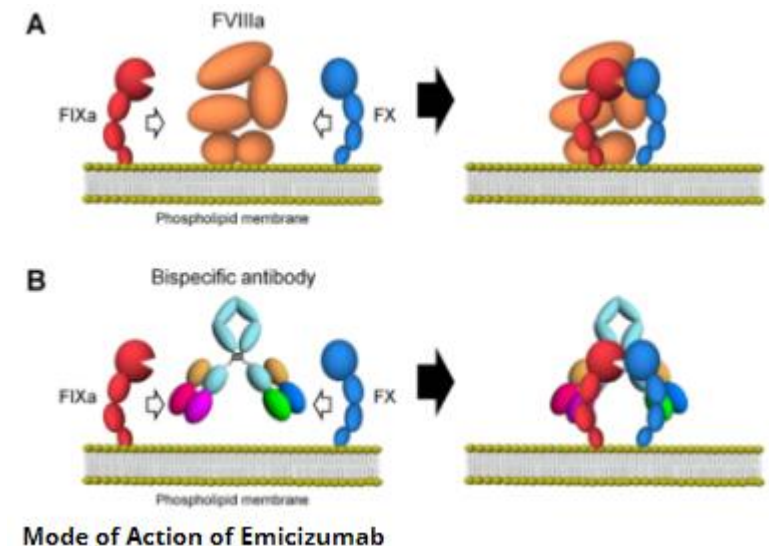


Hémophilies A et B



Les traitements

- Concentrés de facteur VIII ou IX
 - En curatif à la demande
 - En prophylactique par administrations régulières
- Responsables de l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX
- Recours à un agent « by-passant »: CCPa ou rFVIIa
- Depuis 2018: emicizumab
 - Hémostase suffisante pour vie quotidienne, acte mineur
 - Insuffisante pour chirurgie majeure

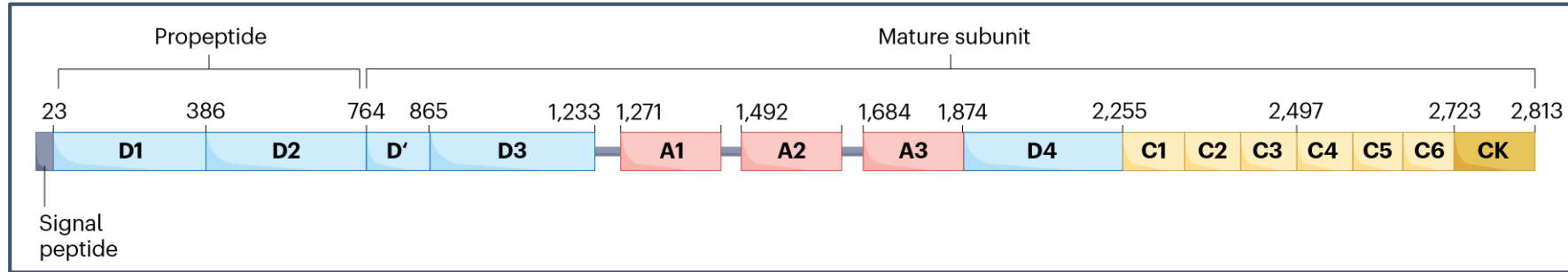


REVIEW ARTICLE

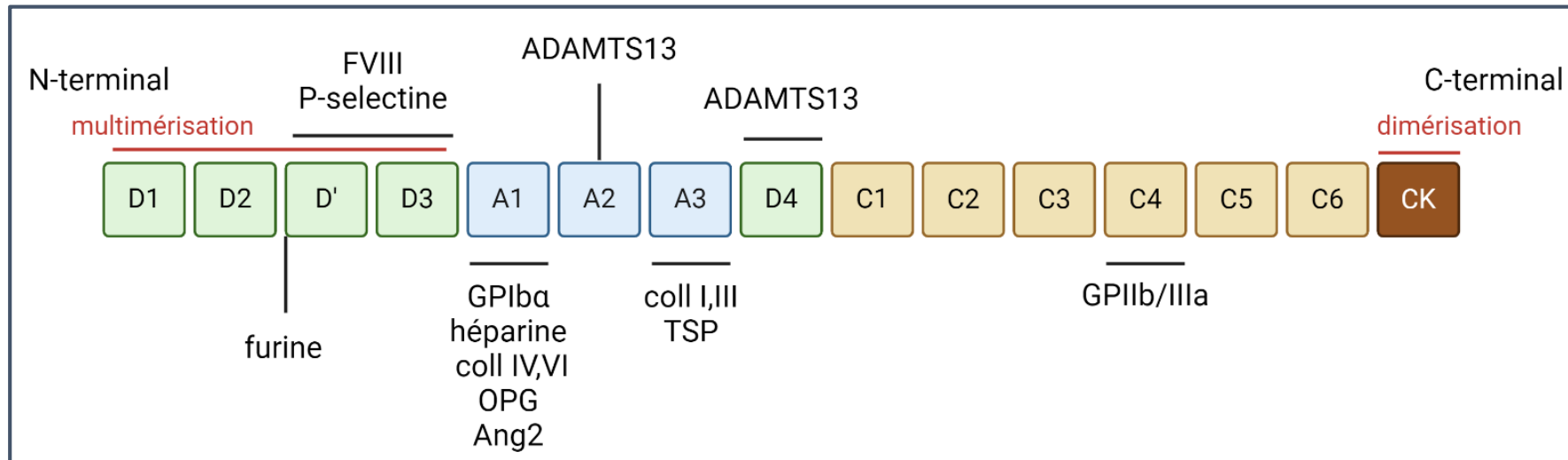
Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra[®]): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)

Sophie Susen¹  | Yves Gruel² | Anne Godier^{3,4} | Annie Harroche⁵ |
Herve Chambost⁶ | Dominique Lasne⁵  | Antoine Rauch¹ | Stephanie Roullet⁷ |
Pierre Fontana^{8,9}  | Jenny Goudemand¹ | Emmanuel de Maistre¹⁰ |
Valerie Chamouard¹¹ | Bénédicte Wibaut¹ | Pierre Albaladejo^{12,13} | Claude Négrier¹¹ 

Le facteur von Willebrand



Seidizadeh et al. *Nat Rev Dis Primers* 2024

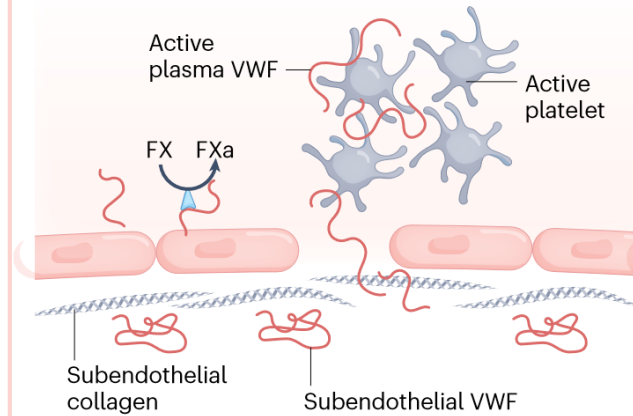


Alexis Texier, avec BioRender

Les maladies de Willebrand

Normal VWF

- VWF binds platelet to the subendothelium collagen
- VWF carries FVIII and delivers it to the site of injury



Type 1: déficit quantitatif partiel
Type 3: déficit quantitatif total

Prise en charge périopératoire

	Concentrés de facteurs			Agents by-passant	
Molécule	FVIII	FIX	VWF	rFVIIa	CCPa
Indication	Hémophilie A et certains types de MW	Hémophilie B	Maladie de Willebrand	Maladie hémorragique constitutionnelle avec inhibiteur	
Origine	Plasmatique ou recombinante			Recombinante	Plasmatique
Administration	Intraveineuse directe avec un débit d'environ 3 ml/min				
Risque	Allo-immunisation = développement d'un inhibiteur Thrombose si taux supérieurs aux cibles			Thrombose CIVD	
Précautions d'emploi	Produits non interchangeables Respect strict des posologies, des horaires d'injection et des horaires des				
diagnostic et de Soins (PNDS); www.has-sante.fr					

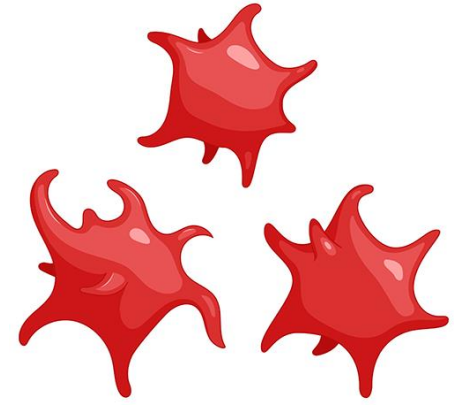
Les déficits rares en facteurs de la coagulation

- Représentent 5% des maladies hémorragiques constitutionnelles
- Sévérité de la symptomatologie hémorragique très variable
- Avis spécialisé indispensable pour évaluer le risque lié à la procédure et prescrire le traitement substitutif adapté

Seuils de sécurité hémostatique proposé par le PNDS

Déficit	Seuil hémostatique
Fibrinogène	1,5 g/L
Facteur II	30 %
Facteur V, VII, X	20 %
Facteur XI	15-30 % (importance de l'anamnèse personnelle et familiale)
Facteur XIII	20 %
Facteur V + VIII	FV : 20% et FVIII : 50%

Anomalies des fonctions plaquettaires



- Spectre des anomalies très large: activation, sécrétion, agrégation, sialylation, etc.
- Technique de 1^{ère} intention: agrégométrie par transmission lumineuse
- Acide tranexamique, desmopressine, transfusion plaquettaire, rFVIIa

Thromboprophylaxie post-opératoire ?



RECOMMANDATIONS FORMALISEES D'EXPERTS

du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire

en collaboration avec

la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire

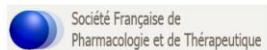
la Société Française de Thrombose et d'Hémostase

la Société Française de Médecine Vasculaire

Endossées par la Société Française de Chirurgie Digestive

la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Et le réseau INvestigation Network On Venous Thrombo-Embolism



Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire

Actualisation des recommandations formalisées d'experts de la SFAR de 2011

2024

EJA

Eur J Anaesthesiol 2018; **35**:96–107

GUIDELINES

European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis

*Patients with preexisting coagulation disorders and after severe
perioperative bleeding*



- Discussion au cas par cas, approche multidisciplinaire
- Mécanique $\pm$ pharmacologique

Conclusion: les troubles de l'hémostase congénitaux

- Déjà connus lors de la consultation d'anesthésie
- Ou évoqués suite à questionnaire standardisé
- Diagnostic confirmé par l'hémostasien
- Prise en charge pluridisciplinaire pré, per et post-opératoire
 - Pour couvrir le risque hémorragique même après la chirurgie
 - Pour prévenir le risque thrombotique

Diplôme Inter Universitaire Francophone d'Hémostase et Thrombose

Année universitaire 2024/2025



Coordonneurs du diplôme

Responsable du diplôme: Pr Nadine Ajzenberg

Univ. Aix-Marseille Pr Marie-Christine Alessi (marie-christine.alessi@univ-amu.fr)

Univ. Bordeaux Pr Chloé James (chloe.james@inserm.fr)

Univ. Paris Pr Nadine Ajzenberg (nadine.ajzenberg@aphp.fr)

Pr Anne Godier (anne.godier@aphp.fr)

Univ. Lille Pr Sophie Susen (sophie.susen@chu-lille.fr)