

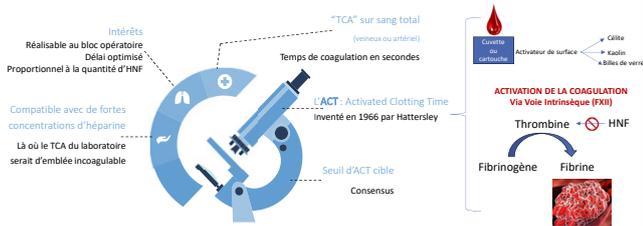
Monitoring de l'héparinothérapie en chirurgie cardio-vasculaire

D^r Céline Delassasseigne
Laboratoire d'Hématologie
Hôpital cardiologique Haut Lévêque

Tests disponibles



ACT Activated Clotting Time (EBMD)



CIBLES

- **CEC en Chirurgie cardiaque** : HNF 300 à 500 UI/kg

ACT > 480 sec

EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *BMJ*, 2019

- **Ablation de FA ou d'arythmies** (Par cathéter) : HNF 100 UI/kg

ACT > 300 sec

HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLASEE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017

- **Pose de valves percutanées**: TAVI, Mitraclip, Triclip : HNF 100 UI/kg

ACT > 250 ou 300 sec selon risque TE

Recommendations for periprocedural anticoagulation management			
Recommendations	Class*	Level*	Ref*
Heparin management			
ACT above 480s during CPM should be considered in CPM with uncoated equipment and cardiostomy suction. The required target ACT is dependent on the type of equipment used.	Yes	A	
Heparin should be administered prior to or immediately following transseptal puncture during AF catheter ablation procedures and adjusted to achieve and maintain an ACT of at least 300 seconds.	Yes	A	

EQUIPEMENT



Fournisseurs	Hémochron (Accriva racheté par Werfen)	Labstat (Abbott)	ACT plus (Medtronic)	HMS (Hepcon Hemostatis management system) (Medtronic)
Tests/Cartouche-Cuvette	ACT LR (célite) ACT HR (+)	CeltraACT KaminACT	LR-ACT HR-ACT	
Activateur	Cérite Silice + Kaolin + Phospholipides	Cérite Kaolin	0,75% Kaolin 12% Kaolin	
Unités	Secondes équivalent Cérite	Secondes	Secondes	
HNF range d'utilisation	limites=400 sec 0-2,5UI/ml de sang	limites=1000 sec 1-6UI/ml de sang	50-1000 sec	
gamme limite			0-1,5U/mL d'Héparine	>1U/mL d'Héparine
Interférence Aprotinine		Non	Non jusqu'à 200-280KU/mL	

L'ACTIVATEUR pour la CEC => toujours du **KAOLIN** (forte dose d'héparine/non sensible à la présence d'aprotinine)
D'une façon générale les temps en kaolin sous HNF sont plus courts qu'avec de la cérite.

EQUIPEMENT



Fournisseurs	Hémochron (Accriva racheté par Werfen)	Labstat (Abbott)	ACT plus (Medtronic)
Tests/Cartouche-Cuvette	ACT LR ACT +	CeltraACT KaminACT	LR-ACT HR-ACT
Mode de détection	Mécanique, optique	Electrochimique conversion d'un substrat « non fibrinogène » par la thrombine	Mécanique
Endpoint	Formation de caillot	Détection ampdométrique de la formation de thrombine	Formation de caillot

Falher F. *Int Clin Med*. 2019

Historique

In 1975, Bull et al. described the prolonging effect of heparin on the ACT. They determined an ACT "safe zone" of 300–600 seconds during CPB, recommending an ACT of 480 seconds as an adequate anticoagulation level

In addition, Young et al. noted an absence of fibrin formation when the ACT was maintained above 400 seconds (5 patients [9])

La valeur cible généralement recommandée en CEC de 450-480 sec. Elle tient compte du **coefficient de variation** de la mesure de l'ACT (10-15%).

La limite inférieure « admise » en CEC est de ne pas être < 350 sec

Solis Clavijo D, Cotano AD, Pena NA, et al. Variability of three activated clotting time point of care systems in cardiac surgery: Reinforcing available evidence. *Perfusion* 2022; 37: 711-4

Les systèmes ne sont pas superposables
(-50s entre Medtronic et ACT juniors ITC)

Reco > 400s et Tenir compte du circuit ET du POC

Résultats Contrôles externes de la qualité

	Activated Clotting Time	Activator Clotting Time
	Other Equipment / Reagent	
	Equipment/Reagent	N Assigned Value Uncert CV (%) Range
215 sec	Abbott iSTAT Alpha / Abbott ACT Kadin	17 218.2 2.5 3.7 210.0 - 215.0
	Abbott iSTAT 1 / Abbott ACT Kadin	17 213.2 3.8 5.1 201.0 - 233.0
	Hemochron Signature Plus / Hemochron ACT-LR	1 202.0 2.0 2.5 200.0 - 205.0
170 sec	SEM Hemochron 100 / Hemochron ACT+	2 179.0 9.2 19.2 134.0 - 206.0
	Hemochron Signature Plus / Hemochron ACT+	4 168.5 16.0 20.0 152.0 - 208.0
140 sec	Medtronic ACT Plus / Medtronic HR-ACT	1 140.0 3.1 4.9 133.0 - 147.0
	Medtronic HR2 Plus / Medtronic HR-ACT	2 139.5 3.0 4.8 130.0 - 145.0

RÉGARD CRITIQUE SUR ACT PERFORMANCES ANALYTIQUES

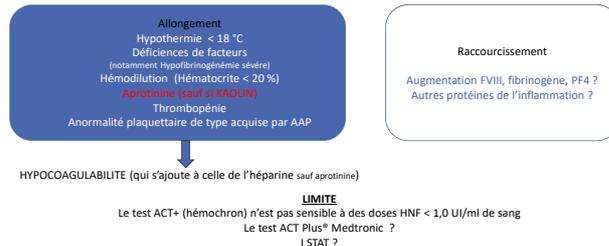
CHU BDX Hémochron ELITE	ACT+ (CEC) Moyenne N=8		ACT-LR (Rythmo) Moyenne N=4	
	Niveau 1 150	Niveau 2 430	Niveau 1 150	Niveau 2 275
Secondes				
CV (%)	12	5	11	7

Calitec I-STAT Précision fiche technique				
Plasma Menstr	n	Moyenne	E.T	CV (%)
Niveau 1	329	221 secondes	18 secondes	8.1
Niveau 2	68	458 secondes	22 secondes	4.8

Kaelin I-STAT Précision fiche technique				
Plasma Menstr	n	Moyenne	E.T	CV (%)
Niveau 1	119	169 secondes	4 secondes	2.3
Niveau 2	113	439 secondes	21 secondes	5.2

Pour les ACT +
- Normaux: **50sec d'écart est acceptable** entre 2 équipements (2.8*12%=34% de 150sec)
- Pathologiques: **60sec d'écart est acceptable** entre 2 équipements (2.8*5%=14% de 430sec)
> 100sec entre 2 équipements est inacceptable dans les 2 cas

ACT ET INTERFÉRENCES (sang total)



IMPACT DES AOD SUR L'ACT

AS DINCQ, JCVA 2017

GAMME DE SURCHARGE IN VITRO

- ACT HEMOCHRON ELITE ACT +
- ACT HEMOCHRON ELITE ACT LR
- ACT KAOLIN « MAISON » KC-10

- A : APIXABAN
- B : DABIGATRAN
- C : EDOXABAN
- D : RIVAROXABAN

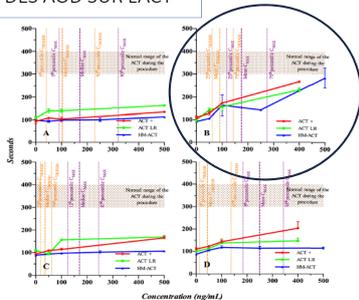


Fig 1. Impact of (A) apixaban, (B) dabigatran, (C) edoxaban, and (D) rivaroxaban on the ACT. Results are reported in seconds. Plasma concentration range of 100-500 ng/ml (range and 500 ng/ml are reported for reference).

CAS PARTICULIER DE L'HMS

1) Personnalisation de la dose d'héparine (HDR Heparin dose response) en fonction de la réaction de chaque malade en fonction estimation volume sanguin

Au terme du test HDR, les éléments suivants s'affichent :

- Concentration d'héparine prévue
- Base ACT
- Dose du bolus d'héparine

2) Mesure héparinémie per CEC (HPT) par cartouches incrémentées en protamine pour neutralisation H/P et le caillot détecté par TDD

3) Mesure HR ACT

Au terme du test HR-ACT, les informations suivantes s'affichent :

- Concentration d'héparine mesurée
- Résultats ACT
- Quantité d'héparine supplémentaire éventuellement requise pour maintenir la concentration d'héparine
- Dose de protamine requise pour neutraliser la concentration d'héparine mesurée

3/Calcule la dose d'héparine à injecter pour atteindre/maintenir valeur cible d'ACT HR ou d'héparinémie

protamine et d'héparine optimisée

4/Calcule la dose de protamine pour neutraliser l'héparinémie résiduelle

Le système HMS Plus™ permet un traitement des patients grâce aux éléments suivants :

- Mesure de la concentration réelle d'héparine en circulation
- Évaluation de la réponse individuelle du patient à l'héparine
- Tests ACT

Cartouches de test utilisées

- Cartouche d'analyse de l'héparine
- Réaction à une dose d'héparine (HDR)
- ACT à plage étendue (HR-ACT)

Écran Paramètres appareil 1

Type héparine : options :
 Protine et unités internationalles (UI)
 Avertissement : l'utilisation d'UI n'est pas autorisée aux États-Unis.
 Appuyer jusqu'à ce que le type d'héparine désiré s'affiche.
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Rapport protine/héparine :
 Plage acceptable = 0.3 à 3.0
 Appuyer et entrer la valeur désirée à l'aide du clavier numérique.
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Unité protamine : mg ou unités (u)
 Appuyer jusqu'à ce que l'unité de mesure désirée s'affiche.
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Confirmer patient : contrôler affichage ou non de l'écran - Confirmer patient - lors du lancement du test.
 Appuyer pour afficher Activé ou Désactivé.
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Déf. Param. par défaut :

Prot. conc. Mg : concentration d'héparine à maintenir pendant toute la procédure.
 Remarque : au cours du test, la concentration d'héparine sera automatiquement transférée à la concentration d'héparine du protocole en cours.

Prot. conc. UI : concentration d'héparine à maintenir pendant toute la procédure.
 Remarque : au cours du test, la concentration d'héparine sera automatiquement transférée à la concentration d'héparine du protocole en cours.

Temp. ACT (min) : temps de coagulation activé désiré en secondes pour le test HDR (réponse dose héparine).
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Temp. ACT (min) : temps de coagulation activé désiré en secondes pour le test HDR (réponse dose héparine).
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

Temp. ACT (min) : temps de coagulation activé désiré en secondes pour le test HDR (réponse dose héparine).
 Appuyer sur Entrée pour accepter.

CALCUL DE LA DOSE D'HÉPARINE HMS

minimal coagulation activation. Because heparin does not inhibit fibrin-bound thrombin at levels <2.0 units/mL, it is reasonable to advocate for a minimal heparin level of at least 2.0 units/mL to achieve this goal.³⁶ Although there is no evidence to determine the true minimum ACT or heparin level, many institutions are safely using an ACT target >350 seconds and a heparin level >2.0 units/mL without reported complications.^{1,6,10,18}

Finley A Heparin Sensitivity and Resistance: Management During CPB. *Perfusion* 2013

Choix de la dose d'HNF sur l'ACT

- **Problème :**
 - L'ACT de « base » est hétérogène ou extrapolation de la machine aux doses d'héparine dépend de cet ACT de base
 - Evaluation de la volémie
 - Les plages de référence d'ACT sont fonction de l'activateur et de la méthode de mesure : > 80-120 s mais peuvent aller de 70 à 180 s (hors HNF)
 - Dans certains cas, l'héparinémie « cible » déduite peut être de 8 UI/ml (étude ancillaire à Lille)

Choix de la dose d'HNF sur héparinémie cible

- **Problème :**
 - Quelle est l'héparinémie cible? tenir compte de la différence plasma /sang total
 - En CEC, empiriquement la cible anti-Xa serait d'au moins 2,5 U/ml de sang total soit 3,3 U/ml de plasma si l'hématocrite est à 0,25
 - Evaluation de la volémie
 - Facile en début de CEC mais quid de son utilisation en fin de CEC pour calcul protamine?

Jude B, Laine D, Mouton C, de Moorloose P. Monitoring of heparin therapy during extracorporeal bypass: what are the remaining questions? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 23 : 588-95

PRO HMS et CONTRE HMS (suivi Héparinémie par titration à la protamine)

Pro: The Heparin HMS Should Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time (ACT) to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass

Kelly Ural, MD, and Christopher Owen, MD

Unfractionated heparin is the anticoagulant of choice for cardiac surgery using CPB, and protamine is the antidote administered after CPB weaning. With ACT based algorithms the optimal protamine to heparin ratio is 0.8:1 of the initial dose of heparin. Yet, the protamine-heparin dose-response curve shows great interindividual variation and patient tailored protamine dosing reduces residual heparin effects as well as protamine overdosing. Inappropriately high doses of protamine in absence of heparin are associated with enhanced postoperative bleeding and need for transfusion [1].

In some studies (n=45), individual heparin and protamine titration using an automated heparin titration device (Heparin® Hemostasis Management System, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was associated with decreased blood loss and transfusion requirements compared to a standard ACT management. However, bleeding and transfusion were secondary end points in these studies and larger multicenter studies are required [7].

Generally when an HMS® is used, higher heparin and lower protamine doses are administered, in both valvular [1] and CABG surgery [1-3], with a better preservation of platelet function and coagulation.

J. Clin. Med. 2021, 10, 2454

Con: The Heparin HMS Should Not Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass

George Gilly, MD, and Jay Trushkin, MD

HEPARIN/PROTAMIN MANAGEMENT

- **Point of care**
HMS/titration de la protamine
- **Empiric/Fixe**
En % de la dose initiale bolus : le plus fréquent
En X % de la dose totale (60 à 80 %)
En % dose totale : => surdosage en protamine
→ T^{1/2} HNF 150 minutes avec un bolus de 400 U/kg Hirsch 2001
→ Consommation per CEC
- **Modèles mathématiques ou PK :**
Etude PRODOSE: Optimal protamine dosing after CPB. *PLoS Medicine* | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003658> June 7, 2021
36, 6 % de moins de protamine comparé au contrôle 1 : 1.
Revue BJA 2018 : plusieurs modèles publiés tous tendance à réduire la dose de protamine

Fig 3. Hypothetical relation of protamine dosing with bleeding complications. While protamine underdosing is associated with residual heparin, protamine overdosing may lead to bleeding complications caused by the anticoagulant properties of protamine in the absence of heparin.

Key question

What is the effect of a 0.6 protamine/heparin ratio compared to a 0.8 ratio in cardiac surgery?

Key finding(s)

A 0.6 protamine/heparin ratio is associated with significantly fewer blood component transfusions.

Take-home message

Analysing the protamine/heparin ratio after cardiac surgery makes a difference in blood loss and transfusion of blood components.

A.L.M. Goedhart. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2020

A 0.6-protamine/heparin ratio in cardiac surgery is associated with decreased transfusion of blood products.

Futur ?

Universal Heparin Reversal Agent
 Un noyau de polyglycérol hyperamillifil avec des charges positives et une couche en brosse de chaînes de mPEG (methoxypolyéthylène glycol)

Le ratio PROT/HEP : ne doit pas dépasser 1:1 et ne pas être au dessous de 0.6:1

Les différentes méthodes de surveillance de la protamination ont des sensibilités différentes.
 L'ACT n'est pas le bon test pour vérifier la protamination

Il n'y a pas d'héparine « cachée » après protamination.
 Le « rebond d'héparine » n'existe pas, avec peut être un bémol en hypothermie profonde (et dans l'obésité morbide ?)

IV lente sur 10 minutes ou pousse seringue sur 20 à 30 minutes pour limiter les effets indésirables. Une administration rapide de la protamine peut engendrer une hypotension et une potentialisation des réactions allergiques.

RÉDUIRE LA DOSE DE PROTAMINE : COMMENT FAIRE DE LA PROSE SANS LE SAVOIR

SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 30/07/2020 - MIS À JOUR LE 14/03/2021

Défaut qualité de la Protamine Choay 1000 UAH/ml :
recommandations pour les professionnels de santé

Des lots du médicament Protamine Choay 1000 UAH/ml (solution injectable) présentent une activité de
neutralisation de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue (environ 750 UAH/ml au
lieu de 1000 UAH/ml). Nous demandons donc aux professionnels de santé qui utilisent ce médicament
d'augmenter la posologie de l'ordre d'1,5 à adapter en fonction des paramètres de coagulation.

A ce jour, les cas de pharmacovigilance en lien avec ce défaut sont en cours d'analyse.....

Neutralisation HORS CEC

Poids patient (kg) x VP (ml/Kg) x AXa HNF (UI/ml)

VP homme : 41 ml/Kg VP Femme : 39 ml/Kg

Femme de 60 kg avec une AXa à 2 UI/ml => 4680 UI de protamine à injecter

Application de la formule en post CEC, héparinémie **plasmatique** théorique au déclantage entre 2,5 et 5 UI/ml
Avec la formule entre 5850 UI (30 % de la dose) et 11.000 UI (60% de la dose).

A 80 % d'un bolus de 300 UI/kg: 18000UI → 14000 UI protamine

MONITORAGE PROTAMINATION PAR ACT

Nevertheless, a post-protamine ACT prolonged by more than 10% compared with baseline on anesthetic induction should be interpreted with a suitable index of suspicion, as it may suggest either inadequate protamine with residual-free heparin or protamine excess. **Pas d'accord**

P. HECHT. 2020. J Extra Corpor Technol. 2020;52:63-70

• Reproductibilité ACT + niveau bas

Validation de méthodes CHU BDX	ACT+ (CEC) moyenne 8 ELITE	
	Niveau 1	Niveau 2
Secondes	150	430
Régéla CV(%)	7.3	2.5
Repro CV(%)	12	5

Monitorage

- Tests viscoélastiques
- TCA
- TT
- Activité antiXa

• Allongements NS : hypothermie, hémodilution, consommation facteurs voie contact, **surdosage en protamine.**

• Etudes (C. Boer, revue BJA 2018)

pas de corrélation entre ACT allongé post op et héparinémie plasmatique ou la détection autres techniques
Ratio P/H 1:1 ou 0.6:1 => ACT identiques

NB : si saignement + un ACT significatif > 180 sec peut indiquer le besoin d'une nouvelle dose « raisonnable » de protamine

Contrôle de la protamination par tests viscoélastiques

Sensibilité et seuil de détection annoncée par le fournisseur

ROTEM = 0,3 UI/ml (sang total)

TEG 65 = 0,2 UI/ml (sang total)

Quantira = > 0,15 UI/ml (sang total) autour de 0,4 UI/ml en plasma

Pour comparer Hep sg total de Hep plasmatique : hep sang = $\frac{\text{hep plasma}}{1 + \text{Ht}/100}$

Tests sensibles à la détection d'héparine résiduelle en post CEC

- POC
- > ROTEM INTEM /HEPTEM
- > TEG R time with heparinase.
- > Quantira CRT
- Laboratoire
- > temps de thrombine (sec)
- > rTCA
- > Activité anti Xa Héparine
- > Attention post protamine-Interaction in vitro si réactif au sulfate de dextran

Interprétation propre à chaque fournisseur

AU LABORATOIRE

* rTCA non contributif

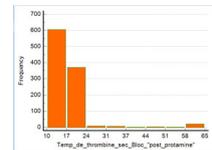
* **Activité antiXa en post CEC** : possible mais 
Interférence de la protamine si dosage avec un réactif contenant du sulfate de dextran. Mouton C. Thromb Res 2003.

DEXHEP Evaluation multicentrique de l'effet du DS sur les activités antiXa (HNF) dans différentes situations cliniques
Gouin L. Thromb Haemost 2023 Dec;123(12):1105-1115

* Temps de thrombine : très sensible

N= 1018 (6 mois) range 12-> 60 sec

- < 20 sec **93 % des patients**
- Entre 20 et 60 sec: 46 patients
- 60 n= 21 (possible situation particulière ECLS)



EXEMPLE DE DÉMARCHE D'ACCREDITATION



Surveillance de l'habilitation en charge
ambiguë par l'ACT : accreditations de l'habilitation
en biologie délocalisée au CHU de Bordeaux
en biologie délocalisée au CHU de Bordeaux

