

EVALUATION DE L'HÉMOSTASE PAR VISCOÉLASTOMÉTRIE (VISCOELASTIC HEMOSTATIC ASSAYS: VHA)

D^r Céline DELASSASSEIGNE
Laboratoire d'hématologie
Hôpital cardiologique Haut Lévêque

VHA EN CHIRURGIE CARDIAQUE

• Historique Thromboélastographie d'Harter 1947

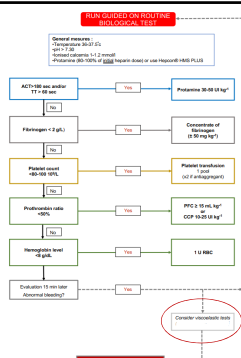
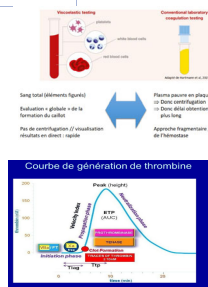
=> Dénommée Thrombodinamographie: l'amplitude étant le reflet de la formation et de la solidité du caillot en sang total calcifié/recalcifié

• Équipements d'aujourd'hui :

Review Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. J. Clin. Med. 2022, 11, 860
Hormann J. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications Res Pract Thromb Haemost. 2023

- Thromboelastography (TEG 5000, Haemonetics)
- Rotational thromboelastometry (ROTEM, WERFEN)
- Sonic estimation of elasticity via resonance (SEER) sonorheometry (Quanta System, Hemosonics STAGO)
- Résonance (TEG6S, Haemonetics)

Same But Different: Viscoelastic Hemostatic Assays in Cardiac Surgery Editorial / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 35 (2021) 10371039

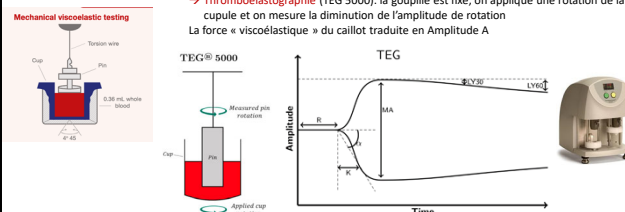


MÉTHODE DE DÉTECTION

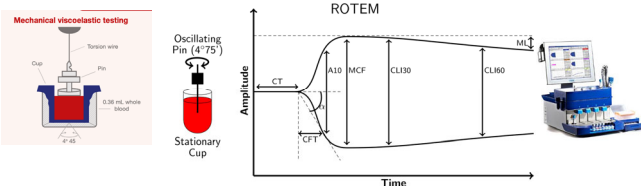
• Suivi mécanique de la formation du caillot

→ **Thromboélastographie** (TEG 5000): la goupille est fixe, on applique une rotation de la cupule et on mesure la diminution de l'amplitude de rotation

La force « viscoélastique » du caillot traduite en Amplitude A

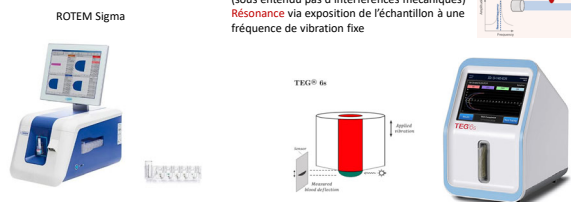


• Suivi mécanique de la formation du caillot
→ **Thromboélastométrie** (ROTEM Delta): la cupule est fixe, on applique une rotation de la goupille et on mesure la diminution de l'angle d'oscillation au fur et à mesure de la formation du caillot
La force « viscoélastique » du caillot traduite en Amplitude A

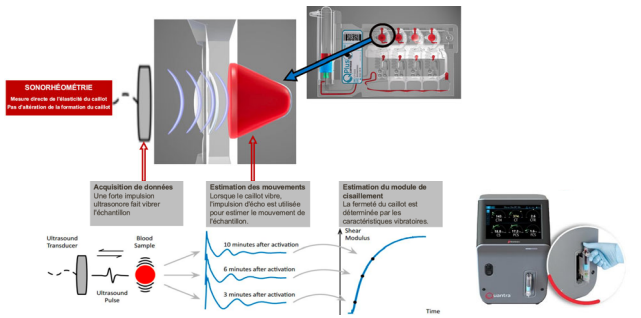


Evolutions pour s'adapter à la biologie délocalisée

• Mesure de l'élasticité du caillot
(sous entendu pas d'interférences mécaniques)
Résonance via exposition de l'échantillon à une fréquence de vibration fixe



→ **Sonorhéométrie** (Sonic estimation of elasticity via resonance SEER) (Quantra) via des ultrasons



PARAMÈTRES

[illegible]Review Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices *J. Clin. Med.* 2022, 11, 860

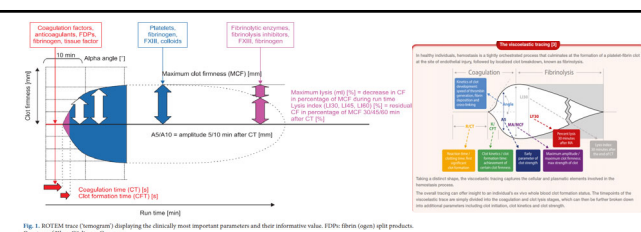
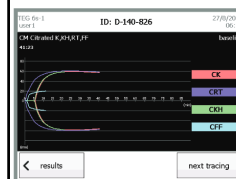
PRINCIPE DES TESTS / RENDU DES RÉSULTATS

Stimulation de l'hémostase supra-physiologique permettant d'augmenter la cinétique de réaction

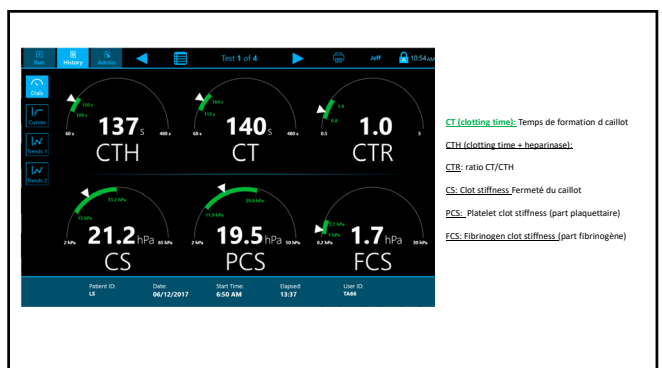
ROTEM				QUANTRA		
Profil	Action(s) / Indicateur	Signe	Transcendant	Paramètres	Zones de mesure	Description
«ITEM	Facteur tissulaire	Evaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrine et de la dissolution de la fibrine		CT CT Time	05 – 60 s	Temps de latence mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque (aPTT)
«ITEM	Aide diag.que	Evaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrine et de la dissolution de la fibrine		CTR CT Rate Normalise	05 – 60 %	Taux de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque (aPTT) en présence d'aspirine ou d'abacavir
«ITEM	Facteur tissulaire + Cytostackin D	Evaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrine et de sa polymérisation par la voie extrinsèque		CTR* CT Rate	05 – 60 %	Ratio entre CTR et CTR* : influence l'impact de l'aspirine et de la coagulation
	Acide diag.que + Héparase	Evaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrine et de la dissolution par la voie intrinsèque et d'un patient traité par héparine		CTRb CT Rateb	05 – 60 %	Ratio entre CTR et CTRb : mesure avec un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et un activateur du polymérisation de la fibrinogène (thrombine)
				FOS Fibrinogen Contribution to the CT Diffress	0,2 – 30 %	Contribution de la fibrinogène à la formation du caillot. Plaque de coagulation et un inhibiteur plaquettaire (aspirine) : plaques de polymérisation
«ITEM	Facteur tissulaire + Aspiratine	Evaluation de la dissolution par la voie extrinsèque	PCR Fibrinogen Contribution to the CT Diffress	2 – 50 %	Contribution des plaquettes fibrinolytiques à la rupture du caillot CPS – FCS	
«ITEM	Ascorb	Evaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrine et de la dissolution	CIL* CIL Stability Time	10 – 100 s	Temps de rupture de caillot due à l'influence de la fibrinolyse Présence d'un état normal de la lignée du caillot (CPS) en présence ou en présence d'acide transparacique	

Tests TEG 6s disponibles

Test	Description	Type d'échantillon
Carbonte Gélule Hemastat 	TEG Isola Test actualisé par la voie intrinsèque. Ce test gélifié agit par la formation d'un fibrinogène. Les hématocrits sont jaunis et le tirage d'hématocrite ou le tirage d'hématocrite ou le tirage d'hématocrite.	Sang total citraté
TEG Isola Phasemate	Grâce au fait que l'apogée dans l'hématocrite, l'hématocrite est corrigé avec le TEG Isola standardisé. Il permet d'évaluer la présence d'hématocrite ou d'hématocrite.	
RapidTEG 	Test actualisé par la voie intrinsèque et d'extrinsèque qui permet d'analyser l'hématocrite des propriétés hématocritiques et de tirage.	
TEG Brinmate fonctionnel	Test actualisé par la voie intrinsèque qui utilise un puissant inhibiteur de plaquettes (GPIIb/IIIa) pour limiter la fonction plaquettaire afin d'évaluer la contribution de la fibrine à la résistance du caillot. Utilisé en conjonction avec le test TEG Isola, permet d'évaluer la contribution des plaquettes et de la fibrine à la résistance du caillot.	



CT (clotting time):	Temps entre début de la mesure jusqu'à une amplitude de 2 mm
(vitesse à laquelle la formation de fibrine (F) débute-initiation-GT-début polymérisation)	
CFT (clot formation time):	Temps entre 2 et 20 mm de fermeté => poursuite de la polymérisation FI, stabilisation du caillot par les plaquettes et F XIII
AS10/20:	Amplitude correspondant après un tps X (5, 10 ou 20 min) après le CT
ML (maximum clot firmness):	Amplitude/Fermeté maximale du caillot => stabilisation du caillot
ML10/60 (10/60 firm):	Rapport entre l'amplitude au tps X (5, 10, 45, 60 min) après le CT et l'amplitude au MCF (5 de fermeté de caillot restante)
ML (maximum lysis):	Rapport entre la plus faible amplitude après atteinte du MCF et le MCF (diminution la fermeté du caillot à partir du max MCF)

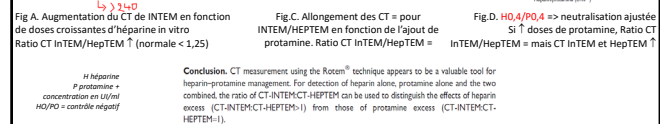
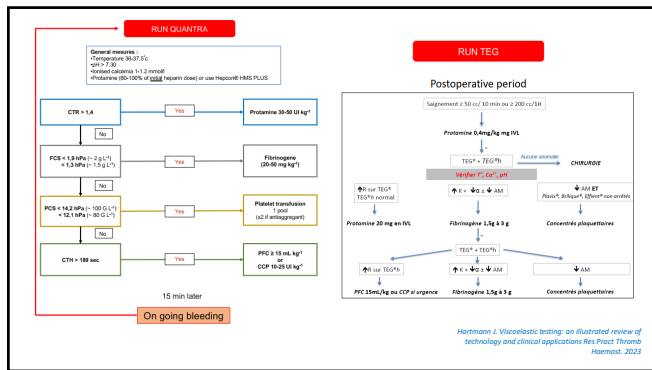
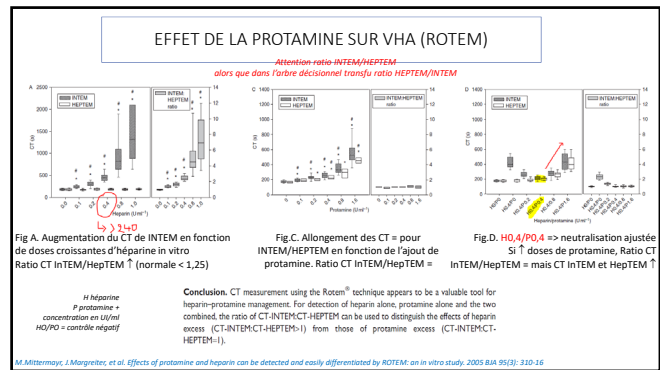
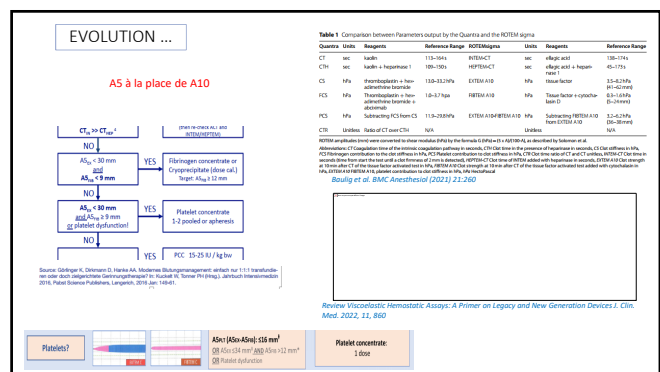


- CT (clotting time): Temps de formation d caillot
- CTH (clotting time + heparinase):
- CTR: ratio CT/CTH
- CS: Clot stiffness Fermeté du caillot
- PCS: Platelet clot stiffness (part plaquettaire)
- FCS: Fibrinogen clot stiffness (part fibrinogène)

Measurement and Main Results: The combination of PBTM as ≥ 12 mm and EXTEM AS ≥ 244 mm showed a threshold level ≤ 1.14 mm with 100% sensitivity and 77.9% specificity. The plasma contribution to clot formation and is calculated as EXTEM + FIBTEM. PBTM AS ≤ 16 mm sensitivity and specificity were 100% and 96.4% for a platelet count $< 56 \times 10^9/L$. EXTEM coagulation time (CT) > 80 seconds had a 25.0% sensitivity and a 100% specificity for clot strength. The INTEM CT > 200 seconds showed a sensitivity of 25.0% and a specificity of 97.4% for an aPTT > 37 s and a sensitivity of 80.0% for an aPTT > 55 seconds.

Conclusion: The authors present the first INTEM sigma-based algorithm for the treatment of coagulopathic bleeding. The algorithm uses parameters with optimal sensitivity and specificity for critical values of SCLs determined from a heterogeneous group of donors.

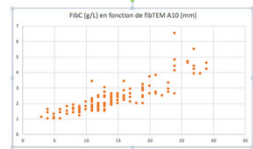
E. Scalo et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 34 (2020)

[illegible]

APROTININE	SENSIBILITÉ À L'HÉPARINE STANDARD
A forte doses, l'aprotinine prévient l'activation de la protéine kallikréine donc l'activation de la phase contact => <u>Allongement TCA (ACT)</u>, INTEM et HEPTEM Patients borderlais Patients <u>sans aprotinine</u> (n=56) Moy (INTEM) = 235 s Moy (HEPTEM) = 231 s Patients <u>aprotinine</u> (n=6) Moy (INTEM) = 269 s Moy (HEPTEM) = 280 s	- ROTEM 0,3 UI/ml - TEG(s) et Quanta > 0,2 UI/ml <i>Poster: Tiquet B. INTRAOPERATIVE VALIDITY OF POINT OF CARE DURING PARTIAL HEPARIN NEUTRALIZATION</i> To detect anti-Xa activity: 0,2 UI/ml : - HMS detected residual heparinemia with a sensitivity of 62% [45-78%], a specificity of 94% [50-100] - ACT, a threshold of 150 sec had a sensitivity of 85% [58-97] and a specificity of 85% [58-97] - A threshold of 1.4 CT (Quanta) had a sensitivity of 67% [30-94] and a specificity of 100% [18-100]

CORRÉLATION FIB CLAUSS/A10 FIBTEM

n = 143 ROTEM/Clauss concomitants



bleeding patients. For example, a fibrinogen level of less than 1.5 g/L, which is generally regarded as the minimally accepted level in bleeding patients^{4,8} generates a FIBTEM A5 amplitude varying between 5 and 12 mm in the authors' collective.

E. Scale et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 34 (2020)

Si A10 FIBTEM ≤ 9 mm => FIB Clauss ≤ 1,9 gr/L
L'inverse n'est pas vrai.
(ne tout patient venant, limites : tous les patients ne saignent pas et sont +/- transfusés avant Rotem, Clauss QFA werfen)

Algorithms for ROTEM-guided management

Table 2. FIBTEM-guided Fibrinogen Substitution

Targeted FIBTEM A5 (mm)	Fibrinogen (mg/dL)	Fibrinogen concentration (mg/kg bw)
2	12.5	0.6 (1 g per 80 kg)
4	25	1.2 (2 g per 80 kg)
6	37.5	1.9 (3 g per 80 kg)
8	50	2.5 (4 g per 80 kg)
10	62.5	3.1 (5 g per 80 kg)
12	75	3.8 (6 g per 80 kg)

Fig 1 Cardiaque (ROTEM delta)

Combien injecter ?

Cible de fibrinogène chez un patient qui saigne > 1,5 g/L

Entre 2 et 3 g/L si saignement réfractaire et/ou thrombopénie associée non compensée

Pour le ROTEM : algorithme/augmentation souhaitée de A5 FIBTEM

LES LIMITES VHA

Ne dépiste pas :

- Maladie de Willebrand (Pas de contact avec le collagène, pas de flux à fort taux de cisaillement)
- Fibrinolyse locale non systémique

Non sensible à

- Aspirine, clopidogrel
- Nouveaux antiP2Y12 (Brillique-Efient)

En rapport avec l'effet « écrasant » de la génération de thrombine (sauf si module plaquettes...)

Peu sensible

- Aux AVK
- Aux HBPM (dose dépendant), insensible Danaparoid et Arixtra
- AOD : impact sur CT, dose dépendante

Méthode in vitro

Sans contact avec une surface endothéliale

Mesures non réalisées en forces de flux artériel

Dépendance forte au taux de fibrinogène et plaquette

CHOIX D'UN EQUIPEMENT

- Equipe médicale, des biologistes et des biomédicaux
- Automates en salle ou déporté au Laboratoire
- Type d'équipement cartouches à usage unique/puits-flacons-pipettes
- Module informatique/connectivité
- Prix
- Temps de rendu des résultats exemple Quanta (412 and 658 s) compared to ROTEM sigma (839 and 1290 s)

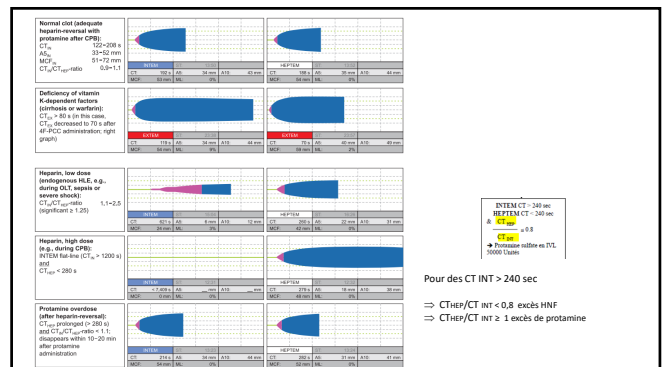
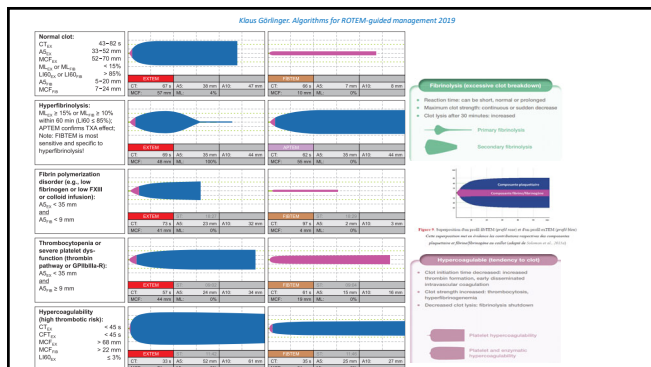
Reference	Study design	Key results
2017 (2)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (3)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (4)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (5)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (6)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (7)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (8)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (9)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (10)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (11)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (12)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (13)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (14)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (15)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (16)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (17)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (18)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (19)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care
2017 (20)	Retrospective cohort study	Significant increase in blood product transfusion when compared with standard of care

Hartmann J. Res Pract Thromb Haemost. 2023

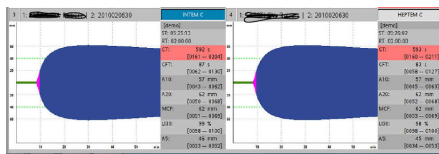
Profils ROTEM

Exemples en pratique

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

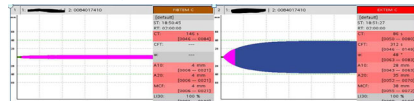


INTERPRÉTATION HEPTM (HORS EXCÈS D'HÉPARINE)



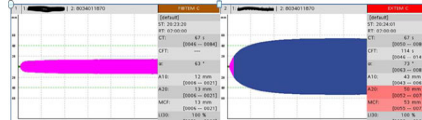
- CT ITEM allongé (> 240 sec) non corrigé par HEPTM :
- Le CT prolongé peut être dû à un déficit sévère de facteurs (le déficit de facteurs n'est détecté que lorsque le taux de facteurs est <30%).
- **Surdosage de Protamine**
- Présence d'Aprotinine (à forte dose inhibiteur de la voie contact)

Profil 1 hypofibrinogénémie ➤ mais n'exclut pas une thrombopénie



➤ NP, Plaquettes > 100 G/L, supplémentation en fibrinogène seul OK

Profil 2 Normal (A20 MCF très un peu baissé non significative)



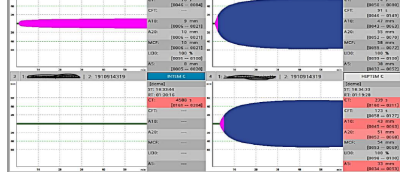
Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

Profil per CEC

-ex-TEM, fib-TEM et hep-TEM sont insensibles à de très fortes doses d'héparine (celle de la CEC) => le profil de ces 3 tests permet de voir la capacité hémostatique du patient en CEC « sous l'héparine ».

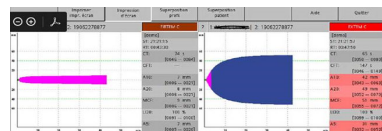
Le FIBTEM est à 9 mm donc si saignement immédiat en post op, critère transfusionnel de 1er intention.

L'Heptem est presque totalement corrigé par l'inhibiteur d'héparine.

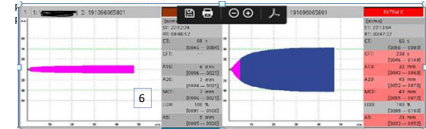


Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

ROTEM 1 post CEC : A10 Fib TEM < 9 + saignement => fibrinogène 1.5 gr à 3gr. L'EXTEM est perturbé par l'hypofib +/- thrombopénie => CPA ? plaquettes 73 G/L et Fio Clauss 1.5 gr/L. Pas d'autres anomalies sur la coag labo. Attitude thérapeutique faite : plasma 1 litre

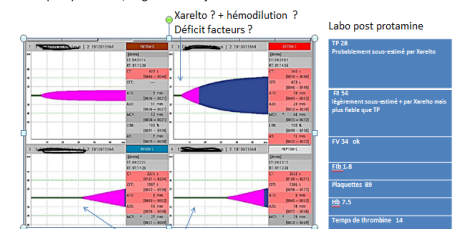


ROTEM 2-1 h après. Persistance Fibtem A10 6 mn + majoration des anomalies EXTEM. Le plasma n'a



Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

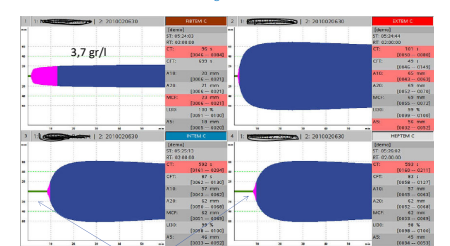
Dissection aortique sous Xarelto 285 ng/ml en pré op
ROTEM post protamine, saignement majeur +++



Excès de prot ratio > 1 ? Hémodilution, allongement majoré par Aprotinine ? Indication à tout corriger puis +/- novoseven. Tous les CT sont longs, initiation de la coagulation très retardée

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

Dissection aortique sous Brilique dose de charge 4 h avant le per op + HBPM
ROTEM Insensible à l'effet anti P2Y12. Saignements +++

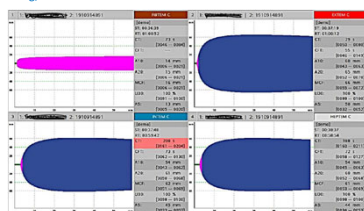


Plaquettes 134 G/L

CT ITEM allongé non corrigé par HEPTM = ce n'est pas l'héparine. Soit excès de protamine ? Soit interférence Aprotinine ? HBPM ? Soit les 3, le patient continue de saigner... à cause du brilique surdosage en protamine ? CT EXTEM 101 sec modérément allongé

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

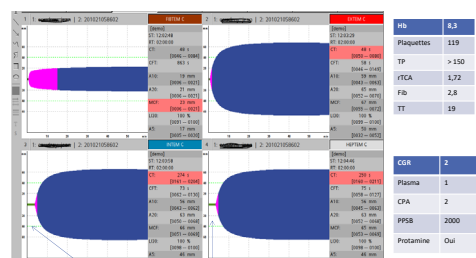
CAS 1 : Saignement post op à H+ 5 de la CEC (RVAo + RVM + PAC 0 transfusion)
1mlKg/h



SIGMA
CT INTEM > CT HEPTEM mais ratio NS et temps pas > 240 sec
limite de sensibilité du test
Sur bilan de coagulation AXA HS 0,49 UI/ml => 3000 UI de protamine
(Calcul en sang total 0,7 UI/ml pour Ht 30 %, sensibilité ROTEM annoncée à 0,3 UI/ml ?)

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

ST + rupture de pilier mitral => RVM + CPIA aspirine/brique/lovenox et post novoseven 7 mg

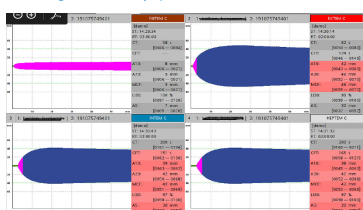


Ratio CT HEPTEM/INTEM = 0,92 et TT 14 => exclusion présence HNF libre
Aprotinine ? possible
Coagulopathie de dilution persistante ? CT EXTEM non interprétable sous
Novoseven (accourcissement par excès de rF7)

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

Annuloplastie mitrale reprise pour tamponnade et décaillotage

ROTEM post op
Transfusion : 2 x 1 gr de fibr + 5000 de prota + 600 de PFC (après ROTEM) + 1 CPA + 3000 de prota + 1 g de fib
Au total : saignement de 950 cc jusqu'à 22h

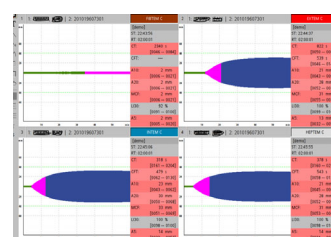


Lyse pas majeure mais ML > 15 % pas habituel en post op CEC. Non confirmé par APTEM (cartouche x). Conclusion : fibrinolyse +/- et/ou caillot faible

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

ECMO sous Arganova

Saignements +++
Allongement des CT en rapport avec l'Arganova (anti II direct) mais surtout hypofibrinogénémie majeure (impact sur toutes les MCF).

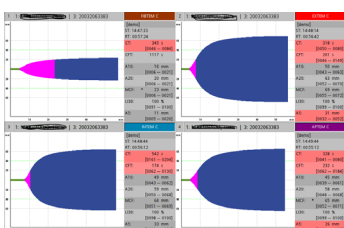


Rappel :
sous Arganova, seul le
rTCA et le fibrinogène sont
interprétables (fib claus
thrombine > 100 UNH ok
si Arganova < 2,5 ng/ml)

Possibilité au cas par cas
de réverser in vitro (DOAC-
remove) l'arganova pour
réaliser un TP et des
Facteurs 2/5

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

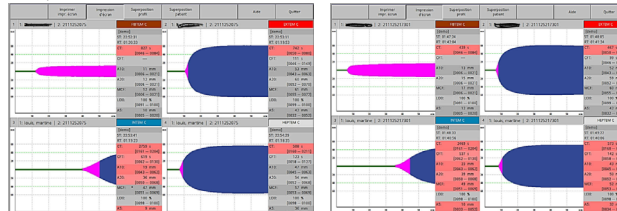
Essais Arganova ROTEM in vitro par surcharge. Courbe à 3,3
ug/ml (zone thérapeutique 0,5-2 ug/ml)



Effet anti IIa sur les CT
de tous les canaux

Céline DELASSASSEIGNE Novembre 2023

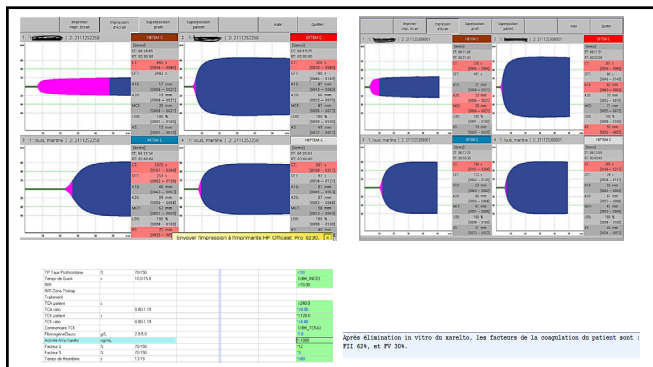
Profil particuliers



INM
Rioprostol 1,25mg x10
Félicaine 150mg x40
Quétiapine 50mg x40
Mirtazapine 15mg x50
Zytec et omeprazole
Droide sur Stavelle
3 ACR avant ECLS
Pose ECLS => ROTEM

CTs tous très allongés => Xarelto ? Oui 1900 ng/ml soit
4 fois la concentration maximale
CT Ext > 10 fois la normale = effet anti Xa
CT InTém >> CT HepTém ? => + HNF en bolus pour
pose ECLS
Coag lab TP <10 % (Xarelto) rTCA > 8 (Xarelto + HNF)

Post PPSB : CT Ext ÷ par 2 (TP 36 %)
Tjrs HNF ratio CT Int/Ext 4,30
Pas de dosage AXA possible au labo
(conta Xarelto), TT > 60 secondes



Profil QUANTRA



POTENTIEL HEMOSTATIQUE NORMAL

