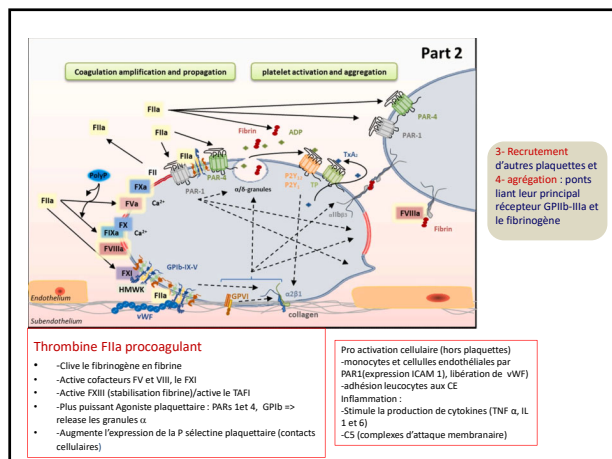


Antifibrinolytiques

[illegible]

Extinction de la génération de thrombine

The diagram illustrates the extinction of thrombin generation and platelet activation. It shows the coagulation cascade (FXII to FII) and platelet activation pathways (ADP, Thrombin, TxA₂, PG₂, NO). It highlights the role of Heparin and Heparin cofactor II in inhibiting FXa, and the role of Protein C and Protein S in inhibiting FXa. The diagram also shows the release of TPA and the inhibition of platelet activation by NO and prostacyclin (PGI₂).

Inhibition of coagulation

- Heparin and Heparin cofactor II inhibit FXa.
- Protein C and Protein S inhibit FXa.

Inhibition of platelet activation

- AT (Adenosine Triphosphate) inhibits platelet activation.
- PGI₂ (Prostacyclin) inhibits platelet activation.
- NO (Nitric Oxide) inhibits platelet activation.

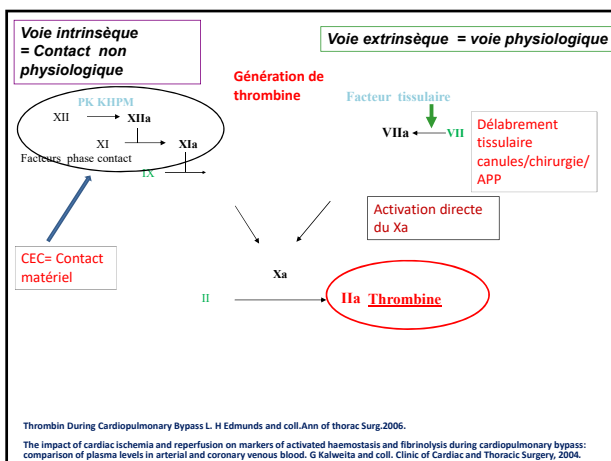
Thrombin anticoagulants (régulation)

- se lie la thrombomoduline, EPCR/ activation protéine C
- induit la libération de t-PA et de libération du TPA
- libération de NO/prostacycline par endothélium vasculaire

Génération de thrombine au cours de la CEC

Physiopathologie

En CEC, la Génération de Thrombine est continue, action systémique, non focalisée à la brèche vasculaire.



La voie Tissulaire : sources de Facteur Tissulaire en CEC

=> FT/ FVII activé=> **Thrombine**

3 types de cellules dans l'organisme

- Pas d'expression de FT : GR
- Expression constitutive tissulaire du FT : **Cœur Fibroblastes de l'adventice des vaisseaux et myocytes**, poumon, cerveau, placenta, utérus, foie, rate, rein. Cellules non en contact avec le sang, mais si brèche => « enveloppe hémostatique » extravasculaire
- Expression inducible :

Monocytes et macrophages (immunité naturelle/caillot conscrit l'infection)

Monocytes activés (adhérents au circuit/temps dépendant), monocytes activés (présents dans APP).

La cellule endothéliale activée par le sepsis (via TNF α , IL1,6, C5a)

Microvésicules issues de macrophages (athérosclérose), issues de cellules tumorales (pancréas), SAPL.

The role of tissue factor and factor Vlla in hemostasis. Mackman, Anest Anal 2009
Grover and Mackman.Tissue Factor in Hemostasis and Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018

Le diagramme illustre les cascades de la coagulation et du complément déclenchées par l'endothélium vasculaire. À l'entrée, le flux sanguin passe à travers l'endothélium vasculaire, qui active le Circuit CEC. Ce circuit agit comme un pont entre les deux cascades.

Cascade de la coagulation (Voie de la coagulation) :

- Le flux sanguin est activé par l'endothélium vasculaire.
- Le Circuit CEC est activé.
- F XII est converti en F XIIa.
- F XIIa active Prékallikrène, qui se convertit en Kallikrène.
- Kallikrène active KHPM, qui se convertit en Bradykine.
- Bradykine active t-PA, qui se convertit en Fibrinolyse.
- Bradykine active également NO-Prostacycline.
- F XIIa active également directement la Thrombine.

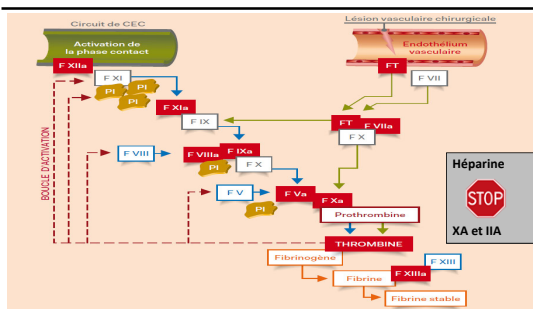
Cascade du complément (Voie du complément) :

- Le Circuit CEC active la cascade du complément.
- C5a est produit.
- C5a active la Production de cytokines.
- La Production de cytokines active les Monocytes.
- Les Monocytes activés produisent l'Expression de P-sélectine plaquettaire et endothéliale.
- Les Monocytes activés produisent également l'Expression de facteur tissulaire.
- L'Expression de facteur tissulaire active la cascade de la coagulation (via l'activation des neutrophiles).
- L'Expression de P-sélectine plaquettaire et endothéliale active également la cascade de la coagulation (via l'activation des neutrophiles).
- L'activation des neutrophiles active la cascade du complément.
- La cascade du complément active la Thrombine.

Résultats :

- La cascade de la coagulation conduit à la formation de la Thrombine.
- La cascade du complément conduit à la formation de la Thrombine.
- La cascade de la coagulation conduit également à la Fibrinolyse et à la Perméabilité vasculaire.
- La cascade du complément conduit également à des dommages tissulaires.

Sternotomie +/- HNF début CEC ++ CEC +/- reperfusion du coeur + protamine +++



	A	B	C	D	E
Molecule Pathway	CD39 – Ectc ADPase (A)	NO and PGI ₂ (A)	GAGs and ATIII (B)	TM, Protein C & EPCR (C and D)	TFPI (E)
ACTION	Degradation of ADP	Production of vasoactive hormones: nitric oxide (NO) and prostaglandin (PGI ₂)	Inhibition of Thrombin (FIIa), FVa and FXa. [GAGs include heparan- sulfate]	C: FVa & FVIII inactivation. D: Activation of PAR-1	Blocks TF pathway
OUTCOME	Anti-platelet	Vessel relaxation Anti-platelet; [inhibit anti-coagulant via platelet inhibition]	Anti-coagulant [anti-inflammatory via thrombin reduction]	A: Anti-coagulant [anti-inflammatory via thrombin reduction]; B: Cytoprotection; barrier protection	Anti-coagulant [anti-inflammatory; anti-platelet via thrombin reduction]

Traitement de surface par pré-héparinisation
 Imiter la biocompatibilité de l'endothélium en fixant sur la surface du matériau de l'héparine (GAGs)
 -fixation ionique
 -fixation covalente

Autres types de traitements de surface

- procédé Trillium Biopassive Surface Coating® : fixation covalente sur la surface artificielle de 2 couches de polymères hydrophiles.
- technique de Phosphorylcholine coating® la surface est recouverte par une membrane de phospholipides neutres (phosphorylcholine) (*biomembrane mimicry*)
- procédé SMA® (Surface modifying additive), surface alternant des zones hydrophiles et des zones hydrophobes.
- traitement de surface par le poly-2-méthoxyéthyl acrylate (PMEA) consiste à exposer une structure inactive chimiquement et donc ayant peu d'interaction sur le sang.

Concept MECC : **Mini extracorporeal circuit circulation**, de diminution de la taille des circuits pour minimiser le volume d'amorçage, circuits fermés sans réservoir veineux afin de ne plus avoir de contact entre l'air et le sang et la titration plus précise de l'héparine circulante et de la protamine. Tous les composants du circuit sont traités avec de l'héparine. La pompe est centrifuge

R4.4 – Il est recommandé de privilégier une technique de « CEC optimisée » afin de réduire la survenue de complications postopératoires et la mortalité hospitalière.

GRADE 1+ (accord FORT)

7.4.1. Interventions

Heparin is usually dosed based on patient dimensions, starting with a heparin dose that ranges from 300 to 500 U/kg. During

Recommendations for periprocedural anticoagulation management

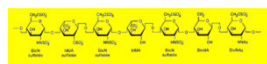
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Heparin management			
ACT above 480 s during CPB should be considered in CPB with uncoated equipment and cardiopulmonary suction. The required target ACT is dependent on the type of equipment used.	IIa	C	

7.4.2. Description of the evidence

7.4.2.1. **Heparin dosage.** Although most units aim for an ACT of >480 s during CPB, this threshold has been challenged in numerous clinical studies. Patients who underwent CABG with heparin-coated circuits and an ACT of 250 s during CPB did not show a significantly increased risk of thromboembolic events or signs of clotting or other technical incidents.³⁴⁵ Another large cohort study from 2 centres also reported that the use of heparin-coated circuits with target ACT between 250 and 300 s was safe and effective.³⁴⁷ Additionally, a small RCT of CABG procedures using MIECC has shown the clinical safety of an ACT below 300 s.³⁴³ Taken together, it appears that the required safe ACT depends on the specifics of the circuits used. However, further research in this field is warranted.

2019 EACTS/EACTA/EBSC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):210-251

HNF relation structure activité



Glycosaminoglycane sulfaté polyanion

- HPM hétérogène : large distribution/variabilité de réponse. Détermine l'activité anti-coagulante : chaînes < 18 saccharides (activité anti Xa seule), > 18 (antiXa et antithrombina)
- Fixation aux protéines : AT +++, TPPI +, Non spécifique HRGP, PF4 Thrombospondine ...+ de 50 !
- T1/2 courte, d'autant plus que la dose est faible : de 30 min (80UI/kg) à 150 min (400UI/kg).
- Protamination possible du fait des charges négative de l'HNF

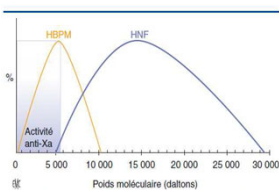
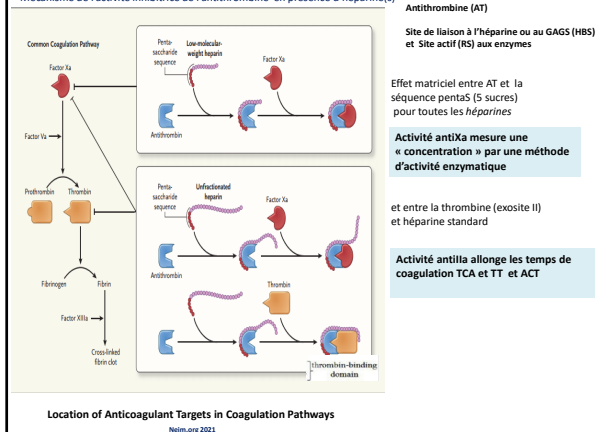


Figure 2. Répartition des poids moléculaires des héparines. Les héparines de bas poids moléculaire (HPM) ont un poids moléculaire moyen de 5 kDa alors que celui de l'héparine non fractionnée (HNF) est de 15 kDa. Les fragments possédant la fraction pentasaccharidique nécessaire à la liaison à l'antithrombine et de moins de 5 400 Da sont seulement doués d'activité anti-Xa tandis que ceux de plus de 5 400 Da sont à la fois anti-Xa et anti-IIa.

Mécanisme de l'activité inhibitrice de l'antithrombine en présence d'héparine(s)



Location of Anticoagulant Targets in Coagulation Pathways

Neijm.org 2021

Antithrombine
 physiologiquement c'est un inhibiteur majeur mais lent de protéase à sérine **thrombine, Xa, FIXa, FVIIa, XIa**, phase contact.

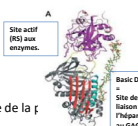
- -Synthèse foie, T1/2 =50-70 h
- -Répartition : 50% intra-vasculaire dont 40 % sang et 10% liée aux GAG endogènes/surface cellulaire 50% extravasculaire

- Forme α 90 % faible affinité
- Forme β 10% de forte affinité

La forme β a une plus grande affinité pour l'héparine et les GAGS
 Rôle majeur de la forme β in vivo dans le contrôle antithrombotique de la

2 sites actifs HBS et RS

Site de liaison GAGS : à l'héparine (thérapeutique) ou héparan sulfates physio (via HBS) => x 300 affinité pour les substrats Enzymes (site RS)



Schlömer C Int. J. Mol. Sci. 2021

McCoy JA Glycosylation and b-Antithrombin Structure J. Mol. Biol. (2003)

Cinétique des taux d'AT en CEC

Substrat « suicidaire » consommé pdt la CEC (AT -IIa et AT -Xa) alors que la thrombine est formée en Continue et que l'héparine est éliminée selon sa demie vie

- Avant CEC : > 80 %
 - Taux d'AT toujours légèrement diminué en CEC (en rapport avec l'hémodilution)
 - Remonte rapidement en PO
- => **La baisse de l'AT n'est pas un facteur limitant à l'anticoagulation pendant le bypass**

T2 : 5 min après CEC- T5 post protamine-T6 3h post CEC

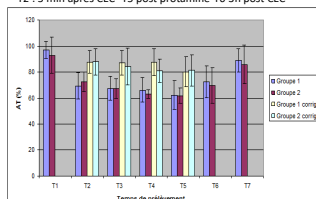


Figure 32. Représentation graphique en diagramme en bâtons des moyennes et écart-types des taux d'antithrombine (AT) bruts et corrigés pour la dilution des temps T1 à T7 de l'intervention dans les deux groupes.

Travail interne au CHU de Bordeaux. Groupe full dose d'héparine et un groupe demi dose MECC

Complexité de l'AT, forme β 10%

Normales NNés
60 % taux adultes
dés J90

being not glycosylated [37-41]. The β -AT form has a slightly lower MW than the α -form (Fig. 1), a higher heparin affinity, and an increased direct thrombin and FXa progressive inhibition activity, which makes this form of special relevance for protecting from thrombosis induced by tissue or vessel injury, as reported for the aorta [37,38]. Interestingly, while AT is decreased in neonates and infants, the β -AT form is present at a constant concentration, protecting from thrombosis [39].

Revisiting antithrombin J Amiral Transfusion and Apheresis Science 2018

ies are, however, available for reporting its specific role. Interestingly, AT is reduced in children, but β -AT concentrations have been reported to be the same than in adults, which probably contributes to the efficient antithrombotic protection [39].

Beta (b)-antithrombin activity in children and adults V. Karafitis et al JTH 2014

LAT dans les produits de substitution doit être impérativement < 1%

Increased LAT concentration has been associated with sudden severe thromboses in critically ill patients

When Antithrombin substitution strikes bac LM Broman Perfusion 2020

Le taux d'AT à restaurer en fonction de l'âge n'est pas connu

L'AT % minimum in vitro comme cofacteur « efficace » de l'héparine n'est pas connu et est probablement différent selon HNF/HBPM

Antithrombin replacement therapy

Recommendation 8a. The ASH guideline panel suggests against using antithrombin (AT)-replacement therapy in addition to standard anticoagulation; rather, standard anticoagulation alone should be used in pediatric patients with DVT/cerebral sino venous thrombosis (CSVT)/PE (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects (SOCC)). **Remarks:** The use of

Recommendation 8b. The ASH guideline panel suggests using AT replacement therapy in addition to standard anticoagulation rather than standard anticoagulation alone in pediatric patients with DVT/CSVT/PE who have failed to respond clinically to standard anticoagulation treatment and in whom subsequent measurement of AT concentrations reveals low AT levels based on age-appropriate reference ranges (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects (SOCC)). **Remarks:**

ASH 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. MONAGLE and All. Blood Advance

La supplémentation en AT dans les ECMO pédiatriques est controversée
Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO
Meghan M. and all. Critical Care (2020)

AT3 administration was associated with increased rates of daily bleeding, a hypothesized potential complication of AT3 supplementation. In addition, AT3 supplementation did not result in lower rates of thrombosis. We recommend clinicians utilize caution when considering supplementing patients on ECMO with exogenous AT3.
Mishulami N. Antithrombin III supplementation during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation. Artif Organs. 2023

Antithrombin use during pediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation admission: insights from a national database
Salvatore R Aiello. Perfusion 2021 9193 admissions 865 (9,4% avec AT) - conclusion supplémentation négative

MAIS

FFP transfusions

It is recommended that antithrombin concentrate be used instead of FFP to treat antithrombin deficiency to improve heparin sensitivity.

If antithrombin concentrate is unavailable, FFP should be considered to treat antithrombin deficiency to improve heparin sensitivity.

	I	B
AT concentrate		
FFP		

Kunst et al. Guidelines on cardiopulmonary bypass 2019

« Résistance à l'héparine »

La résistance aux médicaments est la diminution de l'efficacité d'un médicament spécifique pour soigner une maladie ou en diminuer les symptômes chez le patient.

Clinique

La résistance à l'héparine est l'incapacité à atteindre un niveau d'anticoagulation déterminé malgré l'utilisation de ce qui est considéré comme une dose adéquate d'héparine.

Biologique

Defining heparin resistance: communication from the ISTH SSC Subcommittee of Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis

Jerrold H. Levy¹ | Roman M. Sniecinski² | Blanca Rocca³ | Kamrouz Ghadimi⁴ | James Douketis⁵ | Corinne Frere⁶ | Julie Helms^{7,8} | Toshiaki Iba⁹ | Andreas Koster¹⁰ | Tara K. Lech¹¹ | Cheryl L. Maier¹² | Matthew D. Neal¹³ | Ecaterina Scarlesteiu¹⁴ | Alex Spyropoulos^{15,16} | Marie E. Steiner¹⁷ | Alfonso J. Tafur^{18,19} | Kenichi A. Tanaka²⁰ | Jean M. Connors²¹

L'effet COVID : des résistances à l'héparine ont été signalées chez des patients avec atteinte sévères et présentant un risque élevé de thrombose. Témoin, la tension de stock d'antithrombine (avant l'ère de la dexaméthazone)

Biologic Molecules that Bind Heparin.

Coagulation factors: antithrombin, factor VIII, factor Xa, fibrinogen, tissue-factor pathway inhibitor, von Willebrand factor
Cell-adhesion proteins: integrins, L-selectin, P-selectin
Chemokines: interleukin-8, platelet factor 4, tumor necrosis factor- α
Extracellular matrix proteins: collagen, fibrinogen, laminin
Glycoproteins: histidine-rich glycoprotein
Lipoproteins: apolipoprotein E, lipoprotein lipase
Microbial proteins
Nuclear proteins: histones, transcription factors
Viral proteins

ELEVATED LEVELS OF COAGULATION FACTORS

In patients with Covid-19 and other acute inflammatory states, increased levels of factor VIII and fibrinogen shorten the aPTT and are associated with the need for increased doses of unfractionated heparin to achieve target aPTTs, which suggests heparin resistance.¹¹ The increased levels of coagulation factors do not affect anti-factor Xa assays.

La notion de résistance biologique dépend du test utilisé et pour un même test comme le TCA de la sensibilité de la céphaline au Si

Pour certains patients critiques, en post op surveillez à la fois le rTCA et l'Axa héparine et toujours mettre en regard ces résultats à la dose HNF journalière pour l'indication et aux marqueurs de l'inflammation

"Too Much" Heparin
(error bars represent upper 95% Wilson confidence limit)

Primary Treatment Option
(error bars represent upper 95% Wilson confidence limit)

La pratique

Dosages de l'AXA HS = problèmes de standardisation des méthodes

- Avec ou sans sulfate de Dextran
- Avec ou sans antithrombine exogène
- Courbes de Calibration unique HNF ou HBPM ou même courbe
- Calibres Automates
- Tubes de prélèvement différent

Reagents without dextran	Citrade	n	Group 1 (ST) CPB 500 minutes after protamine neutralization	
			Median (IQR)	Median (IQR) + (N)
Reagents with dextran	Citrade	10	0.03	0.03 (0.02 - 0.04)
	CTAD	10	0.03	0.03 (0.02 - 0.04)

Conclusion: The variability of anti-Xa levels with a great overestimation of the values, using a reagent containing DS, can lead to different treatment decisions, especially after heparin neutralization by protamine. Clinical consequences of these differences remain to be demonstrated.

Factors Influencing Anti-Xa Assays: A Multicenter Prospective Study in Critically Ill and Noncritically Ill Patients Receiving Unfractionated Heparin. Thromb Hemost. 2023

La Biologie

**COAMATIC® Anti-Xa (-AT; +DS)
CONTEST® Anti-Xa (-AT; -DS)
MODIFIED COAMATIC® Anti-Xa (-AT, -DS)**

Figure 1 Individual Anti-Xa results for the Low and High-UFH populations.

Ignjatovic V Thrombosis Research (2007)

Finding a common definition of heparin resistance in adult cardiac surgery: communication from the ISTH SSC subcommittee on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis

Jerrold H. Levy¹ | Roman M. Sniecinski² | Cheryl L. Maier³ | George J. Despotis⁴ | Kamrouz Ghadimi⁵ | Julie Helms^{6,7} | Marco Ranucci⁸ | Marie E. Steiner⁹ | Kenichi A. Tanaka¹⁰ | Jean M. Connors¹¹

We propose the inability to obtain an ACT target for CPB of 480 seconds or more after 500 IU/kg as a standardized definition for heparin resistance in this setting. Further work and clinical studies are needed to better define heparin resistance for patients requiring CPB, to identify the implications of this occurrence, and to develop optimal therapeutic approaches for managing these patients.

heparin resistance. BJH. Volume 88, Number 4, April 2002
Heparin Resistance Jerrold H. Levy, M.D., and Jean M. Connors, M.D. NEJM 2021

Is the ACT a reliable indicator of the anticoagulant effect of UFH? Empirically defined ACT threshold (480 seconds)

67 patients with ACT < 480 seconds (110 blood samples)

Median ACT 426 seconds (IQR: 392, 444; minimum: 332; maximum: 479).

Median UFH plasma anti-Xa activity was 5.4 IU/mL (IQR: 4.8, 6.0; minimum: 2.6; maximum: 8.0; 97% > 3.5 IU/ml)

We suggest the threshold of 350 seconds for the Hemochron GH 100 Werfen.

Les protamines

Groupe de peptides polycationiques (Arg 70%) présents dans les spermatozoïdes d'animaux et de plantes

2 protamines P1 et P2 sont retrouvées chez les mammifères dans les cellules germinales mâles post-méiotiques. Ces protamines assurent stabilité et protection contre la dégradation de l'ADN. Etudes infertilité masculine

I. Ruzsaka. Nanomaterials 2021

Pharmacocinétique

Vidal/ rien

- après 250 mg chez l'adulte post-CPB, clairance 1.4 l/min (0.61 à 3.8 l/min) et T_{1/2} 4.5 min (1.9 à 18 min)
- T_{1/2} 10 min sans héparine
- T_{1/2} des complexes P/H 7,4 min

Chez l'animal
-retention tissulaire plus importante de la protamine en l'absence d'héparine
-Elimination des complexes par phagocytose dans le foie, voie rénale faible et excrétion urinaire

Chez l'homme
-Complexe H/P éliminés par le SRE (travaux datant de 1974...)

Is short half-life could underlie recurrent anticoagulation after initial apparent reversal of heparin ?

Le "rebond" d'héparine, c'est détecter de l'héparine dans le sang après protamine. Quel taux ? par quel moyen biologique ? Et quel impact clinique ?
Désert de publication dans pubmed
Peu d'études cliniques, aucune mise en évidence de rebond selon variation P/H ratio.

Quid restitution du cell saver (=> + 0,2 et 0,5 UI/ml ?), garder 1000 UI de protamine post restitution ?

Butterworth J. Ann Thorac Surg. 2002. Protamine in cardiac surgery BJA 2018

Pharmacodynamie de la formation de complexes H/P

In vitro : Protamine (en excès) / sang total hépariné => une augmentation de la turbidité, reflet de la formation de nanoparticules.
Intensité max du pic 5 min après ajout puis stabilisé sur 20 min
(Contrôles : pas de turbidité si protamine + plasma sans héparine et turbidité identique en solution saline ou BSA pour le même rapport Hep/protamine pouvant exclure des complexes protamine/proteines plasmatiques)

**-Vitesse de réaction rapide
-Formation de complexes H/P dans le sang robustes même dans un environnement protéique complexe
-Pas de dissociation des complexes**

J. Maurer, Analysis of the complex formation of heparin with protamine by light scattering and analytical ultracentrifugation: implications for blood coagulation management, J. Am. Chem. Soc. 2011

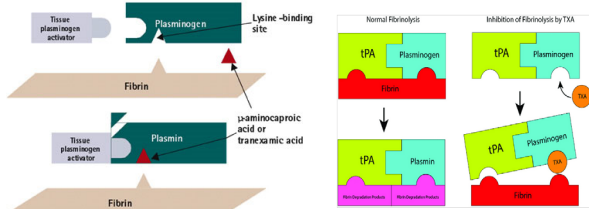
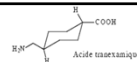
Sommers CD. J pharm Biomed Anal 2017.

J of the Mechanical Behavior
of Biomedical Materials (2021)

Ac Tranexamique

Molécule de synthèse dérivée des analogues de la lysine,

- bloque de façon réversible un des sites de liaisons le « lysine binding sites (LBS) Kringle 5 » du plasminogène et de cette manière inhibe l'interaction du plasminogène et la chaîne lourde de la plasmine avec les résidus lysine à la surface de la fibrine. La saturation de ce LBS (kringle 5) par l'acide tranexamique prévient la fixation du plasminogène sur la fibrine ainsi que celle de la plasmine.

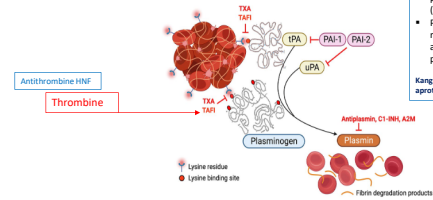


Dunn JC, Goa KL. Tranexamic acid. Drugs 1999.

Main mechanisms of the fibrinolytic system and the target site of tranexamic acid (TXA) or tPA.

LBS () : 1 sur tPA et 4 sur plasminogène fixent les résidus Lysines de la fibrine. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) ou le TXA sont des inhibiteurs compétitifs de cette fixation

Lam et al. Thrombosis Journal (2023) 21:94



Inhibiteurs naturels

- Le tPA est inhibé par PAI-1
- Alpha2 antiplasmin. Liaison à la plasmine liée à la fibrine 20 fois plus lente qu'à la plasmine libre (PAI)
- PAI-1 augmentent en post op et restent élevés pendant 24 h 48h après la CEC, période marquée par une hypofibrinolyse

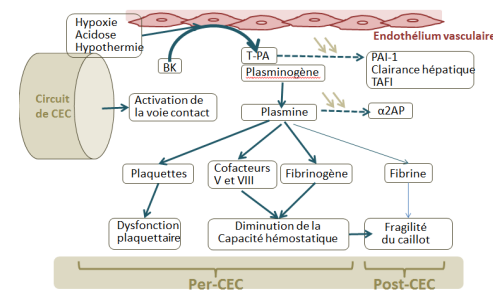
Kang HM. Kinetics of plasmin inhibition by aprotinin in vivo. Thromb Res. 2005

Adapté de Tranexamic acid for haemostasis and beyond: does dose matter? Tammy Lam et al. Thrombosis Journal (2023) 21:94

Mouton Ch

44

Physiopathologie de la fibrinolyse en CEC



En CEC, l'augmentation de l'activité fibrinolytique circulante correspond à une libération intempestive de tPA non réactionnel à la formation intravasculaire de fibrine. La libération de t-PA (CE) est BK dépendant.

Mouton Ch

45

Déficit en FXI

Le FXI par un 2nd burst de thrombine (boucle d'activation)

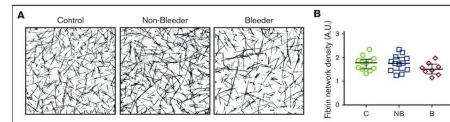
- inhibe la fibrinolyse via le TAFI

-FXI(a) cleaves factors IX, X, V, and VIII.

De faibles concentrations en FXI altèrent les voies de GT, le TAFI moins actif => augmentation de la sensibilité du caillot à la fibrinolyse

-Déficits en FXI : le saignement est souvent post traumatique et préférentiellement situé dans des sites à haute activité fibrinolytique (ORL tractus genito urinaire mais peut inclure ICH GI metrorragies)

-Déficits modérés en FXI ne sont pas détectés par les tests visco-élastiques.



Fibrin network structure correlates with bleeding risk in FXI-deficient patients (Blood Adv 2018 Gidley GN)

Mouton Ch

46

Rôle de l'antifibrinolytique en CEC

- en per op : protéger les autres substrats : fibrinogène (FV,FVIII, GP1b Plaquettaire) de l'action plasmine
- en post opératoire protéger la fibrine l'action de la plasmine (=> solidité des caillots)

Mouton Ch

47

Efficacité de l'Acide Tranexamique toute chirurgie confondue : réduction du volume de saignement est de l'ordre de 30%

Table 1 Dose of TXA used for haemostatic and non-haemostatic indications

	Clinical Indication	Dose	References	Notes
Haemostatic indications	Orthopaedic surgery	High-dose IV TXA: > 20 mg/kg or > 1 g and high-dose topical TXA: > 1.5 g	[118, 119]	
	Cardiac surgery	50 mg/kg bolus	[96]	
	Trauma	IV 1 g bolus (pre-hospital) then 1 g infusion over 8 h	[94, 98, 120]	
	Obstetric bleeding	IV 1 g bolus (second bolus if ongoing/recurrent bleeding)	[97]	
	Dental bleeding in patients with a bleeding disorder	TXA mouthwash (50 mg/mL) 10 mL 4 times/day IV (5-1 g 2-3 times/day Oral: 1-1.5 g 2-3 times/day)	[121, 122]	
	Hereditary haemorrhagic telangiectasia	3 g in 24 h	[123]	
	Gastrointestinal bleeding	1 g over 1 h then 3 g over 24 h	[124]	Negative study
	Intracerebral haemorrhage	1 g over 10 min then 1 g over 8 h	[62, 55, 125, 126]	Negative study
	Malignant thrombocytopenia	1 g IV 8 hourly or 1.5 g orally 8 hourly	[127]	Negative study

*Diminution du saignement et du besoin transfusionnel sans complication sur la mortalité ou les complications thrombo-emboliques. [36] Myles, N Engl J Med. 2017;

Mouton Ch

Tammy Lam et al. Thrombosis Journal (2023)

Dose en CC

- Le plus souvent études avec critères laires sur la mortalité ou le saignement
- Etudes in vitro 10-15 mg/l TXA suffit à inhiber 80 % de la fibrinolyse
- ATACAS trial 50-100 mg/kg : réduction du besoin transfusionnel et reprises (Myles 2017 NEJM)
- Au-delà de 100 mg/kg risque de convulsions, effet immuno-modulateur.
- The optimal randomized clinical trial. JAMA. 2022 compare efficacité et effets laires de 30 mg/kg bolus + 16 mg/kg/h maintenance dose +2 mg/kg prime versus low-dose tranexamic acid 10 mg/kg bolus + 2 mg/kg/h maintenance dose + 1 mg/kg prime
- La forte dose réduit modestement le besoin transfusionnel
- Les critères de non infériorité respectés pour : mortalité à 30 J/convulsion/événements TE et dysfonction hépatique

Mouton Ch

49

L'Acide Tranexamique (Exacyl) métabolisé à 95% par le rein (adaptation)

demi-vie d'élimination plasmatique brève (environ 2h) et le maintien des concentrations efficaces nécessite une administration continue ou itérative répétée.

PROTOCOLE ACIDE TRANEXAMIQUE CHU BDX

Dose de charge : 20mg/kg après induction de l'anesthésie et avant l'incision chirurgicale.

Dose d'entretien (jusqu'à la fermeture cutanée) adaptée à la fonction rénale (Cl créatinine) :

ClCr > 50ml/min : 2mg/kg/h jusqu'à la fermeture cutanée
Entre 30ml/min et 50ml/min : 1mg/kg/h jusqu'à la fermeture cutanée
< 30ml/min : Pas de dose d'entretien

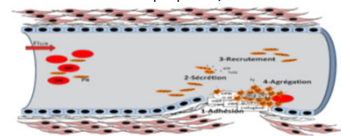
Protocole Adapté de Horrow JC et al. Anesthesiology 1995 ;82 :382-92, Nutall GA et al. J Cardiothoracic Vasc Anesth 2008 ;22 :230-5
Groupe d'expert de l'ARCOthOVA (détails sur www.arcothova.com)

Plaquettes et CEC

Cellule pivot des réactions de coagulation
Focalisation au site du saignement

Thrombopénie

- **Hémodilution** : chute plus importante des plaquettes que HD
Ht < 20 % risque hémorragique liée au défaut d'interaction plaquettes/GR



- **Consommation**
 - adhérence au circuit GP2b3a/fibrinogène adsorbé
 - majorée par thrombine, collagène (expression vasculaire), ADP (GR/hémolyse),
 - sur plaies chirurgicales.
- **Séquestration pulmonaire à la reperfusion**
- **Diminution post protamine**

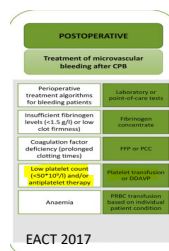
Platelet concentrate should be transfused in bleeding patients with a platelet count below $50 \times 10^9/l$ or patients on antiplatelet therapy with bleeding complications.

Thrombopathies acquise (dysfonction)

- Anti agrégants plaquettaires de type inhibiteurs de P2Y12 en pré opératoire
- **Récepteurs majeurs**
PAR1 clivé par l'action de la thrombine (mais en CEC pas de thrombine)
PAR 4 activé par la plasmine
- Toute activation plaquettaire =>**
Sécrétion des granules α et denses.
- Production de microparticules plaquettaires par fragmentation.
- Adhésion aux leucocytes par l'expression de P-selectine
- **Fibrinolyse** : diminution adhésivité par internalisation de GPIb (récepteur du vWF)
- **Hypothermie**
Allongement du TS, diminution TXB2
Internalisation de GP Ib
Anomalies réversibles 4 à 6h après la CEC

Plaquettes et fibrinolyse

- Un caillot riche en plaquettes est plus résistant à la lyse.
- Les plaquettes inhibent la fibrinolyse par des mécanismes PAI-1 dépendants et PAI-1 indépendants.
- PAI 1 (inhibiteur de l'activateur) est contenu à 90 % dans les granules alpha plaquettaires. En situation physiologique sa concentration excède celle des activateurs de la fibrinolyse. Il est relargué lors de la sécrétion



Pas de tests à la recherche de thrombopathies acquises en post CEC

Statut hémostatique du patient en pré opératoire

La biologie en pré opératoire

- TP, TCA sont peu prédictifs du risque de saignement post opératoire
- Le taux de plaquettes, d'hémoglobine (anémie) et fibrinogène seraient les marqueurs les plus prédictifs du risque hémorragique
- Fibrinogène < 2.5 gr/l est indépendamment associé à une augmentation du saignement en chirurgie coronaire mais sans association avec le besoin transfusionnel en CGR.
- Patients avec un déficit en facteurs de la coagulation constitutionnel (Hémophilie, Willebrand, déficit en F7, ...) doivent être pris en charge avec des protocoles de substitution du déficit par le CRTH local ou un médecin spécialiste de l'hémostasie. Le patient substitué est alors considéré comme un patient standard pour sa prise en charge

Karkouti 2006 - Bosch 2013-Karlsson 2014

Hémostasie et CC avec CEC

Troubles de l'hémostasie multifactoriels liés :

- **Au patient**
Statut hémostatique pré opératoire. Gestion pré op des antithrombotiques.
L'âge, la surface corporelle et la présence d'une insuffisance rénale sont des facteurs de risque hémorragique et de reprise chirurgicale Karkouti 2006, Paparella 2004
- **A la procédure +++:**
 - type de chirurgie : combinée, redux, endocardite, complexe DAV, aorte,
 - hypothermie
 - durée de CEC
 - Hémodilution
 - Gestion du couple Héparine-Protamine

Statut hémostatique du patient en pré opératoire

Les anticoagulants oraux doivent être arrêtés avant la chirurgie avec un délai variable fonction de la demi des molécules et de la fonction rénale

Augmentation du risque hémorragique : exposition transfusionnelle/ saignement/reprise chirurgicale

AVK valves mécaniques/FA

(INR, déterminé 7 à 10) avant, dans la fourchette thérapeutique

- J-5 : dernière prise de fondone/varfarine
- J-4 : pas de prise d'AVK
- J-3 : première dose d'HBPM (curative sous-cutanée (SC) ou HIF SC le soir
- J-2 : HBPM 2x (SC ou HIF SC, 2 ou 3)
- J-1 : hospitalisation systématique
- HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HIF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention
- Ajustement de l'anticoagulation en fonction du bilan biologique : si INR ≥ 1.5 la veille de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K per os

J0 : chirurgie

HAS

JAMAIS d'HBPM en 1 injection pour méca

FA, MTEV et AOD

Risque hémorragique élevé			
rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3	
dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4	
	Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5	

un relai par héparine n'est effectué que si le risque thrombotique est majeur : MTEV de moins de 1 mois, FA avec AVC I OU ES récidivante.

Reactualisation-GHP_AOD_actes-programmes_Septembre-2015
Perioperative management of antithrombotic therapy Chest 2022

Statut hémostatique du patient en pré opératoire : AOD

International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery*

DOAC	Specific	Monitoring	Cut-off (mg mL ⁻¹) High-risk surgery (urgent surgery)*	T _{1/2} (h) Low bleeding risk (high bleeding risk)*
Dabigatran Pradaxa®	Anti-IIa	TT/TTT ECT aPTT (PT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)
Rivaroxaban Xarelto®	Anti-Xa	PT (aPTT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)
Apixaban Eliquis®	Anti-Xa	PT (aPTT)	< 30 (< 50)	> 24 (> 48)

CHEST 2022
PAUSE Study Douketis Thromb Haemost 2017 + supplément
Appendix 10

Although a subanalysis of the PAUSE study suggested that pre-operative DOAC levels < 30 ng/mL or 30 to 50 ng/mL were not associated with an increased risk for perioperative bleeding, this study was underpowered to

*Appendix 10. Anticoagulant Level at Time of Surgical Procedure Based on Direct Oral Anticoagulant-Specific Coagulation Tests

Measurement of Anticoagulant Level	DOAC Cohort, No. (%)		DOAC Cohort, No. (%)		DOAC Cohort, No. (%)	
	Low Bleeding Risk (n = 85)	High Bleeding Risk (n = 441)	Low Bleeding Risk (n = 85)	High Bleeding Risk (n = 441)	Low Bleeding Risk (n = 85)	High Bleeding Risk (n = 441)
Sample collected	272 (96.7)	397 (97.9)	327 (33.4)	190 (43.7)	427 (88.4)	339 (96.0)
Sample with residual DOAC value	751 (88.2)	335 (82.5)	352 (88.0)	183 (88.5)	606 (85.5)	314 (84.2)

Abbreviations: DOAC, direct oral anticoagulant.

Chaque centre/équipe doit valider un protocole de prise en charge pré op
Dosage possible en cas de doute sur arrêt ou co-morbidités aigue (IR)

chirurgie en urgence sous AOD Antidotes (reversal)

Rappel

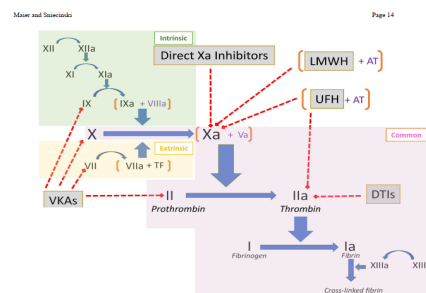


Figure 1: Coagulation Cascade with Common Anticoagulant Agent Targets

Agents d'inversion

Agent d'inversion	Inverse	Approuvé par la FDA ?
Idarucizumab ^[a,b]	Dabigatran	Approuvé par la FDA
Ciraparantag ^[b]	Dabigatran, inhibiteurs du facteur Xa	Non approuvé par la FDA ; études en cours
Andexanet alfa ^[b,d]	Inhibiteurs du facteur Xa	Approuvé par la FDA ^[d]

^a Praxbind® F.I. b. H.T. et al. *Vox med* 2018;12:35-44.
^c Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1132-1141. © Site Internet de la FDA.

Pas en France

3.5 | (5) How should reversal agents be used to manage a dabigatran-treated patient before an invasive procedure?

3.5.1 | Evidence summary

Idarucizumab was evaluated in 202 dabigatran-treated patients requiring an urgent invasive procedure in the REVERSE-AD study. The median time from idarucizumab infusion to initiation of the procedure was 1.6 h. Of 197 evaluable patients, periprocedural hemostasis was judged to be normal, mildly abnormal, or moderately abnormal in 93.4%, 5.1%, and 1.5% of patients, respectively. None had severely abnormal hemostasis.²³ On the basis of these findings, the US FDA approved idarucizumab for reversal of dabigatran prior to urgent procedures.²³ As with reversal of dabigatran-associated major bleeding, the dose is 5 g (two 2.5 g vials).

3.6 | (6) How should reversal agents be used to manage a factor Xa inhibitor-treated patient before an invasive procedure?

3.6.1 | Evidence summary

Extrapolation

There are no published data on use of andexanet alfa, APCC, or PCC for reversal prior to surgery in factor Xa inhibitor-treated patients. Justification for treatment with these agents for this indication is extrapolated from indirect evidence from studies of bleeding patients^{23,27} as well as in vitro, animal, and healthy volunteer studies (reviewed in²⁷) (see "13) How should reversal agents be used to manage factor Xa inhibitor-associated bleeding?").

Cuker A. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Am J Hematol.2019;94:697-709

4) When should reversal agents be used before an invasive procedure?

In DOAC-treated patients who require an invasive procedure, we suggest that a reversal agent be administered only if the procedure cannot be safely performed while the patient is anticoagulated, cannot be delayed, and there is demonstration or reasonable expectation that the patient has clinically relevant plasma DOAC levels.

5) How should reversal agents be used to manage a dabigatran-treated patient before an invasive procedure?

In dabigatran-treated patients who require an urgent procedure and in whom a reversal agent is warranted, we suggest treatment with idarucizumab 5 g IV. If idarucizumab is not available, we suggest treatment with APCC 50 units/kg IV.

6) How should reversal agents be used to manage a factor Xa inhibitor-treated patient before an invasive procedure?

In factor Xa inhibitor-treated patients who require an urgent procedure and in whom a reversal agent is warranted, we suggest treatment with andexanet alfa at the same dosing used for major bleeding. If andexanet alfa is not available, we suggest treatment with four-factor PCC 2000 units.

Dosage spécifique ou exclusion

1/ Praxbind 2,5 gr x2
2/PCC 25- 50 UI/kg IV

1/ Andexanet
2/PCC entre 25 et 50 UI/kg IV



CAUTION

Heparin insensitivity and thrombotic risk associated with sequential uses of prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for apixaban reversal during acute type A aortic dissection repair. Brenner B. A A Pract 2022

Interaction avec l'héparine
L'utilisation de l'andexanet doit être évitée avant héparinisation, par exemple au cours d'une chirurgie, car l'andexanet inhibe l'effet de l'héparine.

Andexanet Alfa-Induced Heparin Resistance: When Anticoagulation Really Remains Reversed JCV 2021

Common Anticoagulants and Monitoring Assays

LAB	TEST	Parenteral Agents		Oral Agents		
		Heparins	DTIs	VKAs	DTIs	Xa Inhibitors
PTT	PTT	Possible interference	Possible interference	Possible interference	Exclusionary	Possible interference
TT / dilute TT	TT / dilute TT	Semi-Quantitative sensitive to factor XII & some phase reactants	Semi-Quantitative poor correlation with drug levels	Possible interference	Exclusionary	Possible interference
Exosite Assays	Exosite Assays	Exclusionary	Quantitative (dilute TT) sensitive to fibrinogen levels	Exclusionary (TT)	Quantitative (dilute TT) sensitive to fibrinogen levels	Exclusionary
Chromogenic Anti-Xa Assay	Chromogenic Anti-Xa Assay	Quantitative	Quantitative Limited availability	Quantitative Limited availability	Quantitative Limited availability	Quantitative Limited availability

Anticoagulation Monitoring for Perioperative Physicians
Anesthesiology. 2021 October 01; 135(4): 738-748

	Rivaroxaban	Apixaban
Asa HNF/HBPA	Asa AOD	Asa HNF/HBPA
U/ml	ng/ml	U/ml
Warfarin	Dosage spécifique	Warfarin
Hemostatic	Dosage spécifique	Hemostatic
antidote	Dosage spécifique	antidote
	0,1	0,1
	0,15	0,15
	0,2	0,2
	0,3	0,3
	0,35	0,35
	0,4	0,4
	0,45	0,45
	0,5	0,5
	0,55	0,55
	0,6	0,6
	0,65	0,65

Données CHU de Bordeaux Dr Delassasseigne

Algorithme RFE anticoagulation dans un contexte d'urgence

<https://sfar.org/download/algorithme-rfe-anticoagulation-dans-un-contexte-durgence>

Procédure invasive non programmée chez un patient traité par AVK

Procédure invasive non programmée pour un patient traité par anticoagulant oral direct

Procédure à risque hémorragique élevé Seuil:[AOD] ≤50 ng/mL (30 ng/mL si neurochirurgie ou geste neuraxial)

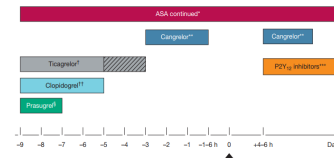
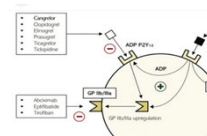
CHIRURGIE CARDIAQUE et Gestion des ANTIAGREGANTS PLAQUETTES

Statut hémostatique du patient en pré opératoire Antiagrégants plaquettaire chirurgie réglée

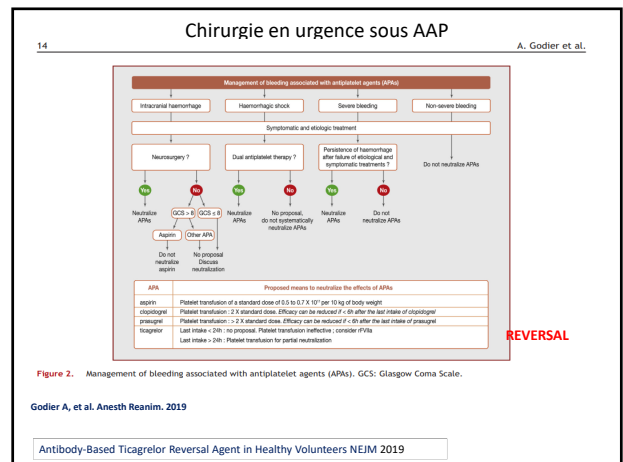
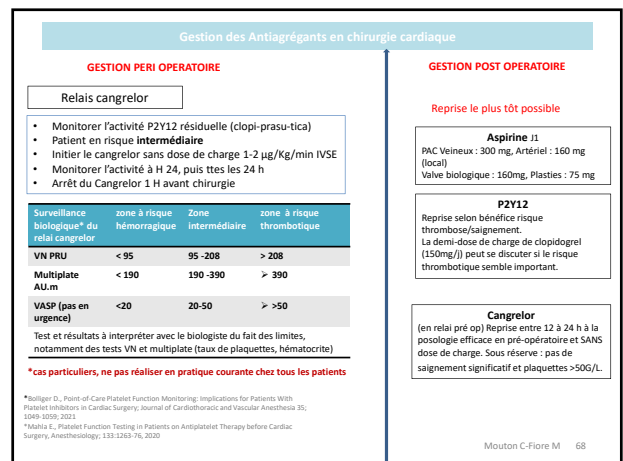
Arrêt des AAP = règle générale des 3 5 7

Aspirine dernière prise J-3
 Clopidogrel, Ticagrelor : dernière prise J-5
 Prasugrel : dernière prise J-7
 Cangrelor : moins 1 à 6 h

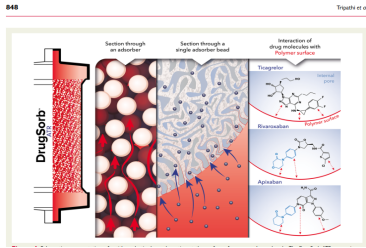
Pour la chirurgie cardiaque, on maintient l'aspirine 75 mg si 160mg diminuer à 75mg pour chirurgie dès J-5. Diminution mortalité sous aspirine en chirurgie coronaire 75 mg

HAS bon usage des AAP 2012-Esper 2014-Karlsson 2008-Karkouti 2006. Chest 2022



Hemadsorption



- Billes de polymère très poreuses dans la colonne (40000m²) pour absorption composés hydrophobes.
- Débit de 300 ml/min colonne cytosorb.
- Possible sur circuits de dialyse, CPB et ECMO.

Haemoadsorption with a porous polymer bead sorbent European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2022)

In vitro Cardiovascular Pharmacotherapy (2022)

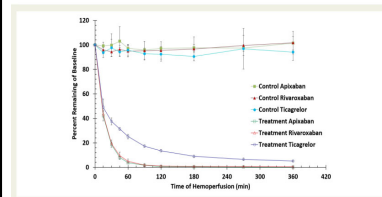


Figure 3 Percent removal of antiplatelet drugs. Results represent mean $\pm$ SD, n = 5. There is a statistically significant difference between treatment and control ($P < 0.001$, student's t-test) at each time point other than t = 0 min.

Haemoadsorption with a porous polymer bead sorbent Ticagrelor dosages par HPLC 851

Table 1 Absolute plasma concentrations of apixaban, rivaroxaban, and ticagrelor during 6 h of haemoperfusion. Results represent mean $\pm$ SD, n = 5.

Time (min)	Apixaban (ng/mL)		Rivaroxaban (ng/mL)		Ticagrelor (ng/mL)	
	Control	Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment
0	220.4 $\pm$ 11.1	206.8 $\pm$ 19.0	449.9 $\pm$ 46.0	427.2 $\pm$ 47.1	909.6 $\pm$ 93.0	964.8 $\pm$ 133.8

Etudes bypass

10 Cytosorb (6 ticagrelor-4 riva) versus 11 sans cytosorb (6 ticagrelor-5 riva) dissection aortique.

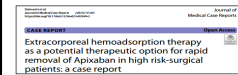
Rétrospectif. Débit il dans les 6 h

	Non-cytosorb group (n = 11)	Cytosorb group (n = 10)	Total (n = 21)
Surgical procedures, n (%)			
Aortic arch replacement	11 (100)	10 (100)	21 (100)
Heart arch replacement	3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
Distal arch replacement	3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
Coronary bypass	3 (27.3)	0 (0)	3 (14.3)
Time-related outcomes, mean $\pm$ SD			
BYP time	202 $\pm$ 64	207 $\pm$ 44	204 $\pm$ 54
ACC time	141 $\pm$ 30	142 $\pm$ 42	141 $\pm$ 64
Time to discharge, n (%)			
0	1 (9.1)	4 (40.0)	5 (23.8)
>1	10 (90.9)	6 (60.0)	16 (76.2)
Transfusion of red blood cells, n (%)			
0	3 (27.3)	4 (40.0)	7 (33.3)
>1	8 (72.7)	6 (60.0)	14 (66.7)
Outcome data, median (IQR)			
Stroke (n/21)	0 (0/11)	0 (0/10)	0 (0/21)
Time to intensive care	9 (6, 10.5)	1 (4, 9.0)	6 (4, 10)
Total length of stay, days	15 (14, 16)	10 (12, 20)	15 (12, 21)
Reoperation rate, n (%)	2 (18.2)	0 (0)	2 (9.5)
30-day death, n (%)	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)

BYP: bypass time; ACC: aortic clamping time; SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

Rétrospectif/Patients vraiment non homogènes/infos manquantes : délai arrêt, posologies, concentrations.. pas de biologie..

Haemadsorption in Aortic Dissection. Ann Thorac Cardiovasc Surg Vol. 28, No. 3 (2022)



After 36 hours of continuous renal replacement therapy (CRRT), the Apixaban blood level was still elevated and it was decided to install CytoSorb into the running CRRT to accelerate the drug clearance. After 2 hours 30 minutes, there was good reduction of Apixaban from 139 to 72 ng/ml (reduction rate of 48.2%) registered, and this allowed for an easy placement of bilateral nephrostomies without complications.

Thrombopénie et hemadsorption

10% plus faible dans le groupe HA par rapport au groupe contrôle.

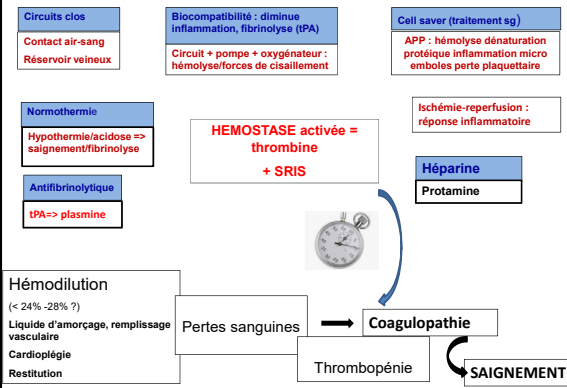
Results of REFRESH I Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019.

Dans l'attente des 2 TRIAL...il manque beaucoup de données in vivo. Taux d'extraction selon le débit, taux d'extraction selon concentration, % d'albumine, les effets secondaires (thrombopénie) ..

CEC, Mécanismes d'activation moyen mis en œuvre pour lutter contre conséquences sur l'hémostase

Adapté de Reducing hemostatic activation during cardiopulmonary bypass : a combined approach. Elises et Coll. Anesth Analg, 2004;98. Sniecinski, R.M. and Chandler, W.L., Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass Anesth. Analg., 2011; 113(6).

Activation/altération de hémostase peri op/Prévention/Hémodilution



Coagulopathie en CEC avec hypofibrinogénémie

La dilution (Yavari 2009, Chandler JCTVA 2005)

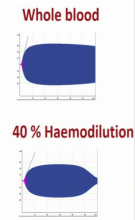
- le priming/solutés de remplissage (cardioplégie)/restitution cell saver
- Besoin transfusionnel CGR, reprises, pertes sanguines PO sont corrélés avec diminution de l'hématocrite.
- Tous les facteurs diminuent avec la dilution, seul le taux de fibrinogène post op corrèle avec le saignement *
- Hypothermie : baisse de la synthèse
- Augmentation de la dégradation Fb par acidose

*Le taux de fibrinogène en postopératoire immédiat est prédictif du risque hémorragique (kindo 2014)

**Le taux de fibrinogène et FXIII inversement corrélés à pertes sanguine (PAC) (Ternström L. 2010)

***Un fib < 2 gr/l est associé avec à une augmentation du risque hémorragique et du besoin transfusionnel en CGR (Karkouti. Anest anal 2013).

Hémodilution modérée avec des circuits plus petits améliore la qualité de l'hémostase.



Effet de l'hémodilution du sang total in vitro ROTEM (EXTEM).

Coagulopathie en CEC

Thrombopénie

Plaquettes = support physiologique pour focaliser les réactions de coagulation au niveau de la brèche vasculaire

Les plaquettes sécrètent du FXIII (stabilisateur de fibrine) et le PAI-1 (inhibiteur de la fibrinolyse) => un caillot riche en plaquettes est plus résistant à la lyse induite par l'hémodilution

in vitro, la fermeté d'un caillot pauvre en plaquettes est proportionnelle à l'augmentation du taux de fibrinogène.

Pertes sanguines

Variables, majorées par la baisse du statut hémostatique pré-op, la durée de l'intervention et de la CEC. Activation entraîne une consommation des protéines de la coagulation. Impact plus faible que la dilution sur la coagulopathie

Le saignement

Dyke C and Coll. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 May;147(5)

Chirurgical : 70 % des cas

➢ Aggrave la coagulopathie et la thrombopénie

La coagulopathie est aggravée par l'acidose, l'hypocalcémie, l'hypothermie

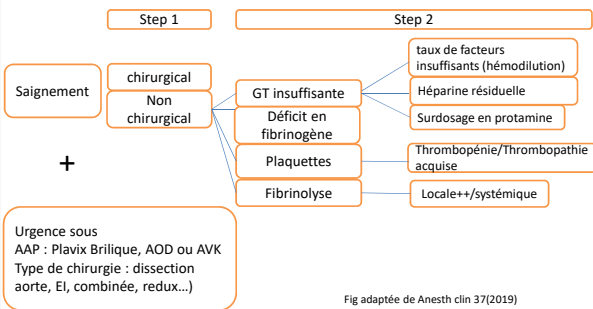


Fig adaptée de Anesth clin 37(2019)

Concentrés de facteurs CPP aCPP rFVIIa Fg

Supplémentation en fibrinogène

- Le taux de fibrinogène le plus important de toutes les protéines de la coagulation et c'est aussi la perte de protéine la plus importante après une CC avec CEC.
- La fibrine a des propriétés mécaniques qui dépendent de son taux, du diamètre des fibres, de la formation du réseau, piége à GR, plaquettes protéines qui se lient directement au caillot ou qui cross linke les fibres entre elle (FXIII).
- Studies of the best combination of sensitivity and specificity, in order to define the postoperative fibrinogen level associated with bleeding, established cut-off values ranging from 1.44 to 2.85 g.l⁻¹

Sensibilité/spécificité autour de 50/50

-1.5 to 2 g/L Karkouti -2,2 g/L Kindo

VPP

< 1,44 Nuttall

< 1,15 Ranucci

Median IQR

< 1,5 Bosch (compare to 1,9)

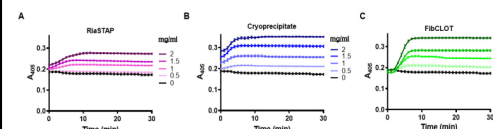
VPN (98%)

2,87 Ranucci A

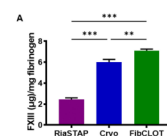
Anaesthesia 2019. Erdos et al

Comparaison de 3 fibrinogènes RiaSTAP/Cryoprécipité/Clottafact sur vitesse de formation du caillot, l'accélération de la formation, la résistance à la lyse.

En ajoutant les 3 produits à 2 concentrations à un plasma déficient en fibrinogène, on diminue le temps de formation du caillot et on augmente la densité et la résistance à la lyse. Il y a du F13 dans les 3 produits mais en quantité différente.



Le Clottafact contenant le plus de FXIII.
Le cryo contenant du vWF/FVIII

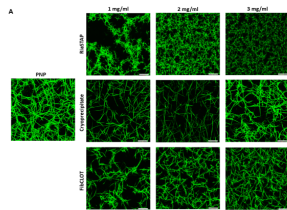


Whyte CS et al, Int J Mol Sci. 2022

Mouton Ch

84

Impact of fibrinogen source on fibrin network structure



Different fibrinogen preparations give rise to clots of very different quality and structure that may influence their stability against mechanical stress and fibrinolytic degradation

-Resistance to tPA-mediated fibrinolysis was directly proportional to the fibrinogen concentration.
-Using the hemodilution model, both fibrinogen concentrates and cryoprecipitate restore normal hemostatic parameters in terms of clot formation, mechanical strength and elasticity and that similar contributions to overall clot strength were observed using SEER sonoroheometry.

Trigger tests visco-elastiques

-In post-bypass bleeding, the maintenance of physiological plasma fibrinogen levels (> 9 mm of maximum clot firmness in the fibrin-based thromboelastometry assay) is crucial. The target level is uncertain, but available evidence does not support aiming for supranormal levels (maximum clot firmness in the fibrin-based thromboelastometry assay > 14 mm). **Erdoes et al.**
-The risk of major bleeding is substantially increased when fibrinogen levels drop below 1.5 to 2 g/L. **Karkouti**

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,²⁴ generates a FIBTEM A5 amplitude varying between 5 and 12 mm in the authors' collective.

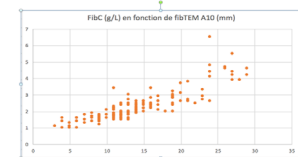
E. Scala et al. JCVA 2020

Algorithms for ROTEM-guided management

Table 2. FIBTEM-guided Fibrinogen Substitution

Targeted increase in FIBTEM A5 (A10) (mm)	Fibrinogen dose (mg/kg bw)	Fibrinogen concentrate (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)

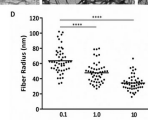
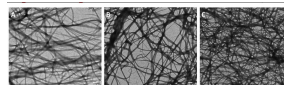
n = 143 ROTEM/Clauss concomitants



Qualité du caillot/stabilité +++

- => Physiologiquement 5 % de thrombine formée phase d'initiation et plus de 96 % formée pendant la phase de propagation sur des plaquettes activées. **Thrombine** => la fibrine puis, le FXIIIa permet de créer des liaisons covalentes et un caillot de fibrine stable et insoluble

- 1/ stop héparine
- 2/ Rôle des plaquettes dans la résistance à la lyse
- 3/ Possible influence des produits de remplissage et fragilité du caillot : colloïdes/caillot moins stables



Thrombin and fibrinogen γ impact clot structure by marked effects on intrafibrillar structure and protofibril packing. MM Domingues et Coll. Blood 2016

CCP

CCP France : CLS Behring Beriplex LFB Kanokad Octapharma Octaplex FII, FIX, FX, FVII, Proteins C and S, and other plasma proteins as well as small amounts of FVIII protein.

Exprimé en UI de Facteur IX

Hémorragie grave/chirurgie urgente patients sous AVK/AOD Xaban

Posologie : selon INR + Vit K 5mg ou 25 UI/kg de FIX (1 ml/kg)
Selon les produits : 1UI de facteur 2 7 9 10 élève la concentration de ces facteurs de 0,01 à 0,02 UI/ml

Hémorragie grave sans coagulopathie ? /plasma ?

Summary

There is equipoise regarding the use of prothrombin complex concentrate vs. fresh frozen plasma in bleeding patients undergoing cardiac surgery. We performed a pilot randomised controlled trial to determine the recruitment rate for a large trial, comparing the impact of prothrombin complex concentrate vs. fresh frozen plasma on haemostasis (1 h and 24 h post-intervention), and assessing safety. Adult patients who developed bleeding within 24 h of cardiac surgery that required coagulation factor replacement were randomly allocated to receive prothrombin complex concentrate (15 mL/kg⁻¹ based on factor IX) or fresh frozen plasma (15 mL/kg⁻¹). If bleeding continued after the first administration of prothrombin complex concentrate or fresh frozen plasma administration, standard care was administered. From February 2019 to October 2019, 180 patients were screened, of which 134 (74.4% [95% CI 67.8-81%]) consented, 59 were allocated to receive prothrombin complex concentrate and 75 were allocated to receive fresh frozen plasma. There were 23 trial protocol deviations, 137 adverse events (75 prothrombin complex concentrate vs. 62 fresh frozen plasma) and 18 serious adverse events (5 prothrombin complex concentrate vs. 13 fresh frozen plasma). There was no significant difference in bleeding between the two groups. At 1 h after administration of the intervention there was a significant increase in fibrinogen, Factor V, Factor VII, Factor VIII, Factor XIII, α_2 -antiplasmin and antithrombin levels in the fresh frozen plasma arm, while Factor II and Factor X were significantly higher in the prothrombin complex concentrate group. At 24 h, there were no significant differences in clotting factor levels. We conclude that recruitment to a target study is feasible. Haemostatic tests have provided useful insight into the haemostatic changes following prothrombin complex concentrate or fresh frozen plasma administration. A definitive trial is needed to ascertain the benefits and safety for each.

CONCLUSIONS:

PCCs could potentially be used as an alternative to standard therapy for coagulopathic bleeding post-cardiac surgery compared to FFP as shown by moderate-quality evidence and it may be an alternative to rFVIIa in refractory non-surgical bleeding but this is based on moderate to very low quality of evidence.

Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery for the treatment of coagulopathic bleeding Hayes K and Coll. Review. Cochrane. 2022

Prothrombin complex concentrate vs. fresh frozen plasma in adult patients undergoing heart surgery - a pilot randomised controlled trial (PROPHET trial) Green L and Coll Anesthesia 2021 Jul;76(7):892-901

Abstract

Prothrombin complex concentrate (PCC) is increasingly being used as a treatment for major bleeding in patients who are not taking anticoagulants. The aim of this systematic review and meta-analysis is to evaluate the effectiveness of PCC administration for the treatment of bleeding in patients not taking anticoagulants. Studies investigating the effectiveness of PCC to treat bleeding in adult patients and providing data on either mortality or blood loss were eligible. Data were pooled using Mantel-Haenszel random effects meta-analysis or inverse variance random effects meta-analysis. From 4668 identified studies, 17 observational studies were included. In all patient groups combined, PCC administration was not associated with mortality (odds ratio = 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.66-1.06; $P = .13$; $I^2 = 0\%$). However, in trauma patients, PCC administration, in addition to fresh frozen plasma, was associated with reduced mortality (odds ratio = 0.64; CI, 0.46-0.88; $P = .007$; $I^2 = 0\%$). PCC administration was associated with a reduction in blood loss in cardiac surgery patients (mean difference: -384; CI, -640 to -128; $P = .003$; $I^2 = 81\%$) and a decreased need for red blood cell transfusions when compared with standard care across a wide range of bleeding patients not taking anticoagulants (mean difference: -1.80; CI, -3.22 to -0.38; $P = .01$; $I^2 = 92\%$). In conclusion, PCC administration was not associated with reduced mortality in the whole cohort but did reduce mortality in trauma patients. In bleeding patients, PCC reduced the need for red blood cell transfusions when compared with treatment strategies not involving PCC. In bleeding cardiac surgery patients, PCC administration reduced blood loss.

J Thromb Haemost. 2020;18:2457-2467

rFVIIa

AMM :

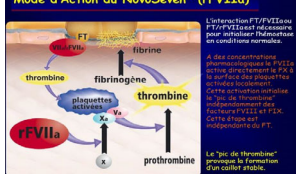
- Traitement des accidents hémorragiques et prévention des hémorragies péri-opératoires des Hémophiles porteurs d'un inhibiteur anti VIII ou IX
- Thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps
- Patient porteur déficit congénital en facteur VII (15 à 30 ug/kg) dans le vrai déficit en F7 !

Hors AMM en post op de CC :aignements réfractaires

- doses dans les études entre 20 et 90 ug/kg mean 60 ug/kg
- Tendance à la diminution des doses.

Coût autour de 600 euros HT le mg

Mode d'Action du NovoSeven® (rFVIIa)



Conclusions

The current results indicate that the therapeutic efficacy of rFVIIa is dependent on the adequacy of hemostatic resuscitation in postoperative cardiac surgery patients with refractory bleeding. Restoration of normal serum fibrinogen concentration decreases in $10\% \leq 1.6$, and reestablishing $\text{fibrinogen} \geq 200 \text{ mg/dL}$ provided an adequate substrate for rFVIIa to be effective in many, but not all, patients with uncontrolled nonsurgical blood loss after cardiac surgery. This approach was also associated with decreases in thoracotomy tube drainage, risk for reexploration, and cost.

Felz, et al. Hemostatic resuscitation and rFVIIa efficacy Annals of Cardiac Anaesthesia Vol 22 2019

What's New in Cardiopulmonary Bypass

Eugene A. Hessel II, MD, FACS

1E.A. Hessel / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 33 (2019) 22962326

predictor of reexploration for bleeding. A retrospective, single-center, observational study compared the outcome in patients who received moderate-dose (40-50 $\mu\text{g/kg}$) versus high-dose rFVIIa (90-120 $\mu\text{g/kg}$) for severe postoperative cardiac surgical bleeding. There was no significant difference between the 2 doses in reduction of chest tube bleeding, transfusion requirements, or need for reexploration or was there any difference in all-cause mortality or thromboembolism. Hoffmann et al. compared the effectiveness of even lower doses of rFVIIa ($\leq 20 \mu\text{g/kg}$) in patients with refractory bleeding post-cardiac surgery who failed aggressive evaluation and other hemostatic therapy.¹³³ Administration of low-dose rFVIIa led to complete hemostasis in 89% of these patients but was not associated with increased 30-day mortality or increased thromboembolic and other complications. Finally, in a single-center retrospective study, Harper et al. compared patients who received rescue therapy in 53 matched pairs of patients who received either rFVIIa or 3-factor PCC.¹³⁴ Those who received the 3-factor PCC had less chest tube drainage, were less likely to receive FFP and platelets, and had a lower incidence of postoperative dialysis. They observed no difference in postoperative stroke, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, or 30-day mortality. Prophylactic administration of rFVIIa is not recommended by the European guidelines (class III).¹⁹

Thus, many different agents have been shown to reduce bleeding post-CR, but as to be expected, they are all associated with some increased risk of thrombotic complications. When to use, which one to use, and at what dosage remain a clinical challenge.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Oct 18;164(4):1073-1078. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.107. Epub 2018 Apr 16.

A role for very low-dose recombinant activated factor VII in refractory bleeding after cardiac surgery: Lessons from an observational study.

Hoffmann T, Aspinwall A, Coleman A, Choudhry T, Vignati P, Lichtenstein A, Abbott A, Bell A.

@ Author information

Abstract

OBJECTIVES: Although off-label use of recombinant activated factor VII against refractory bleeding is incorporated in current guideline recommendations, safety concerns persist predominantly with respect to thrombotic complications. We analyzed the safety and efficacy of recombinant activated factor VII at a very low dose in cardiothoracic patients with refractory bleeding.

METHODS: This prospective study included 1180 cardiothoracic patients at risk of bleeding. Goal-directed substitution was based on real-time laboratory testing and clinical scoring of the bleeding intensity. All patients who fulfilled the criteria for enhanced risk of bleeding ($n = 201$) were consequently included in the present analysis. Patients in whom refractory bleeding developed despite substitution with specific hemostatic compounds ($n = 167$) received a single shot of very low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) ($20 \mu\text{g/kg}$). Mortality and risk of thrombotic complications, and freedom from stroke and acute myocardial infarction in particular, were analyzed in patients without recombinant activated factor VII by multivariable logistic and Cox regression analyses, as well as Kaplan-Meier estimates.

RESULTS: There was no increase in rates of mortality (30-day mortality 4.2% vs 7.0% with $P = .418$; follow-up survival 85.6% at 13.0 [interquartile range: 8.4-15.7] months vs 80.7% at 10.2 [interquartile range: 7.2-16.1] months with $P = .151$), thrombotic complications (5.6% vs 9.5% with $P = .527$), renal insufficiency, need for percutaneous coronary intervention, duration of ventilation, duration of hospital stay, or rehospitalization in patients receiving very low-dose recombinant activated factor VII compared with patients not receiving recombinant activated factor VII. Complete hemostasis without any need for further hemostatic treatment was achieved after very low-dose recombinant activated factor VII administration in the majority of patients (up to 88.6% vs 6% with $P < .001$). The key results were confirmed after adjustment by propensity score-based analyses.

CONCLUSIONS: When combined with early and specific restoration of hemostatic reserves after cardiac surgery, very low-dose recombinant activated factor VII treatment of refractory bleeding is effective and not associated with any apparent increase in adverse events.

Pas de dose recommandée ni consensuelle
Bordeaux entre 40 et 80 ug/kg selon les cas, au bloc obligatoirement -thorax ouvert

Merci de votre attention

si vous avez des questions sur ce cours, vous pouvez me joindre à l'adresse mail :

christine.mouton@chu-bordeaux.fr