

CEC en Chirurgie cardiaque adulte

Physiopathologie/gestion de l'hémostase

Christine Mouton, Laboratoire Hématologie Pr C James.
Hôpital cardiologique Haut Lévêque Pessac



Physiologie de l'hémostase

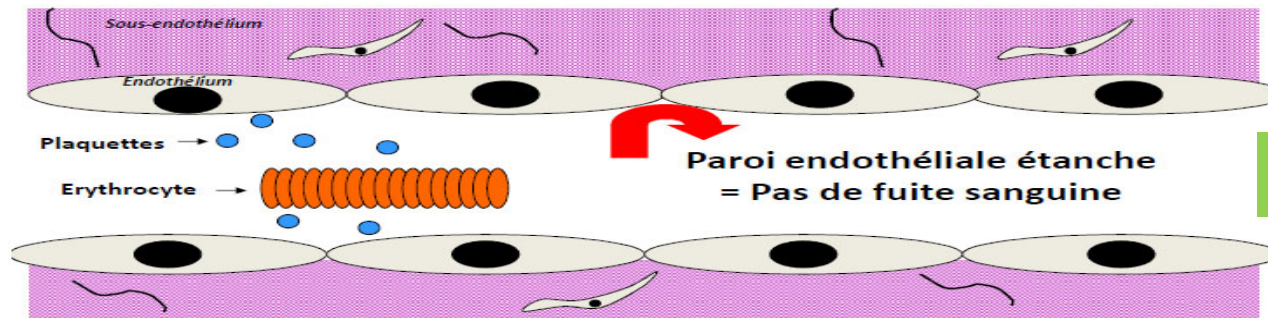
- Temps vasculaire
- Hémostase primaire
- Coagulation
- Fibrinolyse

ANTITHROMBOTIQUES

Antiagrégants

Anticoagulants

Antifibrinolytiques



Non thrombogène

- vasoconstriction (immédiat)
- adhésion plaquettaire (sec)
- Agrégation plaquettaire (min)



- Endothélium lésé (FT)
- activation des facteurs (sec)
- formation de fibrine (min)



Hémostase primaire

coagulation

Thrombus fibrino-plaquettaire

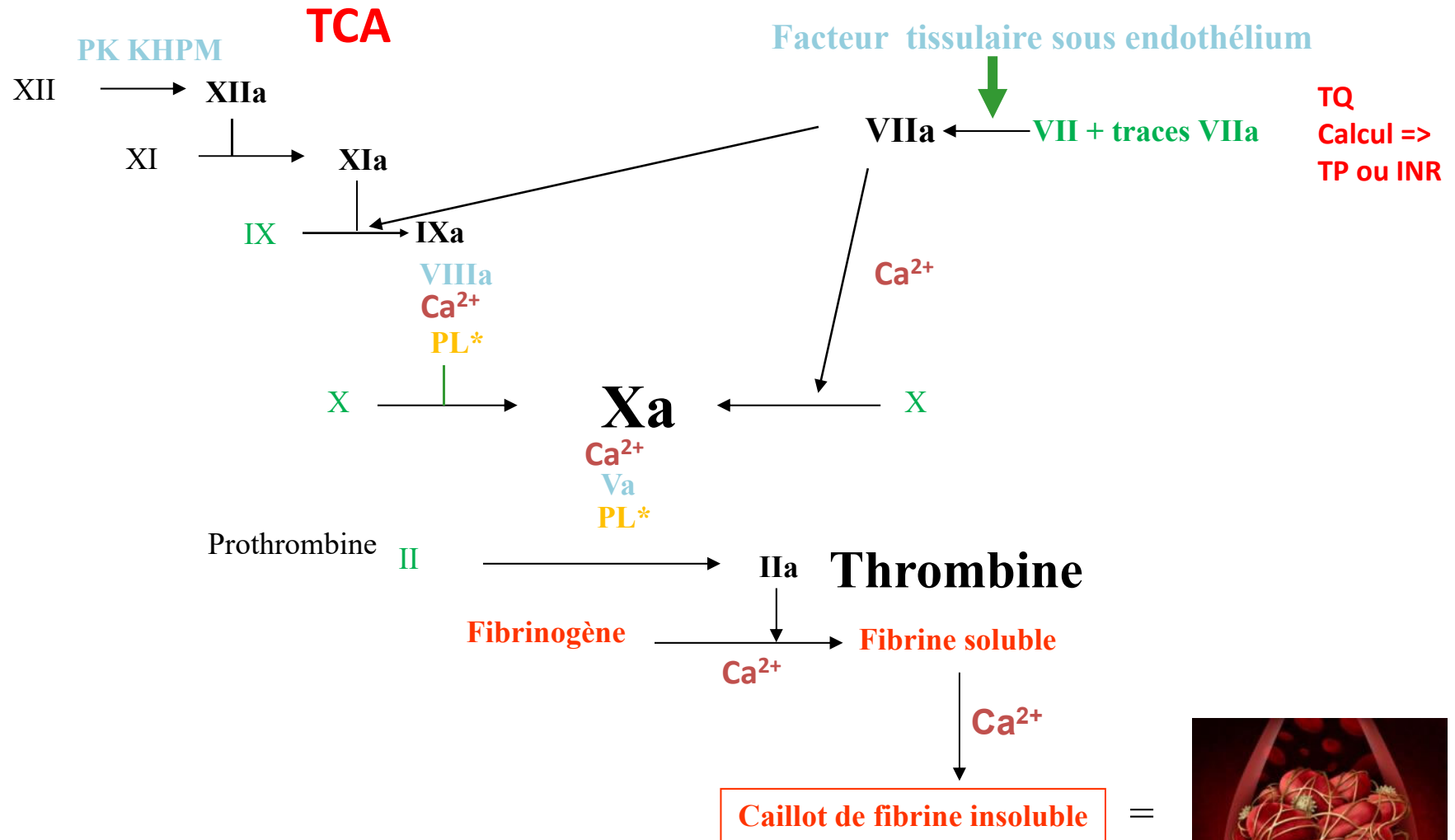
fibrinolyse

- activation des facteurs fibrinolytiques (immédiate)
- lyse du caillot (heures). *Dépend de la structure du caillot*

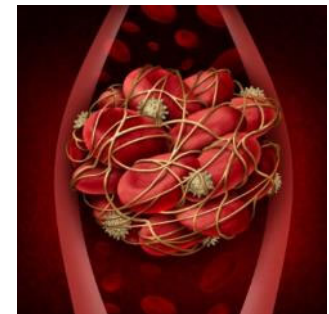
Coagulation

Voie intrinsèque

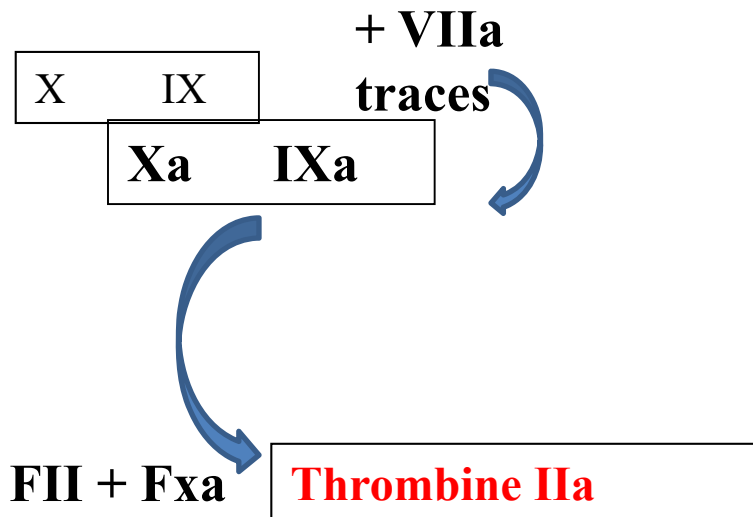
Voie extrinsèque/physiologique



Les plaquettes = cellules/PL



Facteur tissulaire FT sous endothélium (cellules musculaires lisses/fibroblastes)



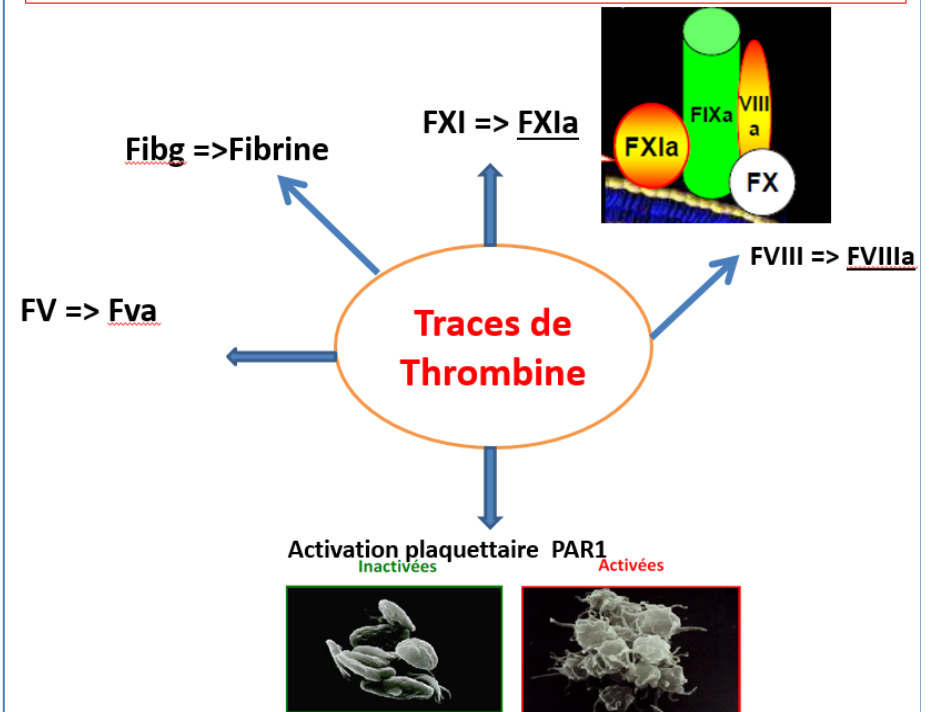
FXa-mediated FV activation

INITIATION => trace de thrombine

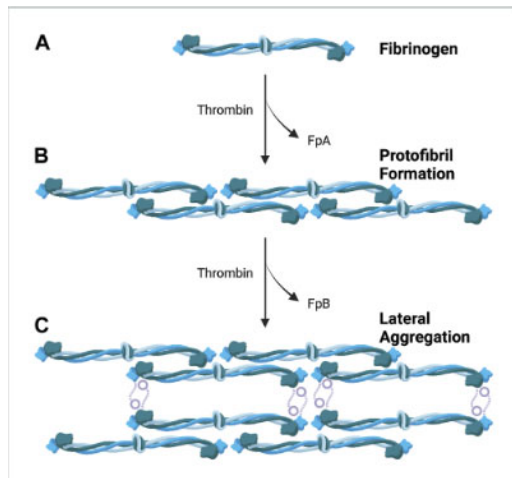
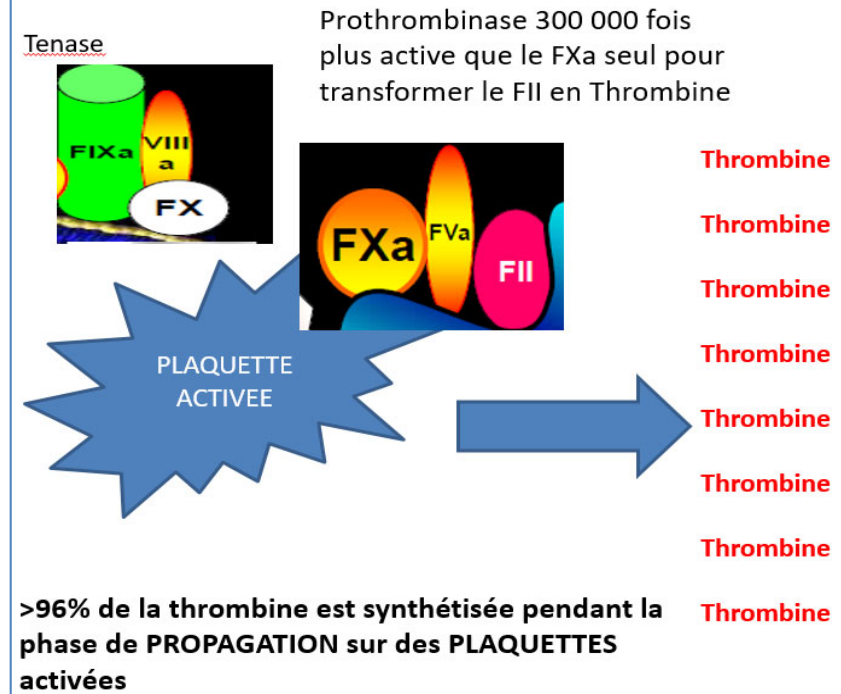
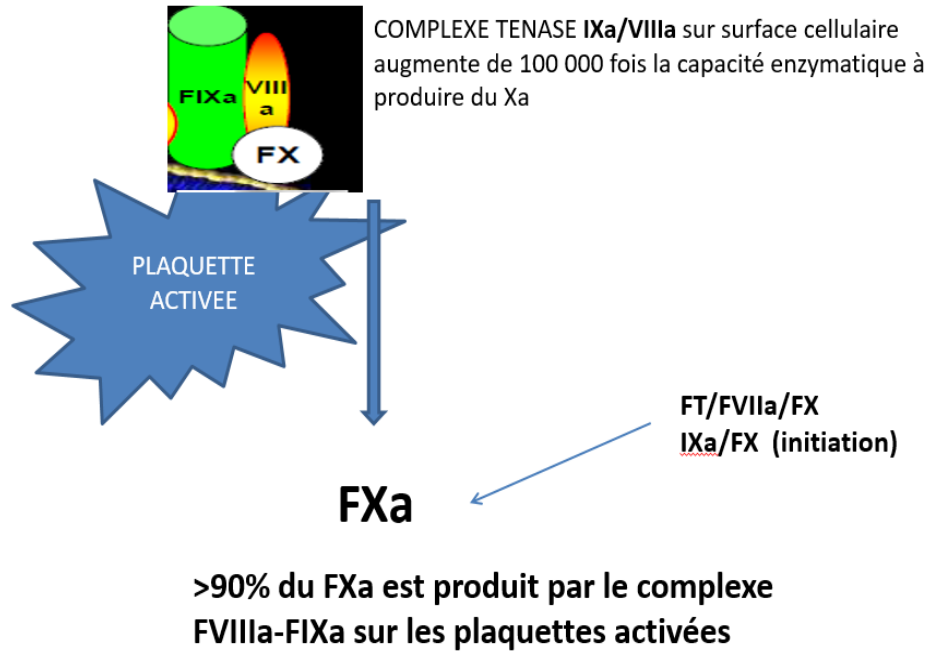
5% du FII est transformé en thrombine IIa

In vitro TQ/TCA n'explorent que la phase d'initiation

Amplification : mécanisme majeur in vivo



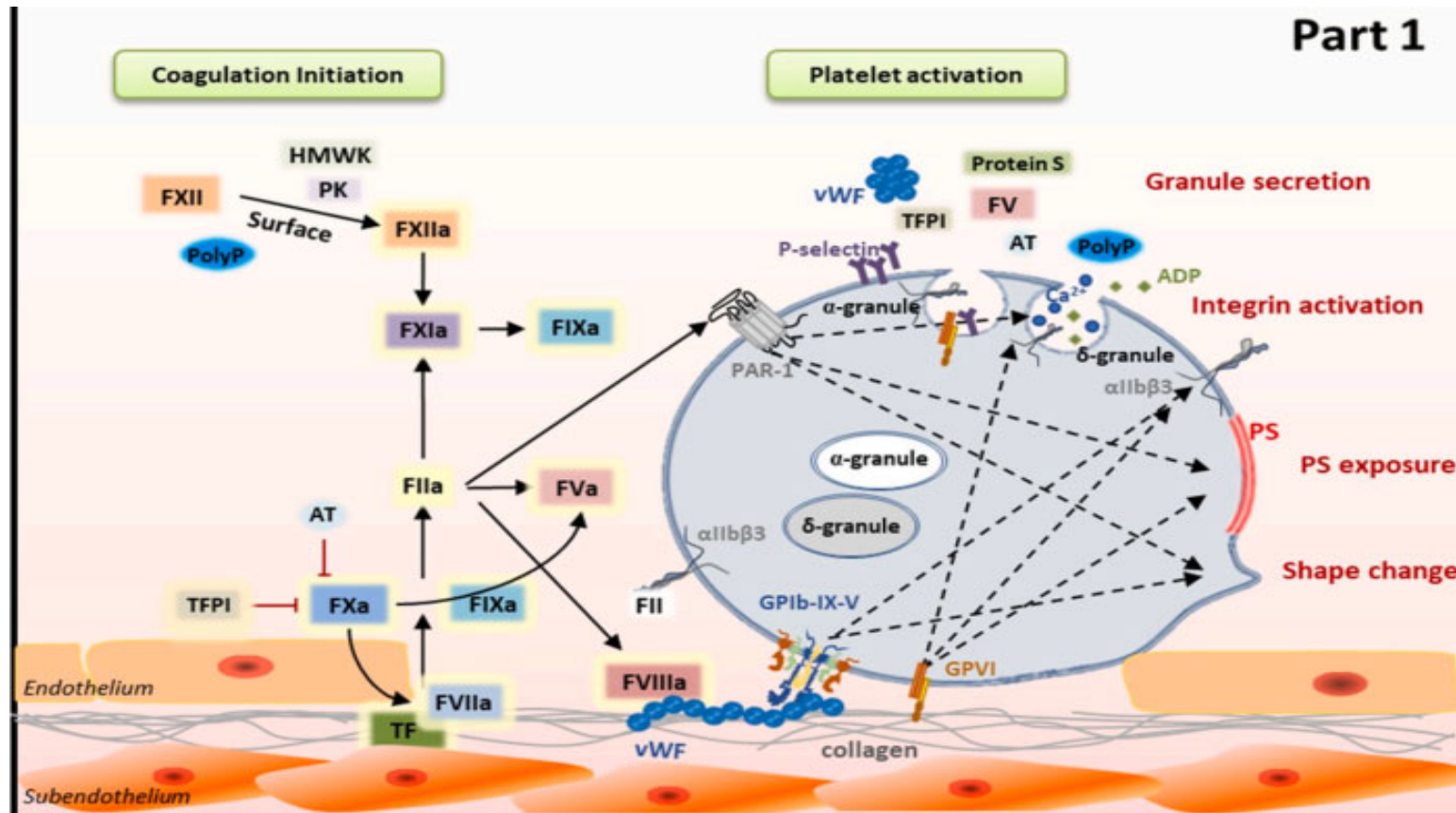
PROPAGATION



Ca²⁺ is essential for assembly of the tenase and prothrombinase complexes to anionic phospholipids (PS) exposed on activated platelets

The amount of thrombin formed is more important than the moment of clotting

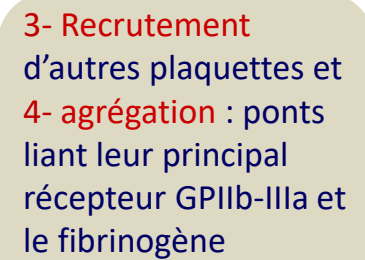
Les plaquettes



Brèche vasculaire et
modification du flux sanguin

1- Adhésion aux protéines du
sous-endothélium

2- Activation et sécrétion :
changement de forme des
plaquettes et sécrétion de
composants intra-plaquettaires
(granules, ADP, TxA2...)



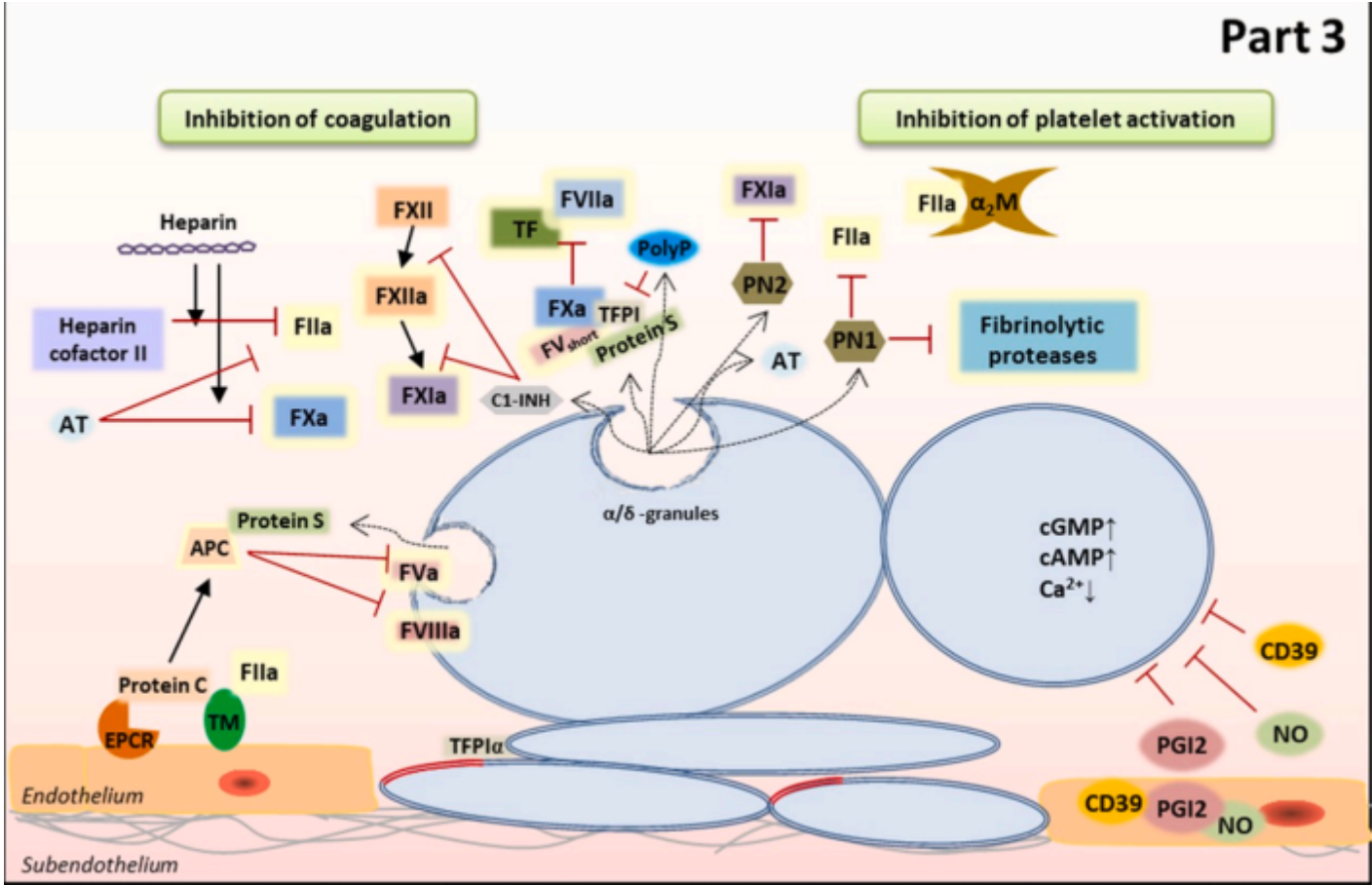
- -Clive le fibrinogène en fibrine
- -Active cofacteurs FV et VIII, le FXI
- -Active FXIII (stabilisation fibrine)/active le TAFI
- -Plus puissant Agoniste plaquettaire : PARs 1et 4, GPIb => release les granules α
- -Augmente l'expression de la P sélectine plaquettaire (contacts cellulaires)

- monocytes et cellules endothéliales par PAR1(expression ICAM 1), libération de vWF)
- adhésion leucocytes aux CE

Inflammation :

- Stimule la production de cytokines (TNF α , IL 1 et 6)
- C5 (complexes d'attaque membranaire)

Extinction de la génération de
thrombine



- Thrombine anticoagulantes (régulation)**
- se lie la thrombomoduline. EPCR/ activation protéine C
- Induit la libération de t-PA et de libération du TFPI
- libération de NO/prostacycline par endothélium vasculaire

- se lie la thrombomoduline. EPCR/ activation protéine C
- Induit la libération de t-PA et de libération du TFPI
- libération de NO/prostacycline par endothélium vasculaire

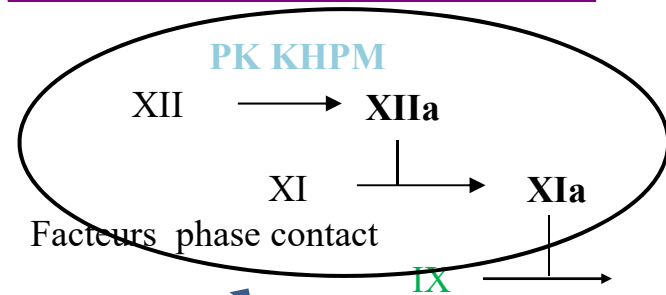
Génération de thrombine au cours de la CEC

Physiopathologie

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

**Voie intrinsèque
= Contact non
physiologique**

Voie extrinsèque = voie physiologique



**CEC= Contact
matériel**

**Génération de
thrombine**

Facteur tissulaire

VIIa ← VII

**Délabrement
tissulaire
canules/chirurgie/
APP**

**Activation directe
du Xa**

II → Xa → IIa Thrombine

Thrombin During Cardiopulmonary Bypass L. H Edmunds and coll. Ann of thorac Surg. 2006.

The impact of cardiac ischemia and reperfusion on markers of activated haemostasis and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass: comparison of plasma levels in arterial and coronary venous blood. G Kalweita and coll. Clinic of Cardiac and Thoracic Surgery, 2004.

La voie Tissulaire : sources de Facteur Tissulaire en CEC

=> FT/ FVII activé=> **Thrombine**

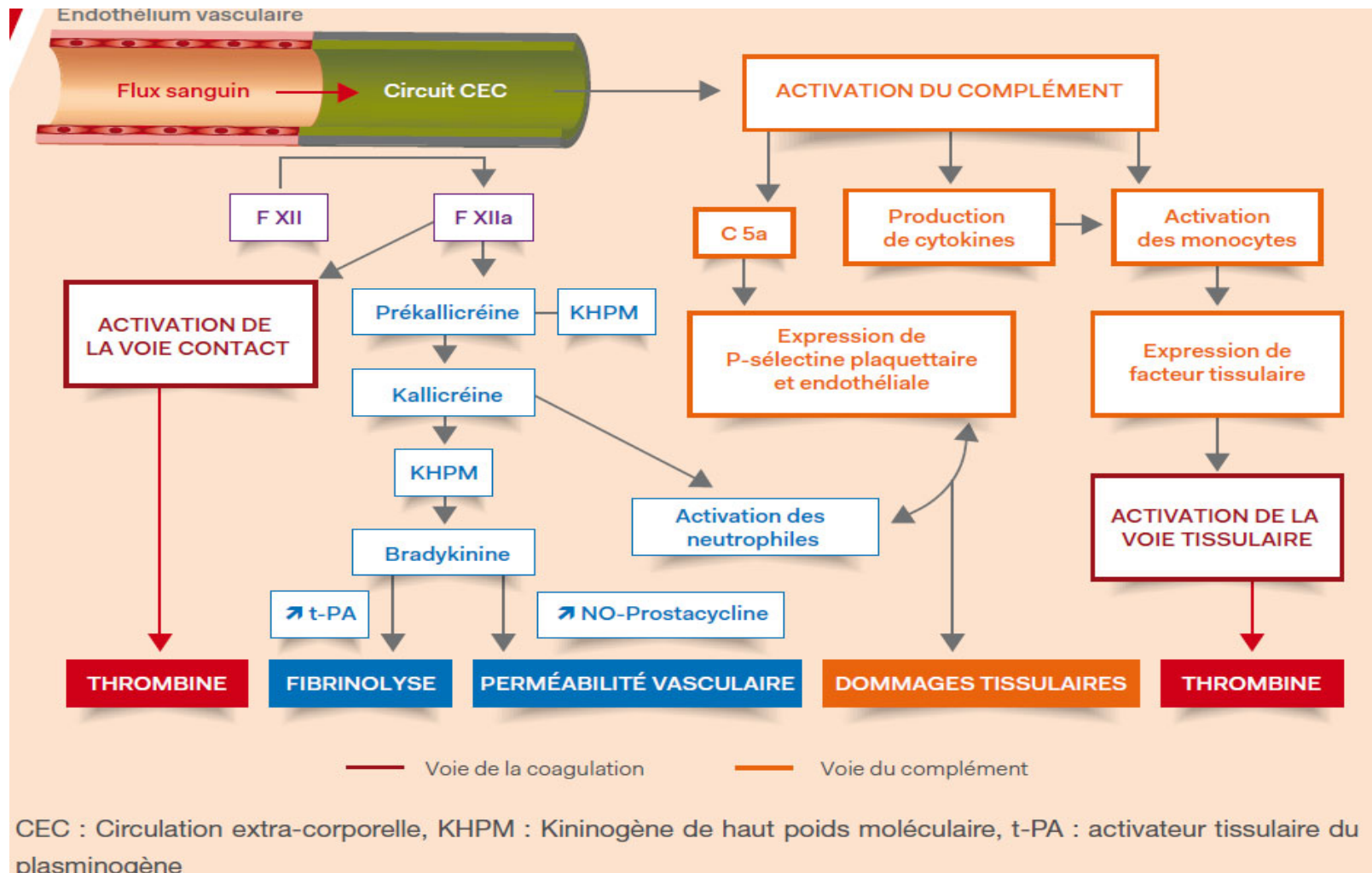
3 types de cellules dans l'organisme

- 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 inductible :
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 $\text{TNF}\alpha$, IL1,6, C5a)
Microvésicules issues de macrophages (athérosclérose), issues de cellules tumorales (pancréas), SAPL.

The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. Mackman. Anest Anal 2009

Grover and Mackman. Tissue Factor in Hemostasis and Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018

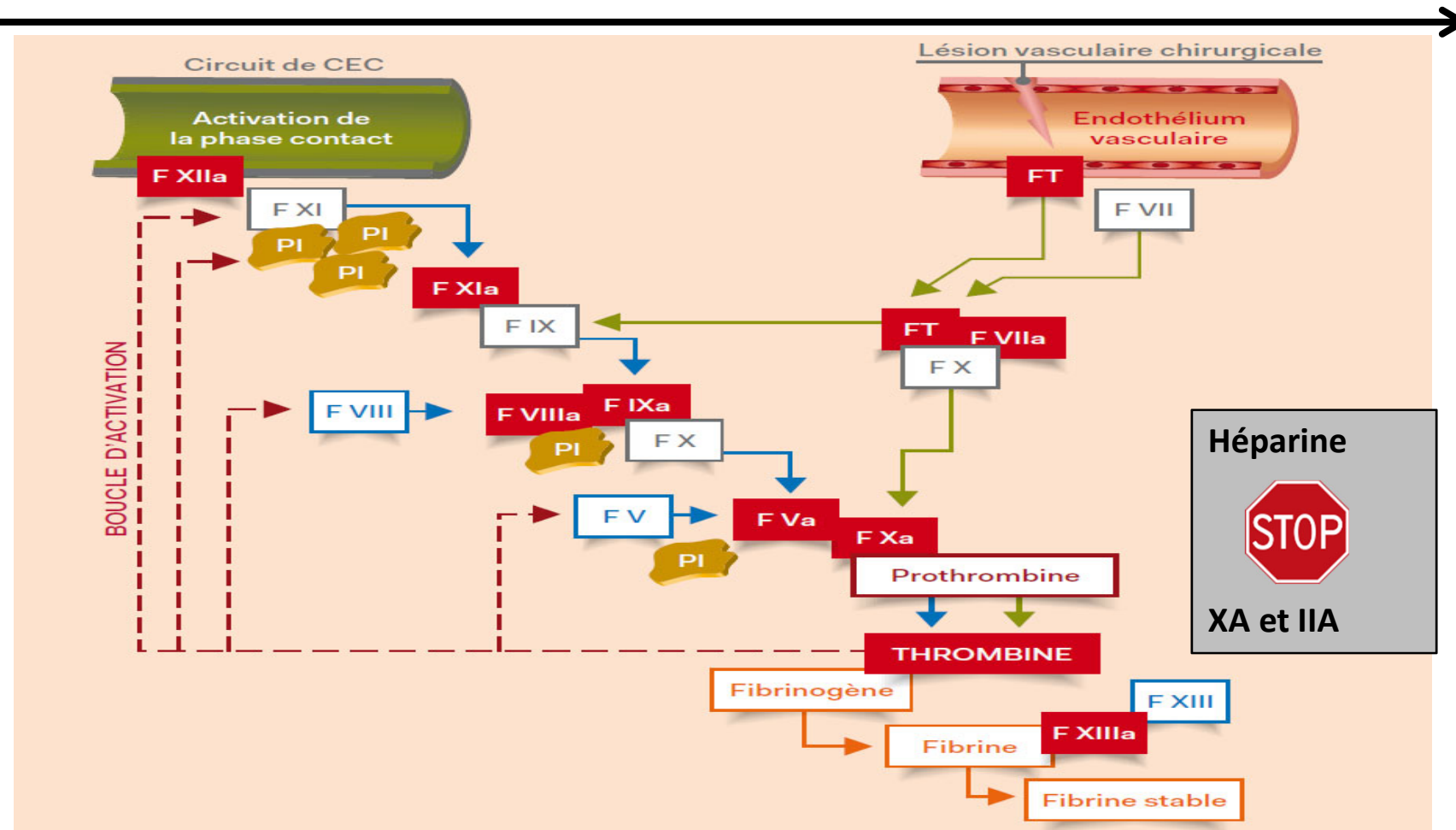
Voie contact : un spectre multiple et délétère



L'activation de la phase contact est diminuée par la biocompatibilité des circuits.
L'aprotinine a un effet anti-kallicréine à forte dose , en plus d'être un inhibiteur direct de la plasmine à dose plus faible

La Génération de Thrombine en CEC (Chandler 2003)

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



l'héparine ne protège pas de l'activation . La GT en CEC est continue. L' héparine bloque le XA et la thrombine et limite leurs conséquences. Réversion protamine restauration de la capacité sous jacente de génération

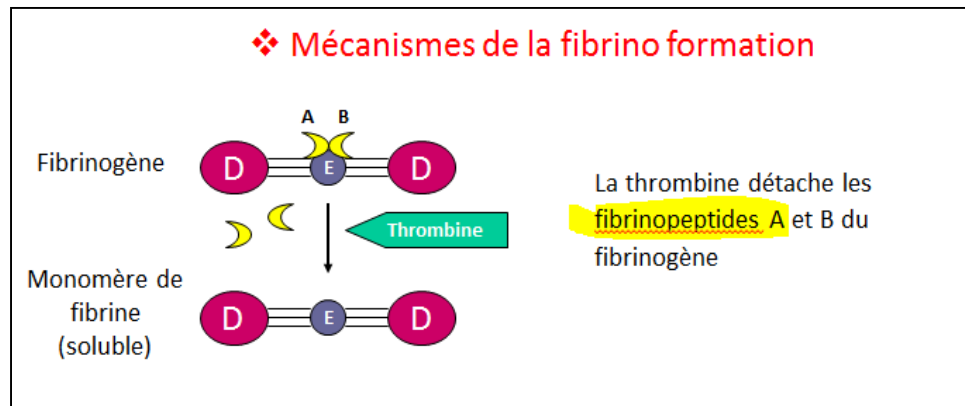
Mesure de la génération de la thrombine.

Indirect

Formation de thrombine FIIa libère le fragment F1+2 de la prothrombine

-La thrombine neutralisée par l'AT =>
Complexes **thrombine**-antithrombine TAT

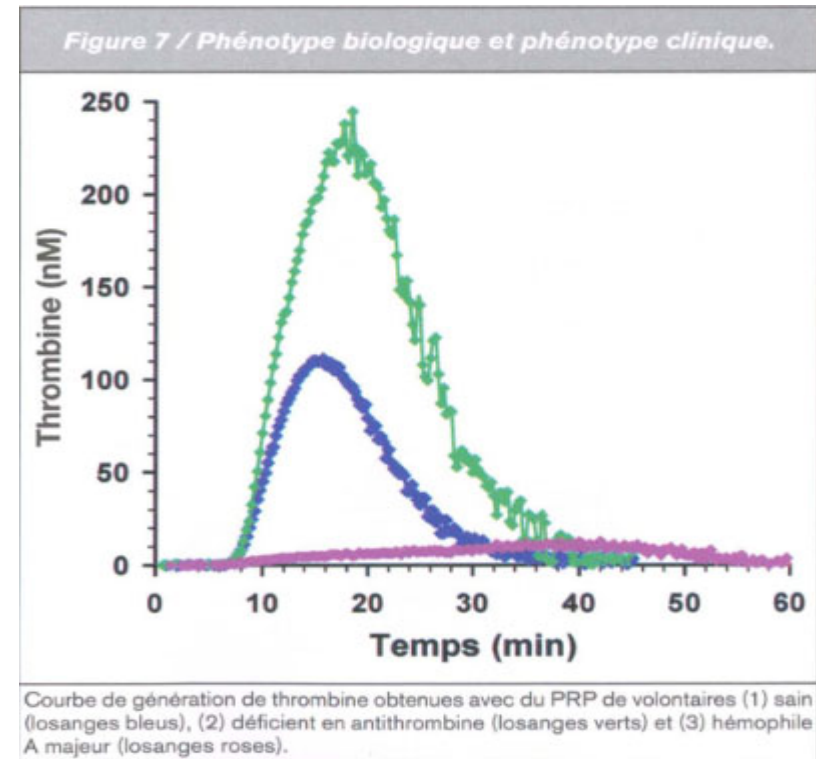
-**Fibrinopeptide A** clivé lors de la fibrinoformation



-**DDimères** : Produits de dégradation de la fibrine
= reflet de la formation du caillot et sa lyse

Direct

-Génération de thrombine



Régulation la GT au cours de la CEC

Non physiologique

- **Héparine standard forte dose en bolus 300 UI/kg**
- **Hémodilution** : dilue les protéines activées par le flux sanguins et les contacts cellulaires
- **Biocompatibilité** des Circuits/Oxygénateurs/Pompes (centrifuges/MECC)

Physiologiques

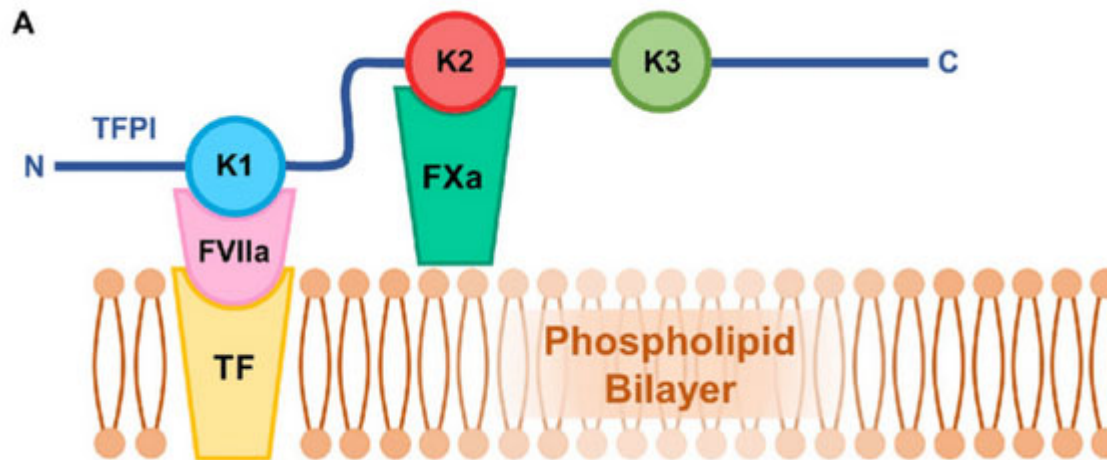
- **Antithrombine et héparanes sulfates endothéliaux**
- **TFPI**
- Rôle de l'endothélium : NO, PGI₂
- Thrombomoduline EPCR (voie de la PCa)

Tissue Factor Pathway Inhibiteur (TFPI) inhibiteur plasmatique de la voie exogène

Synthétisé par la CE et l'hépatocyte. 3 domaines.

Fixé sur les GAGs de la paroi vasculaire 550 à 90%, il est relargué (one shoot) en présence HNF.

Sandset 1988

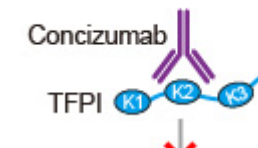


Complexe VIIa FT est inhibé

K 3 se lie aux lipoprotéines et aux glycosaminoglycanes (GAGs)

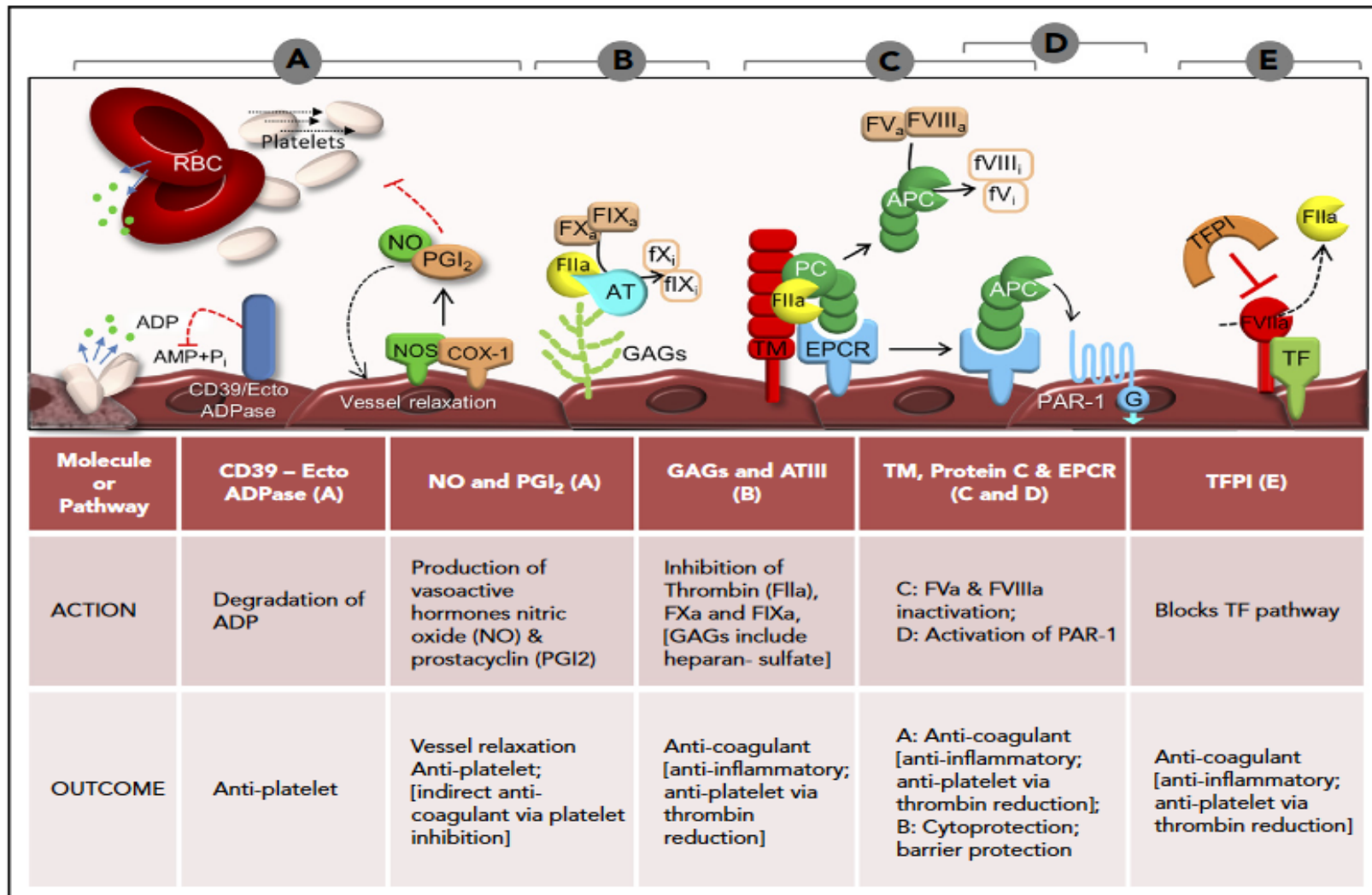
Formation d'un complexe quaternaire FXa-TFPI VIIa FT

Blocage de la voie tissulaire, production de FXa et de FIXa



Biocompatibilité des matériaux un axe majeur

- Diminuer au maximum « l'effet circuit » contact sang surfaces artificielles « étrangères »
- L'objectif de ce traitement est de tenter de « mimer » au plus près la structure biologique de l'endothélium vasculaire non thrombogène Blood 2019 Vol 133



Traitement de surface par pré-héparinisation

Imiter la biocompatibilité de l'endothélium en fixant sur la surface du matériau de l'héparine (GAGs)

- fixation inonique
- 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-methoxyéthyl 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

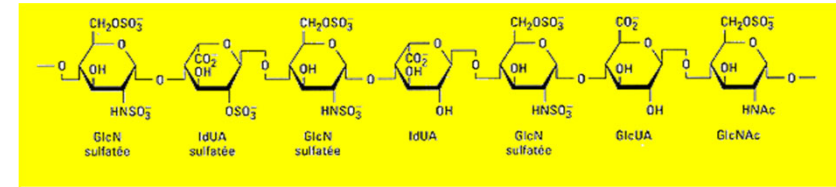
7.4.2. Description of the evidence

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.¹⁶¹ 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.¹⁶² Additionally, a small RCT of CABG procedures using MiECC has shown the clinical safety of an ACT below 300 s.¹⁶³ 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.

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 cardiomy suction. The required target ACT is dependent on the type of equipment used.	IIa	C	

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 antilla)
- Fixation aux protéines : AT +++ , TFPI +,
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

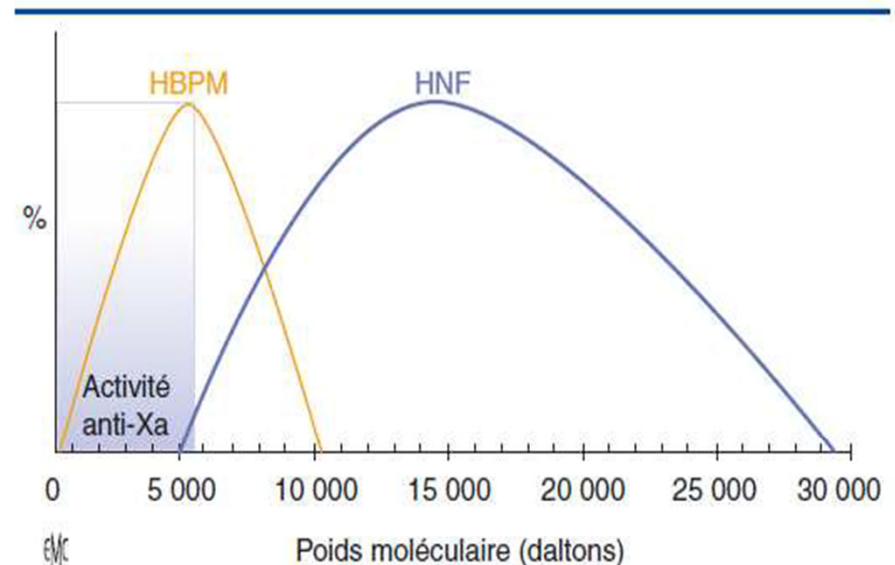
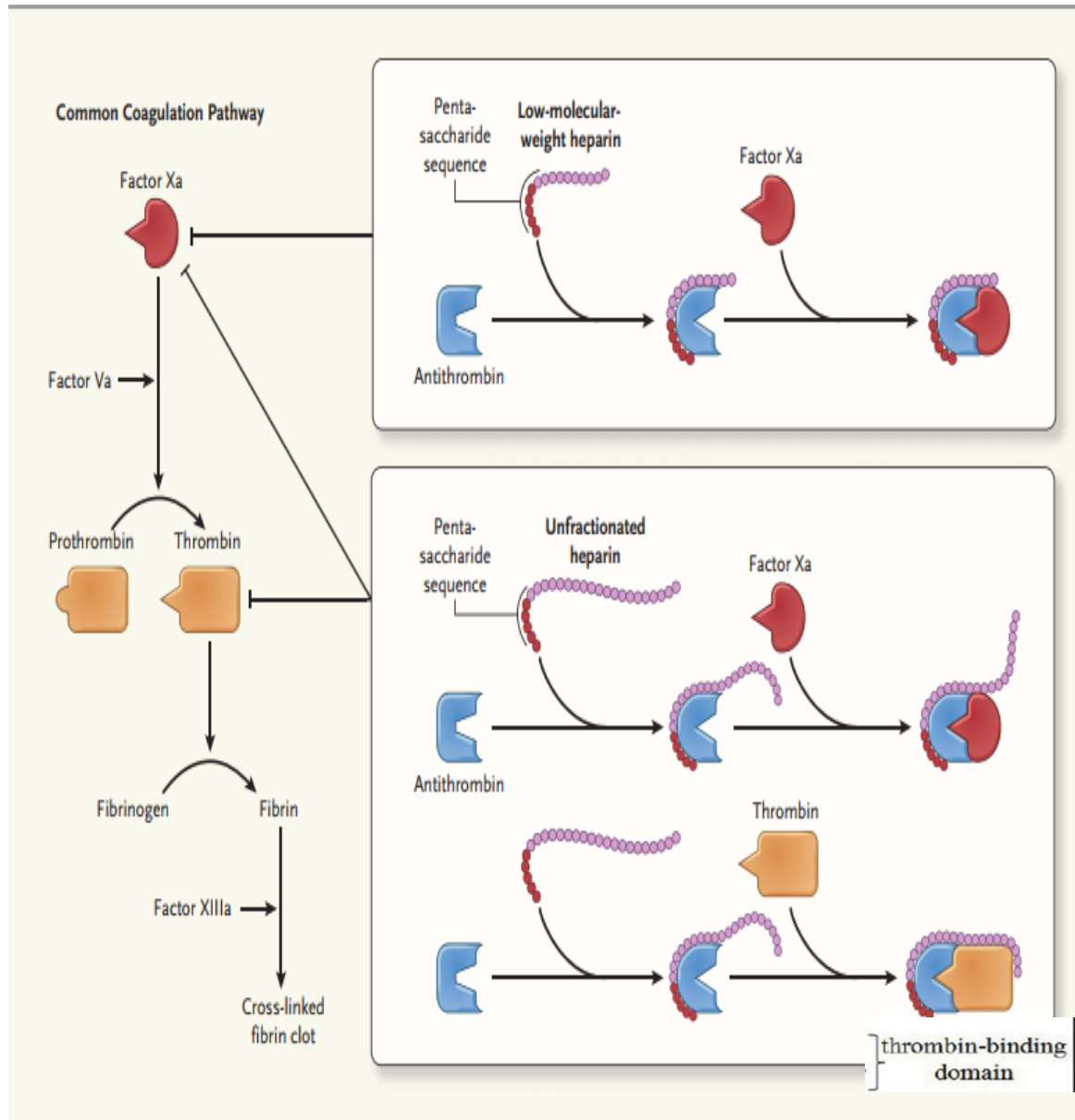


Figure 2. Répartition des poids moléculaires des héparines. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont un poids moléculaire moyen de 5 kDa alors que celui de l'héparine non fractionnée (HNF) est de 15 kDa. Les fragments possédant la fraction pentasaccharidique nécessaire à la liaison à l'antithrombine 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)



Antithrombine (AT)

Site de liaison à l'héparine ou au GAGS (HBS)
et Site actif (RS) aux enzymes

Effet matriciel entre AT et la
séquence pentaS (5 sucres)
pour toutes les *héparines*

Activité antiXa mesure une
« concentration » par une méthode
d'activité enzymatique

et entre la thrombine (exosite II)
et héparine standard

Activité antilla allonge les temps de
coagulation TCA et TT et ACT

Location of Anticoagulant Targets in Coagulation Pathways

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 :

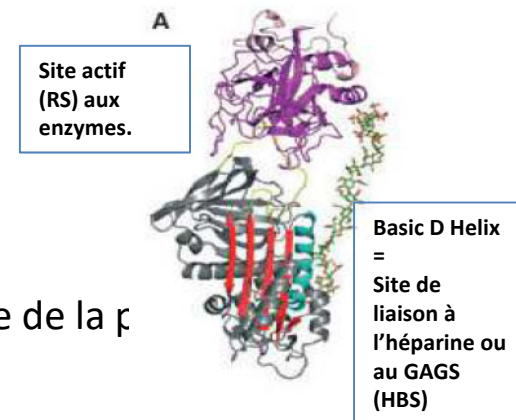
50% intra-vasculaire dont 40 % sang et 10% liée aux GAG endogènes/surface cellulaire
50% extravasculaire

- 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 τ

- **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)



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

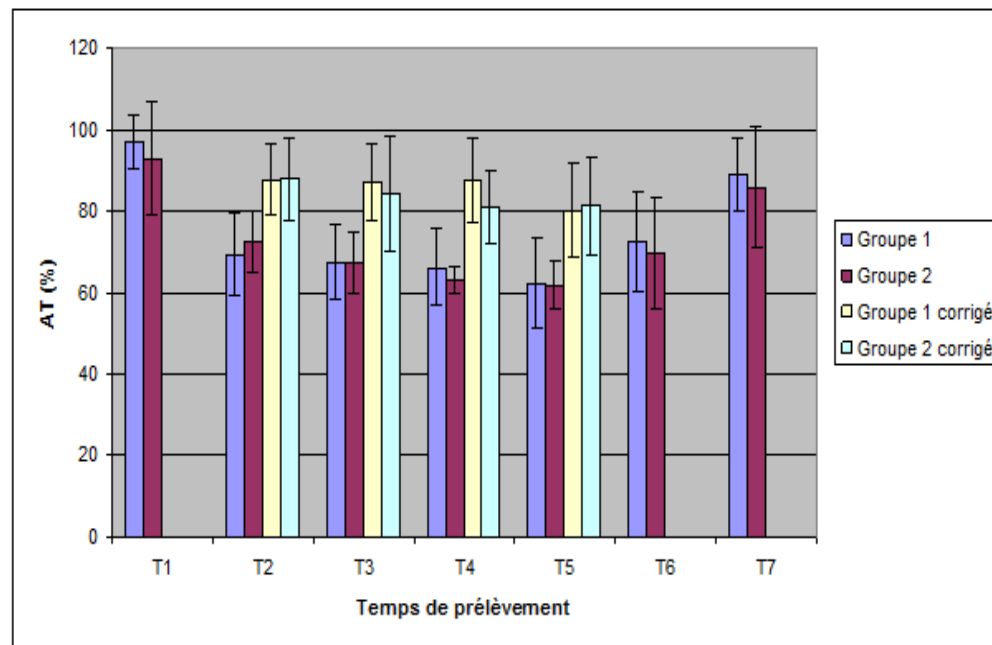


Figure 32. Représentation graphique en diagramme en bâtons des moyennes et écarts-types des taux d'antithrombine (AT) bruts et corrigés pour la dilution des temps T1 à T7 de l'intervention dans les deux groupes.

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

Complexité de l'AT, forme β 10%

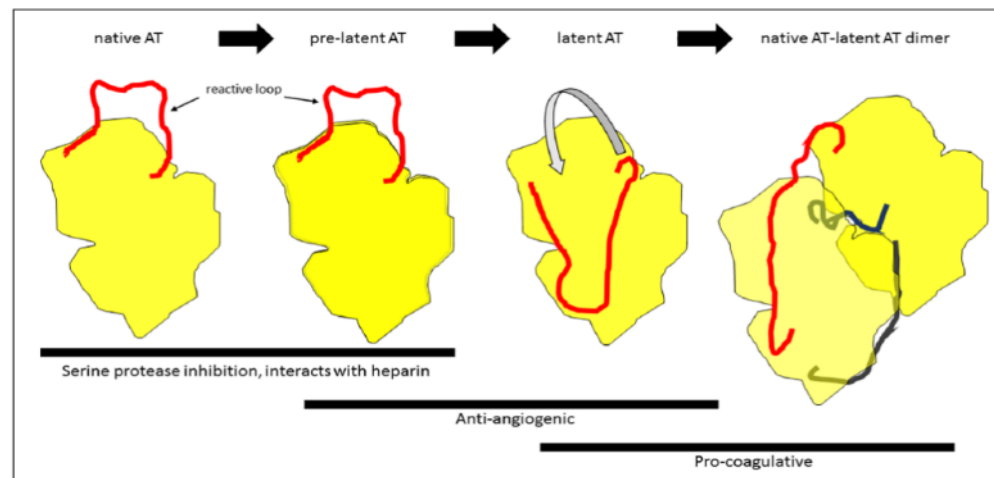
Normales NNés
60 %, taux adultes
dés J90

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

dies 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. Karlaftis 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 ⊕○○○). **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 ⊕○○○). **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.
 Meshulami 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

308 MCMICHAEL ET AL.

Table 6. Blood Product Goal and Replacement

	Goal	Product to Transfuse
Platelets	≥100,000 × 10 ⁹ /L (bleeding patient) ≥50,000–100,000 × 10 ⁹ /L (nonbleeding patient)	Platelets 10 ml/kg (max 2 units)
INR	<1.5 (bleeding patient) <3 (nonbleeding patient)	Fresh frozen plasma 10 ml/kg (max 2 units)
Fibrinogen	>1.5 g/L (bleeding patient or before surgical intervention) >1 g/L (nonbleeding patient)	Cryoprecipitate 1 unit/5 kg (max 6 units)
Hemoglobin	>70–90 g/L (consider higher goal for neonates and children with cyanotic congenital heart disease or lower goal for stable, adult patients)	Packed RBCs 10 ml/kg (max 2 units)
Antithrombin	>50%–80% (>0.5–0.8 U/ml), consider AT replacement if on maximum dose of UFH and unable to obtain anticoagulation goals	AT concentrate: Thrombate III dose (IU) = [desired AT – current AT] × weight (kg) 1.4

AT, antithrombin; RBCs, red blood cells; INR, international normalized ratio; UFH, unfractionated heparin.

Guidelines 2021 ELSO Adult and Pediatric
 Anticoagulation Guidelines ASAIO Journal 2022

FFP transfusions

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

I

B

245–247

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

IIa

C

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

Received: 20 July 2023 | Revised: 9 August 2023 | Accepted: 10 August 2023

<https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.08.013>



ISTH SSC COMMUNICATION

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

Jerrold H. Levy¹ | Roman M. Sniecinski² | Bianca Rocca³ |
Kamrouz Ghadimi⁴ | James Douketis⁵ | Corinne Frere⁶ | Julie Helms^{7,8} |
Toshiaki Iba⁹ | Andreas Koster¹⁰ | Tara K. Lech¹¹ | Cheryl L. Maier¹² |
Mathew D. Neal¹³ | Ecaterina Scarlestsescu¹⁴ | 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 signalée 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

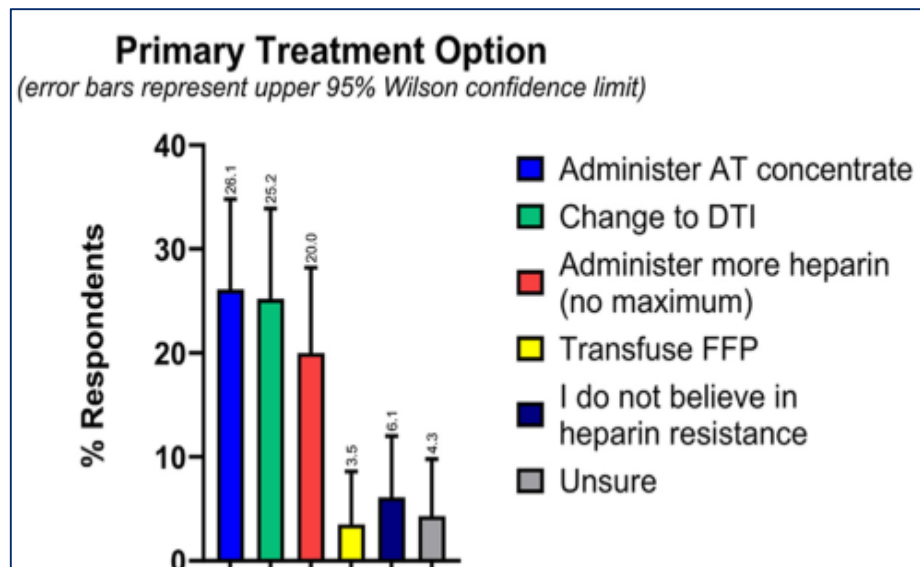
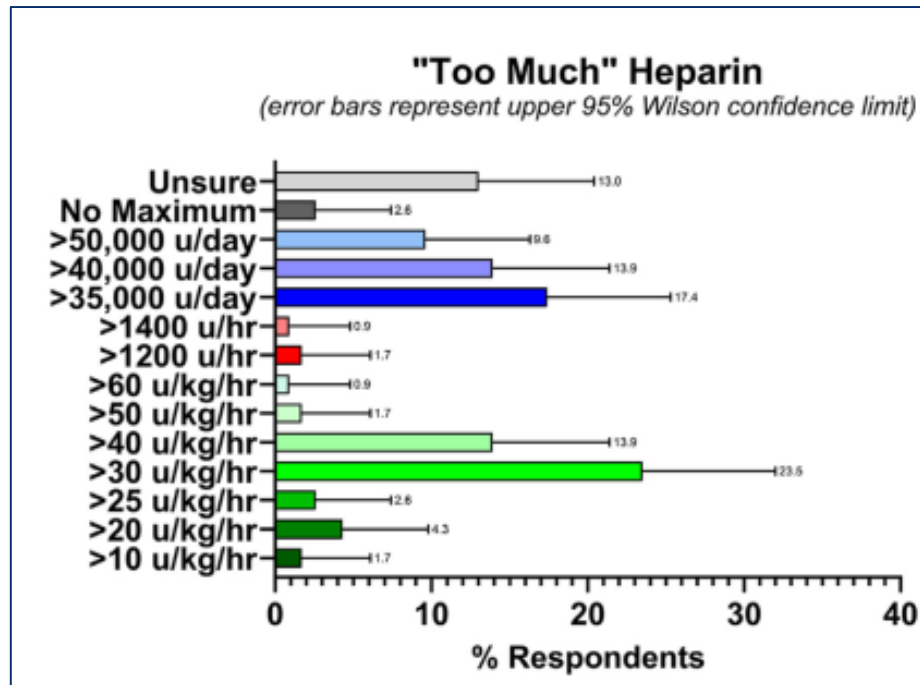
ELEVATED LEVELS OF COAGULATION FACTORS

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.³¹ 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

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
- Calibreurs Automates
- Tubes de prélèvement différent

			Group 1 (G1) CPB 5–10 minutes after protamine neutralization
Reagents without dextran	Citrate	<i>n</i>	78
		Median (IU/mL)	0.05
		Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05–1.62 60 (77%)
	CTAD	<i>n</i>	78
		Median (IU/mL)	0.05
		Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05–1.46 57 (73%)
Reagents with dextran	Citrate	<i>n</i>	195
		Median (IU/mL)	0.32
		Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05–1.60 12 (6%)
	CTAD	<i>n</i>	195
		Median (IU/mL)	0.34
		Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05–1.52 7 (4%)

Abbreviations: CPB, cardiopulmonary bypass; CTAD, citrated-theophylline-adenosine-dipyridamole; ICU, intensive care unit; LLOQ, Note: By convention, all values <0.1 IU/mL were referred as 0.05 IU/mL.

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 Haemost. 2023

La Biologie

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

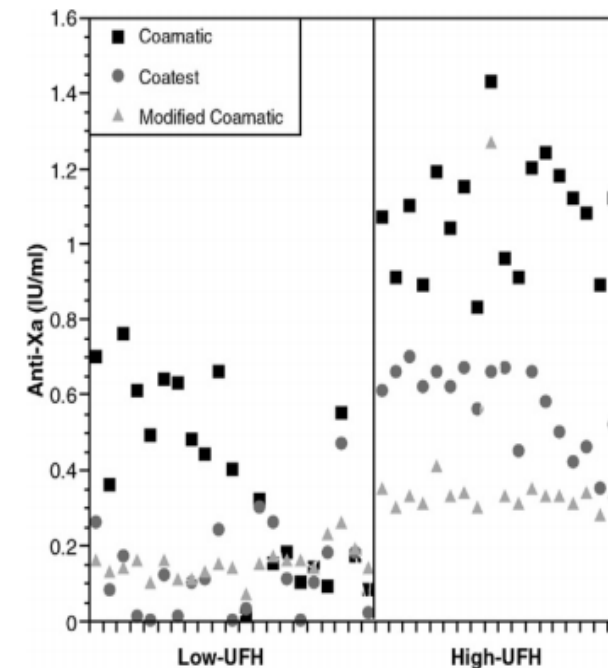


Figure 1 Individual Anti-Xa results for the Low and High-UFH populations.

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 

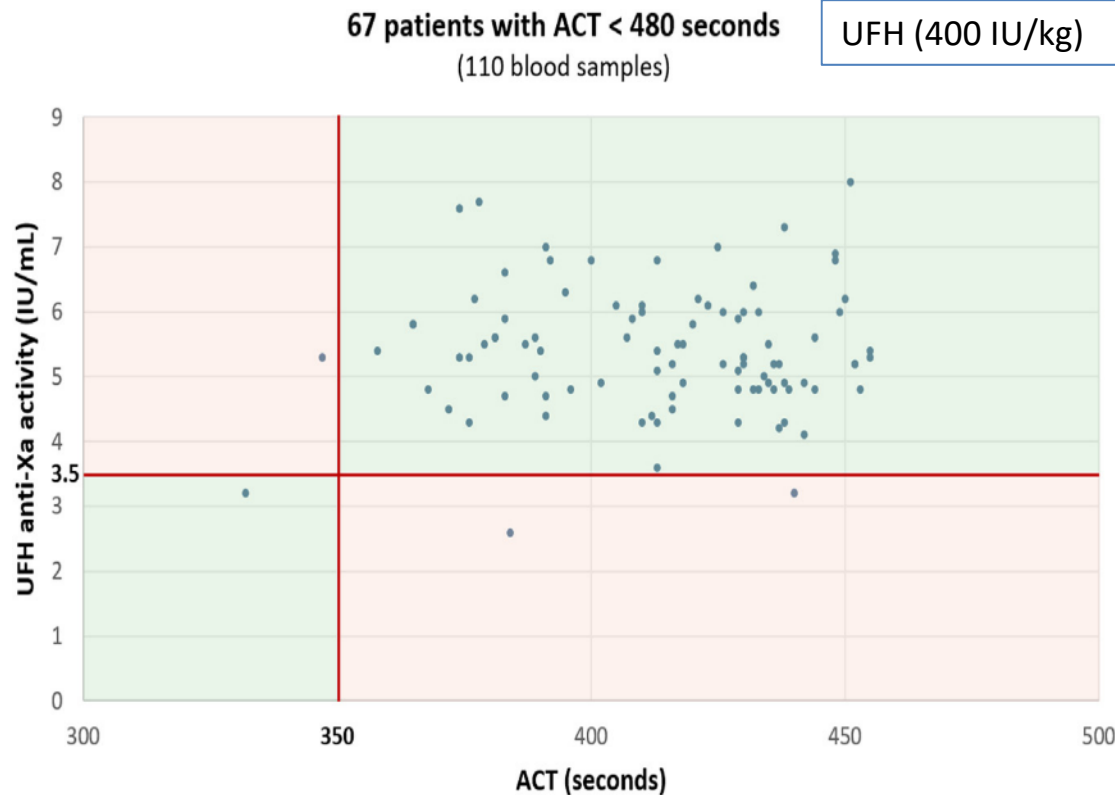
We propose the inability to obtain an ACT target for CPB of 480 seconds or more after 500 U/kg as a standardized definition for heparin resistance in this setting. Further work and clinical studies are needed to better define heparin resistance for patients requiring CPB, to identify the implications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

“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”: comment from Boissier et al.

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



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

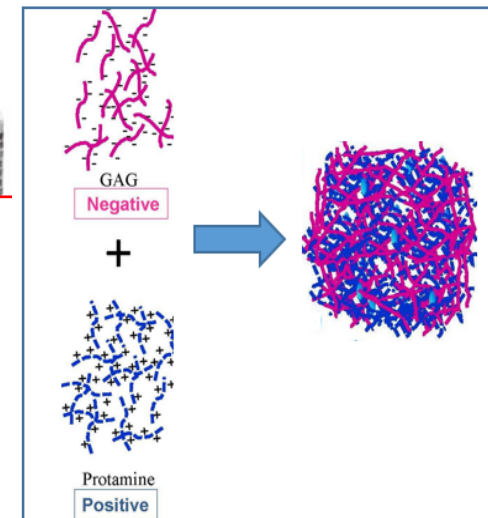
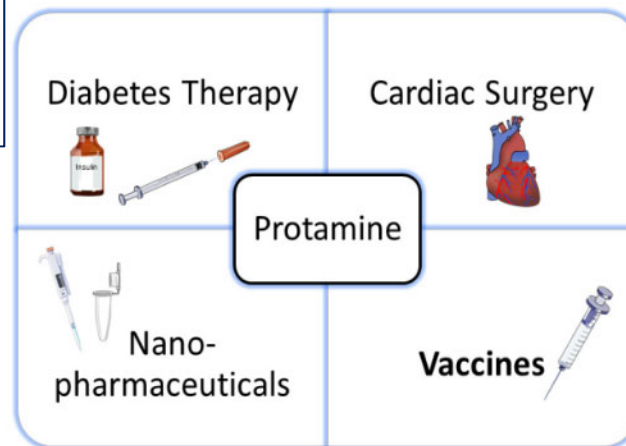
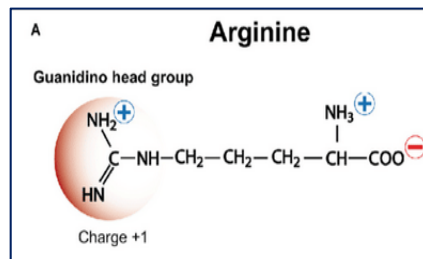
Median UFH plasma anti-Xa activity
was 5.4 IU/mL (IQR: 4.8, 6.0; minimum:
2.6; maximum: 8.0;

97% > 3,5 UI/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 spermatides 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

Pharmacocinétique

Vidal/ rien

- après 250 mg chez l'adulte post –CPB, Clearance 1.4 l/min (0.61 to 3.8 l/min) et **T ½ 4.5 min** (1.9 to 18 min)
- **T ½ 10 min sans héparine**
- **T ½ 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 renale faible et excretion 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 ?

Pharmacodynamie de la formation de complexes H/P

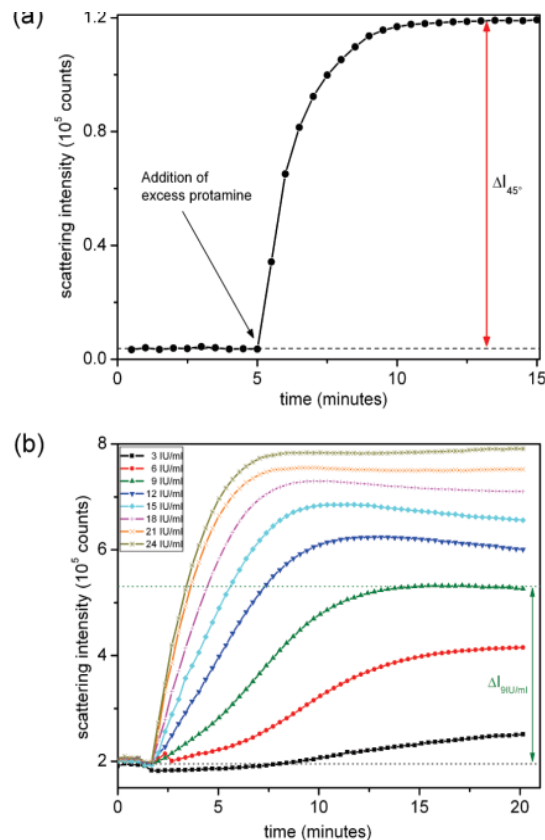


Figure 1. (a) Time course of light scattering for blood plasma from heparinized blood after addition of protamine. (b) Scattering for plasma samples with different heparinizations.

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 stabilité 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)

Journal of the American Chemical Society

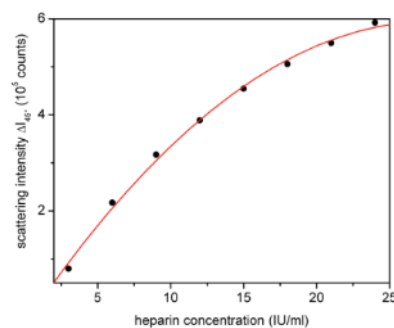


Figure 2. Light scattering intensity (ΔI_{45°) as a function of the heparin concentration.

- 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

Modèle cinétique de la formation de complexes H/P, relation charges ioniques/liaison

On-off, affinité et concentration dépendant.
HBP Heparine Bounds protéines (n =50, dont le PF4), HSA= albumine en mM

HNF/AT (uM) liaison forte et spécifique

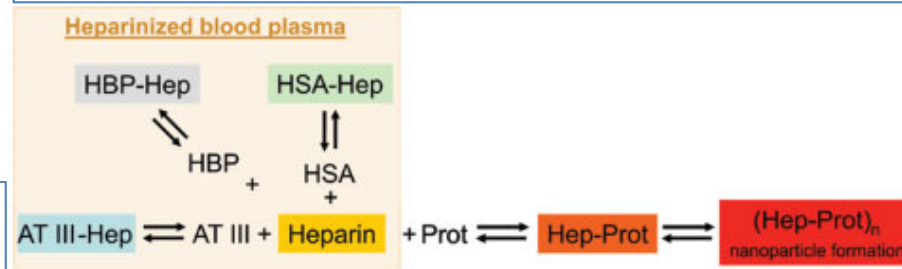


Figure 7. Kinetic scheme for heparin binding, protamine action, and nanoparticle formation.

Maurer. 2011

Stabilité liaison H/P est taille (> 12-18 US), degré de sulfatation et emplacement des charges ioniques dépendant.
La liaison à la protamine => changement conformationnel (idem PF4 après liaison à Hep).
Potentiel immunogène.

Sommers CD. J pharm Biomed Anal 2017.

Restauration de l'hémostase, toute l'HNF est complexé à la protamine

Effets de la protamine sur l'hémostase. Potentiel paradoxe anticoagulant, dose dépendant.

Neutralisation => effet
hémostatique

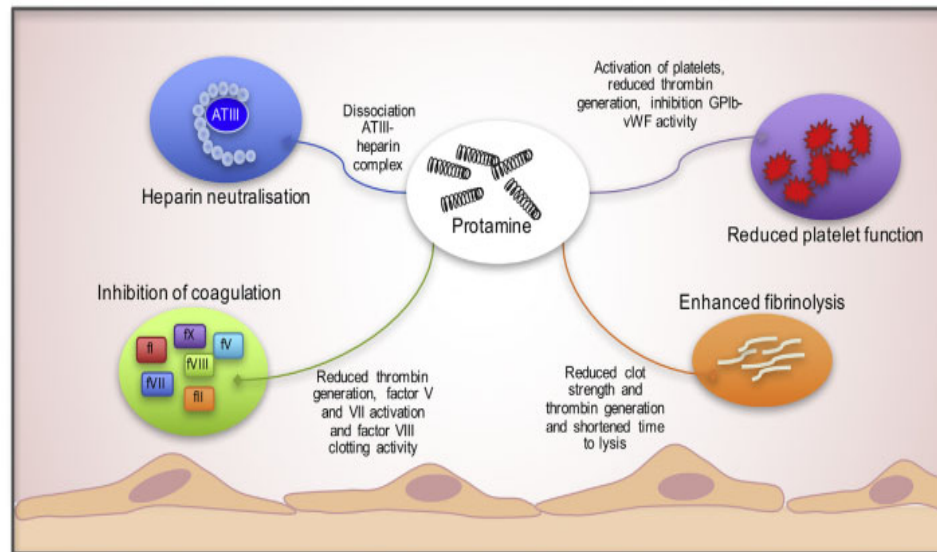
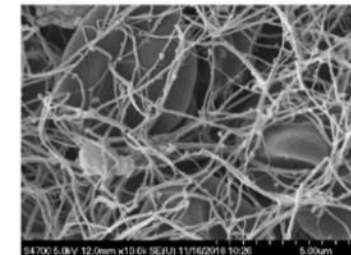


Fig 2. Overview of the haemostatic actions of protamine. Protamine not only neutralises heparin, but also interferes with platelet function and the generation and activation of coagulation factors, and potentiates clot lysis. ATIII, anti-thrombin; GPIb, glycoprotein Ib; vWF, von Willebrand factor.

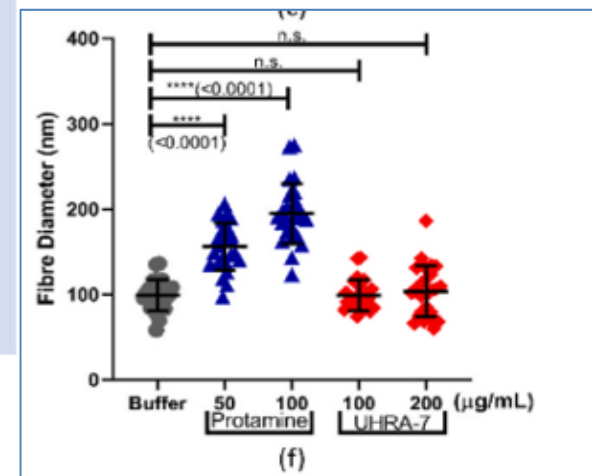
Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by **inhibiting factor V activation**.
Ainle N.2009.

Protamine activates complement, induces fibrinolysis Nielsen, 2006

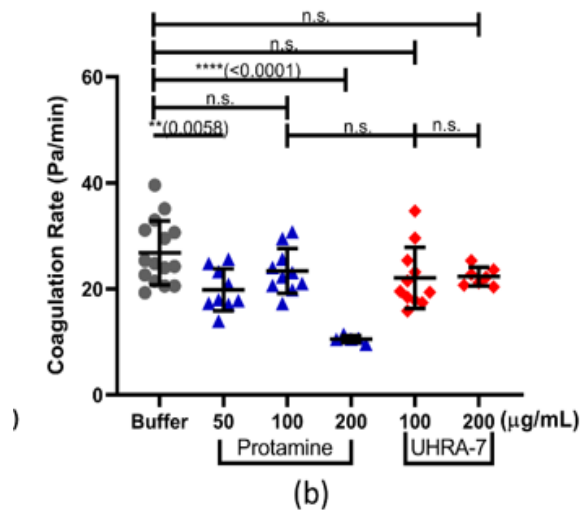
H.H. Yeh et al.



Fines fibres = stabilité/résistance du caillot
Fibres épaisses => lyse plus précoce

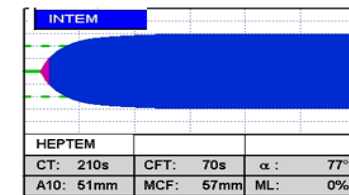


*J of the Mechanical Behavior
of Biomedical Materials (2021)*



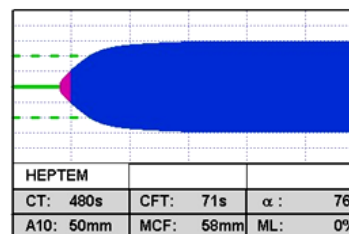
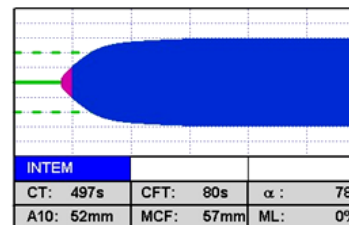
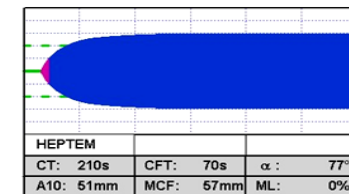
H.H. Yeh et al.
2021

In vitro results suggested an intrinsic anticoagulation response for a high dosage of protamine 200 and agreed with (Meesters et al., 2016) that the clotting time " and postoperative blood loss " would increase with the increase in protamine dosage.



INTEM =
HEPTEM
Complete
correction of CT

⇒ ideal
theoretical
situation : no
heparin left



overdose, protamin becomes an anticoagulant itself.

Effets secondaires

Immunologique

- Anticorps anti protamine : allergie au poisson, diabétiques sous insuline retardée, vasectomie
- Anticorps anti protamine/heparine complexée

antibodies to PRT/H are frequently present in CS patients postoperatively (25.4%), and can activate platelets in vitro, but their clinical Impact remains questionable. [Pouplard C. Throm haemost. 2013](#)

- Pas d'anticorps anti protamine/heparine non complexée ou d'anticorps anti protamine/PF4

Hypotension

Bradycardie

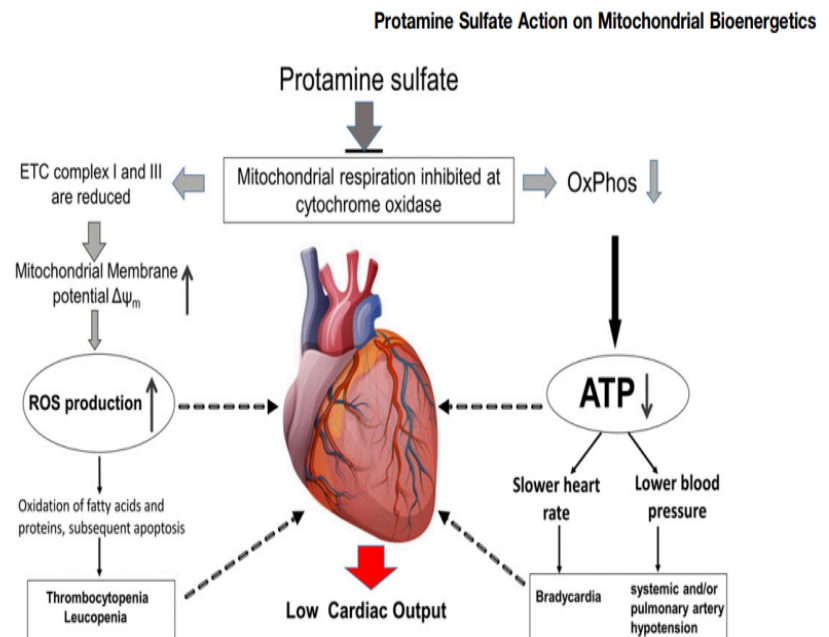
[Ramzan et al. J Pharmaco Exp Ther. 2019](#)

Slow administration

Voie d'administration : VVC

Vasoconstriction pulmonaire.

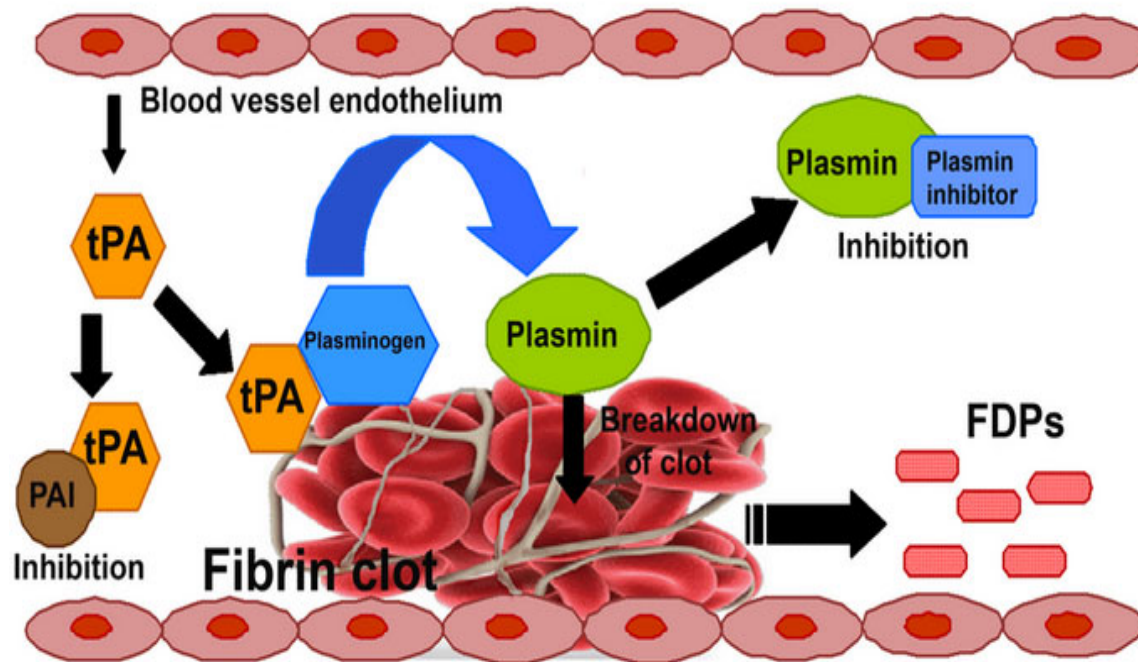
[Travaux Le Gonidec](#) sur le récepteur à l'apelin receptor endothelial.



Fibrinolyse et CEC

Processus physiologique entraînant la dissolution de la
fibrine.

Physiologie



Dès la formation d'un caillot de fibrine, le plasminogène et le tPA se lient à sa surface et acquièrent la conformation moléculaire nécessaire à la composition d'un complexe enzyme/substrat aboutissant à la production de plasmine **in situ**.
Le TAFI/TXA sont des inhibiteurs compétitifs de cette fixation

Substrats de la plasmine

Fibrine

Sans fibrine ou en excès de fibrinolyse

Fibrinogène

FV

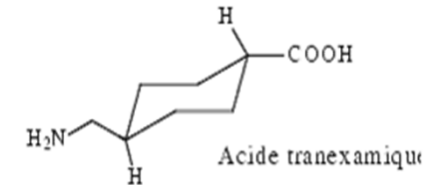
FVIII

FX

PAR1

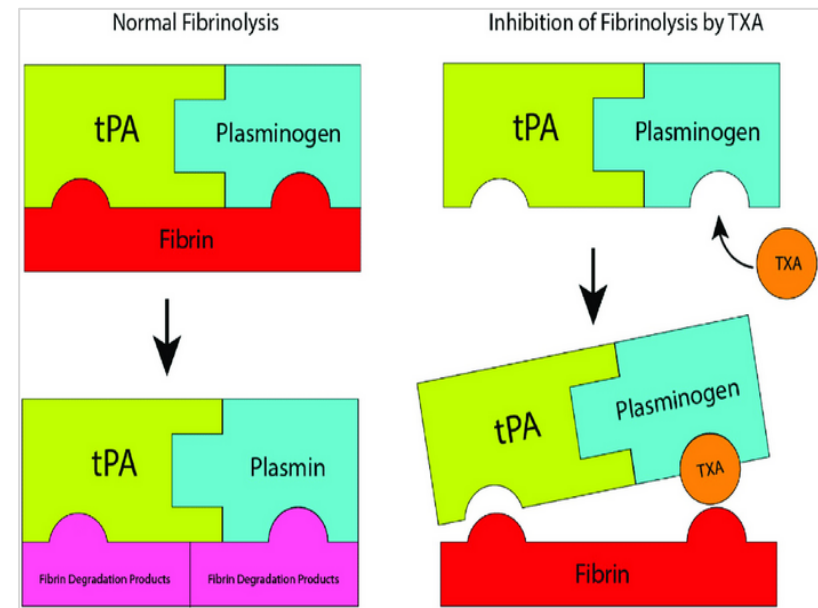
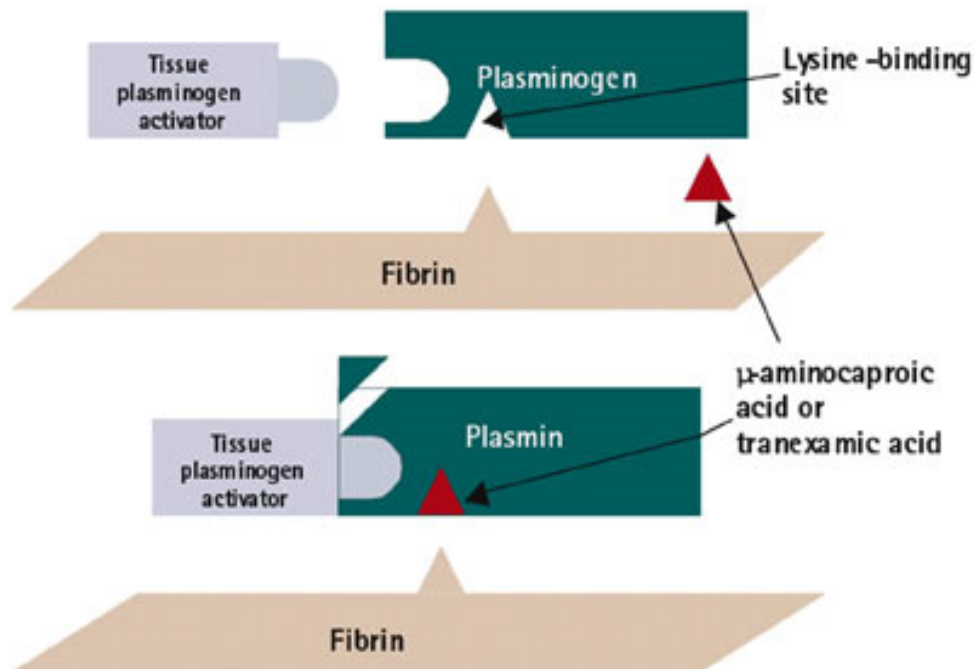
vWF

Ac Tranexamique



Molécule de synthèse dérivée des analogues de la lysine,

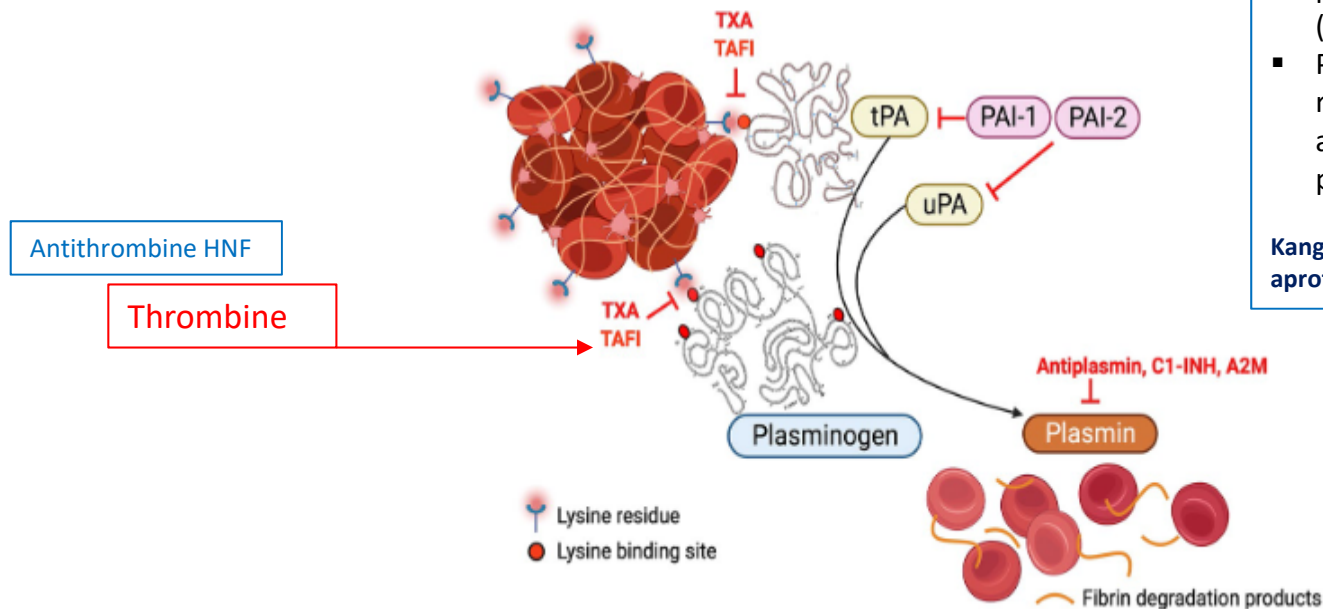
- bloque de façon réversible un des sites de liaisons le « lysine binding sites (LBS) Kringle 5» du plasminogène et de cette manière inhibe l'interaction du plasminogène et la chaîne lourde de la plasmine avec les résidus lysine à la surface de la fibrine. La saturation de ce LBS (kringle 5) par l'acide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



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

LBS (.) : 1 sur tPA et 4 sur plasminogène fixent les résidues 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

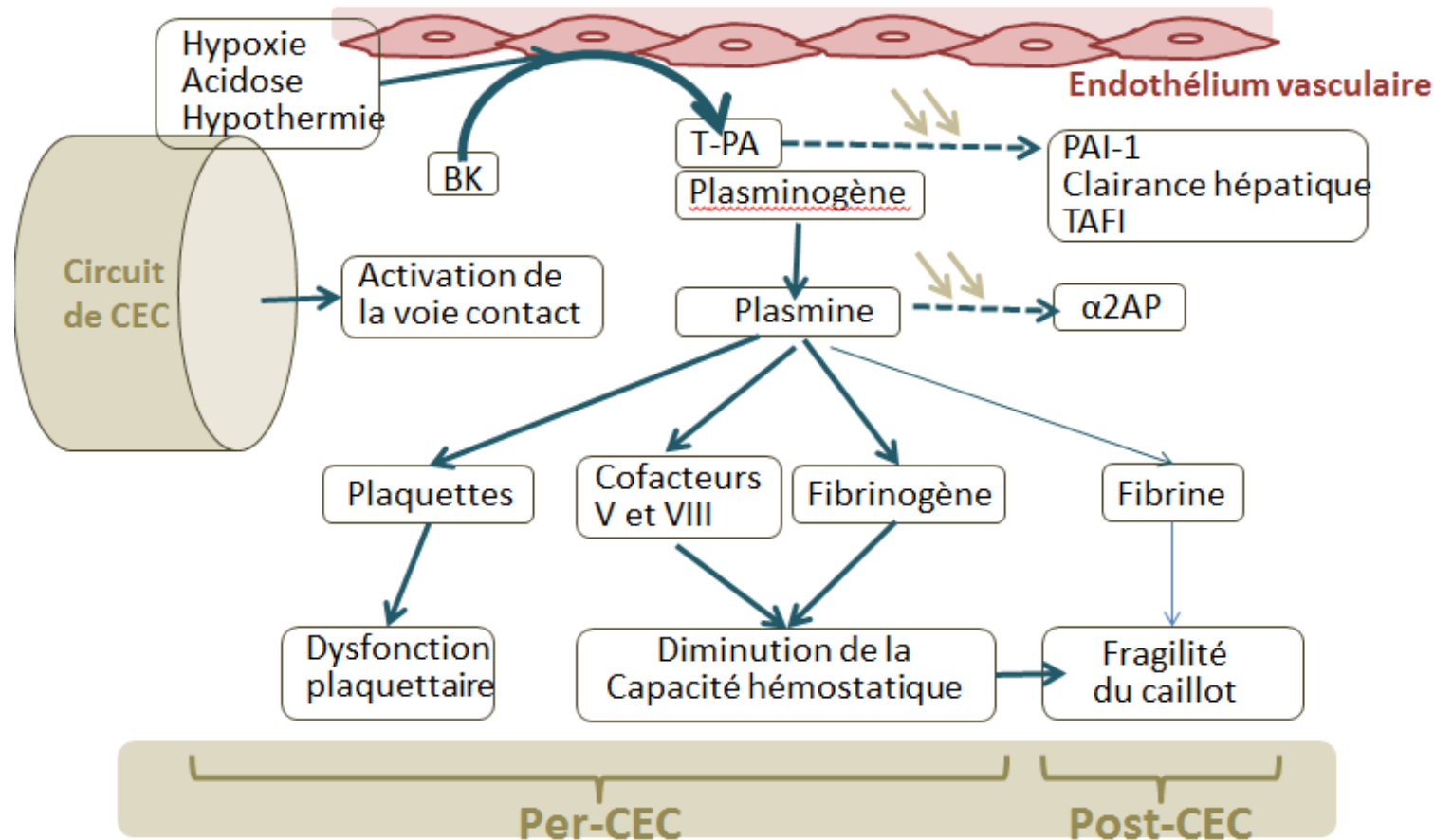


Inhibiteurs naturels

- Le tPA est inhibé par **PAI-1**
- Alpha2 antiplasmine. Liaison à la plasmin liée à la fibrine 20 fois plus lente qu'à la plasmin libre (PAP)
- PAI-1 augmentent en post op et restent élevé 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

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.

Déficit en FXI

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

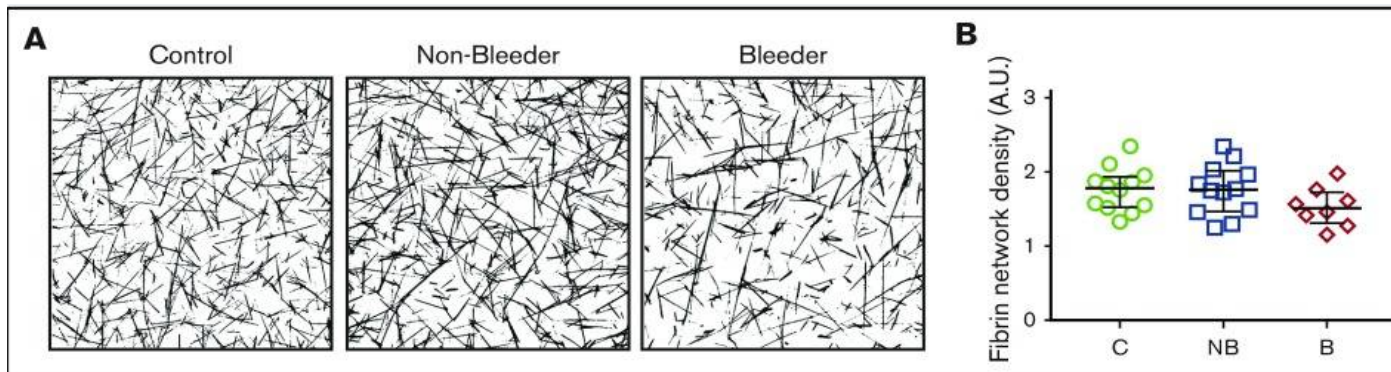
- inhibe la fibrinolyse via le TAFI

- 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 mettrorragies)

- Déficits modérées 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)

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)

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	[36]	
	Trauma	IV 1 g bolus ($\pm$ pre-hospital) then 1 g infusion over 8 h	[34, 49, 120]	
	Obstetric bleeding	IV 1 g bolus ($\pm$ second bolus if ongoing/recurrent bleeding)	[37]	
	Dental bleeding in patients with a bleeding disorder	TXA mouthwash (50 mg/mL): 10 mL 4 times/day IV: 0.5–1 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	[52, 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;

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

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

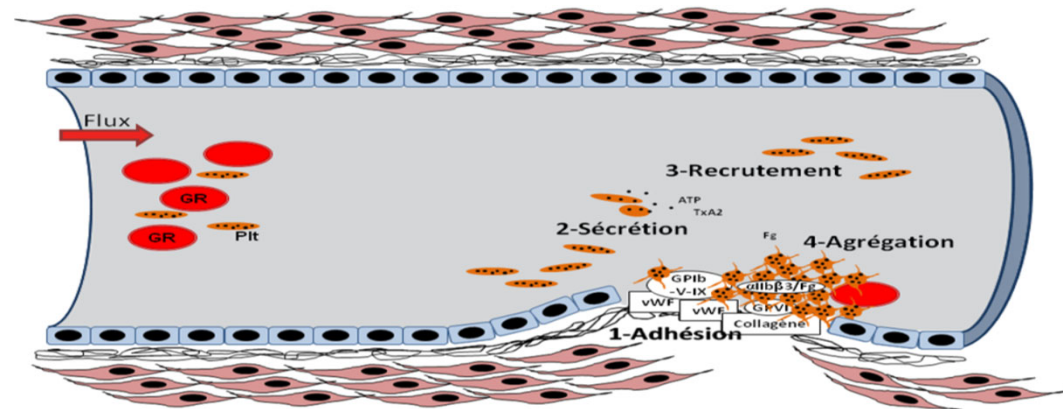
Cellule pivot des réactions de coagulation

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 $50 (10^9/l)$ or patients on antiplatelet therapy with bleeding complications.

Ila C

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**

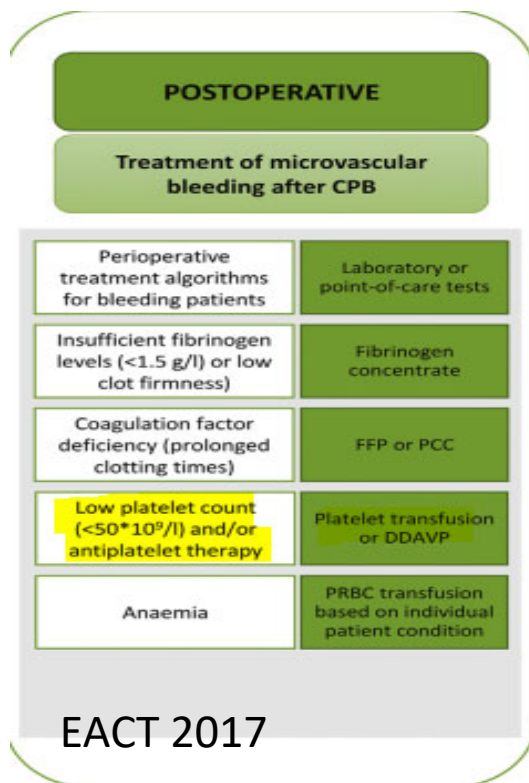
Allongement du TS, diminution TXB₂

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'hémostase. Le patient substitué est alors considéré comme un patient standard pour sa prise en charge

Hémostase et CC avec CEC

Troubles de l'hémostase 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 j avant, dans la fourchette thérapeutique)

J-5 : dernière prise de fluindione/warfarine

J-4 : pas de prise d'AVK

J-3 : première dose d'HBPM curative sous-cutanée (SC) ou HNF SC le soir

J-2 : HBPM x 2/j SC ou HNF SC x 2 ou 3/j

J-1 : hospitalisation systématique

- HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention
- Ajustement de l'anticoagulation en fonction du bilan biologique : si INR $\geq 1,5$ 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 récidivantse.

Statut hémostatique du patient en pré opératoire : AOD

Anaesthesia 2018, 73, 1535–1545

doi:10.1111/anae.14425

Review Article

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

DOAC	Monitoring		Cut-off; (ng.ml ⁻¹) High-risk surgery (urgent surgery) ^a	T _s ; (h) Low bleeding risk (high bleeding risk) ^b
	Specific	Non-specific		
Dabigatran Pradaxa [®]	Anti-IIa	TT/dTT 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

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

Measurement of Anticoagulant Level	DOAC Cohort, No. (%)					
	Apixaban		Dabigatran		Rivaroxaban	
	Low Bleeding Risk (n = 851)	High Bleeding Risk (n = 406)	Low Bleeding Risk (n = 440)	High Bleeding Risk (n = 228)	Low Bleeding Risk (n = 709)	High Bleeding Risk (n = 373)
Samples collected	772 (90.7)	357 (87.9)	367 (83.4)	196 (85.7)	627 (88.4)	338 (90.6)
Samples with residual DOAC values	751 (88.2)	335 (82.5)	352 (80.0)	183 (80.5)	606 (85.5)	314 (84.2)
DOAC-Specific Coagulation Tests						
Anti-Factor Xa Level (Apixaban and Rivaroxaban) or Dilute Thrombin Time (Dabigatran), ng/mL						
≥50	96 (12.9)	7 (2.09)	25 (7.1)	1 (0.55)	27 (4.5)	2 (0.64)
30-49.9	134 (17.8)	16 (4.8)	35 (9.9)	1 (0.55)	133 (21.9)	44 (14.0)
<30	521 (69.4)	312 (93.1)	292 (82.9)	181 (98.9)	446 (73.6)	268 (85.3)

Abbreviation: 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

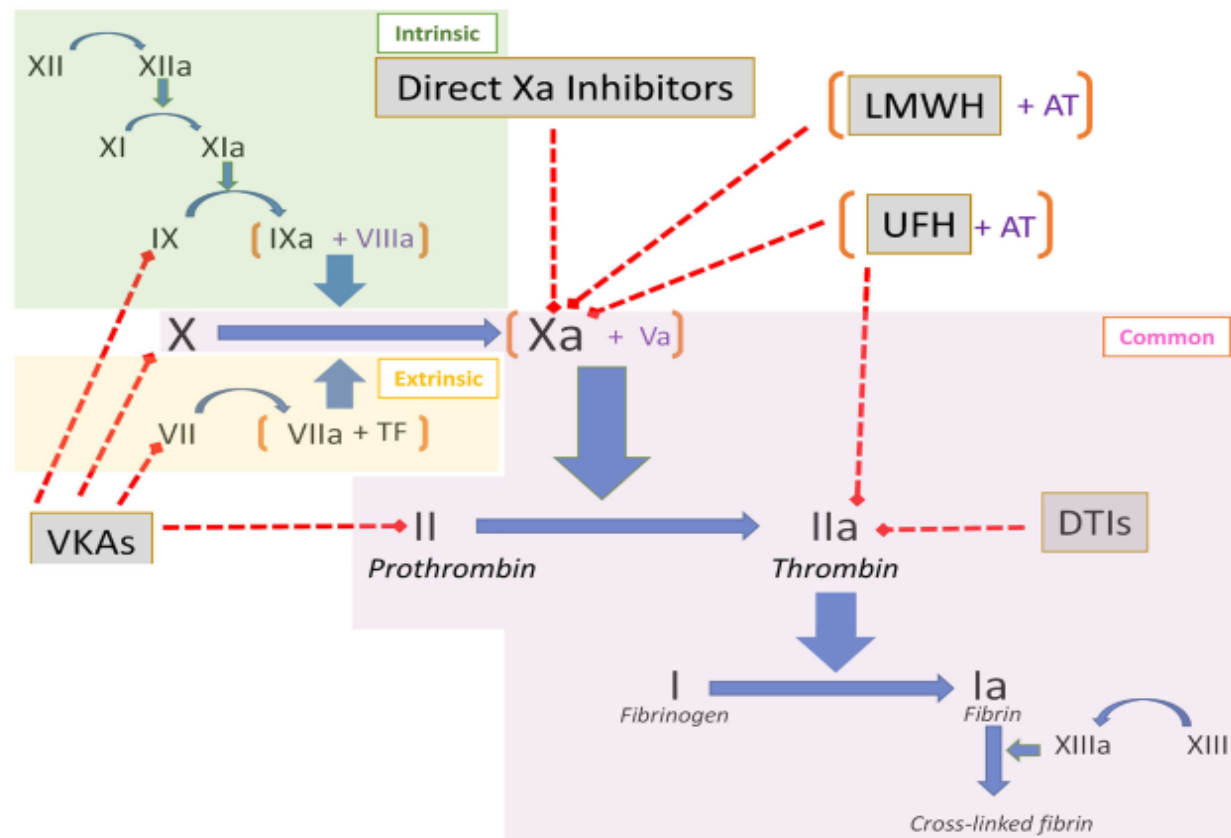


Figure 1: Coagulation Cascade with Common Anticoagulant Agent Targets

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,c]	Inhibiteurs du facteur Xa	Approuvé par la FDA ^[d]

Pas en France

a. Praxbind® PI; b. Hu TY, et al. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:35-44;
c. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1131-1141; d. Site Internet de la FDA.

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.²¹ On the basis of these findings, the US FDA approved idarucizumab for reversal of dabigatran prior to urgent procedures.¹³ 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^{26,31,32} as well as in vitro, animal, and healthy volunteer studies (reviewed in²³) (see "(3) How should reversal agents be used to manage factor Xa inhibitor-associated bleeding?").

(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.	→	Dosage spécifique ou exclusion
(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.	→	1/ Praxbind 2,5 gr x2 2/PCC 25- 50 UI/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.	→	1/ Andexanet 2/PCC entre 25 et 50 UI/kg IV

Cuker A. 2019



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 JCVA 2021

Common Anticoagulants and Monitoring Assays

		Parenteral Agents		Oral Agents		
		Heparins	DTIs	VKAs	DTIs	Xa Inhibitors
LAB	PT/INR	Possible Interference	Possible Interference	Quantitative	Possible Interference	Possible Interference
	PTT	Semi-Quantitative <i>sensitive to Factor VIII & acute phase reactants</i>	Semi-Quantitative <i>poor correlation with drug levels</i>	Possible Interference	Exclusionary <i>lab reagent dependent</i>	Possible Interference
	TT / diluteTT	Exclusionary <i>normal values can exclude presence of unfractionated, but not low molecular weight, heparin</i>	Exclusionary (TT)	-	Exclusionary (TT)	-
			Quantitative (diluteTT) <i>sensitive to fibrinogen levels</i>		Quantitative (diluteTT) <i>sensitive to fibrinogen levels</i>	
	Ecarin Assays	-	Quantitative <i>Limited availability</i>	-	Quantitative <i>Limited availability</i>	-
	Chromogenic Anti-Xa Assay	Quantitative	-	-	-	Quantitative <i>(with special calibrators)</i>
						Exclusionary <i>(using heparin calibrator)</i>

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

Rivaroxaban		Apixaban	
Axa HNF/HBPM UI/ml Werfen HemosIL Liq antiXa	Axa AOD ng/ml Dosage spécifique	Axa HNF/HBPM UI/ml Werfen HemosIL Liq antiXa	Axa AOD ng/ml Dosage spécifique
0,1	15	0,1	17
0,15	23	0,15	27
0,2	30	0,2	36
0,25	36	0,25	46
0,3	43	0,3	55
0,35	50	0,35	64
0,4	56	0,4	72
0,45	62	0,45	81
0,5	68	0,5	89
0,55	75	0,55	97
0,6	80	0,6	104
0,65	86	0,65	112

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 PLAQUETTAIRES

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

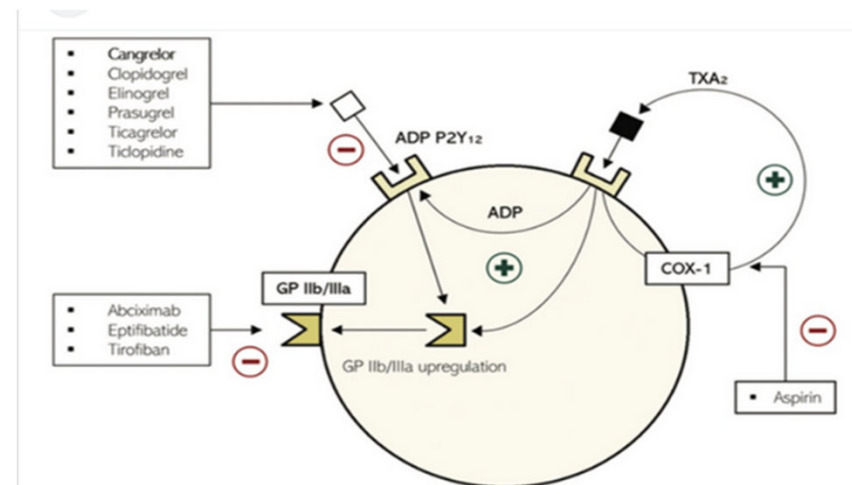
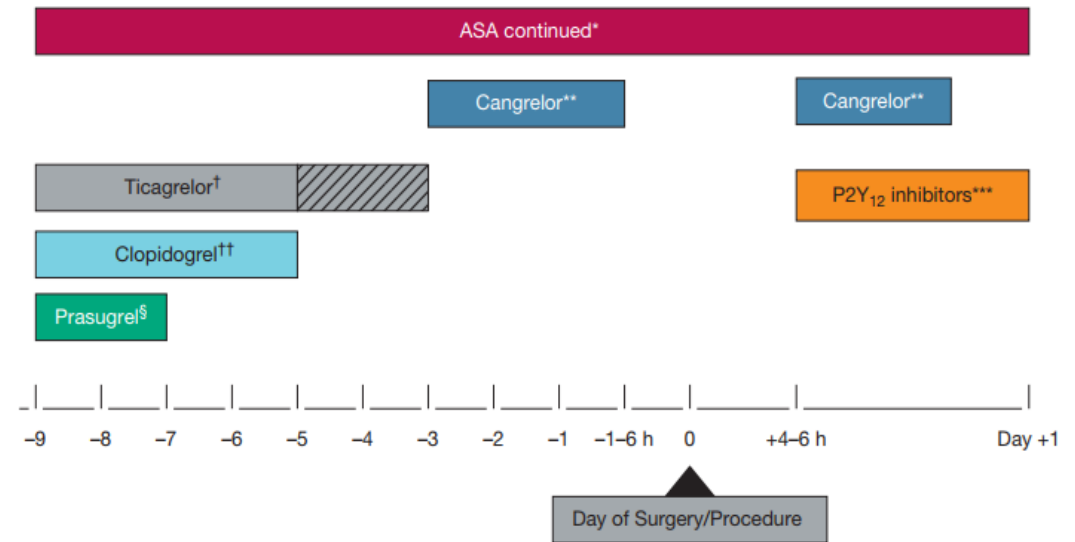
Prasugrel: dernière prise J-7

Cangrelor : moins 1 à 6 h

Pour la chirurgie cardiaque,
on maintien 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

Gestion des Antiagrégants en chirurgie cardiaque

GESTION PRE OPERATOIRE

Maintien Aspirine (si prévention secondaire)

Chirurgie programmée bithérapie
Arrêt du P2Y12 (vérifier si possible*)

Dernière prise :
Clopi/Ticagrelor J-5
Prasugrel J-7

Chirurgie non programmée
patient sous bithérapie à fort risque thrombotique

Urgence relative
Et Arrêt transitoire possible
de P2Y12, mais inférieur au
délai recommandé *avis
cardio

Test fonctionnel
plaquettaire
(Verify Now, Multiplate)
Obtenir l'interruption la plus
courte possible une fois le
patient hors zone
hémorragique

Urgence relative Sans
possibilité
d'interrompre
(stent coronaire récent
sur territoire vital).
*Avis cardio

Discuter
relais cangrelor
(hors-AMM)

Urgence absolue
Chirurgie

Saignements
Proposition de doses
pour « neutraliser »
l'effet des AAP
Godier. 2018 Archives of
Cardiovascular Disease

Cytosorb ?

* Risque thrombotique

- Stent <1 mois
- Stent <6 mois à haut
risque thrombotique *
- IDM <6 mois

Caractéristiques à haut risque thrombotique après pose de stent

Caractéristiques à haut risque thrombotique après pose de stent
Insuffisance rénale chronique (i.e. ClCr < 60 mL/min)
Maladie coronaire diffuse, en particulier chez le diabétique
Antécédent de thrombose de stent sous bithérapie antiplaquettaire
Stenting de la dernière artère coronaire perméable
Au moins trois stents implantés
Au moins trois lésions traitées
Bifurcation avec deux stents implantés
Longueur totale de stent > 60 mm
Traitement d'une occlusion coronaire chronique

Godier, Anesth Réanim, 2018

Pré opérative

Platelet function testing may be
considered to guide the decision
on the timing of cardiac surgery
in patients who have recently
received P2Y12 inhibitors.

IIb

B

Gestion des Antiagrégants en chirurgie cardiaque

GESTION PERI OPERATOIRE

Relais cangrelor

- Monitorer l'activité P2Y12 résiduelle (clopi-prasu-tica)
- Patient en risque **intermédiaire**
- Initier le cangrelor sans dose de charge 1-2 µg/Kg/min IVSE
- Monitorer l'activité à H 24, puis ttes les 24 h
- Arrêt du Cangrelor 1 H avant chirurgie

Surveillance biologique* du relai cangrelor	zone à risque hémorragique	Zone intermédiaire	zone à risque thrombotique
VN PRU	< 95	95 -208	> 208
Multiplate AU.m	< 190	190 -390	➤ 390
VASP (pas en urgence)	<20	20-50	➤ >50

Test et résultats à interpréter avec le biologiste du fait des limites, notamment des tests VN et multiplate (taux de plaquettes, hématocrite)

***cas particuliers, ne pas réaliser en pratique courante chez tous les patients**

*Bolliger D., Point-of-Care Platelet Function Monitoring: Implications for Patients With Platelet Inhibitors in Cardiac Surgery; Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 35; 1049-1059; 2021

*Mahla E., Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Therapy before Cardiac Surgery, Anesthesiology; 133:1263-76, 2020

GESTION POST OPERATOIRE

Reprise le plus tôt possible

Aspirine J1

PAC Veineux : 300 mg, Artériel : 160 mg (local)

Valve biologique : 160mg, Plasties : 75 mg

P2Y12

Reprise selon bénéfice risque thrombose/saignement.

La demi-dose de charge de clopidogrel (150mg/j) peut se discuter si le risque thrombotique semble important.

Cangrelor

(en relai pré op) Reprise entre 12 à 24 h à la posologie efficace en pré-opératoire et SANS dose de charge. Sous réserve : pas de saignement significatif et plaquettes >50G/L.

Notes

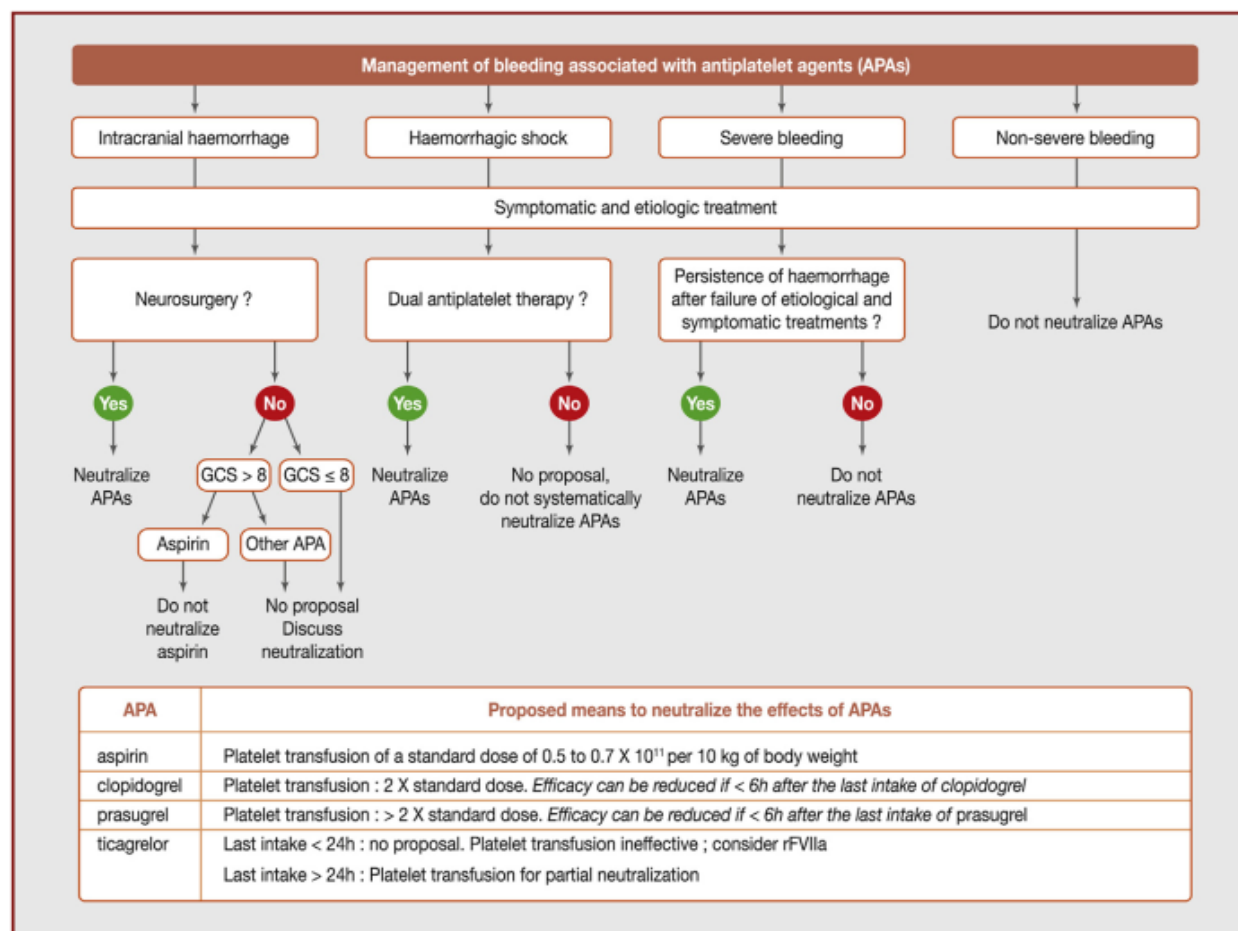
Aspirine prévention primaire

On réserve la prescription d'aspirine en prévention primaire chez le patient à haut ou très haut risque (notamment diabétique), recommandation de grade IIb de l'ESC. Au cas par cas, et plutôt avant 60 ans en raison d'une balance bénéfice-risque incertaine après 60 ans (risque hémorragique plus important).

4.1. Laboratory and Point-of-Care Tests to Predict Perioperative Bleeding

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Preoperative fibrinogen levels may be considered to identify patients at high risk of bleeding.	IIb	C	
Routine use of viscoelastic and platelet function testing is not recommended to predict bleeding in patients without antithrombotic treatment.	III	C	
Platelet function testing may be considered to guide the decision on the timing of cardiac surgery in patients who have recently received P2Y12 inhibitors or who have ongoing DAPT.	IIb	B	20–22

EACTS/EACTA C. Boer et al. / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2018



REVERSAL

Figure 2. Management of bleeding associated with antiplatelet agents (APAs). GCS: Glasgow Coma Scale.

Godier A, et al. Anesth Reanim. 2019

Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers NEJM 2019

Antithrombotic Drug Removal

Hemadsorption Littérature

in vitro

- Ticagrelor Removal From Human Blood JACC Basic Transl Sci. 2017.
- Antithrombotic drug removal from whole blood using Haemoadsorption with a porous polymer bead sorbent . Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. EHJAntithrombotic drug(2022)

Etude de coût

- Ticagrelor Removal by CytoSorb® in Patients Requiring Emergent or Urgent Cardiac Surgery: A UK-Based Cost-Utility Analysis. Pharmacoecon Open2020

- Hemadsorption for removal of ticagrelor and direct oral anticoagulants in cardiac surgery. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2022

TRIAL

- STAR-T trial Am Heart J.2022 NCT04976530 The Safe and Timely Antithrombotic Removal - Ticagrelor Trial, multi-center, double-blind, randomized, controlled trial enrolling patients who require cardiothoracic surgery on cardiopulmonary bypass (CPB) within 48 hours of last ticagrelor dose.
- Clinical Trials.gov Identifiers NCT05093504 Safe and Timely Antithrombotic Removal - Direct Oral Anticoagulants Apixaban & Rivaroxaban (STAR-D)

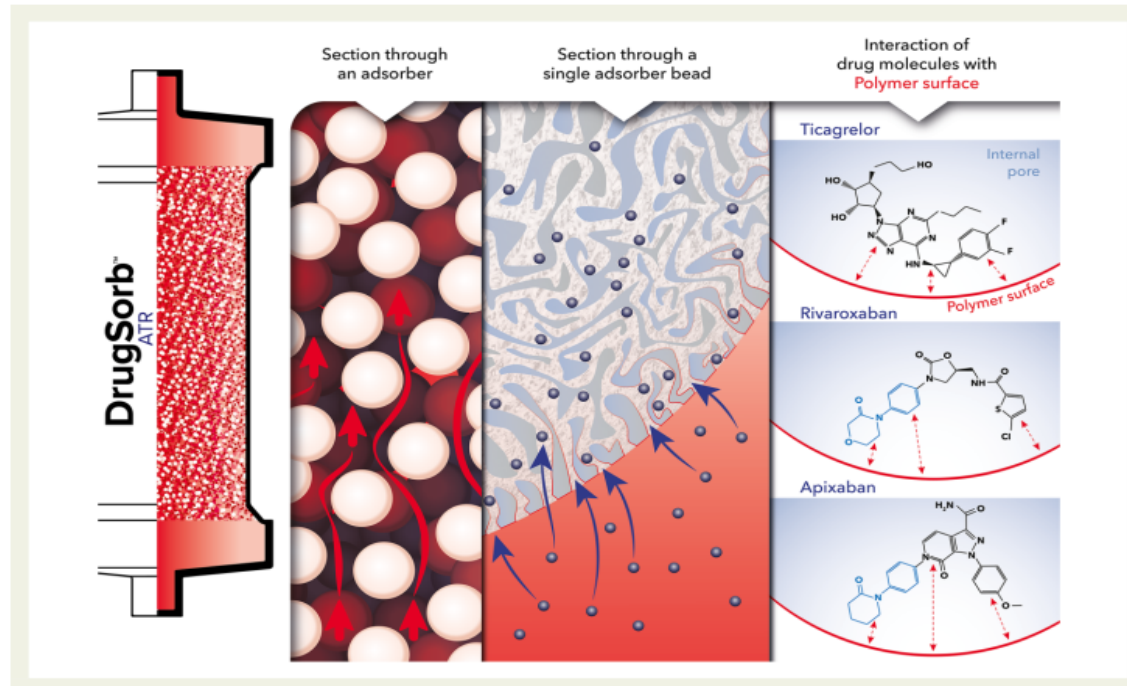
In vivo

- Hemoadsorption in Aortic Dissection Ann Thorac Cardiovasc Surg Vol. 28, No. 3 (2022)
- Plasma-free hemoglobin during cardiac surgery: Results of REFRESH I Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019
- Dalmastri *et al.* *Journal of Medical Case Reports* (2023) 17:283

Hemadsorption

848

Tripathi et al.



- 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.

In vitro
Cardiovascular Pharmacotherapy (2022)

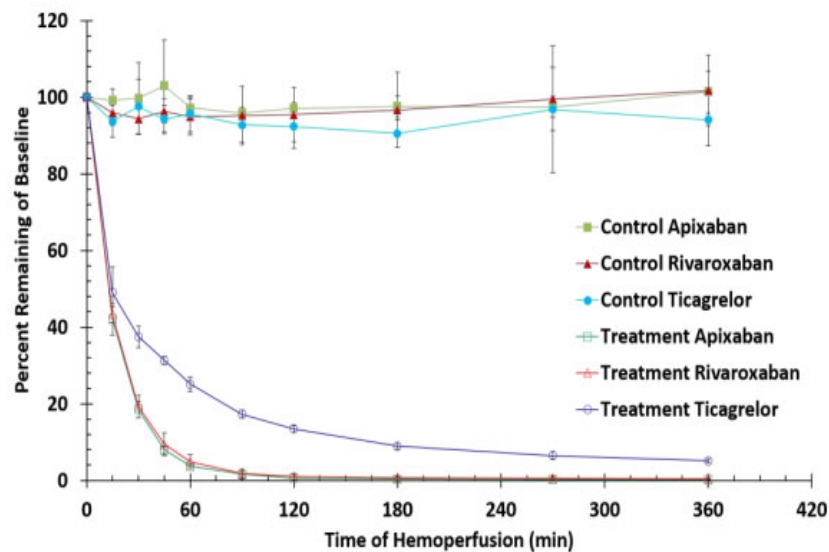


Figure 3 Percent removal of antithrombotic drugs. Results represent mean $\pm$ SD, $n = 5$. There is a statistically significance difference between treatment and control ($P < 0.001$, student's t-test) at each time point other than $t = 0$ min.

JACC 2017 Ticagrelor Removal From Human Blood
Plusieurs modèles
Vol sg-mg ticagrelor-débit colonne-% albumine.
Modèle 3 le plus proche in vivo

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 $\pm$ 18.0	449.8 $\pm$ 46.0	437.3 $\pm$ 47.1	989.6 $\pm$ 93.0	964.8 $\pm$ 120.8
15	240.3 $\pm$ 7.0	211.1 $\pm$ 5.0	430.1 $\pm$ 34.0	400.1 $\pm$ 20.0	821.6 $\pm$ 50.0	473.0 $\pm$ 27.7

Etudes bypass

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

Rétrospectif. Débi Hassan K, et al.

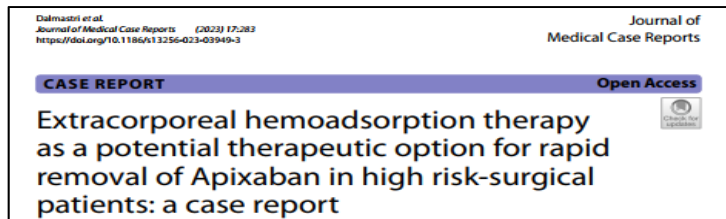
il dans les 6 h

Table 2 Details of surgery and early postoperative data

	Non-adsorber group (n = 11)	Adsorber group (n = 10)	Total (n = 21)
Surgery procedure, n (%)			
Ascending replacement	11 (100)	10 (100)	21 (100)
Hemiarch replacement	3 (27.3)	2 (20.0)	5 (23.8)
Total 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			
BPT, min	203 $\pm$ 65	207 $\pm$ 45	205 $\pm$ 55
ACC, min	141 $\pm$ 80	143 $\pm$ 45	142 $\pm$ 64
Procedure time, min	348 $\pm$ 79	286 $\pm$ 40	318 $\pm$ 70
Transfusion of platelet, 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 (72.8)	6 (60.0)	14 (66.7)
Outcome data, median (IQR)			
Drainage volume/24 h (ml)	750 [635, 965]	475 [428, 508]	620 [460, 750]
Days in intensive care	9 [6, 10.5]	4 [4.0, 9.0]	6 [4, 10]
Total length of stay, days	15 [14, 16]	16 [12, 23]	15 [12, 23]
Rethoracotomy rate, n (%)	2 (18.2)	0 (0)	2 (9.5)
30-day death, n (%)	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (19.0)

BPT: 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..



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 hemoadsorption

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. Eisses 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 hémostasie peri op/Prévention/Hémodilution

Circuits clos

Contact air-sang
Réservoir veineux

Biocompatibilité : diminue
inflammation, fibrinolyse (tPA)

Circuit + pompe + oxygénateur :
hémolyse/forces de cisaillement

Cell saver (traitement sg)

APP : hémolyse dénaturation
protéique inflammation micro
embolies perte plaquettaire

Normothermie

Hypothermie/acidose =>
saignement/fibrinolyse

Antifibrinolytique

tPA=> plasmine

**HEMOSTASE activée =
thrombine
+ SRIS**

Ischémie-reperfusion :
réponse inflammatoire

Héparine

Protamine



Hémodilution

(< 24% -28% ?)

Liquide d'amorçage, remplissage
vasculaire

Cardioplégie

Restitution

Pertes sanguines



Coagulopathie

Thrombopénie



SAIGNEMENT

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

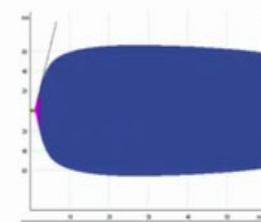
*Le taux de fibrinogène en postopératoire immédiat est prédictif du risque hémorragique (kindo 2014)

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

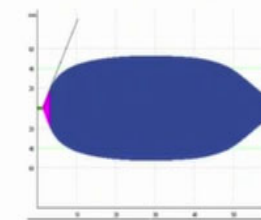
***Un fib < 2 gr/l est associé avec à une augmentation du risque hémorragique et du besoin transfusionnel en CGR (Karkouti. Anest anal 2013).

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

Whole blood



40 % Haemodilution



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

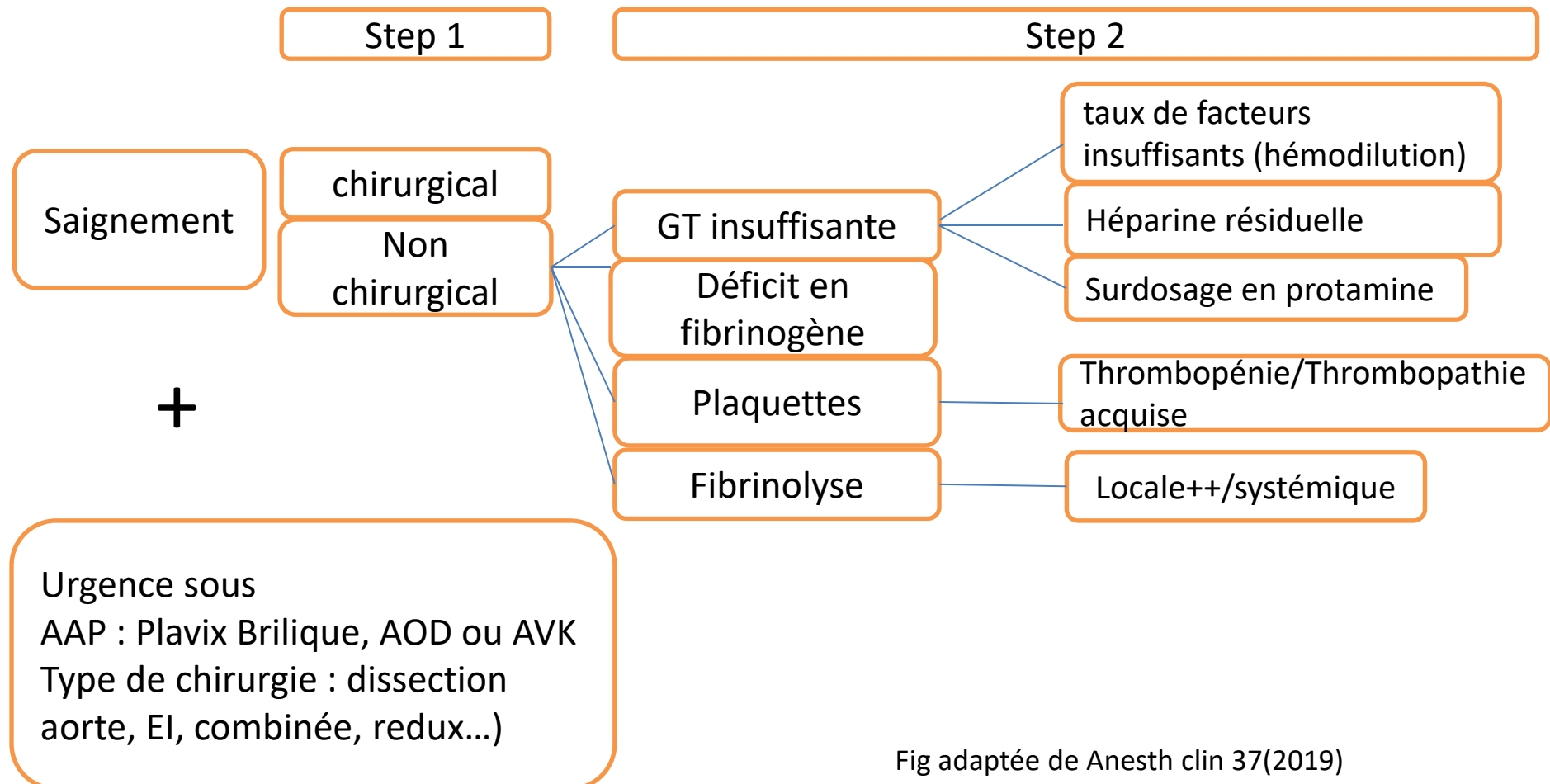


Fig adaptée de Anesth clin 37(2019)

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, piège 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

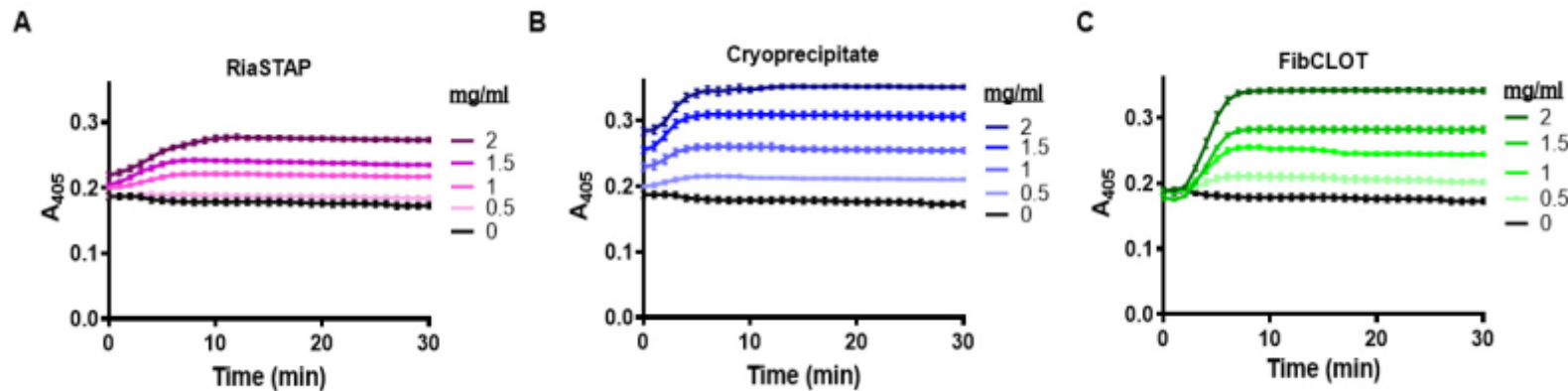
< 1,5 Bosch (compare to 1,9)

VPN (98%)

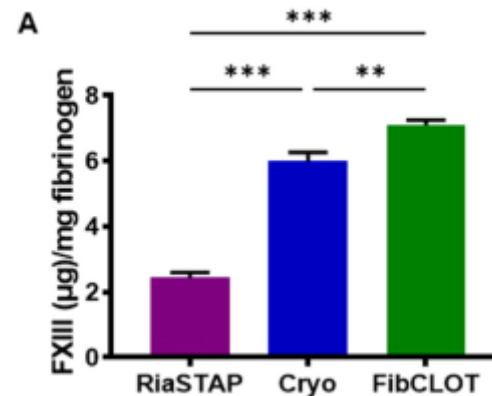
2,87 Ranucci A

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

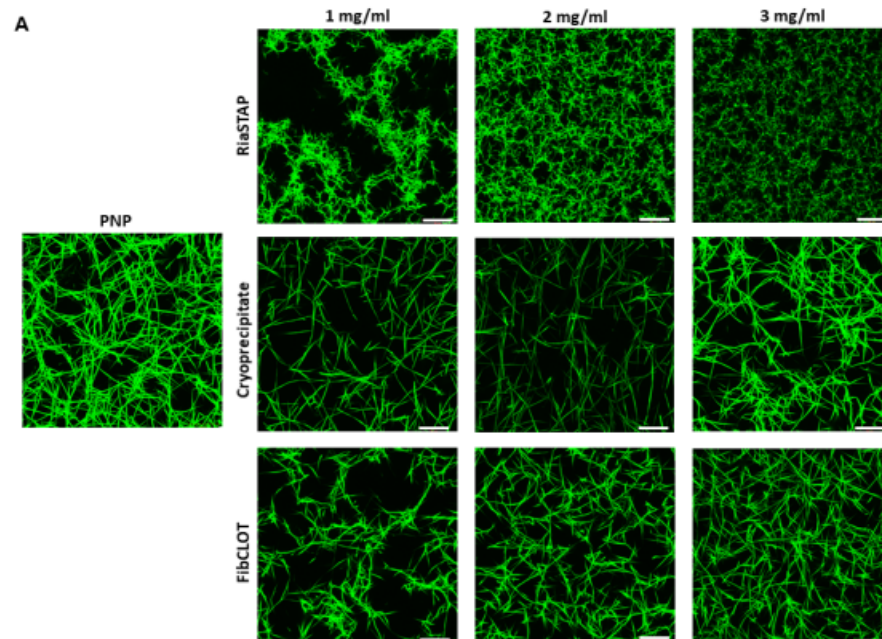
En ajoutant les 3 produits à 2 concentrations à un plasma déficient en fibrinogène, on diminue le temps de formation du caillot et on augmente la densité et la résistance à la lyse. Il y a du F13 dans les 3 produits mais en quantité différente.



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



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 sonorheomtry.

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,^{4,8} generates a FIBTEM A5 amplitude varying between 5 and 12 mm in the authors' collective.

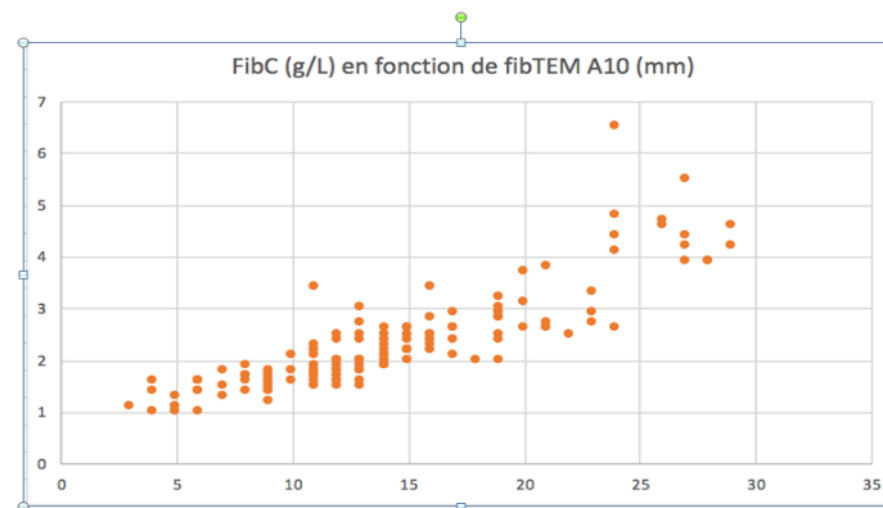
E. Scala et al. JCVA 2020

n = 143 ROTEM/Clauss concomitants

Algorithms for ROTEM-guided management

Table 2. FIBTEM-guided Fibrinogen Substitutio

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



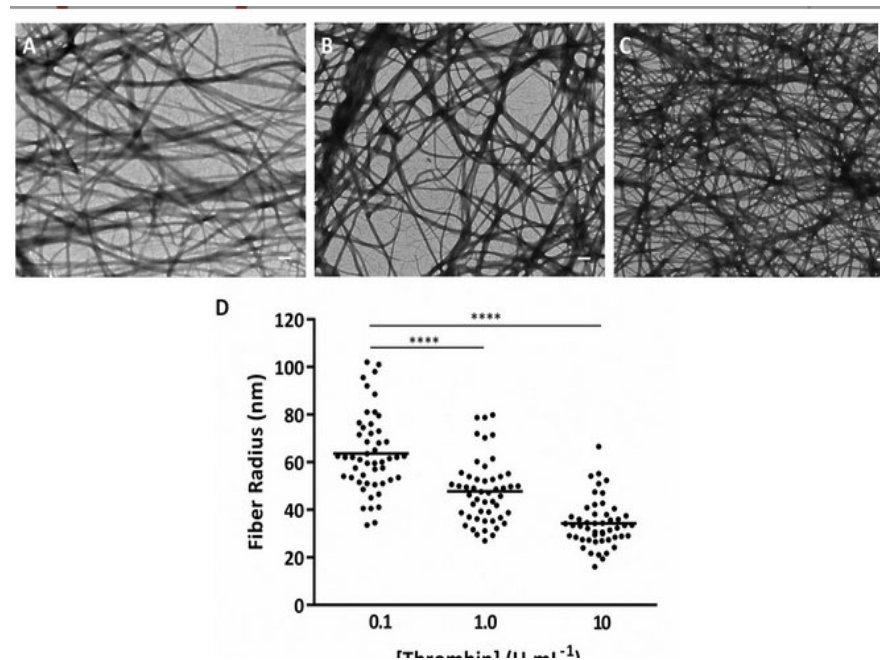
Qualité du caillot/stabilité +++

- => 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 IU.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 67–81%)) consented, 59 bled excessively and 50 were randomly allocated; 25 in each arm, recruitment rate 35% (95%CI 27–44%). 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 increase in thromboembolic events with prothrombin complex concentrate. No patient withdrew from the study, four were lost to follow-up and two died. At 1 h after administration of the intervention there was a significant increase in fibrinogen, Factor V, Factor XII, 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 larger 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 (PROPHECY 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 effectivity 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.

rFVIIa

AMM :

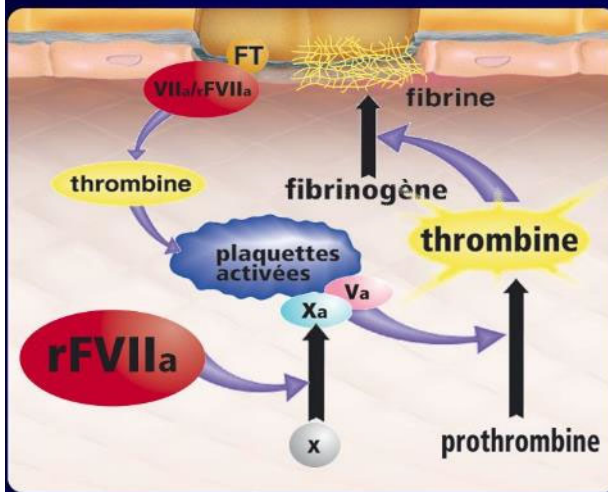
- Traitement des accidents hémorragiques et prévention des hémorragies péri-opératoires des Hémophiles porteurs d'un inhibiteur anti VIII ou IX
- Thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps
- Patient porteur déficit congénital en facteur VII (15 à 30 ug/Kg) dans le vrai déficit en F7 !

Hors AMM en post op de CC saignements 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)



L'interaction FT/rFVIIa ou FT/rFVIIa est nécessaire pour initialiser l'hémostase en conditions normales.

A des concentrations pharmacologiques le FVIIa active directement le FX à la surface des plaquettes activées localement. Cette activation initialise le "pic de thrombine" indépendamment des facteurs FVIII et FIX. Cette étape est indépendante du FT.

Le "pic de thrombine" provoque la formation d'un caillot stable.

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 INR <1.6, and reestablishing platelet counts >100 K/mL 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 thoracostomy tube drainage, risk for reexploration, and cost.

Feih, 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.¹³² There was no significant difference between the 2 doses in reduction of chest tube bleeding, transfusion requirements, or need for reexploration nor was there any difference in all-cause mortality or thromboembolism. Hoffmann et al. compared the effectiveness of even lower doses of rFVIIa (≤ 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-CPB, 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.

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

Hoffmann T¹, Assmann A², Dierksen A³, Roussel E¹, Ullrich S⁴, Lichtenberg A³, Albert A³, Sixt S⁵.

⊕ 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 thromboembolic complications. We analyzed the safety and efficacy of recombinant activated factor VII at a very low dose in cardiosurgical patients with refractory bleeding.

METHODS: This prospective study includes 1180 cardiosurgical 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 = 281) 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 ($\leq 20 \mu\text{g/kg}$). Mortality and risk of thromboembolic complications, and freedom from stroke and acute myocardial infarction in particular, were analyzed (vs 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), thromboembolic complications (6.6% vs 9.6% with P = .637), 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 0% 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