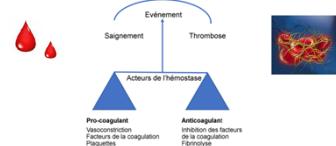


Physiologie de l'Hémostase

Dr Céline Delassasseigne
Laboratoire Hématologie CHU Bordeaux

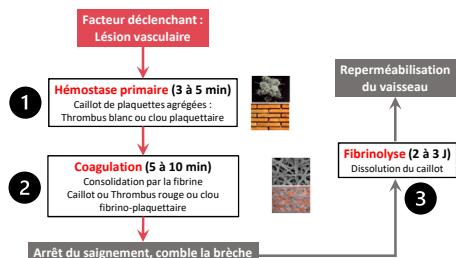
Définition

- L'hémostase est l'ensemble des différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion de la paroi vasculaire par formation d'un caillot = **thrombus**
- L'hémostase a le plus souvent une fonction bénéfique: permet l'**arrêt du saignement**
- L'Hémostase est aussi et surtout une question d'**équilibre** (Saignement/Thrombose)



2

3 étapes qui se succèdent: une vraie entreprise de maçonnerie



3

A) Hémostase Primaire

But: aboutir à la formation du **clou plaquétaire**

- Les cellules musculaires, en se contractant, vont contribuer à réduire le flux sanguin; et ainsi favoriser l'accumulation des plaquettes et réduire les pertes sanguines
- Les cellules endothéliales sécrètent de la prostacycline ou du monoxyde d'azote, substances qui fluidifient le sang
En cas de lésion vasculaire, elles libèrent le facteur de Willebrand
- Les plaquettes vont alors adhérer au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur de Willebrand



- 3 acteurs principaux:
- Paroi vasculaire
 - Plaquettes
 - Facteurs
- Facteur de Willebrand
 - Fibrinogène

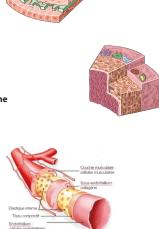
4

Acteurs: Paroi vasculaire

Composition

Couche interne (intima)

- Monocouche de cellules endothéliales; au repos : non thrombogène
 - Barrière perméabilité sélective
 - Entre le sang et les tissus (NaCl, protéines)
 - Permeabilité : intégrines intercellulaires/intracellulaires
 - Activité biologique
 - Synthèse (collagène...)
 - Sécrétion
- Repose sur le tissu conjonctif (sous-endothélium): fortement thrombogène
 - Collagène
 - Facteur de Willebrand
 - Glycosaminoglycans (GAG)



5

Acteurs: Plaquettes

Synthèse
Cellule anncée de forme discoïde ($2 \mu\text{m}$) \rightarrow 150 à 400 G/L
Durée de vie : 8-10 jours (chez l'Homme)



Structure
Circule dans le sang dans un état « non activé »
Lors de son activation : changement de forme



- Zone périphérique**
 - Membrane plasmique
 - Système canaliculaire ouvert (SCO)
 - Récepteurs
- Zone cytoplasmique**
 - Système tubulaire dense
 - Mitochondrie
 - Graines de glycogène
 - Graines de sécrétion
- Cytosquelette**
 - Microtubule
 - Actine/actomyosine

6

Acteurs: Facteur de Willebrand

Synthèse

- Cellules endothéliales
- Mégacaryocytes

Structure

- Proteine multimérique
- Formes de haut poids moléculaire +++ (MHPM)

Localisation

- Granulation du corps de Weibel Palade des cellules endothéliales
- Plasma et sous-endothélium

Rôles

- Interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée: adhésion (Gpib et collagène). Rôle ++ des MHPM
- Transport et protection dans le plasma du facteur VIII: limite son élimination rapide par dégradation protéolytique. VWF = protéine « porteur » du VIII

Acteurs: Fibrinogène

Synthèse

- Hépatique
- Protéine dimérique

Structure

- Configuration symétrique en 3 domaines
 - Domaine Central E
 - 2 domaines périphériques D de même charge qui se repoussent et assurent la solubilité

Localisation

- Plasmatique

Rôles

- Nécessaire pour l'agrégation plaquetttaire et support de la coagulation
- Clivé par la thrombine en Fibrine

3 étapes qui se succèdent:

- Lésion vasculaire**
- Adhésion et Activation**
- Agrégation**

Interactions des GP plaquettaires:

- GPIIa et GPIV / Collagène
- GPIb-V-IX / VWF
- GPIIbIIa / Fibrinogène

Sang circulant

Brèche vasculaire →

- Vasoconstriction
- Ralentissement de la circulation localement
- Adhésion rapide des plaquettes grâce au collagène et au F von Willebrand
- Activation de la plaquettes avec changement de conformation
- Agrégation des plaquettes en présence de calcium ionisé et de Fibrinogène

→ Formation du clo plaqueur = thrombus blanc

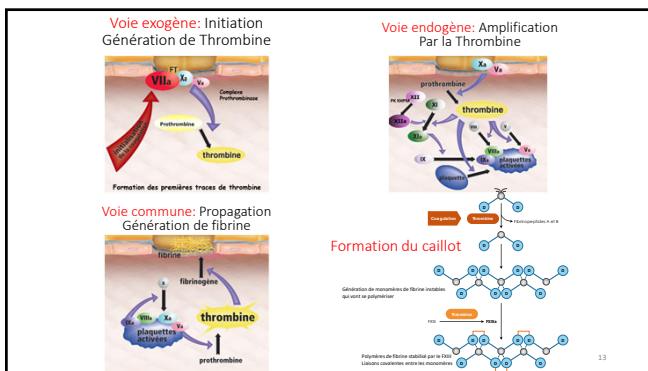
B) Coagulation plasmatique

But: renforcer le clo plaqueur et aboutir à un **caillot de fibrine**

Déclenchement → Contact entre les protéines de la coagulation et :

- Le facteur tissulaire (FT) exprimé par de nombreuses cellules humaines (si lésion tissulaire : contact entre FT et protéines de la coagulation ++)
- Les plaquettes activées formant le clo plaqueur

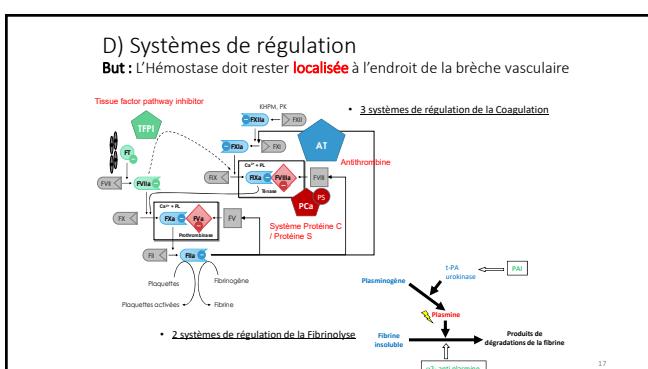
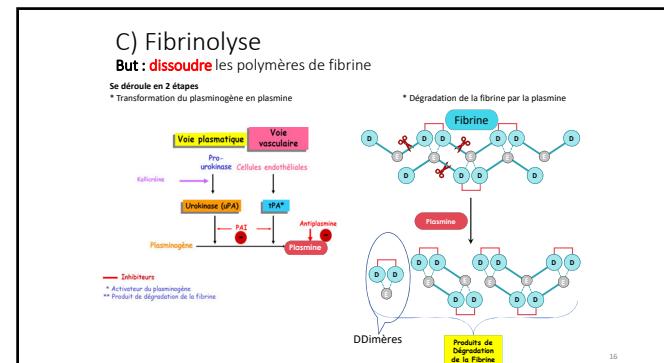
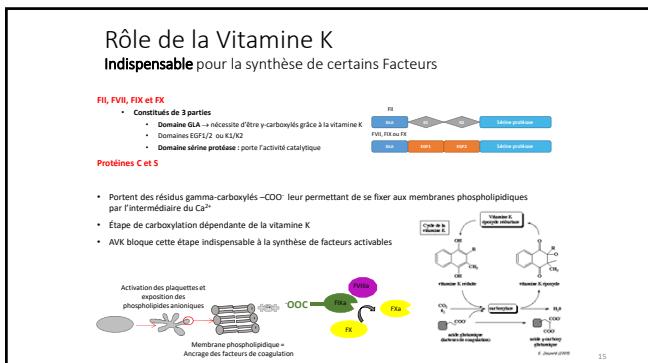
- Le Facteur tissulaire active le VII ①
- Le VIIIa active le FX ②
- Le Complexe Prothrombinase: FVa/FXa/PL/Ca²⁺ se forme ③
- Et active la Prothrombine en Thrombine ④
- La Thrombine active le XI ⑤
- Le Facteur IXa active le IX ⑥
- Le Complexe Ténase: FVIIIa/FIXa/PL/Ca²⁺ se forme ⑦
- La Thrombine clive le Fibrinogène en fibrine ⑧
- Le XIIIa insolubilise le caillot de Fibrine ⑨



Facteurs de la Coagulation (5 catégories)						
Facteur	Nom	Particularité	Lieu de synthèse	Demi-vie	Taux minimal pour assurer l'hémostase	
I	Fibrinogène		Foie	4-6 jours	0,5 à 1 g/L	
II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	Foie	3-4 jours	40%	
V	Proscaroline	Cofacteur	Foie et MK	12-36 h	10-15%	
VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant	Foie	7 h	7%	
VIII	Facteur Anti-Hémophil A	Cofacteur	Foie et C. endoth	10-16 h	30-40%	
IX	Facteur Anti-Hémophil B	Vitamine K dépendant	Foie	24h	30-40%	
X	Facteur Stuart	Vitamine K dépendant	Foie	1-2 jours	10-20%	
XI	Facteur Rosenthal		Foie	1-2 jours	30%	
XII	Facteur Hageman		Foie	2-3 jours	0%	
XIII	Stabilisant de la Fibrine		Foie	3-7 jours	2%	

• Zymogènes de séries protéases : **FII, FVII, FIX, FX et FXI et FXII**
 • Cofacteurs protéiques : **FV et FVIII**
 • Cofacteurs non protéiques :
 • Calcium (Ca^{2+})
 • Phospholipides anioniques
 • Substrat final : **FI**
 • Transfert glutaminase : **FXIII**

14

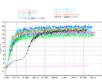


A) Exploration de l'Hémostase Primaire



Temps d'occlusion plaquettaire (sur PFA=platelet fonctions analysées) :

- Effectué sur **sang total citrate**
- Limites : thrombopénie, hématoctrite bas, certains traitements



Plaquettes :

- Quantitatif (numération): Effectué sur **sang total EDTA**
- Qualitatif (agrégation, ...): Effectué sur **sang total citrate**

Facteur Willebrand :

- Quantitatif (Antigène): Effectué sur **plasma citrate**
- Qualitatif (Activité): Effectué sur **plasma citrate**

Plusieurs objectifs :

- Exploration d'un syndrome hémorragique
- Etude des fonctions plaquettaires

19

B) Exploration de la Coagulation



Plusieurs objectifs :

- Bilan pré opératoire
- Exploration d'un syndrome hémorragique
- Surveillance d'un traitement anticoagulant
- Etude des fonctions hépatiques
- Bilan biologique d'une thrombose veineuse

Prélèvement :

- Tube (citrate/CTAD)
- Rémpissage (>90% recommandé)
- Ordre (1^{er} ou après tube purge/hémoc)
- Transport (Temp ambiante)
- Délais
- Pré traitement (Cf Recos GT SFTH)



20

Tests chronométriques (= coagulométrie) :

- Meure un temps de formation du caillot de fibrine
- Signal à détection électromécanique (viscosimétrie) ou photo-optique (nephélemetry, turbidimétrie)

Tests globaux :

- Taux de Prothrombine (TP) ou Temps de Quick (TQ)
- Temps de Céphaline + Activateur (TCA)
- Temps de Thrombine (TT)

Tests spécifiques : dosages des facteurs

Tests chromogéniques (souvent amidolytiques) :

- Utilise un substrat chromogénique
- Détection photo-optique (colorimétrie)

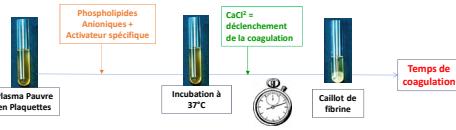
Tests immunologiques :

- Utilise une réaction antigène-anticorps
- Signal à détection photo-optique (immunoturbidimétrie)

21

Tests chronométriques

Activité coagulante :



Pour initier la coagulation :

- Phospholipides
- Un « activateur » : FT (TP), kaolin, silice, ... (TCA)
- Ca²⁺ → chélation du calcium par le citrate des tubes de prélèvement (importance taux de remplissage +++)

22

Tests globaux : exploration de la voie exogène

Temps de Quick (exprimé en secondes) :

- Meure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma pauvre en plaquettes en présence:

- De **thromboplastine** (= phospholipides + facteur tissulaire)
 - Facteur tissulaire : forme un complexe avec le facteur VII, ce qui déclenche la coagulation
 - Phospholipides : nécessaire à l'activation enzymatique des facteurs
 - Ca²⁺ en excès : déclenche réaction
 - Inhibiteur d'héparine

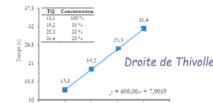


Normales entre 12 et 15 secondes

23

Taux de prothrombine (exprimé en %) :

- Valeurs normales: 70-150%
- Droite d'étalementage : droite de Thivolle
- Établie pour chaque lot de thromboplastine



Le TQ patient est reporté sur cette droite pour déterminer le TP en %

INR International Normalized Ratio (pas d'unité) :

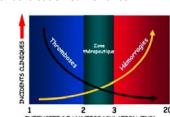
- Mode d'expression du TQ pour les traitements par AVK= standardisation surveillance

INR entre 2 et 3 : Fibrillation atriale – Maladie thromboembolique veineuse

INR entre 2,5 et 4 : en cas d'embolies systémiques récidivantes, prothèses valvulaires mécaniques [selon localisation + facteurs de risques]

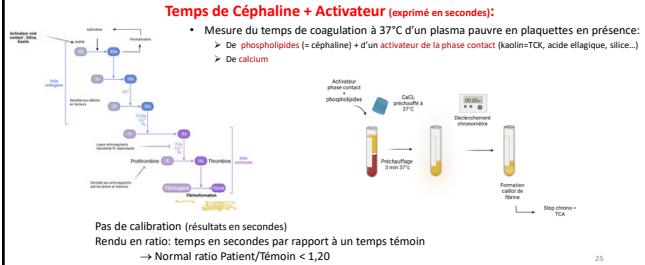
INR > 4 : risque hémorragique

ISI = Index de sensibilité de la thromboplastine
INR = TQ patient / TQ moyen



24

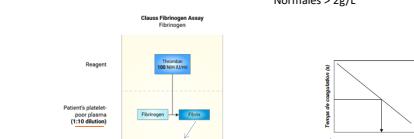
Tests globaux : exploration de la voie endogène



Test spécifique :

Dosage du Fibrinogène (exprimé en g/L):

- Technique de Von Clauss = Mesure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma pauvre en plaquettes dilué en présence:
 - De thrombine



26

Test spécifique :

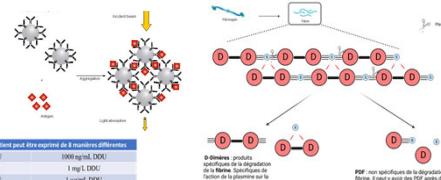
Dosage des facteurs (exprimé en %)

The diagram illustrates the dilution of patient plasma and the addition of clotting factors. It starts with a box labeled "Thromboplastine tissulaire calcique ou Céphaline 100µl". An arrow points from this box down to a tube containing a green liquid, which is then mixed with another tube containing a yellow liquid. This mixture is then heated to 37°C. Following heating, the mixture is added to a tube containing a red liquid. This final mixture is then added to a tube containing a blue liquid. The tube containing the blue liquid is labeled "Stop Chrono" and "Temps de coagulation".

C) Exploration de la Fibrinolyse

Dosage des D-dimères (exprimé en ng/mL ou µg/mL FEU ou DDU):

- Méthode immunoturbidimétrique (Ag/Ac) en présence
➤ D'anticorps anti-D-dimères



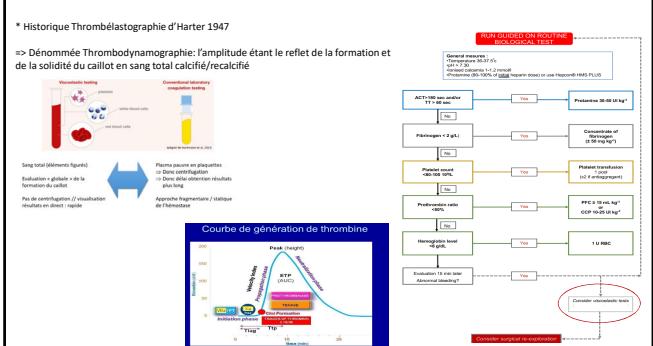
28

Tests biologiques: évaluation Hémostase en cas de syndrome hémorragique

Tests réalisés au laboratoire ou en biologie délocalisée
ViscoElasticTest ou ViscoHemostaticAssay

CHU
BDX

CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX



* Équipements d'aujourd'hui :

- Thromboelastography (TEG 5000, Haemonetics)
- Rotational thromboelastometry (ROTEM, WERFEN)
- Sonic estimation of elasticity via resonance (SEER) sonorhemometry (Quantra System, HemoSonics STAGO)
- Resonance (TEGG6, Haemonetics)

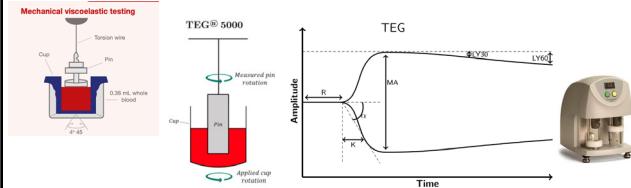
*Some but Different: Viscoelastic Hemostatic Assays in Cardiac Surgery Editorial / Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 35 (2021) 10371039
Review Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices J. Clin. Med. 2022, 11, 860
Hartmann J. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications Res Pract Thromb Haemost. 2023*

MÉTHODE DE DÉTECTION 1
SUIVI MÉCANIQUE DE LA FORMATION DU CAILOOT

LA FORCE VISCOELASTIQUE DU CAILOOT TRANSFORMÉE EN AMPLITUDE

→ Thromboélastographie (TEG 5000): la goulotte est fixe

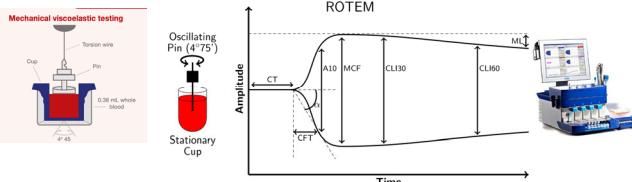
La cuvette est rotative et on mesure la diminution de l'amplitude de rotation au fur et à mesure de la formation du caillot



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

→ Thromboélastométrie (ROTEM Delta): la cuvette est fixe

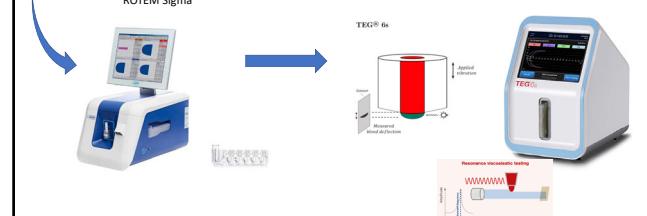
La goulotte est rotative et on mesure la diminution de l'angle d'oscillation au fur et à mesure de la formation du caillot



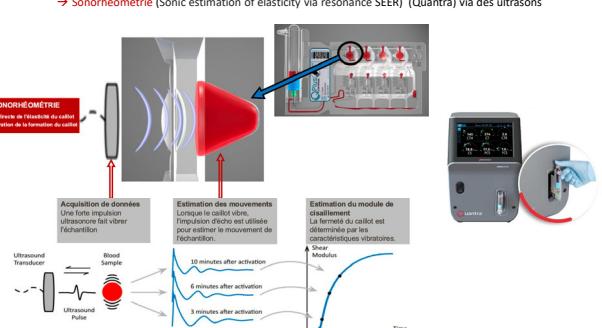
*Review Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices J. Clin. Med. 2022, 11, 860
Hartmann J. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications Res Pract Thromb Haemost. 2023*

Evolutions pour s'adapter à la biologie délocalisée

MÉTHODE DE DÉTECTION 2
MESURE DE L'ÉLASTICITÉ DU CAILOOT
L'ÉCHANTILLON EST EXPOSÉ À UNE FREQUENCE FIXE DE VIBRATION: RESONANCE



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



PRINCIPE DES TESTS / RENDU DES RÉSULTATS

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

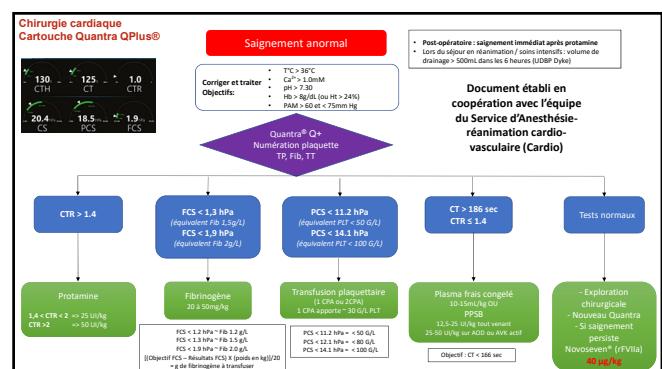
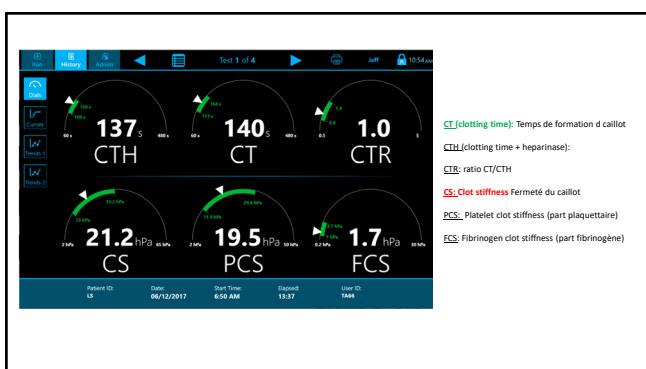
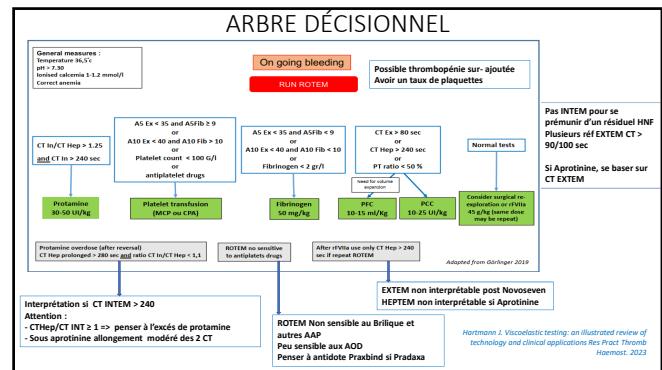
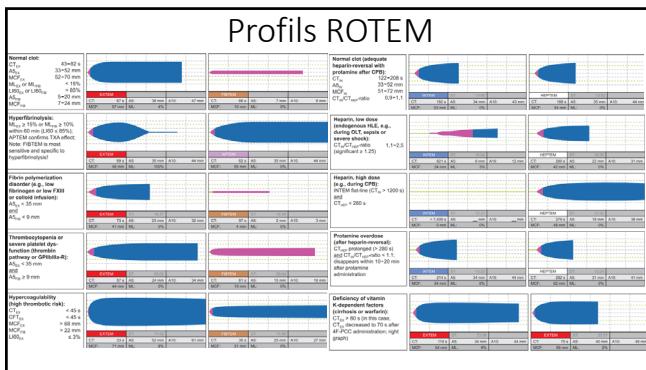
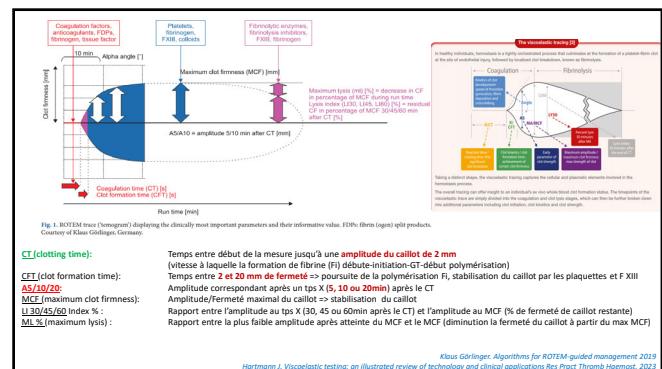
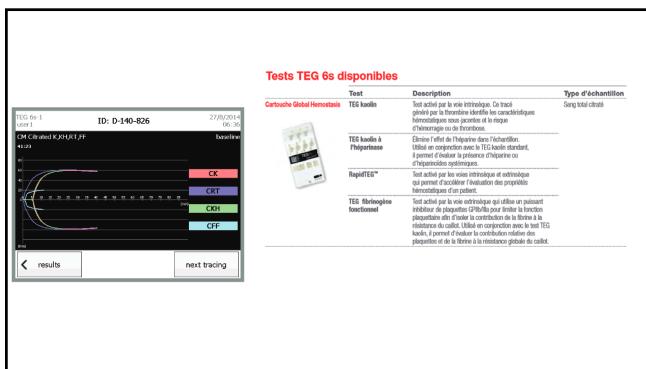
ROTEM

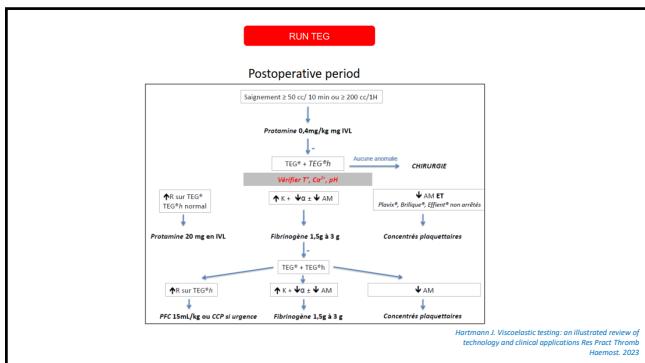
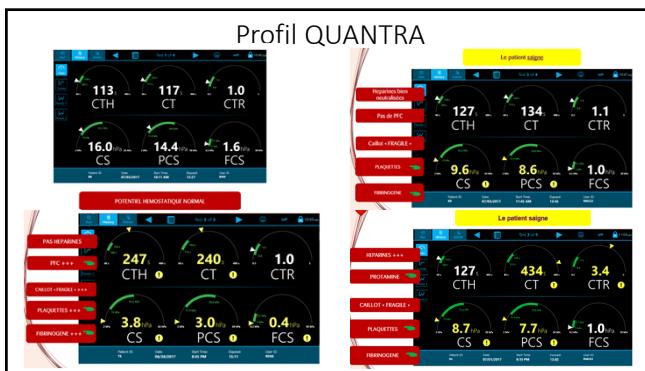
Précéd.	Acquisition / Activation	Résultat	Test normalisé
ct-TEM	Facteur tissulaire	Évaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrose et de la fibrinolyse par la voie extrinsèque	CT Clot Time
in-TEM	Acide ellagique	Évaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrose et de la fibrinolyse par la voie intrinsèque	COT Time Heparase
dt-TEM	Facteur tissulaire + Cytoschalamine D	Évaluation de la fonctionnalité du fibrinogène et de la polymérisation par la voie extrinsèque	CTTR* Clot Time Ratio
hep-TEM	Acide ellagique + Héparine	Évaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrose et de la fibrinolyse par la voie intrinsèque chez le patient hépariné	FCS Fibrinogen Contribution to Clot Stiffness
ap-TEM	Facteur tissulaire + Aggrinase	Évaluation de la fibrinolyse par la voie extrinsèque	PCS Plasminogen Contribution to Clot Stiffness
az-TEM	Azoxan	Évaluation de la formation du caillot, de la polymérisation de la fibrose et de la fibrinolyse	CSL** Clot Stability Lysis

QUANTRA

Paramètres	Zones de mesure	Description
CT	60 - 400 sec	Temps de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque baudélie
COT	60 - 400 sec	Temps de coagulation mesuré avec un activateur de la voie intrinsèque baudélie en présence d'un inhibiteur de la coagulation heparine
CTTR*	0,5 - 5	Ratio entre CT / COT : différence d'impact de l'héparine résiduelle sur la coagulation
COT Stiffness	2 - 100 nPa	Contribution de la fibrinogène à la rigidité du caillot mesurée avec un activateur de la voie extrinsèque (thromboplastine) et en présence de polyphénol
FCS	12,7 - 20 nPa	Contribution du fibrinogène fondamental à la rigidité du caillot mesurée avec un activateur de la voie intrinsèque (thromboplastine et un inhibiteur plasminogène (abecromab))
PCS	2 - 50 nPa	Contribution des plaquettes fondamentale à la rigidité globale
CSL**	10 - 100 nPa	Perle de rigidité du caillot due à l'influence de la fibrinolyse. Différence de rapport entre la rigidité du caillot (CSL) et l'absence d'activation et d'effacement à l'acide trétraxénique

*Spécifique à Quantra
**Spécifique à Quantra





LES LIMITES VHA

Ne dépiste pas :

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

Non sensible à

- Aspirine, clopidogrel
- Nouveaux antiP2Y12 (Brilique-Effient)

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

Peu sensible

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

Méthode in vitro

Sans contact avec une surface endothéliale

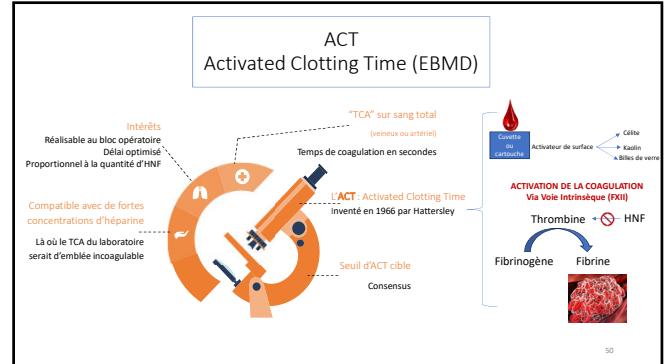
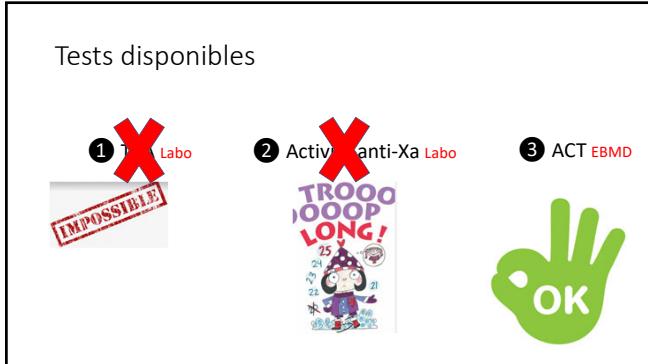
Mesures non réalisées en forces de flux artériel

Dépendance forte au taux de fibrinogène et plaquette

CHOIX D'UN EQUIPEMENT

Tests biologiques: évaluation de l'anticoagulation per opératoire

Tests réalisés en biologie délocalisée



CIBLES

➤ CEC en Chirurgie cardiaque: HNF 300 à 500 UI/kg ACT > 480 sec	Recommendations for preprocedural anticoagulation management
EACTS/EACTA/ECB/ guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. BJA, 2019	
➤ Ablation de FA ou d'arythmies (Par cathéter): HNF 100 UI/kg ACT > 300 sec	Recommendations Class* Level* Ref*
HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2017	
➤ Pose de valves percutanées: TAVI, Mitraclip, Triclip : HNF 100 UI/kg ACT > 250 ou 300 sec selon risque TE	Heparin management
During ablation Heparin should be administered prior to or immediately following transseptal puncture during AF catheter ablation procedures and adjusted to achieve and maintain an ACT of at least 300 seconds.	
During ablation	
51	

EQUIPEMENT

Fournisseurs	Tests/Cartouche-Cuvette	Activateur	Unités	HNF range d'utilisation gamme limite	Interférence Aprotinine	Mode de détection	Endpoint
Hémochron (Accriva racheté par Werfen)	ACT HR (+)	Silice + Kaolin + Phospholipides	Secondes équivalent Céline	limite>1000 sec 1-6UI/ml de sang	Non	Mécanique, optique	Formation de caillot
I-stat (Abbott)	kaolin ACT	Kaolin	Secondes	50-1000 sec	Non jusqu'à 200-280KU/ml	Electrochimique conversion d'un substrat + non fibrinogène + par la thrombine	Détection amperométrique de la formation de thrombe
ACT plus (Medtronic)	HR-ACT	12% Kaolin		>1U/ml d'Héparine		Mécanique	Formation de caillot
HMS (Hemochron management system) (Medtronic)							
Voir plus loin							
L' ACTIVATEUR pour la CEC => toujours du KAOLIN (forte dose d'héparine/non sensible à la présence d'aprotinine) D'une façon générale les temps en kaolin sous HNF sont plus courts qu'avec de la céline							

Historique

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

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

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

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

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

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

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

REGARD CRITIQUE SUR ACT

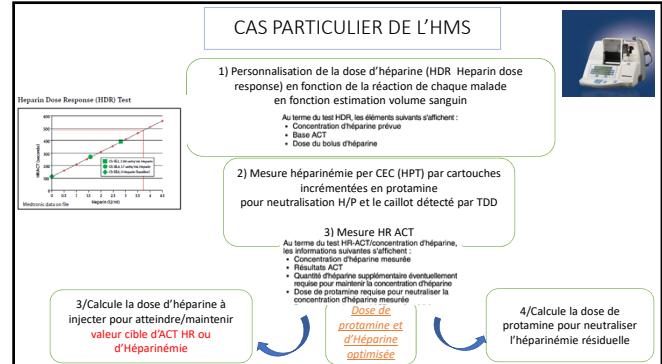
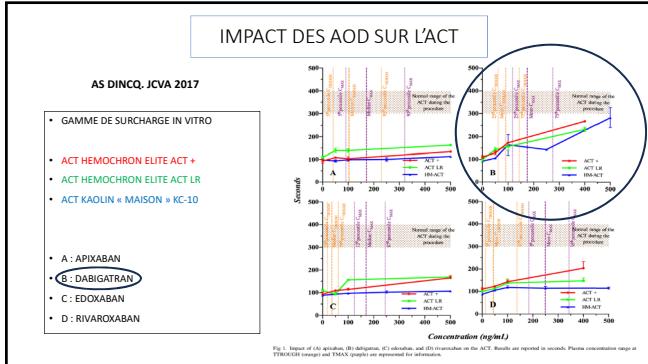
CHU BDx Réproductibilité Hémochron ELITE		ACT+ (CEC) Moyenne N=6	
Secondes	Niveau 1 150	Niveau 2 430	
CV (%)	12	5	
Raccourcissement			
Augmentation FVIII, fibrinogène, PF4 ? Autres protéines de l'inflammation ?			
Allongement Hypothermie < 18 °C Déficiences de facteurs (notamment vitamine K, protrombine) Hémodilution (Hémoculture < 20 %) Aprotinine (au fil de l'AQUUN) Thrombopénie Anomalie plaquette de type acquise par AAP			
HYPOCOAGULABILITE (qui s'ajoute à celle de l'héparine sauf aprotinine)			
LIMITÉ Le test ACT+ (hémochron) n'est pas sensible à des doses HNF < 1,0 UI/ml de sang Le test ACT Plus® Medtronic ? I STAT ?			

- Normaux: 50sec d'écart est acceptable entre 2 équipements (2,8*12%=<34% de 150sec)

- Pathologiques: 60sec d'écart est acceptable entre 2 équipements (2,8*5%=<14% de 430sec)

> 100sec entre 2 équipements est inacceptable dans les 2 cas

54



CALCUL DE LA DOSE D'HÉPARINE HMS

Choix de la dose d'HNF sur l'ACT

Choix de la dose d'HNF sur héparinémie cible permettant de s'affranchir de l'ACT

Problème :

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

Finley A. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During CPB. Anesth Analg. 2013;116(4):1040-1046.

Jude B, Lasne D, Mouton C, de Moerloose P. Monitoring of heparin therapy during extracorporeal bypass : what are the remaining questions ? Ann Fr Anesth Reanim 2004 ; 23 : 589-96.

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

SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 30/01/2020 - MIS À JOUR LE 14/03/2021

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

Des lots du médicament Protamine Choay 1000 UAH/ml (solution injectable) présentent une activité de neutralisation de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue (environ 55 UAH/ml au lieu de 75 UAH/ml). La pharmacovigilance recommande d'augmenter la posologie de l'ordre 1/3, à adapter en fonction des paramètres de coagulation.

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

Neutralisation HORS CEC	Poids patient (kg) x VP (ml/Kg) x AxA HNF (UI/ml)
Femme de 60 kg avec une AxA à 2 UI/ml => 4680 UI de protamine à injecter	VP homme : 41 ml/Kg VP Femme : 39 ml/Kg

Application de la formule en post CEC, héparinémie **plastmatique** théorique au déclampe entre 2,5 et 5 UI/ml. Avec la formule entre 5850 UI (30 % de la dose) et 11.000 UI (60 % de la dose). A 80 % d'un bolus de 300 UI/kg: 18000UI => 14000 UI protamine

AU LABORATOIRE

* rTCA non contributif

Activité antiXa en post CEC : possible mais !

Interférence de la protamine si dosage avec un réactif contenant du sulfate de dextran. Mouton C. Thromb Res 2003.

DEXHEP Evaluation multicentrique de l'effet du DS sur les activités antiXa (HNF) dans différentes situations cliniques

Gouin I. Thromb Haemost 2023 Dec;123(12):1105-1115

Temps de thrombine : très sensible

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

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



Merci de votre attention

61

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

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

Kelly Ural, MD, and Christopher Owen, MD

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

George Gily, MD, and Jay Truhaini, MD

Unfractionated heparin is the anticoagulant of choice for cardiac surgery using CPB, and protamine is the antidote administered after CPB weaning. With ACT-based algorithms the optimal protamine to heparin ratio is 0.8-1 of the initial dose of heparin. Yet, the protamine-heparin dose-response curve shows great interindividual variation and patient tailored protamine dosing reduces individual heparin effects as well as protamine overloading.

In some studies [81-83] individual heparin and protamine titration using an automated heparin monitor device (Hepcon®) has demonstrated reduced blood loss and transfusion requirements compared to a standard ACT management. However, bleeding and transfusion were secondary end points in these studies and larger multicenter studies are required [77].

Generally when an HMS is used, higher heparin and lower protamine doses are administered during CPB and CAGS surgery [84], with a better preservation of platelet function and coagulation.

J. Clin. Med. 2021, 10, 2454

ET Autant d'articles pour que d'articles contre

HEPARIN/PROTAMINE MANAGEMENT

- Point of care
HMS/titration de la protamine

Empirique/Fixe

- En % de la dose initiale bolus : le plus fréquent
- En X % de la dose totale (60 à 80 %)
- En dose totale : => surdosage en protamine
- T^{1/2} HNF 150 minutes avec un bolus de 400 U/kg Hirsh 2001
- Consommation par CEC

Modèles mathématiques ou PK :

- Etude PRODOSE Optimal protamine dosing after CPB. PLOS Medicine | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003658> June 7, 2021
- 36, 6 % de moins de protamine comparé au contrôle 1 : 1.
- Revue BJA 2018 : plusieurs modèles publiés tous tendance à réduire la dose de protamine

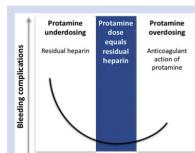


Fig. 3. Hypothetical relation of protamine dosing with bleeding complications. While protamine underdosing is associated with residual heparin, protamine overdosing may lead to bleeding complications caused by the anticoagulant properties of protamine in the absence of heparin.

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

Mesure de la concentration réelle d'héparine en circulation

Cartouche d'analyse de l'héparine

Évaluation de la réponse individuelle du patient à l'héparine

Réaction à une dose d'héparine (HDR)

Tests ACT

ACT à plage étendue (HR-ACT)

Ecran Paramètres appareil 1

Type héparine : options :
• Héparine naturelle (U) : Entrée pompe CEC
Avertissement : l'utilisation d'U n'est pas autorisée aux Etats-Unis.
• Appuyer sur Entrée pour accepter.
Réponse : Entrée pompe CEC
Plage acceptable = 0,3 à 3,0
• Entrée de valeur : Entrée de la valeur désirée à l'aide du clavier numérique.
• Appuyer sur Entrée pour accepter.
Unités protamine : mg ou unité (U).
• Appuyer jusqu'à ce que l'unité de mesure désirée soit sélectionnée.
• Appuyer sur Entrée pour accepter.
Confirmer patient : (Active) :
• Appuyer sur Entrée pour accepter.

Unités protamine (mg)

Confirmer patient (Active)

Alt à la pompe

prot. (mg)

Patient 1

ENTREE POMPE CEC
Patient 1
PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT
Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml
Tempo ACT cible (480 s)
[10 000 unités]
Vol. pompe [1 500 unités]
Alt. param. prot. prot. (mg)

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

Ent. pompe CEC

Patient 1

PARAMÈTRES PROTÉOQUE PAR DÉFAUT

Prot. conc. hep. 0,2 mg/ml

Tempo ACT cible

[480 s]

Alt. param. prot. prot. (mg)

Patient 1

MONITORAGE PROTAMINATION PAR ACT

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

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

- Reproductibilité ACT + niveau bas

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

- Allongements NS : hypothermie, hémodilution, consommation facteurs voie contact, surdosage en protamine.
- Etudes (C. Boer, revue BJA 2018)
 - pas de corrélation entre ACT allongé post op et héparinémie plasmatique ou la détection autres techniques
 - Ratio P/H 1:1 ou 0.6:1 => ACT identiques

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

Pas d'accord

Moniteur

- Tests viscoélastiques
- TCA
- TT
- Activité antiXa

Contrôle de la protamination par tests viscoélastiques

Sensibilité et seuil de détection annoncée par le fournisseur

ROTEM = 0.3 UI/ml (sang total)
TEG 6S = 0.2 UI/ml (sang total)
Quanta > 0.15 UI/ml (sang total) autour de 0.4 UI/ml en plasma

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

Interprétation propre à chaque fournisseur

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

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

EXEMPLE DE DÉMARCHE D'ACCREDITATION

The diagram illustrates the accreditation process:

- Etude médico économique
- Cartographie du parc existant
- Formation/Habilitation du laboratoire par le fournisseur
- Qualification des équipements + Mise en place Contrôles Internes et Externes
- Gestion des équipements
- Connexion informatique
- Validation des résultats
- Formation/Réactivation → Personnel Soignant → Biologistes
- Documentation interne exhaustive et adaptée
- Stockage immédiat dans les salles de tests
- Gestion des stocks de consommables
- Contrat entre Pôle de Biologie et Pôle clinique

Surveillance du fonctionnement et intégration permanente du PCT : Accreditation du laboratoire en biologie dédiée au CHU de Bordeaux

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

Coagulation Event	Main Constitutor	TEG® 6000	TEG® 4s	ROTEM® Diagnostic	QCT® Q-Sight®	Clotprof®	Clinical Significance
		Reaction time (RL minutes)	Clotting time (CT), seconds	INTEM® CT	CT	ACT test CT	
Clot initiation	Coagulation factors	Kaolin (CK) 8 minutes	CK-X, minutes	INTEM® CT	CT	ACT test CT	CT
		Thrombin Activated Clotting Factor (TAC) 8 minutes	INTEM® CT	INTEM® CT	CT	ACT test CT	A short R/CT/CTH time indicates hypercoagulability and a prolonged R/CT/CTH time indicates hypocoagulability or an anticoagulant effect.
		Circled kaolin heparinase (CKH) 1*	n/a	n/a	n/a	n/a	Anticoagulation is assessed by comparing CKH or CTK or CTH times. CTK or CTH times are the process of heparin detection. Specific heparins are available with TEG® 4s, ROTEM®, and Clotprof®.*
		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Clot kinetics amplification	Proteins	Kinetic flow (K) 8 minutes	K clot formation time, seconds	n/a	n/a	n/a	Angle reflects fibrin formation and PC3 measures the amplitude of clot formation.
		Circled functional thrombin activator (MAM/CFP)	MAM/CFP 1	INTEM® CT	CT	ACT test CT	PC3 measures the amplitude of clot formation.
		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Clot utilization propagation	Fibrinogen, Platelets	CK Maximum amplitude (DMA) min	CK, min	Maximum clot diameter (MCD), mm	Clot stiffness, MA, MPA	MA, MCI, and CS reflect platelet and fibrinogen contributions to the clot stiffness. MCI and CS measure platelet and fibrinogen contributions to clot stiffness.	
		TEG® MA, min	INTEM® MA, min	INTEM® MCF	MA, MCI, and CS reflect platelet and fibrinogen contributions to the clot stiffness. MCI and CS measure platelet and fibrinogen contributions to clot stiffness.		
		Lysis at 30 min after CT (CL30)	CL30	Platelet retraction index (PRI), %	24 min after MCF	MA, MCI, and CS reflect platelet and fibrinogen contributions to the clot stiffness. MCI and CS measure platelet and fibrinogen contributions to clot stiffness.	
Clot stability termination	Fibrinolytic enzymes and stabilizers Factor XII	LY30	CL30	Clot Lysis Index at 30 min after CT (CLI30), residual %	Clot Stability Index at 24 min after MCF	MA, MCI, and CS reflect platelet and fibrinogen contributions to the clot stiffness. MCI and CS measure platelet and fibrinogen contributions to clot formation.	
		Lysis at 30 min after CT (CL30)	CL30	Maximum lysis at 30 min after CT (ML30), %	CL30	Hypocoagulability is suggested by increased clot stability that starts after 24 min of clot formation.	

Table 1. Comparison Between Quanta System Surgical Cartridge and ROTEM Parameters (Primary) and Other Laboratory Tests (Secondary)

Quanta Test Result	Reagents	Primary Comparator (ROTEM Assay)	Secondary Comparator (Laboratory Test)
Coagulation Time (min)	Normal, calcium, buffers and stabilizers	INTEM® CT	PTT
Heparinase Clot Time (min)	Normal, heparinase I, calcium, buffers, and stabilizers	HEPTEM CT	NA
Clot Stiffness (nHs)	Normal, heparinase I, calcium, buffers, and stabilizers	EXTTEM A10	NA
Fibrinogen Contribution (%)	Normal, heparinase I, calcium, buffers, and stabilizers	FBITEM A10	Clauss Fibrinogen
Clot Time Ratio	Calculated from the ratio of Clot Time and PTT	Ratio of INTEM CT and HEPTEM CT	NA
Platelet Contribution (%)	Calculated from the difference between Clot Stiffness and Fibrinogen Contribution	Difference of EXTTEM A10 and FBITEM A10	Platelet count

Abbreviations: A10, clot amplitude 10 minutes after CT; PTT, adjusted partial thromboplastin time; CT, clotting time; NA, not applicable.

December 2016 • Volume 123 • Number 6 www.anesthesia-analgesia.org 1391

Measurement and Main Results: The combination of FBITEM A5 <12 min and EXTTEM A5 <14 min identified a fibrinogen level <15 g/L with 100% sensitivity and 77% specificity. PTITEM describes the platelet contribution to clot firmness and is calculated as EXTTEM – FBITEM. FBITEM A5 <16 min sensitivity and specificity were 100% and 96.4% for a platelet count < 90 × 10⁹/L. EXTTEM coagulation time (CT) >80 seconds had a 25.9% sensitivity and 99.4% specificity for a PT >30%. The INTEM CT >204 seconds showed a sensitivity of 75.0% and a specificity of 97.0% for a platelet count < 57 × 10⁹/L and a sensitivity of 96.2% and a specificity of 97.0% for a platelet count > 55 × 10⁹/L.

The authors present the first ROTEM algorithm for the treatment of coagulopathic bleeding. The algorithm uses parameters with optimal sensitivity and specificity for critical values of S-L-H determined from a heterogeneous group of cases.

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

