

# DU CEC 2025

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉMOSTASE EN CEC

**Alexandre Mansour**  
Anesthésie-Réanimation CTCV - CHU Rennes  
alexandre.mansour@chu-rennes.fr

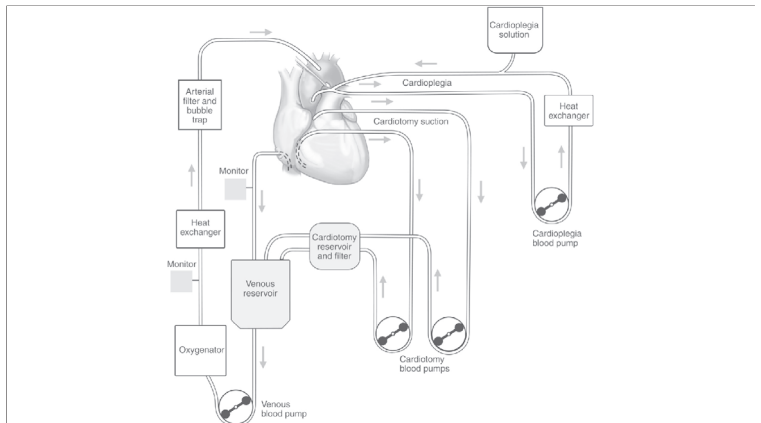
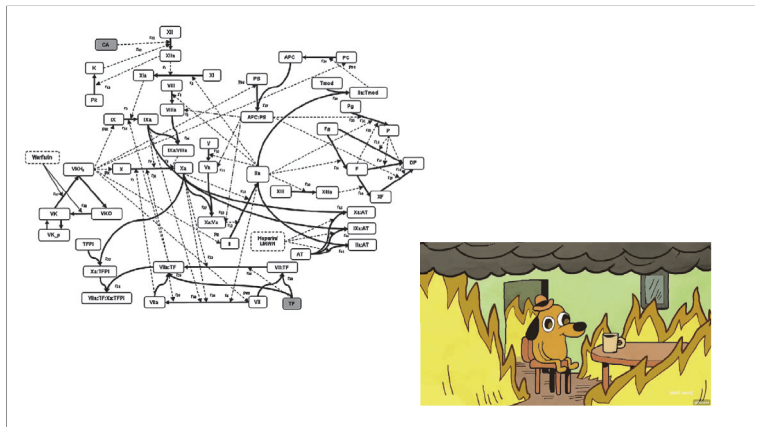


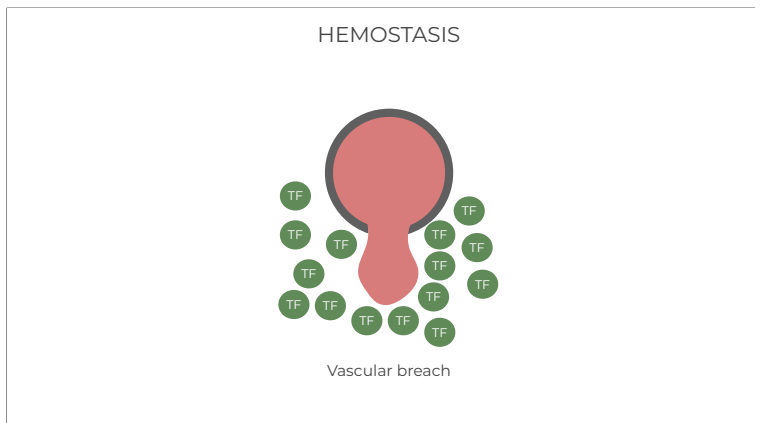
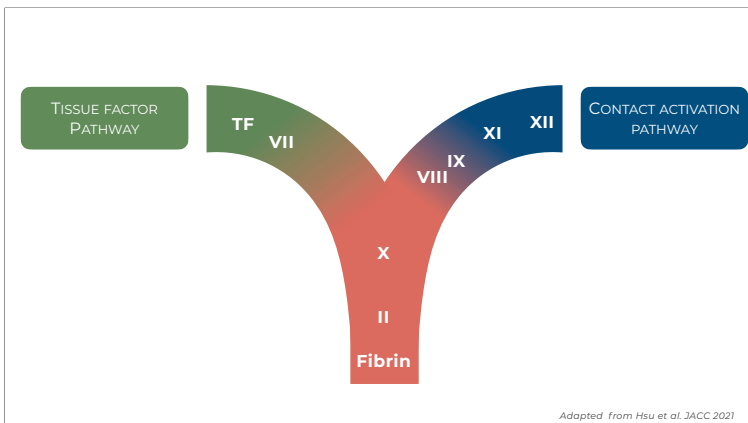
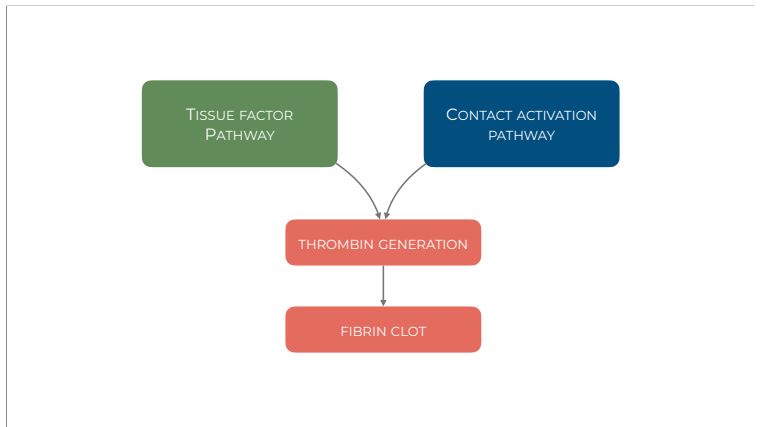
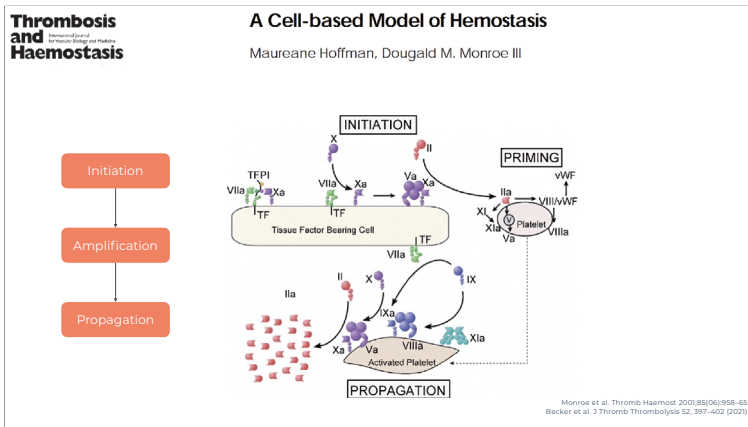
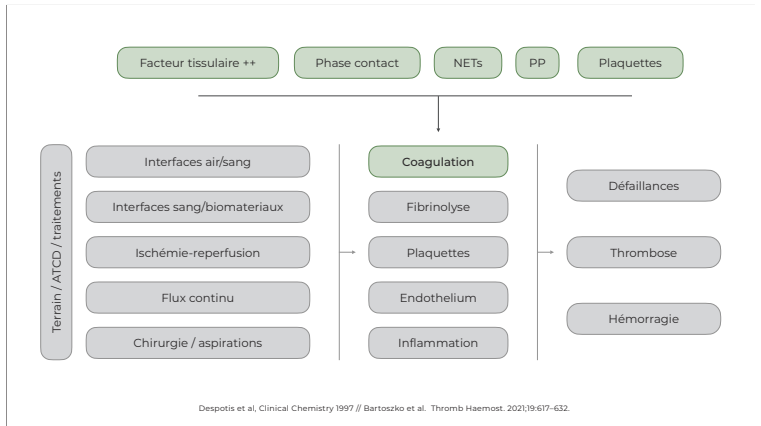
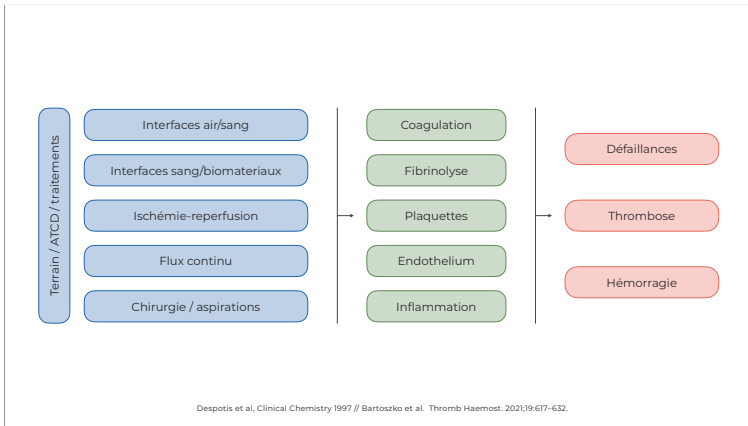
Bloc et Réa Cardiothoracique

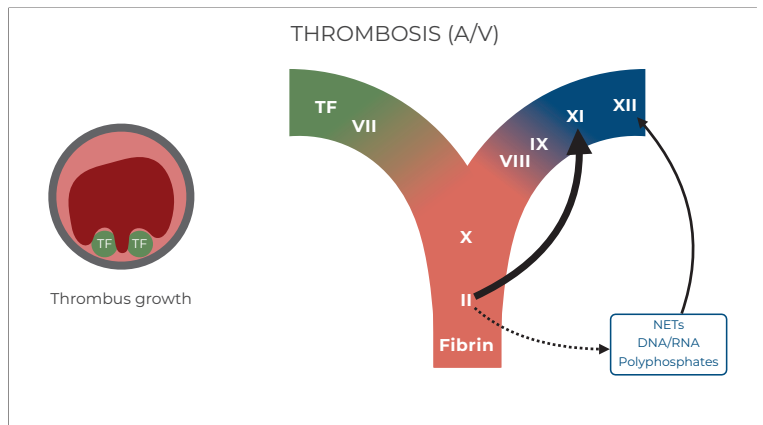
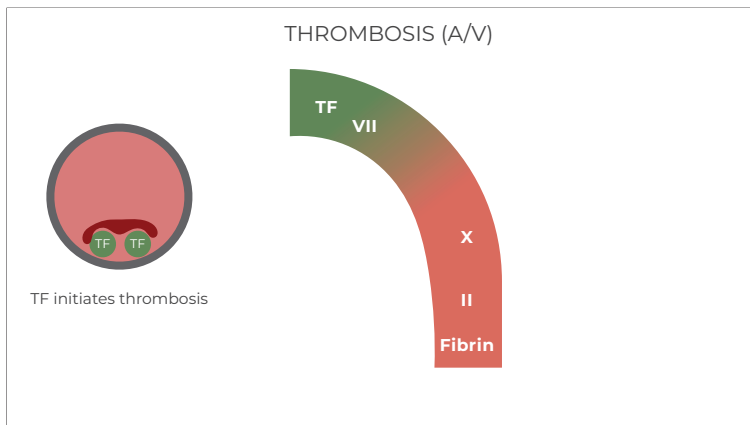
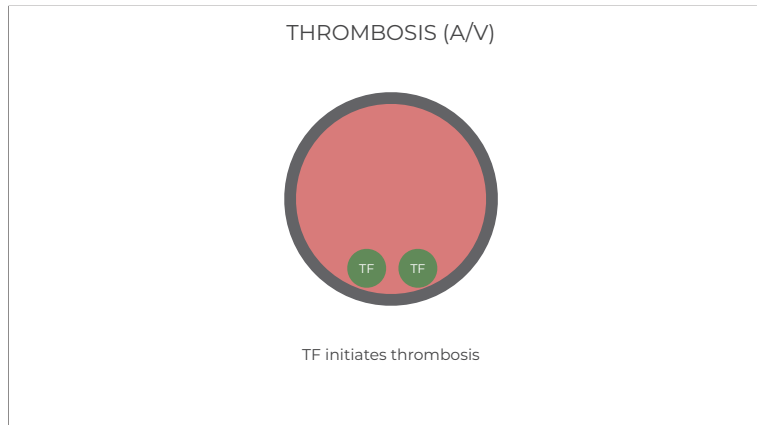
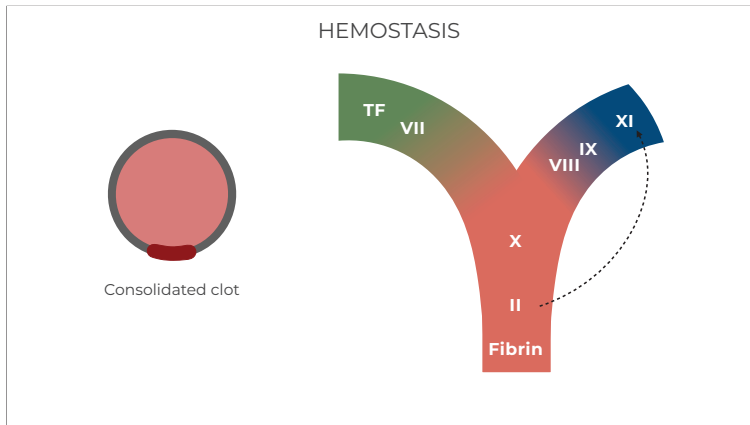
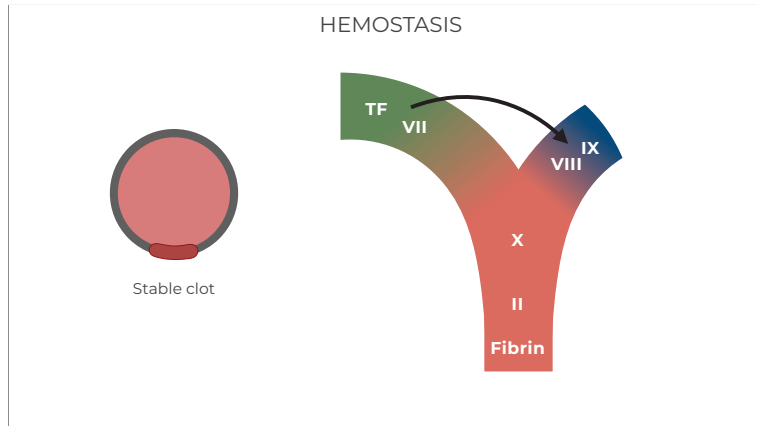
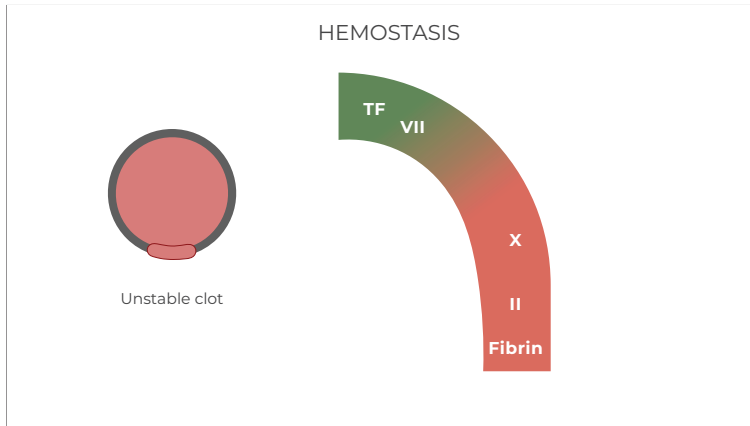
Réa CTCV 17 lits  
1200 CEC/an

ECMO - Assistance - Greffe

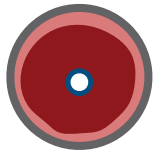
## Particularités de la chirurgie cardiaque



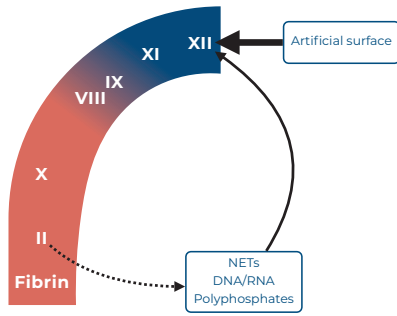




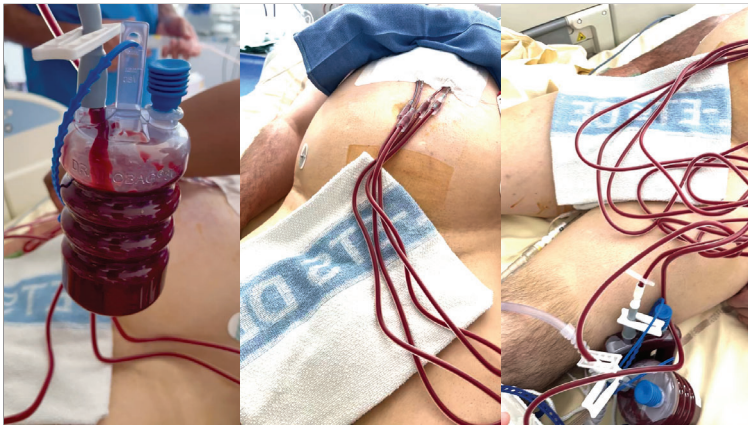
### Artificial surface-associated thrombosis



**Artificial surfaces**  
ECMO, CBP  
VAD  
A/V lines  
RRT



Quelles conséquences ?

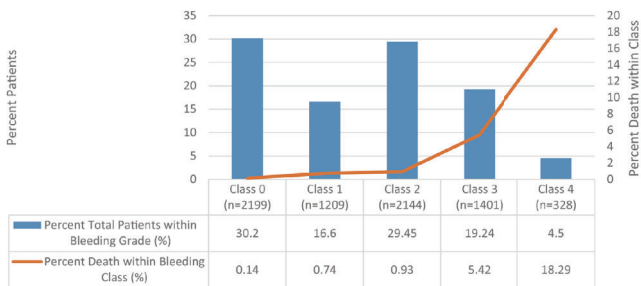


### Universal Definition of Perioperative Bleeding - UDPB

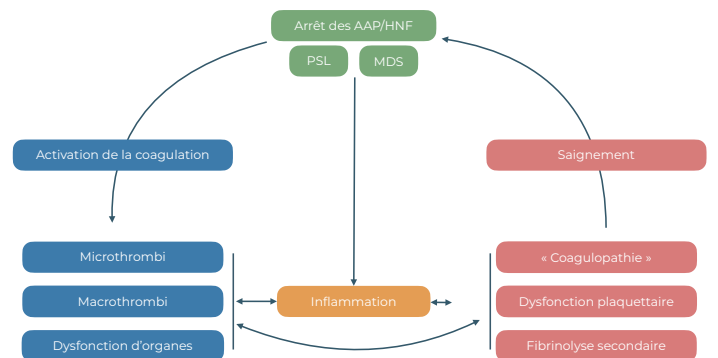
Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)*	FFP (units)	PLT	Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Reexploration/ramponade
Class 0	No	<600	0	0	No	No	No	No	No
Class 1	No	601-800	1	0	No	No	No	No	No
Class 2	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No
Class 3	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes
Class 4	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A

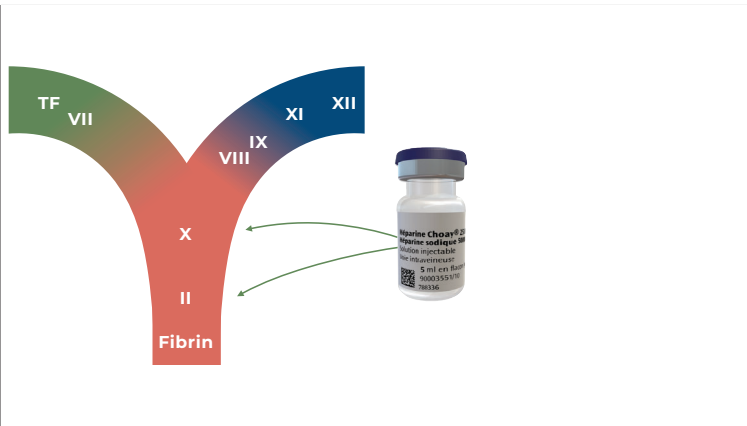
Dyke et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014


### Saignement en chirurgie cardiaque



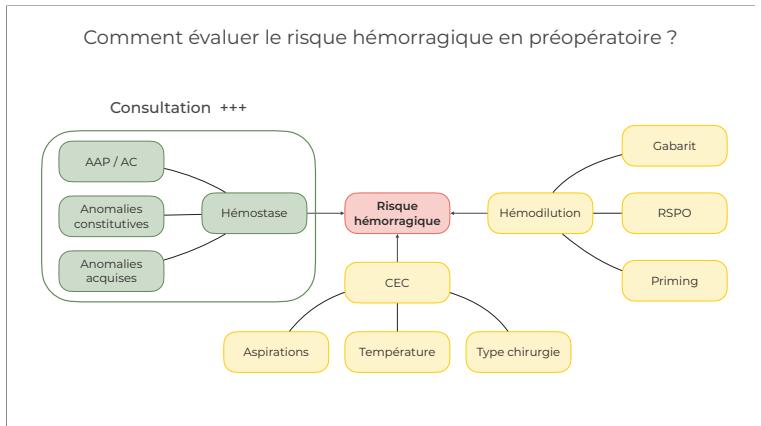
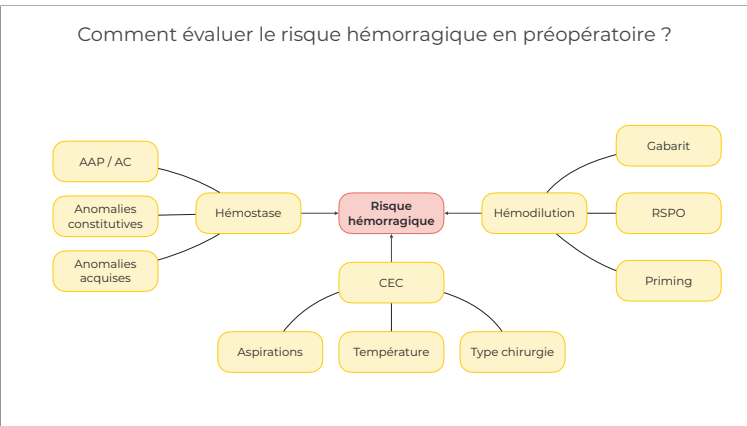
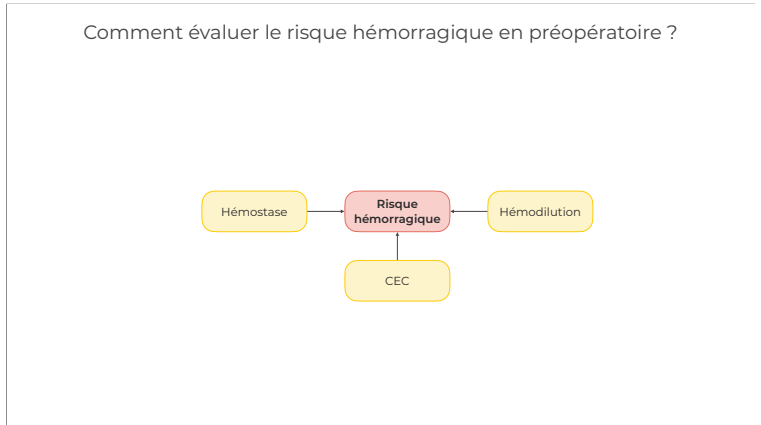
Bartoszko et al. Anesthesiology 2018





  
 Deux objectifs majeurs en CEC  
 Minimiser le risque hémorragique  
 Optimiser la gestion de l'HNF

## Gestion pré-opératoire de l'hémostase



Risk factor	Value = 0	Value = 1
Surgery priority	Elective	Urgent or emergency
Surgery type	CABC or single valve	All other surgery types
Aortic valve disease	None	Stenosis, regurgitation, both
BMI	BMI greater/equal to 25	BMI less than 25
Age	Younger than 75	75 years or older

Table 1: Details of existing transfusion scoring systems

Trust score	Score	Track score	Score
Hb <13.5 g/dl	1	Age >67 years	6
Weight <77 kg	1	Weight <60	2
Female sex	1	kg (female) or <85 kg (male)	
Age >65 years	1	Gender-female	4
Nonelective surgery	1	Complex surgery	7
Creatinine >1.36 mg/dl	1	Hematocrit (continuous)	1 point per each value (%) below 40%
Previous cardiac surgery	1		
Nonisolated operation	1		
Hb: Hemoglobin			

Score de risque hémorragique > intérêt limité +++

Vuytsteke et al. ECTS 2011 // Krishna et al. Annals of Cardiac Anaesthesia 2019

## Bilan d'hémostase préopératoire ?

Etude observationnelle  
Chirurgie cardiaque complexe  
N=101

Table 3. Coagulation-Related Variables in Relation to Post-CPB Blood Loss

Variables (normal range)	Pre-CPB			Post-CPB			Δ (%) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	P
	value <sup>a</sup>	μ <sup>b</sup>	P	value <sup>a</sup>	μ <sup>b</sup>	P			
Hemoglobin (140-180 g/L male; 120-160 g/L female)	137 ± 16	0.02	0.8	91 ± 13	-0.13	0.2	-33 ± 8	0.22	0.03
Platelet count (150-400 × 10 <sup>9</sup> /L)	240 ± 65	-0.18	0.06	122 ± 51	-0.38	0.0001	-49 ± 15	0.3	0.003
INR (0.8-1.2)	1.1 ± 0.1	0.08	0.4	1.8 ± 0.5	0.27	0.006	65 ± 41	-0.26	0.008
PTT (26-38 s)	31 ± 3	0.13	0.2	36 ± 12	0.17	0.1	17 ± 36	-0.05	0.5
Fibrinogen (2-4 g/L)	3.4 ± 0.7	0.00	0.9	2.1 ± 0.6	-0.26	0.008	-38 ± 11	0.37	0.0002
Factor II (0.7-1.4 U/mL)	0.9 ± 0.2	-0.09	0.3	0.5 ± 0.1	-0.29	0.003	-41 ± 11	0.3	0.003
Factor V (0.7-1.3 U/mL)	0.9 ± 0.2	0.05	0.6	0.5 ± 0.1	-0.13	0.2	-45 ± 13	0.18	0.07
Factor VIII (0.5-1.5 U/mL)	1.2 ± 0.4	-0.17	0.1	1.0 ± 0.4	-0.1	0.3	-17 ± 39	0.02	0.9
Factor X (0.7-1.3 U/mL)	0.9 ± 0.2	-0.02	0.8	0.5 ± 0.2	-0.17	0.09	-43 ± 16	0.16	0.1
Factor XIII (0.8-1.6 U/mL)	1.1 ± 0.3	-0.07	0.5	0.7 ± 0.2	-0.18	0.07	-35 ± 12	0.16	0.1
Antithrombin (0.9-1.2 U/mL)	0.9 ± 0.1	0.09	0.4	0.6 ± 0.1	-0.21	0.03	-38 ± 11	0.31	0.002
Prothrombin fragment F1 + 2 (89-229 μmol/L)	203 ± 101	-0.18	0.07	735 ± 412	0.03	0.8	319 ± 271	-0.19	0.05
Thrombin-antithrombin complex (<400 μg/mL)	5.3 ± 4.6	-0.12	0.2	39 ± 55	0.24	0.01	2397 ± 1881	-0.29	0.003
Fibrin monomer complex (<6.0 μg/mL)	5.1 ± 4.3	0.05	0.6	27 ± 34	0.23	0.02	562 ± 837	-0.19	0.05
Plasmin alpha-2 antiplasmin complex (74-134 μg/mL)	135 ± 84	0.1	0.3	1746 ± 1306	0.11	0.3	1418 ± 1382	-0.07	0.5

Karkouti et al. Anesthesia & Analgesia 2010;110(6):1533-40.

## Bilan d'hémostase préopératoire ?

Table 4. Regression Analysis of Post-CPB Blood Loss (Log Transformation)

Variable	Coefficient (b)	SE	Bootstrap coefficient median (95% CI)	t	Squared partial correlation	P	Tolerance
Constant	6.99	0.38					
Previous Stereotomies	0.64	0.25	0.64 (0.24-1.01)	2.6	0.07	0.01	0.9
Pre-CPB F1.2 level	-0.0022	0.0007	-0.0021 (-0.0035 to -0.0008)	3.3	0.1	0.001	0.9
Post-CPB platelet count	-0.0038	0.0015	-0.0037 (-0.007 to -0.0007)	2.6	0.07	0.01	0.8
Post-CPB FVI level	0.013	0.003	0.012 (0.005 to 0.019)	4.3	0.17	<0.0001	0.8
Δ Fibrinogen level	0.013	0.006	0.013 (-0.0005 to 0.028)	2.0	0.04	0.05	0.8
<b>Source of variation</b>	<b>Degrees of freedom</b>	<b>Sum of squares</b>	<b>Mean squares</b>	<b>F</b>	<b>P</b>		
Regression	5	29.2	5.8	13.8	<0.0001		
Residual	93	39.4	0.4				

Karkouti et al. Anesthesia & Analgesia 2010;110(6):1533-40.



## Bilan d'hémostase préopératoire ?

TP / TCA ne prédisent pas le risque hémorragique

Fibrinogène mieux corrélé mais pas de seuil de sécurité

Tests viscoélastométriques et tests fonctionnels plaquettaires peu prédictifs et non validés dans cette indication



## 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCC

Recommendations	Class	Level
Preoperative bleeding history, review of medications, and physical examination are recommended to identify patients at increased risk of bleeding.	I	C
Risk scores may be considered for initial screening to identify patients at increased risk of bleeding complications.	IIb	B
Preoperative fibrinogen levels may be considered to stratify the risk of bleeding.	IIb	B
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
Routine use of viscoelastic testing or platelet function testing is not recommended to predict bleeding.	III	C

Casselman et al. ECTS 2024



## Gestion des anticoagulants en chirurgie programmée

Antithrombotique	Demi-vie	Pharmacologie	Dernière prise	Dosage préopératoire	Antithrombotique parentéral	Demi-vie	Délai d'interruption préopératoire	Indication à un dosage préopératoire
Apixaban	12 h	Inhibition du facteur Xa Élimination rénale (= 39 %) et hépatique	J-3*	Non	HNF LUSE dose thérapeutique	60-120 min	6 h	Non
Rivaroxaban	5-13 h	Inhibition du facteur Xa Élimination rénale (= 30 %) et hépatique	DFG > 30 mL/min : J-3* DFG < 30 mL/min : J-5	Non	HNF SC dose préventive HBPM dose thérapeutique	4 h 5-7 h	4 h 24 h	Non
Dabigatran	12-14 h	Inhibition du facteur IIa Élimination rénale (= 80 %) et hépatique	DFG > 50 mL/min : J-4 DFG < 50 mL/min : J-5	Non	HBPM dose préventive	5-7 h	12 h	Non
AVK	30-45 h	Inhibition de la synthèse de la vitamine K Métabolisme hépatique Élimination sous forme inactive	J-5	INR < 1,5	Fondaparinux : • dose préventive • dose thérapeutique	17-21 h 17-21 h	36 h 36 h	Oui si DFG < 50 mL/min Anti-Xa fondaparinux < 0,2 μg/mL Ou Anti-Xa fondaparinux < 0,2 μg/mL
					Danaparoude sodique : • dose préventive • dose curative	Anti-Xa : 25 h Anti-Xa : 25 h Anti-Xa : 25 h	36 h 36 h	Anti-Xa spécifiquement Anti-Xa < 0,2 U/mL Anti-Xa < 0,2 U/mL
					Argatroban IVSE	58-60 min	4 h	Non (sauf insuffisance hépatique)
					Bivaliridine IVSE	25-69 min selon DFG	2 h	Non (sauf insuffisance rénale sévère)

\* sous réserve qu'une réduction postopératoire soit appliquée conformément au résumé des caractéristiques du produit si DFG < 50 mL/min ou si deux facteurs sont : Jge > 80 ans, poids < 60 kg, créatinémie > 133 μmol/L.

\*\* réduction postopératoire indiquée si DFG < 50 mL/min.

A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5. Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025

## Gestion des AAP en chirurgie programmée

Antithrombotique	Demi-vie	Pharmacologie	Dernière prise	Dosage préopératoire
Clopidogrel	6 h	Inhibition irréversible du récepteur P2Y12	J-5	Non
Ticagrelor	6-9 h	Inhibition réversible du récepteur P2Y12	J-5 <sup>***</sup>	Non <sup>***</sup>
Prasugrel	3-7 h	Inhibition réversible du récepteur P2Y12	J-7	Non

\*\*\* 1ère dernière prise à 3 est possible, avec une vérification de la correction de l'inhibition plaquettaire par un test fonctionnel plaquettaire au sein d'une équipe experte. Plus de 20 % des patients n'ont cependant pas reçu des fonctions plaquettales normales.

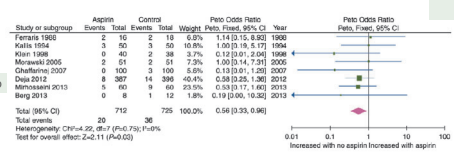
Antithrombotique parentéral	Demi-vie	Délai d'interruption préopératoire	Indication à un dosage préopératoire
Cangrelor	3-6 min	60 min	Non
Eptifibatide	2,5 h	4 à 8 h (-12 h si insuffisance rénale)	Non
Trofiban	1,5 h	4 à 8 h (-12 h si insuffisance rénale)	Non

A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025

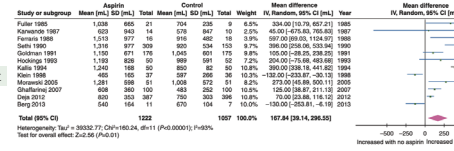
## Aspirine

Pontage uniquement  
13 RCT // N = 2399  
Études anciennes, pré-PBM  
Posologies variables

IDM post-op



Saignement



Hastings et al. BJA 2015

## Aspirine

Measure	Aspirin (n=1046)	Placebo (n=1052)	ARR % (95% CI)	P-Value
Death, Myocardial Infarction, Stroke, Renal Failure, PE, Bowel Infarction	202 (19.3%)	215 (20.4%)	1.13% (-2.29% - 4.54%)	0.55

Measure	Aspirin	Placebo	ARR % (95% CI)	P-Value
Death	14 (1.3%)	9 (0.9%)	-0.48 (-0.41 - 1.37)	0.30
Myocardial Infarction (MI)	144 (13.8%)	166 (15.2%)	2.01 (-1.02 - 5.05)	0.20
Stroke	14 (1.3%)	12 (1.1%)	-0.20 (-0.75 - 1.14)	0.70
Renal Failure	49 (4.7%)	41 (3.9%)	-0.79 (-0.95 - 2.52)	0.39
Pulmonary Embolism (PE)	8 (0.8%)	10 (1.0%)	0.19 (-0.60 - 0.57)	0.81
Bowel Infarction	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0.19 (-0.07 - 0.45)	0.50
Reoperation for Hemorrhage	19 (1.8%)	22 (2.1%)	0.27 (-0.91 - 1.48)	0.76
Cardiac Tamponade	11 (1.1%)	4 (0.4%)	0.67 (-0.05 - 1.39)	0.08

Myles et al. NEJM 2016; 374: 728-737 doi: 10.1056/NEJMoa1507688

**ATACAS**  
RCT 2x2 (aspirin et TXA)  
Pas d'aspirine préop ou STOP >4j  
**Dose unique préopératoire**

Observationnelle (Angers)  
Ajustement par PSM  
Gestion optimale de la CEC  
Aspirine vs biAAP

## Bi-AAP et chirurgie cardiaque

Variable	Overall (n=2275)	ASA (n=1164)	DAPT (n=1111)	p-value
E-CABG score ≥ 2, n (%)	94 (4.11)	34 (2.92)	59 (5.31)	0.0085
UDPB score ≥ 3, n (%)	61 (2.68)	21 (1.8)	40 (3.57)	0.0162
BARC 4, n (%)	96 (4.2)	40 (3.44)	57 (5.39)	0.0626
Reoperation for bleeding, n (%)	75 (3.33)	29 (2.49)	46 (4.18)	0.03
Pleural effusion, n (%)	84 (3.70)	32 (2.75)	51 (4.62)	0.033
Units of RBC transfused, mean (SD)	0.402 (1.3)	0.248 (1.1)	0.56 (0.5)	<0.0001
Units of FFP transfused, mean (SD)	0.071 (0.5)	0.045 (0.5)	0.098 (0.5)	0.021
Units of PLT transfused, mean (SD)	0.016 (0.18)	0.009 (0.18)	0.023 (0.17)	0.08
Overall transfusion, n (%)	349 (15.3)	109 (9.5)	239 (15.5)	<0.0001
Chest tube blood loss at 12h (mL), mean (SD)	224 (161.9)	192 (136.4)	258 (78.8)	<0.0001
Chest tube blood loss at 24h (mL), mean (SD)	322 (211.3)	284 (187.8)	361 (226.9)	<0.0001
Overall chest tube blood loss (mL), mean (SD)	386 (296)	338 (274.8)	435 (309)	<0.0001

Eid et al. ECTS 2024

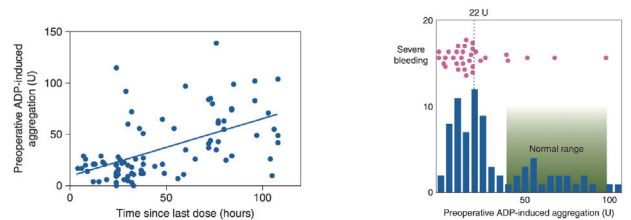
## Bi-AAP et chirurgie cardiaque

Variable	Overall (n=2275)	ASA (n=1164)	DAPT (n=1111)	p-value
30-days mortality, n (%)	25 (1.09)	11 (0.94)	14 (1.24)	0.497
Death of cardiac cause, n (%)	10 (0.44)	3 (0.26)	7 (0.64)	0.278
Postoperative myocardial infarction, n (%)	6 (0.26)	2 (0.17)	4 (0.34)	0.415
Stroke, n (%)	15 (0.67)	5 (0.43)	10 (0.91)	0.217
TIA, n (%)	9 (0.38)	2 (0.17)	7 (0.6)	0.185
AKI, n (%)	189 (8.3)	75 (6.44)	113 (10.17)	0.0025
Wound infection, n (%)	44 (1.94)	13 (1.1)	31 (2.8)	0.010
Ventilation time >24h, n (%)	71 (3.12)	24 (2.06)	47 (4.2)	0.0061
ICU time (hours), mean (SD)	88.8 (101.1)	86.4 (90.3)	91.3 (111.4)	0.301
Total hospitalization time (days), mean (SD)	10.3 (6.6)	9.8 (5.1)	10.8 (7.8)	0.0069

Eid et al. ECTS 2024

Observationnelle (Angers)  
Ajustement par PSM  
Gestion optimale de la CEC  
Aspirine vs biAAP

## Ticagrelor: arrêt J-3 ou J-5 ?

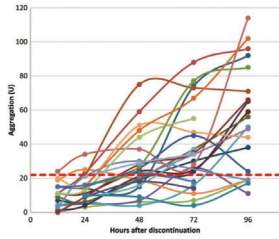


CABG // N=90  
Multiplate  
UDPB Score

Malm et al. BJA 2016

Diapio A. Godier

### Ticagrelor: arrêt J-3 ou J-5 ?



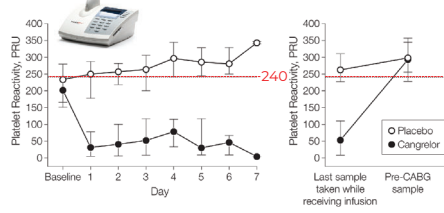
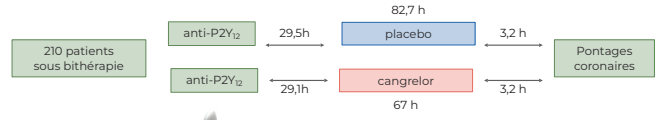
CABG // N=25  
Multiplate  
À 72H : 25% < 22U

Hansson et al. EJCTS 2017

Diapo A. Godier

### Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery

A Randomized Controlled Trial



Angiolillo et al. JAMA. 2012 January 18; 307(3): 265-274

Diapo A. Godier

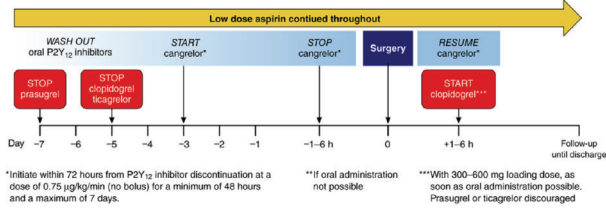
### Relais péri-opératoire par AAP IV

## Circulation

#### International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies

Domick J, Angiolillo D, Fabiani Rollini, Robert F, Storey, Deepak L, Bhatt, Stefan James, David J, Schneider, Dirk Sibbing, David YF, Su, Diemer Trenk, Dimitris Alexopoulos, Paul A. Gurbel, Wilhelm Hochholzer, Leonardo De Lencastre, Laurent Bouillon, Daniel Aradi, Thomas Culicci, Lidya S. Tantry, Tracy Y. Wang, Marco Valgimigli, Ron Wakman, Roxana Mehran, Gilles Montalescot, Francesco Franchi and Matthew J. Price

#### A Bridging from oral to IV P2Y<sub>12</sub> inhibitors



\*Initiate within 72 hours from P2Y<sub>12</sub> inhibitor discontinuation at a dose of 0.75 µg/kg/min (no bolus) for a minimum of 48 hours and a maximum of 7 days.

\*\*If oral administration not possible

\*\*\*With 300-600 mg loading dose, as soon as oral administration possible, Prasugrel or ticagrelor discouraged

Angiolillo et al. Circulation. 2017;136:1855-1975  
Angiolillo et al. JAMA. 2012 January 18; 307(3): 265-274

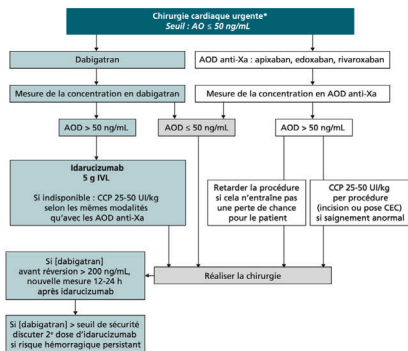


Recommendations	Class	Level
In patients undergoing CABG who are taking ASA preoperatively, continuing ASA throughout the perioperative period is recommended to reduce myocardial ischemic events.	I	B
In patients at high risk of bleeding and transfusion or refusing blood transfusions, stopping ASA should be considered at least 4 days preoperatively.	IIa	C
In patients undergoing CABG, (re)starting ASA within 24 hours postoperatively to reduce myocardial ischemic events is recommended.	I	B
In elective cardiac surgery patients taking DAPT, discontinuation of ticagrelor for at least 3 days, clopidogrel for at least 5 days, and prasugrel for at least 7 days is recommended prior to surgery to reduce bleeding complications.	I	B
Testing residual platelet function may be considered in patients who have received P2Y <sub>12</sub> inhibitors <7 days for guidance on the timing of cardiac surgery to reduce bleeding complications.	IIb	B
Bridging P2Y <sub>12</sub> inhibitors with low-dose cangrelor until surgery may be considered in patients with high myocardial ischemic risk to reduce thrombotic complications.	IIb	C

Casselman et al. EJCTS 2024



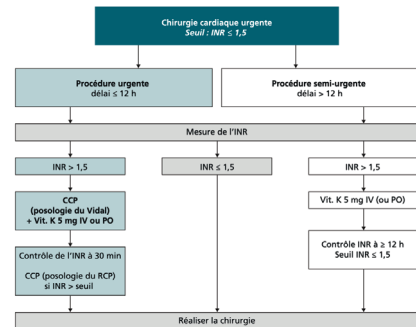
### Gestion préopératoire des AOD en chirurgie cardiaque urgente



A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025



### Gestion préopératoire des AVK en chirurgie cardiaque urgente



A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025

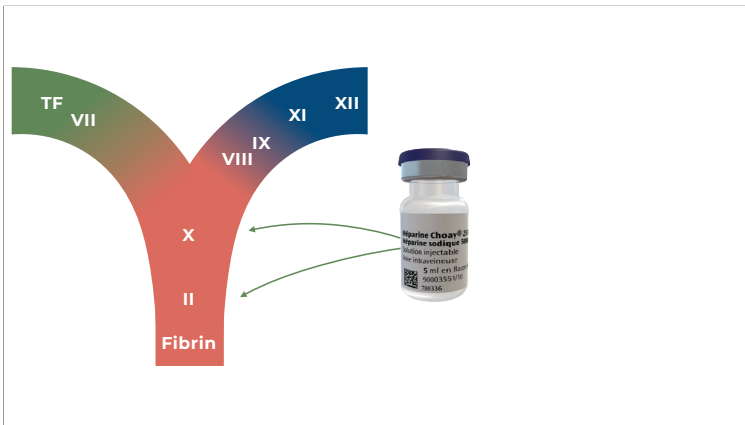


## Gestion préopératoire des AAP en chirurgie cardiaque urgente

- Tests fonctionnels plaquettaire : identifier la présence d'un AAP P2Y12 // équipe entraînée
- Report si possible
- Sinon débiter l'intervention // neutralisation si saignement anormal
- Neutralisation des AAP P2Y12 : double dose standard de plaquettes (soit  $2 \times 0,5$  à  $0,7 \times 10^{11}$  par 10 kg de poids corporel)
- Clopidogrel / prasugrel : efficacité limitée si dernière prise <6h
- Ticagrelor: transfusion inefficace si dernière prise <24h



## Gestion per-opératoire de l'hémostase



## Adequate Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass Determined by Activated Clotting Time and the Appearance of Fibrin Monomer

John A. Young, M.D., C. Thomas Kisker, M.D., and Donald B. Doty, M.D.

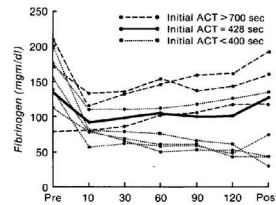


Table 3. Coagulation Measurements in 5 Pediatric Patients<sup>a</sup>

Clotting Factors	Before CPB	After CPB
Fibrinogen (mg/100 ml)	223 ± 39	152 ± 29
Antithrombin-III (%)	75 ± 10	49 ± 11
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	379 ± 179	148 ± 58

<sup>a</sup>Whole-blood activated clotting time was 450 to more than 600 seconds after 40 to 73 minutes of CPB.

Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *ATS*. 1978;26(3):231-240. doi:10.1016/s0003-4975(10)63676-4.

## HNF per-CEC depuis 50 ans



## HNF per-CEC depuis 50 ans



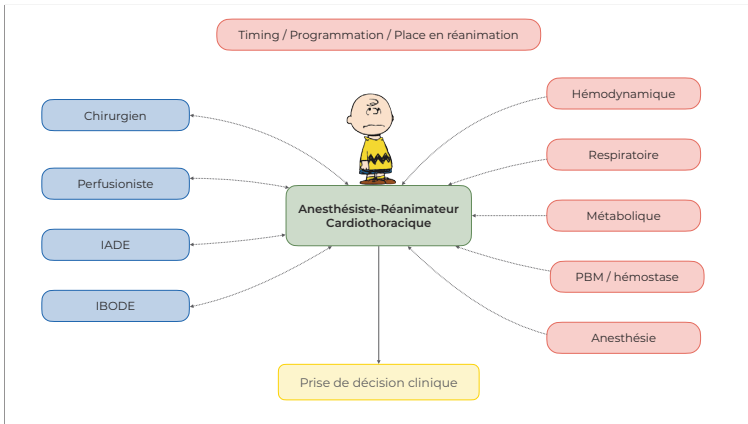
MAIS...

Niveau de preuve très faible

Pas de validation sur des critères robustes

Stratégies modernes CEC // Anesthésie-Réa // PBM

Variabilité importante entre les dispositifs de mesure ACT



ACT pour la surveillance de l'HNF

Conditions pré-analytiques négligées  
CV parfois élevés  
Mauvaise sensibilité pour des héparinémies HNF <0,5 UI/mL  
Variabilité inter-dispositifs majeure (parfois >20% !)  
Effet variable des AC oraux : AVK/dabigatran vs AOD antiXa  
Formation // CQ // regimentation EBMD

Niveau preuve (très) limité pour justifier les cibles adoptées

Qualité-Accréditation

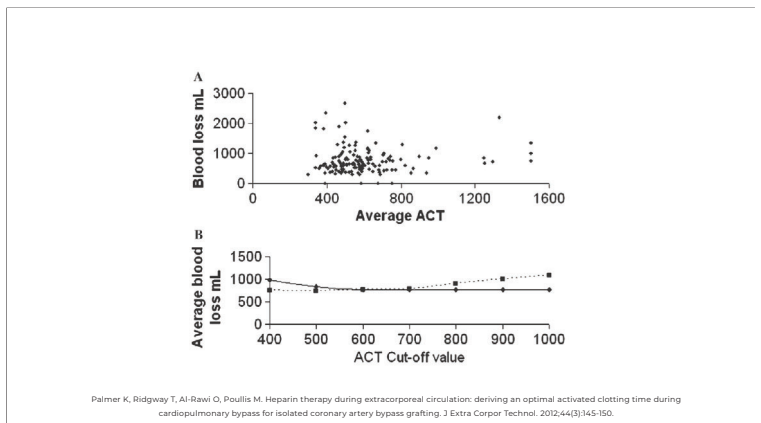
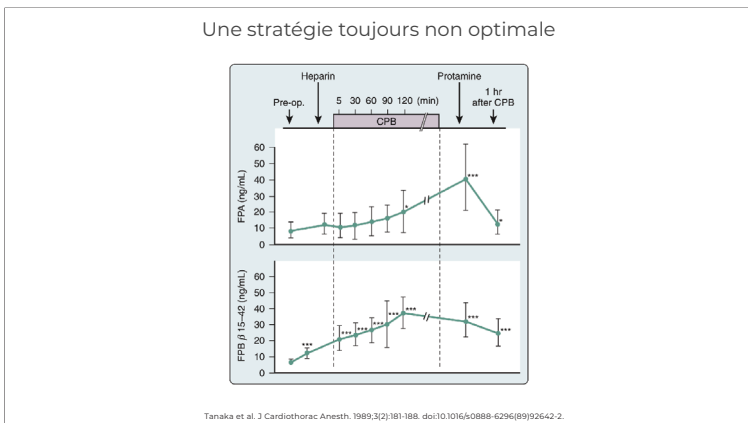
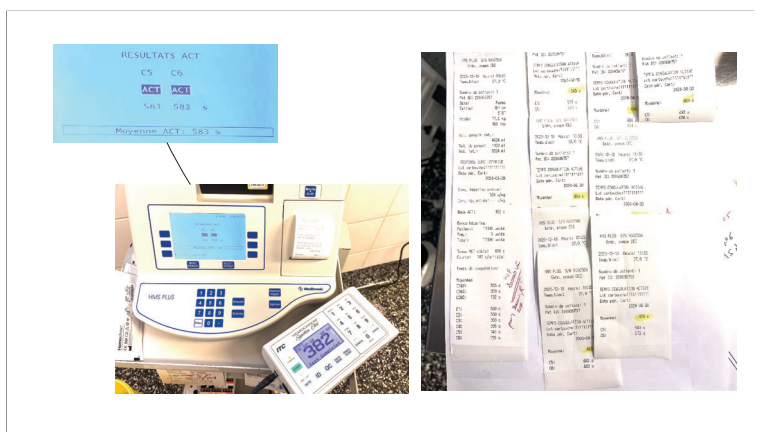
ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE

Ann Biol Clin 2015 ; 73 (2) : 225-54

**Recommandations pour l'accréditation de l'Activated clotting time (ACT) pour la surveillance de l'anticoagulation par l'héparine non fractionnée selon la norme EN ISO 22870**

Guidelines for certification of Activated clotting time (ACT) according to the EN ISO 22870 standards

Dominique Lasne<sup>1</sup>  
Anne Bateurs<sup>2</sup>  
Agnès Le Querrec<sup>3</sup>  
Carole Bourdin<sup>1</sup>  
Sophie Voisin<sup>4</sup>





**2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP**

Plus de recommandation sur la cible d'ACT

« The efficacy of heparin anticoagulation is assessed using the ACT test, with target values between 300 and 600 s. These values vary depending on the measurement method and the heparin dosing strategy. »



Casselman et al. EJCTS 2024

**"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

Alexandre Mansour, François Mullier, Thomas Lecompte  
Emmanuel de Maistre, Isabelle Gouin-Thibault, Michael Hardy

Response

« They do not suggest any reasonable alternative. This highlights a common theme: **while everyone laments the existence of the ACT**, there has yet to be any widespread adoption of any other test. **Every major society** involved with the care of cardiac surgical patients **has incorporated the ACT along with suggested targets**, into guideline documents »

**Prescription de l'HNF en per-CEC**

En pratique

- Protocole défini **dans chaque centre** // cible variable
- 300-400UI/kg puis bolus et/ou IVSE
- Titration / courbe de réponse Hepcon HMS Plus
- Modèles PK
- Examen de biologie médicale délocalisée : maintenance, validation,...
- Monitoring basé sur anti-Xa : faisable, 3-4 UI/mL mais non validé...

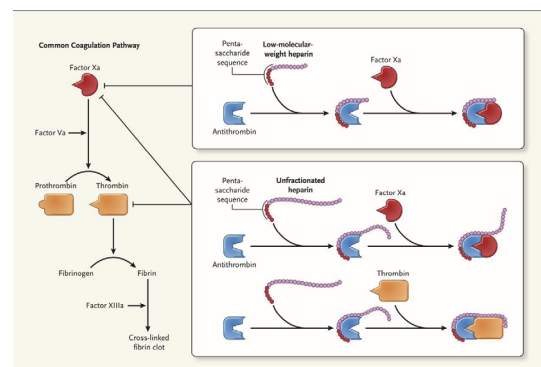
Casselman et al. EJCTS 2024 // Eid et al EJCTS 2024 // Cartwright BJA Educ 2023

Réponse altérée à l'héparine ?

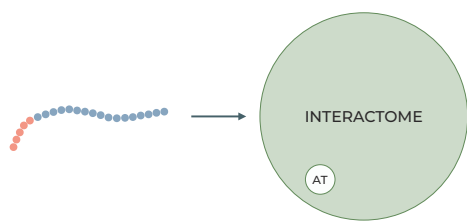
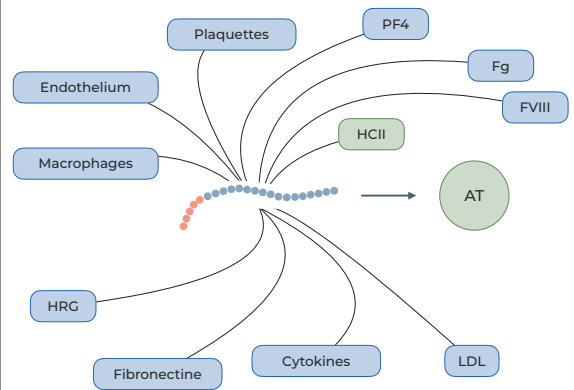
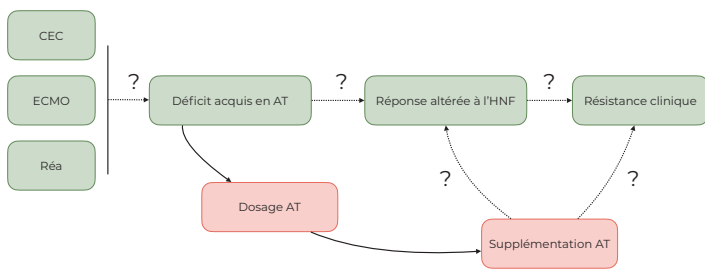
Réponse altérée à l'héparine ?

- « Résistance à l'héparine » >>> Réponse altérée à l'héparine
- **ISTH SSC 2024** : ACT <480s malgré >500UI/kg HNF
  - Définition non validée
  - Variabilité HNF // ACT // conduite CEC

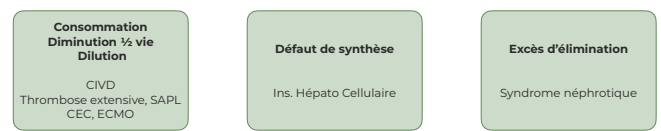
Casselman et al. EJCTS 2024 // Gouin-Thibault et al. TH Open 2024 // Mansour et al. JTH 2024 // Cartwright BJA Educ 2023



Levy et al. NEJM 2021



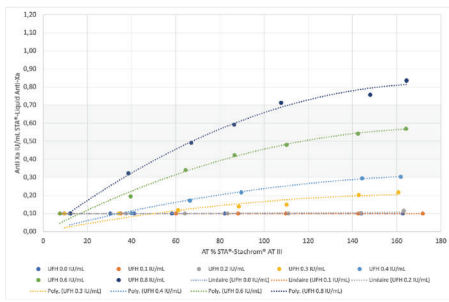
Déficit acquis en antithrombine



Déficit combiné acquis ≠ isolé constitutionnel (< 80%)  
 Retentissement du déficit en AT sur la réponse à l'HNF : dépend des tests, de la cause  
 Balance hémostatique très différente // variabilité ++ de présentation

### Antithrombin level and UFH anticoagulant activity

- In vitro study
- AT deficient plasma spiked with increased concentrations:
  - AT
  - UFH
  - Anti-Xa (STA-liquid anti-Xa®)



Relationship between entre AT and anti-Xa levels, without AT threshold  
 Detectable UFH activity and anti-Xa within the therapeutic range at low AT concentration

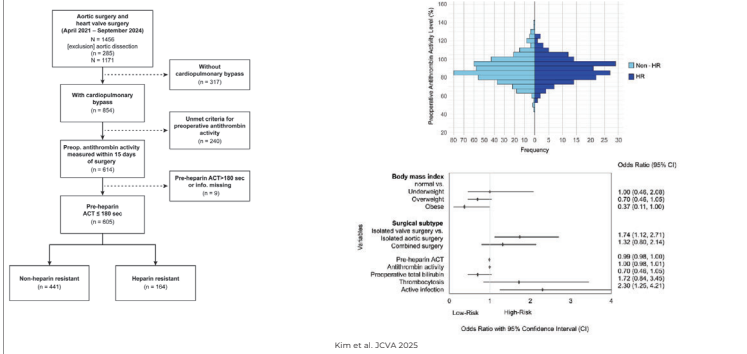
Guéret P  
 Gouin-Thibault I  
 Lecompte T

### Réponse altérée à l'héparine ?

- « Résistance à l'héparine » >>> Réponse altérée à l'héparine
- ISTH SSC 2024 : ACT <480s malgré >500U/kg HNF
  - Définition non validée
  - Variabilité HNF // ACT // conduite CEC
- Que faire en pratique : majorer HNF ? mesurer // supplémenter AT ?

Casselman et al. EXCTS 2024 // Gouin-Thibault et al. TH Open 2024 // Mansour et al. JTH 2024 // Cartwright BJA Educ 2023

### Association réponse altérée - déficit AT ?



Kim et al. JCV 2025

### A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study on the Efficacy of Recombinant Human Antithrombin in Heparin-resistant Patients Scheduled to Undergo Cardiac Surgery Necessitating Cardiopulmonary Bypass

Michael S. Avidan, M.D., B.S., Ph.D., Jeroen H. Lang, M.D., T. Jens Schött, M.D., S. Elin Dreyfus, M.D., S. Peter M. J. Rossaint, M.D., Michael S. Jensen, M.D., P. Frank Greco, D.O., Christian P. South, M.D., T. Hans-Joachim Schmitt, M.D., T. Gabriel C. Abreu, M.D., B. Michael Lurie, M.D., J. Laura J. Borjesson, B.S.N., C.R.N.A., and Daniel K. Aronoff, Ph.D.,  
 Elizabeth Ott, M.D., T. George J. Sessler, M.D., M.H.H.

- Etude multicentrique (US et UE)
- 54 patients « résistants » (sur 296 inclus)
- Résistance : ACT < 480 sec après 400 U/kg d'HNF (dose initiale)
- Critère de jugement : proportion de patients nécessitant l'administration de 2 PFC per-CEC
- Randomisation :
  - Bolus de 75 U/kg AT (n=27)
  - Bolus de sérum physiologique (n=27)

**Résultats**  
 Aministration PFC : plus élevée placebo / AT  
 Dose d'héparine : plus élevée placebo / AT  
 6890 U/h (placebo) vs 3884 u/h (AT)  
 Clinique : pas de différence

Avidan et al. Anesthesiology 2005

### RCT AT (+20%) vs placebo N=425

Parameter	AT (n=198)	Placebo (n=194)
<b>ACT ≥480 sec after one heparin dose (400 IU/kg)</b>		
Yes	178 (89.0%)	152 (78.4%)
No	20 (10.1%)	42 (21.6%)
<b>ACT ≥480 sec after a maximum of three heparin doses</b>		
Yes	14 (7.1%)	25 (12.9%)
No	8 (3%)	17 (8.8%)
<b>Additional measures performed</b>		
Yes	3 (1.5%)	12 (6.2%)
No	3 (1.5%)	5 (2.6%)
<b>Lowest ACT during surgery, sec</b>		
Mean (SD)	548.1 (158.3)	480.9 (112.7)
Median (min, max)	492.5 (136, 1005)	452.0 (93, 1000)
<b>Protamine (15 mg/h during the first 5 h post-operation)</b>		
Yes	178 (89.0%)	173 (89.2%)

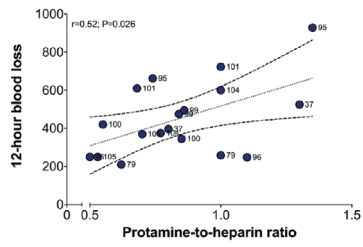
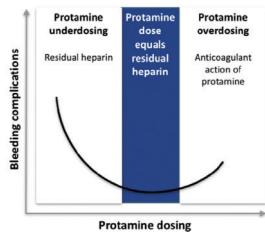
Moront et al. Anesth Analgesia 2022

### RCT AT (+20%) vs placebo N=425

Parameter	AT (n=198)	Placebo (n=194)	P-Value
<b>Component of the major morbidity composite, n (%)</b>			
Postoperative mortality	7 (3.5)	3 (1.5)	.338
Stroke	5 (2.5)	8 (4.1)	.372
AKI	23 (11.6)	5 (2.6)	<.001
Surgical reexploration	7 (3.5)	12 (6.2)	.217
Arterial or venous thromboembolic events	10 (5.1)	4 (2.1)	.172
Prolonged mechanical ventilation	45 (22.7)	43 (22.2)	.894
Infection	8 (4)	6 (3.1)	.620
<b>Postoperative chest tube output, mL, mean (SD)</b>			
12 h	548.2 (360.1)	586.8 (503.2)	.383
24 h	847.8 (506.7)	850.7 (605.9)	.955
<b>Transfusion requirements, n (%)</b>			
Apheresis platelets	61 (30.8)	55 (28.4)	.310
Cell saver	164 (82.8)	164 (84.5)	.447
Cryoprecipitate	22 (11.1)	21 (10.8)	.989
Fresh frozen plasma	35 (17.7)	33 (17.0)	.856
Red blood cells	90 (45.5)	81 (41.8)	.565
<b>Hospitalization, days, mean (SD)</b>			
Duration of ICU stay	5.0 (5.7)	5.1 (4.98)	.424
Duration of hospital stay	10.1 (6.41)	10.2 (6.07)	.747

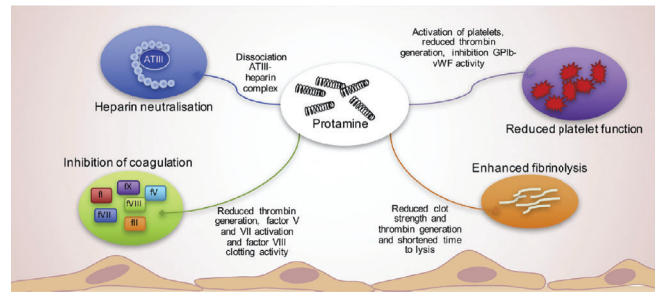
Moront et al. Anesth Analgesia 2022

## Antagonisation de l'HNF par la protamine



Boer et al. BJA 2018 // Cartwright BJA Educ 2023

## Protamine



Boer et al. BJA 2018

## Anticoagulation non-héparinique

- Situation rare // séries de cas
- TIH, allergie héparine ou protamine, ACC
- Bivalirudine ou argatroban
- Pas de reversion // risque hémorragique ++ // surveillance ?

Agent	Pump prime (mg)	Bolus (mg kg <sup>-1</sup> )	Infusion	Clearance	Adjustments
Bivalirudine	50	1	2.5 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Proteolysis (80%); renal (20%)	(i) Reduced infusion with renal dysfunction (ii) Further bolus 0.1-0.2 mg kg <sup>-1</sup> to achieve an ACT >300
Argatroban	4	0.1-0.3	5-25 mcg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	Hepatobiliary	(i) Consider 0.1 mg kg <sup>-1</sup> bolus titration to effect (ii) Reduce infusion with liver disease (iii) Can increase infusion to 40 mcg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>

Cartwright BJA Educ 2023



## Anticoagulation per-CEC

- Héparine non fractionnée // surveillance ACT
- Niveau preuve faible // cibles non validées // limites des test
- Réponse altérée à l'héparine : définition ? majorer HNF ? AT ?

Peut-on prévenir le saignement post-CEC ?





## Traitement antifibrinolytique - TXA

Chirurgie cardiaque // CEC  
Activation fibrinolyse ++  
Secrétion tPA par endothelium  
Activation phase contact

ATACAS  
Plan factoriel 2x2 (aspirine et TXA)  
TXA : 100 puis 50mg/kg

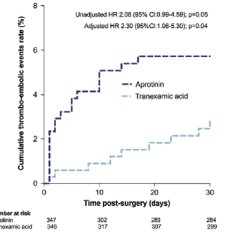
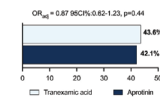
Outcome or Event	Tranexamic Acid Group (N=2275)	Placebo Group (N=2299)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome: death, myocardial infarction, stroke, reoperation, pulmonary embolism, or bowel infarction	3862/310 (93.7%)	4202/330 (95.7%)	0.82 (0.51-1.03)	0.22
Myocardial infarction	2862/310 (91.6%)	3002/330 (91.3%)	0.80 (0.37-1.03)	0.19
Stroke	302/309 (97.7%)	302/309 (97.7%)	0.82 (0.33-1.48)	0.81
Renal failure	86/309 (93.2%)	96/330 (93.3%)	1.00 (0.58-1.73)	0.88
Pulmonary embolism	16/309 (85.8%)	16/330 (85.8%)	1.00 (0.49-2.08)	>0.99
Bowel infarction	87/309 (85.8%)	30/330 (9.1%)	2.68 (0.31-10.09)	0.15
Reoperation				
Due to any cause	324/310 (10.5%)	65/330 (9.7%)	0.49 (0.33-0.75)	0.001
Due to major hemorrhage	16/330 (4.8%)	16/330 (4.8%)	0.38 (0.21-0.62)	<0.001
Due to cardiac tamponade	16/330 (4.8%)	23/330 (7.0%)	0.61 (0.33-1.13)	0.10
Transfusion of red cells during hospitalization	756/311 (243.1%)	1086/330 (329.1%)		<0.001

Myles et al. NEJM 2017

## Aprotinine ?

Etude Observationnelle  
N= 693  
Chirurgie cardiaque à haut risque  
Aprotinine vs Ac Tranexamique  
UDPB score

Patients with severe or massive perioperative bleeding (UDPB class 3-4)



Gallo et al. EJCTS 2024



## Conduite de la CEC et prévention de l'hémodilution

Recommendations	Class	Level
Implementation of multiple institutional measures to reduce hemodilution during CPB is recommended to reduce anemia, transfusion, and postoperative bleeding.	I	B
Combining the priming volume with colloids to reduce transfusions is not recommended.	III	A
Optimizing CPB systems using coated and reduced surface areas and avoiding direct blood reinfusion are recommended to increase hemocompatibility and reduce bleeding complications.	I	B
MIACC should be considered over conventional CPB systems to reduce the risk of transfusions and bleeding.	IIa	B
The use of cell salvage should be considered in order to prevent transfusions.	IIa	B
Modified ultrafiltration should be considered as part of a blood conservation strategy.	IIa	A
Autologous priming, either retrograde or antegrade, is recommended as part of a blood conservation strategy.	I	A
Maintenance of normothermia during the entire surgical process should be considered to reduce coagulopathy and blood loss.	IIa	B
Maintenance of normal pH during the entire surgical process should be considered to reduce coagulopathy and blood loss.	IIa	B
In cases requiring hypothermia, mild hypothermia (above 28°C) is recommended over lower targeted temperatures to minimize postoperative blood loss.	I	B

Casselman et al. EJCTS 2024



## Conduite de la CEC et prévention de l'hémodilution

Observationnelle (Angers)  
Gestion optimale de la CEC  
Pas d'aspiration  
Circuit clos hépariné  
ACT 250s

Variable	Overall (n=2275)	ASA (n=1164)	DAPT (n=1111)	p-value
E-CABG score $\geq 2$ , n (%)	94 (4.1)	34 (2.9)	59 (5.3)	0.0065
UDPB score $\geq 3$ , n (%)	61 (2.68)	21 (1.8)	40 (3.57)	0.0162
BARC 4, n (%)	96 (4.2)	40 (3.4)	57 (5.3)	0.0626
Reoperation for bleeding, n (%)	75 (3.33)	29 (2.49)	46 (4.18)	0.03
Pleural effusion, n (%)	84 (3.70)	32 (2.75)	51 (4.62)	0.033
Units of RBC transfused, mean (SD)	0.402 (1.3)	0.248 (1.1)	0.56 (0.5)	<0.0001
Units of FFP transfused, mean (SD)	0.071 (0.5)	0.045 (0.5)	0.098 (0.5)	0.021
Units of PLT transfused, mean (SD)	0.016 (0.18)	0.009 (0.18)	0.023 (0.17)	0.08
Overall transfusion, n (%)	349 (15.3)	109 (9.5)	239 (21.5)	<0.0001
Chest tube blood loss at 12h (mL), mean (SD)	224 (161.9)	192 (136.4)	258 (178.8)	<0.0001
Chest tube blood loss at 24h (mL), mean (SD)	322 (211.3)	284 (187.8)	361 (226.9)	<0.0001
Overall chest tube blood loss (mL), mean (SD)	386 (296)	338 (274.8)	435 (309)	<0.0001

Eid et al. EJCTS 2024



## Pas de place pour PSL/MDS/pro-hémostatiques en prophylaxie du saignement

Recommendations	Class	Level
Antifibrinolytic therapy is recommended to reduce bleeding and transfusions of blood products and reoperations for bleeding.	I	A
The prophylactic use of FFP to reduce bleeding is not recommended.	III	B
Prophylactic fibrinogen administration is not recommended.	III	A
The prophylactic use of DDAVP is not recommended to reduce bleeding complications.	III	A
The prophylactic use of rFVIIa is not recommended to prevent bleeding complications.	III	B

Casselman et al. EJCTS 2024



## Gestion post-opératoire de l'hémostase

## Prévention de la MVTE postopératoire

- Risque de MVTE élevé > thromboprophylaxie
- Contentions élastiques graduées non recommandées
- Compressions pneumatiques intermittentes si risque élevé et CI anticoagulation
- Anticoagulation à dose préventive H+12 à H+24
  - Enoxaparine : 4 000 UI/j SC (2 000 UI/j si DFG 15 à 30 mL/min)
  - Tinzaparine : 4 500 UI/j SC, si DFG > 20 mL/min
  - Si DFG < 15 mL/min : HNF IVSE à dose préventive

A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025



## Anticoagulation après chirurgie valvulaire mécanique

- Risque thrombotique élevé > anticoagulation curative précoce et continue
- AOD contre-indiqués
- HBPM préférées aux HNF : simplicité // moindre variabilité // efficacité // moins de TIH
- A titre indicatif:
  - HBPM dose préventive H+12 heures
  - pas d'AAP, sauf PAC associées, stent coronaire < 6 mois, SCA < 12 mois, stent vasculaire périphérique < 1 mois ou procédure neuro-interventionnelle < 3 mois
  - HBPM à dose thérapeutique au 2e jour postopératoire : enoxaparine 100 UI/kg SC, deux fois par jour si DFG  $\geq$  30 mL/min

A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025

## Gestion des AAP en postopératoire

- Aspirine faible dose (75-100 mg/j) <48h post-PAC : réduction morbidité CV
- Par extension indiquée en chirurgie non-coronarienne si pas d'anticoagulation curative
- Bithérapie antiplaquettaire (ticagrelor)
  - Diminue le risque de thrombose de pontage à 1 an
  - Augmente le risque hémorragique

A. Mansour, A. Godier, Chapitre 5, Anesthésie-Réanimation en Chirurgie cardiaque Arnette 2025

TIH ?

## Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine

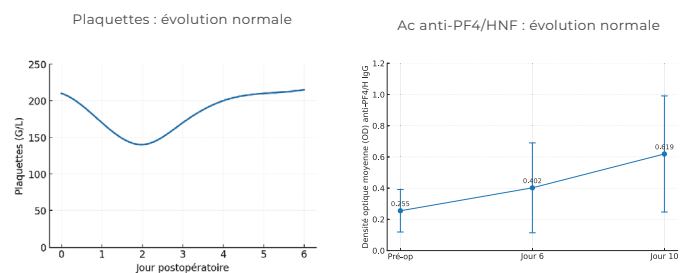
2019

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périoopératoire (GIHP) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)



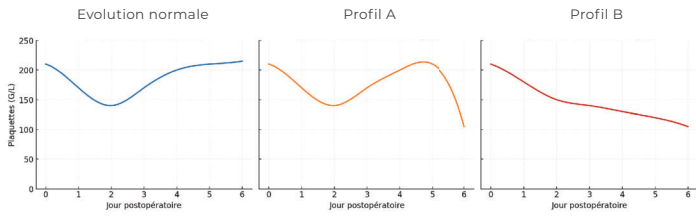
www.gihp.org

## En chirurgie cardiaque ?



Selleng et al. American Heart Journal 2010

## En chirurgie cardiaque: profils de TIH



## En chirurgie cardiaque: pas de score 4T

Items	Points	
Numération plaquettaire	Profil A	2
	Profil B	1
Délai entre la CEC et la date index	≥5 jours	2
	<5 jours	0
Durée de la CEC	≤118 min	1
	>118 min	0

Score total :  
 ≥2 points = forte probabilité de TIH  
 <2 points = faible probabilité de TIH

Lillo-Le Louët et al. J Thromb Haemost 2004



## ATCD TIH et CEC



Avant toute chirurgie cardiaque chez un patient ayant un antécédent documenté de TIH, il est proposé de rechercher systématiquement en ELISA des anticorps anti-FP4. (Accord fort)

Avant toute chirurgie cardiaque avec CEC chez un patient ayant une TIH aiguë ou subaiguë (<3 mois), il est proposé de définir le protocole d'anticoagulation péri-opératoire dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire. (Accord fort)

Chez un patient ayant une TIH aiguë ou subaiguë avec un titre significatif d'anticorps anti-FP4 (ELISA avec DO>1) et nécessitant une chirurgie cardiaque avec CEC, les stratégies possibles pour l'anticoagulation péri-opératoire sont d'associer un agent antiplaquettaire IV (tirofiban ou cangrelor) et l'HNF, ou d'administrer une antithrombine directe IV (bivalirudine ou argatroban) avec une surveillance biologique étroite.

En urgence, il est proposé de privilégier l'association d'un antiplaquettaire IV et d'héparine non fractionnée (Accord fort)

Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine  
 Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe Français d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (CFHT)

## Gestion du saignement post-CEC



## DIU FRANCOPHONE HÉMOSTASE ET THROMBOSE



[www.gihp.org](http://www.gihp.org)