HEMOSTASE
ET
CIRCULATION EXTRACORPORELLE

Particularités liées à la pédiatrie

D. LASNE, Laboratoire d'hématologie, hôpital Necker

Nov 2015

1

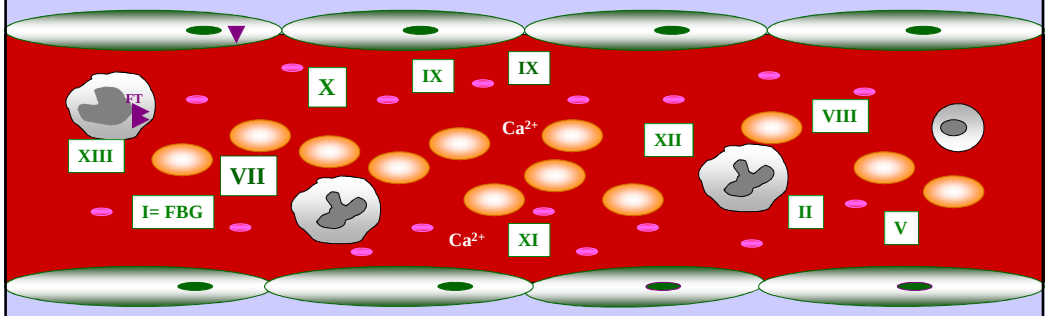
Intervention chirurgicale sous CEC

- Sang en contact avec des composants non physiologiques thrombogènes (circuits et membres de CEC, gaz extérieurs…)
- Hypothermie plus ou moins marquée
- Récupération sanguine par aspiration
- Exposition de surfaces biologiques thrombogènes (tissus extravasculaires intacts ou lésés)

Activation de la coagulation

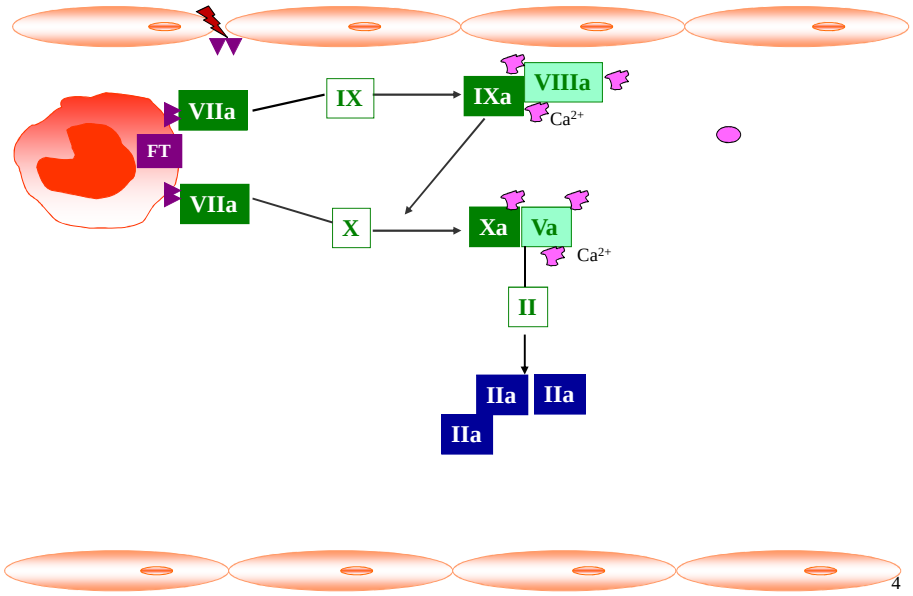
2

Le système de la coagulation



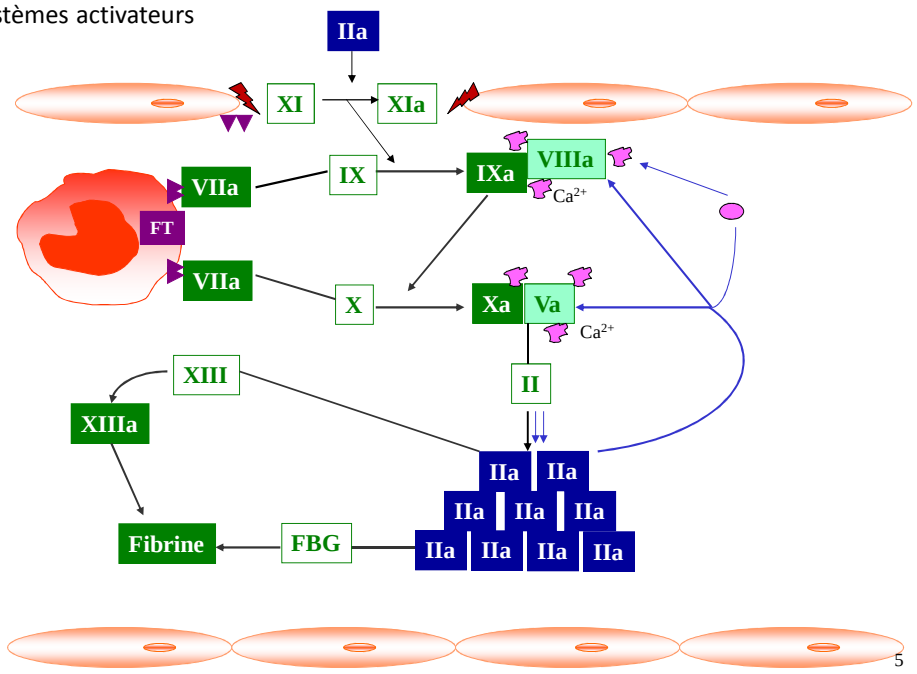
3

Systèmes activateurs



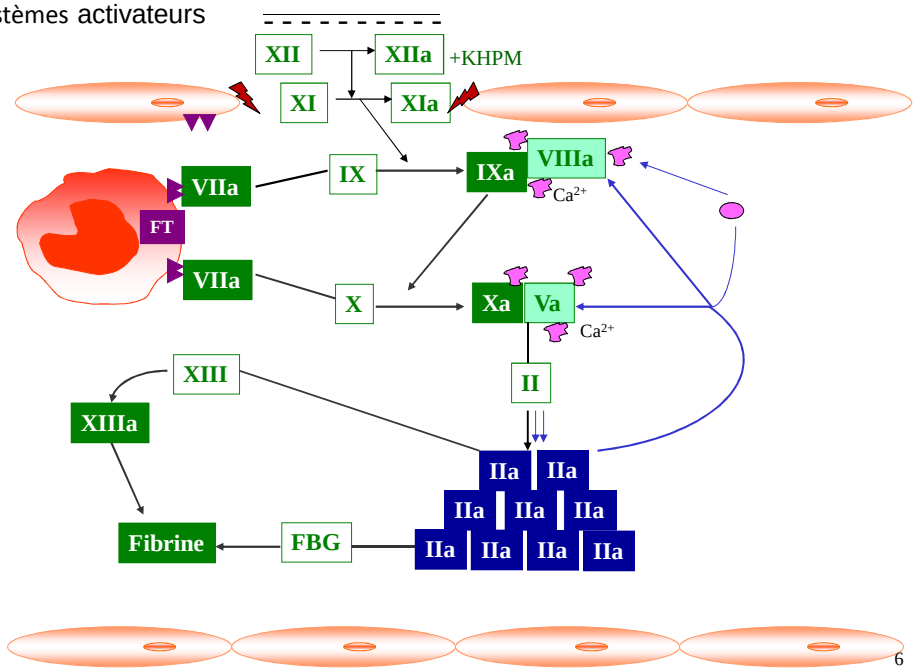
4

Systèmes activateurs

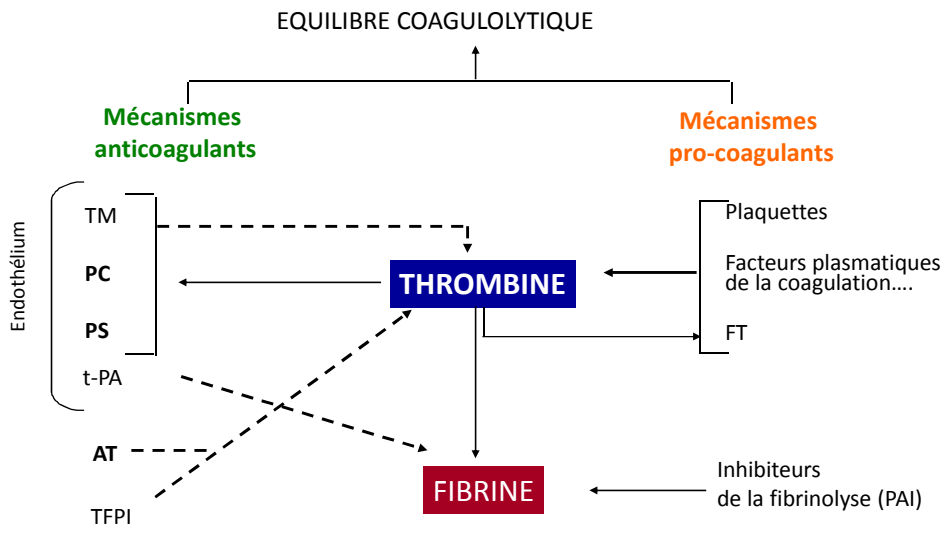


5

Systèmes activateurs



6



7

L'hémostase pédiatrique

- Système dynamique profondément influencé par l'âge

The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and managment of haemostatic disorders during infancy and childhood.
Maureen Andrew, MD et al. Clinics in Laboratory Medecine. 1999 ; 19 : 39-69

- Equilibre propre au Nné, au nourrisson et à l'enfant

Coagulation Testing in Pediatric Patients: The Young Are Not Just Miniature Adults. *Giuseppe Lippi, et al. Semin Thromb Hemost. 2007 ; 33 : 816-20*

Hémostase du Nné et de l'enfant

Forte influence de l'âge (gestationnel et post natal) sur la maturation des différentes composantes de l'hémostase

- Maturation progressive jusqu'à l'âge de 6 mois, voire jusqu'à adolescence
- Maturation accélérée chez l'enfant prématuré : les taux des protéines de la coagulation atteignent des valeurs similaires à celles des enfants nés à terme vers l'âge de 6 mois

Variations qualitatives et quantitatives
Valeurs de références spécifiques

Equilibre hémostatique propre au nouveau né et à l'enfant

- **Nouveau né tendance à l'hypercoagulabilité**
  - ✓ Diminution physiologique des inhibiteurs de la coagulation (AT, PC, PS)
  - ✓ Augmentation des concentrations de VWF et FVIII
  - ✓ Augmentation de l'hématocrite
- **Enfance**
  - ✓ Génération de thrombine retardée et diminuée
  - ✓ Protection contre la thrombose
- **Adolescence**
  - ✓ Adolescentes : augmentation du risque thrombotique

Conséquences épidémiologiques et sur la réponse au traitement anticoagulant

Cvirn G et al. J Thromb Haemost. 2003
Monagle P et al, Thromb & Haemost. 2006

Maturation de l'hémostase

Vie fœtale

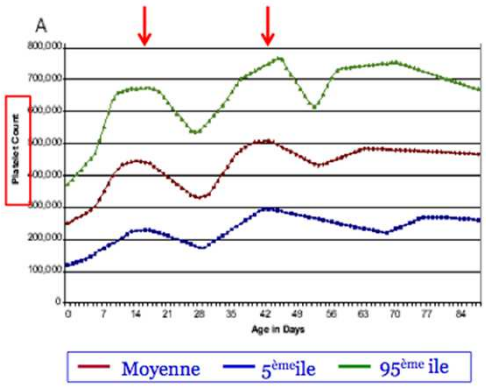
- ✓ Plaquettes : nombre normal dès la 18ème semaine de grossesse
- ✓ Facteurs de la coagulation détectables dès la 5ème semaine de grossesse
- ✓ Coagulation du sang fœtal : 11 semaines de gestation
- ✓ Maturation du foie fœtal
- ✓ Constitution des réserves en vitamine K

Période néonatale

- ✓ Immaturité hépatique physiologique
- ✓ Clairance augmentée des protéines de la coagulation
- ✓ Carence en vitamine K : faible passage transplacentaire de la vitamine K faible concentration en vitamine K du lait maternel et absence de flore intestinale endogène dans les premiers jours de vie (vitamine K2)

Hémostase primaire

- Hyperplaquettose physiologique en période postnatale et chez le nourrisson. VMP normal. *Christensen R. Seminars in Perinatology. 2009*

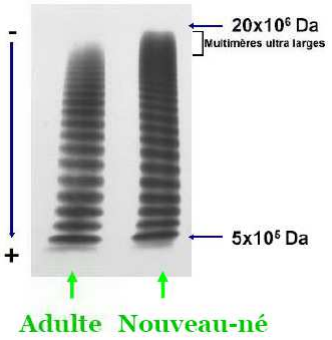


- Hyporéactivité plaquettaire chez le Nné et l'enfant.

Hézard N. Thromb Haemost 2003; 90 : 116-23

- Facteur Willebrand
  - concentrations élevées les premiers mois de vie
  - Nné : augmentation des formes de très haut PM
  - Nadir vers 1 an
  - Pas d'influence du groupe sanguin chez les enfants de moins de 1 an

Appel IM. J Thromb Haemost 2012;10:2254-63



Facteurs de la coagulation

Facteurs	Naissance	Valeurs adultes
Facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X)	↓	Qq jours à 6 mois Plus tard pour le IX
Phase contact (PK, KHPM, FXII, FXI)	↓	4 à 6 mois
FV, FXIII Fibrinogène	Normaux Normal	
FVIII VWF	↑	Qq jours Qq semaines

Andrew M. Blood. 1990; 12:95-104

Consequences sur les tests

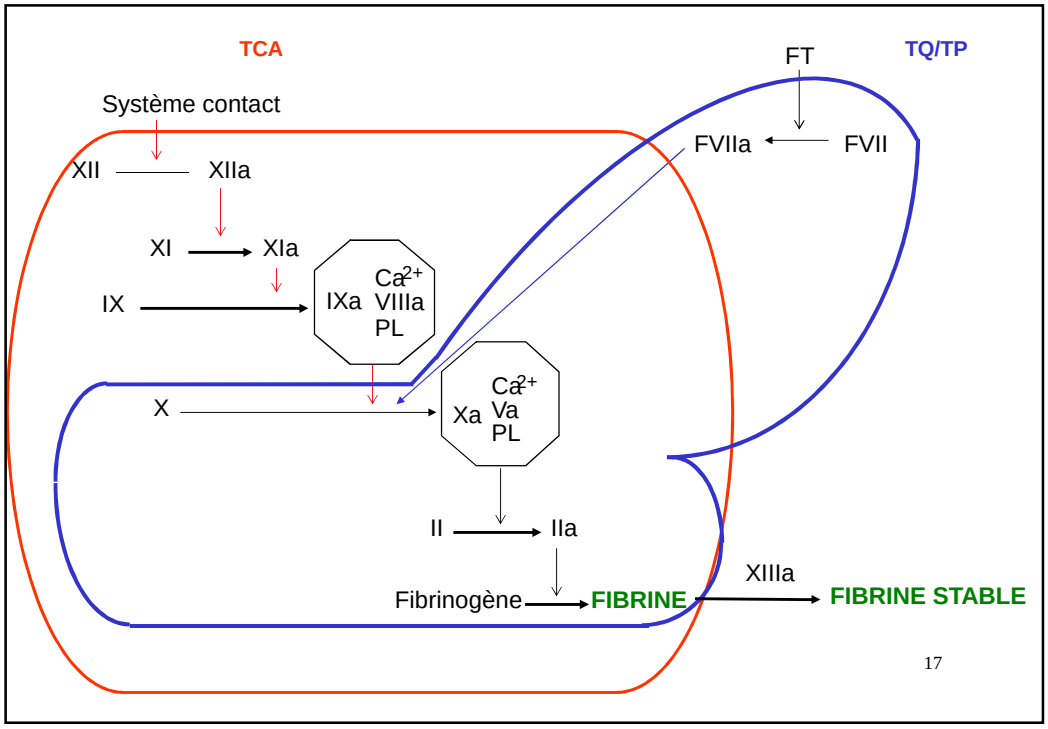
- TCA souvent allongé jusqu'à l'âge de 3 mois
- TQ allongé (TP diminué) et mal corrélé aux concentrations de facteurs à la naissance
- Tests peu informatifs chez le Nné

15

Inhibiteurs de la coagulation

Facteurs	Naissance	Valeurs adultes
Antithrombine	↓	**3 mois**
Protéine C	↓	**2 à 3 ans voir plus tard**
Protéine S	**Légèrement** ↓	**3 mois**
Alpha2 macroglobuline	↑↑	**16 ans**

Andrew M. Blood. 1990; 12:95-104



Normes pédiatriques des principales analyses en Hémostase
Laboratoire Central d'Hématologie - Hôpital Necker Enfants Malades

Libellés		Unités	Normes pédiatriques 0 à 30 jrs	30 à 90 jrs	90 à 180 jrs	180 j à 1 an	1 à 15 ans
Taux de prothrombine		%	Non Fait	>70			
INR			Zone thérapeutique : fonction de l'indication chez les patients sous anticoagulant oraux				
Facteur II		%	>25	>35	>50	60-140	
Facteur V		%	>40	>50	60-140		
Facteur VII		%	>30	>40	>50	60-140	
Facteur X		%	>20	>35	60-140		
Facteur VII+X		%	>20	>35	>50	60-140	
Temps de céphaline + activateur (réactif CK Prest)			Ratio temps du malade/temps du témoin < 1,2				
Facteur VIII		%	>80	>70*		60*-150	
Facteur IX		%	>20		>40	>50	
Facteur XI		%	>25		>50	60-140	
Facteur XII		%	>15	>25		60-140	
Dosage du fibrinogène (Clauss)		g/L	1,5 à 3,5				
Temps de thrombine		sec	< Témoin + 6				
Temps de reptilase		sec	< Témoin + 6				
Dosage des D-Dimères		ng/ml	<500				
Recherche de complexes solubles			absence				
Temps de lyse des euglobulines		h	> 3				
Temps de lyse plasmatique		h	> 48				
Antithrombine		%	>40	>50	80-120		
Protéine C (activité)		%	>25	>40	50-120		
Protéine S (activité)		%	>20	>50			60-120
Inhibiteur de type lypique	Rosner		<15				
	dRVVT (ratio)		<1,2				
Facteur XIII			>50				
PFA (temps d'occlusion)	ADP	sec					60-100
	EPI						75-150
Prothrombine résiduelle		%	<5				
Facteur von Willebrand activité		%	>100	>70*			50*-150
Facteur von Willebrand antigène		%	>100	>70*			50*-150
Anticorps anti facteur VIII ou anti IX		UB	<0,6				
Agrégation plaquettaire (INT)	Spontannée Collagène 0,8 µg/ml ADP 5 µM Acide ARA 0,6 mM Ristocétine 1,2 mg/ml	% max d'agre	absence > 50 + aspect des courbes > 50 + aspect des courbes > 50 + aspect des courbes > 50 + aspect des courbes				
Glycoprotéines plaquettaires*	CD 41 (GPIIb) CD 42 (GPIb) CD 62 P (GMP140)	repos après activation repos après activation repos après activation	Cf normes adultes et interpréter en fonction de la référence de Hézard et al, thrombosis and haemostasis, Thromb Haemost. 2003 Jul;90(1):116-23				

* des valeurs plus basses peuvent etre observées chez les sujets de groupe sanguin O

Version Decembre 2

18

Bilan pré-CEC en pédiatrie

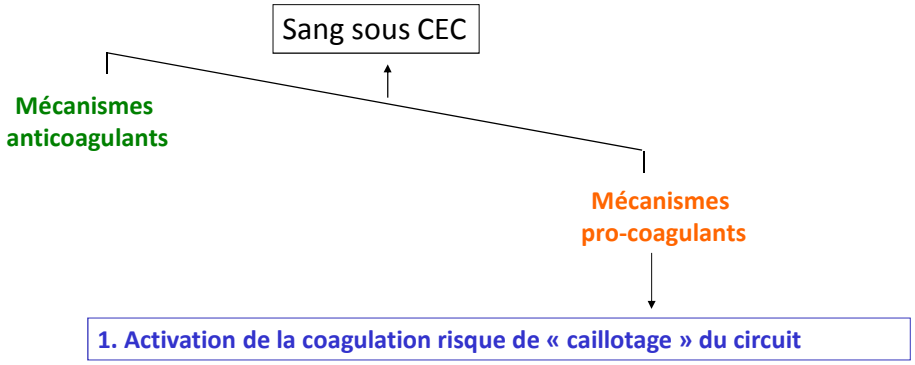
- Évaluation du risque hémorragique en préopératoire difficile chez le nouveau né :

- Importance de l'interrogatoire à la recherche d'ATCD **familiaux**
- Difficultés de prélèvement
- Facteur II, V, VII, X plutôt que le TQ
- TCA associé si nécessaire au dosage des facteurs VIII, IX, XI $\pm$ *XII* (en fonction du résultat du TCA **ou** de l'interrogatoire familiale)
- Fibrinogène
- Importance de la numération plaquettaire. Pas de tests rapides et faibles pour évaluer la fonction plaquettaire

- Importance de l'ACT avant héparinisation

19

Surveillance per-CEC



20

Jaggers et al, Ann Thorac Surg, 1999, 13:330-45

Sang sous CEC

+ anticoagulation

Mécanismes anticoagulants

Mécanismes pro-coagulants

2. Perturbation de l'hémostase

Hémodilution
Consommation
Activation de la fibrinolyse → Risque hémorragique

21

Challenge au cours des CEC

Eviter la thrombose et l'hémorragie per et post CEC

1. Anticoagulation adéquate du circuit de CEC

2. Maintenir l'équilibre coagulolytique

→ Médicaments hémostatiques

→ Transfusion de MDS

22

Anticoagulation du circuit de CEC

Héparine Non Fractionnée (HNF) : anticoagulant de référence

Délai d'action et demi-vie courts

Neutralisation par la protamine

Peu d'effets secondaires indésirables

Très grandes variations individuelles en réponse à une dose fixe d'héparine +++ encore plus importantes chez l'enfant (taux d'AT variable chez Nnés, hémodilution...)
En pédiatrie, sensibilité plus faible à l'héparine que l'adulte.

Nécessité d'une surveillance adaptée de l'HNF en cours de CEC.

23

Protocoles d'anticoagulation par l'HNF pendant la CEC

Pas de consensus

Le plus souvent : **Dose initiale de 300 à 400 UI/Kg avant la CEC**

perfusion continue ou bolus additionnels si le test de surveillance indique une insuffisance d'anticoagulation

24

Difficulté de réaliser cette surveillance dans les laboratoires centraux :

- **Nécessité d'obtention rapide des résultats**
- **Concentrations élevées d'héparine**

Le plus souvent, surveillance par des tests de biologie délocalisée, dont le plus répandu est l'ACT ou « Activated Clotting time »

25

L'ACT : temps de coagulation global

- Mesure le temps de coagulation du sang total activé par de la célite (CACT) ou du kaolin (KACT) à 37° C en présence de calcium

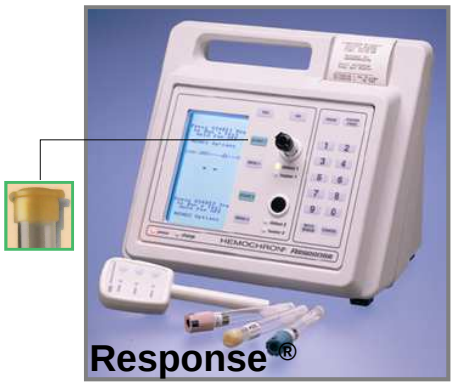
- Mesure surtout l'action anti-IIa de l'HNF : reflet de l'anticoagulation du patient

- Très simple d'utilisation et fiable sous réserve de bien respecter les règles de maintenance et de contrôles indiquées par le fabriquant (décret 2001-1154 du 05 Déc 2001) .
  Maintenance = nettoyage régulier, vérification de T° , CIQ

- Nombreux appareils : ACT Plus (Medtronic), Hemochron (ITC, Gamida)…

26

Les Moniteurs Hemochron



Jr Signature ®

Hemochron Elite

27

FA132759 ISSN 0335-3931

norme européenne **NF EN ISO 22870**
Mai 2006

norme française

Indice de classement : **S 92-063**

ICS : 03.120.10 ; 11.100.01

Analyses de biologie délocalisées (ADBD)

Exigences concernant la qualité et la compétence

E : Point-of-care testing (POCT) — Requirements for quality and competence
D : Patientennahe Untersuchungen (point-of-care testing, POCT) — Anforderungen an Qualität und Kompetenz

Norme française homologuée

par décision du Directeur Général d'AFNOR le 5 avril 2006 pour prendre effet le 5 mai 2006.

Correspondance La Norme européenne EN ISO 22870:2006 a le statut d'une norme française. Elle reproduit intégralement le norme ISO 22870:2006.

Analyse

Le présent document fournit des exigences spécifiques applicables aux analyses de biologie délocalisée, et est destiné à être utilisé conjointement à l'EN ISO 15189 «Laboratoires d'analyses de biologie médicale — Exigences particulières concernant la qualité et la compétence».

Descripteurs

Modifications

Corrections

Éditée et diffusée par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) — 11, rue Francis de Pressensé — 93571 La Plaine Saint-Denis Cedex
Tél. : + 33 (0)1 41 62 80 00 — Fax : + 33 (0)1 49 17 90 00 — www.afnor.fr

© AFNOR 2006 — Tous droits réservés

© AFNOR 2006 AFNOR 2006 1er tirage 2006-05-P

28

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[1]
Anne Bauters[2]
Agnès Le Querrec[3]
Carole Bourdin[1]
Sophie Voisin[4]

[1] Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker, Paris, France <dom.lasne@nck.aphp.fr>

[2] Laboratoire d'hématologie A, Hôpital cardiologique, Lille, France

[3] Laboratoire d'hématologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France

[4] Laboratoire d'hématologie, Hôpital Rangueil, Toulouse, France

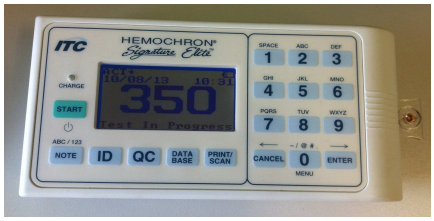
Groupe de relecture

Marie-Françoise Aillaud (biologiste, Marseille), Élodie Boissier (biologiste,

Résumé. Les examens de biologie médicale délocalisés (EBMD) sont encadrés par les exigences de la norme EN ISO 22870 et de la réforme de la biologie médicale qui les placent sous la responsabilité des biologistes. L'*Activated clotting time* (ACT) est un test sur sang total réalisé uniquement en délocalisé, indispensable pour surveiller l'anticoagulation par l'héparine, principalement en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) et en cathétérisme cardiaque. Pour aider les comités de biologie délocalisée des établissements de santé, les unités de soins et les biologistes, à se mettre en conformité avec la réglementation, nous présentons les recommandations de la sous-commission « CEC et biologie délocalisée » du Groupe d'étude d'hémostase et thrombose pour l'accréditation de l'ACT. Elles reposent sur les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC), sur l'analyse de la littérature pour justifier le besoin clinique et pour évaluer les performances analytiques des analyseurs utilisés en France, et sur une enquête de pratiques réalisée auprès de biologistes de centres hospitaliers français et belges.

Mots clés : *ACT, examen de biologie délocalisée, norme EN ISO 22 870, hémostase*

Hemochron Signature ELITE (Gamida/ITC)

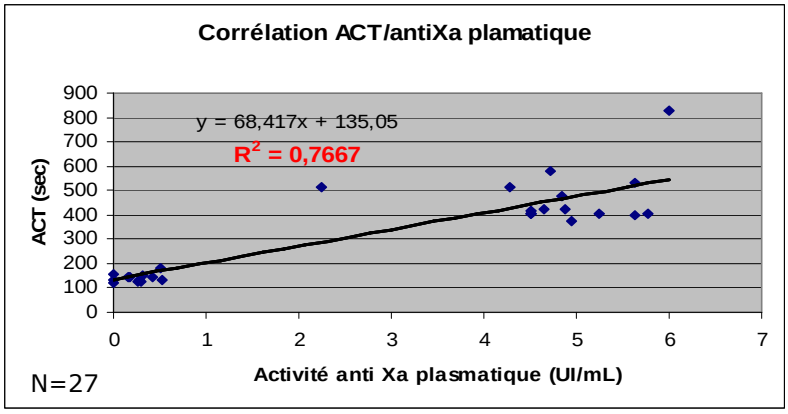


ACT Plus (Medtronic)

30

CORRELATION HR-ACT/AntiXa plasmatique

(Carole Bourdin, Necker, Paris)



R^2 = **0,81** si élimination des ACT > 600 sec

31

COMPARAISON DES ACT DE LA GAMME HEMOCHRON ET MEDTRONIC

(Carole Bourdin, Necker, Paris)

Temps	ACT Plus (Medtronic) Canal 1	Canal 2	Signature + bloc 2	Elite labo	Signature + bloc 1	Moyenne	ET	CV	Informations complémentaires
T0	144	136	119	120	121	120	1,0	0,8	Avant
T1	443	36	396	385	382	388	7,4	1,9	Apres héparine
T2	808		516	537	610	554	49,3	8,9	per CEC 20° C
T3	435	560	475	438	463	459	18,9	4,1	33° C
T4	**182**	**200 (qi)**	**133**	**123**	**132**	**129**	**5,5**	**4,3**	Post protamine
T0									
T1	338	331		386	379	382,5	4,9	1,3	
T2			434	425	445	435	10,0	2,3	
T0			154						33° C
T1	**999**	**999**	**654**	**>1000**					30° C
T2			>1000	829					29° C
T3			>1000	>1000		>1000			30° C
T4			540	423		481,5	82,7	17,2	35° C
T5			137	126		131,5	7,8	5,9	36° C

Cibles spécifiques à chaque appareils, les appareils ne sont pas interchangeables

32

Limites de l'ACT

- Test global, sensible à d'autres facteurs que l'HNF :
  - Particularité de certains patients :
    déficit sévère en facteurs de la coagulation (facteurs XII,…)
    présence d'inhibiteurs (anticoagulants circulants de type lupique)

    → Importance de l'ACT avant héparinisation
  - Facteurs liés à la CEC :
    influence de l'hypothermie, de l'hémodilution, de la dysfonction plaquettaire
- Problème règlementaire : traçabilité uniquement si connexions informatiques

33

Limites de l'ACT

- Problème des valeurs cibles

  → Le plus souvent recommandées : 400 à 700 sec mais discuté

  Tenir compte :
  - du type d'appareil. Appareils non interchangeables
  - des conditions de réalisation de la CEC

34

Rythme des tests (recommandations ANAES, Déc 2004)

- En début d'intervention +++
- 5 min après l'administration d'HNF
- Toutes les 30 minutes pendant la CEC
- Intérêt pour contrôler la neutralisation en fin de CEC discuté

35

Surveillance fin de CEC

- ACT : vérification préalable indispensable de la sensibilité à l'héparine en fin de CEC
- Au laboratoire

	Délai moyens à Necker
•Numération plaquettaire (tube citraté)	3-5'
•Contrôle de la neutralisation par une activité anti-Xa •TP •Fibrinogène	20-30'

36

BIOLOGIE DELOCALISEE

LES TESTS D'HEMOSTASE PROPOSES

37

38

ACCREDITATION COFFRAC – ISO EN 22870
Echéance 2016

1. **Justifier les besoins de recourir à la biologie délocalisée**
   - **Arguments organisationnels**
   - **Arguments scientifiques**
   - **Arguments cliniques**

2. **Choix du matériel**

3. **Assurer la qualité**
   - **Contrôles**
   - **Formation et habilitation du personnel**

39

	Utilité démontrée (médico économique)	Publication GEHT	Fournisseurs
ACT	Oui	Oui Annales de biologie clinique 2015	-ITC (hemochron) -Medtronic (ACT) - Abott (I-stat)…
TQ/INR	Oui	En cours	- Roche (CCXS plus) - *hemosense* - Protime ITC…
TEG/ROTEM	Variable	?	- Haemonetics - pentapharm
DDimères	Dépend des organisations locale	?	-Cobas -Status CS acute Care
HMS	?	?	-- Medtronic
Verify Now	Oui	?	-- Accumetrics
Multiplate	?	?	- Roche
TEGPM	?	?	- Haemonetics
….			

40

CONCLUSION

Équilibre hémostatique fragile chez l'enfant

Importance de l'interrogatoire en préopératoire

Surveillance de l'anticoagulation per CEC et de la neutralisation post CEC rigoureuse : biologie délocalisée et laboratoire

Attente d'outils fiables pour l'évaluation rapide de la fonction plaquettaire

41

42

43

Justification des ADBD en hémostase au BO de chirurgie cardiaque

- **Les ACT (Activated Clotting Time)**

Pas d'équivalent au laboratoire central (y compris LBU)

Bloc de chirurgie cardiaque, cardiologie interventionnelle

Ann Fr Anesth Reanim. 2004 Jun;23(6):589-96.

[Monitoring of heparin therapy during extracorporeal bypass: what are the remaining questions?].

[Article in French]

Jude B, Lasne D, Mouton C, de Moerloose P; Groupe de travail "Hémostase circulation extracorporelle"; Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose; Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire.

Institut d'hématologie biologique et d'hémobiologie-transfusion, CHRU de Lille, boulevard du Professeur-Leclercq, 59037 Lille, France. b-jude@chru-lille.fr

44

Justification des ADBD en hémostase au BO de chirurgie cardiaque

➢ L'INR ?

ProTime ITC®

Coaguchek XS Pro ou XS Plus®

Tokai J Exp Clin Med., Vol. 36, No. 4, pp. 134-138, 2011

Applicability of a Compact PT-INR Measuring Device CoaguChek XS to Perioperative Management

Jun' ichi NISHIYAMA, Mitsumasa MATSUDA, Genya URIMOTO, Reinii SAKAMOTO, Kenji ITO and Toshiyasu SUZUKI

45

Justification des ADBD en hémostase au BO de chirurgie cardiaque

➢ TQ, TCA ?

Coaguchek Pro ou Plus, TAS analyzer, Hemochron Junior R…

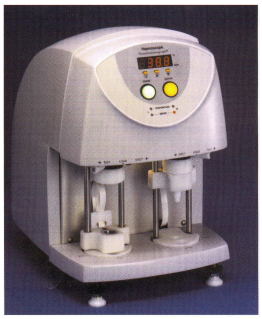
Tests recommandés pour la transfusion de PFC (recommandation transfusion de PFC, AFSSAPS, 2002)

Intérêt potentiel pour le suivi de la dilution ou de la consommation progressive des facteurs de la coagulation lors d'un saignement ou d'une transfusion *(Godier et Samama, congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008, urgences vitales, monitorage de l'hémostase).*

46

Justification des ADBD en hémostase au BO de chirurgie cardiaque

➢ Thromboelastographie



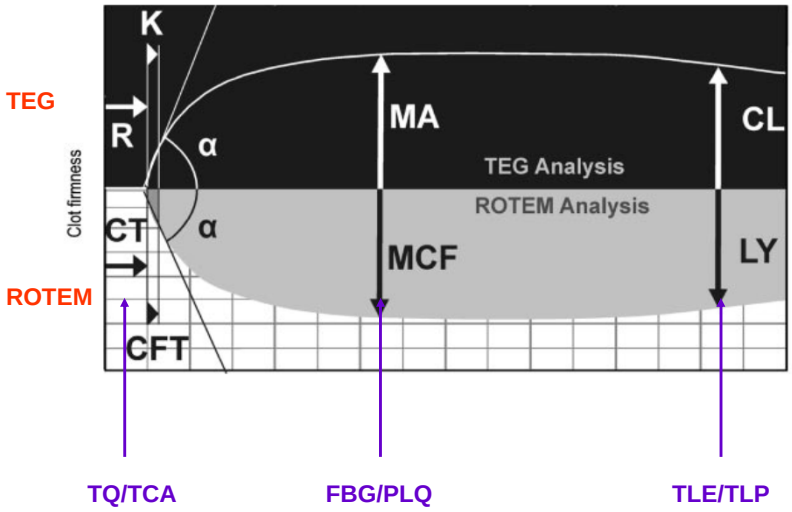
47

Plusieurs tests différents

TEG (sang natif ou citraté) (Haemonetics)	ROTEM (sang citraté) (Pentapharm)
Natif (ST)	Ex TEM
Natif heparinase	In TEM
TEG Kaolin	Fib TEM
TEG Kaolin heparinase	Hep TEM
Rapid TEG	Ap TEM
Fibrinogène Fonctionnel	

48

Plusieurs variables différentes



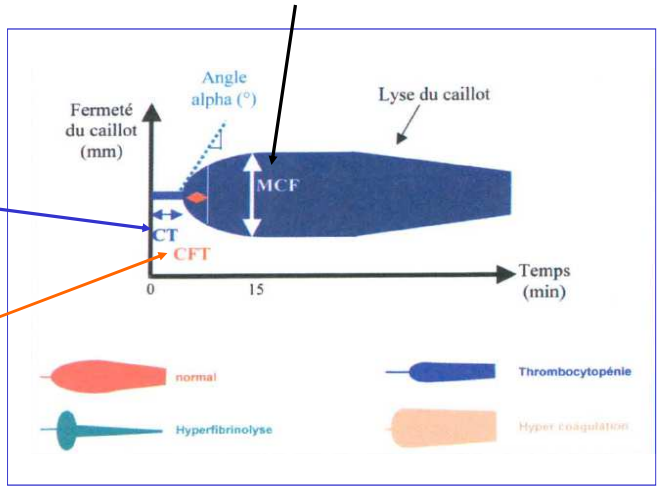
Opérateur entrainé +++

49

MCF = fermeté maximale du caillot

CT = Temps de coagulation

CFT = temps de formation du caillot



50

Avantages

Informations sur
- la coagulation (voie intrinsèque, voie extrinsèque)
- la fontionnalité plaquettaire
- la fibrinolyse
- la présence d'héparine

Intérêt pour dépistage des hypo et des hypercoagulabilités

Résultats en 30 minutes

•Miller et al, Pediatric Anesthesia , 2000 ; 90: 1324-1330
•S Barrieu-Moussa et al., Etude du ROTEM en chirurgie cardiaque pédiatrique, Hôpital Necker, GEHT Grenoble, Octobre 2005

Impact médico-économique difficile à évaluer

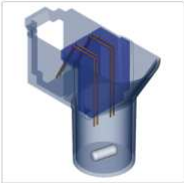
51

Justification des ADBD en hémostase au BO de chirurgie cardiaque

➢ Exploration de la fonction plaquettaire

TEG et TEG Platelet mapping

Multiplate



Verify Now

Platelet works

Hemostatus

TEG ROTEM

52

1.Justification des ADBD en hémostase

➢ Exploration de la fonction plaquettaire

Pas de tests « équivalents » au laboratoire

• Dépister une dysfonction plaquettaire en peri-opératoire : guide à la transfusion

Dépistage risque hémorragique en préopératoire

Surveillance de l'efficacité des antiplaquettaires

Gestion péri-opératoire des antiplaquettaires

53