Hémostase et cardiopathies congénitales

Aide du laboratoire

DIU de Réanimation des Cardiopathies Congénitales
05/02/2021

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Dr V. Louvain Quintard
Biologiste médicale
Responsable Hématologie

Hémostase et cardiopathies congénitales

Buts du cours

- Pas un cours d'Hémostase académique mais de brefs rappels
- Exposer des notions très pratiques pour une meilleure interprétation des tests de labo
- Principaux tests en Hémostase
- Critères d'un prélèvement d'hémostase pour des résultats fiables
- Contraintes pré-analytiques liées aux cardiopathies congénitales cyanogènes
- Hémostase pédiatrique et son interprétation
- Pseudo-résistance à l'HNF
- Thromboélastogramme: ROTEM principe et intérêt

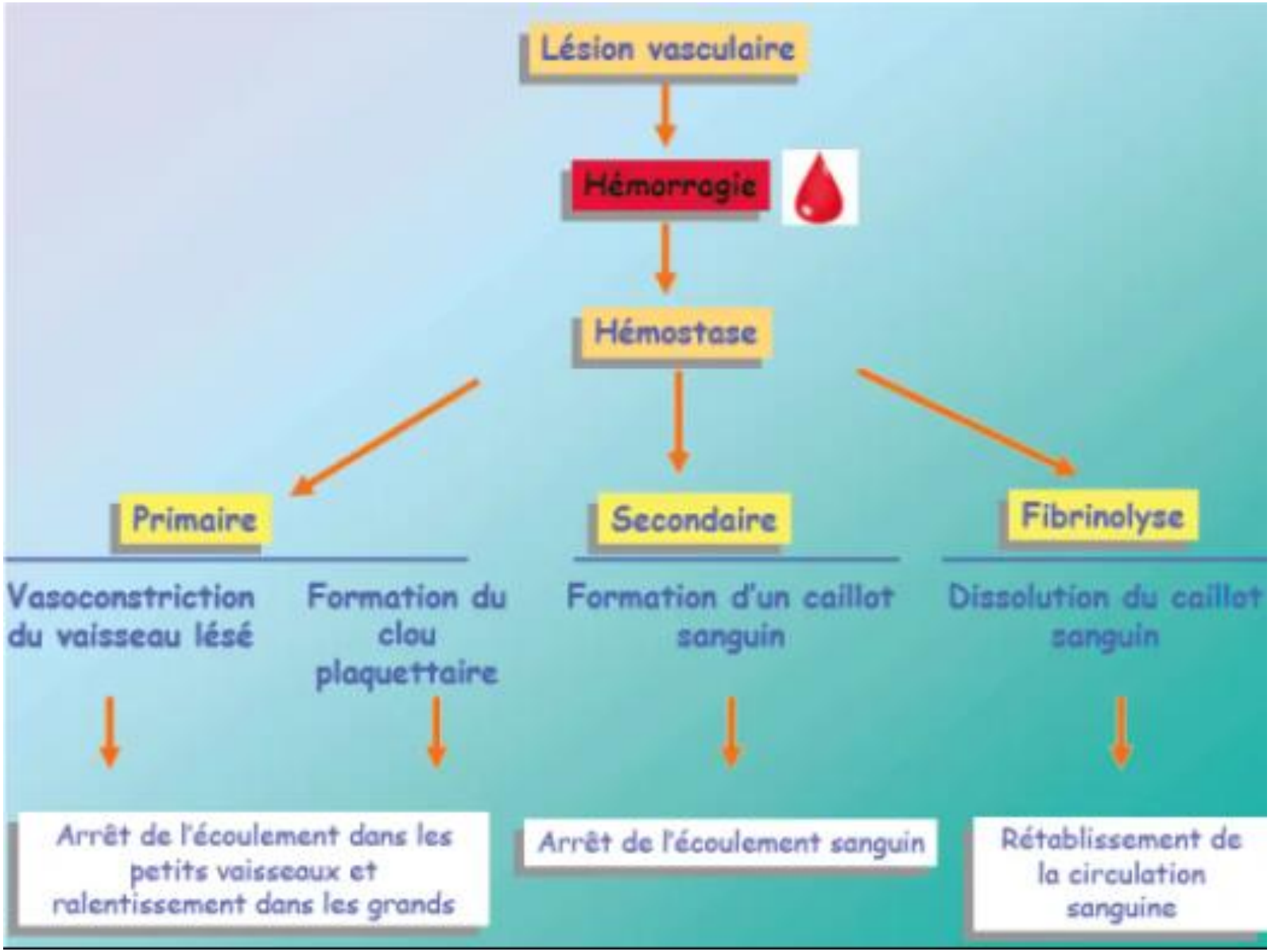

Lésion vasculaire
Hémorragie
Hémostase
Primaire
Secondaire
Fibrinolyse
Vasoconstriction du vaisseau lésé
Formation du clou plaquettaire
Formation d'un caillot sanguin
Dissolution du caillot sanguin
Arrêt de l'écoulement dans les petits vaisseaux et ralentissement dans les grands
Arrêt de l'écoulement sanguin
Rétablissement de la circulation sanguine

SCHÉMA DE LA COAGULATION

Voie intrinsèque

Antithrombine (AT)
Ala384Ser SERPIN
Kallikréine
Prékallikréine
KHPM
α2AP
α1AT
XIa
Arg/Ser SERPIN A10
XII
XIIa
CIaT
XI
Ca2+
α2M
C1-inh
IIa
PL
IXa | VIIIa
VIII
IX
Arg/Stop SERPIN A10
PCa | PS
VI
AT
X
RVV-X
VCKA
Xa | Va
V
RVV-V
VCFVA
V Leiden
V Hong Kong
V Cambridge
VIIa - FT
VII
Oscutarine
TFPI
Protéine Z
Antithrombine (AT)
Ala384Ser SERPIN
VIIa - FT
TFPI - Xa
Facteur Tissulaire
accident vasculaire
Plaquettes activées
vWF
Botrocétine
Bitiscétine
Sous-endothélium
Cellules Endothéliales
Plaquettes
Échicétine
Convulxine
Triwaglérine
vWF
α2M
Thrombine
HCII
Bothrojaracine
Fibrinogène
Batroxobine
XIIIa
XIII
Val34Leu
Fibrine (stable)
Polymères de fibrine (soluble)
Monomères de fibrine
Produits de Dégradation du Fibrinogène
EPCR
Protéine C
Protac®
PS
PS
Ca-BP
PC
α1AT
sEPCR
Écarine
Moscarine
Prothrombine
G20210A
Produits de Dégradation de la Fibrine
D-Dimères
IIa
TM
TAFI
Plasminogène
PAI-1
Plasmine
t-PA
PAI-2
u-PA
α2MG
TFPI-2
α2 Antiplasmine
α1AT

Voie extrinsèque

Légende

- Inhibition
- Activation
- Transition
- Transition

- Zymogène
- Enzyme
- Inhibiteur
- Cofacteur
- Forme de transition
- Forme inactivée
- Venin de serpent
- mutations génétiques*

Lexique

PAI :	Inhibiteur de l'activateur du Plasminogène	EPCR :	Récepteur Endothélial de la Protéine C
t-PA :	Activateur Tissulaire du Plasminogène	sEPCR :	soluble Endothelial Protein C Receptor
α2MG :	Alpha2 Macroglobuline	KHPM :	Kininogène de Haut Poids Moléculaire
α1AT :	Alpha1 Antitrypsine	C1-inh :	C1 inhibiteur
α2AP :	Alpha2 Antiplasmine	vWF :	Facteur von Willebrand
TM :	Thrombomoduline	FT :	Facteur Tissulaire
u-PA :	Urokinase Plasminogène Activateur	PL :	Phospholipides
TAFI :	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor	TFPI :	Tissue Factor Pathway Inhibitor
HCII :	Heparin Cofactor II	Ca-BP :	Binding Protein

ACTIVATION

AMPLIFICATION

FIBRINO-FORMATION

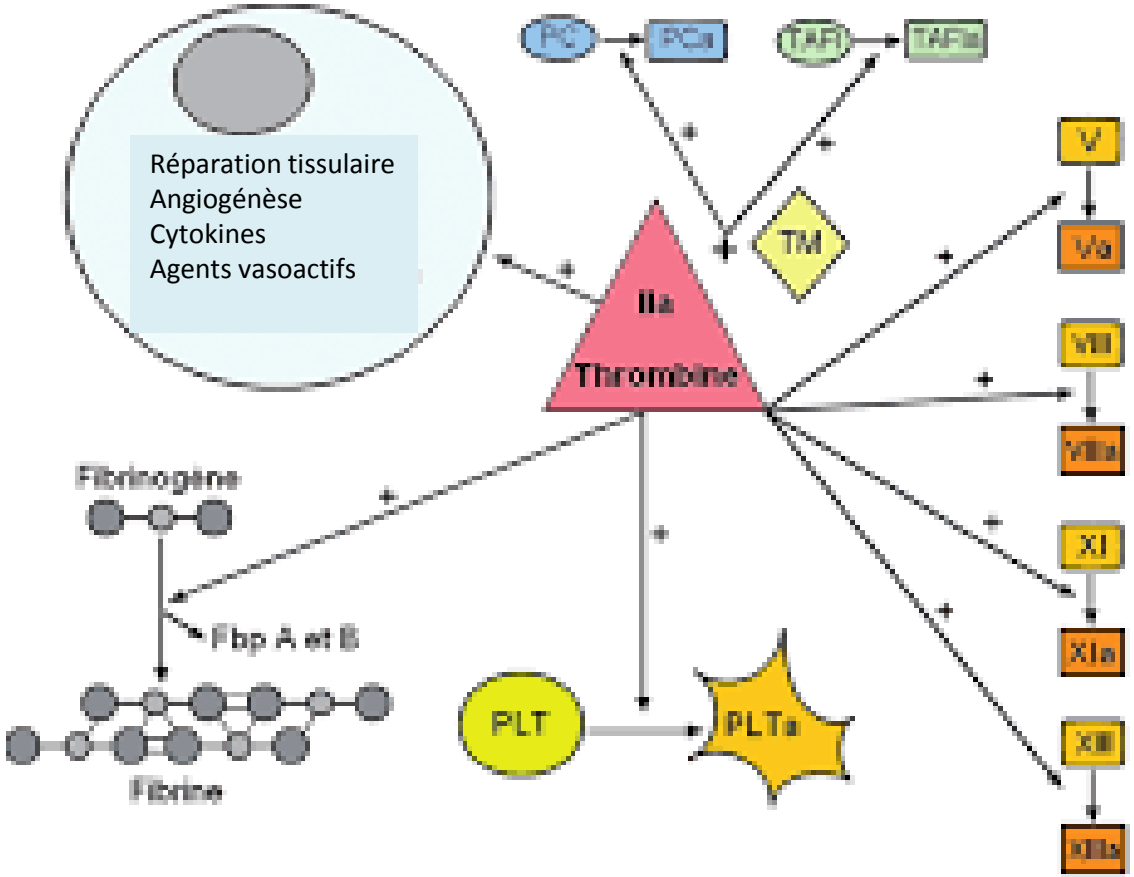
FIBRINOLYSE

CRYOPEP - tél. : +33 (0)4 67 10 71 20 - fax : +33 (0)4 67 10 71 21 - 83 rue Yves Montand - 34080 Montpellier, France - contact@cryopep.com - www.cryopep.fr

Cryopep
La cryogénie au service de l'hémostase

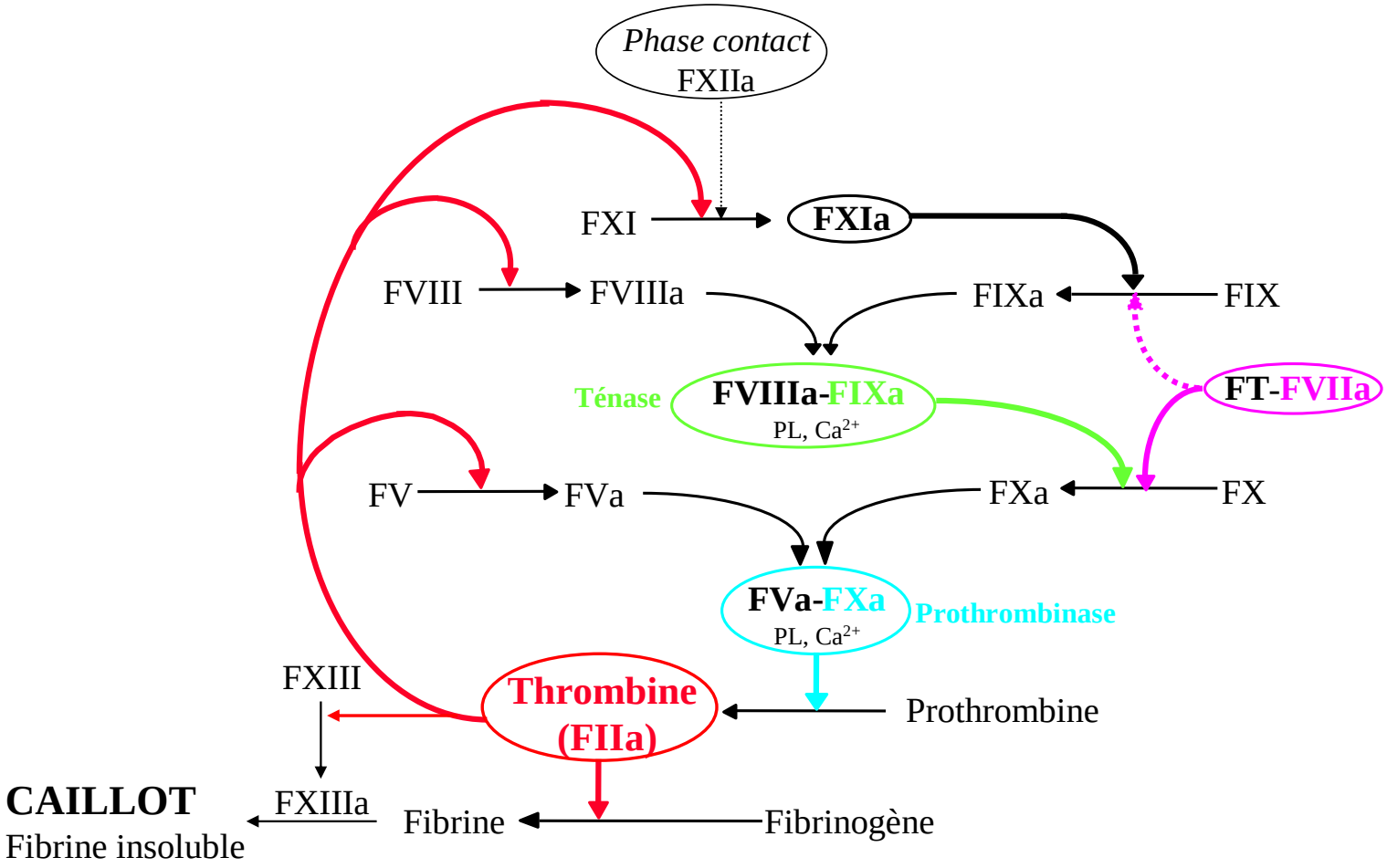
GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

La Thrombine (FIIa), véritable chef d'orchestre de l'hémostase



Peters P. et coll., 2009

Schéma actuel de la coagulation: rôle central de la thrombine dans l'amplification du processus



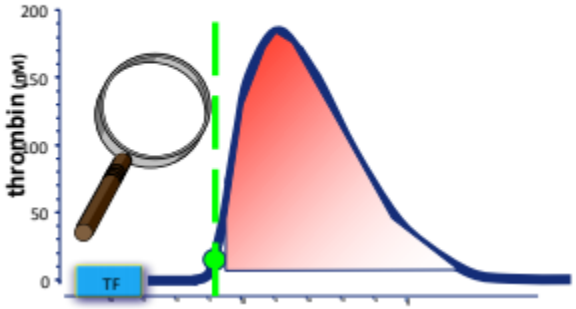
GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

Tests automatisés en hémostase

Approche fragmentaire et statique de l'hémostase:

- Principes de tests ont **plus de 80 ans** (Armand Quick 1935; TCA 1953)
- Plasma citraté centrifugé (**15 min**, 2300g, 20°C): uniquement les protéines de l'hémostase, **pas d'interactions cellulaires possibles**
- Utilisation de réactifs à **doses supra-physiologiques**
- Enregistrement des phénomènes de coagulation sur une **courte durée**
- Aucune information sur la quantité de thrombine générée:

90 % de la thrombine est générée après l'apparition des premières traces de fibrine dans le plasma et donc après l'arrêt des temps de coagulation



- Systèmes d'inhibition de la coagulation mal pris en compte
- Résultats parfois mal corrélés à la clinique

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Durée d'un bilan d'hémostase en **urgence vitale 35 min**

Principaux tests d'hémostase

TP
TCA
Fibrinogène

Tests chronométriques: détection du temps de formation d'un caillot

D-Dimères

Test immunoturbidimétrique: Particule de latex avec Ac

Anti-Xa héparinémie
AT

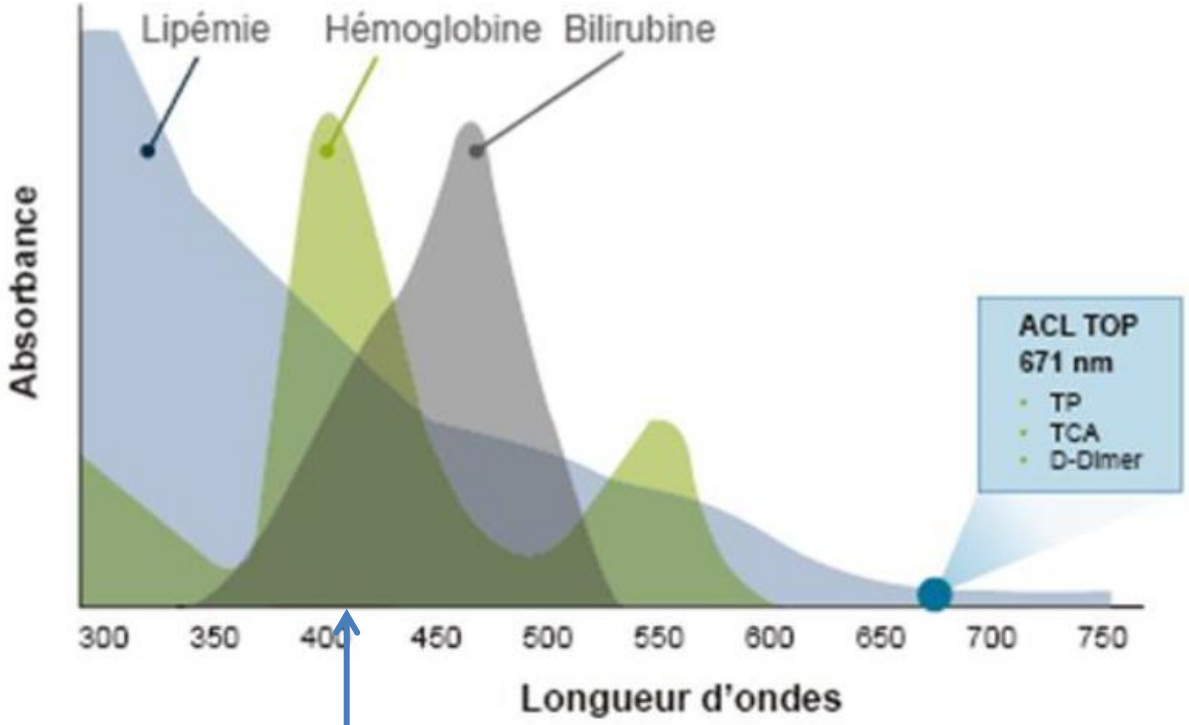
Tests chromogéniques: clivage d'un substrat
→ augmentation de la DO

Détection d'une augmentation de la DO à 405nm ou 671nm selon tests

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Aspect du plasma et interférences

L'aspect du plasma: hémolyse, ictère, lipémie peut interférer sur la détection du test
Conséquences sur le rendu de certains paramètres



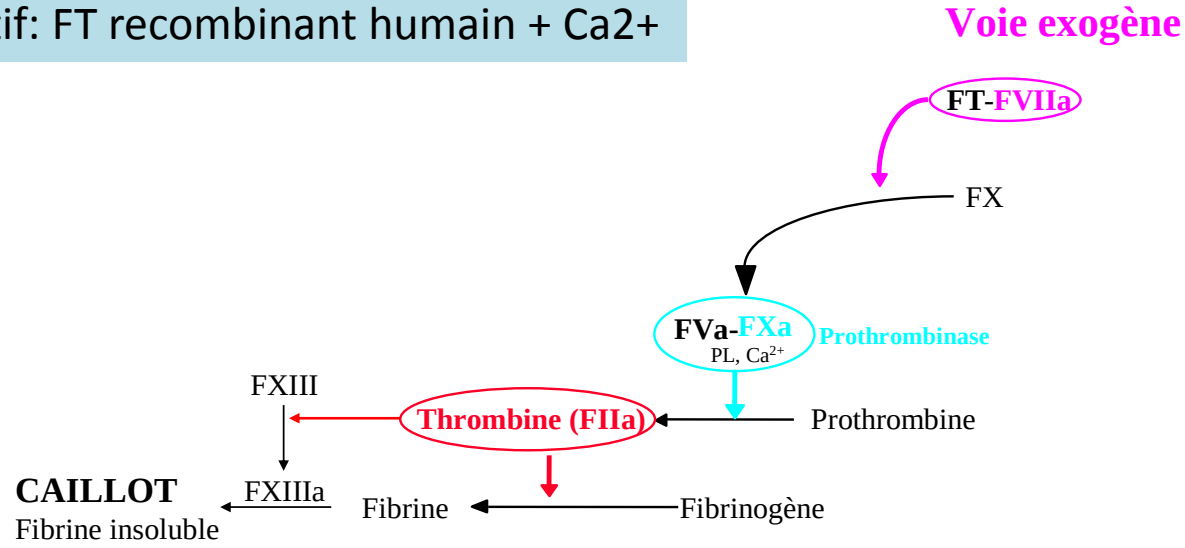
405 nm: Fib, anti-Xa, AT

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Tests de base en hémostase (1)

Le TP explore la voie exogène

Réactif: FT recombinant humain + Ca2+

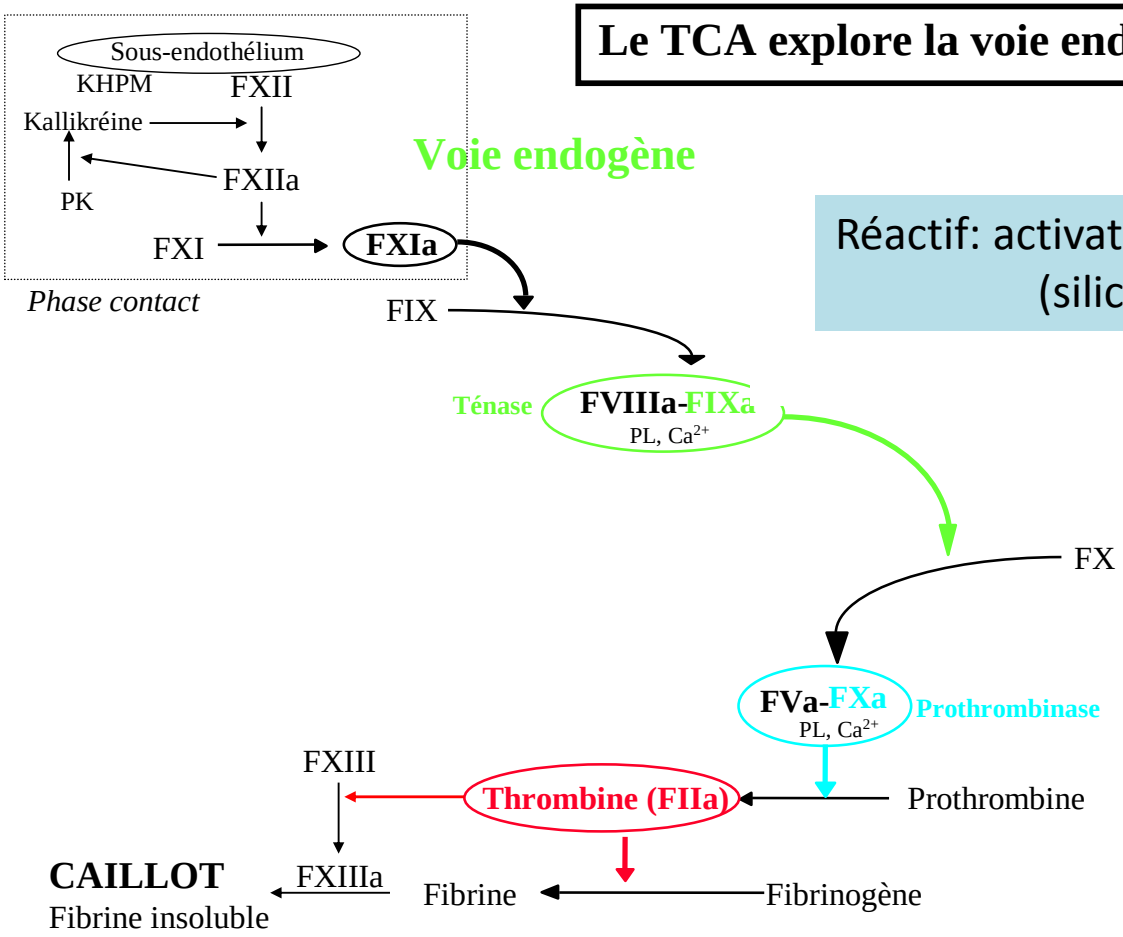


Augmentation DO à 405 nm

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

Tests de base en hémostase (2)

Le TCA explore la voie endogène



Réactif: activateur phase contact (silice ou kaolin) + Ca2+

Augmentation DO à 405 nm

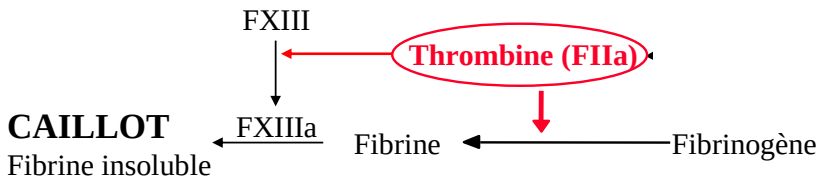
GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

Tests de base en hémostase (3)

Dosage du Fibrinogène:

L'addition d'une quantité importante de thrombine déclenche la coagulation du plasma citraté et le temps de coagulation dépend directement du taux de fibrinogène de l'échantillon.

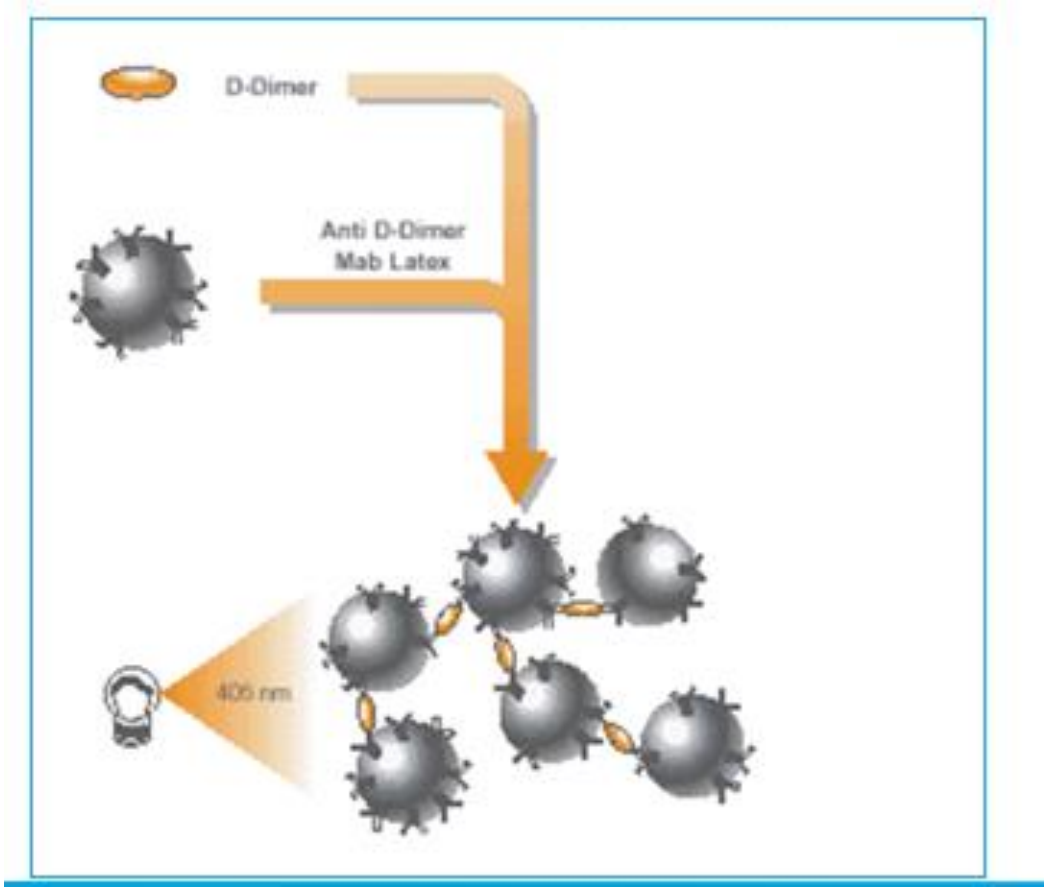
Réactif: Thrombine + Ca2+



Augmentation DO à 405 nm

Tests de base en hémostase (4)

Les D-Dimères:



Ce sont les produits de dégradation de la fibrine (PDF);

Ils sont la preuve de la destruction du caillot

Une valeur normale des D-Dimères exclut la présence d'un dépôt de fibrine évolutif (embolie pulmonaire ou phlébite).

Interférence Hémolyse et ictère si +++

Tests de base en hémostase (5)

Dosage de l'activité anti-Xa de l'héparine

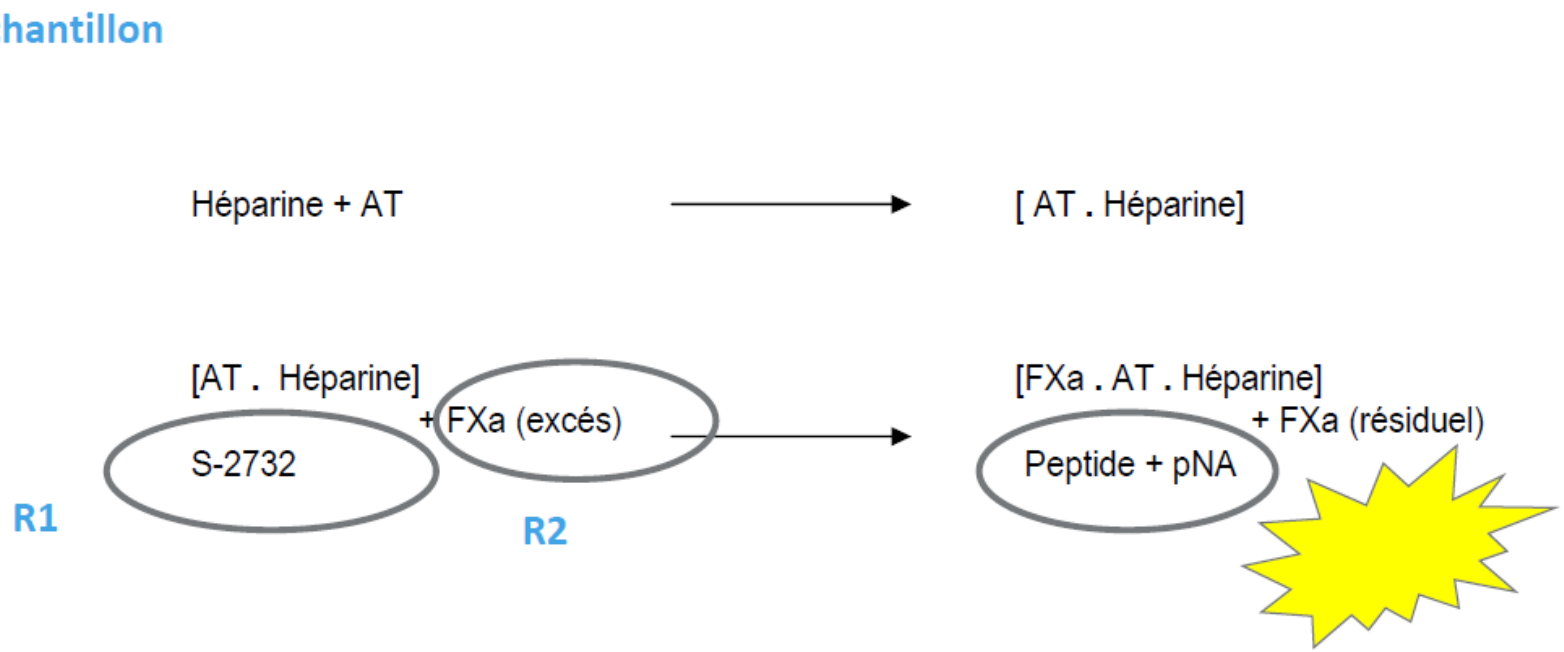
Plasma (+ Heparin) + FXa (excess) → Xa-Heparin•Fxa + FXa (residual)

Substrate S-2765 —*FXa* (residual)→ peptide + pNA

Détection du pNA à 405nm

Tests de base en hémostase (6)

Dosage de l'Antithrombine (AT)



Anti-Xa et AT: 2 tests chromogéniques-→ forte interférence de l'ictère et hémolyse

Bilan pré-opératoire pour une Chirurgie sur cardiopathie congénitale

TP, TCA, Fibrinogène

En fonction des résultats le laboratoire complètera d'emblée par le dosage des facteurs (voie exo et/ ou endo) pour explorer le risque hémorragique

AT en systématique?
A discuter chez les enfants,
Exploration risque thrombotique et pseudo-résistance à l'HNF

Conditions de prélèvement d'un bilan d'hémostase

Les conditions de prélèvements sont **primordiales**, elles conditionnent la **fiabilité des résultats**

Conditions optimales de prélèvement:

- garrot **modérément** serré, **peu de temps**
- ponction veineuse **franche**
- tubes d'hémostase en **2ème position** (évite « souillure au FT libéré par la lésion vasculaire provoquée par l'aiguille).
- remplir **complètement** le tube (jusqu'au trait rodé du tube)
- mélanger sang-anticoagulant par **retournements immédiats et lents** pour éviter la coagulation du prélèvement.

Critères liés à la qualité du prélèvement impactant les résultats

- Prélèvement: éviter
  - Garrot trop serré ou trop longtemps: activation coag
  - Aspiration seringue et remplissage tube secondaire
  - Souillure à l'héparine (plvt sur KT hépariné, côté perf HNF…)

- Hématocrite: anémie franche < 20% ou polyglobulie (>55%):
  optimum calcique non respecté

- Aspect du plasma: hémolysé, ictérique, lactescent
  - Hémolyse: activation de la coagulation
  - Interférences techniques méthodes colorimétriques (anti-Xa)

- Conservation: acheminement rapide au labo (<40min idéal, tolérance 2h)
  - Dégradation FV et FVIII
  - Libération de F4 plaquettaire →diminution de l'activité anti-Xa

Volume de remplissage d'un tube citrate

Les tubes pour les bilan d'hémostase sont des **tubes citrate** (bouchon bleu)

L'anticoagulant est le **citrate de Na**, il occupe **1/9ème du volume** du tube et chélate le Ca2+ plasmatique.

Les tests de coagulation sont des **temps de recalcification plasmatique:** les réactifs utilisés sur les automates ajoutent du Ca2+ dans les tubes d'analyse pour déclencher une coagulation in vitro.

Si le tube n'est pas assez rempli:

- excès de citrate dans le plasma
- recalcification sur automate: chélation d'une partie du Ca2+ apporté
- optimum calcique non respecté
- résultats faux

Volume de remplissage d'un tube citrate (2)

Critères d'acceptabilité selon le GFHT: **remplissage ≥ 80%** pour respecter l'optimum calcique

100%

90%

Prélèvement accepté + NC

80%

Prélèvement refusé

↓

Résultats faux

Pré-analytique spécifique des cardiopathies congénitales cyanogènes

Hématocrite très élevé > 55%: perturbation des bilans d'hémostase

Optimum calcique des tubes citrates est calculé pour des hématocrites compris entre 20 et 55%

<u>Recommandation du GFHT:</u>

-ajuster la dose de citrate dans le tube à l'hématocrite quand Hte >65% (TCC)

- ne pas rendre de résultats d'hémostase si pas de TCC → Ininterprétable

En pratique, le labo a des abaques qui utilise la formule d'Ingram et prépare des tubes à dose de citrate ajustée à l'hématocrite sur demande,

Eviter de prélever un polyglobulique sur un tube citrate standard, non contributif,

→ voir avec le labo pour prélever d'emblée sur TCC:

Evite de repiquer le patient

Résultats interprétables et fiables,

TCC: abaque selon la formule d'Ingram

Annexe 1	Pour un tube citraté de **2,7mL** (300µL de citrate)			Pour un tube citraté de **1,8mL** (200µL de citrate) *Tube citraté pédiatrique*		
Hématocrite du patient en %	Volume de citrate nécessaire en µL	Volume de citrate à **enlever** au total en µL	Volume de citrate à **ajouter** au total en µL	Volume de citrate nécessaire en µL	Volume de citrate à **enlever** au total en µL	Volume de citrate à **ajouter** au total en µL
80	105	**195**		70	**130**	
79	110	**190**		73	**127**	
78	115	**185**		77	**123**	
77	120	**180**		80	**120**	
76	125	**175**		83	**117**	
75	130	**170**		87	**113**	
74	135	**165**		90	**110**	
73	140	**160**		93	**107**	
72	145	**155**		96	**104**	
71	149	**151**		100	**100**	
70	154	**146**		103	**97**	
69	159	**141**		106	**94**	
68	164	**136**		109	**91**	
67	169	**131**		113	**88**	
66	174	**126**		116	**84**	
65	178	**122**		119	**81**	
64	183	**117**		122	**78**	
63	188	**112**		125	**75**	

Pour un hématocrite à 70%, un tube standard contient presque 2 fois trop de citrate

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Conséquences sur un bilan d'entrant pré-opératoire:

Enfant de 3ans, Hte 65%

Mnémo	Analyse/bilan	Av.	Résultat	Unité	Ano.	Alarmes	Antériorité 2
	--- Prél. 200920013901 Du 20/09/2020 19:15 (Tube citraté) ---						20/09/20 16:46 - 2
3REV	Revue contextuelle hémostase	CR	REVUE				REVUE *
3RC	Renseignements	CR	BE				BE
3COM2	Commentaire	CR	TCC				INTERF
3TP	TP	CR	91	%			>100
3TCA	TCA						
3TCAM	TCA patient	CR	30.9	sec	I		41.6 *
3TCAT	TCA Témoin	CR	29.5	sec	I		29.5
3RTCA	TCA (rapport Malade/Témoin)	CR	1.05				1.41
3FIB	Fibrinogène	CR	2.12	g/L			2.14
3CLU	Conclusion	CR	1		C		76
3COM	commentaire conclusion	CR	@R@				

Sur TCC, l'hémostase est parfaitement normale, pas d'allongement de TCA à explorer

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Conséquences sur un bilan d'entrant pré-opératoire (2):

Enfant de 16 ans, Hte 70%

3RC	Renseignements	CR	BE					BE	
3COM2	Commentaire	CR	TCC					---	INTERF
3ASPEC	Aspect	CR	IC++		C		H+++	H++	
3TP	TP	CR	89	%				56	ININT
3TCA	TCA								
3TCAM	TCA patient	CR	30.1	sec	I			59.2	ININT
3TCAT	TCA Témoin	CR	29.5	sec	I			29.5	29.5
3RTCA	TCA (rapport Malade/Témoin)	CR	1.02					2.01	ININT
3F2	Facteur II	CR	88.4	%				74.8 *	ININT
3F5	Facteur V	CR	84.8	%				27.6 *	ININT
3F7	Facteur VII	CR	45.7	%	Hi			40.8 *	ININT
3F10	Facteur X	CR	86.0	%				73.6 *	ININT
3F8	Facteur VIII coagulant	CR	125.7	%				33.2 *	
3F9	Facteur IX	CR	84.0	%				71.6 *	
3F11	Facteur XI	CR	86.9	%				74.7 *	
3F12	Facteur XII	CR	48.5	%	Hi			42.2 *	
3FWAC	vWF Activité	CR	NR	%				114.9	
3FWAG	vWF Antigène	CR	NR	%					
3CLU	Conclusion	CR	V						
3COM	commentaire conclusion	CR	@R@						

Sur TCC, il reste un déficit modéré en facteurs VII et XII

Hémostase pédiatrique (1)

Patients présentant des cardiopathies congénitales:
souvent des nouveaux-nés ou des enfants

La balance hémostatique pédiatrique est très différente de celle de l'adulte

C'est un système dynamique influencé par:
- l'âge post-natal
- l'âge gestationnel au moment de l'accouchement
  très important au cours des premiers mois de vie (Andrew M. et coll. 1999)

→ L'équilibre est propre au Nné, au nourrisson, à l'enfant voire à l'adolescent (Lippi G. et coll. 2007)

Hémostase pédiatrique (2)

Forte influence de l' âge post-natal et de l'âge gestationnel sur la maturation des différents éléments de l'hémostase.

Maturation progressive depuis la naissance jusqu'à l' âge de 6 à 12 mois

Maturation accélérée chez le Nné prématuré: vers 6 mois, les taux des différentes protéines de la coagulation sont analogues à ceux des enfants nés à terme (Andrew M. et coll. 1988)

L'interprétation correcte d'un bilan d'hémostase doit se faire en fonction de valeurs de références des différents paramètres de l'hémostase établies selon l'âge.

Maturation de l'hémostase pédiatrique

Vie fœtale:

- Plaquettes: numération normale dès la 18ème semaine
- Facteurs de la coagulation: détectables dès la 5ème semaine
- Maturation progressive du foie fœtal, et constitution des réserves en VitK (pas toujours suffisantes)

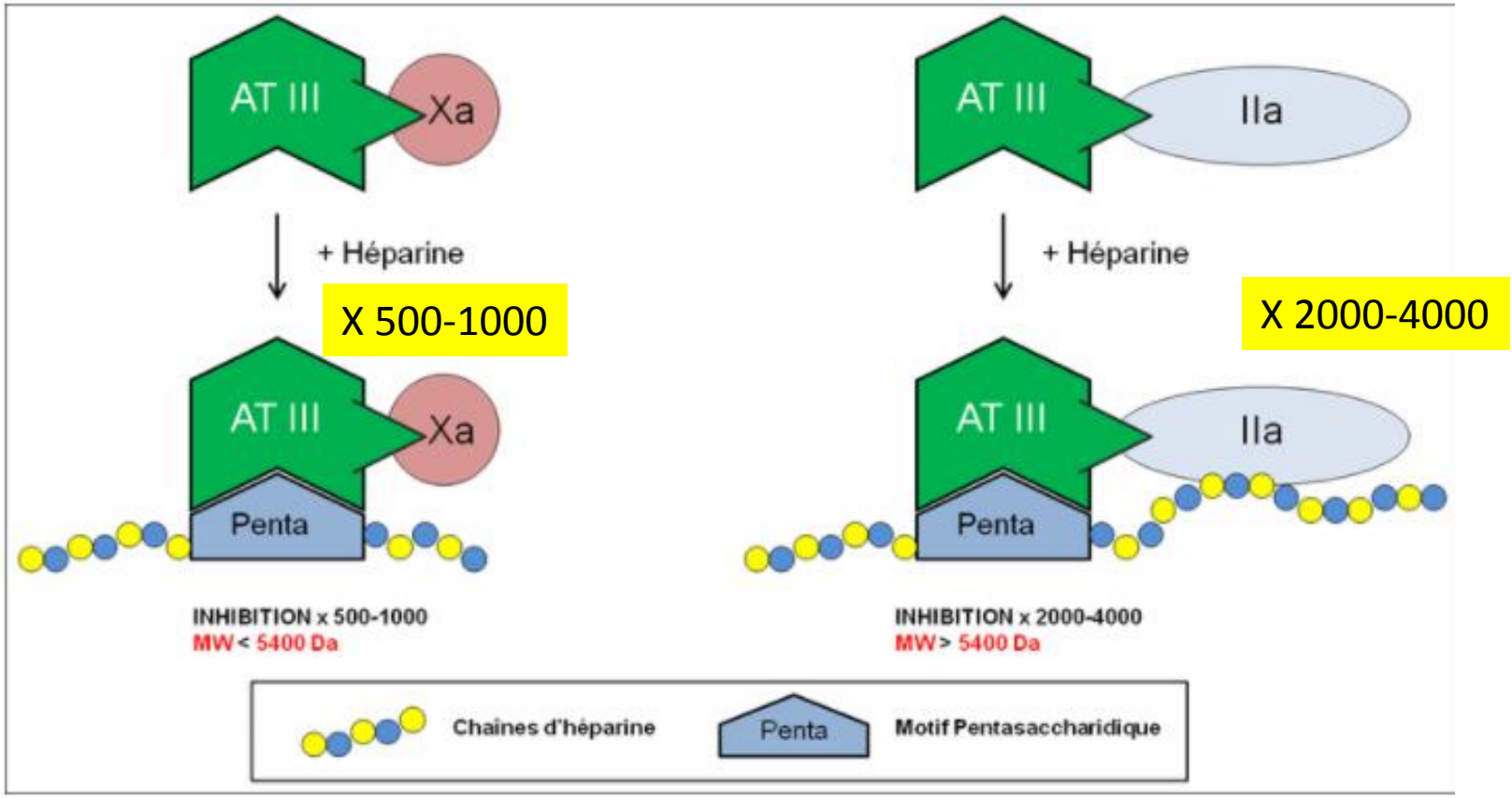
Période néo-natale:

- Immaturité hépatique physiologique
- Carence en VitK (absence de flore intestinale dans les premiers jours de vie, faible passage transplacentaire)
- Clairance augmentée des protéines de la coagulation

Paramètres	Variations
TP	Inchangé entre 15J et 17A: idem adulte
TCA	Plus longs chez jeunes enfants
Fibrinogène	Evolution en U: <1M: taux élevés 1M< < 5M: diminution, nadir Puis augmentation: taux adulte entre 1 et 5A
Facteurs II, VII, X, IX, XI et XII	<1M: très diminués, puis augmentation avec l'âge, après 5A: valeurs idem adultes
FV, PS libre antigène	Inchangé, valeurs de l'adulte
AT, PC, PS, Plasminogène	< 1M: diminués, normalisation entre 1M et 1A selon paramètre
FVIII, FvWF	Evolution en U: <1M: taux élevés 6M< < 12M: diminution, nadir
D-Dimères	<6 mois: > taux adultes Normalisation vers puberté

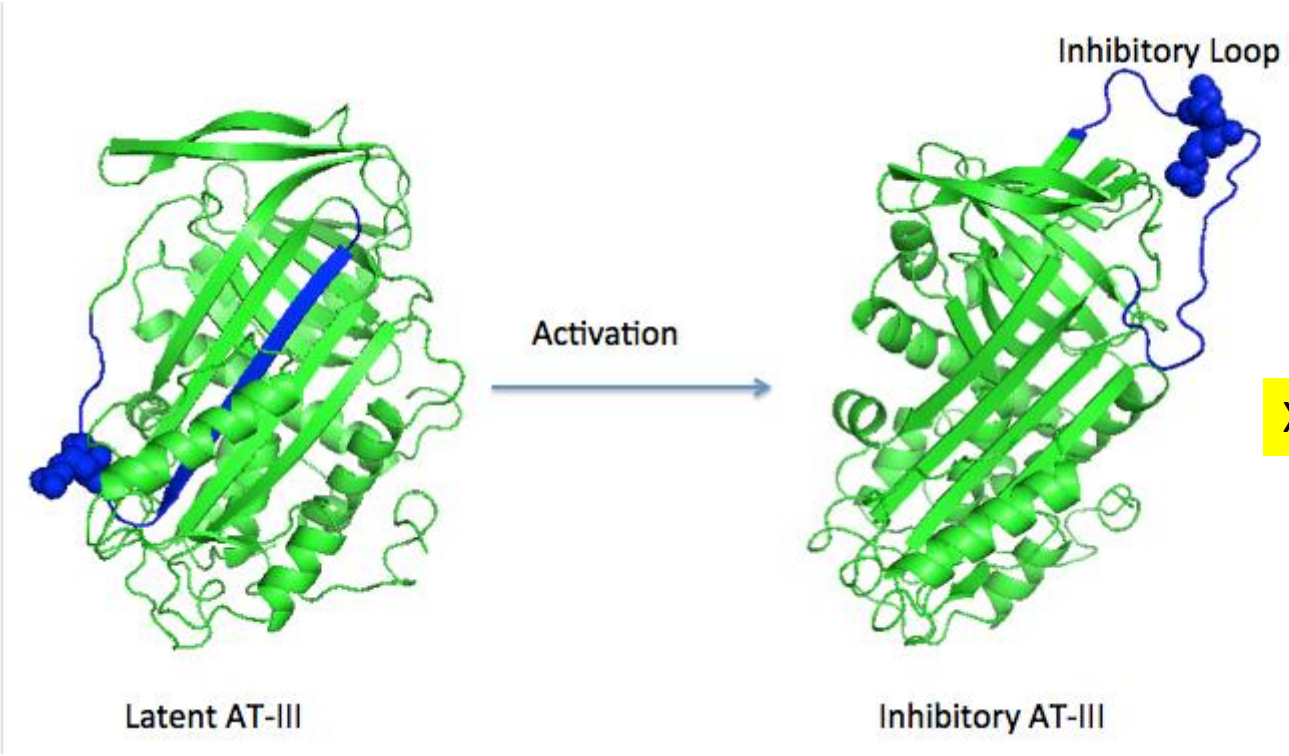
Toulon P. et coll. 2016

Héparine et cardiopathies congénitales



Action anticoagulante des héparines via l'Antithrombine La fixation du pentasaccharide à l'AT III multiplie par 500-1000 son inhibition basale du facteur Xa et par 2000-4000 celle du facteur IIa. Des tailles de chaînes d'héparines inférieures à 5400 Da n'ont pas d'activité d'inhibition du facteur IIa même si elle se lie au pentasaccharide. D'après (Jin et al., 1997)

HNF: booster de l'activité anticoagulante de l'AT via une modification de sa structure tridimensionnelle



X 2000-4000

Anti-Xa en Post-op

Post-op chirurgie cardiopathie congénitale: souvent sous HNF

Né: taux physiologique bas d'AT dans les 3 à 6 premiers mois de vie
→ résistance relative aux héparines

Pendant la CEC, consommation d'AT et hémodilution

Si anti-Xa très faible malgré une augmentation de la posologie
→ ne pas hésiter à doser AT

Si AT ≤ 50%: transfuser Aclotine, cible au moins 80%

HNF: Anticoagulant (AC) seul très médiocre
potentialise l'effet AC de l'AT d'un facteur 2000 à 4000 car la liaison de l'HNF entraîne un changement de conformation tridimensionnelle de l'AT

Exemple de supplémentation à l'Aclotine

Enfant de 3 ans, greffe coeur à J4 post-op, sous ECMO

						09/06/20 12:20 - 2	09/06/20 06:43 - 2
	--- Prél. 200609919104 Du 09/06/2020 18:36 (Tube citraté) ---						
3RC	Renseignements	CR	ECMO			ECMO	
3THEP	Traitement héparine	CR	HEP			HEP	HEP
3TP	TP	CR	86	%			87
3TCA	TCA						
3TCAM	TCA patient	CR	55.8	sec	I	41.4	41.6
3TCAT	TCA Témoin	CR	29.5	sec	I	29.5	29.5
3RTCA	TCA (rapport Malade/Témoin)	CR	1.89		Ps	1.40	1.41
3FIB	Fibrinogène	CR	3.50	g/L			2.96
3HEPA	Héparinémie	CR	0.43	UI/mL		0.16	0.12
	--- Prél. 200609919103 Du 09/06/2020 18:36 (EDTA => Num) ---					09/06/20 06:43 - 2	08/06/20 23:24 - 2
3PLAH	Plaquettes hémostase	CR	57	giga/L	CPi	81	63
	--- Prél. 200609919104 Du 09/06/2020 18:36 (Tube citraté) ---					09/06/20 12:20 - 2	09/06/20 06:43 - 2
3AT	AT activité	CR	134	%	Hs		56

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Anti-Xa sous HNF en pédiatrie

- Pas de données cliniques chez les Nnés, les intervalles thérapeutiques sont extrapolés par rapport à ceux de l'adulte (0,35-0,70 UI/mL Monagle P et coll. 2012)

- Pas de corrélation entre l'activité anti-Xa et le TCA comme cela existe chez l'adulte

- Les valeurs de TCA correspondant aux intervalles d'activité anti-Xa pour l'HNF varient considérablement en fonction:
    - De l'âge
    - De la dose d'HNF utilisée (Newall F. et coll. 2009)

Chez l'enfant et particulièrement en post-op de CEC suivre le traitement HNF sur l'activité anti-Xa, JAMAIS sur le TCA

Thromboélastogramme

Test global d'exploration de l'hémostase

ROTEM Sigma

Hémostase sur **sang total**
Plus proche de l'in vivo

Thromboélastogramme

Test des années 50 remis au goût du jour à la suite des innovations technologiques

Test fonctionnel d'hémostase: sang total à 37°C

Approche globale de l'hémostase: agrégation plaquettaire, activation de la coagulation, fibrinoformation et polymérisation, fibrinolyse

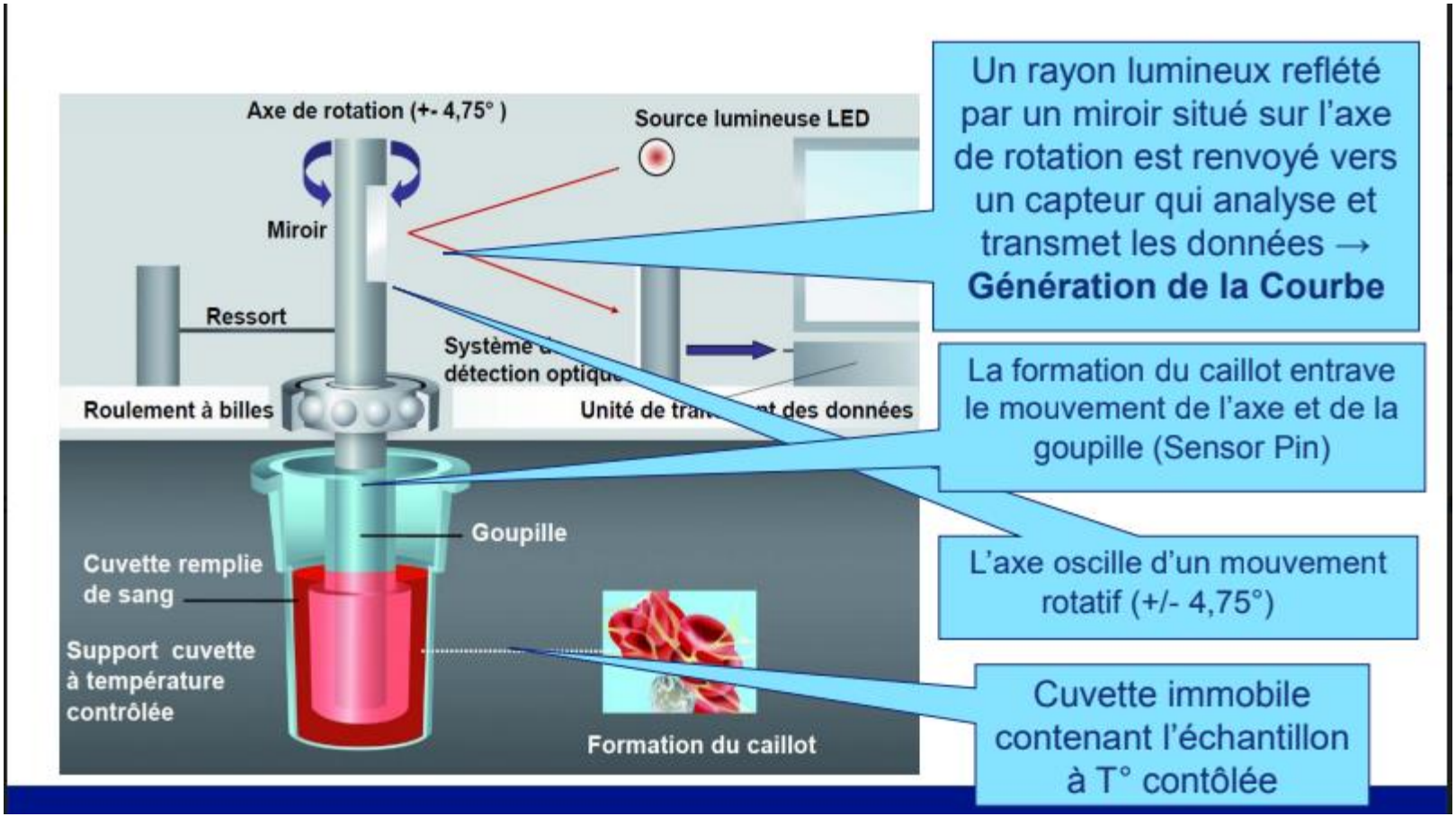
Tient compte de la **quantité totale de thrombine** générée

Exploration de la répercussion des **systèmes inhibiteurs** de la coagulation

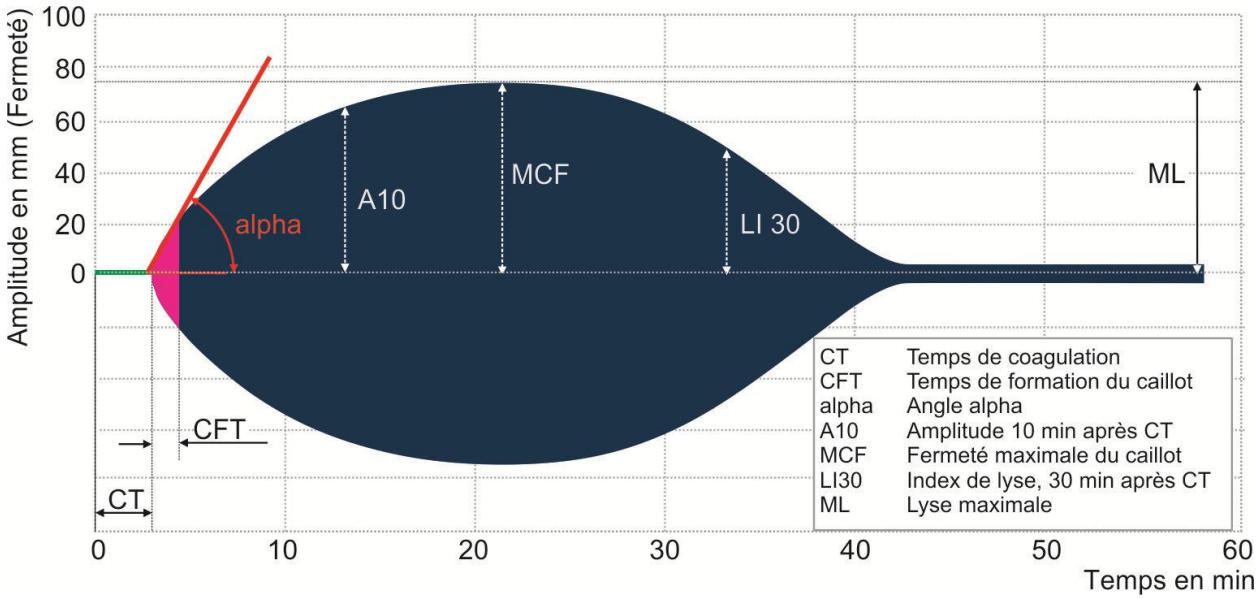
Interactions avec les éléments figurés du sang: plaquettes, GR, monocytes…

Rapidité des premiers résultats permettant une **prise en charge transfusionnelle ciblée et pertinente** (économies de PSL, PFC???): **13 min en CEC**

Thromboélastogramme: principe



ROTEM: témogramme



<u>Paramètres très utilisés en CEC:</u>

- CT: temps de coagulation
- A10: amplitude à 10 min
- MCF: Fermeté maximale du caillot
- LI30: Index de Lyse 30 min après CT (peu utilisé sauf si fibrinolyse massive)

ROTEM: 4 réactions en simultanée

Cartouche à 4 puits: 1 réaction par puits, activateurs spécifiques

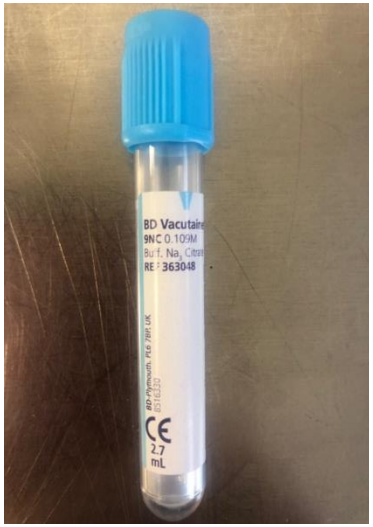
	Types de test	Réactif	Exploration
Extem	Global	Facteur Tissulaire recombinant (rFT)	Voie extrinsèque
Intem	Global	Acide Ellagique	Voie intrinsèque
Fibtem	Discriminatoire (comparer à l'Extem)	rFT + Cytochalasine D (inhibiteur plaquettes)	Fibrinogène
Heptem	Discriminatoire (comparer à l'Intem)	Acide Ellagique + Héparinase	Voie extrinsèque + inhibiteur héparine
Aptem	Discriminatoire (comparer à l'Extem)	rFT + aprotinine	Anti-fibrinolytique

ROTEM à l'HML

2 automates au laboratoire
Pneumatique direct entre blocs et labo
Bloc téléphone systématiquement pour avertir de l'envoi d'un tube pour Rotem
Lancement très rapide, 5 min après prélèvement
Vision en direct au bloc: écran déporté
Examen accrédité COFRAC

Au moins 2,7 mL de sang citraté

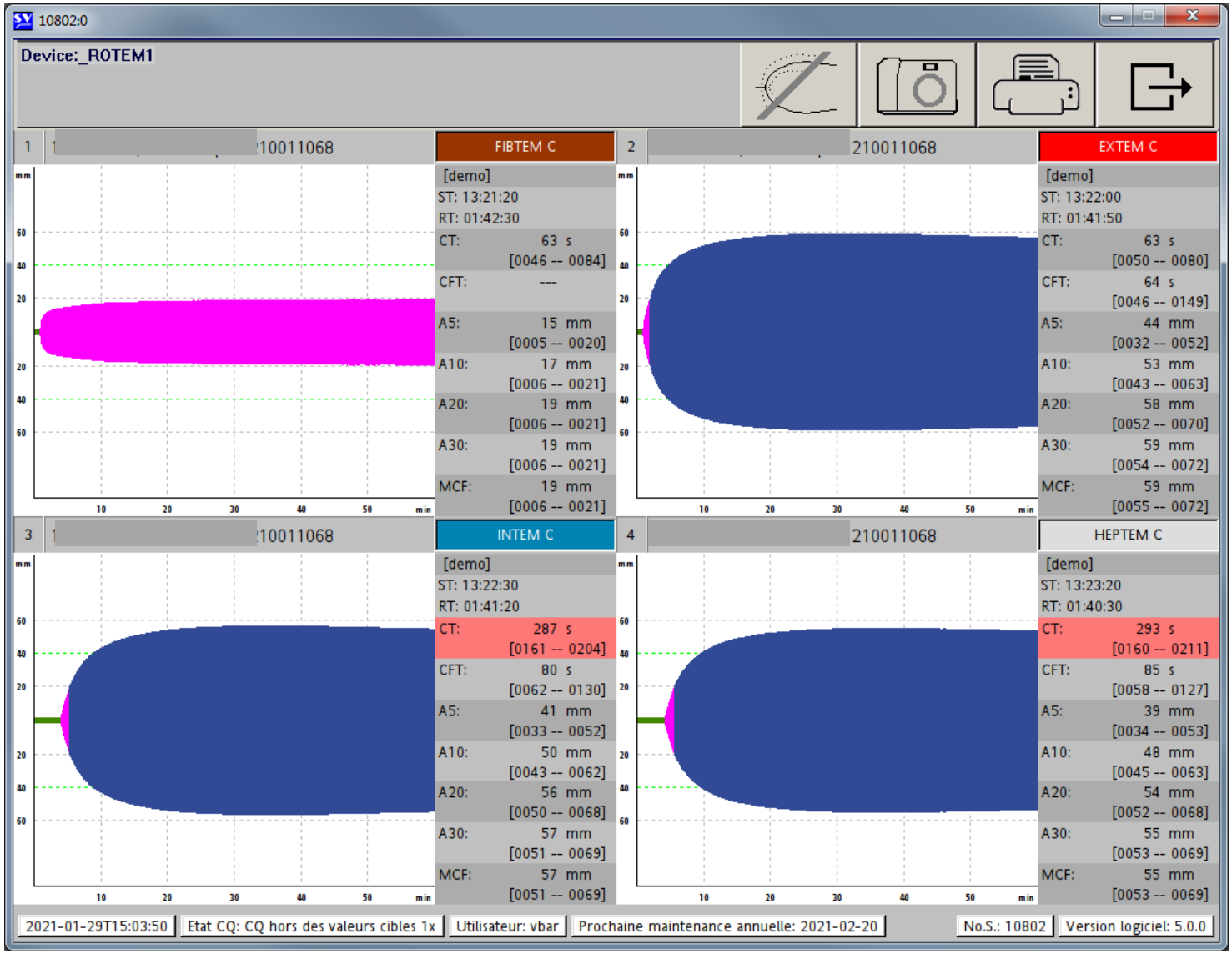
Passer uniquement des tubes citrate ADULTE



GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

ROTEM au labo, réaction en temps réél en vision déportée au bloc

Biologie délocalisée, relocalisée au labo



GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Interprétation (1)

Hémostase normale

EXTEM & INTEM
CT normal
Amplitudes normales
Pas d'hyperfibrinolyse visible

FIBTEM: Amplitude normale
=> Niveau de fibrinogène suffisant

EXTEM: Amplitude normale
=> Plaquettes normales

Les tests s'interprètent en se comparant 2 à 2 en fonction de l'activateur.

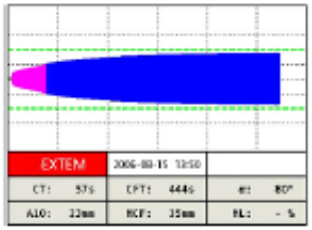
EXTEM et FIBTEM ont tous les deux un activateur de la voie extrinsèque, FIBTEM a en plus un inhibiteur des plaquettes.

Interprétation (2)

Le test FIBTEM évalue la contribution du fibrinogène à la formation et fermeté du caillot : effets fonctionnels du taux de fibrinogène et de la polymérisation de la fibrine.

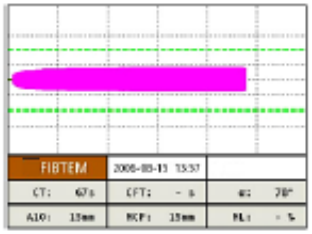
EXTEM: MCF = Fibrinogène + Plaquettes + F XIII activé

Patient 1 / Patient 2



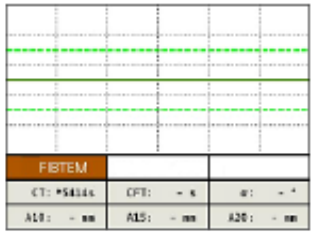
FIBTEM = Résultat normal. Pas de besoin en Fibrinogène ou en PFC. Le traitement pour le Patient 1 : Transfusion de Plaquettes.

Patient 1



FIBTEM = Résultat Anormal. Fort déficit en Fibrinogène
Le traitement pour le Patient 2 : Fibrinogen (ou PFC)

Patient 2

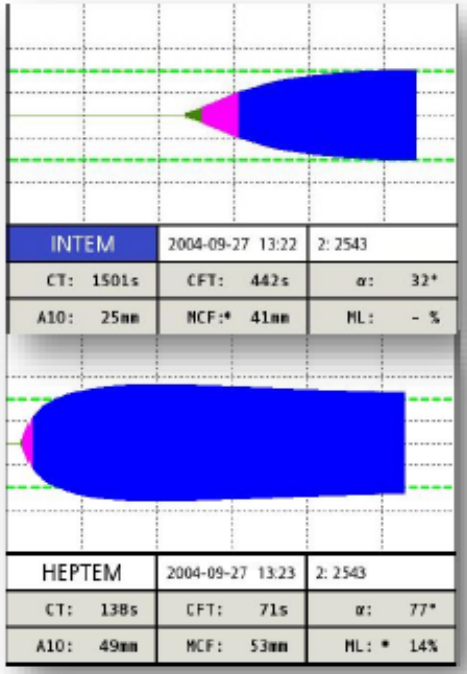


Interprétation (3)

Activation comme dans INTEM avec addition d'héparinase.

Lorsque le CT de HEPTEM est plus court que le CT dans INTEM cela révèle la présence d'héparine.

Ajout de protamine



Lorsque le CT long dans INTEMCT n'est pas corrigé dans HEPTEM,
le CT prolongé est dû à un déficit de facteurs (le déficit de facteurs n'est détecté que lorsque le taux de facteurs est <30%).
On peut également suggérer un surdosage de Protamine.

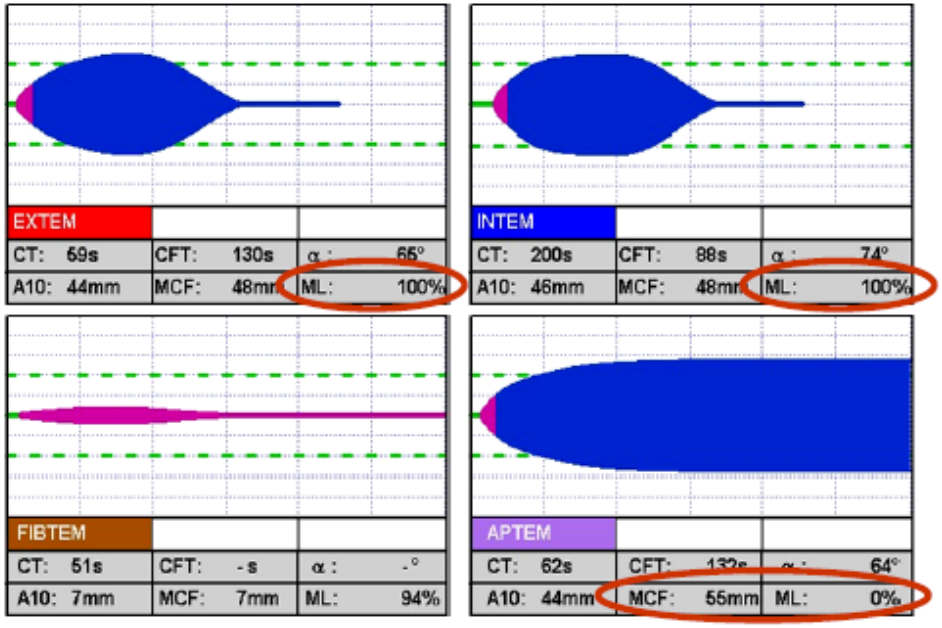
Interprétation (4)

INTEM & EXTEM:

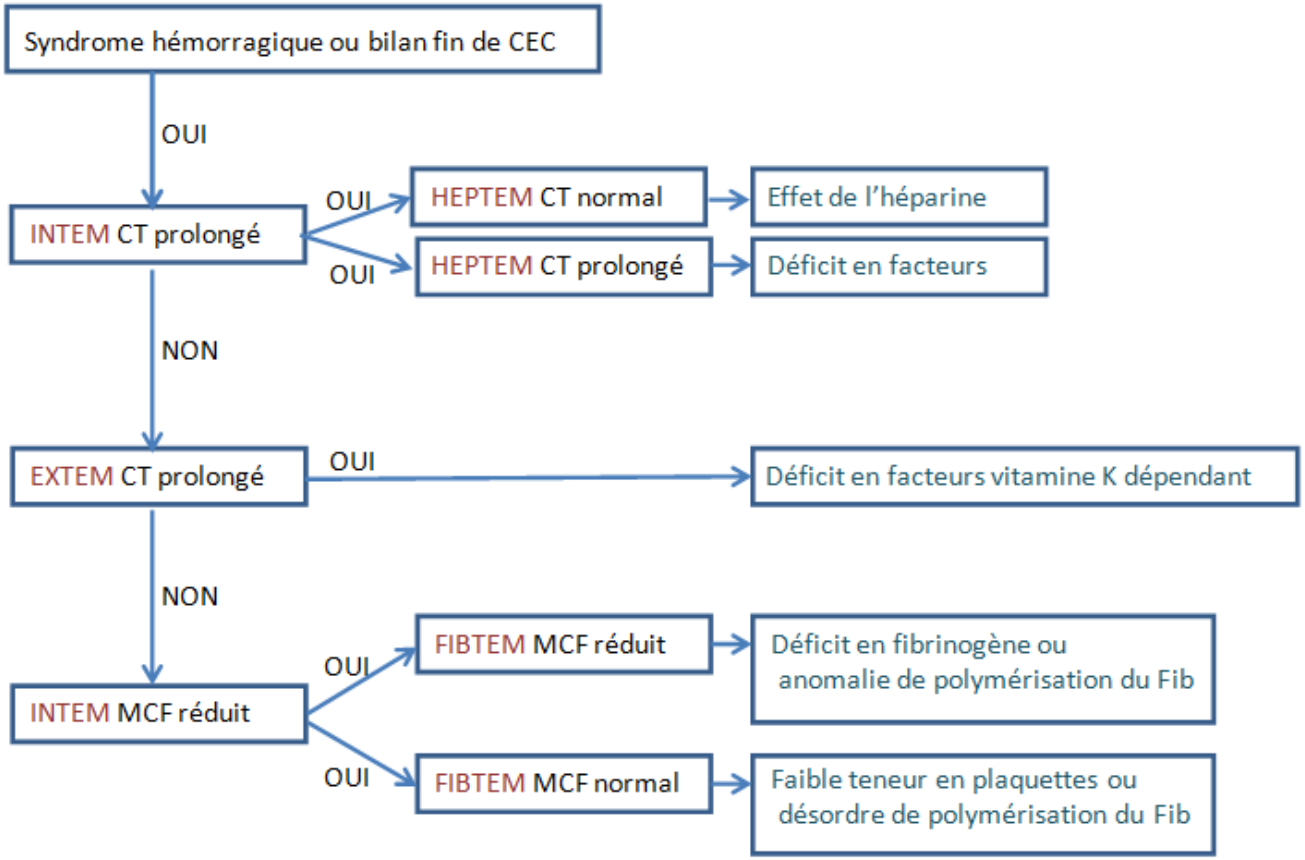
- CT Normal : Pas de présence d'héparine ni de déficience de Facteurs (INTEM)
- Amplitude légèrement faible : Peut-être due à un défaut de fibrinogène, de plaquette ou hyperfibrinolyse => Test FIBTEM & APTEM
=> Hyperfibrinolyse

FIBTEM:

- Dégradation du caillot
- Amplitude à la marge
=> due à l'Hyperfibrinolyse



Annexe 1 : Algorithme de gestion de l'hémostase en fonction des résultats du ROTEM®



ALGORITHME TRANSFUSIONNEL

Bloc opératoire et soins intensifs

1

Pertes sanguines significatives
(≥ 300 ml/hre et/ou consensus médico-chirurgical)

Formule sanguine
Gaz artériel (pH, Ca++, Hct)
ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM)

Si ROTEM normal et saignement persiste
CONSIDÉRER
Ré-exploration chirurgicale

À CORRIGER ET À TRAITER
- Hypothermie (T ≥ 36°C)
- Hypocalcémie (> 1.03 mmol/l)
- Acidose (pH > 7.35)
- Anémie (Hct ≥ 22%)
- Hypertension (TAM 55 – 65 mmHg)

ROTEM

INTEM CT > 240 sec
HEPTEM CT < 240 sec
&
$\frac{CT_{HEP}}{CT_{INT}} \leq 0.8$
→ **Protamine** sulfate 50 mg

EXTEM et/ou **INTEM** A10 ≤ 40 mm
&
FIBTEM A10 > 10 mm
→ 5 - 10 **concentrés plaquettaires** (PLT)
(Si normal considérer PLT si plt <100K/µl ou si ≥ 100K/µl en présence de clopidogrel ou de prasugrel)

EXTEM et/ou **INTEM** A10 ≤ 40 mm
&
FIBTEM A10 < 10 mm
→ **Fibrinogène** 50 mg/kg
(1 cryo = 500 mg de fibrinogène, donc 8 cryos = 4 g)

EXTEM CT > 80 sec
ou
HEPTEM CT > 240 sec
↓
Volume indiqué?

OUI
↓
PFC
15 ml/kg

NON
↓
Beriplex
15 U/kg

2

L'hémorragie ne cesse pas

RÉPÉTER ✔
Formule sanguine
Gaz artériel
ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM)

Si ROTEM normal et saignement persiste
CONSIDÉRER
Ré-exploration chirurgicale

ROTEM

2

L'hémorragie ne cesse pas

RÉPÉTER ✔
- Formule sanguine
- Gaz artériel
- ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM)

Si ROTEM normal et saignement persiste
CONSIDÉRER
Ré-exploration chirurgicale

ROTEM

- **INTEM** CT > 240 sec
  HEPTEM CT < 240 sec
  &
  $\frac{CT_{HEP}}{CT_{INT}} \leq 0,8$
  → Protamine sulfate 50 mg
- **EXTEM** et/ou **INTEM** A10 ≤ 40 mm
  &
  FIBTEM A10 > 10 mm
  → 5 - 10 concentrés plaquettaires (PLT)
  (Si normal considérer PLT si plt <100K/µl ou si ≥ 100K/µl en présence de clopidogrel ou de prasugrel)
- **EXTEM** et/ou **INTEM** A10 ≤ 40 mm
  &
  FIBTEM A10 < 10 mm
  → Fibrinogène 50 mg/kg
  (1 cryo = 500 mg de fibrinogène, donc 8 cryos = 4 g)
- **EXTEM** CT > 80 sec
  ou
  HEPTEM CT > 240 sec
  → Beriplex 15 U/kg

3

L'hémorragie ne cesse pas

Acidose, hypothermie et hypocalcémie traitées
Fibrinogène substitué
Plaquettes ≥ 100 000/µl

→ **rFVIIa**
(1 à 2mg, à répéter 30 minutes X 1 prn)

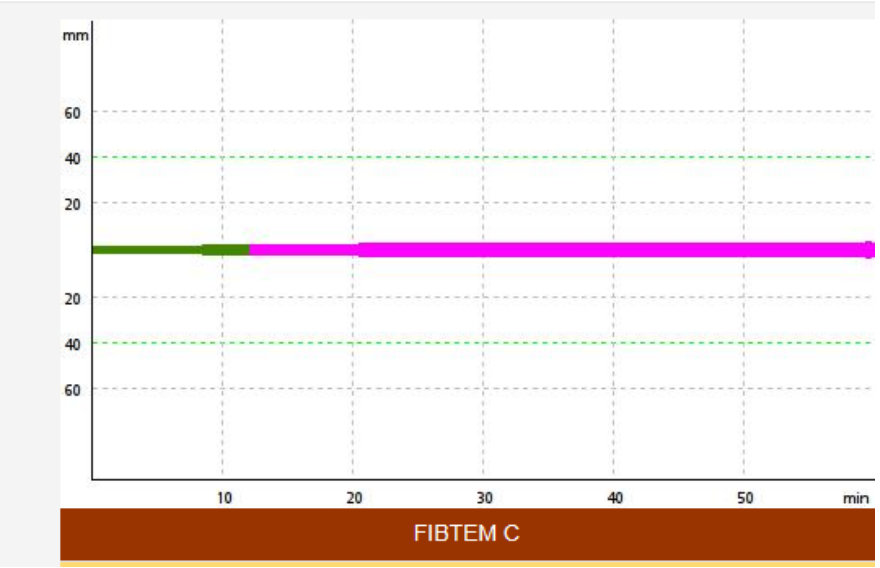
CONSIDÉRER
Ré-exploration chirurgicale

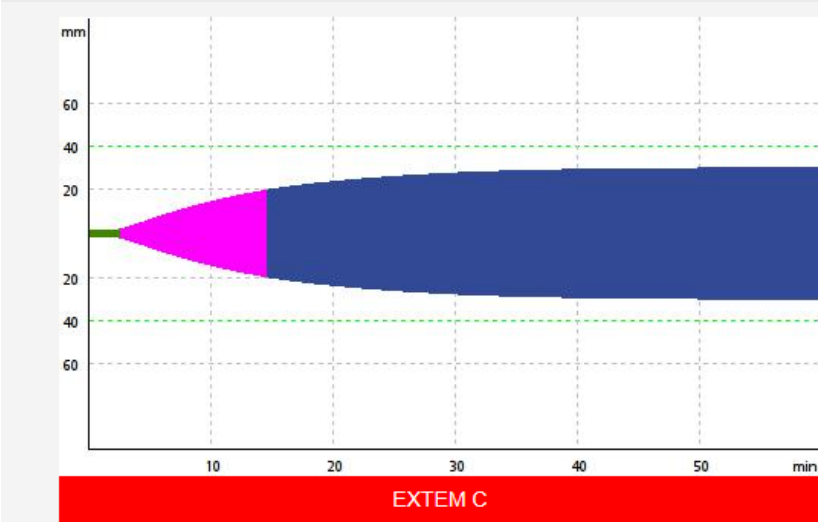
INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

Enfant de 3 ans, tétralogie de Fallot pré-CEC (Hte 65%)

TP > 100%, rTCA 1,06, Fib 2,52g/L





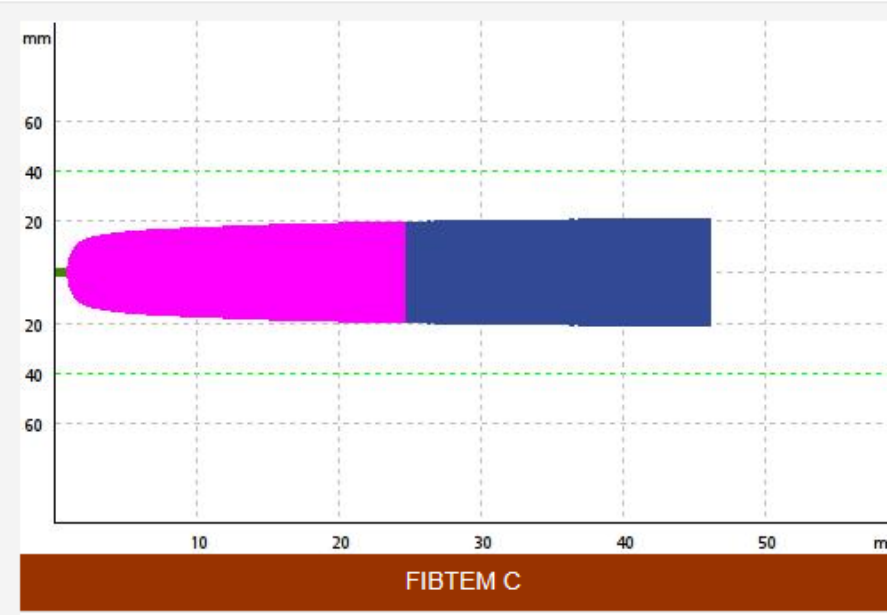
CT 845 s (46-84s)
A10: 3 mm (6-21 mm)
MCF: 2 mm (6-21mm)

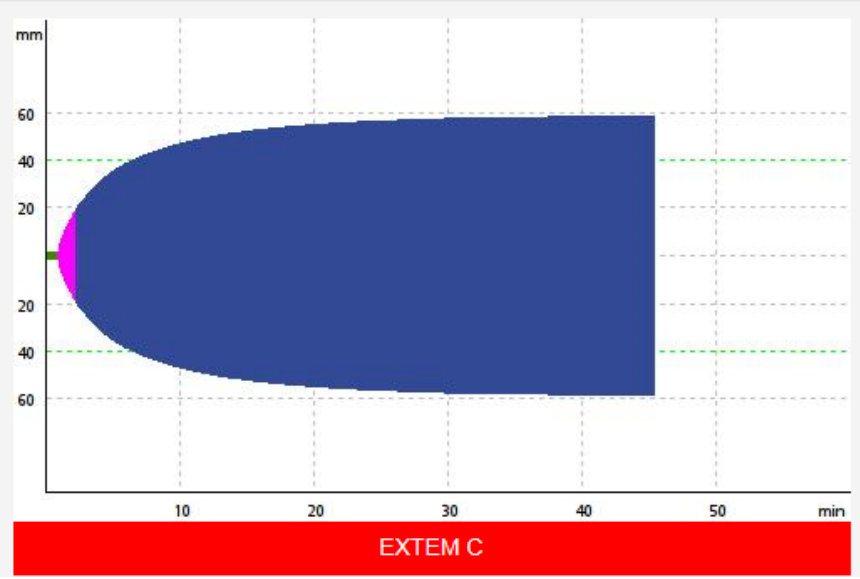
CT 182 s (50-80s)
A10: 18 mm (43-63 mm)
MCF: 30 mm (55-72 mm)

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

Post-protamine (Hte 38,1%)

TP >100% rTCA 1,26 Fib 2,79g/L anti-Xa <0,04 UI/mL





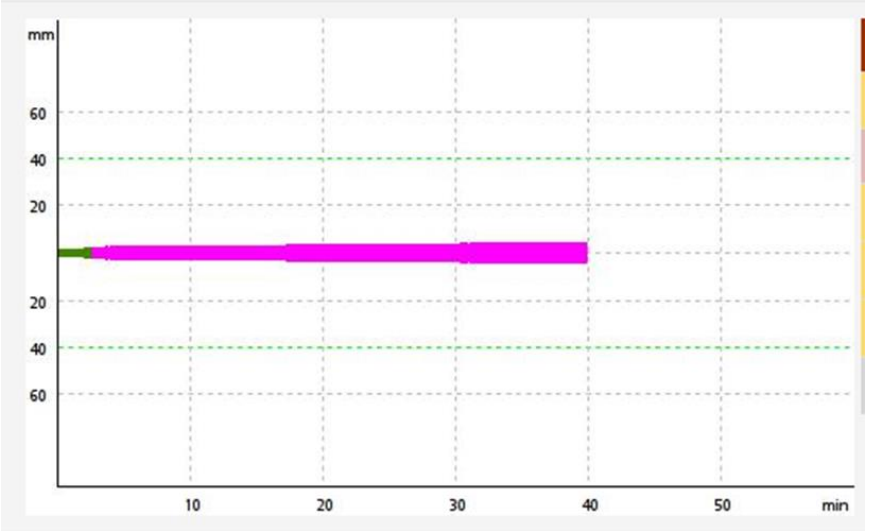
CT 60 s (46-84s)
A10: 18 mm (6-21 mm)
MCF: 21 mm (6-21mm)

CT 62 s (50-80s)
A10: 48 mm (43-63 mm)
MCF: 59 mm (55-72 mm)

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

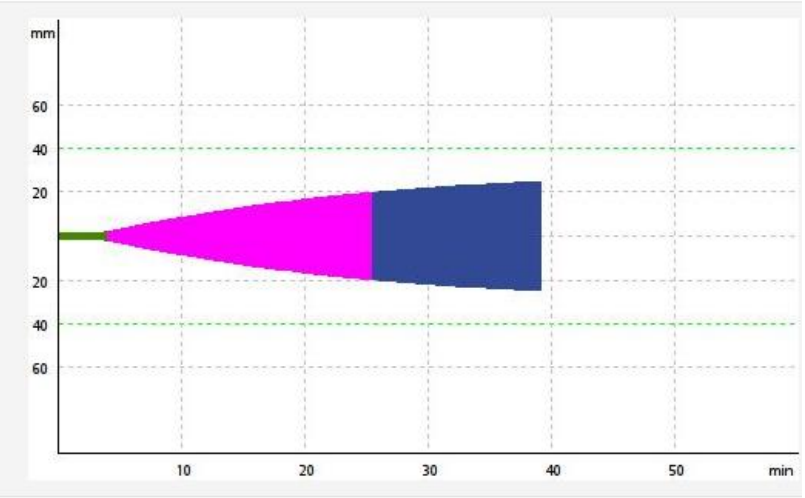
Enfant de 16 ans, tétralogie de Fallot pré-CEC (Hte 70%)

TP 89 %, rTCA 1,02, Fib 2,12g/L sur TCC



FIBTEM

CT 180 s (46-84s)
A10: 3mm (6-21 mm)
MCF: 3 mm (6-21mm)



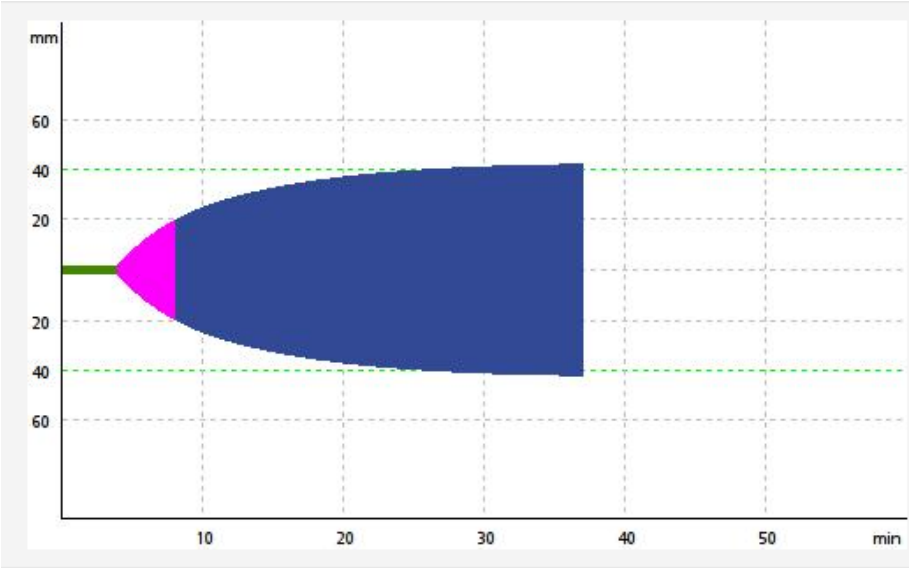
EXTEM

CT 287 s (50-80s)
A10: 12 mm (43-63 mm)
MCF: 25 mm (55-72 mm)

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT JOSEPH

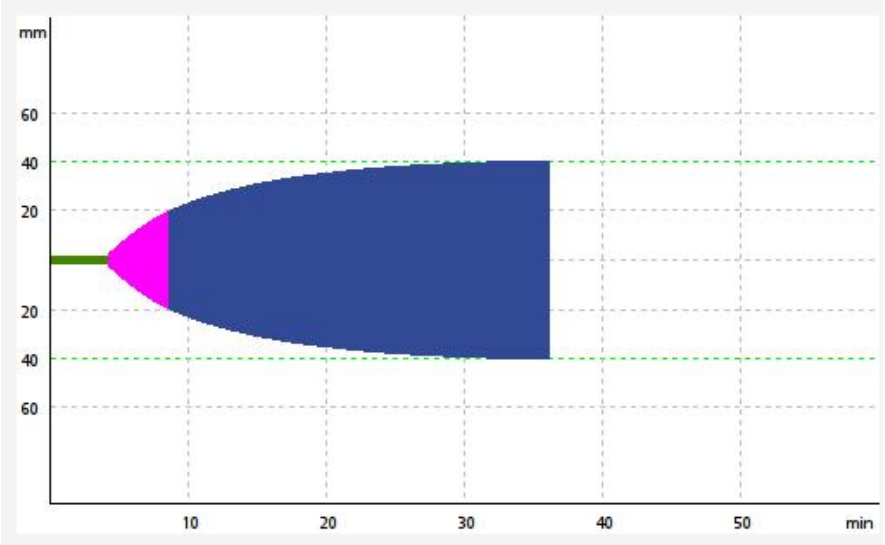
Post-protamine (Hte 50,2 %)

TP 78 % rTCA 1,28 Fib 1,64 g/L anti-Xa 0,43 UI/mL



INTEM

CT 283 s (161-204 s)
A10: 31 mm (43-62 mm)
MCF: 42 mm (51-69mm)



HEPTEM

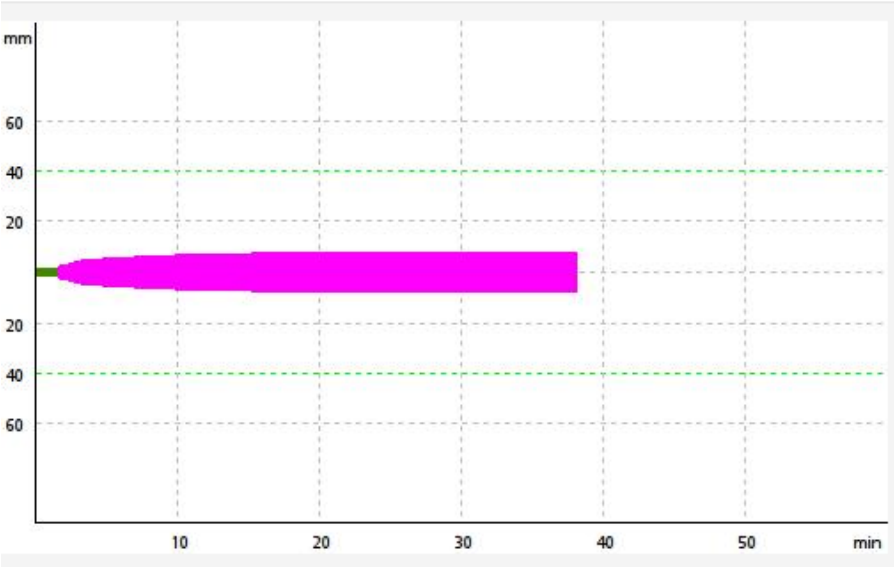
CT 293 s (160-211 s)
A10: 30 mm (45-63 mm)
MCF: 41 mm (53-69 mm)

CT Intem et Heptem prolongés →Déficit en facteurs?

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

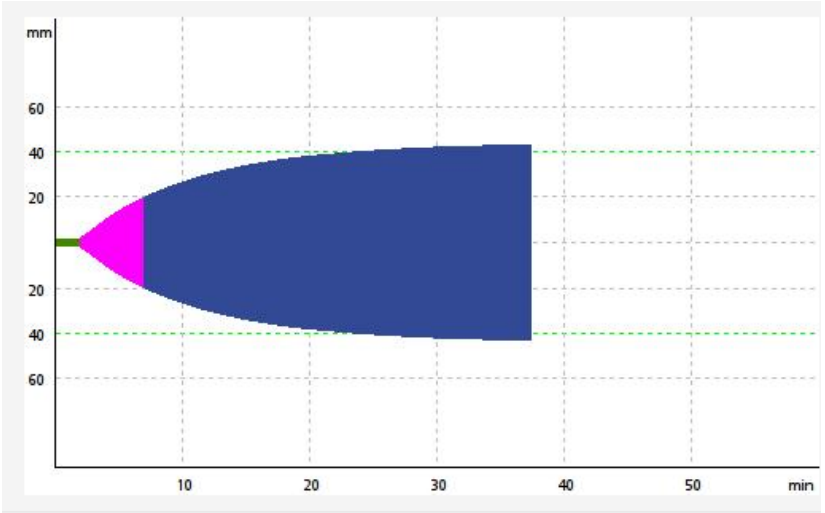
Post-protamine (Hte 50,2 %)

TP 78 % rTCA 1,28 Fib 1,64 g/L anti-Xa 0,43 UI/mL



FIBTEM

CT 111 s (46-84s)
A10: 7 mm (6-21 mm)
MCF: 8 mm (6-21mm)



EXTEM

CT 143 s (50-80s)
A10: 30 mm (43-63 mm)
MCF: 43 mm (55-72 mm)

CT Extem prolongé → déficit en facteurs VitK- dépendants

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH

ROTEM et hématocrite

- Etude sur 161 CEC en chirurgie cardiaque pédiatrique, 3 groupes d'enfants <3 mois, Entre 3 mois et 2 ans et >2 ans. Montre l'impact de la CEC sur les différents paramètres Pas de mention de l'hématocrite, *C.F. Tirotta et al. 2019*

→ interprétations des ROTEM avec des valeurs de référence pédiatriques?

→ très difficile à mettre en œuvre

-Etude sur une cohorte de 320 enfants avec des hématocrites au max à 50%
Montre une diminution du MCF pour le Fibtem comparé aux enfants non cyanosés; cette diminution ne serait due qu'aux variations d'hématocrite, de plaquettes entre les groupes,
Problématique: véritable état hypocoagulable chez les cyanosés ou artéfact de mesure?
M.L. Laskine-Holland et all. 2017

→ Besoin d'études supplémentaires

Conclusion ROTEM

Aide précieuse dans un contexte hémorragique d'urgence:

- Rapidité des résultats
- Permet de différencier un saignement d'origine hémostatique ou chirurgicale
- Algorithme transfusionnel pour une prise en charge optimale

Limites du ROTEM:

- Faible sensibilité aux doses thérapeutiques d'antagonistes des GP IIb/IIIa
- Pas de sensibilité à l'aspirine et au clopidogrel (Plavix®)
- Mauvaise détection des déficits constitutionnels (vWF, HA,,,)
- Faible sensibilité aux AOD (développements en cours)

- Interférence des hématocrites élevés à étudier

MERCI

Dr V. Louvain Quintard
Biologiste médicale
Responsable Hématologie

v.louvainquintard@ghpsj.fr

GROUPE HOSPITALIER PARIS SAINT-JOSEPH