

# Acute Obstetric Coagulopathy

## Coagulation et grossesse

### AOC et HPP

### Stratégies thérapeutiques

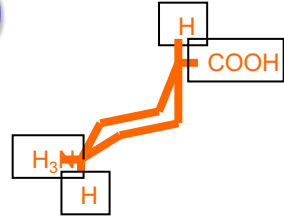


D'après René Magritte 1926  
Fondation Diana Vierny

Dr. Anne-Sophie Ducloy-Bouthors  
Maternité Jeanne de Flandre  
CRU Lille

Traiter la coagulopathie précocément avec des objectifs ciblés

Bloquer l'hyperfibrinolyse: Tranexamic acid (TA)



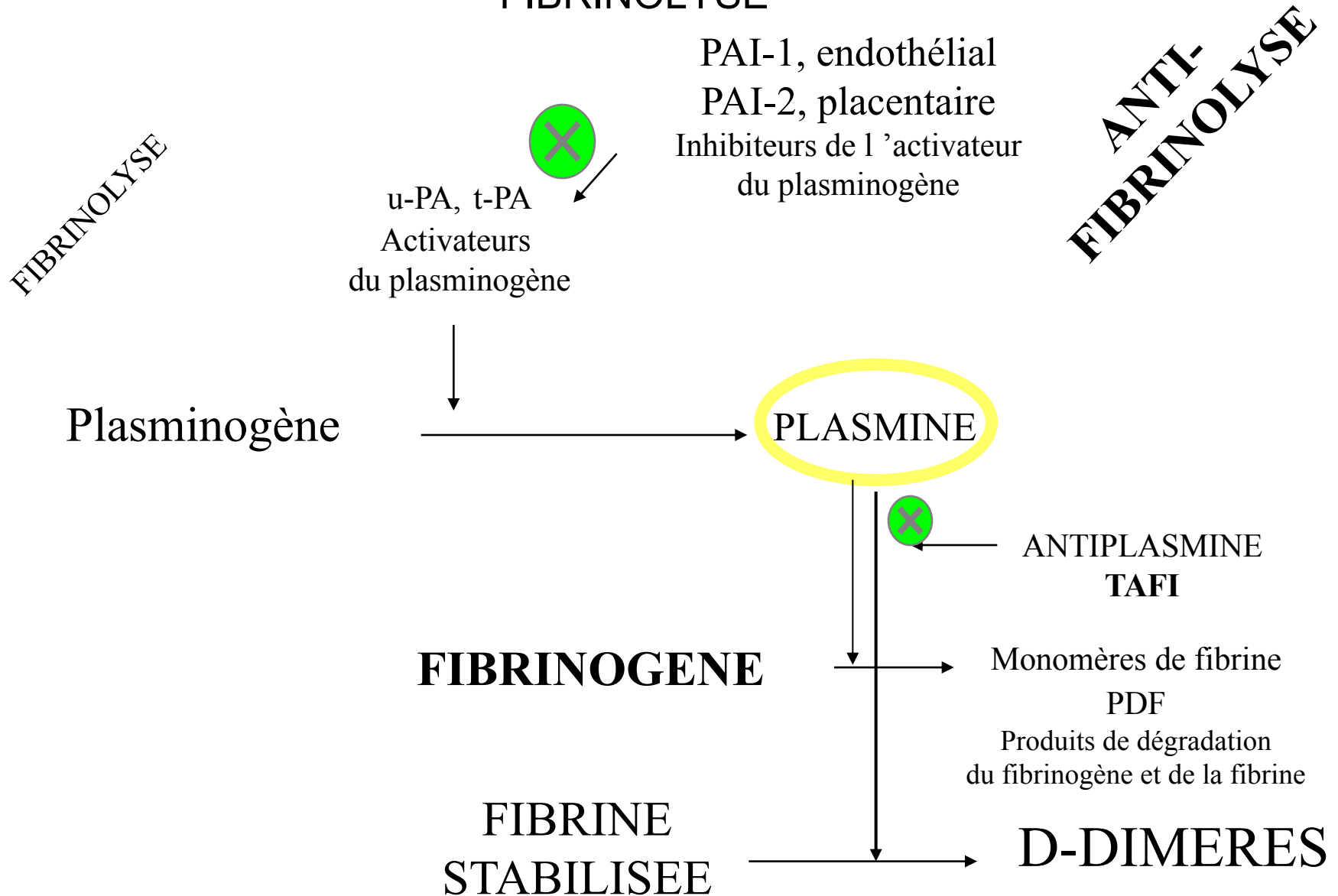
L'acide tranéxamique Exacyl ®  
Réduit le besoin transfusionnel  
et la mortalité

dans le trauma

dans la chirurgie majeure

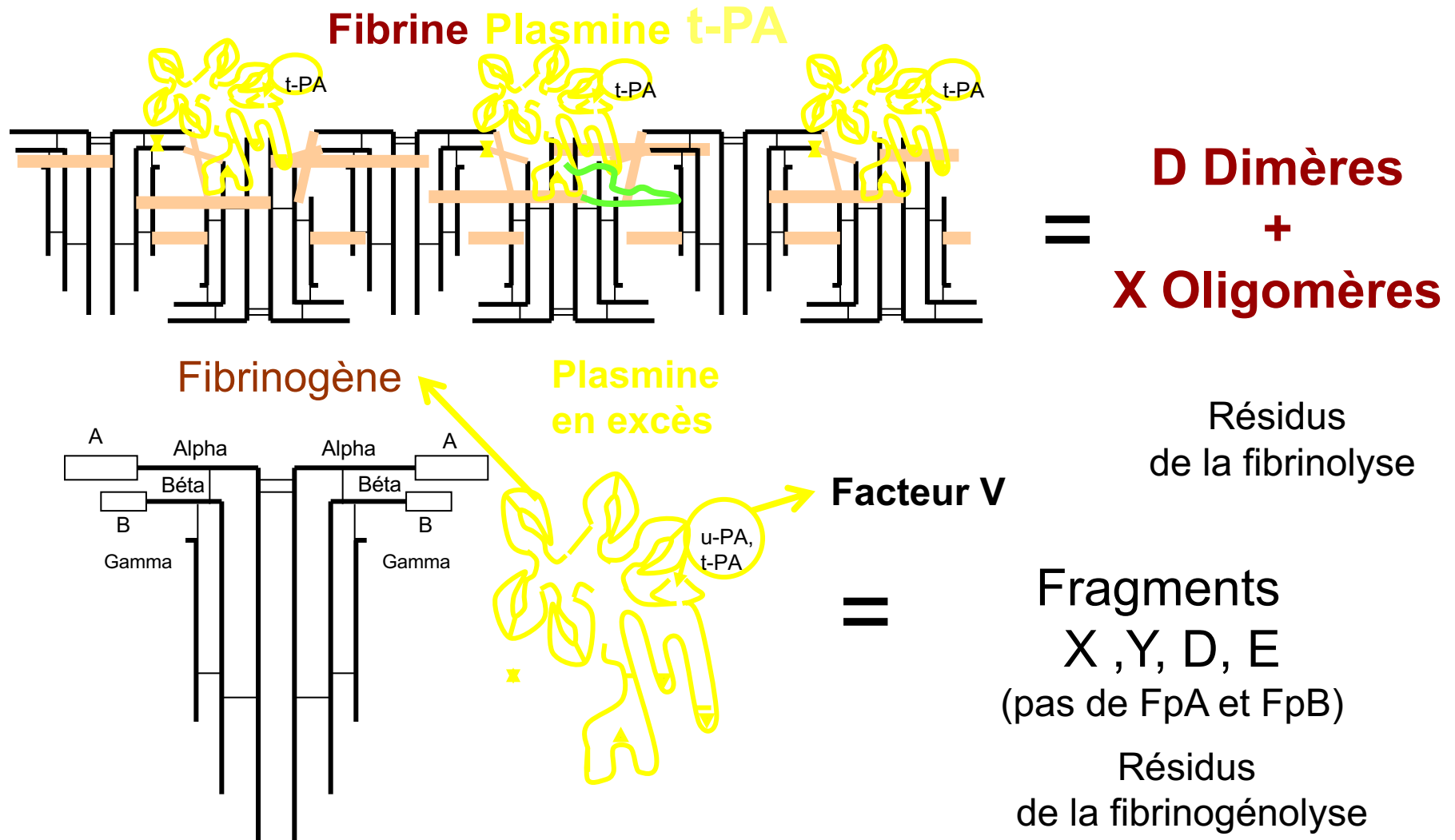
Dans l'hémorragie post-partum

# MODIFICATIONS GRAVIDIQUES : DIMINUTION DE LA FIBRINOLYSE



# Fibrinolyse

## 7 . Dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine



# Mode d'action de l'acide tranexamique

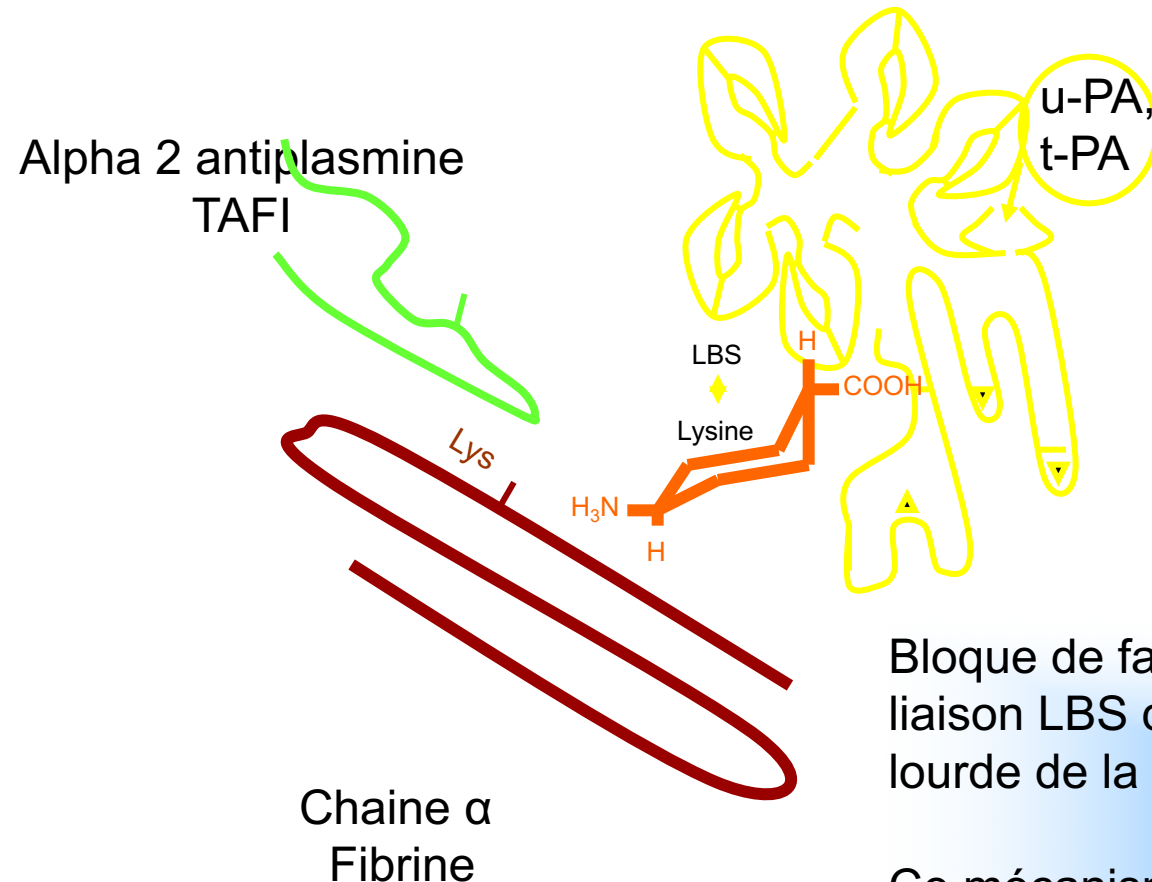
## Acide tranexamique

Molécule de synthèse  
Analogue de la lysine

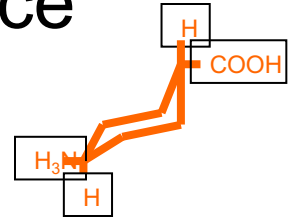


Bloque de façon réversible un des sites de liaison LBS du plasminogène et de la chaîne lourde de la plasmine (kringle 5) à la fibrine

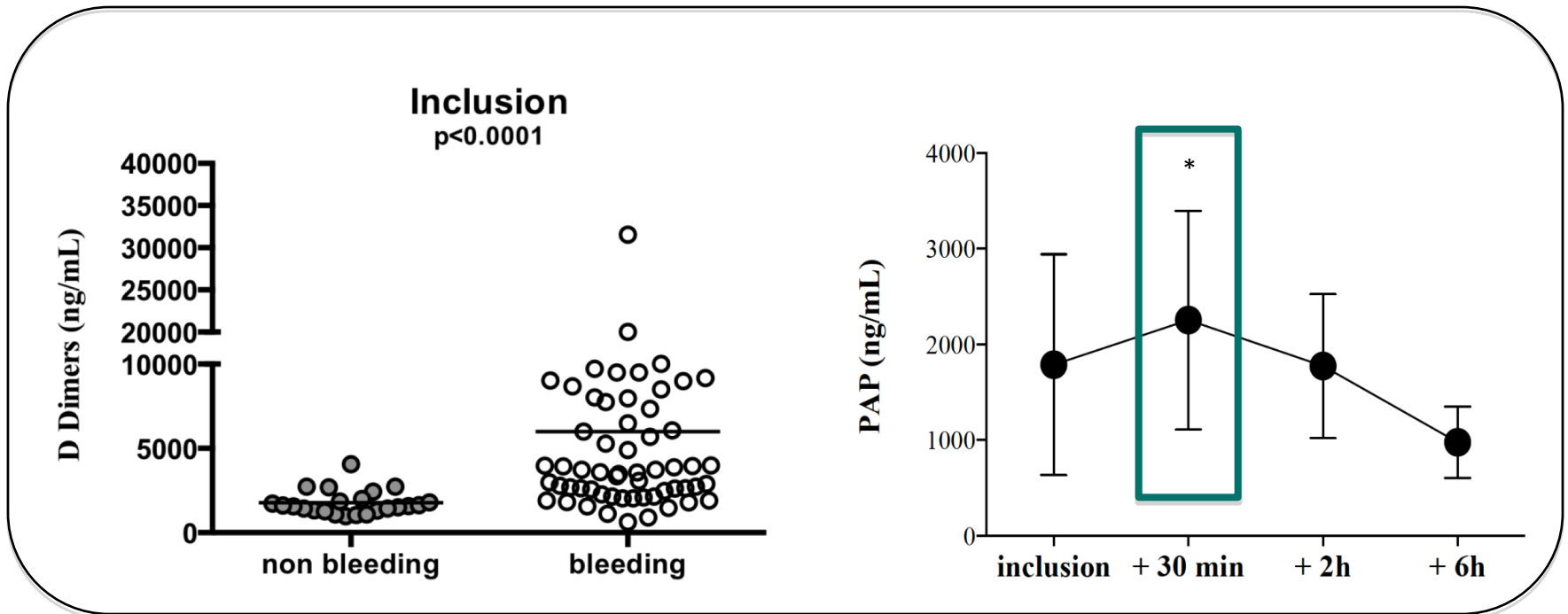
Ce mécanisme prévient la fibrinolyse: la plasmine formée ne peut se lier au fibrinogène et à la fibrine



# HPP et coagulopathie: Fibrinolyse précoce



- Maximum at +2 h and increased PAP at +30 min
- Marked by increased D-dimers as soon as PPH begins

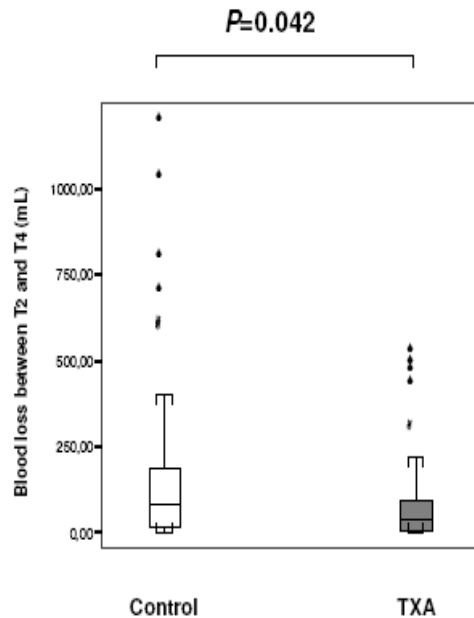
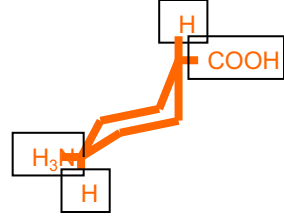


EXADELI trial: Biological data at onset of PPH

Hemorrhagic women (no pro-haemostatic treatment) versus non-hemorrhagic women

## Résultats:

Réduction de la durée et du volume du saignement entre le début de l'HPP et la sixième heure qui suit.



☞ **Reduced blood loss between inclusion and H6**

TA : 173 [59-377] mL

C : 221 [105-564] mL

p=0.04

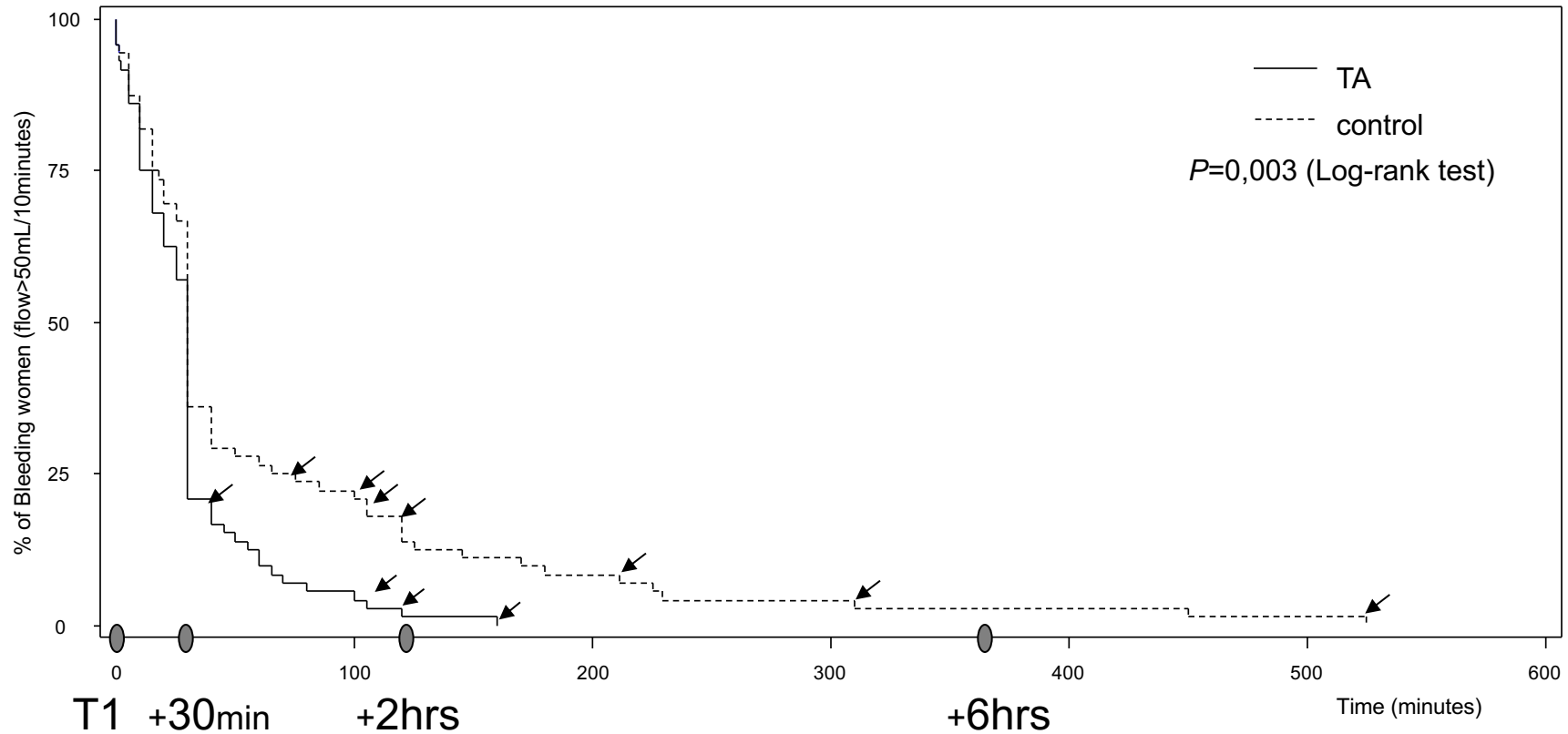
☞ **PPH stopped after only uterotonics and PRBC more frequently in TA group than in C:**

**93% vs 79% (p=0.016).**

# Résultats:

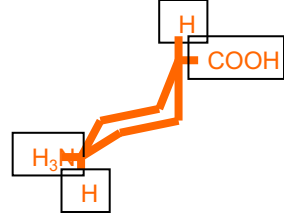
Time from enrolment to PPH cessation in the two groups

Time of hemostatic embolization and surgery



In the TA group versus controls

- ☞ Réduction de la durée du saignement  $p=0.003$ ,
- ☞ Réduction de la transfusion et de l'évolution vers HPP sévère  $p<0.03$
- ☞ Procédures invasives  $n=4$  vs  $n=7$   $p=NS$ .
- ☞ Plus de nausées et de vomissements et phénomènes de flou visuel

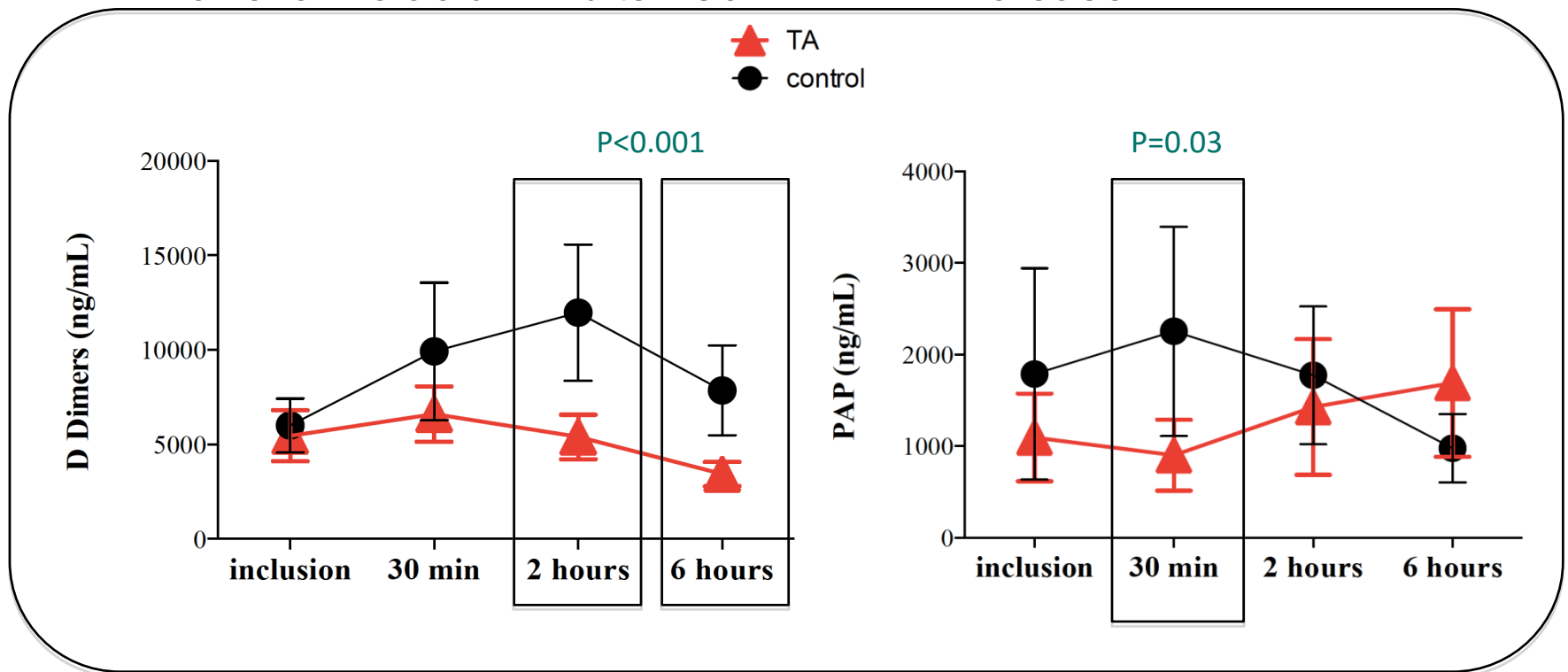


# Parallele à un effet biologique d'inhibition de la fibrinolyse

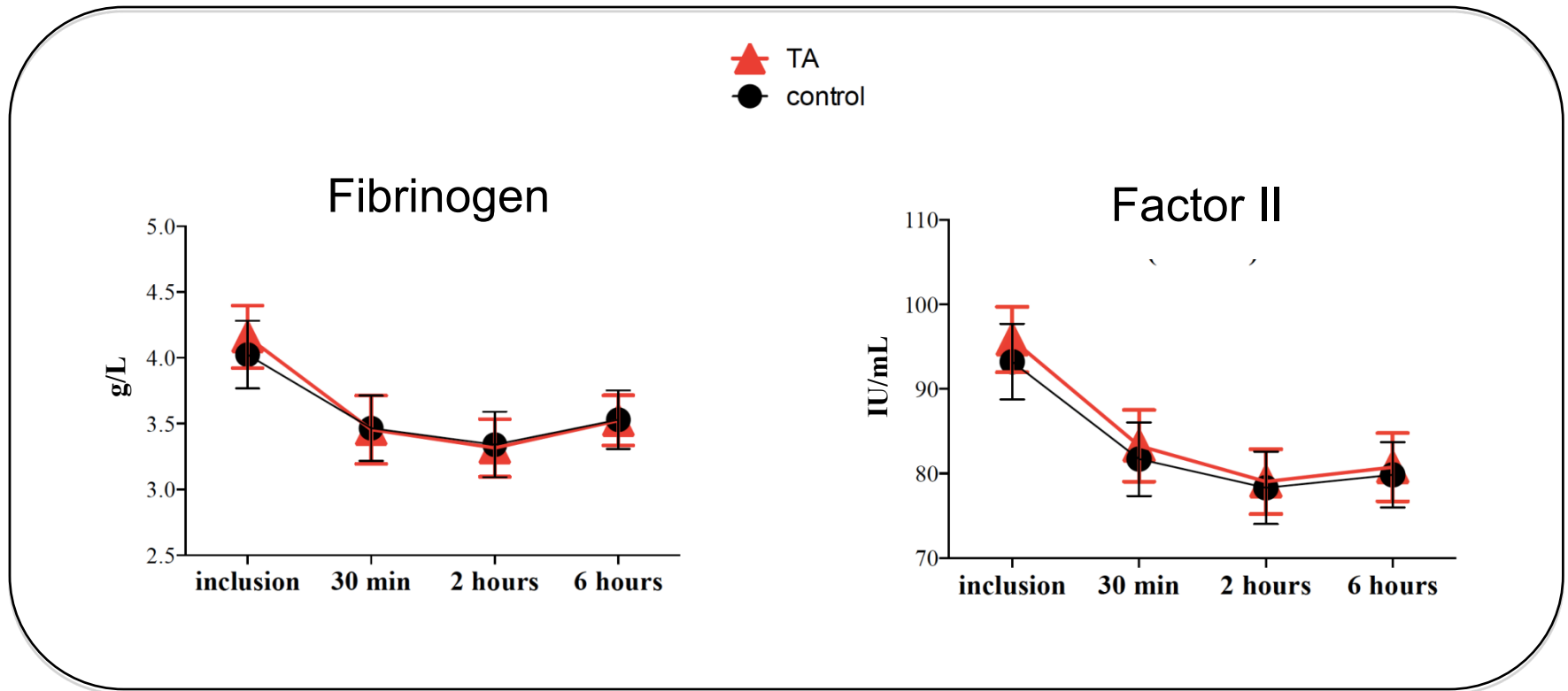
EXADELI trial biological data: Untreated control compared to tranexamic acid-treated haemorrhagic group

Tranexamic acid inhibits +2 h and +6 h D-dimer increase

Tranexamic acid inhibits +30 min PAP increase



# Treat hyperfibrinolysis: Tranexamic acid: No influence on fibrinogen and factor II decrease



Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN):  
an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

## WOMAN trial



womantrial@Lshtm.ac.uk

n= 20060

TA

Placebo

10051

10009

10036

9985

|                                     |            |            |                  |
|-------------------------------------|------------|------------|------------------|
| Death due to bleeding               | 155 (1,5%) | 191 (1,9%) | 0,81 [0,65-1,00] |
| Death due to bleeding<br>If TA <3 h | 89 (1,2%)  | 127 (1,7%) | 0,69 [0,52-0,91] |

|                  |            |            |                  |
|------------------|------------|------------|------------------|
| Hysterectomy     | 358 (3,6%) | 351 (3,5%) | 1,02 [0,88-1,07] |
| Primary endpoint | 534 (5,3%) | 546 (5,5%) | 0,97 [0,87-1,09] |

*Lancet 2017;389:2105-16*

# Réduction du nombre de morts maternelles dues à l'hémorragie

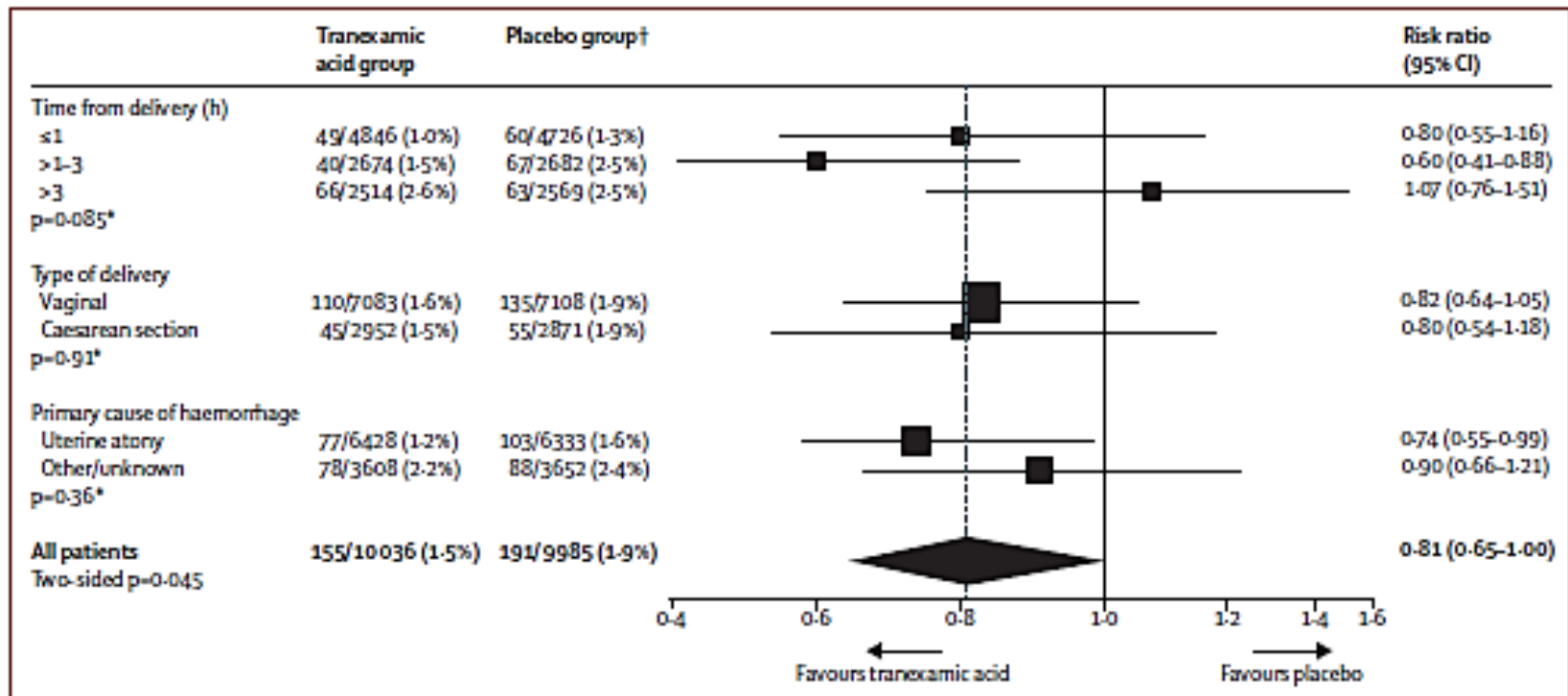


Figure 3: Death from bleeding by subgroup

\* Heterogeneity p value. † One patient excluded from subgroup analysis because of missing baseline data.

# Réduction du nombre de reprise chirurgicale pour hémostase

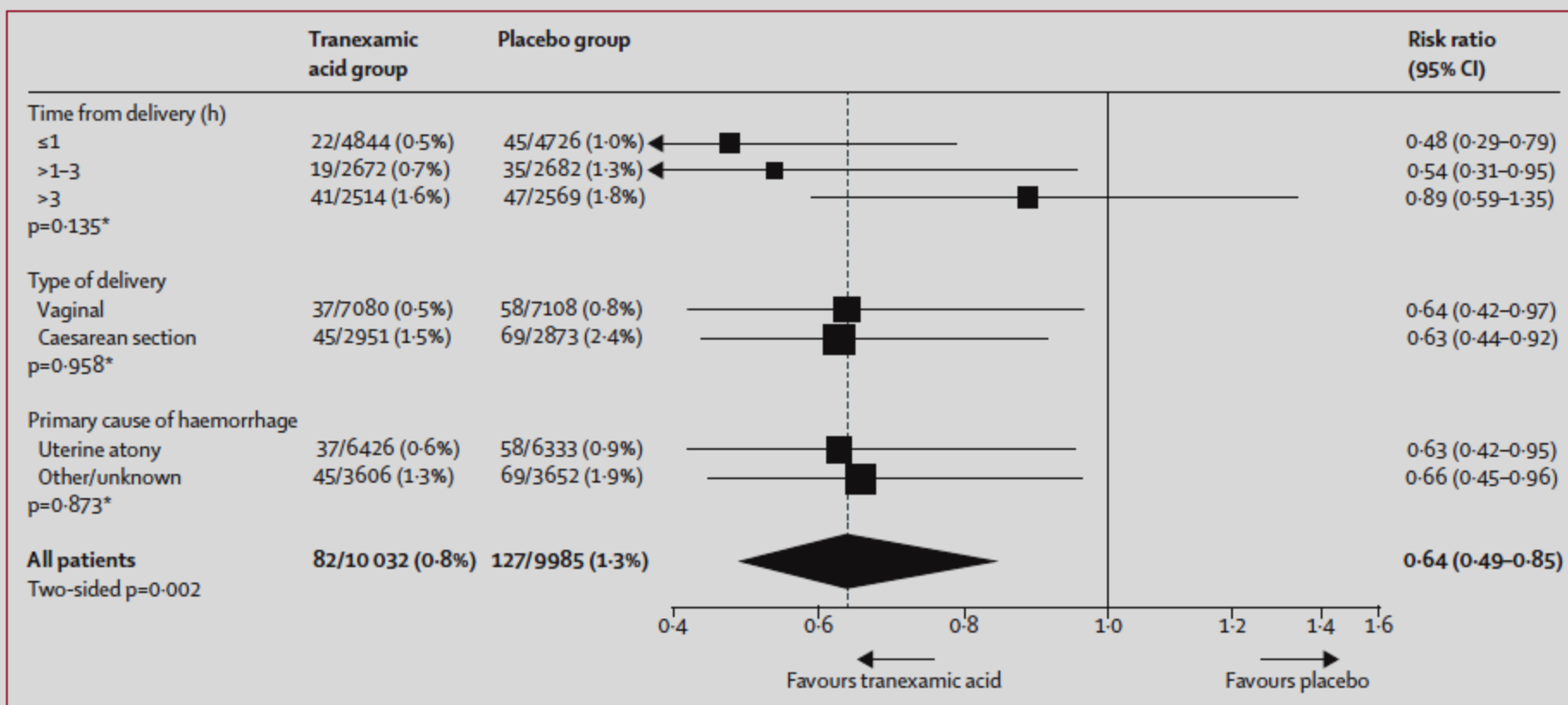


Figure 4: Laparotomy for bleeding by subgroup

\*Heterogeneity p value.

WOMAN trials collaborators, Lancet 2017;389:2105-16.

Figure 5 : Thrombin –Plamsin generation in a single well measrued by fluorimeter at inclusion, 30 minutes and two hours after inclusion in a untreated hemorrhagic patient sample.

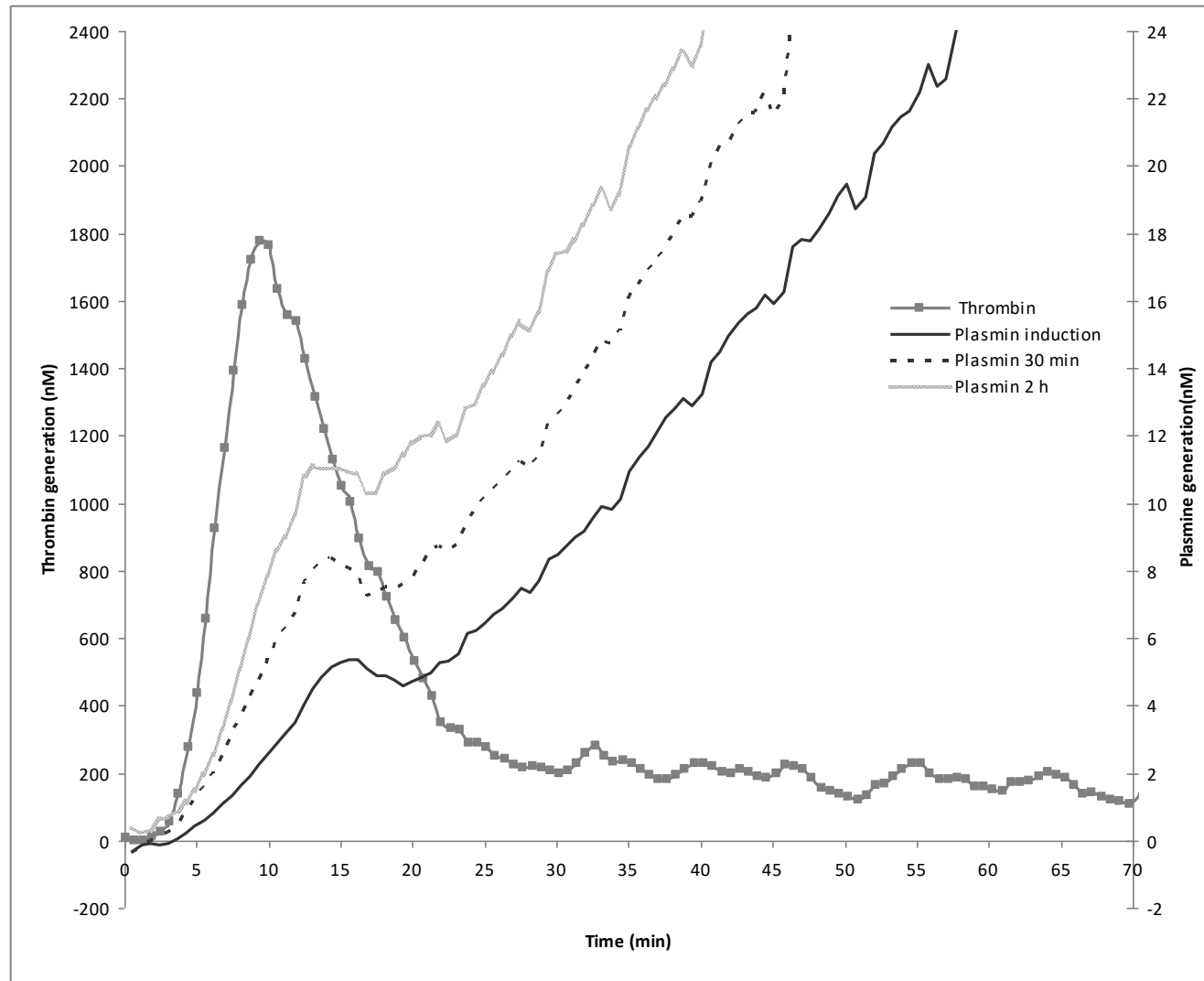
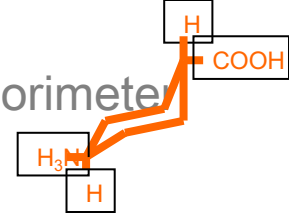
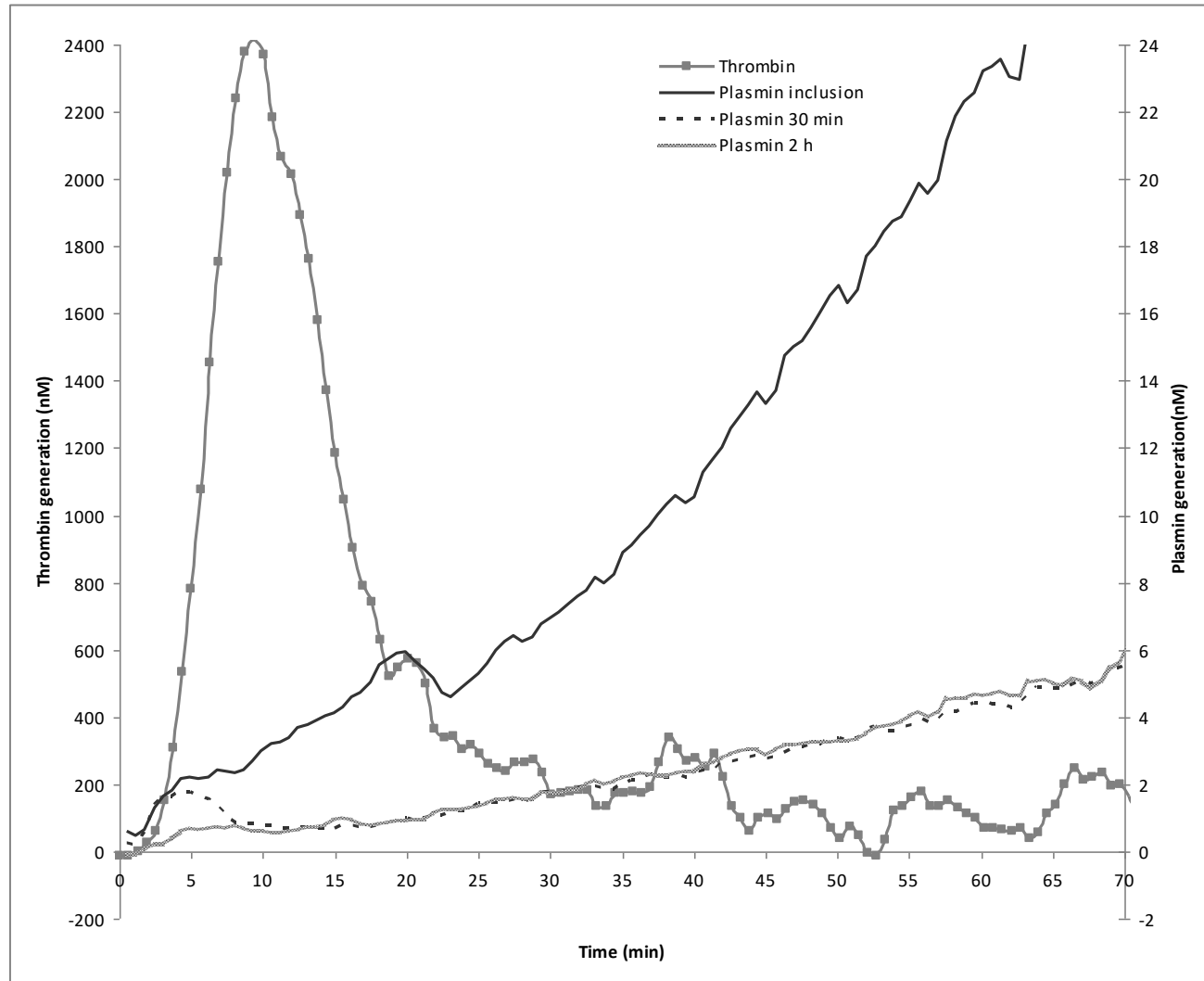
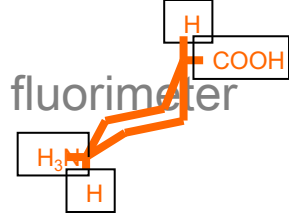
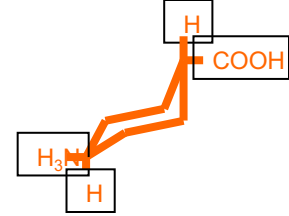
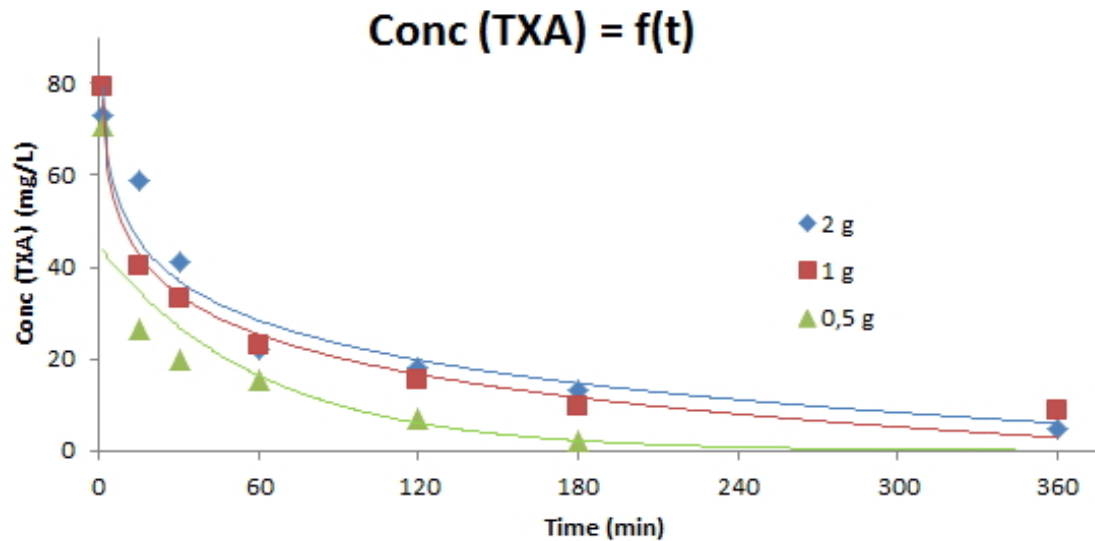


Figure 9 : Thrombin –Plamsin generation in a single well measrued by fluorimeter at inclusion, 30 minutes and two hours after inclusion in a TXA treated hemorrhagic patient sample.





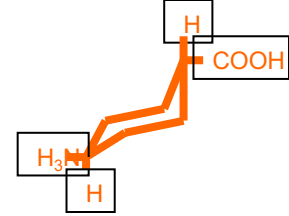
## Profil d'évolution des concentrations et détermination des points de mesure adéquats



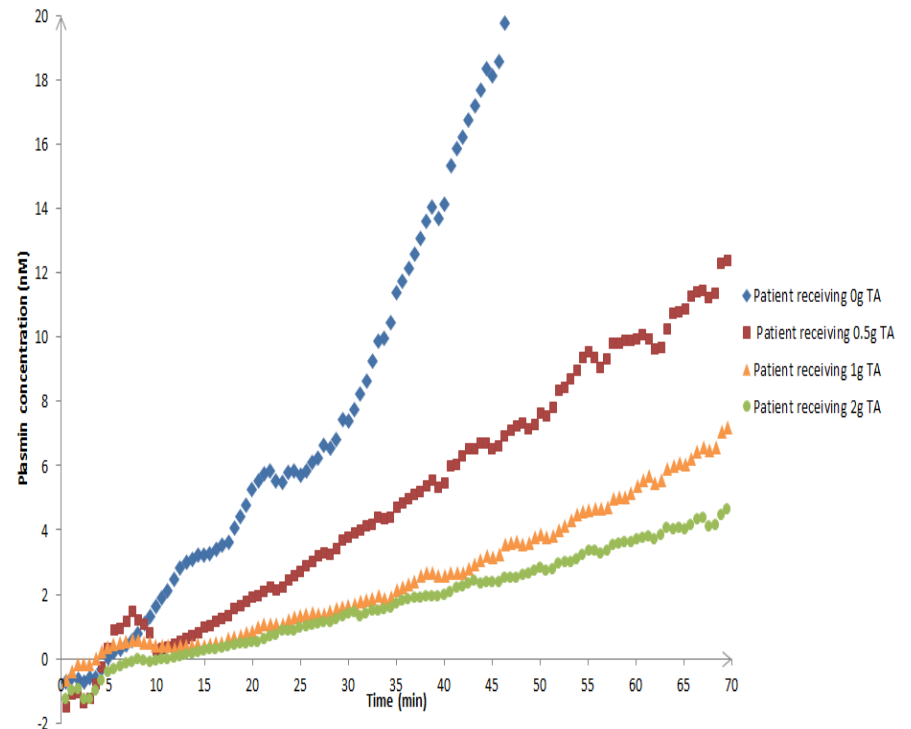
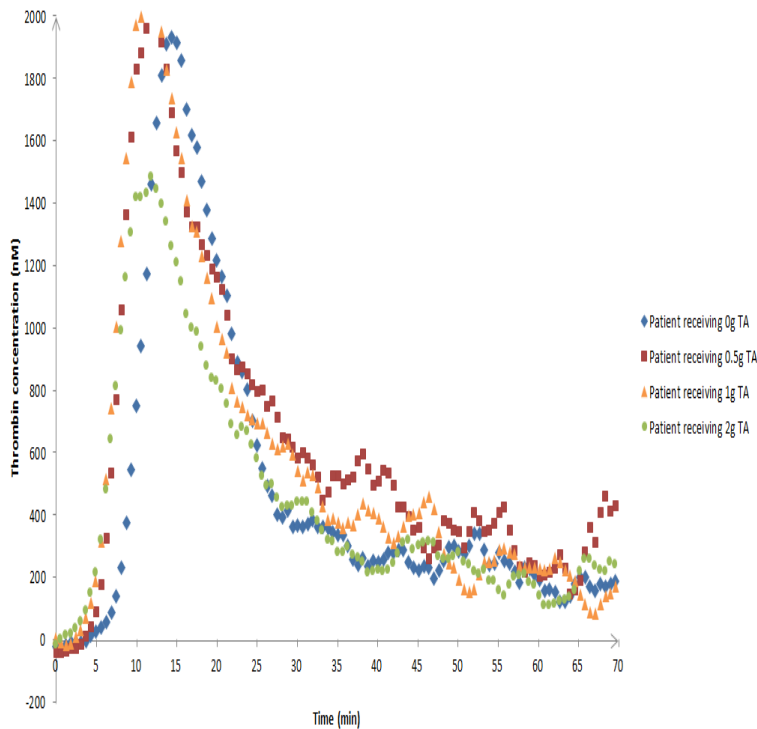
### **TA concentration measurement method in blood and in urines.**

Plasmatic concentrations of TA after a unique intravenous bolus of 0,5 or 1 or 2 g  
(In vivo pilot analysis of 3 hemorrhagic patients).

# Résultats de l'étude pilote Préparation préliminaire à l'étude TRACES



## Thrombine-plasmine génération en un puits Test in vivo



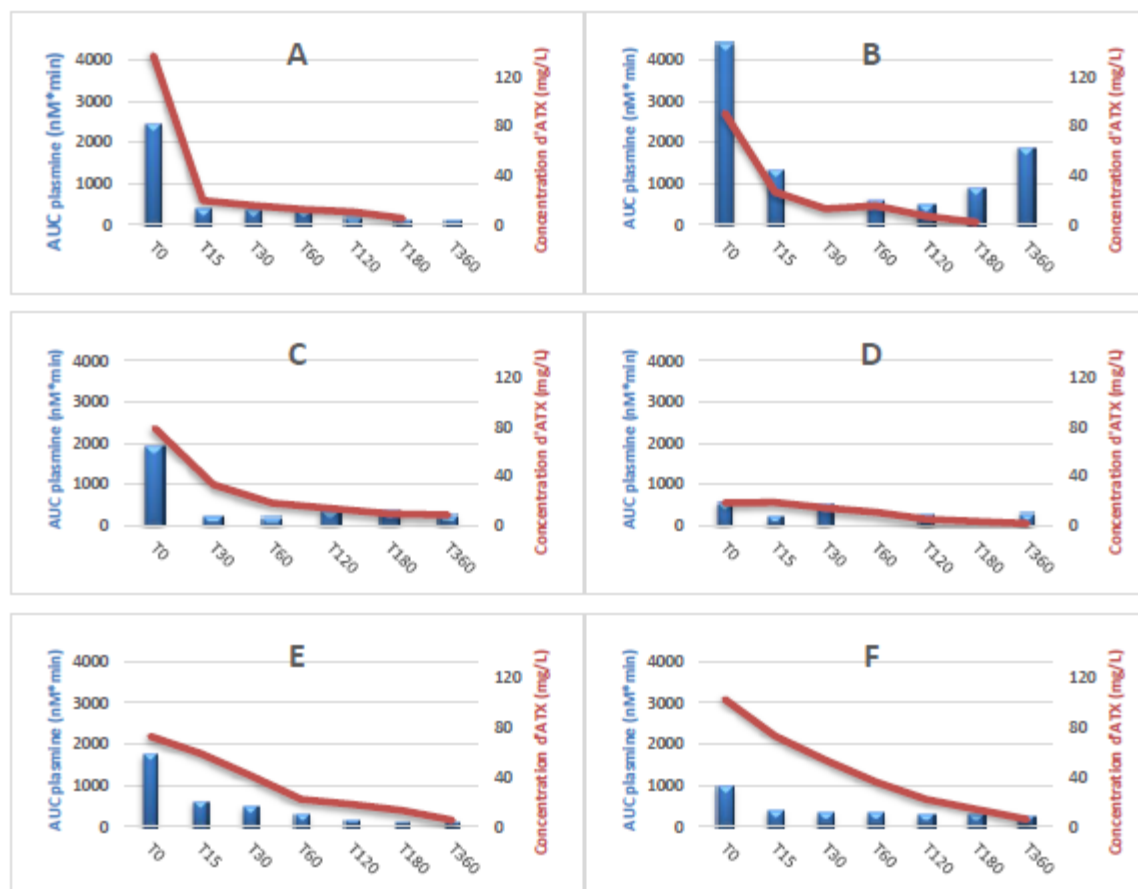
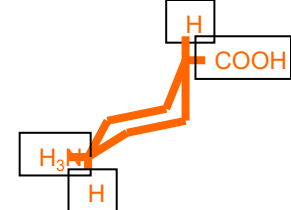
In vivo

Plasmin generation profiles at T30 in patients of each hemorrhagic group<sup>17</sup>

# Intérêt de l'étude

## Résultats de l'étude pilote

Dispersion des concentrations de TA et des intensités de génération de plasmine

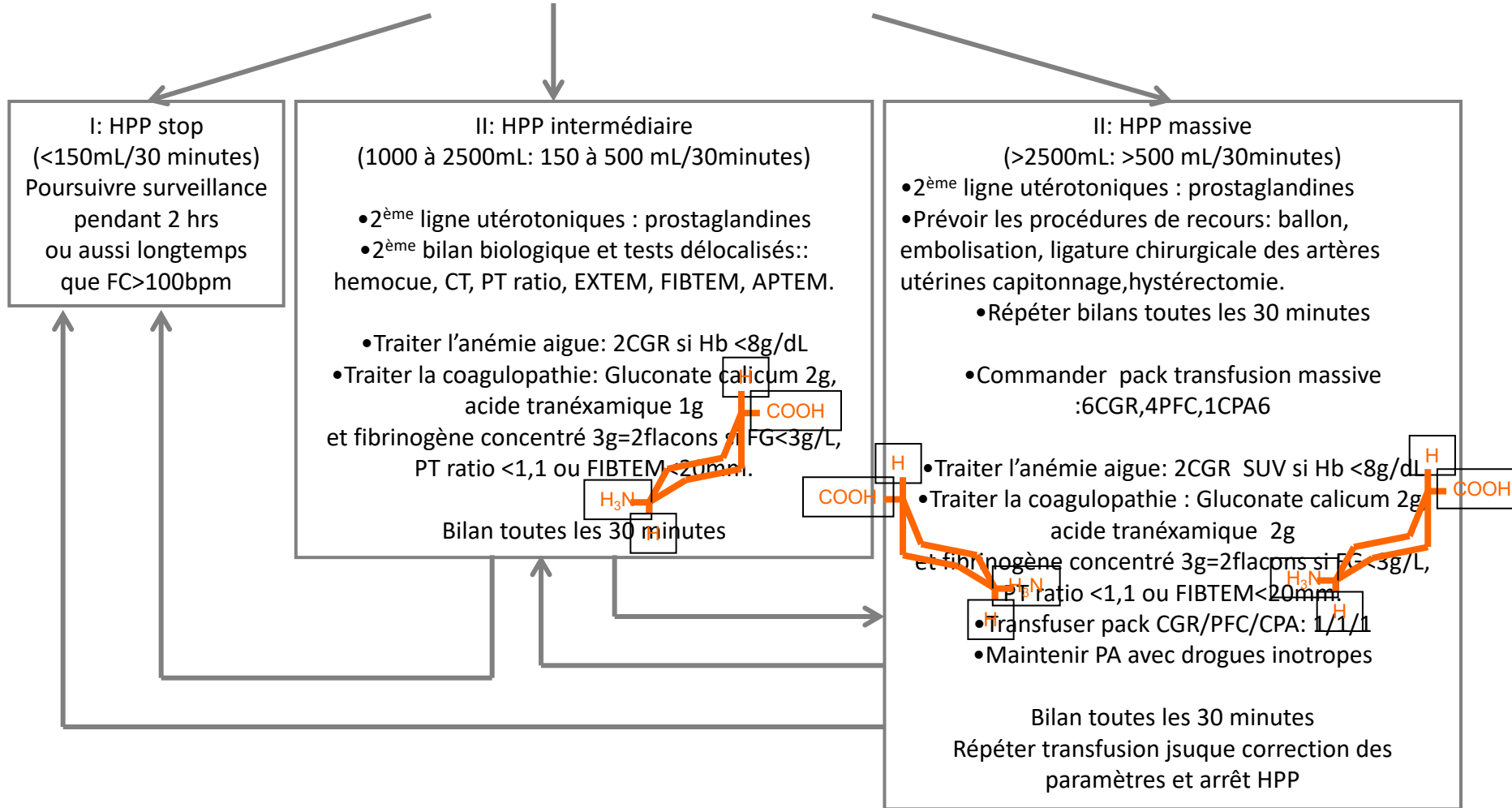


**Figure 21 :** Evolution dans le temps de l'AUC plasmine par rapport à la concentration plasmatique d'ATX chez 6 patientes traitées (A et B : patientes 20 et 19 du groupe TXA0.5 ; C et D : patientes 24 et 25 du groupe TXA1 ; E et F : patientes 12 et 17 du groupe TXA2)

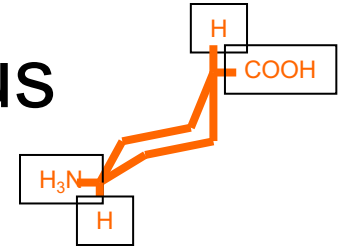
## En cas d'HPP diagnostiquée sur une perte sanguine de plus de 500mL (AVB/César): Les 30 premières minutes:

1. Alerter obstétricien et anesthésiste.
2. Oxygéner, réchauffer, 2<sup>ème</sup> voie veineuse, monitoring continu PA FC SaO<sup>2</sup> et Qc (Nexfin),  
Convertir analgésie locorégionale en anesthésie ou analgésie IV pure ou anesthésie générale avec intubation.
3. Révisoin utérine, Délivrance artificielle, sonde vésicale à demeure, massage utérin, révision filière.
4. Utérotoniques première ligne IV: ocytocin 5UI IV et 30 IU per 30 minutes.
5. Prélever et mesure laboratoire hemoglobine et fibrinogène/ D Dimères
6. Prélever et mesure délocalisée (hemocue moyenne de 3 mesures < 10g/dL) et hemostase ( temps coagulation >7 minutes ou PT ratio > 1.1 et/ou FIBTEM <20mm)
7. Maintenir le pression artérielle systolique > 80mmHg avec colloïdes ou cristalloïdes.

### 8. Vérifier l'évolution HPP au bout de 30 minutes.



# TA : effets secondaires connus



- Surrisque de
  - Nausées vomissements et
  - Troubles visuels à type de flou ou d'anomalies de la vision des couleurs.
- Surrisque connu de convulsions en CCV.
- Dans HPP :
  - pas de sur risque de thrombose,
  - ni de convulsions, atteintes cardio-neurovasculaire

Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit. Care.* 2011;15:R117.

Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br. J. Anaesth.* 2016;116:641–8.

WOMAN Trial Collaborators, 2017. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389, 2105–2116.

# Adverse effects of tranexamic acid

**No evidence of adverse effects**

| <b>Outcome</b>         | <b>Tranexamic Acid</b> |                  |
|------------------------|------------------------|------------------|
|                        | <b>RR</b>              | <i>95% CI</i>    |
| Myocardial Infarction  | <b>0.96</b>            | <i>0.48-1.90</i> |
| Stroke                 | <b>1.25</b>            | <i>0.47-3.31</i> |
| Deep venous thrombosis | <b>0.77</b>            | <i>0.37-1.61</i> |
| Renal failure          | <b>0.73</b>            | <i>0.16-3.32</i> |

Ni d'excès de défaillances d'organe, ni de convulsions ni de THB

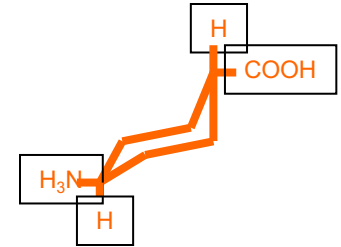
|                     | Tranexamic acid group | Placebo group | RR (95% CI)      | p value |
|---------------------|-----------------------|---------------|------------------|---------|
| Complications*      | 10 033                | 9985          | ..               | ..      |
| Renal failure       | 129 (1.3%)            | 118 (1.2%)    | 1.09 (0.85–1.39) | 0.505   |
| Cardiac failure     | 110 (1.1%)            | 115 (1.2%)    | 0.95 (0.73–1.23) | 0.710   |
| Respiratory failure | 108 (1.1%)            | 124 (1.2%)    | 0.87 (0.67–1.12) | 0.274   |
| Hepatic failure     | 29 (0.3%)             | 30 (0.3%)     | 0.96 (0.58–1.60) | 0.882   |
| Sepsis              | 180 (1.8%)            | 185 (1.9%)    | 0.97 (0.79–1.19) | 0.756   |
| Seizure             | 33 (0.3%)             | 43 (0.4%)     | 0.76 (0.49–1.20) | 0.242   |

Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit. Care.* 2011;15:R117.

Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoy A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br. J. Anaesth.* 2016;116:641–8.

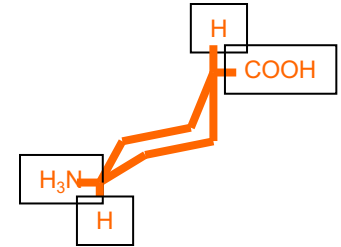
WOMAN Trial Collaborators, 2017. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 389, 2105–2116.

# IRA – IRC – prééclampsie et TA



- Une lettre de mises en garde destinée aux professionnels de santé a été transmise au mois de janvier 2018 sous l'autorité de l'ANSM concernant l'acide tranexamique dans l'hémorragie du post-partum.
- Elle faisait suite à l'analyse approfondie par le groupe de travail de l'ANSM et à l'alerte de pharmacovigilance initiale en 2013.

# IRA – IRC – Prééclampsie et TA

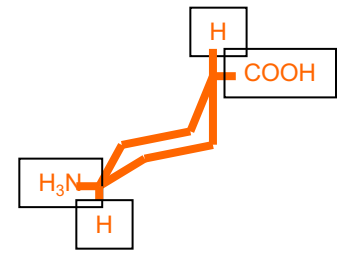


- Augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale du postpartum  
remarquée simultanément  
par nos soins et par les canadiens [1].

*Azar Mehrabadi, et al for the Canadian Perinatal Surveillance System. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. BMJ 2014;349:g4731*

- Lien fort avec la prééclampsie et le HELLP syndrome

# IRA – IRC – Prééclampsie et TA



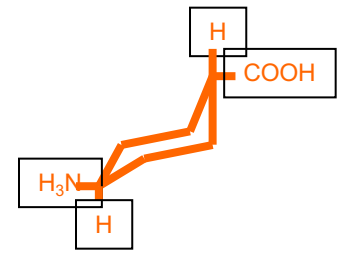
Etude rétrospective:

284 520 accts; 182 ppp (1/15000 accts); 68 IRA; 8 IRC

Facteurs de risque identifiés :

- vasopresseurs (n=36), CIVD ISTH >3 (n=57) et hémolyse (n=98). Multiparité, gémellarité, HELLP syndrome sepsis sous-jacent.
- Sévérité de l'IRA si
  - concentrés plaquettaires,
  - exacyl à la dose totale de plus de 6g (infusion continue),
  - plus de 3L cristalloïdes et
  - diurétiques.

# IRA – IRC – Prééclampsie et TA



Analyse prospective Série consécutive de HELLP syndrome:

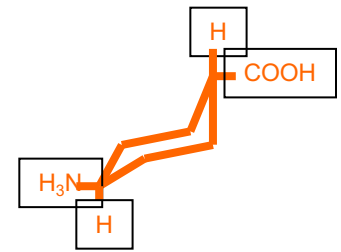
Il existe un mécanisme additionnel hémolytique était retrouvé dans 15 des 16 cas.

L'hémolyse est inductrice d'insuffisance rénale dans l'ensemble des pathologies qui la génère (MAT ou drépanocytose)

elle est associée à la sévérité de l'IRA.

*Sabau, L., Terriou, L., Provot, F., Fourier, F., Roumier, C., Caron, C., Susen, S., Ducloy-Bouthors, A.S., 2016. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? Thromb. Res. 142, 40–43.*

# IRA – IRC – Prééclampsie et TA



Etude rétrospective : néphrologues: 2009-2013.

5 centres: 18 nécroses corticales du postpartum.

Contexte : Terme dépassé, gemellaire, macrosomie, sepsis, preeclampsie et HELLP.

## HPP sévère

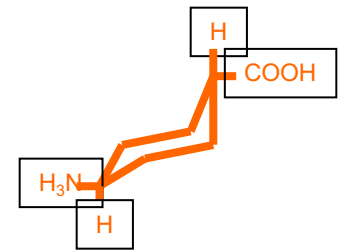
[BL>1L Vol moy :  $2,6 \pm 1L$ ] [atonie(83%), CIVD, HRP, AFE]

[5 chocs, 11 CIVD] [procédures invasives 61%. HST 4].

[Vasopresseurs ; CGR  $1.45 \pm 0.9L$  ; colloïdes  $1,8 \pm 1,4L$  ; cristalloïdes  $3,4 \pm 1,3L$  ; Fibrinogene  $5,4 \pm 2g$ , acide tranéxamique  $1,8 \pm 0,9g$ ; 1 à 4 g] ,

C'est la longueur d'exposition à l'acide tranéxamique (infusion continue de 0.5g à 1g par heure pendant 2 à 16 heures ( $5 \pm 4,3$  heures) qui était associée à la sévérité de l'IRA.

# IRA – IRC – prééclampsie et TA



- Suivi des IRA PP : 2011- 2015
- 105 patientes : 40 prééclampsies, 20 HPP dont la majorité avec un trait prééclamptique, 14 pour microangiopathie thrombotique non placentaire (10aSHU et 4 PTT), 7 SHAG, 2 AFE, 4 sepsis, une néphropathie à IgA révélée PP.
- Surreprésentation des grossesses gémellaires et des enfants de faible poids pour l'âge gestationnel.
- 13 nécroses corticales pronostic défavorable.
- TA (4g vs 1g).
- Récupération pour toutes les patientes sauf 8



# Take Home messages

- Monitorer la coagulopathie et en particulier la fibrinolyse au cours de l'hémorragie du post-partum sévère >1000 mL
- Administrer TA à la dose standard de 1 g
- dans un délai court après le début du saignement : 1 à 3 heures.
- Renouveler la dose de TA initiale si le saignement reste actif ou la fibrinolyse persiste.
- Eviter la perfusion continue de TA
- Utiliser TA avec prudence en cas de prééclampsie sévère avec HELLP syndrome grade III.

