

ताज महल

Hémorragie obstétricale et Fibrinogène.

De la prédiction au traitement

Dr. Anne-Sophie DUCLOY-BOUTHORS,
maternité Jeanne de Flandre CHRU LILLE

Hémorragie obstétricale, première cause de mortalité et de morbidité maternelle

En France

= 25 à 30% des morts obstétricales directes = 10 décès / an
Evitable dans 80 % des cas.

= 18 à 20% des admissions péripartum en réanimation

Morbidité maternelle = 6,7 pour 1000 naissances (6,0 à 7,5):
choc hémorragique, anémie sévère, complications des
transfusions massives, insuffisance rénale, nécrose
hypophysaire

Dans le monde

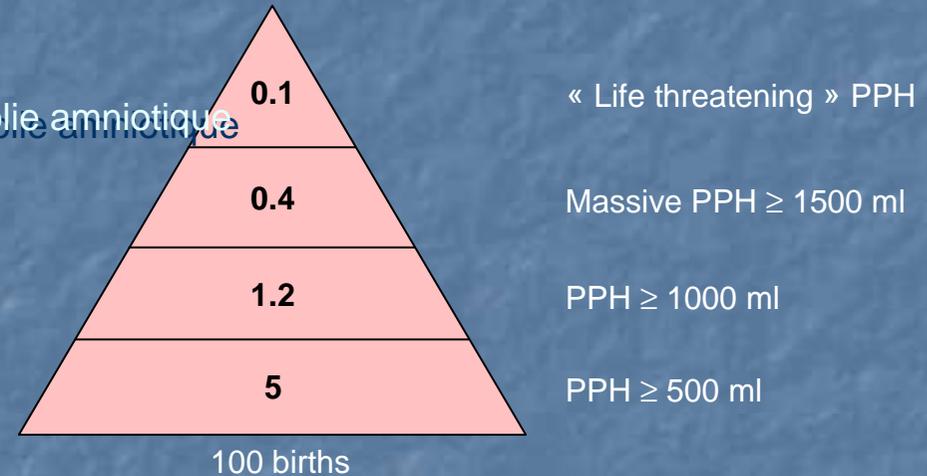
140 000 décès par an soit une femme toutes les 4 minutes.

La moitié des morts surviennent dans les 24 heures qui
suivent la naissance

Quels éléments cliniques associés à la gravité de l'HPP ?

- maternels: âge, BMI, PMA, taux bas de facteurs de coagulation (Chauleur NOHA JTH 2008);
- obstétricaux: multiparité, infection, grossesse multiple, hydramnios,
- foetaux: macrosomie, mort foetale
- du travail: dystocie, césarienne,
- pathologiques: d'insertion du placenta, HRP, embolie amniotique
- de la délivrance:
 - atonie, lésions filière

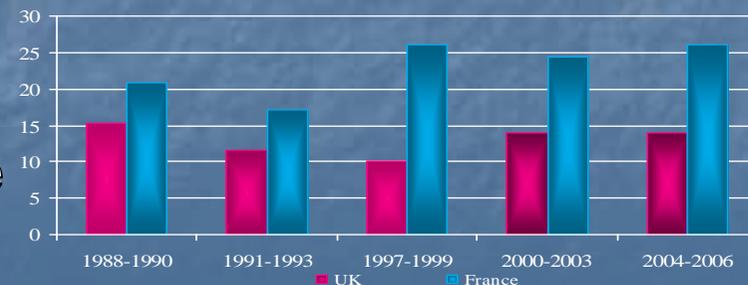
•CIVD - Fibrinolyse



Subtil et al, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2004

Impact des RPC 2004

Objectif: Diminution de la mortalité
 Protocole de soins chronométré
 Traitement utérotonique standardisé



Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom

Les morts maternelles en France, Rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle

La réduction des délais de prise en charge est un facteur de réduction de la morbidité

Utilisation pratique du sulprostone PGE2 Nalador ® dans le traitement des HPP
Goffinet F et al, JGOBR,1995,24:209

: 6028 accouchements (sur 2 ans) 315 HPP,
184 atonies utérines (58.4 %) 91 traités
par Sulprostone Taux succès 89 %

Intervention multifacettes pour améliorer la prise en charge des hémorragies du postpartum : l'essai randomisé en cluster « Pithagore 6 »

C. Deneux-Tharaux et al 2009

Politiques de prévention et de prise en charge précoce de l'hémorragie du post-partum immédiat dans six réseaux de maternités franc_aises

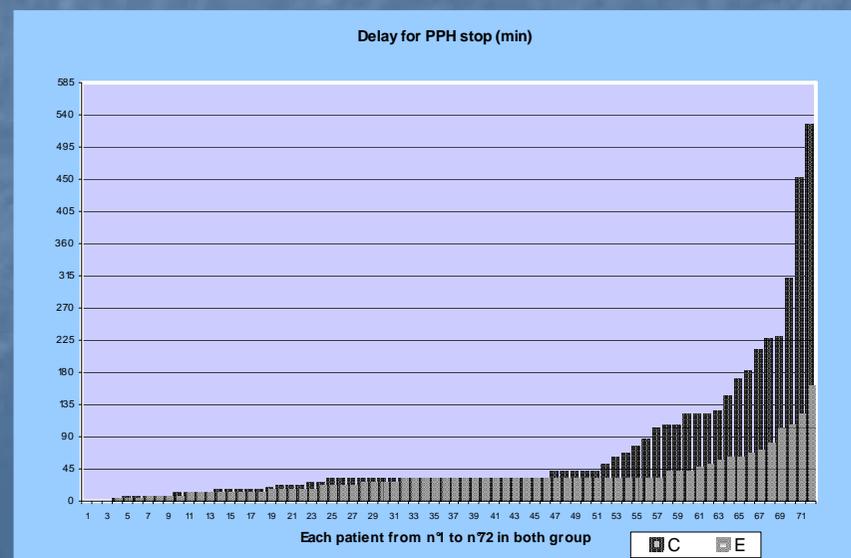
C. Deneux-Tharaux et al

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 37, 237–245

Comparison of the severe PPH management and related morbidity before and after MPIP
Ducloy-Bouthors IJOG 2009 (104) 68-76.

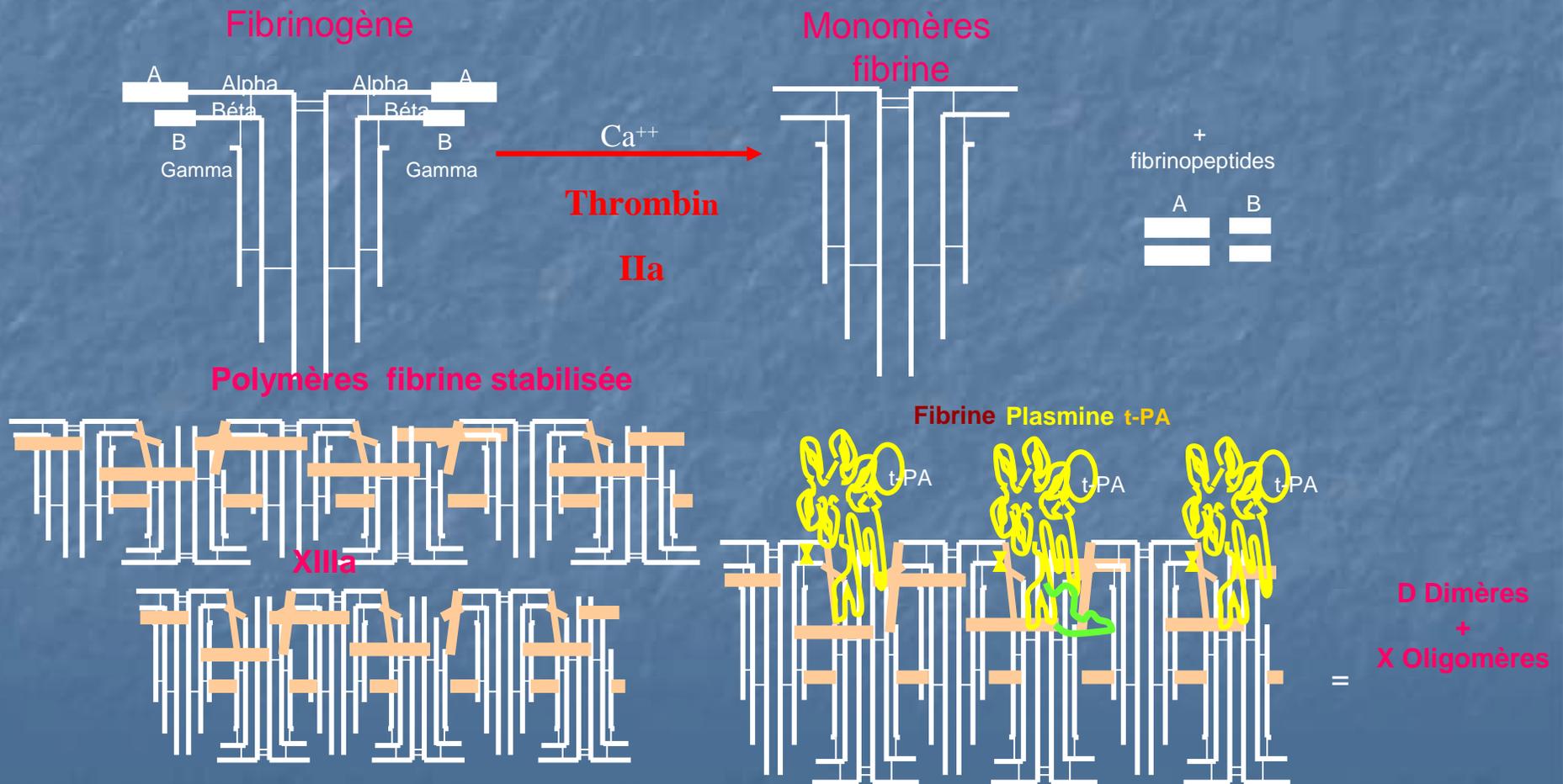
	before MPIP	after MPIP	
Low risk deliveries	21 373	20 619	NA
PPH	189	259	0.26
Transfer to obstetrics ICU	16	13	0.004
Transfer delay, min	205 (90–300)	158 (60–270)	0.01
Hemorrhagic shock	5	0	0.01
Transfusion	5	2	0.05
Procoagulant complement	9	4	0.10
Uterine artery embolization	7	2	0.26
Discharge after 12 hours ICU	11	12	NS

Tranexamic acid reduces blood loss in PPH
Ducloy-Bouthors



Quelle est la part de la baisse du taux plasmatique du fibrinogène dans la sévérité de l'hémorragie?

- Le clivage du fibrinogène (FG) en fibrine est la dernière étape de la coagulation plasmatique essentielle pour la formation du caillot et l'agrégation plaquettaire.



Coagulopathie et polytraumatisé: sévérité et pronostic

Relation entre la sévérité
des lésions

et les anomalies:

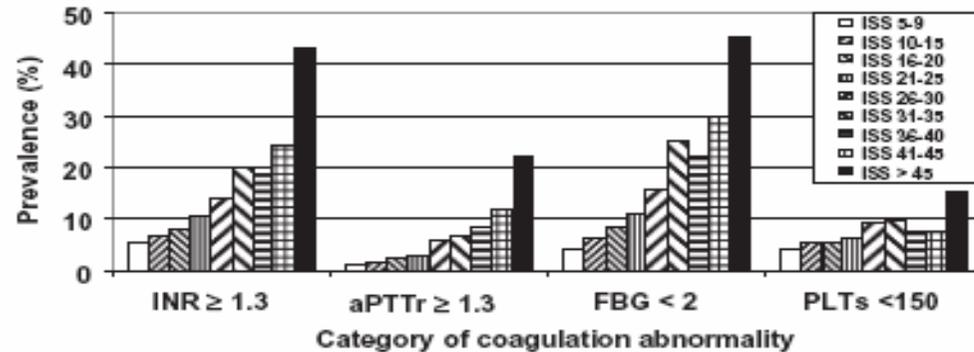
- TP
- TCA
- FG
- Plaquettes

Avec la mortalité

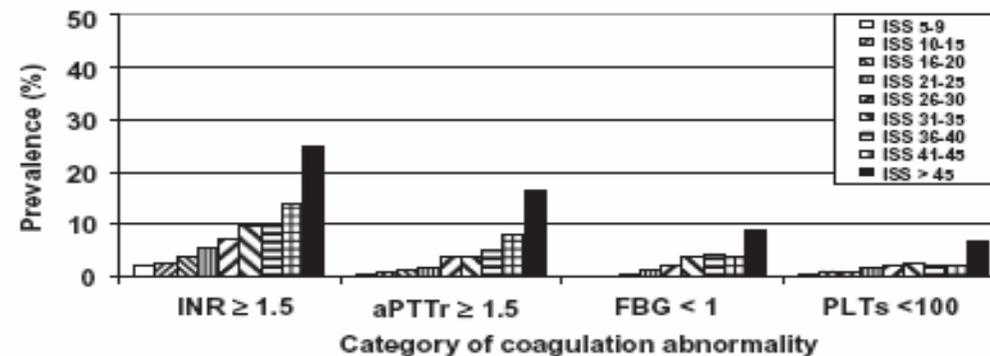
Brohi K, J Trauma 2003

MacLeod JB, J Trauma 2003

A. Prevalence of abnormal coagulation tests



B. Prevalence of coagulopathy



Hess JR, transfusion 2009

Une diminution du taux plasmatique du FG est associé à un excès de risque hémorragique dans tous les domaines.

Débat chez les polytraumatisés:
corriger les troubles de l'hémostase avec du PFC

- Borgman 2007 « one to one replacement saves lives »
série rétrospective US Army : 1:1 meilleure survie que 1:4
- Ratio PFC:CGR remis en cause partiellement pas les équipes NewOrléans et les écoles germaniques
- Blatimore discutent un éventuel biais de survie
- Maegele 2009:
le gain de survie peut être un effet du protocole de transfusion précoce
- Stansbury Transfusion Medicine Review 2009;23:255-265
Revue générale : définir le ratio idéal CGR:PFC est un objectif illusoire
- Sperry Chest 2009 : Ratio recommandé 1:2

Débat chez les polytraumatisés:
Les recommandations européennes mises à jour
Critical Care 2010 8943

- Reco 12 : monitorer la coagulation (thromboelastography INR) pour aider à caractériser la coagulopathie et guider la thérapeutique hémostatique
- Reco 24: PFC 10-15 ml/kg. poso sup selon CGR et monitoring
« the clinical Efficacy of FFP is largely unproven »
- Reco 25 : seuil de transfusion plaquettes : 100G
- Reco 26: seuil de correction FG : 1,5 à 2g/l par l'apport de 3-4g de concentrés de FG ou de 15 à 20U cyroprécipités. répéter les doses selon TEM – pas de risque thrombotique
- Reco 27: Acide tranexamique si fibrinolyse : 10-15mg/kg puis 1-5mg/h
- Reco 28 : rFVIIa si hémorragie persiste

L'objectif n'est pas d'appliquer un ratio PFC:CGR
Mais de corriger l'hémostase pour arrêter l'hémorragie

TRANSFUSION PRACTICE

Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities

Omar I. Abdel-Wahab, Brian Healy, and Walter H. Dzik

Pourquoi des concentrés de FG plutôt que du FFP? Efficacité

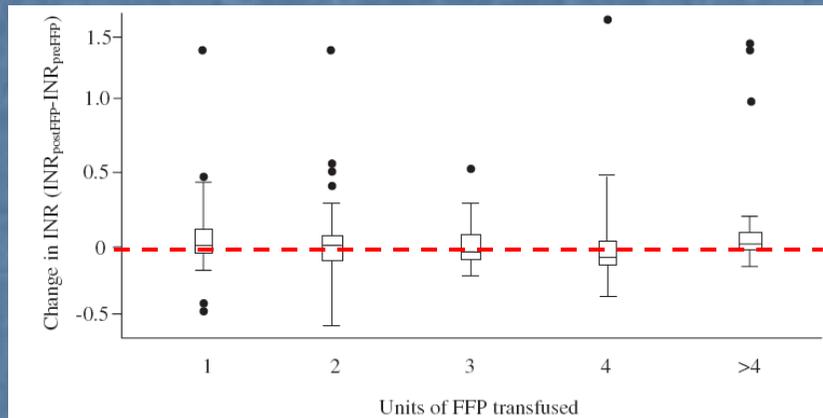


Fig. 1. Box-and-whiskers plot of the effect of FFP transfusion (n = 324 units) on the change in INR based on number of units of FFP transfused per patient among patients (n = 121) with mild abnormalities of coagulation.

CONCLUSION: It is concluded that transfusion of FFP for mild abnormalities of coagulation values results in partial normalization of PT in a minority of patients and fails to correct the PT in 99 percent of patients.

2.4 L / 80 kg bw ←

Pourquoi des concentrés de FG plutôt que du FFP? Délai de préparation > 30 min

bjh research paper

Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients

Faktor	Δ/10ml/kg	Δ/30ml/k	p - Wert
F I (g/l)	0.4	1.0	
F II (IU/dl)	16	41	<0.05
F V	10	69	
F VII	11	85	<0.05
F VIII	10	17	
F IX	8	28	<0.05
F X	16	37	<0.05
F XI	9	23	<0.05
F XII	30	44	<0.05

Pratima Chowdhury,¹ Anton G. Saayman,² Ulrike Paulus,¹ George P. Findlay² and Peter W. Collins¹
 Departments of ¹Haematology and ²Intensive Care Medicine, University Hospital of Wales and University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff, UK
 © 2004 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 125, 69–73

Pourquoi des concentrés de FG plutôt que du FFP?
Eviter les Apports excessifs de volume et les complications pulmonaires

TRALI : 18% vs 4%; p = 0.021

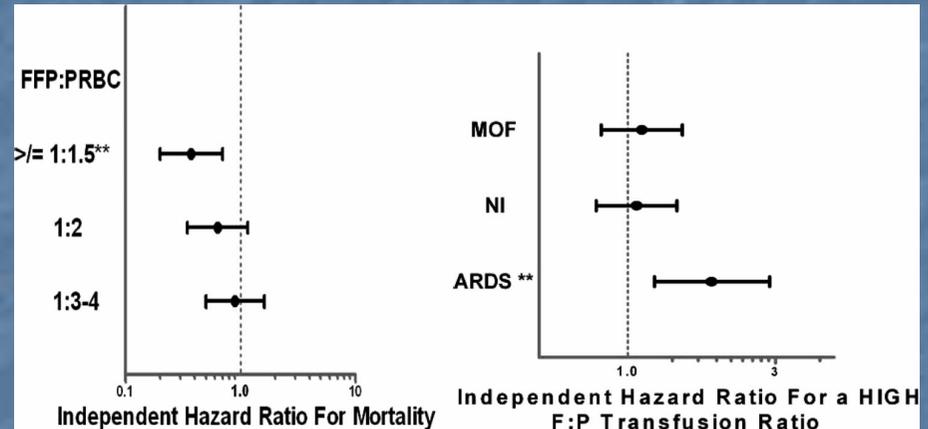
Saqlih crit care med 2005;33:11

WATSON j Trauma 2009 67:221-7

FFP vs CRYO

excès de risque de

MOF 2,1 ARDS 2,5 et DC 2,9



Sperry et al. CHEST / 136 / 6 / DECEMBER, 2009

Bell IJOA 2010

Etude coût efficacité volume

FFP 4 units (1000 mL) £384 \Leftrightarrow Cryoprecipitate 13 units (260 mL) £478

\Leftrightarrow Fibrinogen concentrate 2 g (100 mL) £440

Travaux expérimentaux

Efficacité des concentrés de FG

Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy—a porcine model

D. Fries^{1,*}, T. Haas³, A. Klingler³, W. Streif⁴, G. Klima⁵, J. Martini¹, H. Wagner-Berger² and P. Innerhofer²
British Journal of Anaesthesia 2006 97(4):460-467

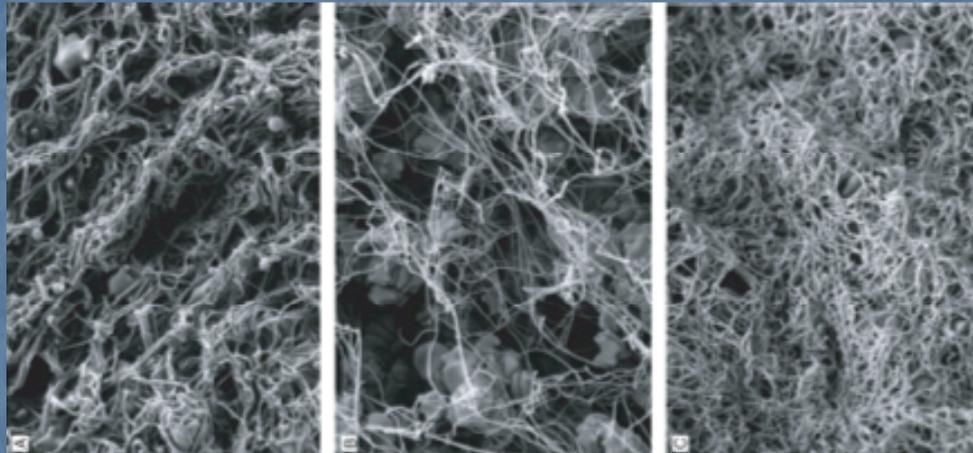


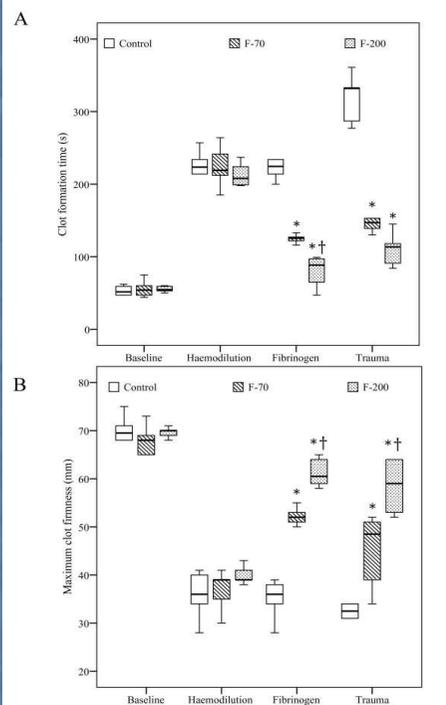
Fig 3 Electron microscopy scan of a x3000 magnified blood clot in
(A) non-diluted state: dense, branched and meshed reticular fibrin network,
(B) blood clot after 65% haemodilution with 6% HES 130/0.4: clearly rarefied fibrin network,
(C) blood clot after administration of PCC and fibrinogen concentrate

Restitution du réseau de fibrine après perfusion de PCC et de concentrés de fibrinogène.

Travaux expérimentaux

Efficacité des concentrés de FG

Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury
 Grottke *et al. Critical Care* 2010, 14:R62



Hémodilution sévère

Conc FG 70 or 200 mg kg⁻¹ vs controle

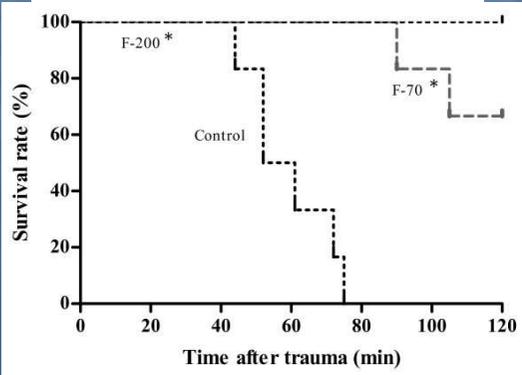
Correction dose dépendante de l'hémostase

Diminution sign. du saignement après plaie de foie

- Pas de difference entre 70 or 200 mg kg⁻¹ FG
 - pas d'effet supplémentaire au-delà de 150 mg dL⁻¹
- Pas de thrombose (micro) vasculaire ni d'hypercoagulabilité

L'administration précoce de concentrés de fibrinogène pourrait être une approche

- Pour restaurer les concentrations critiques de FG et pourrait réduire le besoin transfusionnel.

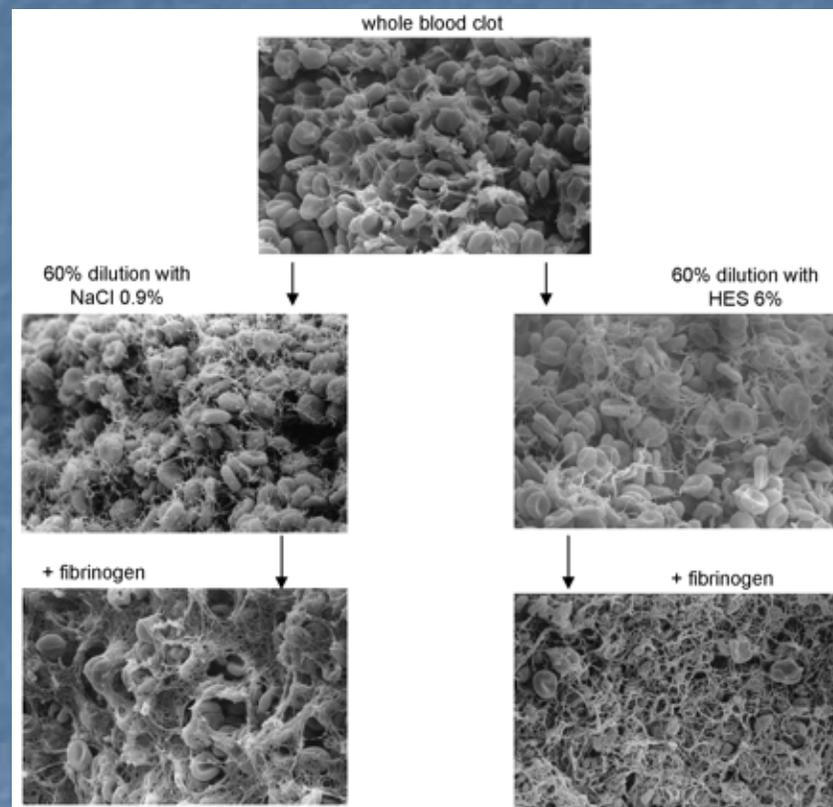
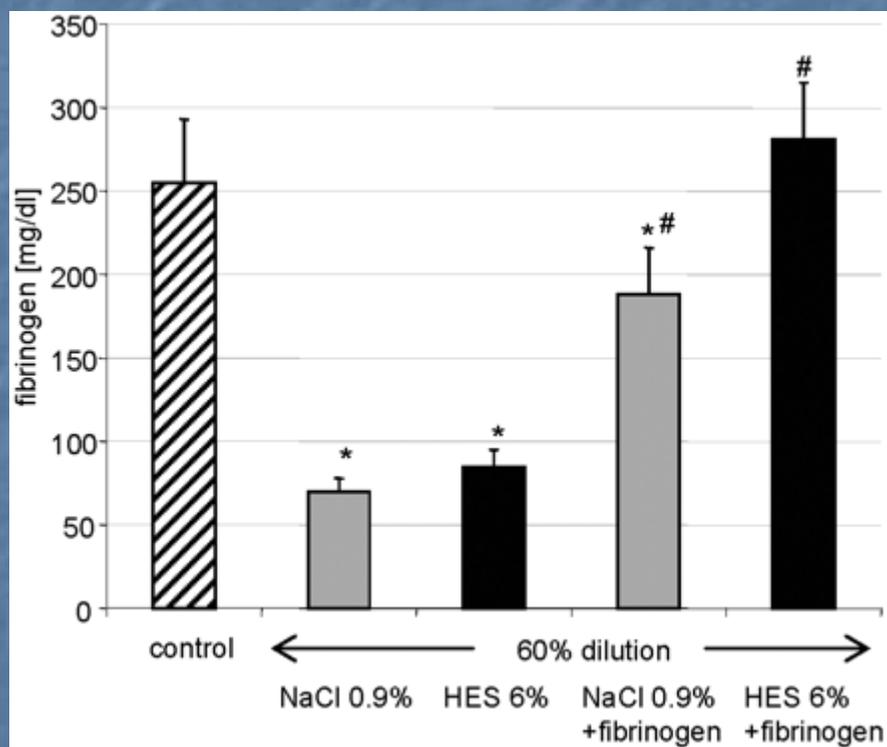


Travaux expérimentaux

Efficacité des concentrés de FG

Fibrinogen Concentrate Reverses Dilutional Coagulopathy Induced *In Vitro* by Saline but Not by Hydroxyethyl Starch 6%

De Lorenzo Anesth Analg 2006; 102 : 1194-1200



Scanning electron microscopy of blood clots after ROTEM measurement. Dilution of whole blood with NaCl 0.9% or HES 6% leads to a rarefaction of the fibrin network. Addition of fibrinogen concentrate to diluted samples induced a dense fibrin network in both cases.

Expérience clinique dans les domaines chirurgicaux : Efficacité des concentrés de FG

Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery

Raye Meyer et al J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:694-702

- Le groupe F reçoit 7.8 +/- 2.7 g de concentrés de FG qui corrige les paramètres de l'hémostase, évite complètement la transfusion concentrés plaquettaires et de FFP.
- La transfusion de CGR pendant les 24 heures post-opératoire était significativement diminuée dans le groupe F vs groupe A (2.5 vs 16.4 unités)
- 4/6 patients du groupe F n'ont nécessité aucun CGR.
- Le volume de saignement dans les drains était significativement diminué (449 vs 1092 mL).

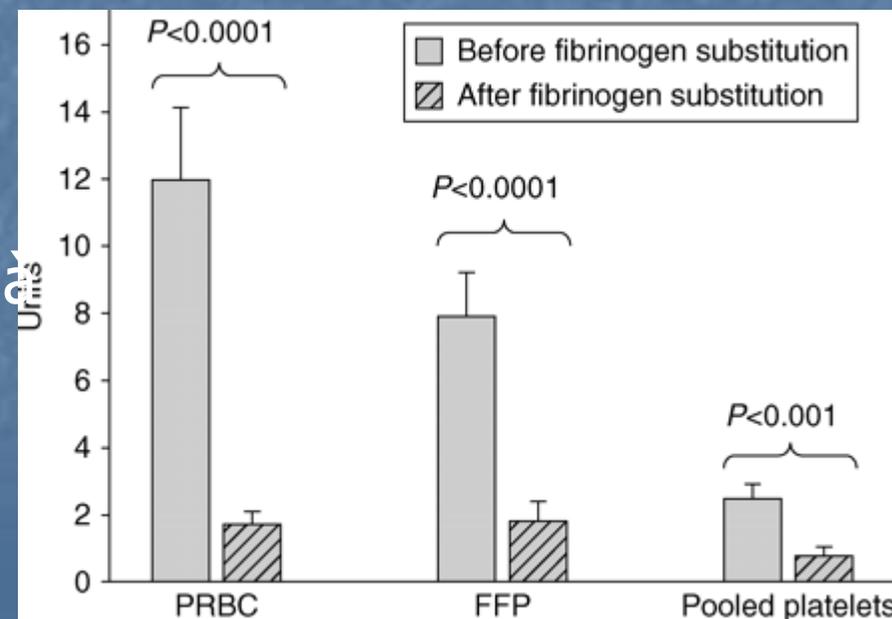
Expérience clinique dans les domaines chirurgicaux : Efficacité des concentrés de FG

Fenger-Eriksen, Sorensen British Journal of Anaesthesia 101 (6): 769–73 (2008)

Correction du taux plasmatique du
fibrinogène

Diminution significative des besoins
transfusionnels: CGR, FFP CP
Réduction du saignement

Le lien de causalité reste encore
établir



Et en obstétrique?

- Le taux plasmatique du FG est élevé (4 à 7g/l) pendant la grossesse et le post-partum (Manten Thromb Res 2004;114:19-23)
- Les patientes dont le taux initial est dans la limite basse de la normale font des HPP plus sévères (Chauleur JTH 2009).

La concentration du fibrinogène est le seul paramètre indépendant qui prédise une évolution sévère de l'HPP.

Taux FI > 4 g/l = VPN 79% [68-89%],
Taux FI < 2 g/l = VPP 100% [71-100%].

Charbit J Thromb Haemost. 2007;5(2):266-73.

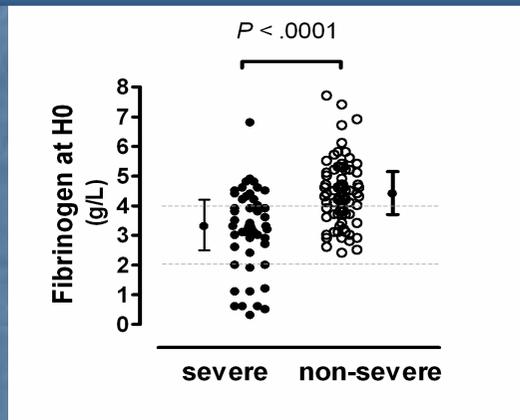
La concentration du fibrinogène est le seul paramètre indépendant qui prédise une évolution sévère de l'HPP.

Taux FI > 4 g/l = VPN 79% [68-89%],

Taux FI < 2 g/l = VPP 100% [71-100%].

Charbit J Thromb Haemost. 2007;5(2):266-73.

Fibrinogen levels at H0

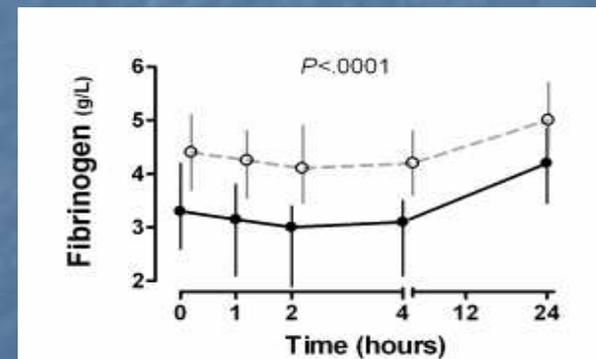


Multivariate logistic regression of laboratory parameters associated with severe PPH.

Time	Laboratory parameter	Number of patients	OR [95% CI]	P value
H0 ^a	fibrinogen (g/L)	113	2.63 [1.66 – 4.16]	<.0001
H1 ^a	fibrinogen (g/L)	114	2.70 [1.75 – 4.16]	<.0001
H2 ^b	fibrinogen (g/L)	114	3.70 [2.17 – 6.25]	<.0001
H4 ^c	fibrinogen (g/L)	115	5.00 [2.63 – 9.09]	<.0001

For fibrinogen, odds ratios (OR) were calculated for each 1 g/L decrease in its plasma concentration.

Changes in fibrinogen concentration over the first 24 hours



de la prédiction de la sévérité de l'HPP au traitement ? Quelles questions ?

- La correction de la baisse du fibrinogène peut-elle réduire l'HPP ?
 - en volume? en sévérité ?
- Cette réduction de l'HPP si elle existe peut-elle s'accompagner d'une réduction de la morbidité-mortalité
 - A partir de quel seuil
 - et avec quel objectif
 - en terme de taux du fibrinogène, d'amplitude du FIBTEM?
- A quel moment et pour quelles patientes associer un traitement de l'hémostase à un traitement utérotonique?
 - Quel produit utiliser pour corriger l'hypofibrinogénémie acquise si elle réduit l'HPP?

Ce que nous savons

Tous les auteurs qui décrivent les grandes catastrophes hémorragiques obstétricales soulignent la part de l'hypocoagulabilité

Torrielli Bick Kobayashi Maki (1990-1999)

Pfanner (haemost 2008) Huissoud (BJOG 2009) Ducloy (Thromb Res 2007)

Sorensen (BJA 2008) Bell (IJOA 2010) Annecke (blood coag fibrinolysis 2010)

Le maintien d'un taux plasmatique du FG est crucial en association avec le traitement de l'atonie dans le traitement de l'HPP

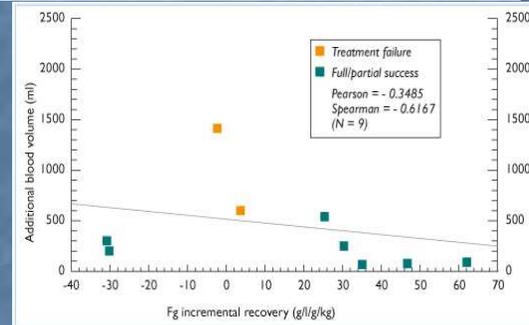
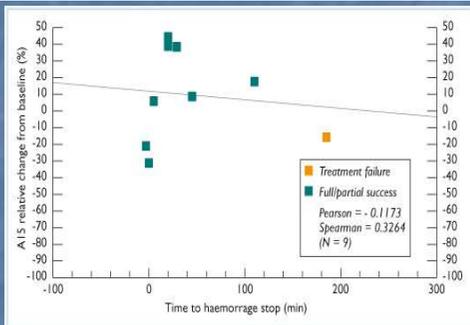
Pfanner (haemost 2008) Bell (IJOA 2010) Annecke (blood coag fibrinolysis 2010)

Restaurer le potentiel coagulant plasmatique

Concentrés de fibrinogène

pertinence clinique

	Haemorrhage at Baseline		Clinical Efficacy Criteria				
	Rate (ml/30 min)	Volume (ml)	Additional Volume (ml)	Time to Haemorrhage stop (min)	Inv.Assessment (Excellent/Good/None)	Response (Success/Failure)	
Mean (N=12) (SD)	2768 (5543)	1595 (449)	473 (589)	61 (75)	8 Excellent 1 Good 3 None	8 Successes 1 Partial Success 3 Failures	
Median (N=12) [Range]	892 [145 ; 20000]	1617 [900 ; 2150]	225 [67 ; 1900]	25 [-3 ; 210]			
N=12	Median [Range] (N=9 Successes)	626 [145 ; 20000]	1600 [900 ; 2100]	150 [67 ; 540]	20 [-3 ; 140]	8 Excellent 1 Good	8 Successes 1 Partial Success
	Median [Range] (N=3 Failures)	1286 [396 ; 2423]	2100 [1500 ; 2150]	1414 [600 ; 1900]	185 [105 ; 210]	3 None	3 Failures



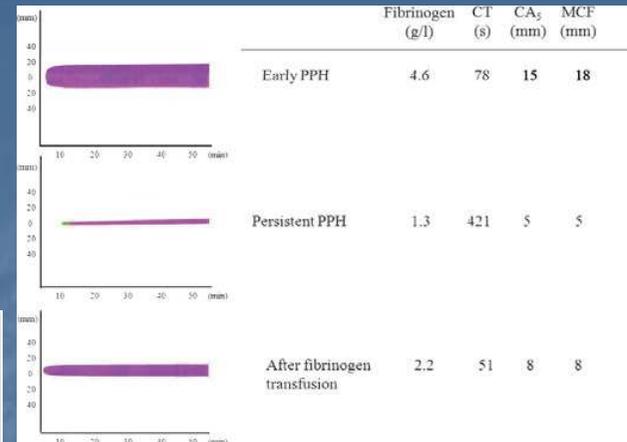
The median fibrinogen incremental recovery was 10.0 (g/l)/(g/kg)

Ducloy-Bouthors Critical Care 2008, 12:P224

AFE Annecke Blood Coagul Fibrinolysis 21:95–100

Table 2 Comparison of cost and quantity of FFP, fibrinogen concentrate and cryoprecipitate required to raise plasma fibrinogen concentration by 1 g/L in a 70-kg adult

FFP 4 units (1000 mL) £384 <==>Cryoprecipitate 13 units (260 mL) £478 <==>Fibrinogen concentrate 2 g (100 mL) £440



Huissoud BJOG 2009;116:1097–1102.



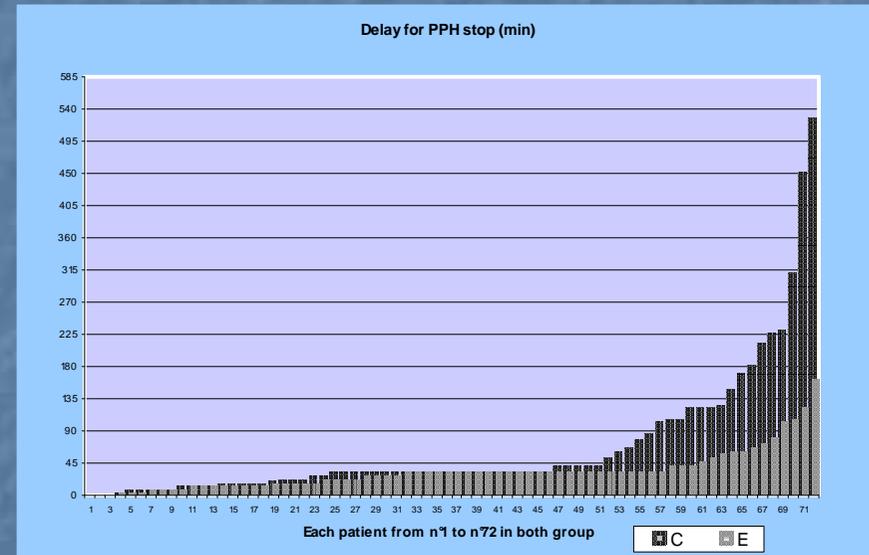
Nathan SFAR CARO 2007

Bell IJOA 2010

Pour quelles patientes? À quel moment? Avec quels agents hémostatiques?

*Tranexamic acid reduces blood loss in PPH
Ducloy-Bouthors*

- Reco 12: monitorer l'hémostase
- Reco 24: PFC 10-15 ml/kg. poso sup selon CGR et monitoring
- Reco 25 : seuil de transfusion plaquettes : 100G
- Reco 26:
seuil de correction FG : 1,5 à 2g/l
3-4g de concentrés de FG
répéter les doses selon TEM
pas de risque thrombotique
- Reco 27: Acide tranexamique si fibrinolyse : 10-15mg/kg puis 1-5mg/h
- Reco 28 : rFVIIa si hémorragie persiste



Monitorer la coagulation au cours de l'HPP et de son traitement?



Saignement artériel



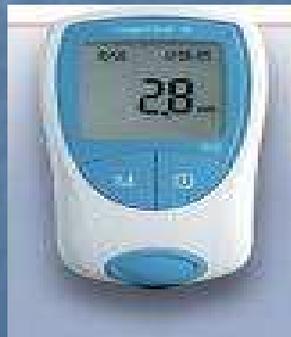
Coagulopathie



Temps de coagulation
TC



ROTEM® Pentapharm Germany
TEG Haemometrics USA



INR Coagucheck
Roche diagnostics France

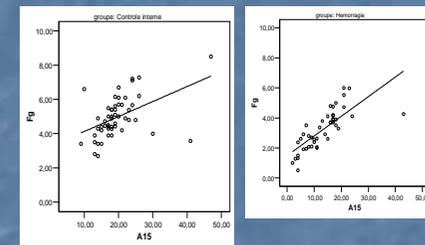
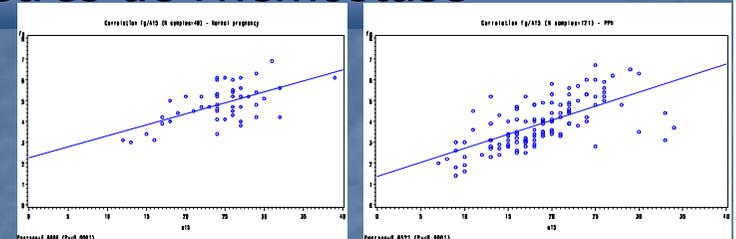


examens
de laboratoire

ROTEM

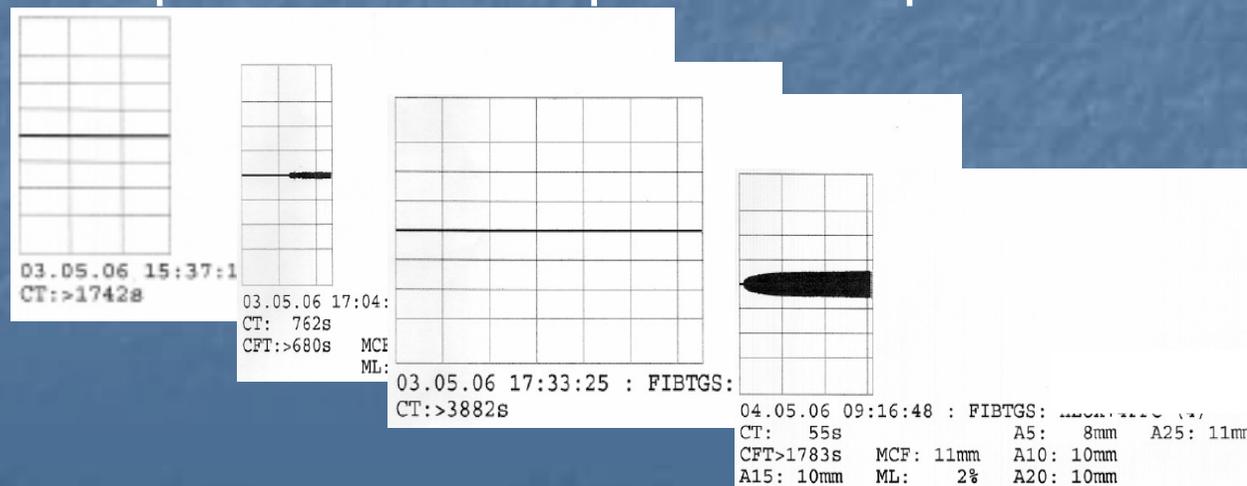
en surveillance rapprochée des paramètres de l'hémostase

Corrélation excellente entre
 Le taux plasmatique du fibrinogène et
 Le MCF et l'amplitude à 5 et 15min du FIBTEM



Cyril Huissoud BJOG 2009

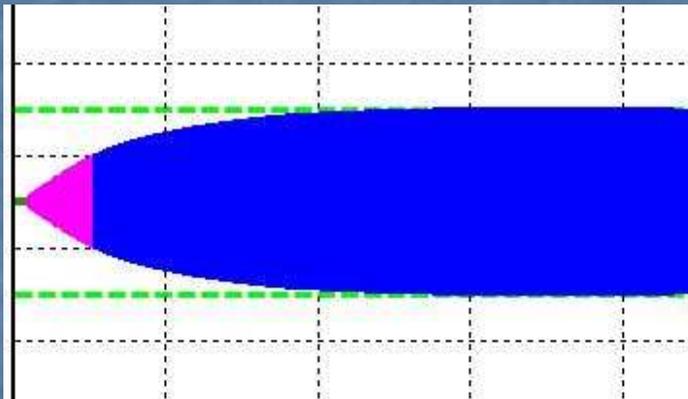
- Information pertinente cliniquement et précoce



Bloquer la fibrinolyse excessive et stabiliser le caillot

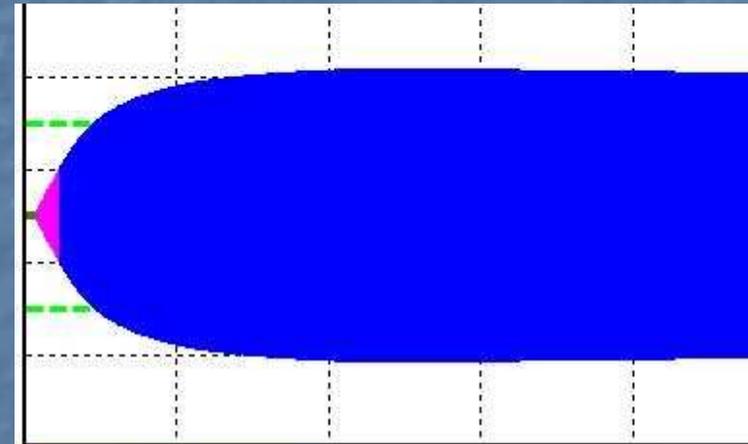
Reco 27: Acide tranexamique si fibrinolyse : 10-15mg/kg puis 1-5mg/h

EXTEM



CT 66 s normal (38-79)
CFT 274 s allongé (34-159)
 α 53 °abaissé (63-83)
MCF 40 mm abaissé (50-72)

APTEM



CT 56 s normal
CFT 95 s normal
A 71° normal
MCF 63 mm normal

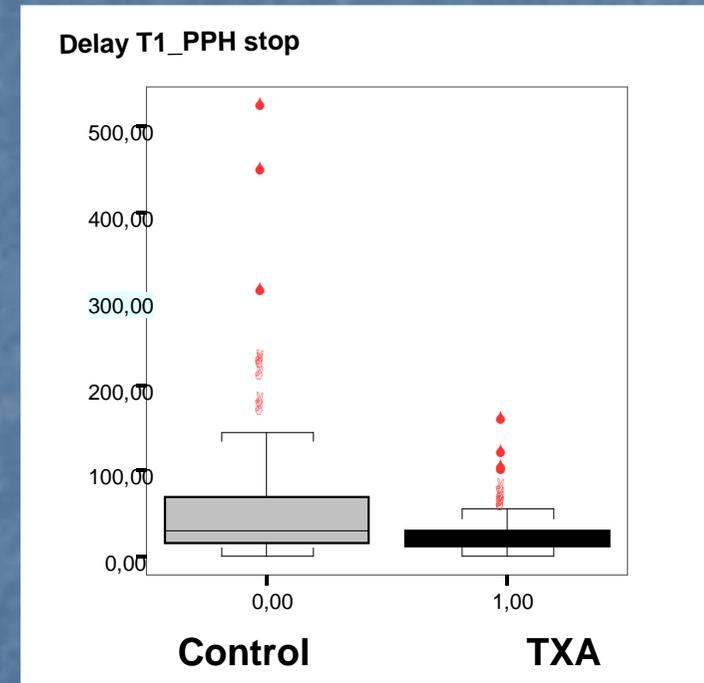
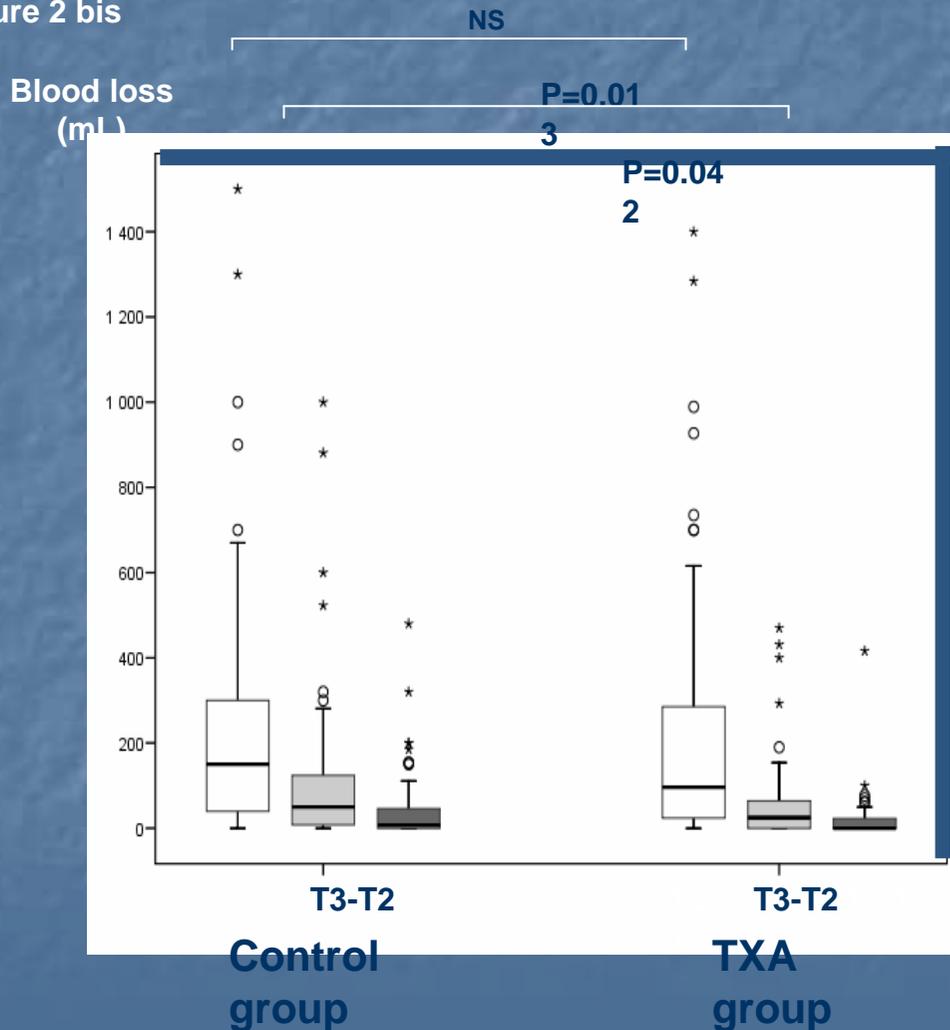
Allongement du tps de constitution du caillot
diminution de la vitesse de constitution
diminution de la fermeté du caillot

Normalisation
in vitro

Bloquer la fibrinolyse excessive Efficacité:

Reco 27: Acide tranexamique si fibrinolyse : 10-15mg/kg puis 1-5mg/h

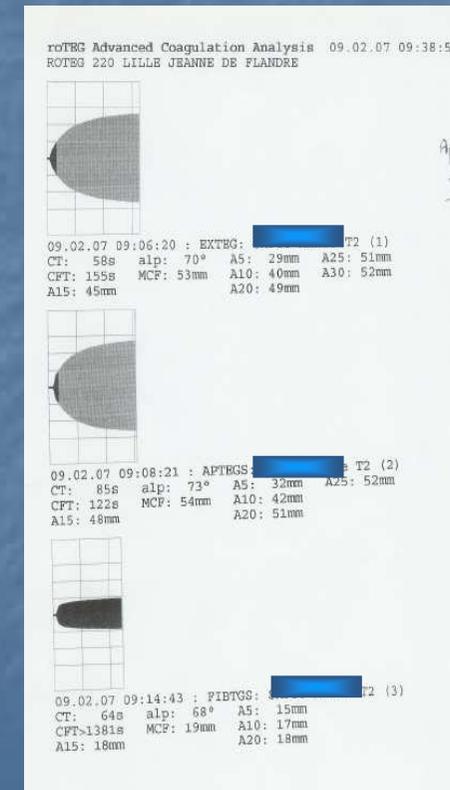
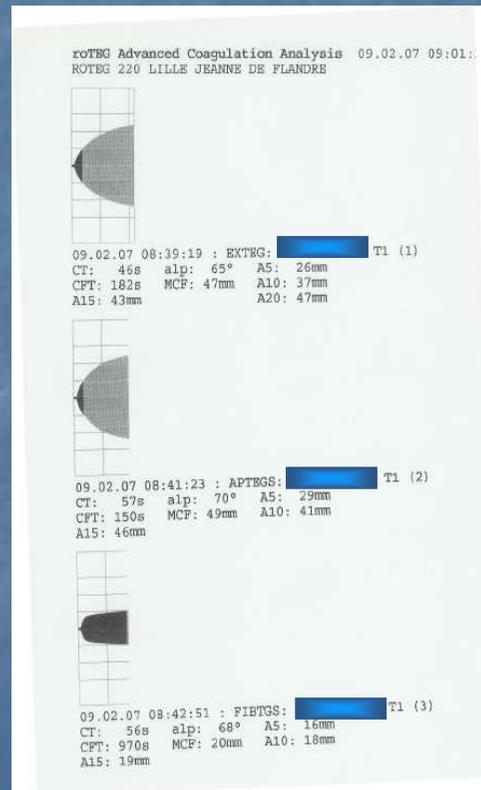
Figure 2 bis



Maintenir l'hémostase primaire NP >50 G/mm³

Transfuser
des concentrés
plaquettaires

1 CPA / 10kg pds



The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia

Velik C, Fries D. JTH 2007; 5 : 1019-1025.

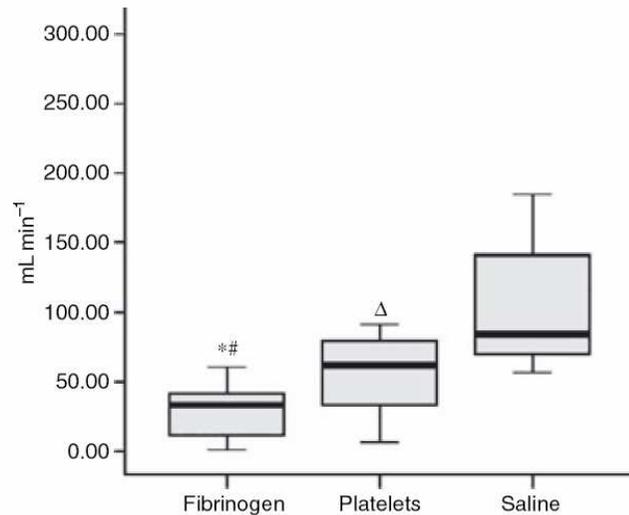


Fig. 3. Rate of blood loss (mL min^{-1}) after liver injury in animals treated with fibrinogen, platelets or normal saline. * $P < 0.05$ fibrinogen group vs. platelet group, # $P < 0.05$ fibrinogen group vs. the saline group. $\Delta P < 0.05$ platelet group vs. saline group.

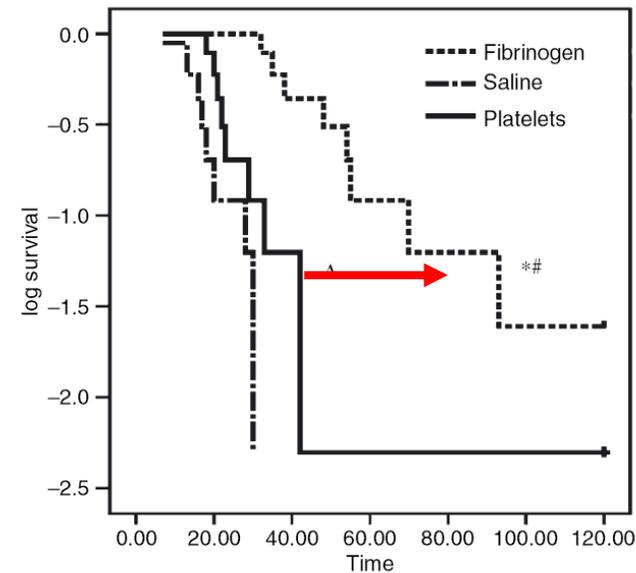


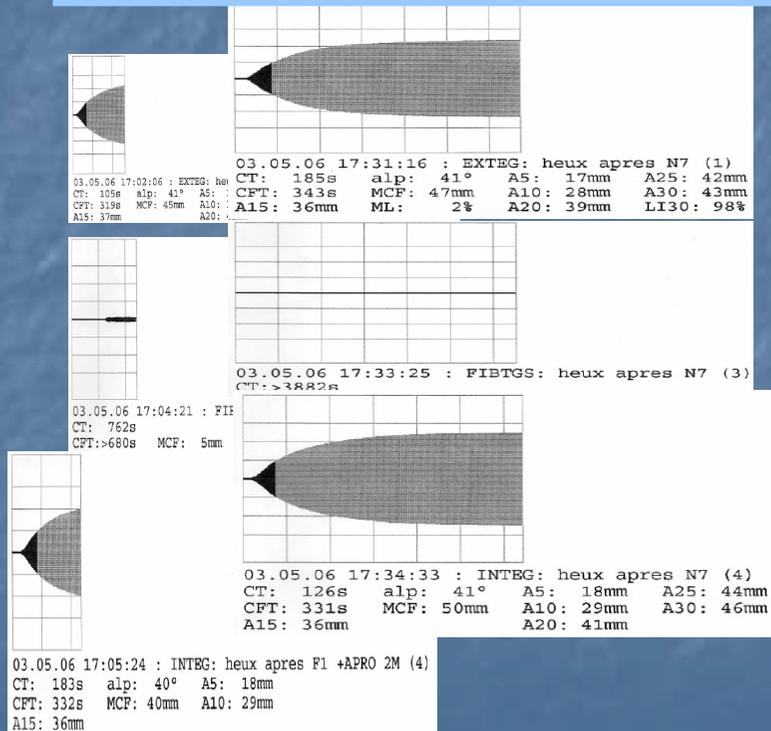
Fig. 4. Kaplan-Meier analysis: survival time (min) after liver injury in animals treated with platelets, fibrinogen or normal saline. * $P < 0.05$ fibrinogen group vs. platelet group, # $P < 0.05$ fibrinogen group vs. saline group. $\Delta P < 0.05$ platelet group vs. saline group.

Results: Median clot firmness increased significantly more in thrombocytopenic pigs (platelet apheresis to a target below $30 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ after splenectomy) after **fibrinogen administration** (250 mg kg^{-1} fibrinogen concentrate) than following **platelet transfusion** (two apheresis platelet concentrates) ($P = 0.0004$) or **placebo** (normal saline solution) ($P = 0.0002$). **Median blood loss velocity** after liver injury was significantly less with fibrinogen (33 mL min^{-1} , $P = 0.005$) than with platelets (62 mL min^{-1} , $P = 0.037$) or saline (84 mL min^{-1} , $P = 0.005$), and **median survival time** after liver injury was 55 min in the fibrinogen, 26 min in the platelet ($P = 0.035$) and 19 min in the saline group ($P = < 0.0001$).

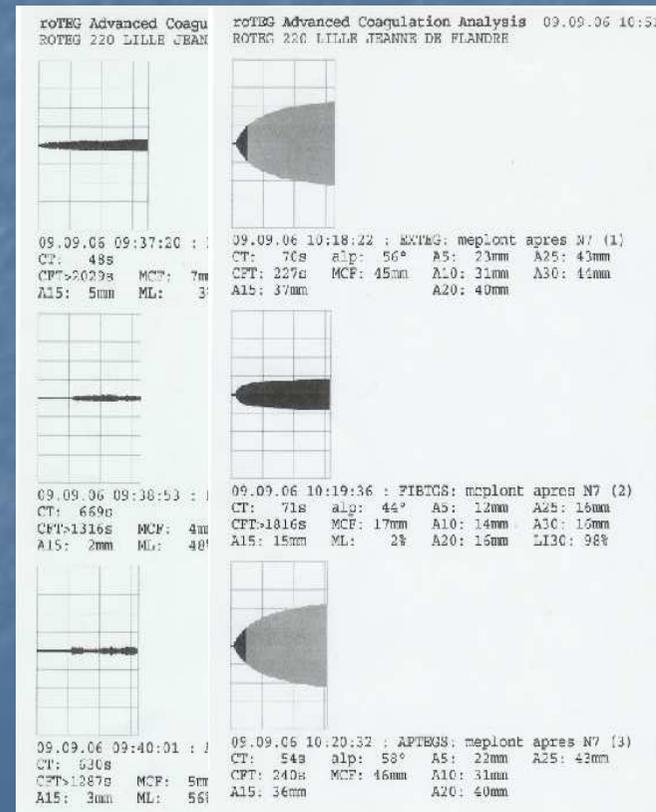
rFVIIa

Sous réserve de la normalité de la température, du calcium, du pH, de la numération plaquettaire et du taux plasmatique du fibrinogène

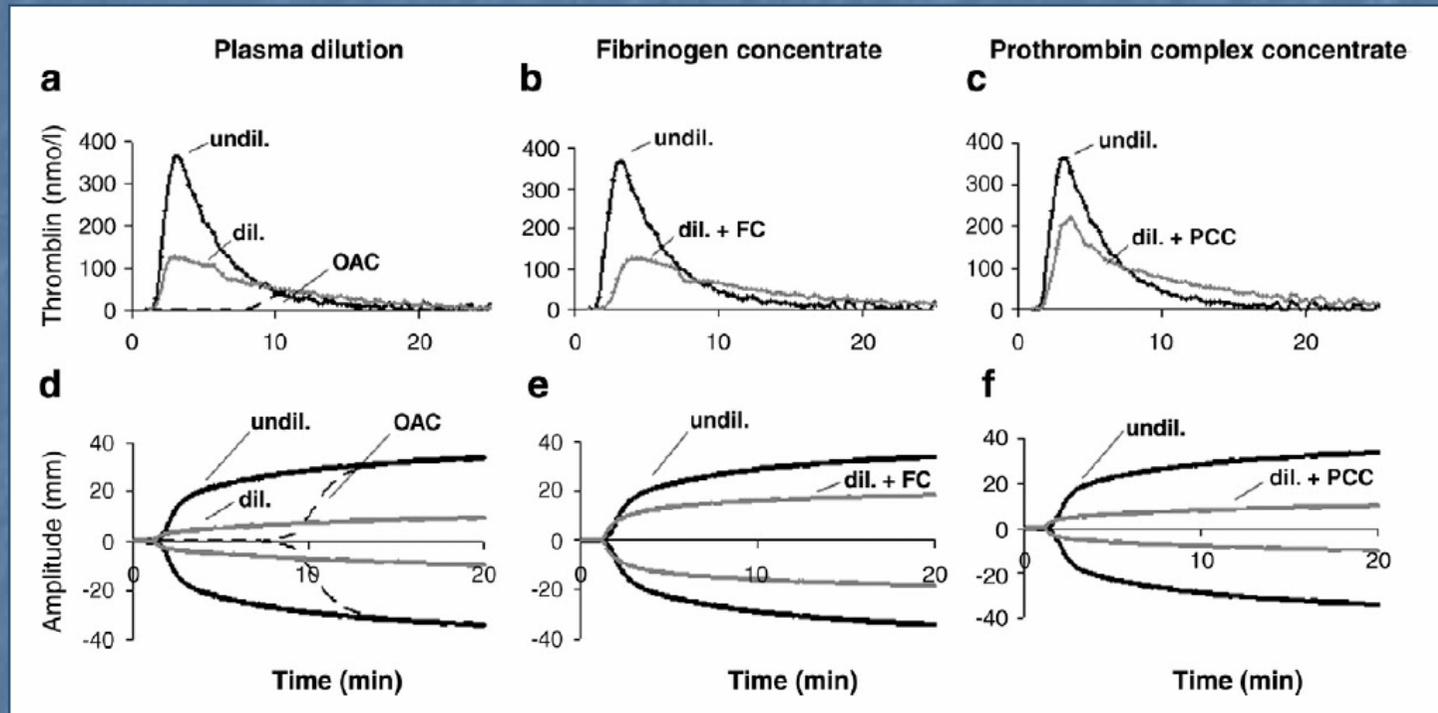
Césarienne transplacentaire:
Evolution du ROTEM
avant et après Novoseven



Embolie amniotique : Evolution du ROTEM
avant et après procoagulant pack =
Fibrinogène PFC CPA aprotinine + Novoseven



Génération de thrombine rFVIIa ou PCC



Schols SE, Transfusion Medecine Review 2010

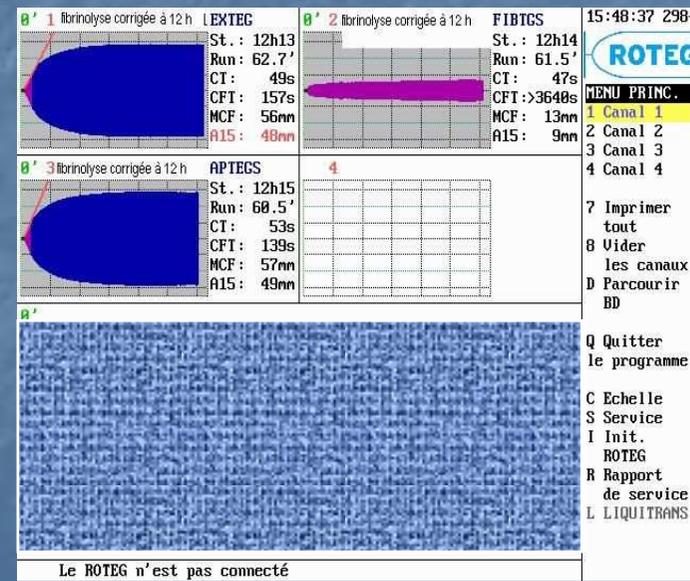
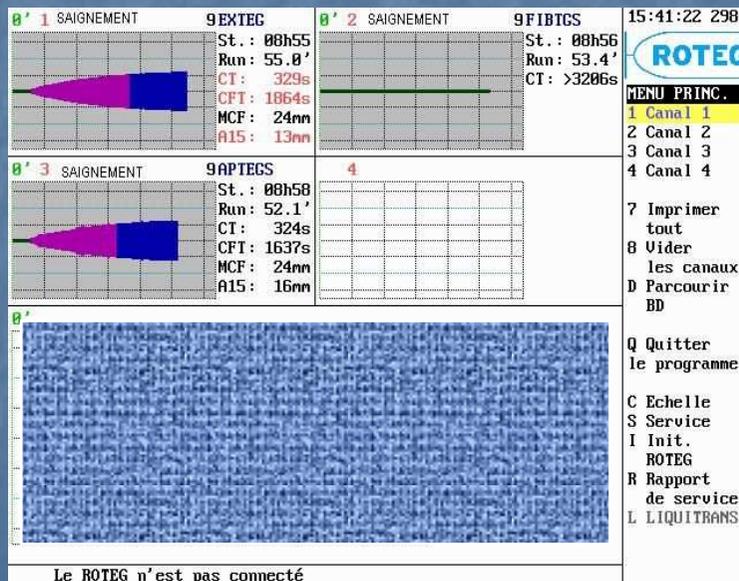
Corriger l'hypofibrinogénémie acquise:

Objectif:

- Maintenir le taux plasmatique du fibrinogène > 2 g/l

Moyen

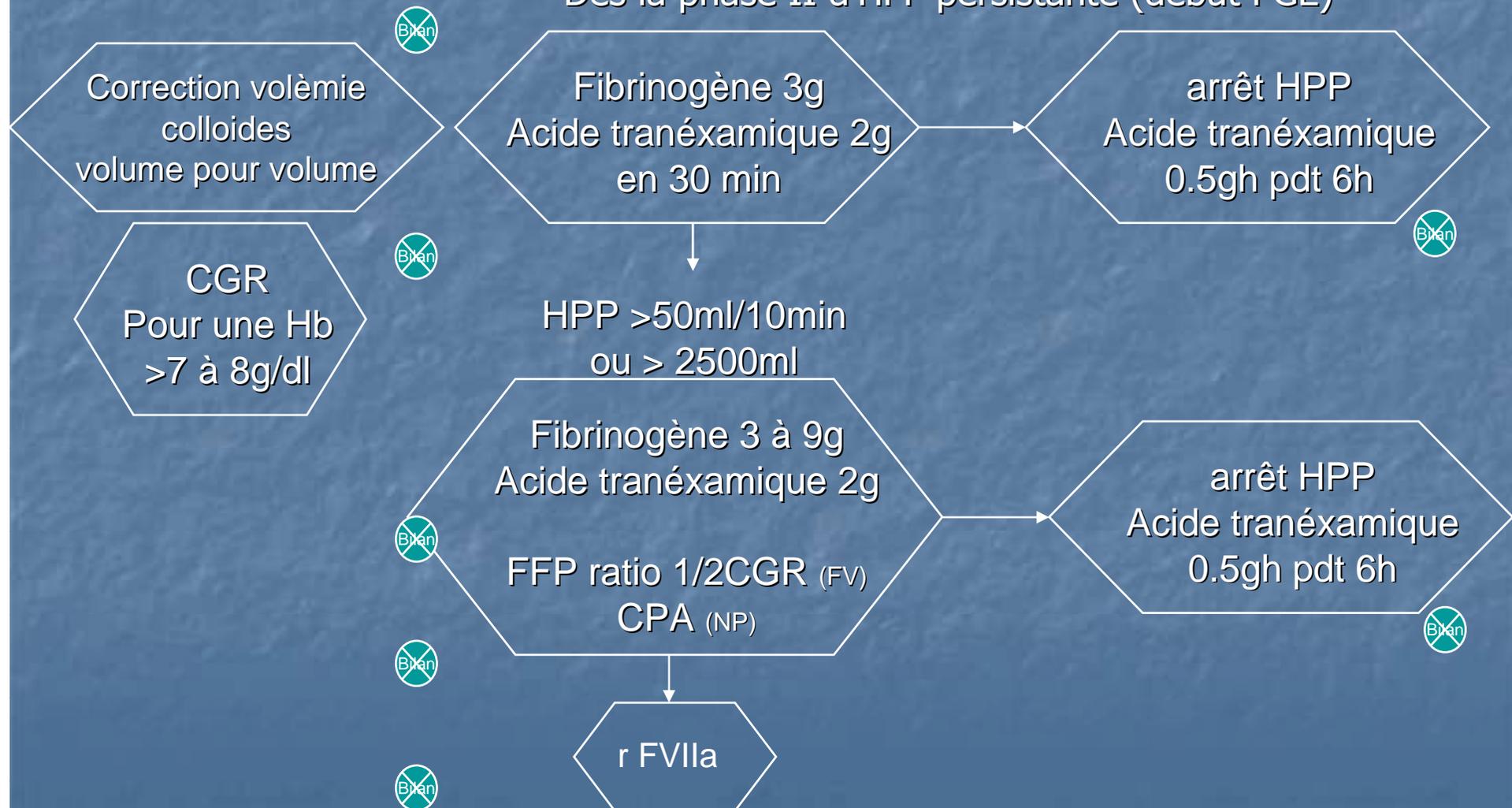
Fibrinogène : 3 à 12g = 1 à 4 flcs 1,5g



HRP MIU: concentrés FG : 3*3g et aprotinine 2*1M + 1CPA 6 Arrêt HPP

Restaurer le potentiel coagulant « pack procoagulant »

Dès la phase II d'HPP persistante (début PGE)



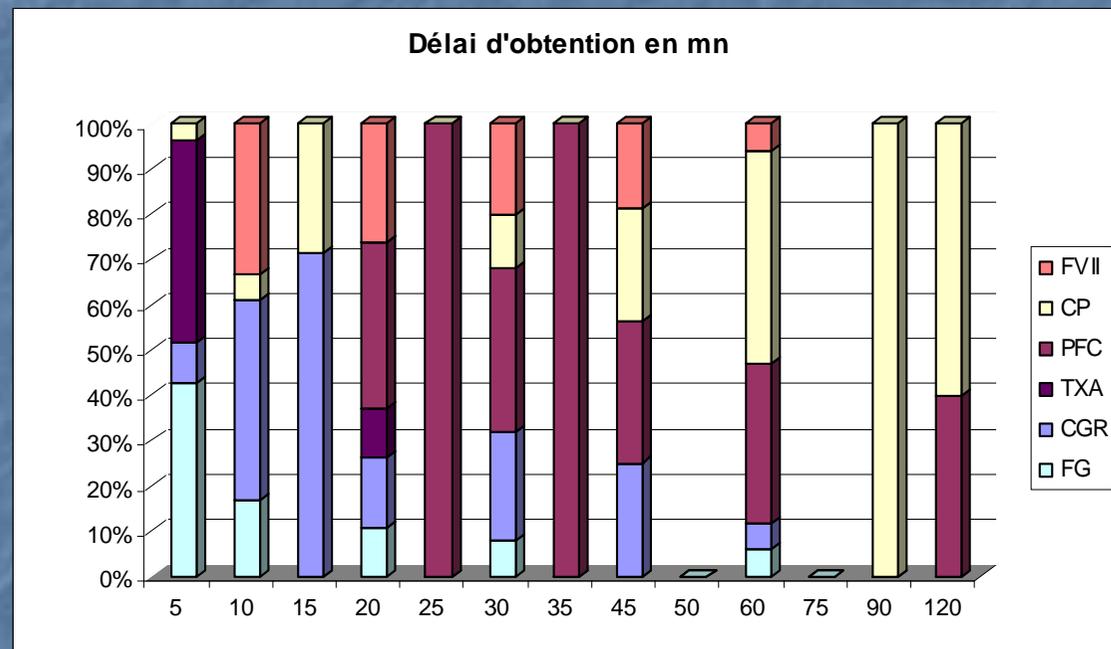
Pour quelles patientes? À quel moment? Avec quels agents hémostatiques? Votre pratique

- 32 maternités
- moy: 3000 accts
- Délai diagnostic : 45min
- Bilans répétés
- Hemocue 32
- Surv. continue Hb 2
- hémostase délocalisée 3
- Seuils

Transfusion CGR: 8-9g/dl si HPP active et 7g/dl si HPP stoppée

Concentrés FG: précoce avant résultat bilan 30% 1g/l: 25% >2g/l: 35% FIBTEM:2

Concentrés Plaquettes: 50G



Restaurer le potentiel coagulant « pack procoagulant »

Dès la phase II d'HPP persistante (début PGE)

