Transfusion et Hémorragie du post-partum

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors*,
Elise Blondé-Zoonekynd*,
Emmanuelle Jaillette* ,
Pierre Richart*,
Catherine Barre-Drouard*,
Bénédicte Wibaut***,
Jean-Claude Ducloy*****,
Jérôme Sicot****,
Sandrine Depret-Mosser**,
Anne Godier***,
Sophie Susen*** .

CHU Lille
Maternité Jeanne de Flandre poles anesthésie réanimation*, obstétrique**, hématologie transfusion***, urgences SAMU****, réseau périnatal OMBREL.*****
Université Lille II EA 2694

Conflict of interest: Pentapharm,Haemometics,LFB,CSL-Behring

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. *BEH CNEMM 2009*

=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

350 000 décès par an soit une femme toutes le 4 minutes. La moitié des morts surviennent dans les 24 heures qui suivent la naissance *Hogan The Lancet 2010;375:1609-23.*

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

- maternels: âge, BMI, PMA, anémie, taux bas de facteurs de coagulation

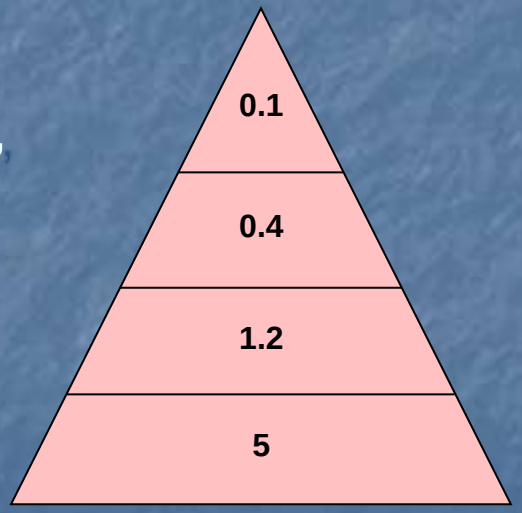
  (*Chauleur NOHA JTH 2008);*

- obstétricaux: multiparité, infection, grossesse multiple, hydramnios,
- foetaux: macrosomie, mort foetale
- du travail: dystocie, césarienne,
- pathologiques:

  Anomalies d'insertion du placenta,

  HRP,

  Embolie amniotique
- de la délivrance:
  - atonie, lésions filière
  - CIVD - Fibrinolyse



« Life threatening » PPH

Massive PPH ≥ 1500 ml

PPH ≥ 1000 ml

PPH ≥ 500 ml

100 births

Subtil et al, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2004

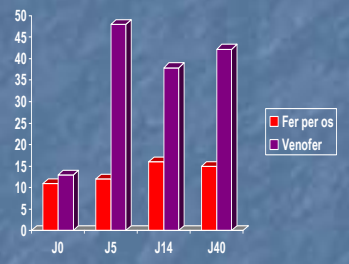
Anémie : données épidémiologiques pré-partum

- Prévalence de l'anémie chronique : 20% (pays développés)
- Carence martiale = 80% des anémies chez la femme enceinte

Allen L.H. Pregnancy and iron deficiency. Nutr. Review. 1997; 55 :91-101.
Comité d'experts mortalité maternel. www.sante.gouv.fr

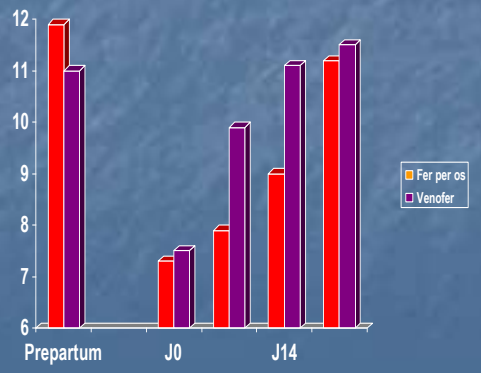
Fer intraveineux

- BESHARA British Journal of Haematology. 1999. 104 :296-302
  - Rapidité d'utilisation de Venofer® par la moelle osseuse



- PEREWUSNYK et al. British Journal of Nutrition. 2002; 88 : 3-10
  - Augmentation rapide et significative (dès J7) de l'hémoglobine et de la ferritinémie en pré- partum

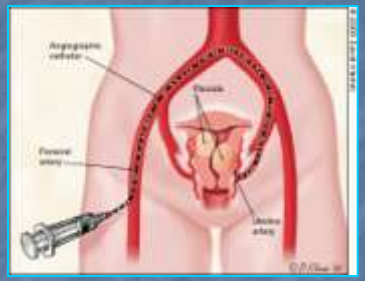
- BHANDAL BJOG. 2006 Nov;113(11):1248-52
  - Augmentation rapide et significative (dès J5) de l'hémoglobine et de la ferritinémie en post-partum



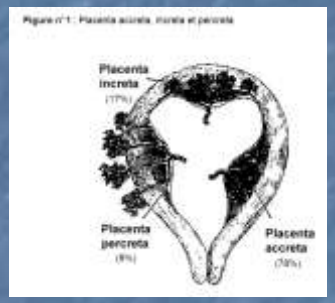
la plupart des HPP sont résolues par une prise en charge précoce en 20-30 minutes

T0: Début HPP .Détection sac de recueil

Prise en charge initiale: manœuvres DA-RU, ocytocine, 2ème VV, Bilan



20-30min
Il existe des critères de gravité?



D'après Gambling Can J Anaesth 1987

= débit initial
(implique la mesure du volume et du temps)
>500ml/30min ou > 1000ml ou robinet ouvert

= score LRB:
Tachycardie > 95, TP< 40%, FG<2g,Troponine >0,20, Anomalie d'insertion placentaire

Amplitude FIBTEM < 12mm

NON

Surveillance 2 heures
FC TA
Tonus utérin saignement

Persistante
= >150ml/30min

OUI

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 %

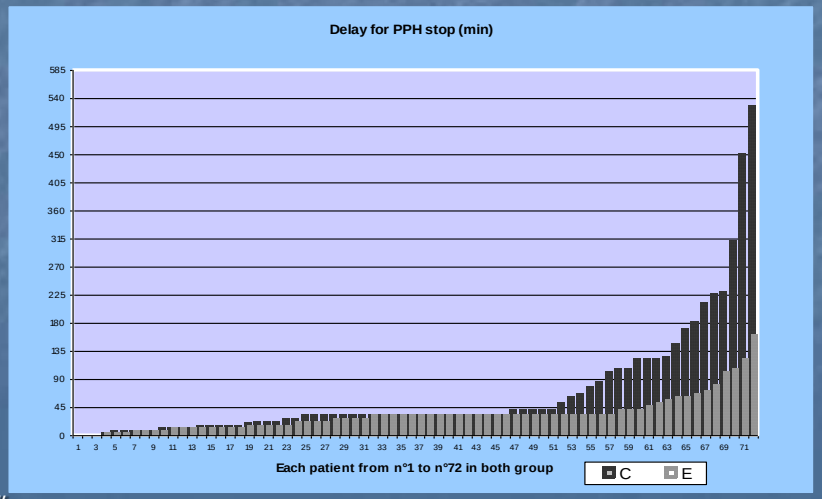
Intervention multifacettes pour améliorer la prise en charge des hémorragies du postpartum : l'essai randomisé en cluster « Pithagore 6 »
C. Deneux-Tharaux et al IJOA 2009

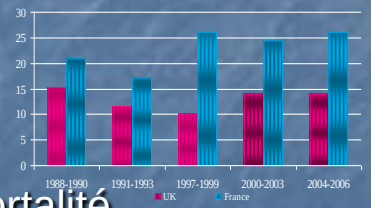
Politiques de prévention et de prise en charge précoce de l'hémorragie du post-partum immédiat dans six réseaux de maternités franc¸aises
C. Deneux-Tharaux et al
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ***37****, 237—245*

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 Critical care 2009





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

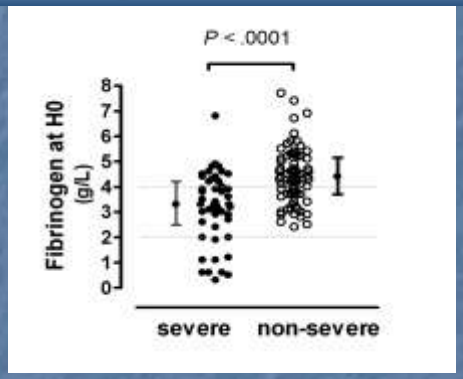
La coagulopathie contribue et prédit la gravité de l'HPP

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

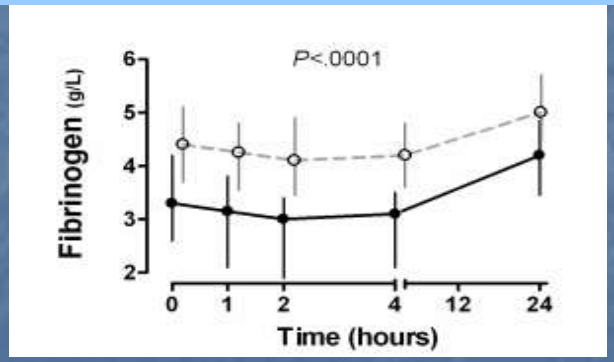


Multivariate logistic regression of laboratory parameters associated with severe PPH.

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



L'HPP persiste et devient sévère: quelle stratégie?

HPP Persistante et grave: pour une demi masse ou débit > 500ml/30minutes

Nalador, geste hémostatique = embolisation ligature

Stratégie 1

Pack
Transfusion massive
Ou whole blood

6 CGR
4 à 6 PFC
1 CPA 4 à 8

Pas de bio

rFVIIa
si
Coagulo
pathie

Stratégie 2

Stratégie monitorée
CGR ou cell saver guidé par Hb continue
Colloids guidé par monitoring hémodynamique non invasif
Pack procoagulant guidé par thromboelastometrie

CGR pour Hb > 7- 10 g/dl
Colloids et plasma selon monitoring
Exacyl 2g/20min + Fibri concentrés 3-12g
pour FIBTEM >12 mm et/ou FG > 2g/l et/ou
EXTEM > 41mm
Plasma pour facteur V > 30%
Concentrés plaquettes pour NP> 50 $10^9/mm^3$
FXIII concentrés pour F XIII > 30%

Bilans délocalisés toutes les 30 min

Transfuser des CGR ou du sang total ?
Quel seuil d'anémie? Quel objectif d'Hb?

Quelques règles

- Si tous les examens immunohématologiques ont été réalisés, transfuser la patiente dans son groupe sanguin RH Kell.
- Les produits CMV négatif et irradiés sont inutiles puisque l'enfant est né
- Si une seule détermination de groupe a été effectuée : transfuser en CGR de groupe sanguin O dans le phénotype trouvé sur la détermination.
- Si Aucun examen immunohématologique n'a pu être fait : transfuser en CGR O négatif.
- En cas d'agglutinines résiduelles anti D après injectionprophylactique d'Ac Anti D au troisième semaine de la grossesse, ne pas recontrôler les RAI et distribuer les produits

Seuil et objectif pour la transfusion :

Hb : 7 g/dl si le saignement n'est plus actif

Hb : 8-10g/dl si la saignement est actif ou à haut débit

Attention : la mesure au laboratoire comme la mesure délocalisée de l'Hb peut être faussement rassurante.

Intérêt de la surveillance de l'hémoglobine en continu pour travailler en cinétique

Transfuser des CGR: Quelles alternatives?

Autotransfusion différée: HPP et anémie de la grossesse peu propices à la technique

- **Whole Blood** in the Management of Hypovolemia Due to Obstetric Hemorrhage *(JM. Alexander et al Obstet Gynecol 2009;113:1320–6)*

A total of 66,369 women gave birth during the study period, and 1,540 (2.3%) received a blood transfusion.

657 (43%) received only whole blood,

593 (39%) received only packed red blood cells, and

288 (19%) received combinations of blood products, including thawed plasma, platelets, and cryoprecipitate.

3 deaths : 2 in combination group and 1 in PRBC

The risk of acute tubular necrosis is significantly reduced in women receiving whole blood transfusion for hypovolemia due to obstetric hemorrhage.

Cell saver:

RSE+	Population globale n = 45	Sgt < 1500 mL n = 27	Sgt 1500-3000 mL n = 9	Sgt > 3000 mL n = 9
Traitement	19 (42 %)	2 (7 %)	8 (89 %)	9 (100 %)
Volume recueil (mL)	1167±1334	305±136	1789± 557	3131± 1462
Volume transfusé (mL)	245±394	16±59	**460± 264**	**666± 516**
nombre équivalent-Culot	1,2		**2,3**	**3,3**

- 10 592 mL retransfusés = 53 éq CGR
- besoins CGR homologues : 133 RSE- *vs* 38 RSE+
- RSE : 23.6 % Transfusion

HPP sévère: Corriger la volémie et/ou l'hémostase? Quelle stratégie?

Stratégie 1

Pack
transfusion
massive ou whole blood

Murad
Transfusion.
2010 Jun;50(6):1370-83.

Bolliger
Br J Anaesth. 2010
;104(3):318-25.

Alexander
Obstet Gynecol 2009;
113:1320-6.

Williams
Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology
Vol. 22, No. 5,
pp. 825–846, 2008

Stratégie 2

Stratégie monitorée
CGR ou cell saver
Colloids
Pack pocoagulant

Notre expérience
25 ans 5000 accts/an 650 HPP/an 2 DC
Ducloy
Critical Care 2008, 12(Suppl 2):P224
Ducloy
Critical Care 2010, 14(Suppl 1):P370

Spahn . Crit Care. 2007;11(1):R17.
Huissoud BJOG. 2009 Jul;116(8):1097-102
Wang Transplant Proc. 2010 Sep;42(7):2590-3
Raye-Meyer *J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:694-702*
Grotke Crit Care. 2010;14(2):R62

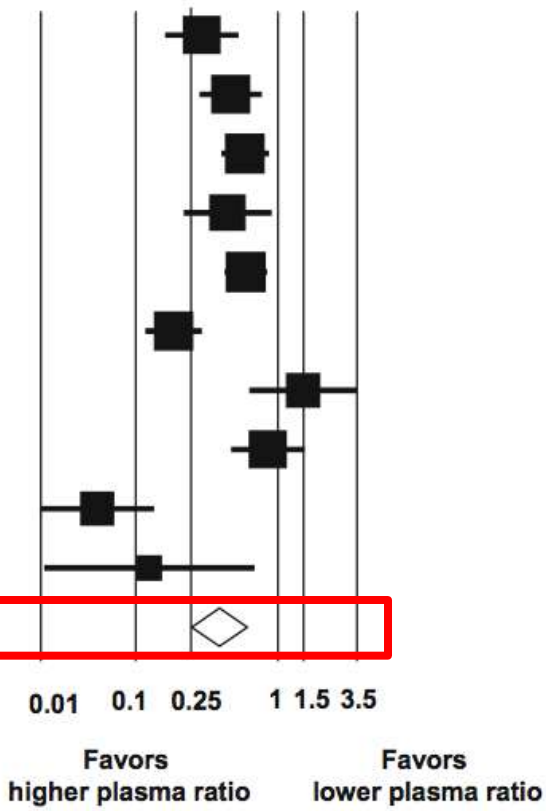
The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis

Mohammad Hassan Murad, James R. Stubbs, Manish J. Gandhi, Amy T. Wang, Anu Paul, Patricia J. Erwin, Victor M. Montori, and John D. Roback

TRANSFUSION 2010.

Mortalité des patients ayant une transfusion massive n=3400

	OR	Lower limit	Upper limit	Events / Total Plasma	Events / Total Control
Borgman, 2007	0.29	0.16	0.51	31 / 162	38 / 84
Cotton, 2009	0.46	0.28	0.75	54 / 125	88 / 141
Holcomb, 2008	0.58	0.40	0.84	87 / 252	102 / 214
Kashuk, 2008	0.44	0.22	0.88	23 / 59	44 / 74
Maegele, 2008	0.59	0.42	0.81	76 / 229	222 / 484
Teixeira, 2009	0.18	0.12	0.28	58 / 226	103 / 157
Scalea, 2008	1.49	0.63	3.53		
Snyder, 2009	0.84	0.47	1.50		
Duchesne, 2008	0.05	0.02	0.13	19 / 71	56 / 64
Dente, 2009	0.12	0.02	0.67	7 / 50	4 / 7
	0.38	**0.24**	**0.60**		



Heterogeneity : p=0.01; I^2=85%
Quality of evidence: Very low ⊕OOO

Ratio PFC:CG ?

Ratio

1:1

1:2

1:3

1:4

Surestimation du ratio PFC:CG

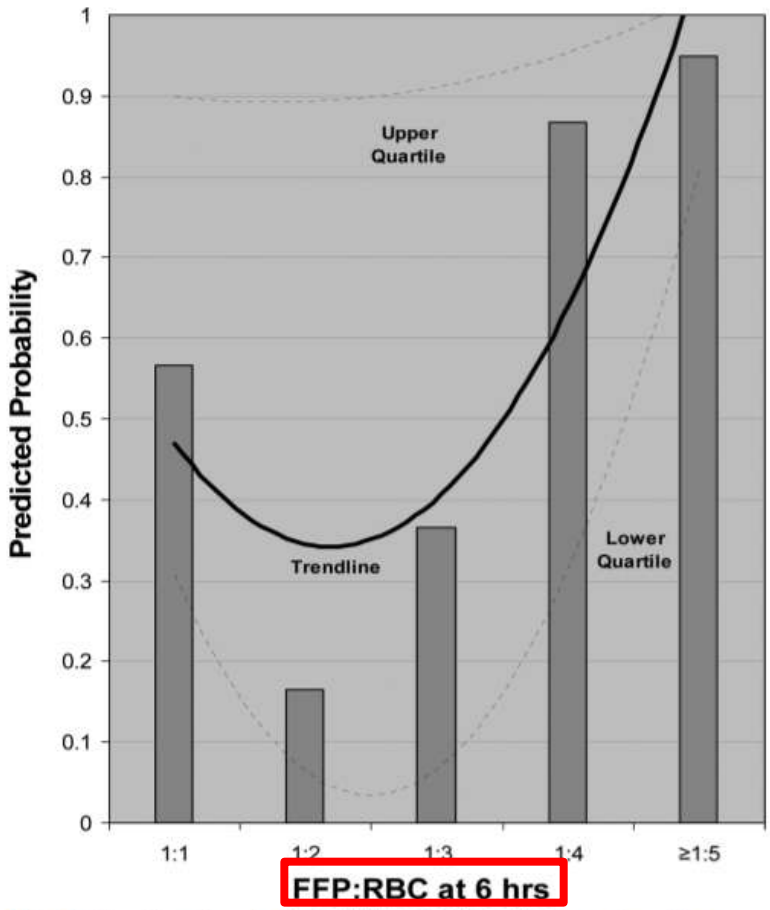


Fig. 7. *Predicted probability of death for patients undergoing massive transfusion according to FFP:RBC ratio at 6 hours postinjury. The lowest predicted mortality probability, (0.35, trendline), was found to correlate with transfusion ratios in the range of 1:2 to 1:3.*

Kashuk JL. *J Trauma.* 2008;65:261–271.

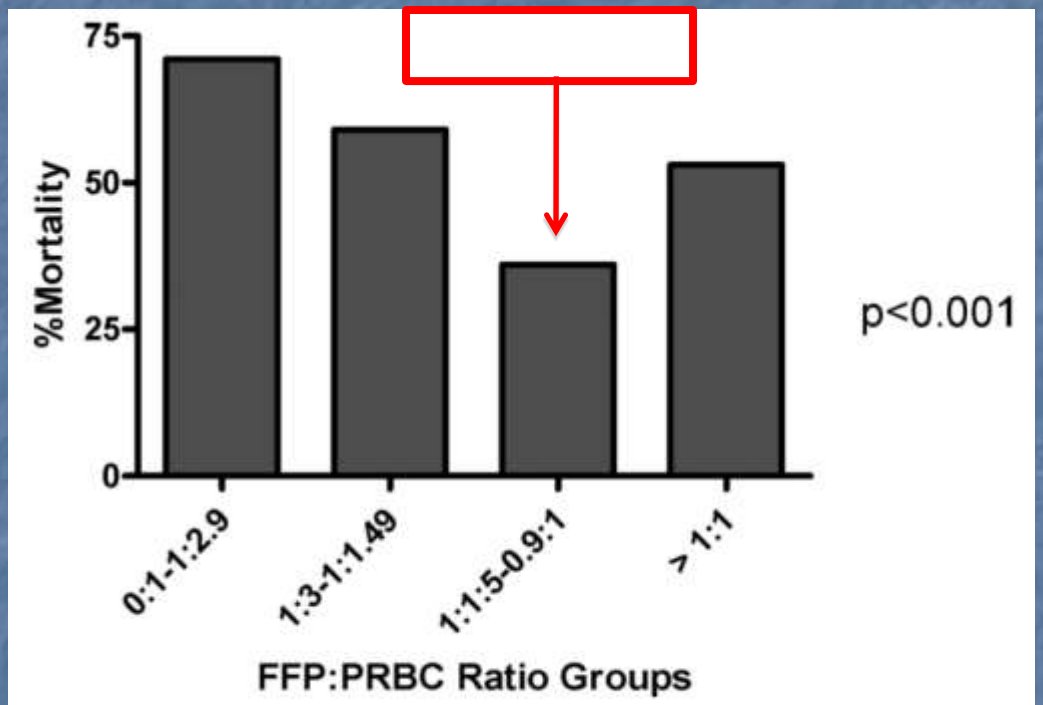


Fig. 1. *Unadjusted mortality after trauma and massive transfusion, comparison of FFP:PRBC ratios.*

Gunter OL. *J Trauma.* 2008;65:527–534.

HPP Persistante et grave: avantages inconvenients

Nalador, geste hémostatique = embolisation ligature

Stratégie 1

Pack
transfusion
massive ou whole blood

Stratégie 2

Stratégie monitorée
CGR ou cell saver Hb
Colloids SVV
Pack procoagulant
ROTEM

avantages

Réduction mortalité

Réduction morbidité
Réduction transfusion
Réduction volume HPP

Inconvénients risques théoriques ou avérés

Inflation hydrique
TRALI
C°s PULM
Coût
dispo PSL
Inefficacité à corriger l'hypofibrinogénémie

Coût
Risque
thrombotique

Pourquoi des concentrés de FG plutôt que du FFP? Efficacité

TRANSFUSION 2006;46:1279-1285.

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

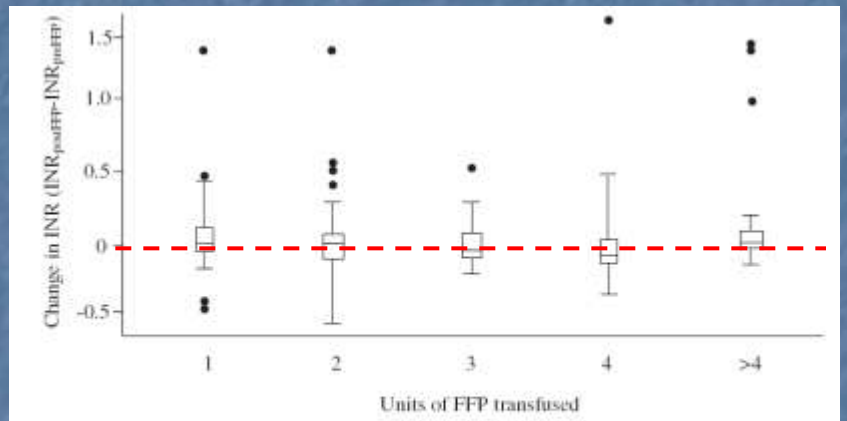


Fig. 1. Box-and-whiskers plot of the effect of FFP transfusion (n = 324 units) on the change in INR based on number of units of FFP transfused per patient among patients (n = 121) with mild abnormalities of coagulation.

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.

bjh research paper

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

Pratima Chowdhury,[1] Anton G. Saayman,[2] Ulrike Paulus,[1] George P. Findlay[2] and Peter W. Collins[1]
Departments of [1]Haematology and [2]Intensive 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

Faktor	Δ/10ml/kg	Δ/30ml/kg	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

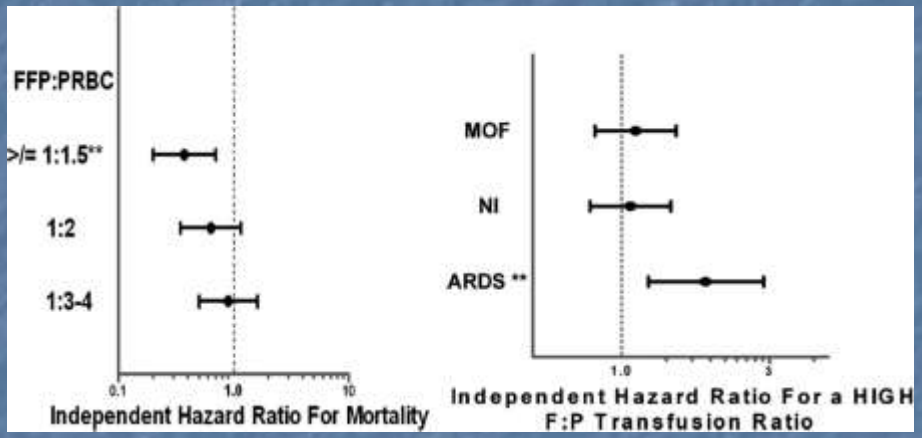
2.4 L / 80 kg bw

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

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

Saqih crit care med 2005;33:11



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

WATSON j Trauma 2009 67:221-7

FFP vs CRYO

excès de risque de

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

Bell IJOA 2010

Etude coût efficacité volume

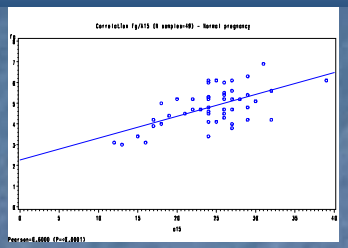
FFP 4 units (1000 mL) £384 <==>Cryoprecipitate 13 units (260 mL) £478 <==>Fibrinogen concentrate 2 g (100 mL) £440

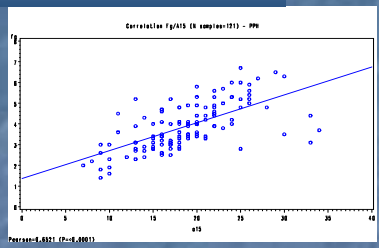
Corriger l'hypofibrinogénémie
Détection? Traitement? Cible?

- Mécanismes: dilution, perte de facteurs dans le flux hémorragique, CIV (excès de génération de thrombine), Fibrinolyse (excès de génération de plasmine)
- Détection : bilans biologiques, hémostase délocalisée : TEM ou TEG, Coagucheck INR
- Traitements :
  - Tranexamic acid TXA : 2g / 20 mn puis 0,5g/h
  - Concentrés de fibrinogène : 3g renouvelables
  - PFC 4 poches si FV <30%
  - Facteur XIII 1250 UI si FXIII <30%
- Seuil et objectif? Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury :
  - No difference between 70 or 200 mg kg-1 FG, No improvement beyond 150 mg dL-1, No thrombosis

Grottke *et al. Critical Care* 2010, **14**:R62

Should the decision be taken on fibrinogen plasma level or on FIBTEM amplitude?

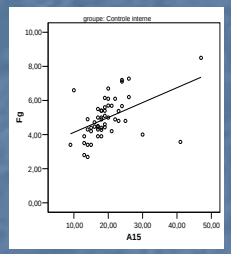


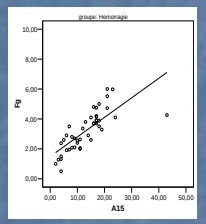


Excellent correlation between

Fibrinogen plasma level and

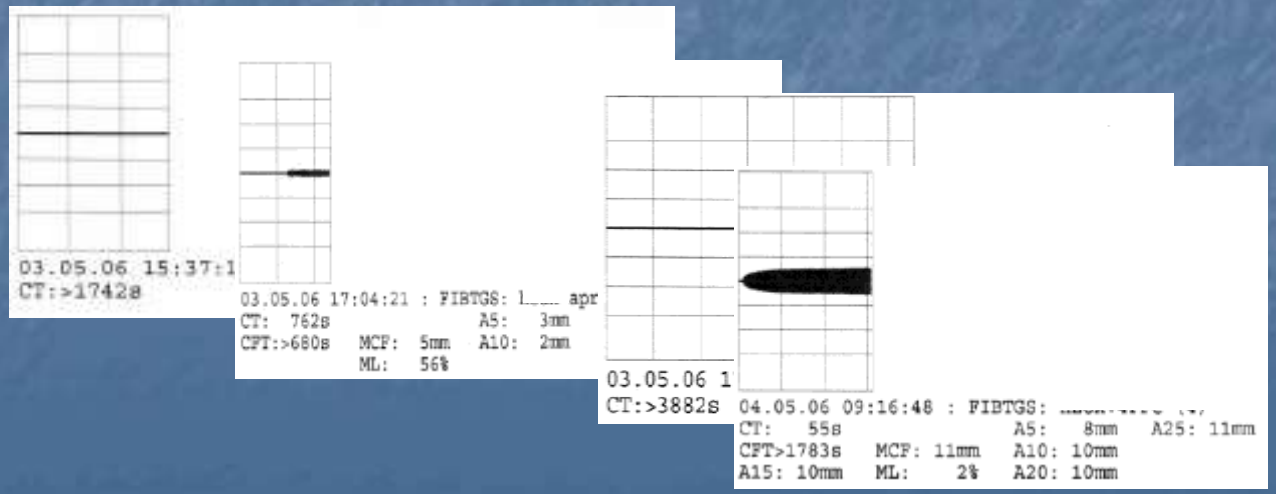
MCF or 5 or 15 minutes amplitude FIBTEM





Cyril Huissoud BJOG 2009

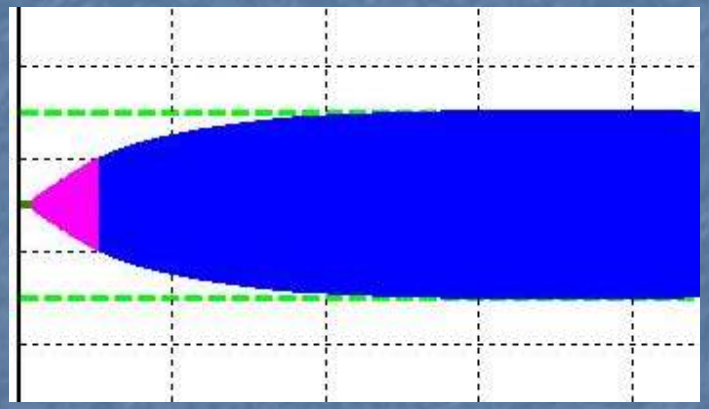
Early detection and precise information



Which procoagulant treatment should we choose?
Fibrinolysis or aquired F XIII deficiency : Tranexamic acid TXA

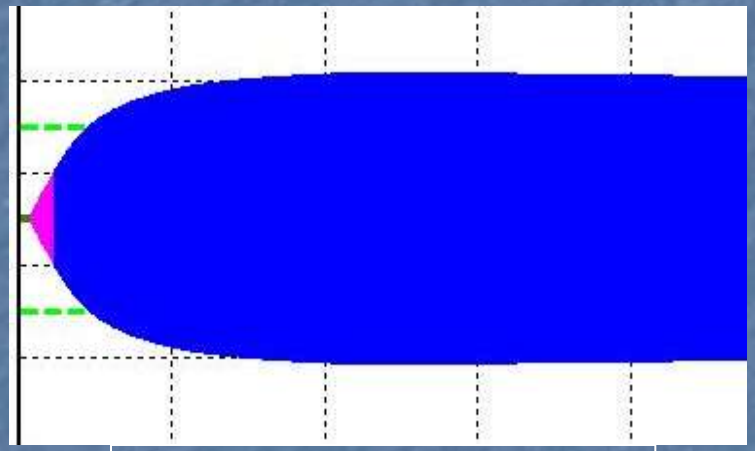
TXA if fibrinolysis : 10-15mg/kg puis 1-5mg/h

EXTEM



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

APTEM

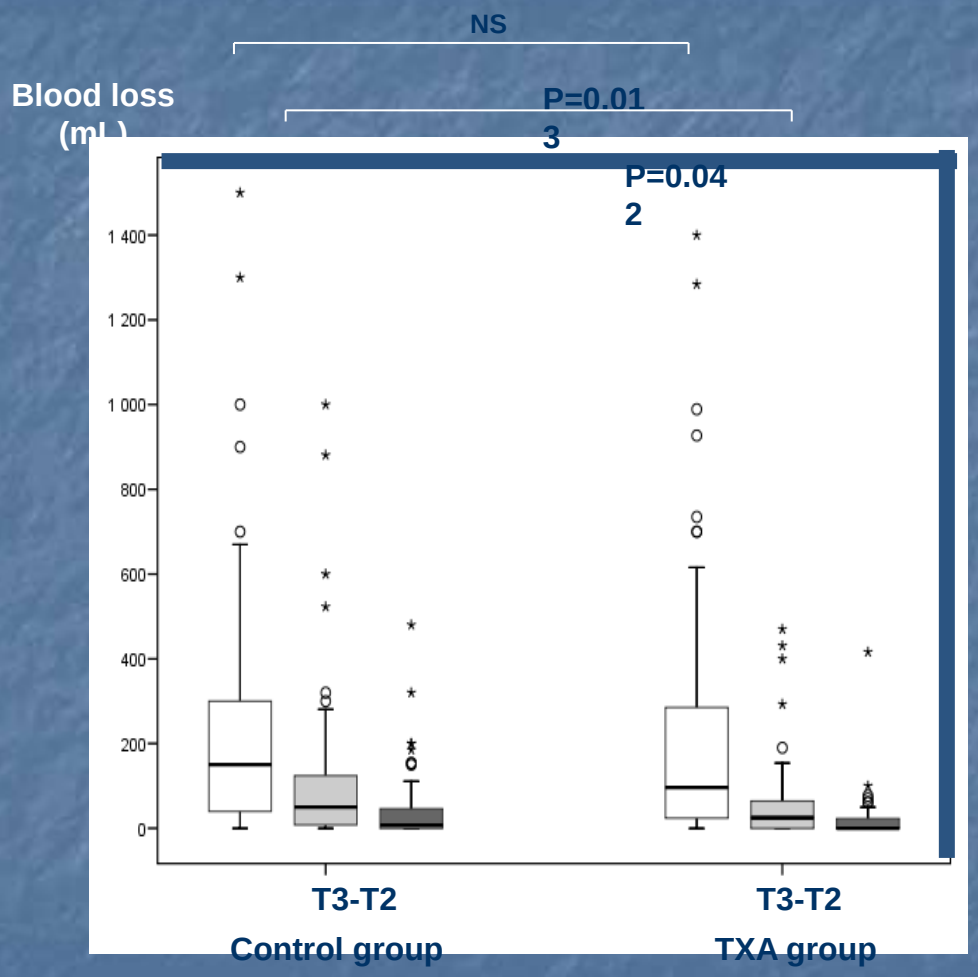


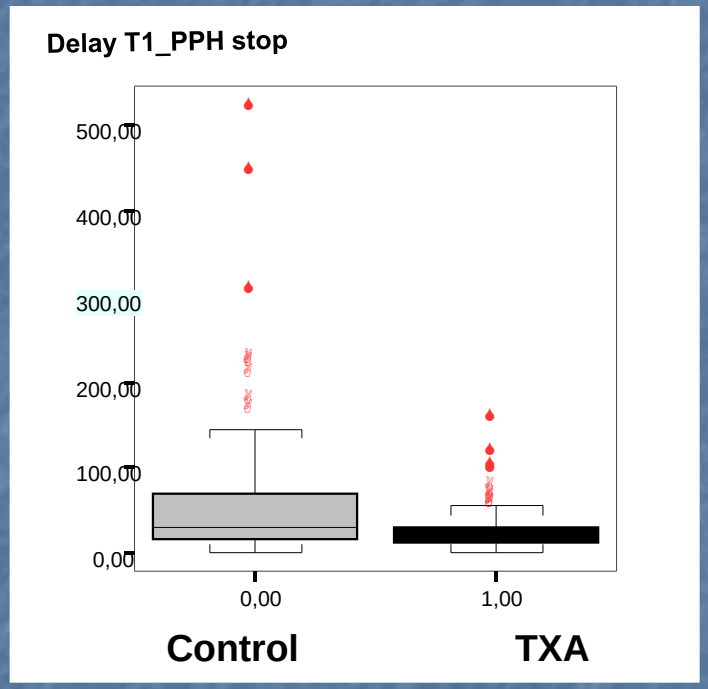
CT 56 s normal
CFT 95 s normal
A 71° normal
MCF 63 mm normal

Increased clot formation time
Decreased thrombin generation process
Decreased clot firmity

In vitro Normalization

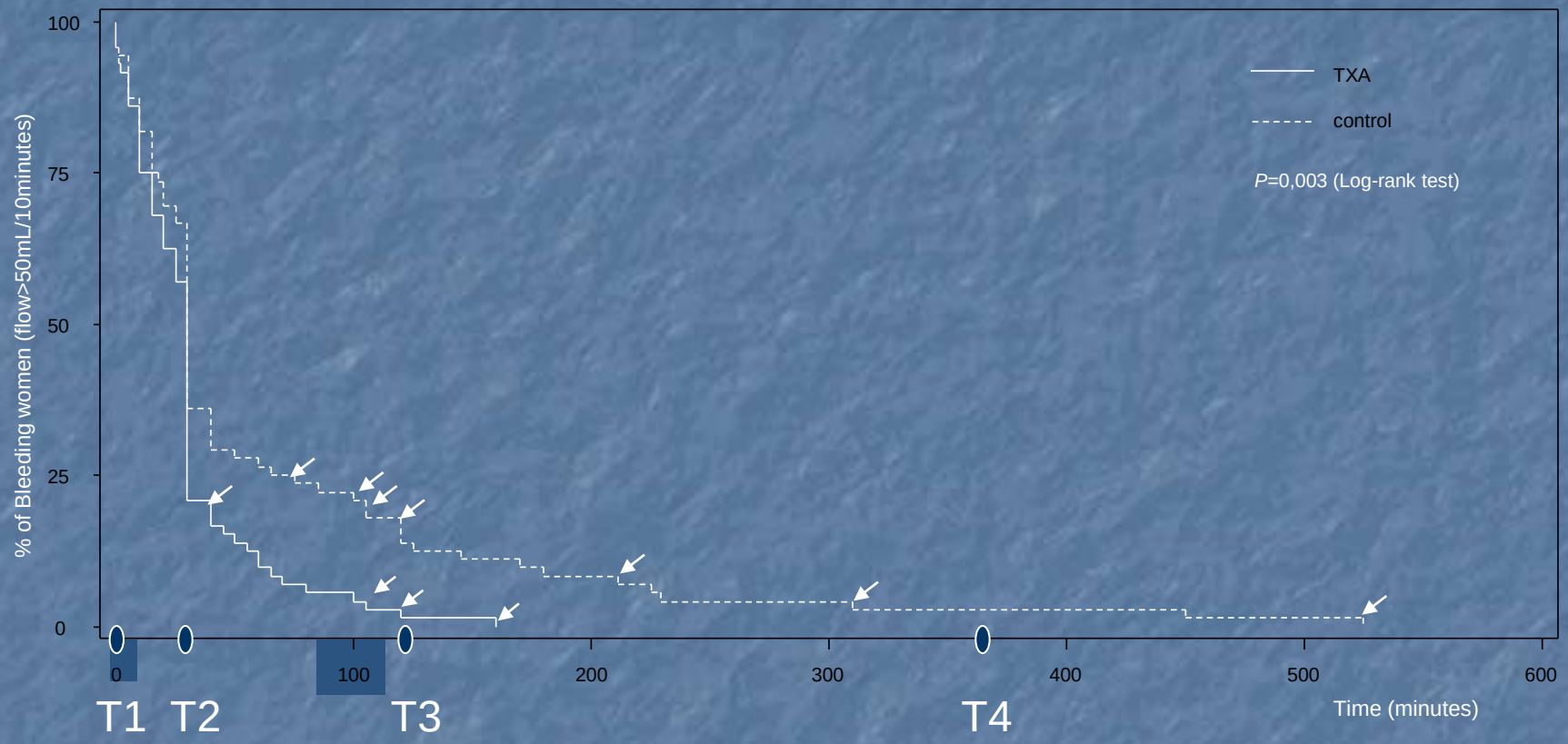
TXA efficiency to reduce PPH blood loss





Ducloy-Bouthors AS, randomized controlled EXADELI research program

Figure 4 : Time from enrolment to PPH cessation in the two groups



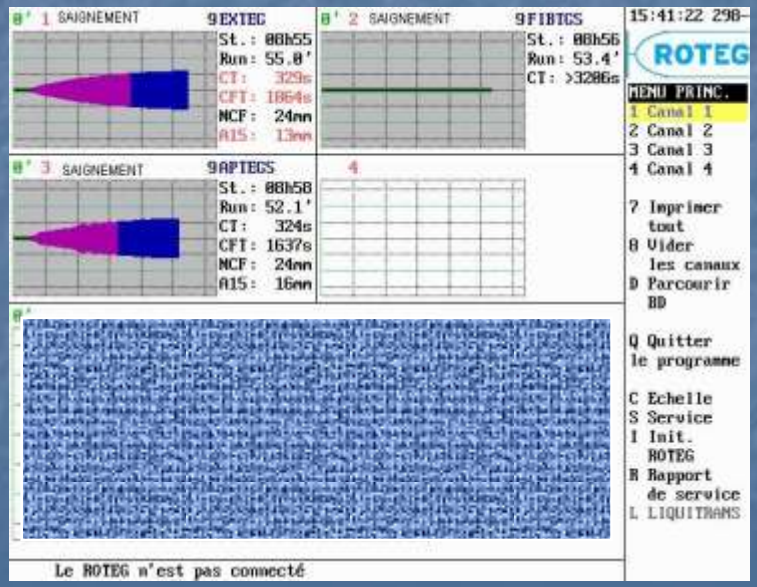
Which procoagulant treatment should we choose? : FIBRINOGEN CONCENTRATE SUBSTITUTION

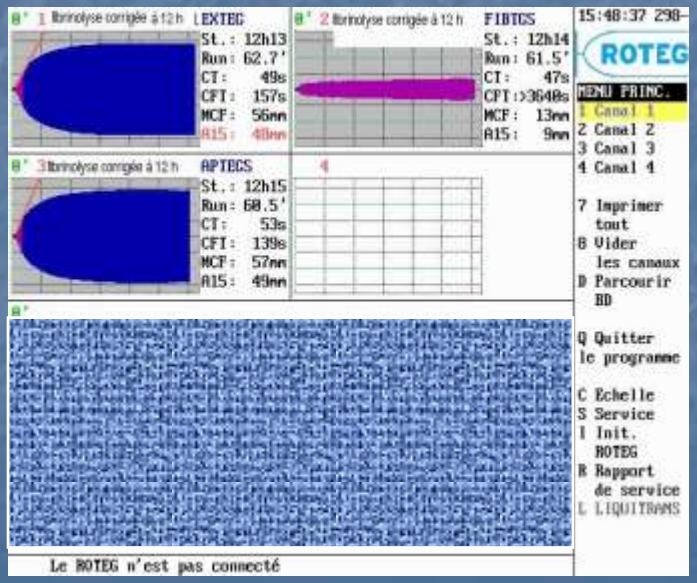
TARGET:

•Fg Plasma level > 2 g/l

Dose :

FG : 3 to 12g = 1 to 4 Units



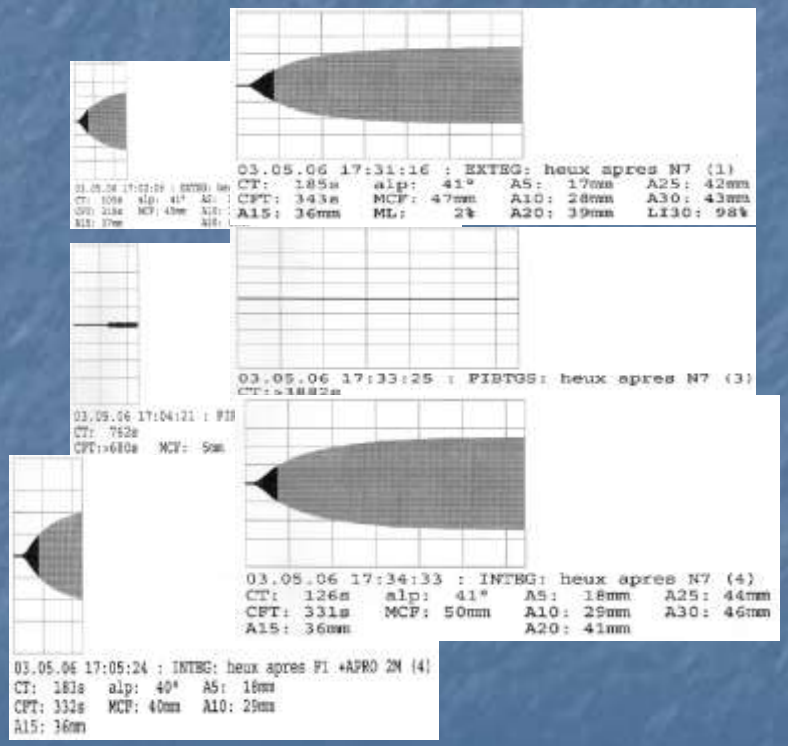


Abruptio placentae Fetal death: FG : 3*3g et aprotinin 2*1M + 1CPA 6 Stop PPH

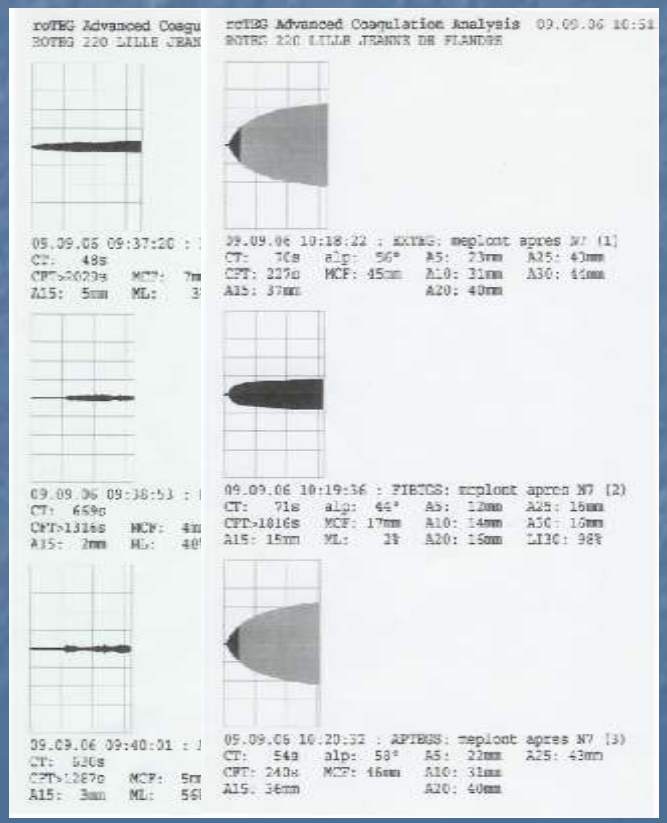
rFVIIa

Normal température, calcium, pH, platelet count and fibrinogen plasma level required

Transplacental caesarean section: ROTEM Evolution before and after Novoseven



Amniotic fluid embolism : ROTEM Evolution Before and after procoagulant pack = Fibrinogen concentrate PFC CPA aprotinin and then N7



HRP Stade III B Sher Mme D.

: Hb g/dl

: N Plaquettaire /mm3

: Fibrinogène g/l

: D-Dimères mg/l

: Monomères de Fibrine µg/ml

: F II %

: F V %

300 000

160

150 000

3 g /l

120

100 000

80

50 000

40

1 g /l

25 000

Prepartum

512

256

128

64

32

16

8

1

0

Fibtem

CT : 61 s
ά : 77°
A10 : 16 mm

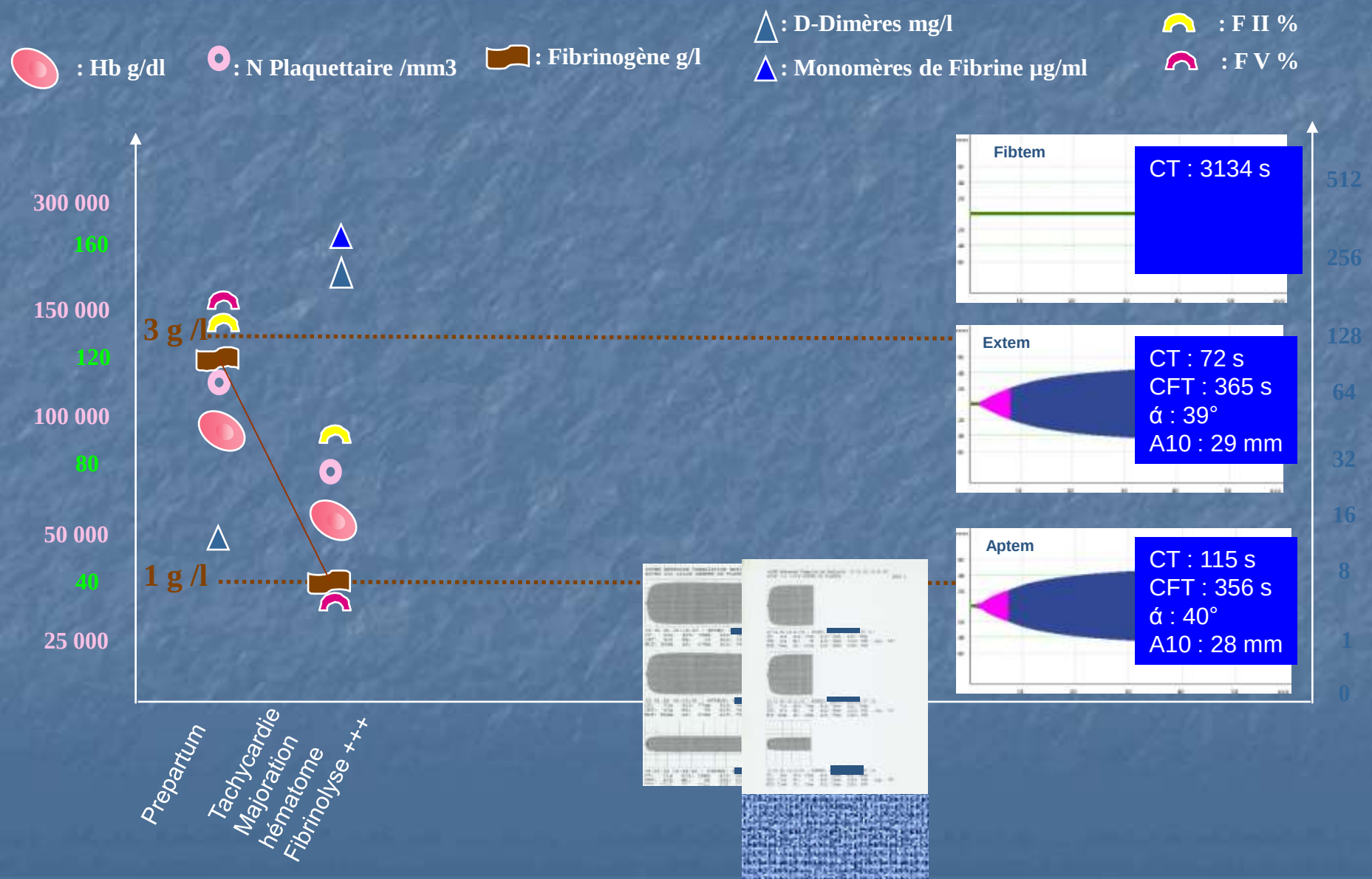
Extem

CT : 39 s
CFT : 96 s
ά : 77°
A10 : 57 mm

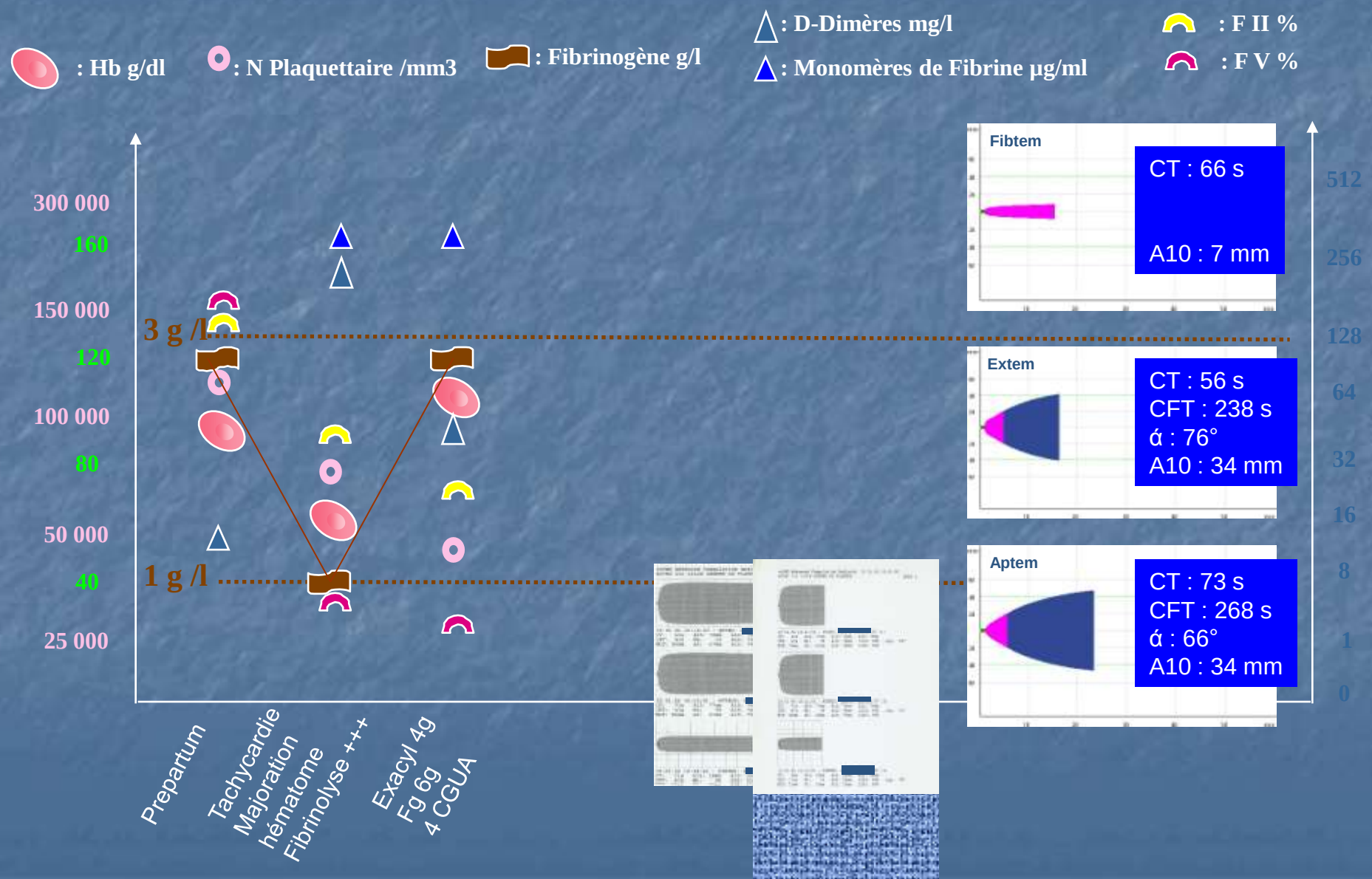
Aptem

CT : 44 s
CFT : 94 s
ά : 76°
A10 : 57 mm

Coag H + 2


: Hb g/dl
: N Plaquettaire /mm3
: Fibrinogène g/l
: D-Dimères mg/l
: Monomères de Fibrine µg/ml
: F II %
: F V %
300 000
160
150 000
120
100 000
80
50 000
40
25 000
3 g /l
1 g /l
512
256
128
64
32
16
8
1
0
Fibtem
CT : 3134 s
Extem
CT : 72 s
CFT : 365 s
ά : 39°
A10 : 29 mm
Aptem
CT : 115 s
CFT : 356 s
ά : 40°
A10 : 28 mm
Prepartum
Tachycardie
Majoration
hématome
Fibrinolyse +++

Contrôle après Exacyl + Fg (H+5)



HRP Stade III B de Sher Bilan initial Mme SCH

: Hb g/dl

: N Plaquettaire /mm3

: Fibrinogène g/l

: D-Dimères mg/l

: Monomères de Fibrine µg/ml

: F II %

: F V %

300 000

16g/dL

150 000

3 g./l

12g/dL

100 000

8g/dL

50 000

4g/dL

1 g /l

25 000

13H00

512

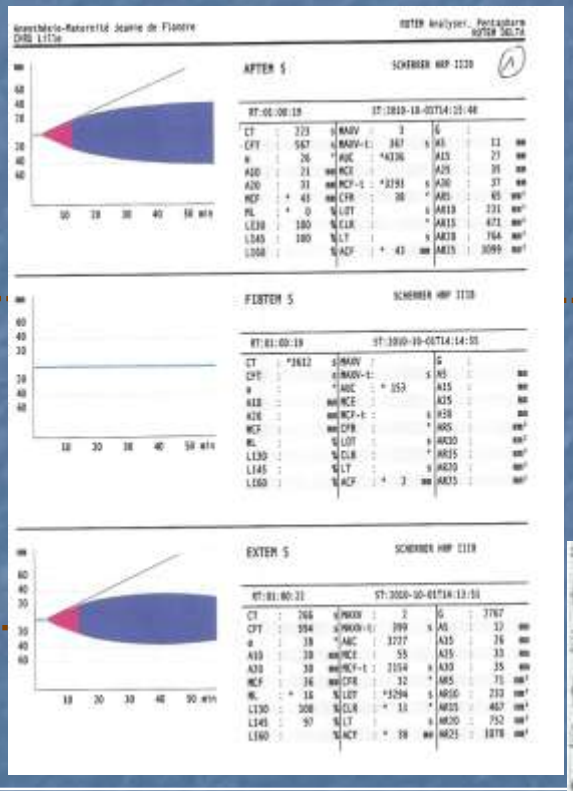
256

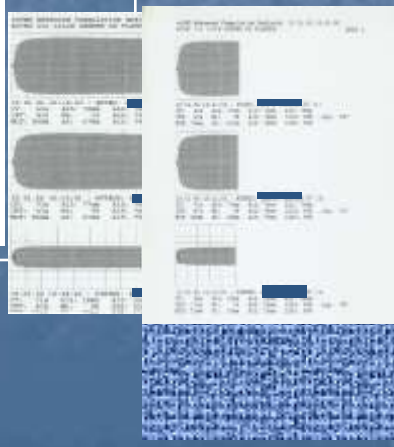
128

64

32

16





Bilan de 16H00

: Hb g/dl

: N Plaquettaire /mm3

: Fibrinogène g/l

: D-Dimères mg/l

: Monomères de Fibrine µg/ml

: F II %

: F V %

300 000

16g/dL

150 000

3 g /l

12g/dL

100 000

8g/dL

50 000

4g/dL

1 g /l

25 000

512

256

128

64

32

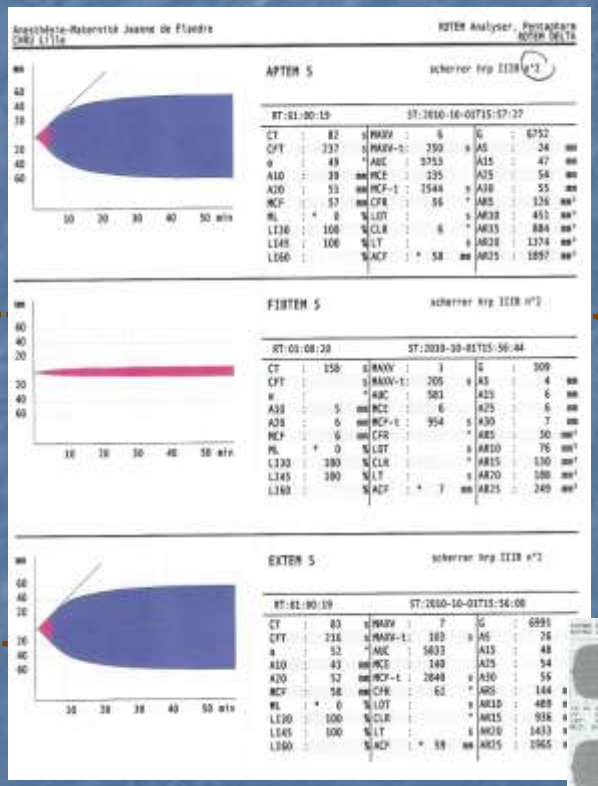
16

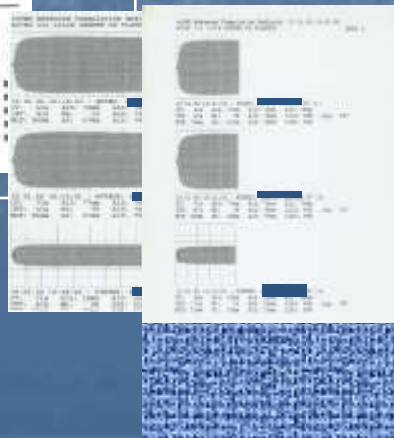
8

13H00

12gr fibrinogene
1 CPA
4 PFC
1CGUA
180ml de saignement

16H00





Accouchement

: Hb g/dl

: N Plaquettaire /mm3

: Fibrinogène g/l

: D-Dimères mg/l

: Monomères de Fibrine µg/ml

: F II %

: F V %

300 000

16g/dL

150 000

3 g /l

12g/dL

100 000

8g/dL

50 000

4g/dL

1 g /l

25 000

512

256

128

64

32

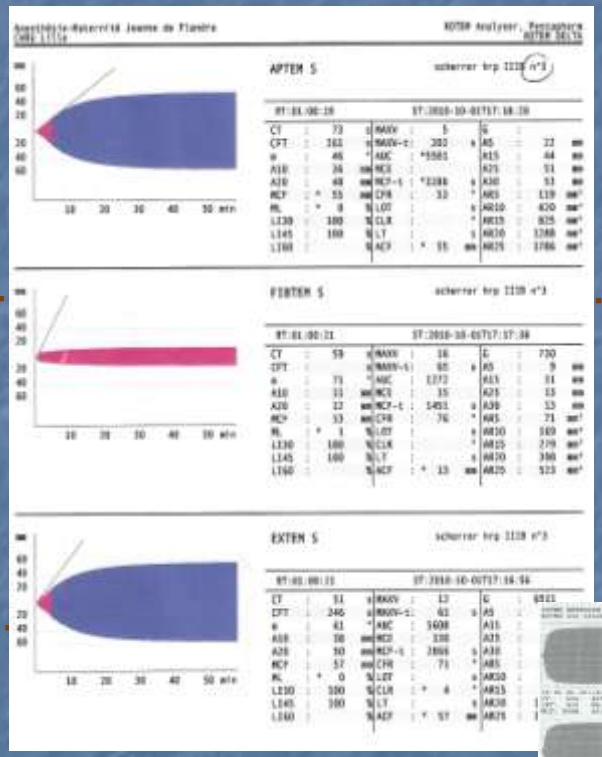
16

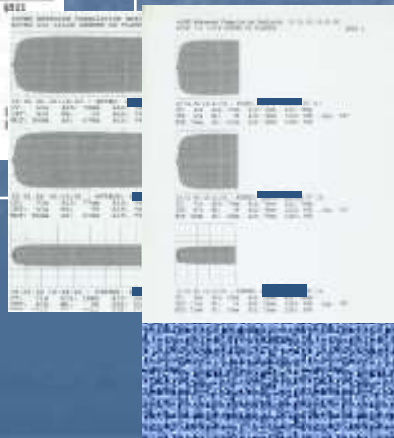
8

12gr fibrinogene
1 CPA
4 PFC
1CGUA
180ml de saignement

4.5gr de fibrinogene
1 CGUA 4 PFC

1250 Fibrogamin





Conclusion

Stratégie 1

Pack transfusion massive

6 CGR
4 à 6 PFC
1 CPA 6

Pas de bio

rFVIIa
si
Coagulo pathie

PHRC NIMES
NOVOSEVEN

EXADELI
PHRC 2004
FG T1 2005
WOMAN

Stratégie 2

Stratégie monitorée
CGR ou cell saver
Colloids
Pack procoagulant

CGR pour Hb > _g/dl
Colloids et plasma
pour SVV > 12
Exacyl 2g/20min
+ Fibri concentrés 3-12g
pour FIBTEM >12 et/ou
FG > 2g/l et/ou
EXTEM > 41mm

Bilans délocalisés ttes les 30 min

Conclusion
Essai WOMAN:

- Inclusion toute PPH > 500ml AVB et > 1000 ml César ou choc hémorragique
- Dès la randomisation, Placebo ou TXA 1g à renouveler une fois dans les 24h si nécessaire.
- Suivi du protocole de soins (RPC 2004).
- Critères de jugement mortalité et morbidité
- NNS 15000 patientes décembre 2014