



Symposium Novo Nordisk

Le 11 Mars 2022 – Alger - Sofitel

Hémorragies du post-partum: et si elles cachaient autre chose?

Pr. Nacera BENOUHOU

Service de réanimation-EPH Bachir MENTOURI/Kouba

Pr. Reda MESSAOUDI

Service d'hématologie-CHU Benaouda BENZERDJEB/Oran



Les Hémorragies Sévères du Post Partum: et si elles cachaient autre chose?

N. BENMOUHOU

Service d'anesthésie réanimation

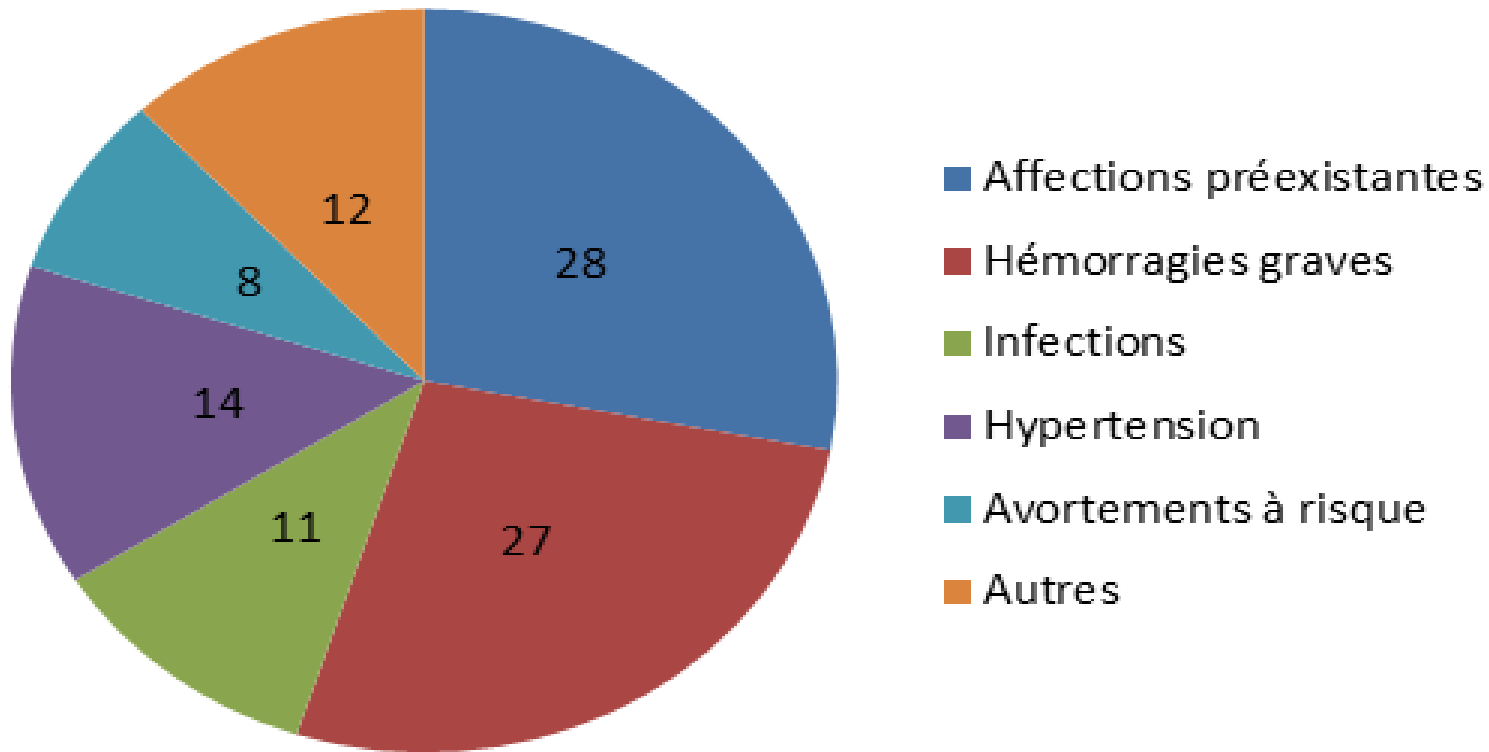
EPH de Kouba

22ème Congrès national de la SAARSIU . Alger , 15,16 & 17 décembre 2022

Causes de mortalité maternelle dans le monde

Causes des décès maternels dans le monde (en pourcentage)

Source: Say L. et al. "Global causes of maternal death", 2014



- **830 décès maternels /j**
- **2015: 303 000 décès**

Source: Organisation mondiale de la Santé (OMS), "Maternal mortality", fact sheet, n°348 Fiche pédagogique Ined, www.ined.fr

Sources :

➤ ["Trends in maternal mortality : 1990 to 2013"](#), estimations de l'OMS, l'UNICEF, le Fonds des Nations unies pour la population (UNFPA), la Banque mondiale et la Division de la population de l'ONU



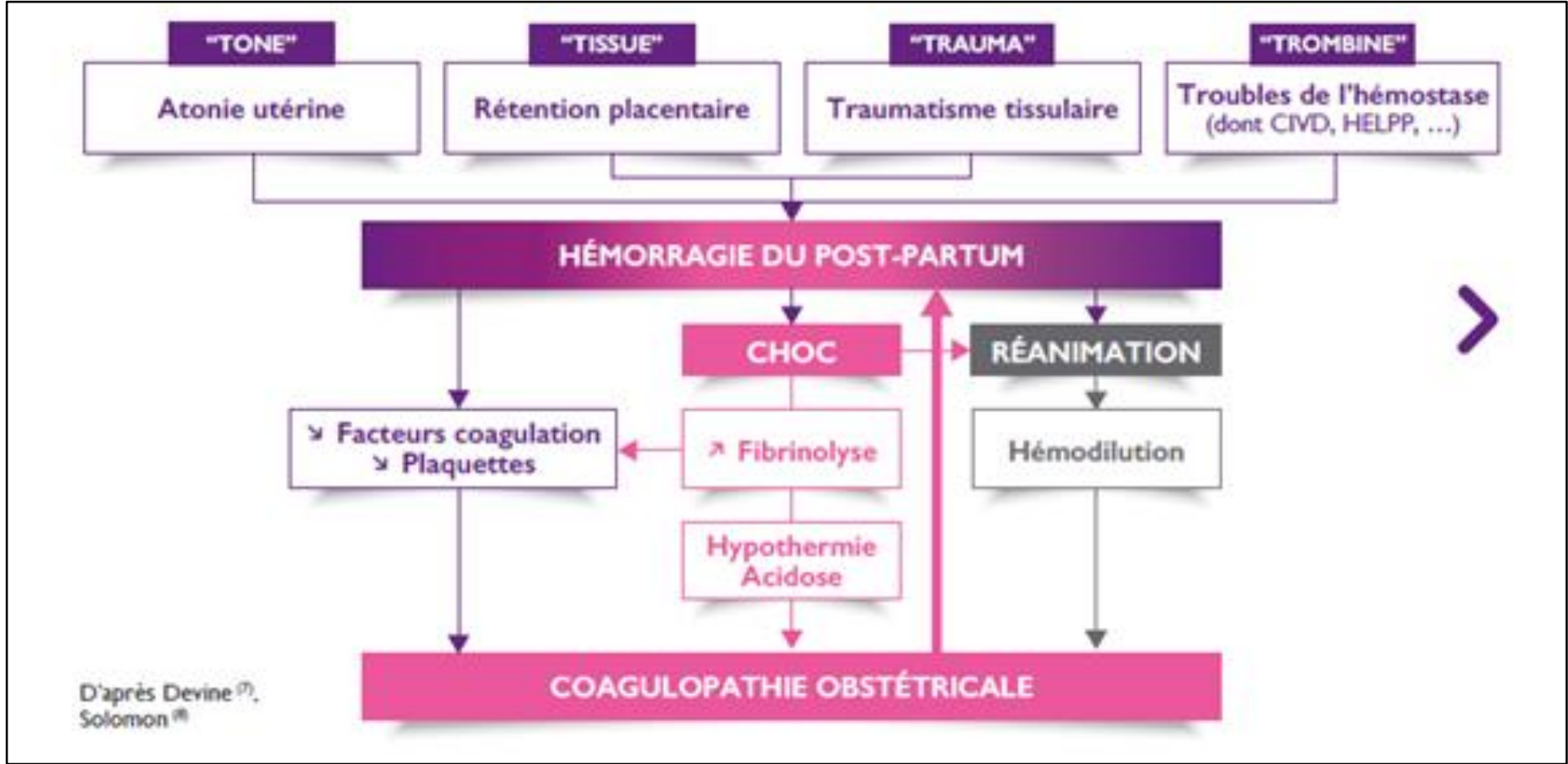
La sPPH

Novo Nordisk®

Introduction

- Urgence hémorragique obstétricale : situation spécifique
- Une des Principales cause de décès maternels + évitables
- 80% des décès évitables + soins non optimaux
- Impose PEC multidisciplinaire (AR – GO – Radio)
- **Facteur temps Primordial**
- FDR peu predictifs
- Gravité: sous estimée (retard traitement)
- **Morbi-Mortalité** ↑: + insuffisances des moyens
 - + l'absence de protocole trt
 - + l'inexpérience des praticiens
- **Impératif** : Stratégie de prévention pour toutes les femmes
- HPP sévère > 1000ml ; Biologie ↓Hb >4g/dl
- HPP I aire : dans les 24h suivant accouchement
- Fréquente : tableau aigu et grave
- 4 processus : Atonie utérine , rétention placentaire , plaie du tractus génital, ou anomalie de la coagulation
- Signes de choc: perte 25% VST (>1500ml)
- **Le seuil d'intervention clinique : fonction débit de saignement et contexte clinique**

Coagulopathie obstétricale



Devine et al, semina perinatale 2009
Solomon et al. BJA 110 (6): 947–56 (2013)

HPP : installation rapide



Prise en charge: Réanimation active

- Réchauffement ...
- Remplissage vx,
- Vasoconstricteurs ,
- Stratégie transfusionnelle,
- Adjuvants de la transfusion
- Correction de la coagulopathie

GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*First update 2016*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Guidrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V.L. Pitarch, Susan Mallett, Jens Meier, Zsolt L. Molnar, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Jakob Stensballe, Philippe J.F. Van der Linden, Anne J. Wikkelsø, Patrick Wouters, Piet Wyffels and Kai Zacharowski

We recommend the avoidance of hypervolaemia with crystalloids or colloids to a level exceeding the interstitial space in steady state, and beyond an optimal cardiac preload. **1B**

- \uparrow DC, \uparrow retour veineux, perfusion des organes
- Hémodilution + hypothermie ☛*
- Favorise l'oedème interstitiel + \uparrow saignement
- préconiser remplissage modéré évalué par (FC et PA)
- PAS entre 80 et 90 mm Hg
- **En attendant la transfusion**

Remplissage vasculaire

Solutés :
Cristalloïdes ; Gélamines
modifiées , HEA

Vasopresseurs Ephédrine , noradrénaline

Anesthesiology 2007; 107:591-6

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Improved Survival after Resuscitation with Norepinephrine in a Murine Model of Uncontrolled Hemorrhagic Shock

Marie-Pierre Poloujadoff, M.D., M.Sc.,* Stephen W. Borron, M.D., M.Sc.,† Roland Amathieu, M.D., M.Sc.,* Fabrice Favret, Ph.D.,‡ Mamadou S. Camara, M.S.,§ Frédéric Lapostolle, M.D.,* Eric Vicaut, M.D., Ph.D.,|| Frédéric Adnet, M.D., Ph.D.#

- *phase initiale : maintenir pression de perfusion si remplissage inefficace*
 - *administration précoce : limite effets délétères du remplissage et la dilution facteurs*
- *Induction anesthésie : inhibition brutale de l'activité du SN sympathique*
- *Choc prolongé → vasoplégie → trt remplissage + vasopresseurs*
- *éphédrine en bolus sur une VVP*
 - *cas sévère : Noradrénaline à la SAP 0,5 – 1 mg/h sur VVP puis VVC*

Réchauffement de la Parturiente

Anesthesiology 2008; 108:71-7

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

The Effects of Mild Perioperative Hypothermia on Blood Loss and Transfusion Requirement

Suman Rajagopalan, M.D.,* Edward Mascha, Ph.D.,† Jie Na, M.S.,‡ Daniel I. Sessler, M.D.§

Conclusion: Even mild hypothermia (<1°C) significantly increases blood loss by approximately 16% (4–26%) and increases the relative risk for transfusion by approximately 22% (3–37%). Maintaining perioperative normothermia reduces blood loss and transfusion requirement by clinically important amounts.

Hypothermie

- * **Majore coagulopathie**
- * **Favorise thrombopénie**
- * **Active la fibrinolyse**
- * **Multifactorielle:**
 - **Solutés non réchauffés**
 - **Transfusion CGR à 4 ° C**
 - **Froid salle**

- **Réchauffer les solutés de perfusion**
- **Réchauffer les produits sanguins**
 - **disposer de réchauffeurs sang**
 - **couvertures chauffantes**



Novo Nordisk®

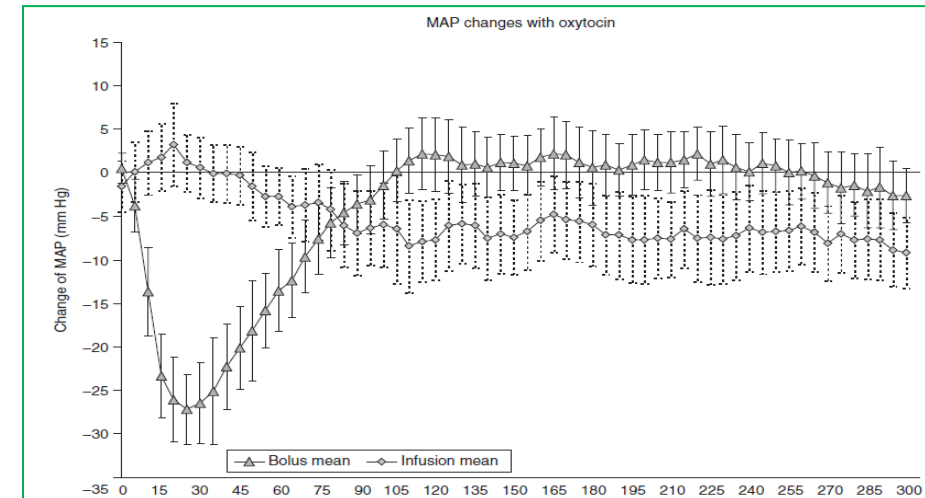
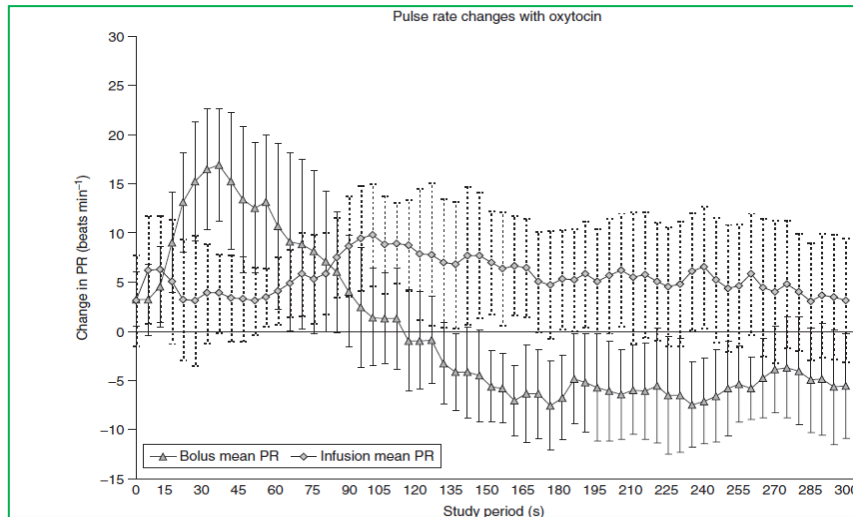


British Journal of Anaesthesia 98 (1): 116–19 (2007)
doi:10.1093/bja/ael302 Advance Access publication December 2, 2006

BJA

Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section

J. S. Thomas*, S. H. Koh and G. M. Cooper



Ocytocine → vasodilatation → baisse RVS →
tachycardie reflexe → hypotension artérielle
Recommandation : dilution du produit +++
pas de bolus

Les médicaments pro coagulants:

- **L' Acide tranéxamique**
 - **Le Fibrinogène**
- **Le Facteur VII activé**

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 Collaborators*

Lancet 2017; 389: 2105-16



Résultats : Réduction mortalité de l'HPP de 0,3%
Aucun réduction d'hystérectomies
Réduction mortalité si prescription entre 1 et 3 heures

Design: Etude randomisée , double aveugle

Age > 16 ans HPP

193 hôpitaux 21 pays

G1 : ATX 1g en IV puis 1g 30 mn après

G2 placebo

N= 20060

Critère composite : mortalité et le taux d'hystérectomies

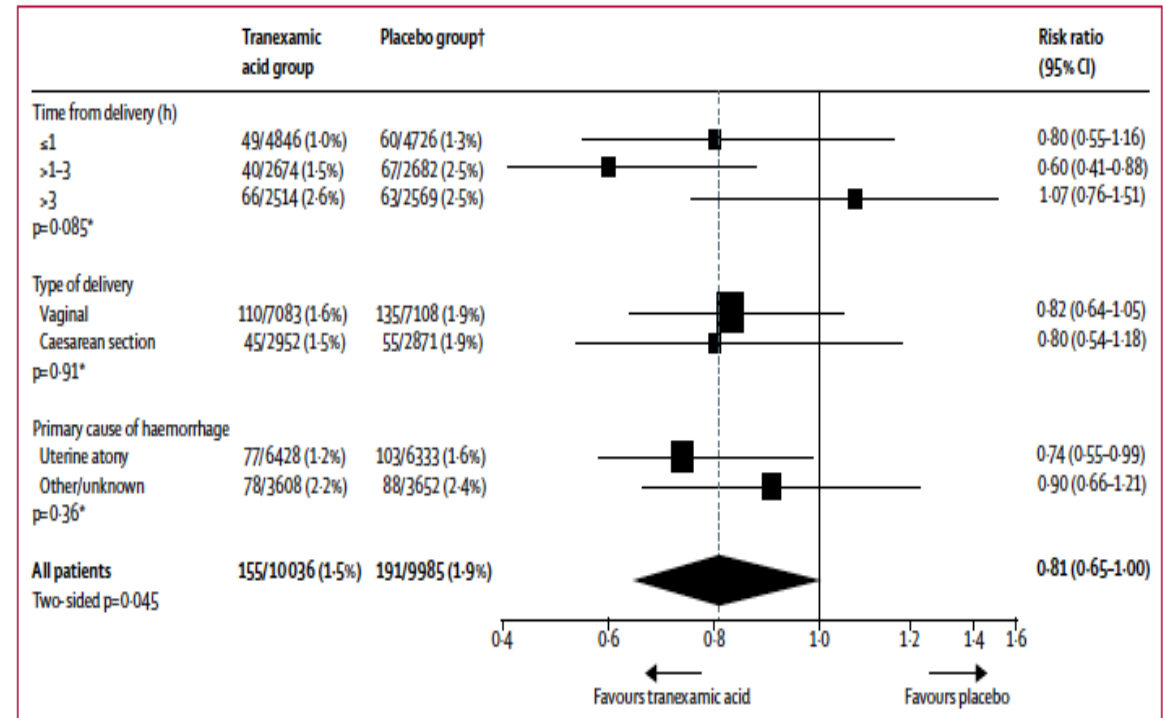


Figure 2: Death from bleeding by subgroup

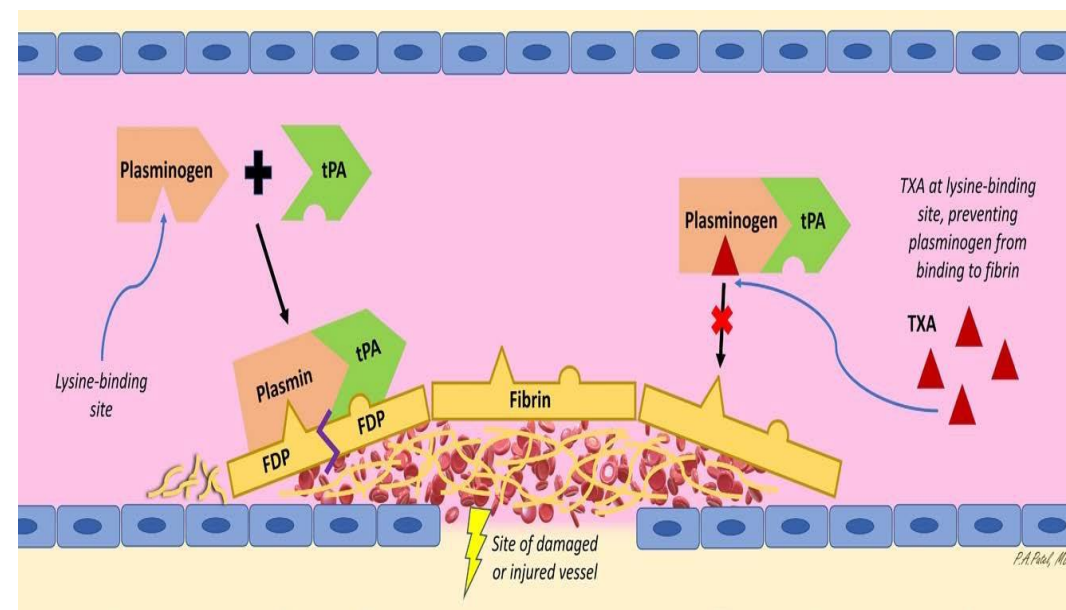
CME Update on Applications and Limitations of Perioperative Tranexamic Acid

Prakash A. Patel, MD, FASE,* Julie A. Wyrobek, MD,† Alexander J. Butwick, MBBS, FRCA, MS,‡ Evan G. Pivalizza, MD,§ Gregory M. T. Hare, MD, PhD, FRCPC,|| C. David Mazer, MD,|| and Susan M. Goobie, MD, FRCPC¶

Anesthesia Analgesia. September 2022, Vol 135, N 3

Acide tranexamique

Novo Nordisk®



Setting	Typical TXA dosing regimen ^a	Notes
Adult cardiac surgery ^{10,11}	10–30 mg/kg IV loading dose; then 2–16 mg/kg/h infusion; \pm 1–2 mg/kg for pump prime	Target plasma concentrations 20–100 μ g/mL (depending on desired degree of fibrinolysis inhibition) ^b
Obstetrics ⁸	1 g IV over 10 min; can repeat 1-g IV if bleeding persists after 30 min	Recommended to give within first 3 h of birth
Acute trauma ^{6,12}	1 g IV over 10 min; then 1 g infused over 4–8 h	Recommended to give within first 3 h of injury (ideally within first hour)
Orthopedic surgery ^{13,14}	10–20 mg/kg IV in single or divided doses (or 1–3 g topical dose)	Target plasma concentration \geq 10 μ g/mL
Neurosurgery ¹⁵	10 mg/kg IV loading dose; then 0.5–2 mg/kg/h infusion	
Pediatric surgery ¹⁶	10–30 mg/kg IV loading dose; then 5–10 mg/kg/h infusion	Maximum loading dose 2 g; target plasma concentrations between 20 and 70 μ g/mL ^b
Pediatric cardiac surgery ^{16–18}	30 mg/kg (age <12 mo) or 10 mg/kg (age \geq 12 mo) IV loading dose; then 10 mg/kg/h infusion; \pm addition to pump prime for concentration of 60 μ g/mL	Maximum loading dose 2 g; intermediate target plasma concentration 60 μ g/mL (lower target concentration of 20 μ g/mL or higher target concentration of 150 μ g/mL requires dosage scheme adjustment) ^b

TXA prophylaxis does not reduce the risk of PPH among women undergoing vaginal delivery.

TXA prophylaxis may not have a clinically meaningful effect on reducing the risk of PPH after cesarean delivery.

In an international RCT in patients who delivered predominantly in low- and middle-income countries, PPH treatment with TXA was associated with a 37% reduction in the risk of death from hemorrhage (if given within 3 h).

As a therapeutic adjunct, it is unclear whether TXA reduces the risk of hemorrhage-related morbidity.

Catastrophic neurological injury can occur after accidental intrathecal injection of TXA. TXA vials should not be stored in the same location as similar-looking anesthesia drug vials.

ORIGINAL ARTICLE

Fibrinogène

The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage

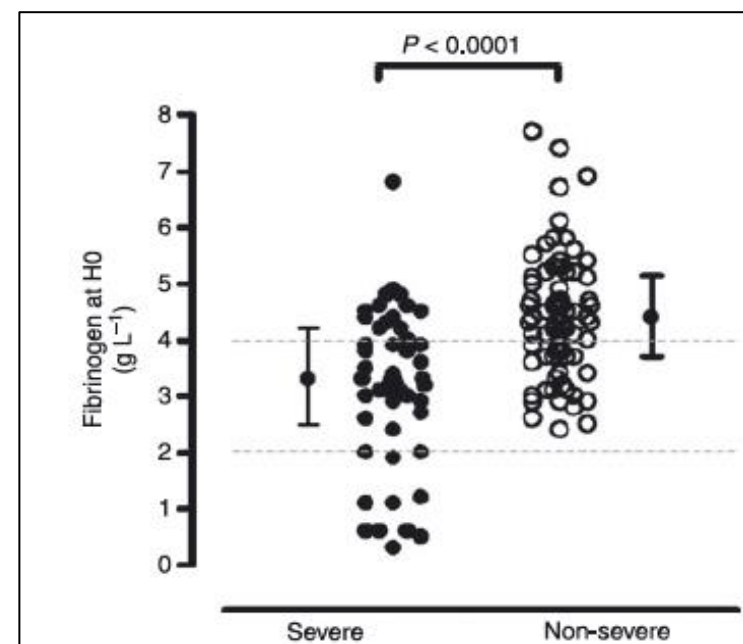
B. CHARBIT,*† L. MANDELBROT,‡ E. SAMAIN,§ G. BARON,¶ B. HADDAOUI,‡‡‡ H. KEITA,‡¶
O. SIBONY,** D. MAHIEU-CAPUTO,¶ M. F. HURTAUD-ROUX,** M. G. HUISSE,¶‡‡
M. H. DENNINGER,†‡‡ and D. DE PROST‡††‡‡‡ FOR THE PPH STUDY GROUP

N= 128 , 4 centres

**Valeur initiale fibrinogène =
Marqueur sévérité**

Valeur Prédictive Négative si Fg > 4 g/L : 79 %
Valeur Prédictive Positive si **Fg < 2 g/L** : 100 %

- Facteur majeur de la coagulation
- Principal facteur phase finale formation du caillot sg
- Taux ↑ grossesse T1 – T3 taux moyen ≈ 5g/l
- ↑ : adaptation coagulation pendant grossesse ⇒
Prévention HPP
- Déficit : installation précoce hémorragie
- Pertes sanguines , pertes des facteurs coagulation



Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial

M. Cortet^{1,2,3,4*}, C. Deneux-Tharaux⁵, C. Dupont^{6,7}, C. Colin⁸, R.-C. Rudigoz⁹, M.-H. Bouvier-Colle⁵ and C. Huissoud^{2,9,10}

N= 738 89 centres HPP
Risque d'HPP sévère (comparé à fibrinogène >3g/l)
Taux fibrinogène entre 2 et 3g/l OR =1,90 IC 95% (1,16- 3,09)
Taux fibrinogène <2 g/l OR= 11,99 IC95% (2,56- 56,06)

❖ *Correction du taux de fibrinogène*

❖ *Soit PFC avec des volumes importants* 1g/l → 4 PFC (soit 1 litre de PFC)
SF Bell . IJOA 2010;19: 218-34

❖ *Fibrinogène 2g / 100ml*

❖ *Avantages : rapidité de disponibilité, volume administré*

❖ *Hémorragie active : maintenir fibrinogène =2g/l*

❖ *HPP sévère : Fibrinogène + PFC sans attendre résultats biologiques*

(accord professionnel). RPC. CNGOF 2014

Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial

G. LAVIGNE-LISSALDE,*† A. G. AYA,‡ F. J. MERCIER,§ S. ROGER-CHRISTOPH,¶ C. CHAULEUR,** E. MORAU,†† A. S. DUCLOY-BOUTHORS,‡‡ A. MIGNON,§§ M. RAUCOULES,¶¶ A. BONGAIN,*** F. BOEHLEN,††† P. DE MOERLOOSE,††† S. BOUVET,‡‡‡ P. FABBRO-PERAY††† and J.-C. GRIS*†


J Thromb Haemost 2015; 13: 520–9.

Etude randomisée, N= 84 patientes

G1: VII G2: Placebo

Après échec traitement de 1ere ligne

Randomisation , injecter du FVII ou Placebo

 **Indication:** RPC . CNGOF . HPP 2014

En cas d'HPP non contrôlée

- Malgré une prise en charge adéquate
- Après échec des thérapeutiques conventionnelles
- Après avoir entrepris la correction des effecteurs et autre paramètres de l'hémostase Hte > 24%, Fibrinogène : 0,5 – 1 G/l, Plaquettes > 50 000 , pH ≥ 7,20 Normo thermie

Dose: 90 γ/ Kg IV , à renouveler après 20mn

Absence de correction réduit ses chances d'efficacité

Hardy JF. Ann Thorac Surg 2008;86:1038–48

Levi M. N Engl J Med 2010;363: 1791–800.

Rossaint. an updated European guideline. Crit Care 2010;14:R52.

Hypocalcémie

- *Hypocalcémie* → *hémorragie sévère*
- *Multifactorielle* :
 - *hémodilution du remplissage*
 - *transfusion et citrate*
 - *fixation du calcium sur certains colloïdes et lactates*
- *Problème Dc* → *dosage calcium ionisé*
- *Supplémentation obligatoire*

Vivien Bet al. Early hypocalcemia in severe trauma. Crit Care Med 2005;33:1946—52.

PATIENT SAFETY SERIES

Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety

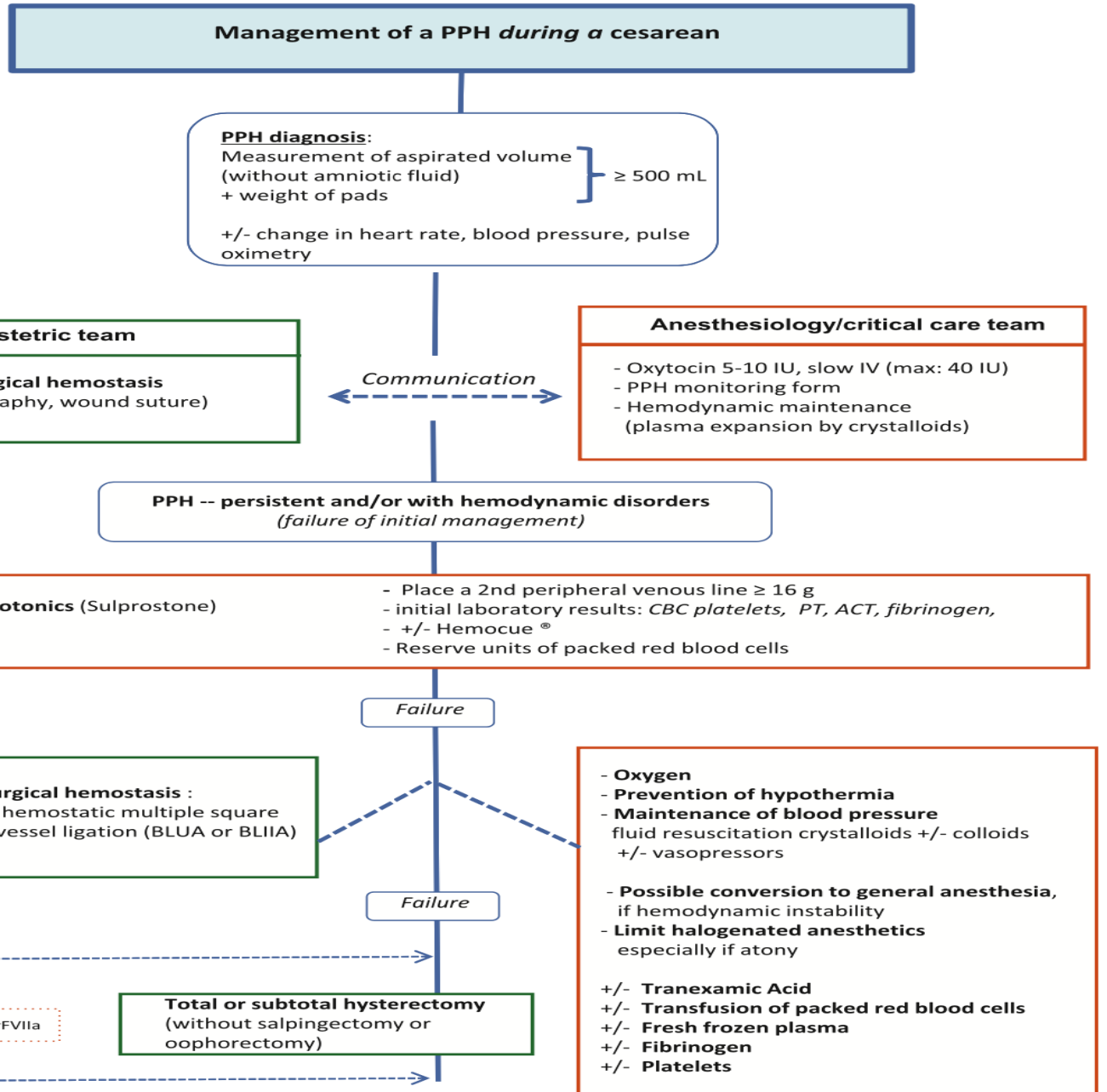
Laurence E. Shields, MD; Suzanne Wiesner, RN; Janet Fulton, RN, PhD; Barbara Pelletreau, RN

Implementation of protocols improves the management of PPH and reduce maternal morbidity (e.g.transfusion savings)

The purpose of this study was to assess the effectiveness of instituting a comprehensive protocol for the treatment of maternal hemorrhage within a large health care system. A comprehensive maternal hemorrhage protocol was initiated within a health care system with 29 different delivery units and with >60,000 annual births. Compliance with key elements of the protocol was assessed monthly by a dedicated perinatal safety nurse at each site and validated during site visits by system perinatal nurse specialist. Outcome variables were the total number of units of blood transfused and the number of puerperal hysterectomies. Three time points were assessed: (1) 2 months before implementation of the protocol, (2) a 2-month period that was measured at 5 months after implementation of the protocol, and (3) a 2-month period at 10 months after implementation. There were 32,059 deliveries during the 3 study periods. Relative to baseline, there was a significant reduction in blood product use per 1000 births (−25.9%; $P < .01$) and a nonsignificant reduction (−14.8%; $P = .2$) in the number of patients who required puerperal hysterectomy. Within a large health care system, the application of a standardized method to address maternal hemorrhage significantly reduced maternal morbidity, based on the need for maternal transfusion and peripartum hysterectomy. These data support implementation of standardized methods for postpartum care and treatment of maternal hemorrhage and support that this approach will reduce maternal morbidity.

Key words: maternal hemorrhage, patient safety, transfusion

Shields et al , Am J of obstetrics and Gynecology, 2015



**RPC SFAR - CNGOF
2014**


**Protocole élaboré
par les membres du
comité**

Cecadm

Comité Cecadm : Drs
Abrouk S., Afri Y., Ait
Mouheb T., Allouda D.,
Bendaoud H.,
Benmouhoub N.,
Boughoufalah A., Chafi
B., Cherfi N., Dammène-
Debbih A., Djenaoui T.,
Djeraba M., Hannoun D.,
Kaouadji N., Lekouaghet
M., Madaci F, Sellahi A.,
Tayebi Y.Toudji A.,

GESTION D'UNE HÉMORRAGIE DU POST-PARTUM

Protocole de l'EPH Kouba



Prise en charge initiale de l'HPP

1ÈRE ETAPE

- > Noter l'Heure
- > Feuille de surveillance
- > Appeler l'équipe obstétricale et anesthésique

PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

← COMMUNICATION →

PRISE EN CHARGE EN REANIMATION

- > Délivrance artificielle si délivrance non faite
- > Révision utérine
- > Sondage vésical à demeure
- > Vérifier la filière génitale sous valves +/- Sutures
- > Massage utérin
- > 2ème révision utérine sous conditions*

- > Groupe sanguin phénotypé, NFS, TP, TCK, Fibrinogène
- > Imprimés pour commande de PSL
- > 2ème voie veineuse (cathéter 16-18 G)
- > Monitoring : PA - FC - SatO₂
- > O₂ (sonde nasale, 8 L/mn)
- > Réchauffer la patiente
- > Evaluer et maintenir l'hémodynamique : cristalloïdes ou colloïdes
- > Antibio prophylaxie si gestes endo-utérins
- > Mise en réserve de CGR iso-groupe, iso-rhésus et phénotypés
- > Syntocinon 5 à 10 UI en IVD lente, puis 5 à 10 UI par h pendant 2 h (Max 40 UI)
- > Si Syntocinon = 40 UI → Methylergotamine (Max 2 ampoules)

Prise en charge de l'HPP persistante ou sévère d'emblée

2ÈME ETAPE

A 30 min, si 1ères mesures inefficaces Ou directement si hémorragie d'emblée grave

PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

← COMMUNICATION →

PRISE EN CHARGE EN REANIMATION

PROSTAGLANDINES

- > Commande CGR, de PFC et CP si nécessaire
- > Bilan biologique initial : NFS, TCK, TP, Fibrinogène, groupage (2ème détermination)
- > Monitorer : Coloration, PA, FC, Sat O₂, Capnographe si anesthésie générale, scope et diurèse horaire

± ballon de tamponnement

- > Réchauffement de la parturiente
- > Acide tranexamique (Exacyl®), 1g en IVL renouvelable 1 fois
- > Vasoconstricteurs : éphédrine en bolus de 3-6 mg/min, puis perfusion continue de noradrénaline 0,5 µg/Kg/min (3 amp de 8 mg dans 50 cc de SGI : 1 cc/h).
- > PAM - Obj 60-80 mm Hg.
- > CGR - Obj Hb > 8 g/dl
- > PFC - Obj TP > 40 %, Ratio - CGR/ PFC 1/1 ou 1/2
- > CP - Obj taux > 50 000/mm³ - (1 CPA /10 Kg)
- > Fibrinogène (Clottafact®) 3 g (2 flacons) sans attendre le bilan biologique - Obj taux fg > 2 g/l.
→ Doser le fibrinogène 1h après administration
- > Calcium 1 g

Prise en charge de l'HPP persistante ou sévère

3ÈME ETAPE

(Echec des prostaglandines)

PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

← COMMUNICATION →

CHIRURGIE CONSERVATRICE (LAPAROTOMIE) :

- > Ligatures vasculaires
- > Plicature utérine

FVIIa (Novoseven®)

- > Dose : 60-90 µg/Kg en IVD, à renouveler 20 à 30 min après.

Hystérectomie d'hémostase

*Ne faire une 2ème révision utérine que si mauvaise rétraction utérine et caillots sanguins dans la cavité utérine.



REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Postpartum Hemorrhage

Jessica L. Bienstock, M.D., M.P.H., Ahizechukwu C. Eke, M.D., Ph.D.,
and Nancy A. Hueppchen, M.D.

Morbidité de l'hémorragie obstétricale

- Liées à la transfusion : immunologiques (TRALI), OAP de surcharge
- Liées à l'anémie sévère : ischémie myocardique → faire troponines , et ECG
- Rein : IRA (nécrose tubulaire aigue) pouvant évoluer vers son propre compte
- Syndrome de SHEEHAN : nécrose hypophysaire du post partum
- Infection nosocomiale : manipulation répétées +++
- Pronostic obstétrical compromis si hystérectomie +++

Conclusion

No Woman should die when giving life

- *l'hémorragie obstétricale : situations grave*
- *Pronostic vital en jeu*
- *Prise en charge multidisciplinaire et rapide*
- *Homogénéisation des pratiques*
- *Ces hémorragies sont souvent évitables*
- *Certaines mesures préventives peuvent diminuer l'incidence*
- *Correction de l'anémie préexistante*
- *Même si la cause la plus fréquente est l'atonie utérine*
- *Penser à rechercher une anomalie de l'hémostase +++++*
- *Mortalité par hémorragie = marqueur de qualité des soins obstétricaux*
- ***Simulation +++++***





**Expérience du CHU Oran dans la prise en charge de
l'Hémophilie A et B acquises
- Cas cliniques et revue de littérature -**

**Pr R. MESSAOUDI
Centre Hospitalo-Universitaire Oran**

Patiente N°1:

- Patiente de 36 ans.
- Primipare G1 P1
- Sans aucun antécédents particuliers :
- Pas de prise médicamenteuse .
- Aucune symptomatologie hémorragique (personnelle/familiale 2 frères et 2 sœurs)
- Suivi au cours de la grossesse normal (bilan)
- Accouchement par césarienne d'une fille bien portante
- Consulte en Hématologie pour un syndrome hémorragique à la suite d'une césarienne .

Syndrome hémorragique :

Hémopéritoine de grand abondance

le drain ramène 3 litre de sang /24 heures dans les suites de la césarienne
: état de Choc

Larges ecchymoses et hématomes sous-cutanés

Hématémèse

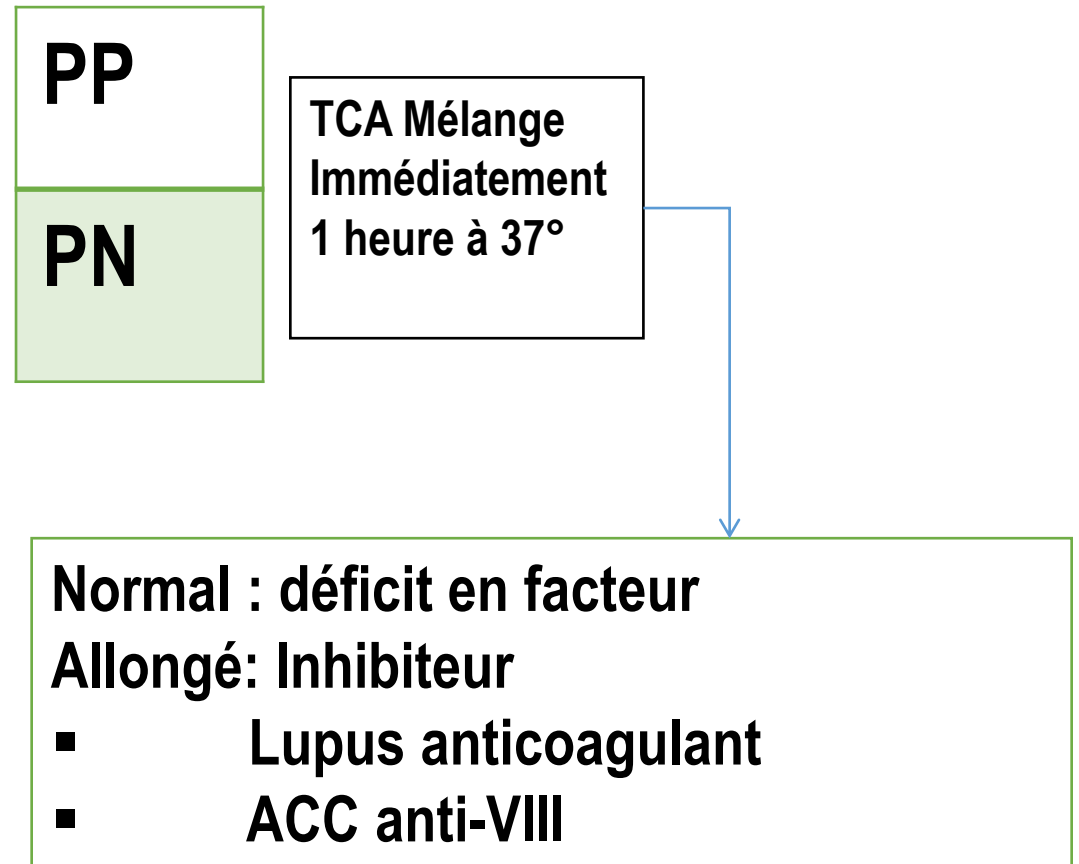


HPP grave si >1000ml dans un accouchement voie basse si > 1500ml dans un accouchement par césarienne

Bilan d'hémostase :

- Taux de plaquette : 290.000/mm³
- Taux de prothrombine(TP) : 100%
- Temps de céphaline activateur
(TCA): 81.5sec (T: 30 sec)
- Fibrinogène : 2.95 g/dl

Allongement isolé du TCA



?

TCA du mélange (Plasma Normal + Plasma Patient)

Immédiat	Après 1 heure à 37°C	
N	N	Déficit en Facteurs
↑	↑	Inhibiteur rapide (lupus anticoagulant)
N ou ↑	↑↑↑	Inhibiteur lent (hémophilie acquise)

Pour notre patiente

- TCA non corrigé à 1 heure : 82 seconde
- Indice de Rosner à 61

Calcul Indice de Rosner:

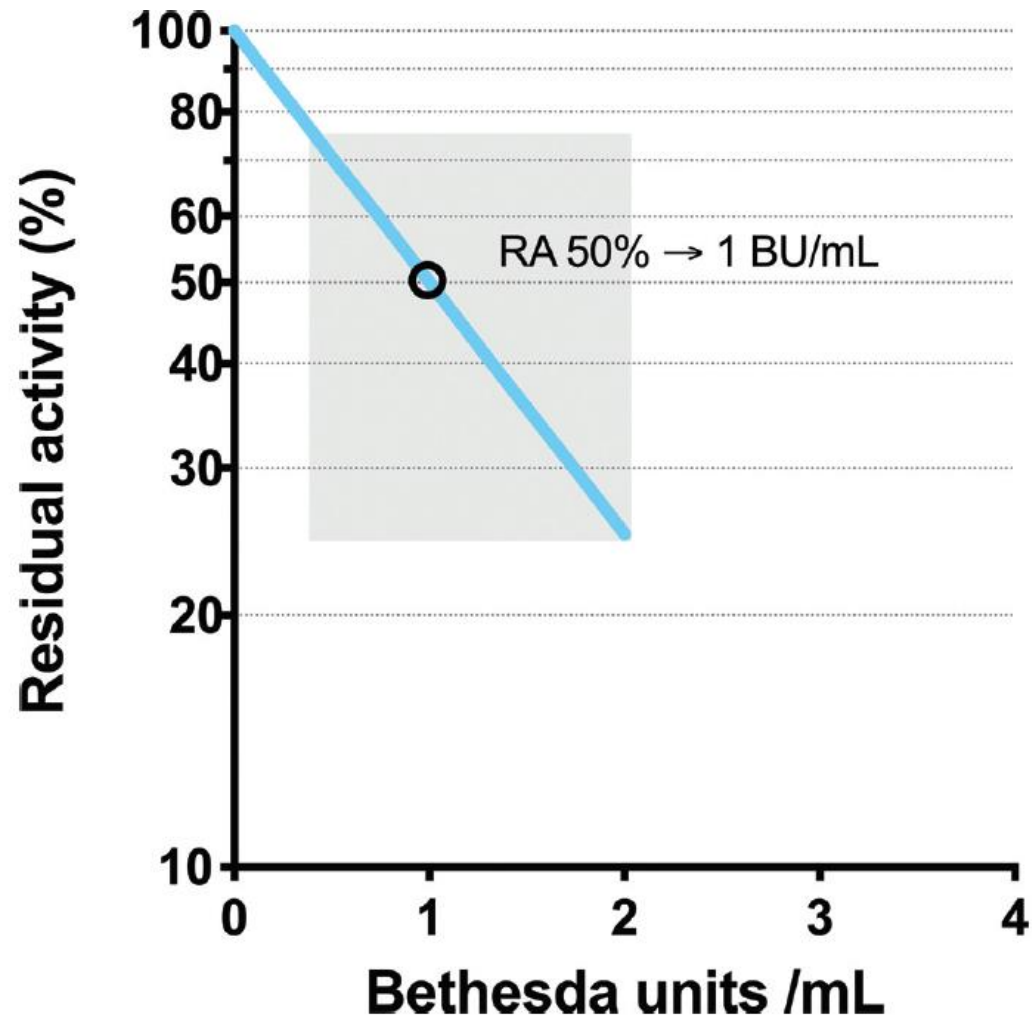
$$\frac{(\text{TCA M\u00e9lange} - \text{TCA T\u00e9moin N})}{\text{TCA Patient}}$$

- **Indice <13** : TCA Patient corrig\u00e9 par t\u00e9moin: D\u00e9ficits Facteurs
- **Indice >13**: TCA Patient non corrig\u00e9 par T\u00e9moin: Anticoagulants Circulants.

TCA allongé ++++

- Syndrome hémorragique
- Absence d'antécédents familiaux
- Traitement = 0
- Difficile si AVK
- Attention à ne pas attribuer trop vite les manifestations hémorragiques à la fragilité capillaire, aux AAP, à une carence en Vit C, à une corticothérapie ou un traumatisme

Dosage des facteurs de coagulation :



Facteurs de coagulation	Taux
VIII	1%
IX	49%
XI	78%

**Titrages des anticorps anti-VIII
> 32 U Bethesda /ml**

Fig. 1 Nomogram for inhibitor quantification.

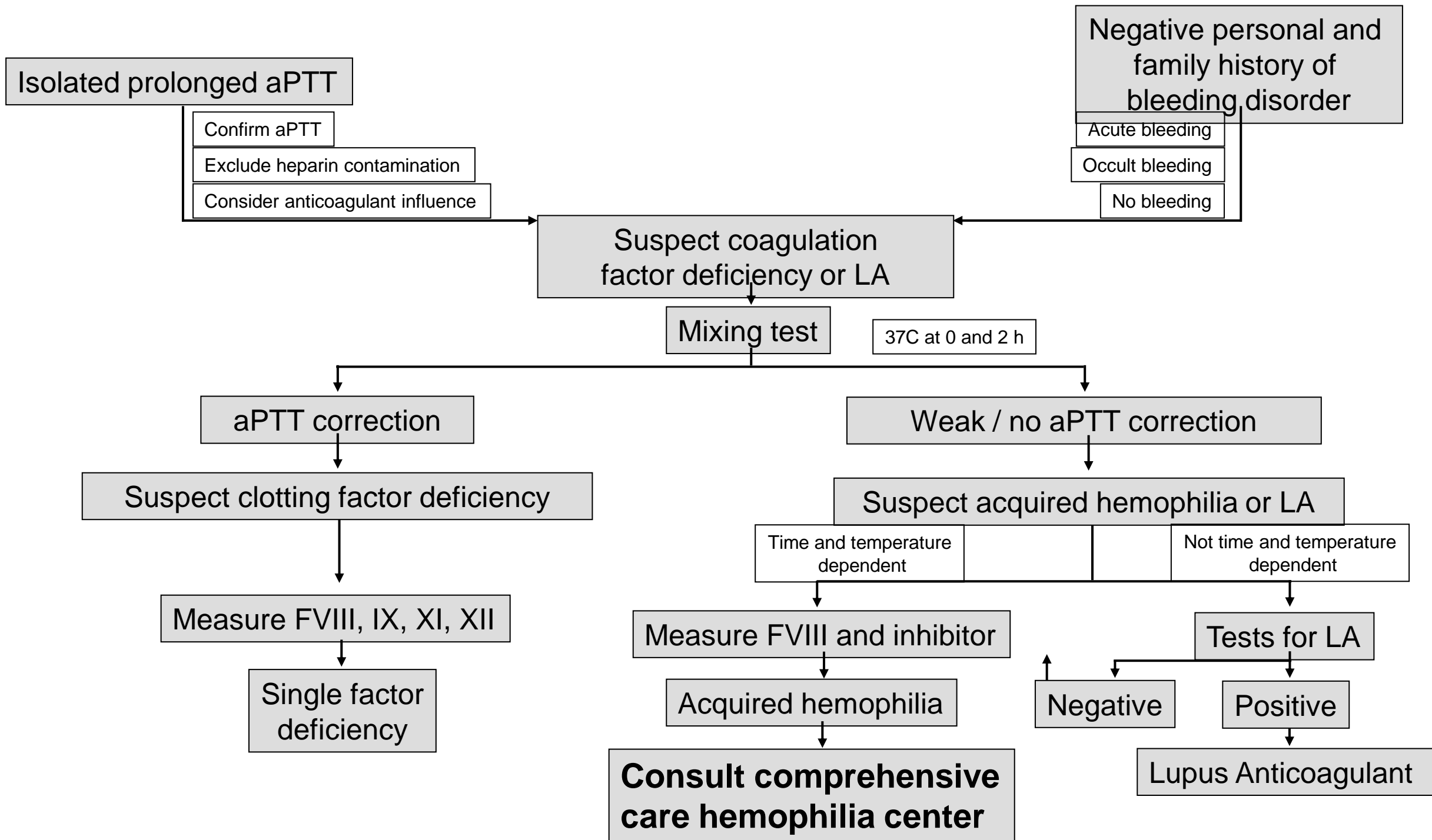
TP	100%	
TCA Patient	80, 5 sec	} →
TCA mélange	82 sec Inhibiteur lent	
FVIII	1%	
FIX	49%	
FXI	78%	
Fibrinogène	2,95 g/dl	

**ACC anti-VIII
> 32 U Bethesda /ml**

Le diagnostic biologique

1. Allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA) non corrigé par le test du mélange,
2. Baisse de l'activité du facteur VIII inférieur à 30 %
3. Présence d'un auto-anticorps anti-FVIII titré par la méthode de Bethesda (titre supérieur à 0,4 unités Bethesda)

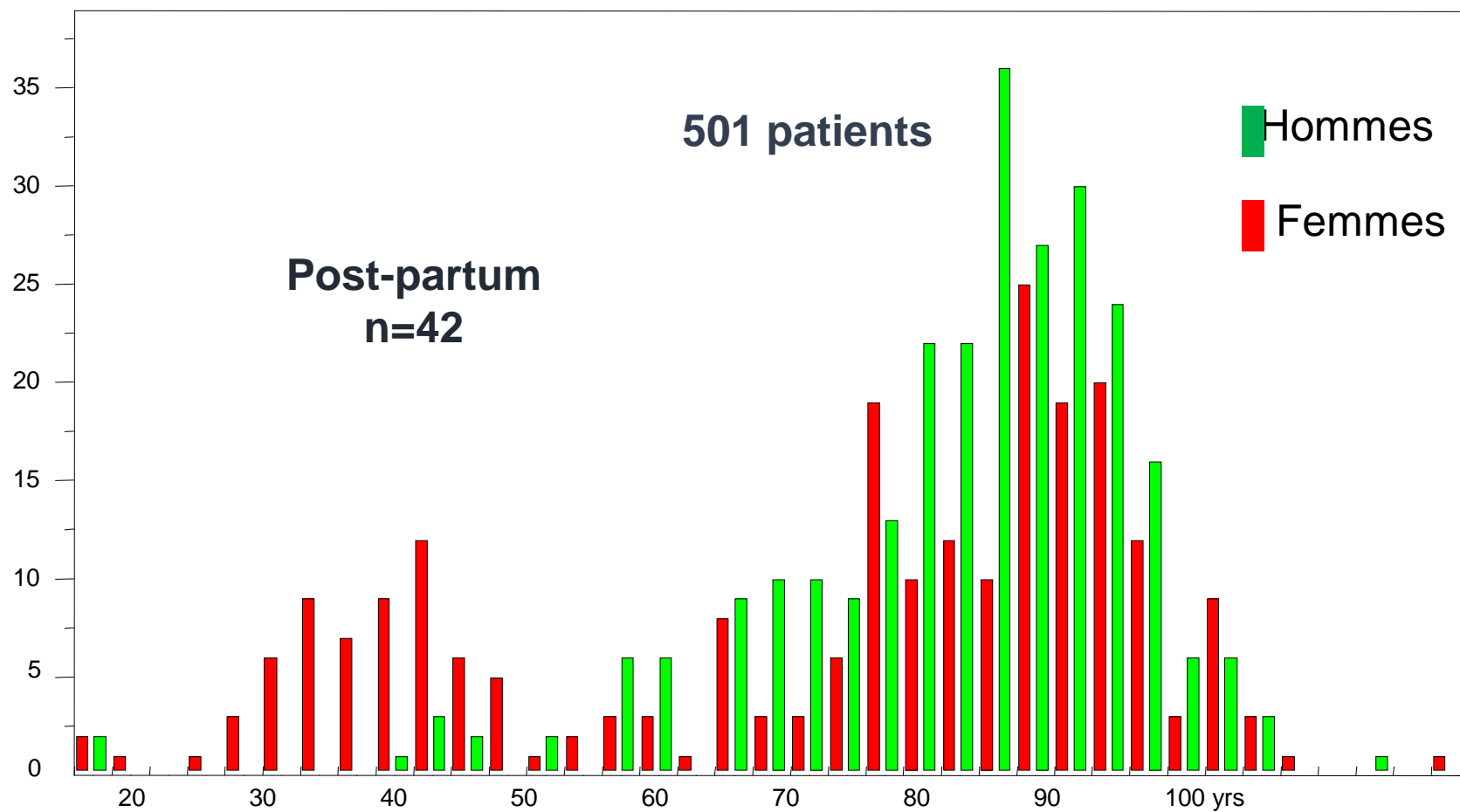
Le diagnostic de l'Hémophilie A acquise est retenu



Hémophilie acquise?

- Affection rare - prévalence augmente avec l'âge
- Diagnostic en règle aisé, mais contraintes de temps
- Stratégie fonction du terrain
- Urgence thérapeutique
 - ✓ Si complications hémorragiques
 - ✓ Mais aussi pour éradiquer l'auto-anticorps
 - Recommandations d'experts
 - Attention au terrain de survenue
 - **Particularité du post-partum**
 - Importance du suivi : récurrence possible

Age moyen au diagnostic
73.9 ans



Age moyen post-partum
33.9 ans

EACH 2 : retard diagnostique !

**Sd hémorragique
au diagnostic**

Entire collective	
Bleeding as trigger for diagnosis [n (%)]	467 (89.0)*
Time from bleeding event to definite diagnosis	
Median [days (IQR)]	3 (0-12)
More than 6 months [n (%)]	6 (1.3)
1-6 months [n (%)]	46 (9.8)
1 week-1 month [n (%)]	105 (22.4)
1 week [n (%)]	122 (26.1)
0 (-1 to 1 day) [n (%)]	174 (37.2)
Bleeding after diagnosis [n (%)]	
1 week-1 month	6 (1.3)
1 month-1year	4 (0.9)
>1 year	5 (1.1)
No bleeding [n (%)]	33 (6.6)

**48 cas :
TCA allongé isolé**

Manifestations hémorragiques initiales: facteurs étiologiques(Each 2. Blood 2012; 120 : 39-46)

	All	Severe	Non severe	P*
Total no. of bleeding episodes [n (%)]	474	333 (70.3)	137 (28.9)	NA
Site/type [n (%)]				
Skin	252 (53.2)	152 (46.2)	97 (71.9)	<0.0001
Deep	238 (50.2)	214 (65.0)	21 (15.6)	<0.0001
Mucosa	150 (31.6)	113 (34.4)	35 (25.9)	NS
Haemarthrosis	23 (4.9)	17 (5.2)	6 (4.4)	NS
CNS	5 (1.1)	5 (1.5)	0 (0)	NS

Deep; musculoskeletal or retroperitoneal
 CNS; central nervous system

Récidives hémorragiques

(EACH 2. Blood 2012; 120 : 39-46)

Total [n]	474
1 bleeding episode without relapse [n (%)]	315 (66.5%)
> 1 bleeding episodes [n (%)]	159 (33.5%)
2 bleeding events	108
3 bleeding events	35
4 – 7 bleeding events	16
Median time between 1st and 2nd bleeding episode	28 days (IQR 14-69)

Patients	n = 501
Age moyen	73.9 (61.4-80.4)
H/F	266/235
FVIII	
< 1 %	89 (17.8%)
1-5 %	290 (57.9%)
> 5 %	122 (24.3%)
Titre inhibiteur	12.8 (4.3-42.4)
0-10	225 (44.9%)
11-100	214 (42.7%)
<u>101-1000</u>	<u>62 (12.4%)</u>
Hb (g/dl)	9.0 (7.5-11.3)



**Absence de corrélation
entre taux FVIII ou
inhibiteur
ET
le risque ou la sévérité
hémorragique**

**Corrélation inverse entre
Titre d'inhibiteur
ET
le taux de FVIII résiduel
 $r = -0.47$
 $P < 0.001$**

Hémorragies, traitements anti-hémorragiques et hémophilie acquise

• Hémorragies nécessitant des agents by-passants

- H rétroperitonéales ou des posas
- Sd des loges
- H cervicales ou rétropharyngées
- Hématomes intra-cérébraux
- Hématomes périorbitaires
- Hgies digestives ou pulmonaires
- Hémorragies post-opératoires
- H nécessitant une hospitalisation en réanimation
- Hématomes musculaires sans sd des loges
- Hématomes multisites ou multiples

• Hémorragies nécessitant une surveillance

- Echymoses isolées mêmes étendues
- Hématomes sous-cutanées mêmes diffus, notamment s'ils paraissent anciens avec une Hb stable

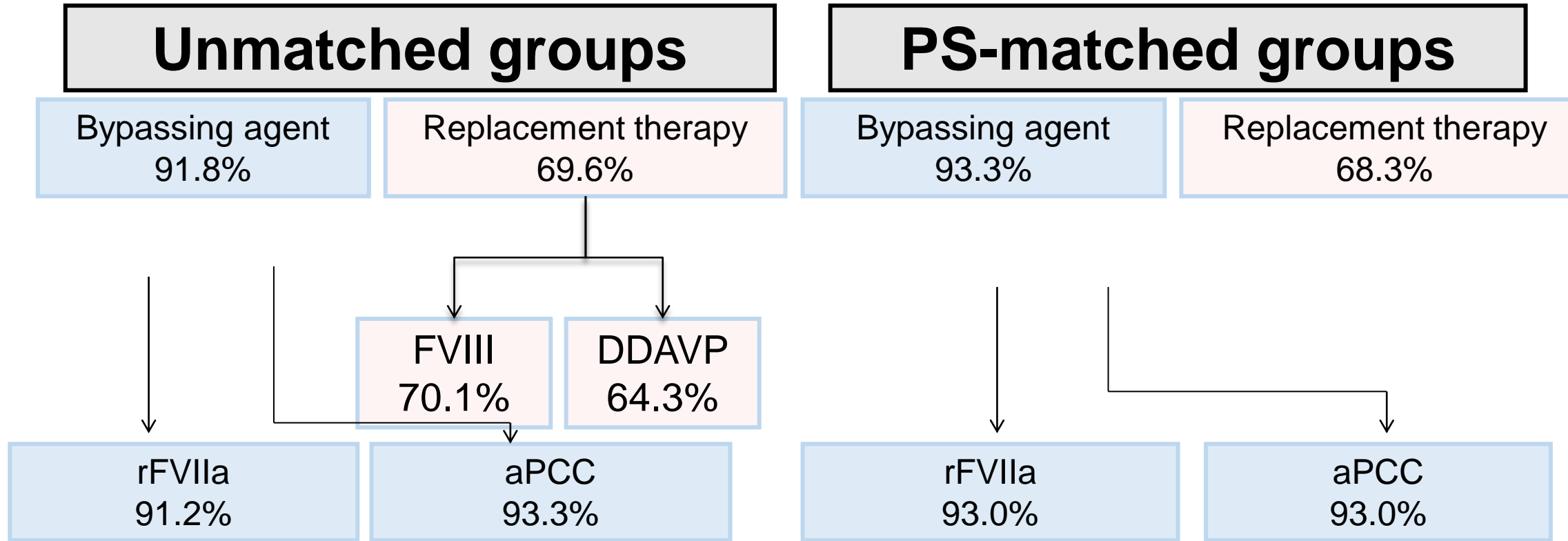
Comparaison “brute” patients traités par rFVIIa ou aPCC

Each 2. Blood 2012

Variable	rFVIIa median (IQR)	aPCC median (IQR)	P-value
Patients, n	159	60	
Age, years	73.0 (15.0-91.0)	76.5 (24.0-92.0)	0.02
Gender, n (%)			
Female	73 (45.9)	36 (60.0)	0.06
Male	86 (54.1)	24 (40.0)	
Weight, kg	69.0 (40.0-130.0)	69.2 (44.0-107.0)	0.70
FVIII level, IU/dL	2.0 (0.0-32.0)	1.0 (0.0-40.0)	0.13
Hb, g/dL	8.6 (3.0-15.2)	8.4 (4.6-14.8)	0.90
Inhibitor titre, BU/mL	15.0 (1.0-2765.0)	17.0 (0.1-1700.0)	0.99
Therapy delay, days	0.01 (0.00-0.27)	0.01 (0.00-0.54)	0.76
Ancillary antifibrinolytic therapy, n (%)	27 (17.0)	3 (5.0)	0.0215
Cause of bleeding, n (%)			
Unknown	1	0	0.08
Traumatic	38 (24.1)	8 (13.3)	
Spontaneous	120 (75.9)	52 (86.7)	
Bleeding site, n (%)			
CNS	5 (3.1)	0 (0.0)	0.12
Deep muscle	94 (59.1)	45 (75.0)	
Haemarthrosis	5 (3.1)	1 (1.7)	
Mucosa	30 (18.8)	4 (6.6)	
Skin	24 (15.2)	10 (16.7)	
Multiple sites	1 (0.7)	0 (0.0)	
Severity of bleeding, n (%)			
Unknown	1	0	0.31
Severe	142 (89.8)	51 (85.0)	
Non-severe	16 (10.1)	9 (15.0)	

IQR, interquartile range; Hb, haemoglobin; BU, Bethesda Units; CNS, central nervous system

Traitement du sd hémorragique :



*Contrôle hémorragique > avec agents "by-passants"
Pas de différence entre rFVIIa ou aPCC*

Traitement anti-hémorragique et HA recommandations actuelles

Première intention

- rFVIIa
- aPCC

Traitement alternatif

– si agents by-passants
non disponibles

- FVIII humain
- DDAVP ?

Traitement alternatif

– si échec du traitement de
première intention

- Changer d'agent by-passant
 - Immunoabsorption et/ou
Plasmaphèreses
-

Complications thrombotiques et traitement anti-hémorragique. Each 2 Blood 2012

Complications thrombotiques 3.6% des patients, sans différence entre les traitements

	n	Thrombotic event n (%)
Patients with ≥ 1 bleeding episode	482	13 (2.7)
No haemostatic treatment	144	2 (1.4)
First-line haemostatic treatment	307	11 (3.6)
FVIII	56	0
DDAVP	14	0
rFVIIa	174	5 (2.9)
aPCC	63	3 (4.8)

Au cours de l' Hémophilie Acquise , il existe plusieurs étiologies (auto-immune , tumeurs maligne ,MGUS....), que représente le post-partum?

Etiologies de l'Hémophilie Acquise

Etiologies	No. patients (%)
Idiopathiques	260 (51.9)
Tumeurs malignes	59 (11.8)
Maladies auto-immunes	58 (11.6)
Grossesse	42 (8.4)
Infections	19 (3.8)
Iduite par les médicaments	17 (3.4)
MGUS	13 (2.6)
Polymyosite	11 (2.2)
Maladies dermatologiques	7 (1.4)
Post-transfusionnelle	4 (0.8)
Autres maladies	41 (8.2)

67.8% tumeurs solides

34.5% polyarthrites rhumatoïdes

Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry

L Tengborn,^a F Baudo,^b A Huth-Kühne,^c P Knoebl,^d H Lévesque,^e P Marco,^f F Pellegrini,^g L Nemes,^{h,*} P Collins,^{i,*} on behalf of the EACH2 registry contributors†

Table 5. The proportion of women with pregnancy-associated AHA in various published cohorts

Reference	Population	Collection period	Total AHA <i>n</i>	Pregnancy-associated AHA <i>n</i> (%)
Green (1981) ⁵	Haemophilia comprehensive care centres	~1969–1979	215	13 (7)
Morrison (1993) ⁶	US and Canadian haemophilia centres	–	65	7 (11)
Yee (2000) ¹⁷	Royal Free Hospital London	1970–1998	24	4 (17)
Baudo (2003) ⁴	20 of 42 Italian haemophilia centres	1984–1999	96	20 (21)
Delgado (2003) ⁸	Meta-analysis	1985–2002	234	34 (15)
Nemes (2003) ¹⁸	Hungarian	1988–2001	26	2 (8)
Collins (2007) ⁹	Non-selected UK	2001–2003	172	3 (2)
Qvist (2010) ¹⁹	Swedish haemophilia centres	1968–2001	72	4 (6)
Knoebl (2012) ¹¹	European	2003–2009	501	42 (8)

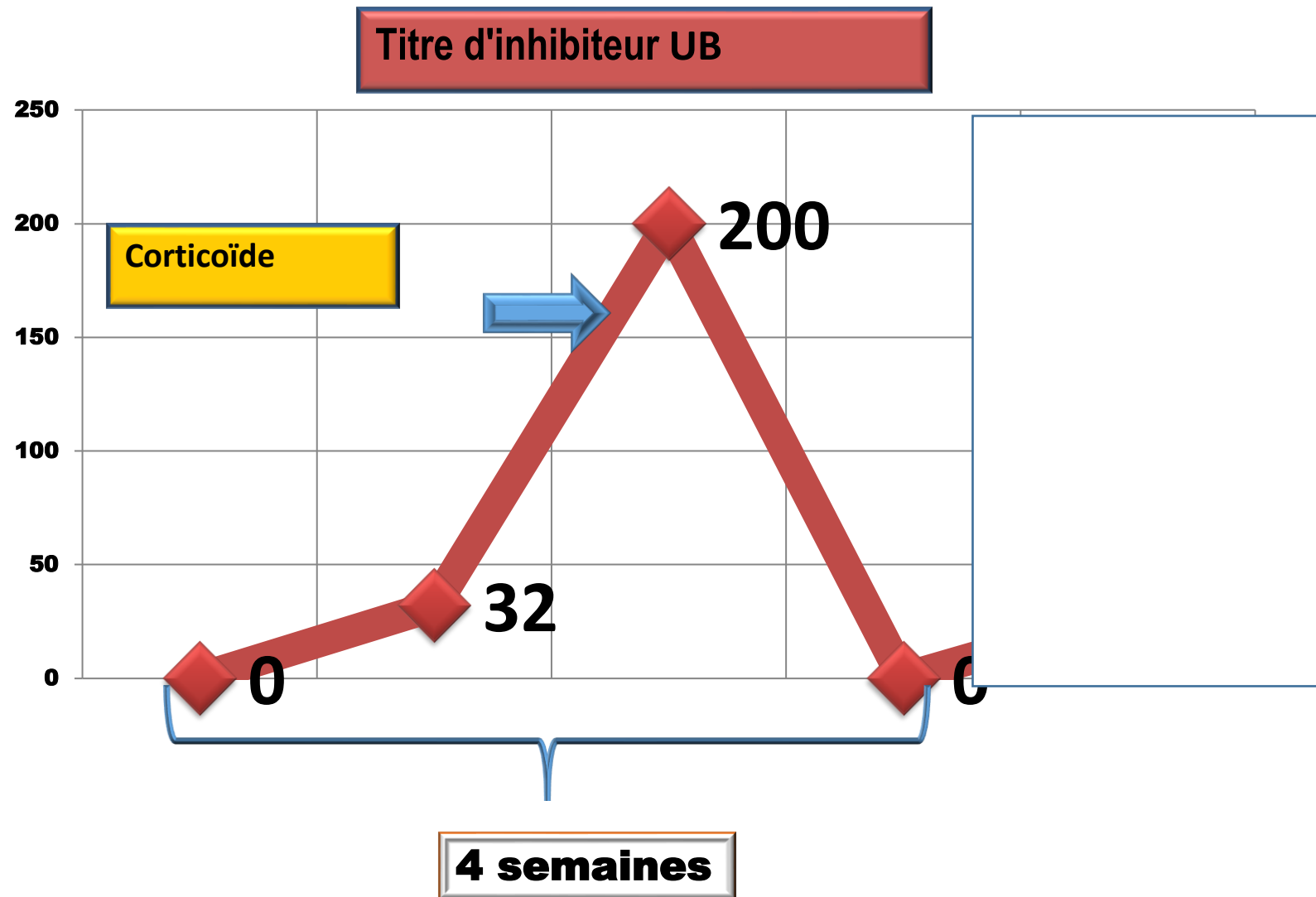
rFVII
90 ug /kg toutes les
2 heures 3 jours



Corticoïde
1 mg /kg/j pendant 4
semaines et dégression
progressive



Évolution de l'inhibiteur



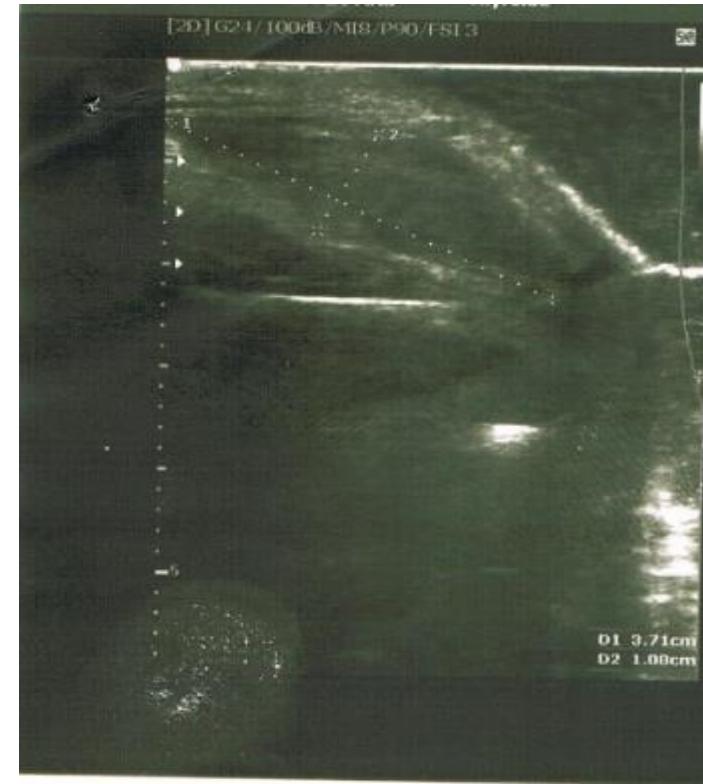
J +10 mois

Hématome important au niveau du dos de la main droite post-traumatique

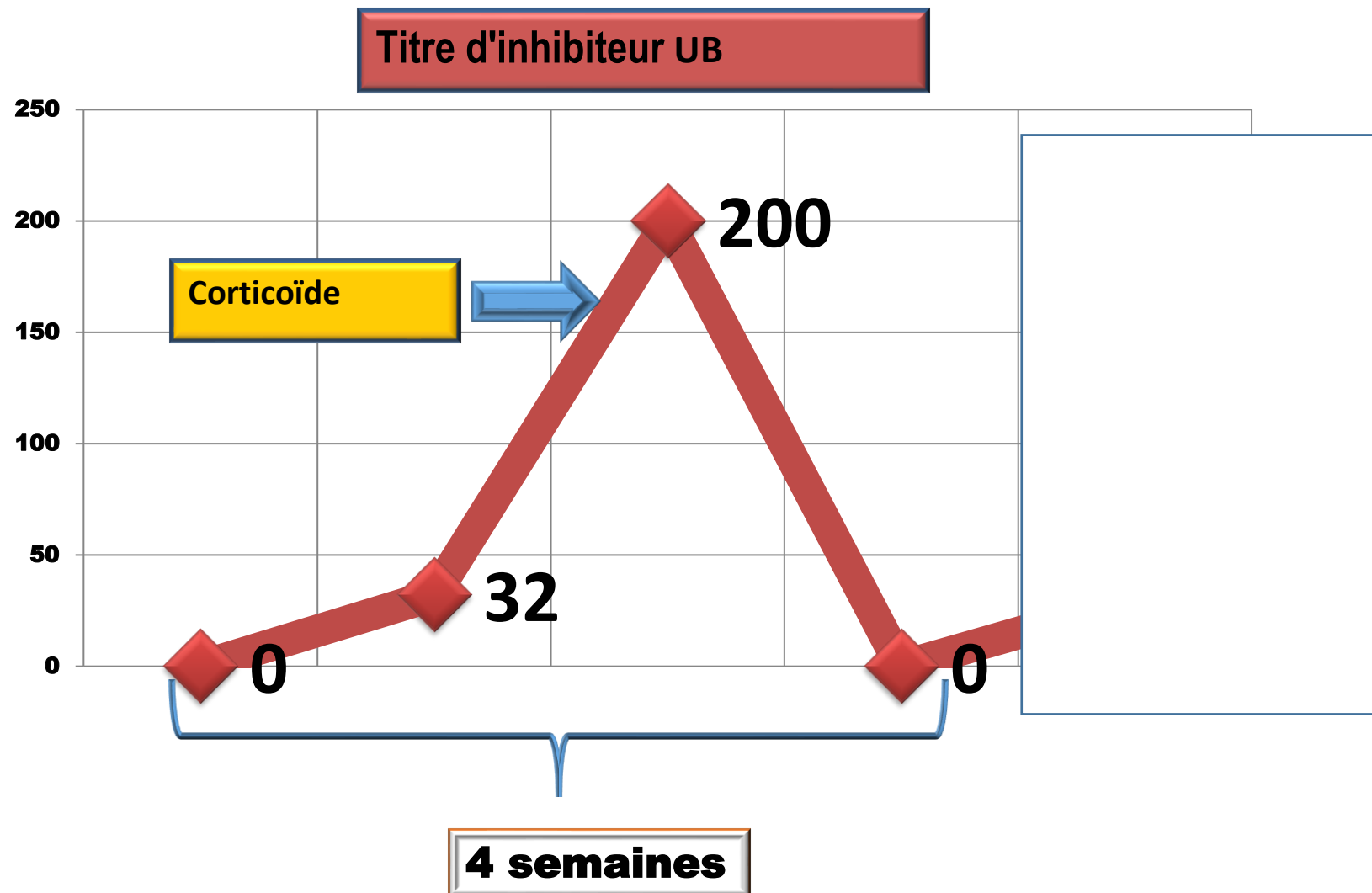
Hématome au niveau du mollet droit

**rFVII
90 ug /kg 9 inj**

**Reprise de corticoïde
1 ,5mg /kg/j pendant
4 semaine et
dégression
progressive**



Évolution de l'inhibiteur



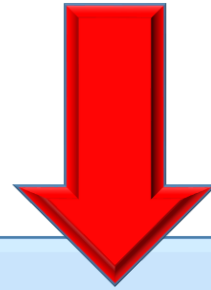
Médicament	Dose	Comment
DDAVP	0,3 ug /Kg SC	Inhibiteur < 2 UB FVIII > 5%
Haute dose de FVIII	Individuel	Inhibiteur < 5 UB Calcul de dose en fonction du titre
rFVII	90 ug /kg toutes les 2 à 3 heures	Titre > ou = 5 UB
aPCC	50 à 100 UI/Kg /jour toute les 8 à 12 heures	Titre > ou = 5 UB
Acide tranexamique	1 g en IV	En association rFVII, aPCC

Notre patiente présente une Hémophilie A Acquise du post-partum

Rémission clinique et biologique sous corticoïde

Rechute 10 mois après

Faut il entamé une recherche étiologique?



**AC ANTI- B2GPI: Positif
2 mois après : recherche neg.**

Les critères diagnostic du Syndrome des Antiphospholipides

Critères cliniques

- **Thromboses (n ≥ 1)**
 - **veineuses, artérielles**
- **Complications obstétricales**
 - **avortements spontanés**
 - **n ≥ 3**
 - **T < 10^{ème} semaine gestation**
 - **mort fœtale inexpliquée**
 - **n ≥ 1**
 - **T ≥ 10^{ème} semaine gestation**
 - **naissance prématurée**
 - **≤ 34^{ème} semaine gestation**

Critères biologiques

Anticorps anti-phospholipides

- **Anticorps anti-cardiolipine**
- **Anticorps anti-β₂GPI**
 - **IgG et/ou IgM**
- **Lupus anticoagulant**

présence persistante

Comment on a éradiqué l'inhibiteur chez notre patiente

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



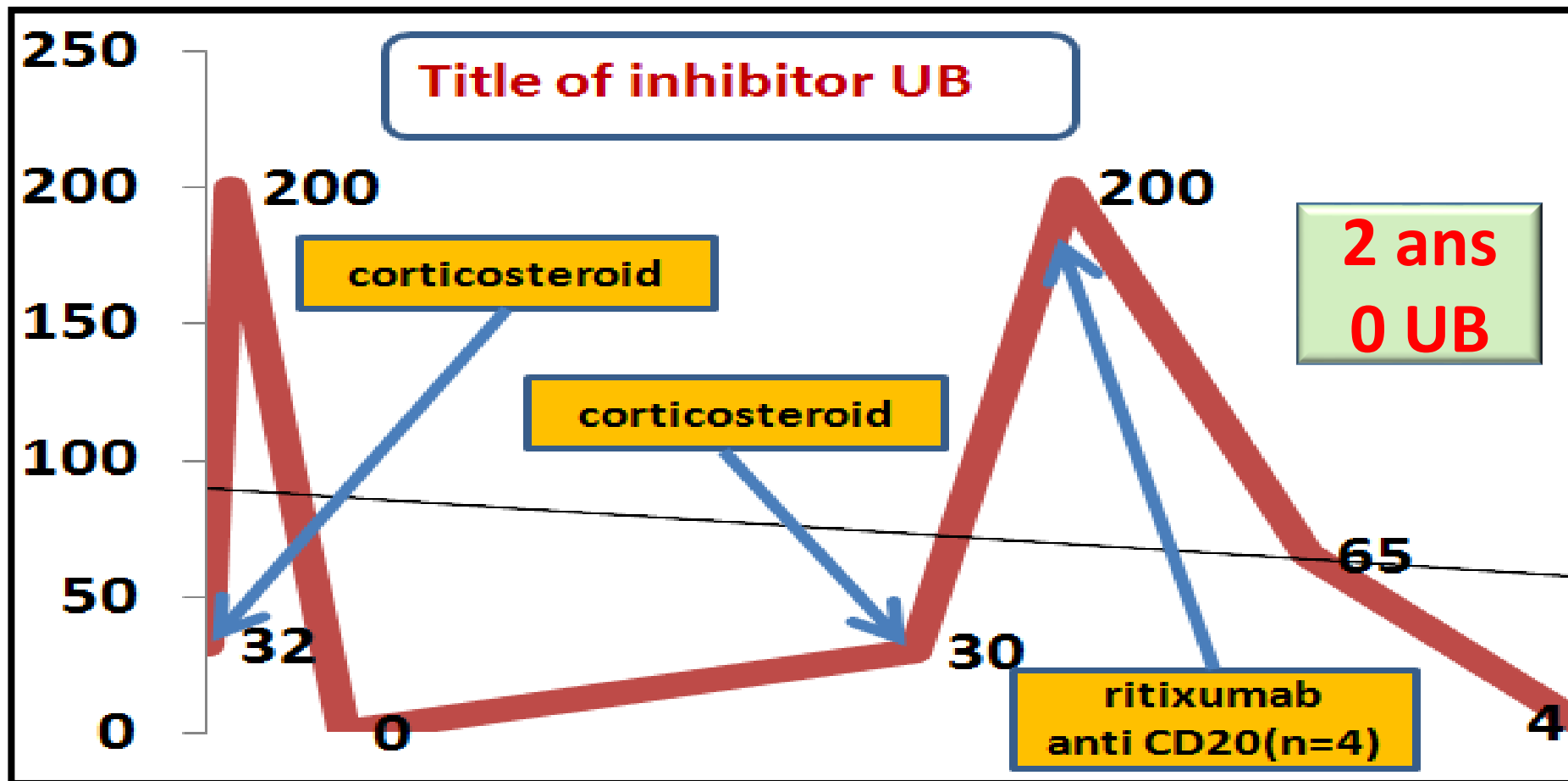
MEDICAL ISSUES

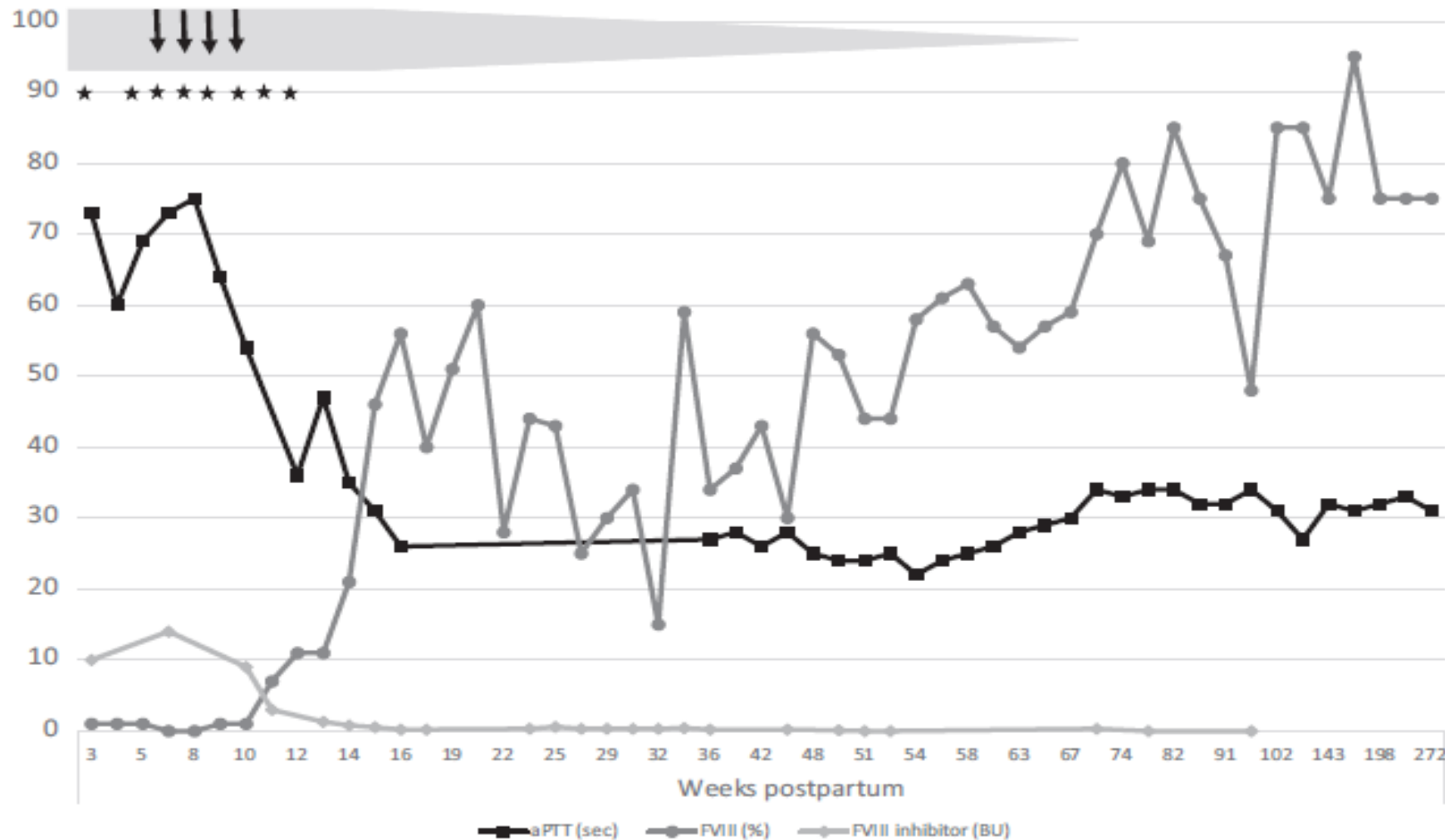
01-ACQUIRED HEMOPHILIA

Acquired hemophilia postpartum

R. MESSAOUDI, A. BENSAAHLI, A. CHERIF -HOSNI, Y. RAHAL,
D. BELALDJ and H. TOUHAMI

University Hospital Oran, Departments of Hematology and Hémiobiology, Algeria

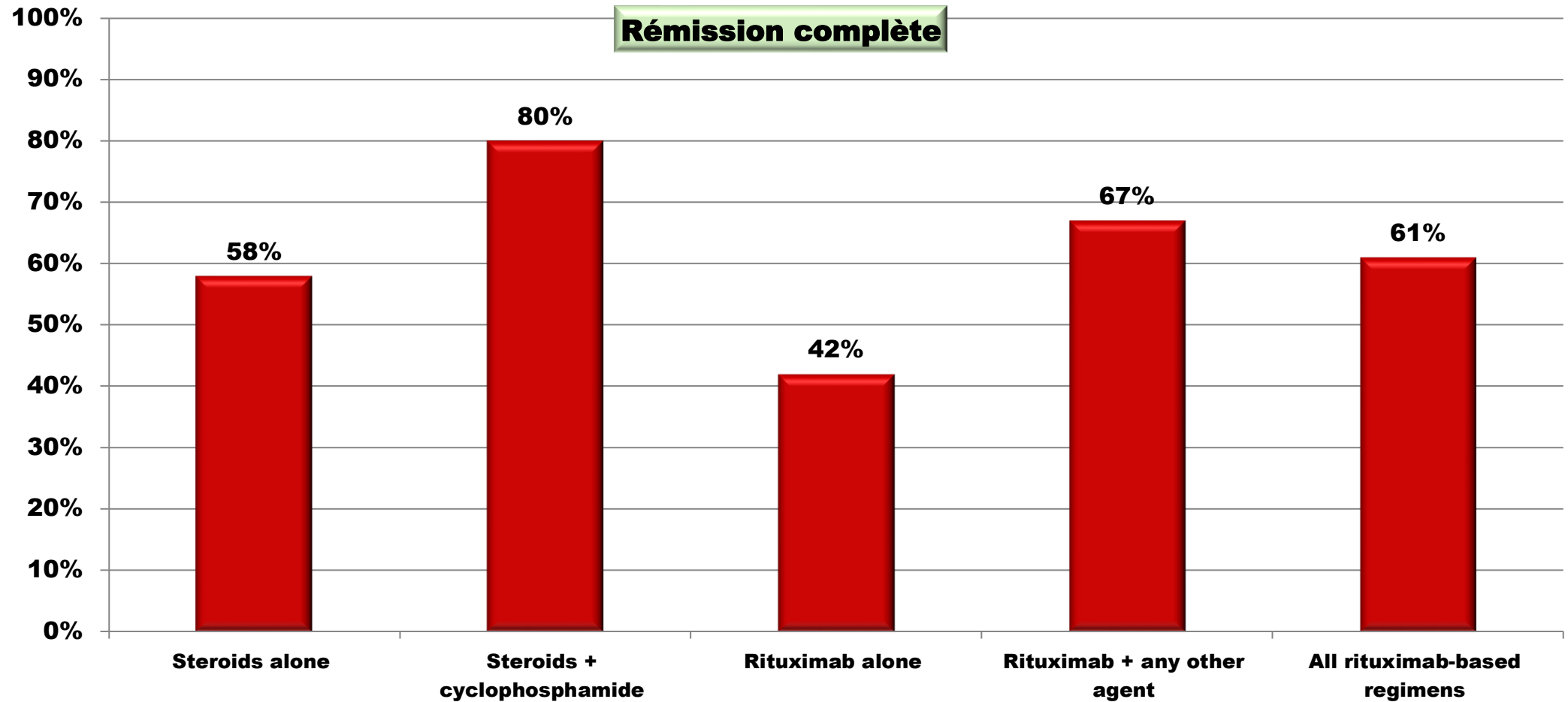




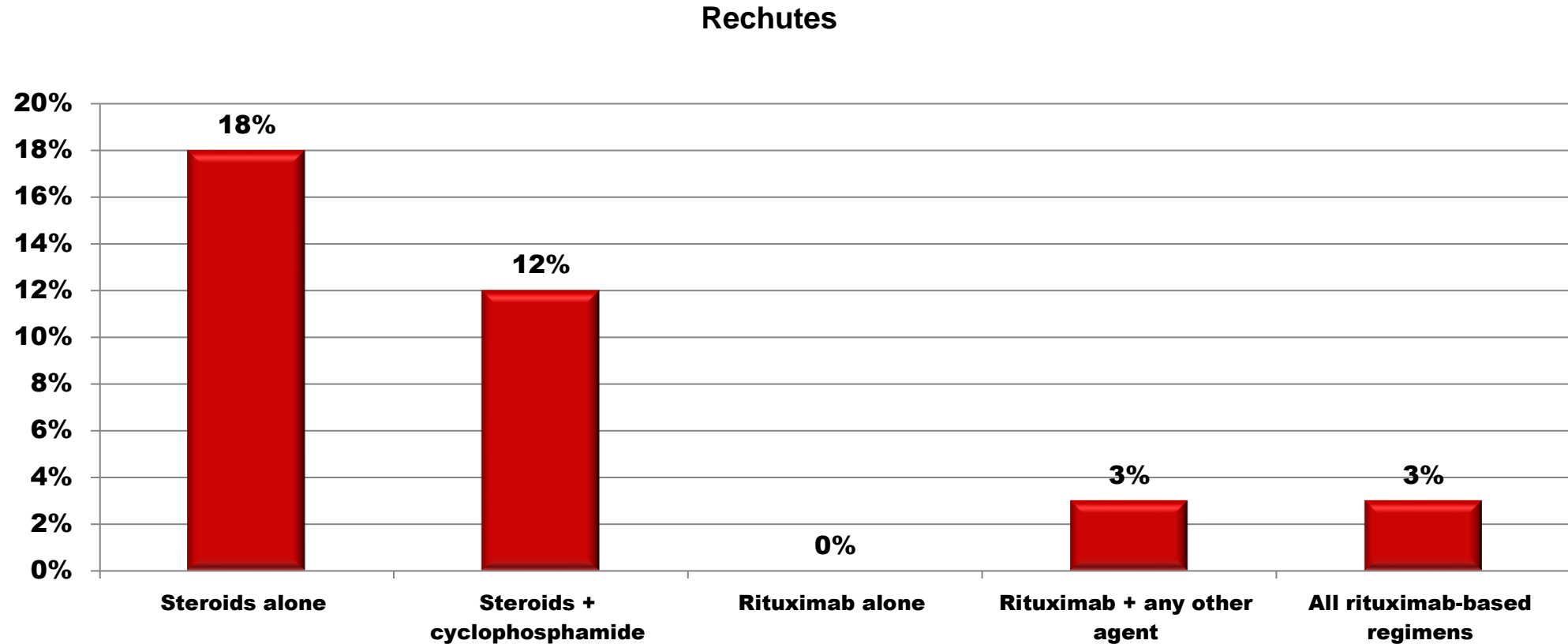
Événements majeurs de l'évolution clinique et résultats de laboratoire du cas 1. L'évolution du TCA (N : 26–37 s), du FVIII (N : 65–170 %), et l'inhibiteur du FVIII. Les flèches indiquent les quatre administrations de rituximab, le bloc plein indique le traitement stéroïdien avec rétrécissement et les étoiles rVIIa

Quel est le taux de rémission avec ritixumab?

réponse au traitement immuno-suppresseur:

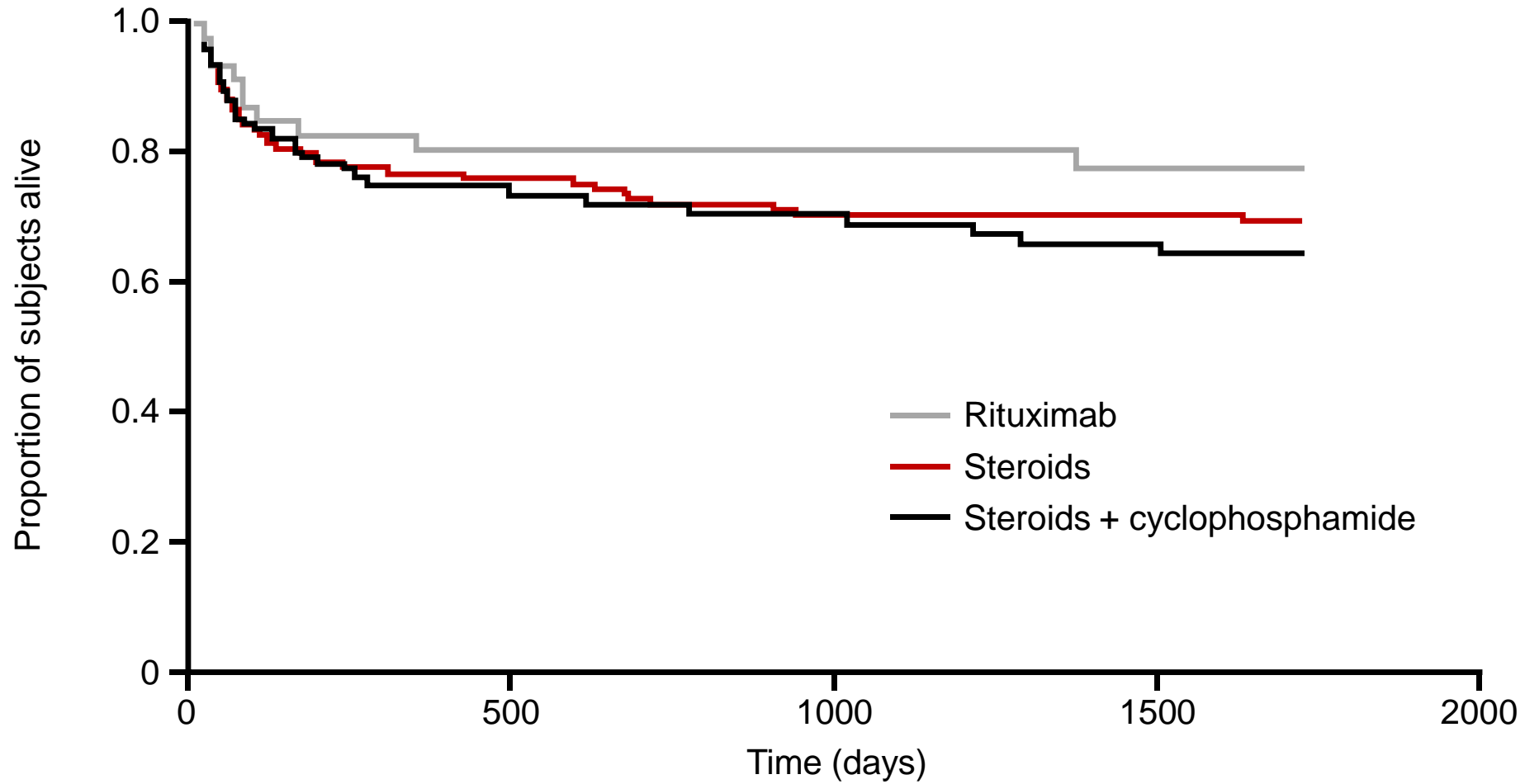


Quel est le taux de rechute avec rituximab?



Rechute plus fréquente sous CS seul que sous CS + cyclophosphamide. Rechute moindre sous rituximab

Survie identique dans chaque groupe



Low-dose rituximab in the treatment of acquired haemophilia

Qingmin Yao, Xiaojuan Zhu, Yanxia Liu, Feng Zhang, Ting Yuan, Jian Xu, Xin Wang

Department of Hematology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, China

Objective and importance: Acquired haemophilia is a rare hemorrhagic disease caused by inhibitory autoantibodies against coagulation factor VIII. Rituximab has become a popular choice for immunosuppressive therapy in acquired haemophilia, almost with the same schedule of 375 mg/m² per week for 4–6 doses. While the effect of low-dose rituximab has seldom been reported.

Clinical presentation: We report a patient, aged 88 years, who developed acquired haemophilia with severe hemorrhage and elevation of carbohydrate antigen 125 (CA125), but in the absence of a detectable cause.

Intervention: We prescribed a low-dose rituximab alone (100 mg per week for a total of four infusions) for the patient, different from the conventional usage, but received a similar effect. In addition, the patient was diagnosed with immune thrombocytopenia 22 months after rituximab, while FVIII activity and activated partial thromboplastin time remained within the normal range. After four infusions of low-dose rituximab, the platelet count recovered.

Conclusion: At a follow-up of 34 months, the patient remains in remission without further treatment, suggesting low-dose rituximab seems to be a safe and effective regimen for the elderly patients with acquired haemophilia.

La stratégie de traitement est déterminée par la gravité des symptômes hémorragiques.

Episode hémorragique aigu (chute d'hémoglobine à $< 8, \text{g/l}$) + des hématomes multiples

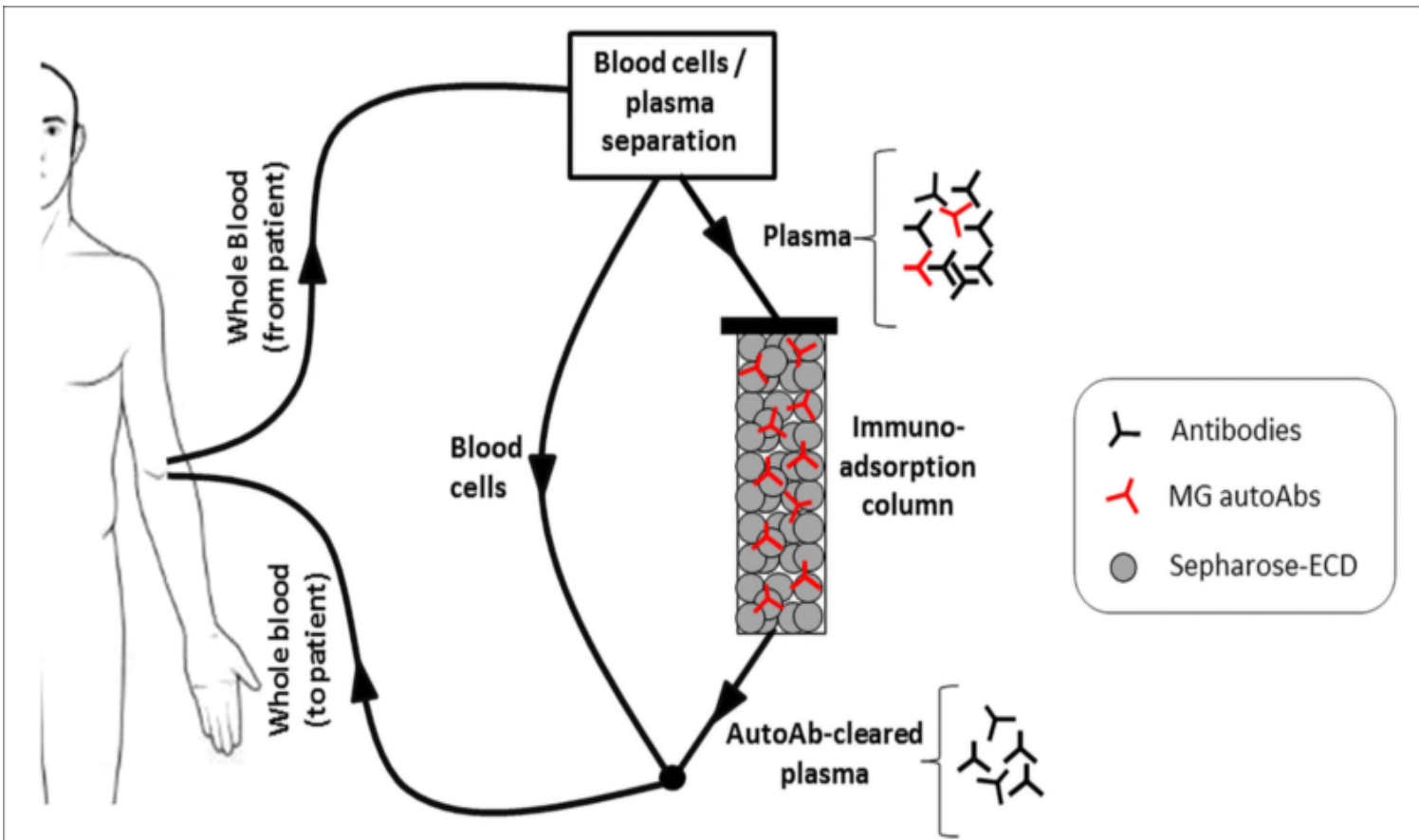
Protocole de Bonn-Malmö (MBMP)

Les patients avec saignements mineurs ($\text{Hb} > 8 \text{ g/l}$) et rares hématomes,

stéroïdes à 1 mg/kg de poids corporel.

Le protocole Bonn-Malmö modifié:

1. Immunoabsorption (IA) à grand volume les jours 1-5
2. Substitution IgIV (0,3 g/kg de poids corporel (PC)/jour), les jours 5 à 7
3. Thérapie immunosuppressive avec le cyclophosphamide(1–2 mg/kg de poids corporel par jour) et Prednisone 1 mg/kg PC par jour) du jour 1 jusqu'à la rémission (réduction de dose)
4. Administration du FVIII, les cycles de traitement (du jour 1 au jour 7) répété au besoin, sous réserve de la réponse clinique et l'activité du facteur de coagulation (4–7).



1. L'immunoabsorption (IA) a été réalisée par aphaeresis utilisant des immunoglobulines anti-humains polyvalents liée au sepharose
2. Le sang est prélevé d'une veine cubitale à un bras à un débit allant jusqu'à 70 mL/min et retourné après traitement via une veine antécubitale à l'autre bras
3. La capacité d'adsorption des colonnes était de 1,25 g pour tous sous-classes d'IgG
4. Durée du traitement est de 05 jours
5. Facteur VIII 100 UI/kg
6. Taux de récupération est de 50-80% (4-6 heures)



Résultats du traitement des patients

ID	Age	IA	IA AB neg	IA FAC neg	Days Hospital	FVIII $\times 10^6$	rFVIIa $\times 10^6$	FEIBA $\times 10^3$	IS	Outcome	Follow up month
1	28	9	3	8	10	0.16	0.246	0	S, C, IA	CR	126
2	31	11	3	11	18	0.15	0	9	S, C, IA	CR	120
3	32	25	3	20	8	0.254	0	60	S, C, IA	CR	119
4	31	24	4	22	16	0.332	0.36	0	S, C, IA	CR	104
5	30	16	3	13	28	0.12	0.72	0	S, C, IA	CR	85
6	31	27	4	24	41	0.14	0.36	0	S, C, IA	CR	96
7	34	15	5	13	23	0.5	5	0	S, C, IA	CR	60
8	36	0	0	0	0	0	0	0	S	CR	56

IA, Immunoabsorption days numbers of apheresis sessions (IA); IA until the antibody is no further detectable (IA AB neg) and until FVIII substitution could be stopped (IA FAC neg). C, Cyclophosphamide; CR, Complete Remission; FVIII, rFVIIa consumption (IU), IS, Immunosuppressive Treatment; S, Stéroïde.

Grossesses ultérieures avec des informations sur la rechute

Publication PMID/DOI	Patients	Age (years)	Symptoms	Delay (days postpartum)	Treatment	Relapse in subsequent pregnancy	
Coller et al., 1981 6789845	1	22	Postpartum	8	Steroids	No	19 months later
Neidhardt et al., 1985 3922727	1	25	Muscle, retroperitoneal, macrohaematuria, articular	42	FVIII concentrate	No	3 years later
Vicente et al., 1987 3099565	1	27	Cutaneous, postpartum	5	Steroids	No	2 years later, inhibitor present
Michiels et al., 1997 9293858	1	22	Menorrhagia, tooth extraction	210	Cyclophosphamide	No	2 years later
Solymoss et al., 1998 9723568	3	NOS	NOS	NOS	NOS	NOS	3 patients had a relapse in 4/6 subsequent pregnancies.
Baudo et al., 2003 12628274	4	NR	NR	NR	NR	No	NR
Jost et al., 2007 17513318	1	32	Muscle	3	Steroids, IVIG	No	4 years later
McGready et al., 2007 17261106	1	17	Mucosal, prepartum	Prepartum	NA	No	NR
Santoro et al., 2009 19521237	1	29	Cutaneous	50	Steroids, IVIG	No	3 years later
Matsuoka et al., 2017 28150393	1	36	Spontaneous abortion, vaginal bleeding	Prepartum 17 weeks	Steroids	No	NR
Case report 2 Götz et al., 2004 10.4414/ smf.2004.05348	1	34	Cutaneous, intramuscular	240	Steroids, cyclophosphamide	No	2 years later
Total/median Range	18	26 (17- 39)		60 (17wg-270pp)		2 (11.1%)	

Abbreviations: NOS, not otherwise specified; NR, not reported.

Paramètres	Patiente N°2	Patiente N°3
AGE	42 ans	27
SEXE	Féminin	Féminin
Evolution	2 mois post-partum	4 mois post-partum
ANTECEDANTS	Asthme bronchique G3P3	Aucun antécédents G1P1
Hémorragies cutanées	Ecchymose étendue (7/10 cm)	Ecchymose étendues de la cuise
Hémorragies muqueuses	NON	Gingivorragies
Hémarthroses-hématomes		Hémarthrose genou gauche(1) Hémarthrose du genou droit(1)
TCA	59 (31)	62 (29)
Indice de rosner	15	16
Test de correction	-	-
FVIII	0,5%	<1%
UB	19,2 UB/ml	83
Etiologie	Hémophilie A acquise du post-partum	Hémophilie A acquise du post-partum

Paramètres	Patiente N°2	Patiente N°3
	42 ans	27 ans
Nombres d'épisodes hémorragiques	2	5
Épisodes traités	0	3
Traitement du syndrome hémorragique	/	Facteur VII recombinant
Traitement de fond	Corticothérapie	Corticothérapie
Evolution	Absence de syndrome hémorragique TCA normal ACC(-)	Absence de syndrome hémorragique TCA normal ACC non fait

- Début 10 jours
- Syndrome anémique modéré
- Ecchymose étendue prenant le sein gauche , le bras et l'avant bras gauche
- Hématome de l'avant bras droit sans signes de gravité
- Adénopathies sous angulo-maxillaire droit et gauche de 4 cm /2 cm



Patiente N°6

Age : 32 ans

Sexe : féminin

Antécédents :

G5P3(2 avortements)

- **Hémorragie du post-partum ayant nécessité une transfusion de culots globulaires**
- **Suivie pour une anémie ferriprive**
- **Syndrome Hémorragique : purpura ecchymotique des 02 membres inférieures**

HISTOIRE DE LA MALADIE

- **8 mois en post-partum : arthralgie diffuse et paresthésie des 02 membres inférieures (IRM médullaire +bassin : pas de spondylarthrite ankylosante)**
- **Anémie ferriprive (FOGD+biopsie: gastrite chronique atrophique à HP dosage vitamine B12 et B9 normal)**
- **13 mois après le début de la symptomatologie : pancytopénie +hypoglycémie matinale (Avis Médecine interne : cortisolémie +bilan thyroïdien, insulïnémie +peptide C+ IRM abdominale à la recherche d'une tumeur sécrétante revenue normale)**
- **Aggravation de la pancytopénie +syndrome hémorragique cutanée type ecchymoses étendues TCK allongé a 02 reprises**



- **Ecchymose étendue prenant le sein gauche , le bras et l'avant bras gauche**
- **Hématome de l'avant bras droit sans signes de gravité**

Bilan de coagulation:

TCA : 69 (T:31 sec)

TP: 90%

Fibrinogène: 3,3 g/l

Indice de Rosner: 27,4

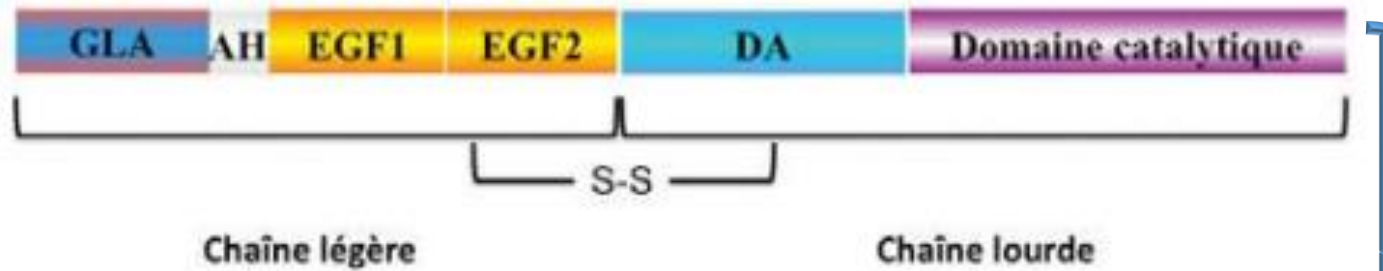


Facteur	Taux
VIII	234%
XI	23%

Test de correction : négatif



Hémophilie B acquise



Le FIX (B) est composé d'une chaîne légère (domaines EGF et GLA) et d'une chaîne lourde (domaine d'activation et domaine catalytique) reliées par un pont disulfure.

le FIX semble moins immunogène

- sa taille
- nombreuses homologues de séquence avec les autres facteurs vitamine K dépendant : tolérance vis-à-vis de la réponse immunitaire.

Bilan étiologique :

- VS accélérée 70 mm 1^{ère} heure
- Electrophorèse des protéines sériques: syndrome inflammatoire chronique
- Bilan immunologique :

Anti-cardiolipine

Anti-B2 glycoprotéine

Facteur Rhumatoïde

FAN :

(--)

- Scanner thoraco-abdominopelvien :
 - Adénopathies axillaires droites
 - Micronodules pulmonaire
 - Hépatomégalie homogène de 177 mm

**Forte suspicion de maladie de système
Lupus , sarcoïdose ?**

Pancytopénie : anémie hypochrome microcytaire Hb:8,7 g/dl
leucopénie à 2280/mm³
thrombopénie à 50 000/mm³
Myélogramme : richesse moyenne 2 à 3 MGK présents
aspect hémoglobinoprive des érythroblastes

Test de coombs direct : Positif(+)
Bilan d'hémolyse négatif

Corticothérapie à raison de 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines

- Disparition du syndrome hémorragique
- Normalisation du taux de plaquettes
- Persistance de la leucopénie
- Bilan de coagulation :

TP: 100%

TCK: 47 sec (T:30sec)

Fg: 4,05 g/l

- Indice de rosner: 20

Facteur	Taux
VIII	316%
IX	72%
XI	87%

**Autoimmune
diseases**

58 (11.6)

Conclusion :

Pensez à l'hémophilie acquise

- Saignement d'apparition récente
- Allongement isolé du TCA
- Demander un test de mélange

Recherché une pathologie associée

Traiter :

- La cause
- Hémostase : agent bay -passant ,
- Immunoglobuline polyvalente
- Immunosuppression

Conclusion :

- L'incidence est de 1 à 1.5 cas / millions d'habitants. classiquement sévère dans 80% de cas .
- **Le post-partum représente 10% des circonstances de découvertes**
- L'anticorps anti-FVIII apparaît **entre 1 et 5mois** après l'accouchement ,le plus souvent , survient à l'issue de **la première grossesse**
- **Les maladies auto-immunes posent un problème thérapeutique**
- **La recherche d'un contexte pathologique associé est souvent négative** (deux tiers des cas le bilan étiologique ne trouve aucune affection associée)