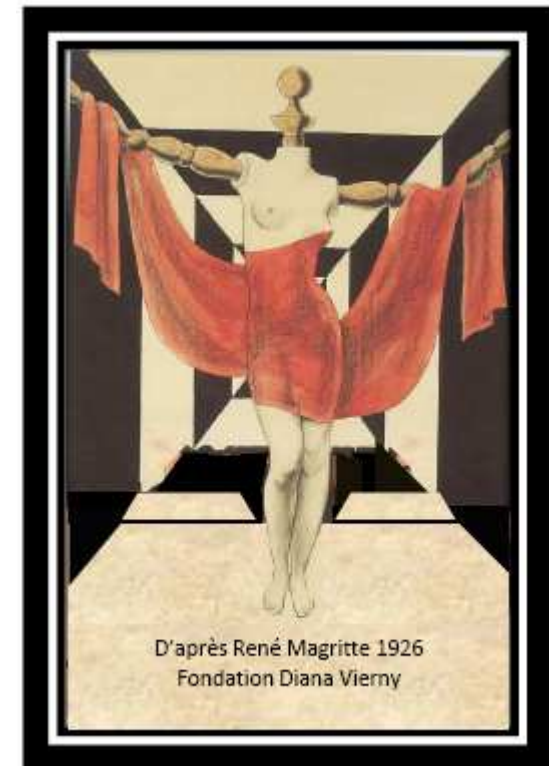


# The rationale and strategy for treatment of severe and catastrophic post-partum haemorrhage

Anne-Sophie Ducloy-Bouthors\*,  
Benoit Vallet \*, Sophie Susen\*\*



Lille University Hospital, University FR-Lille II  
Jeanne de Flandre women hospital,  
Obstetrics Anaesthetics and intensive care unit\*,  
Haematology and Transfusion unit \*\*,



# Conflits d'intérêt

As manager of the national congress of French obstetric anesthesia and as investigators of health research programmes, we have previously received support from:

TEM International, LFB, CSL Behring, Roche Diagnostics, Stago, Haemonetics, Fresenius, Leo Pharma, Novo Nordisk.



René Magritte 1952  
Fondation Diana Vierny

# Hémorragie du Post-partum (HPP)

## Première cause de mortalité et de morbidité maternelle

- Mortalité maternelle <sup>1-3</sup>:
  - 300 000 par an dans le monde
  - Une mort toutes les 4 minutes
  - évitable dans 80% des cas
- Morbidité maternelle <sup>4</sup>
  - 6.7 (6.0–7.5) pour 1000 naissances: anémie, transfusion, complications ischémiques rénales cérébrales pulmonaires et perte de la fertilité.

### Difficilement prédictible

- Causes directes :
  - **Atonie utérine**, lésions de la filière génitale, rétention placentaire et anomalies d'insertion du placenta.
- Recommandations Obstétricales pour la prise en charge utérotonique et les gestes obstétricaux
  - American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
  - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

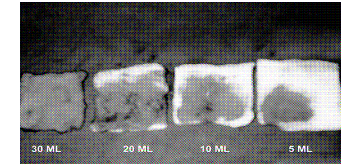
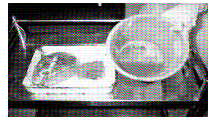
<sup>1</sup>Bulletin épidémiologique 19 janvier 2010; <sup>2</sup>Why mothers die? Committee National Enquiry Maternal Mortality (CNEMM) 2009; <sup>3</sup>Hogan MC *et al. Lancet* 2010;**375**:1609–23; <sup>4</sup>Ducloy-Bouthors AS *et al. Réanimation* 2007;**16**:373–9

# 1. Détecter l'HPP

Pertes sanguines >500 mL après AVB ou >1000 mL après césarienne

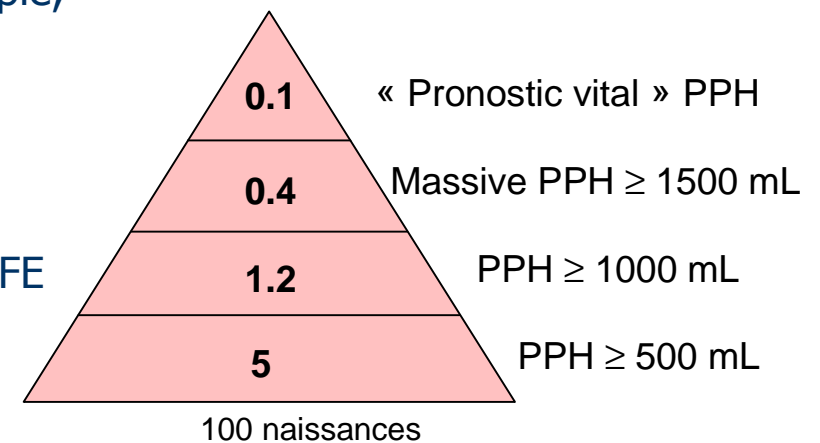
Dans un sac de recueil ou par pesée ou estimation des champs

Dans les systèmes d'aspiration chirurgicaux ou du cell saver



## 2. Déterminer les facteurs cliniques de morbidité :

- **Maternels:** âge, obésité, reproduction médicalement assistée, anémie, coagulopathie constitutionnelle
- **Obstetricaux:** multiparité, infection, grossesse multiple, hydramnios
- **Foetaux:** macrosomie foetale, mort foetale
- **Travail:** prolongé, dystocie, césarienne
- **G Haut Risque:** Anomalie insertion placenta, HRP, AFE
- **Délivrance:** atonie, Lésion filière génitale
- **Coagulation intra vasculaire disséminée**
- **fibrinolyse**



Subtil D et al. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;**33**:4S9–4S16

### 3. Traiter l'atonie par un traitement utérotonique

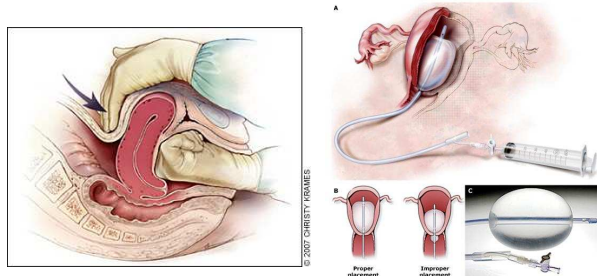
**les contractions utérines induisent une compression mécanique des artères spiralées: oxytocin and prostaglandins**

Stage	Patient status	Treatment
Uterotonic treatment	Woman with high risk of PPH <i>bleeding disorder, placenta previa, twins, antepartum haemorrhage</i>	Use first and second line agents prophylactically  <i>Syntometrine</i> <i>Oxytocin IV 5 IU after cord clamp</i> <i>Misoprostol® – 800 µg PR</i>
	Woman without high risk or evidence of bleeding	Prophylactic, country specific, first line treatment  <i>Syntometrine</i> <i>Oxytocin IV 5 IU after cord clamp</i>
	All risk level women who have delivered and have begun to haemorrhage – clinical test with uterotonic agents	Country specific regimes differ but should include:  <i>IV infusion and IM bolus of oxytocin:</i> <i>Syntocinon® 30 IU per 30 minutes</i> <i>Ergometrine®: 500 mg IV</i>  Then change to prostaglandins: <i>Sulprostone (Nalador®) 500 µg infusion per hour, then 500 µg every 6–12 hours depending from the rate of bleeding</i>  <i>Misoprostol®: 800 µg PR</i>

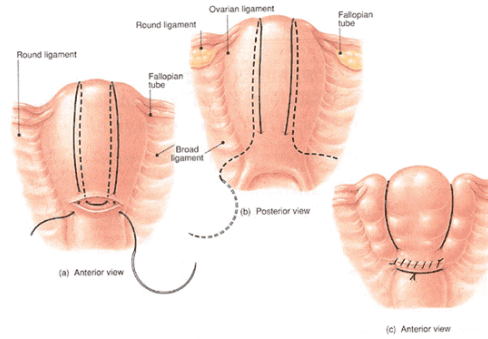
# 4. Arrêter le flux sanguin utérin

## 4a. Compression interne des parois utérines

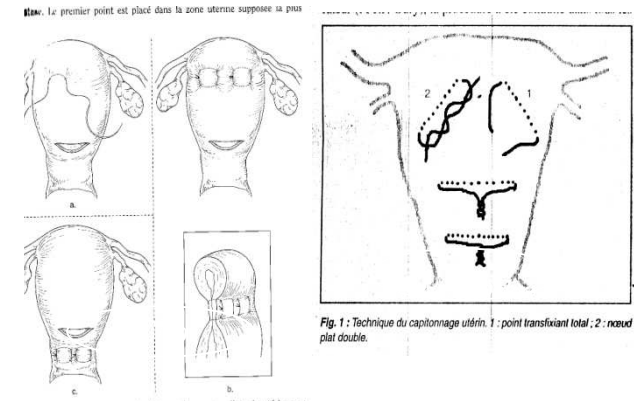
Bakri balloon



B-lynch

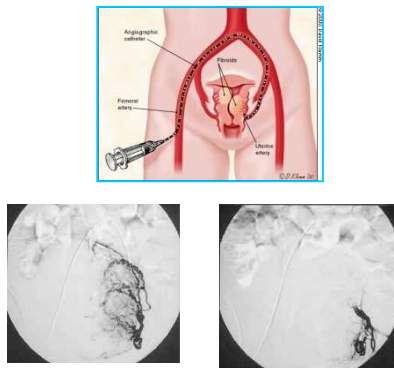


Capitonnage

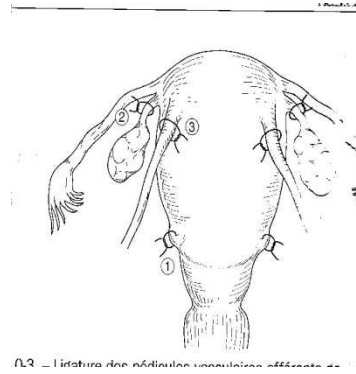


## 4b. Interruption par embolisation ou ligature artérielle du FSU

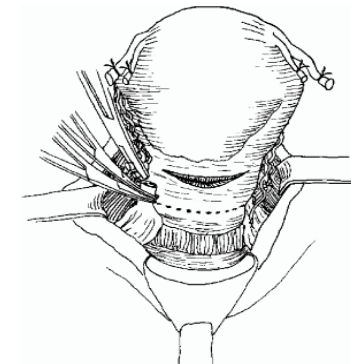
Embolisation



Triple ligature



4c. Hystérectomie



## 5. Prédire la sévérité de l'HPP

Prédire précocément les patientes qui vont développer une hémorragie sévère permet de mettre en place un monitoring rapproché, une thérapeutique ciblée sur les paramètres vitaux et prévenir la morbidité et mortalité maternelle.

Ducloy-Bouthors AS PPH round table Paris November 2011

### **Indicators cliniques et biologiques précoces de la sévérité**

- Saignement initial à haut débit
- Tachycardie and paleur
- Chute de l'hémoglobine levels of  $>2$  g/dL avant remplissage par HEA
- Marqueurs délocalisés de la coagulopathie acquise aiguë obstétricale

# 6. Assurer les fonctions vitales

PPH > 500 mL vaginal delivery

**30 min**

**Chronometer**

**Haemodynamic monitoring**

**Call for help**

Uterine massage  
bladder catheter  
Placental manual removal  
Genital tract suture

Syntometrin  
Oxytocin  
10–20 UI perf ± IVL  
Misoprostol  
800 µg PR

Oxygen  
Warming  
Colloids  
HemoCue®  
ROTEM®

Blood-type and matching  
2<sup>nd</sup> venous catheter  
biological sample  
PRBC available?

**60 min**

Uterine massage  
bladder catheter  
Antibiotherapy  
Calcium

Misoprostol  
800 µg PR  
Sulprostone  
500 µg over 60 min  
500 µg/12 hours

Tranexamic acid  
1–2 g and 0.5 g/h  
PRBC for Hb >8 g  
Fibrinogen 3 g  
FFP ratio 1:2  
Platelets <50 G

For  
MAP 60–80 mmHg  
Ephedrine® 6–30 mg  
norepinephrine  
0.5 mg/h  
If central cath needed  
femoral G

**120 min**

Internal compression  
of the uterine wall  
*Bakri balloon*  
*B-Lynch Cho*

rFVIIa

Hysterectomy

Stop the uterine artery flow:  
uterine arteries embolisation  
or triple surgical ligature

FFP, fresh frozen plasma; Hb, haemoglobin; MAP, mean arterial pressure; PRBC, packed red blood cells



## 6. Quelle stratégie transfusionnelle?<sup>1</sup>

**HPP massive : Saignement persistant > 500 mL/30 minutes**

Prostaglandines, embolisation ligature

↓  
**Strategy aveugle<sup>2-5</sup>**

- Pack transfusion massive ou sang total:
  - 6 CGR
  - 4-6 PFC
  - 4 to 8 CP
- Sans monitoring biologique
- rVIIa si coagulaopathie

↓  
**Strategy monitorée<sup>6-8</sup>**

- Monitoring continu Hb ou HemoCue<sup>®</sup>
- Monitoring hémodynamique non invasif
- Thromboelastometrie INR

### Seuils et cibles

- **CGR or cell saver** → *Hb >7-10 g/dLL*
- **Colloïdes, PFC** → *MAP >65 mmHg; diuresis 1 mL/kg/h*
- **Calcium** → *Ca<sup>++</sup> > 80 meq/L*
- **Acide Tranexamic** : 1g/20 min then 0.5 g/h
- **Fibrinogene concentrate**: 3-12 g or cryoprecipitate 10-13 units or FFP 30 mL/kg
  - *Fibrinogen >2 g/L and/or FIBTEM >12 mm*
- **PFC** → *Factor V >30%*
- **CP** → *NP >50 x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Ducloy-Bouthors AS *et al. Transfus Clin Biol* 2010;**17**:273-8; <sup>2</sup>Murad MH *et al. Transfusion* 2010;**50**:1370-83; <sup>3</sup>Bolliger D *et al. Br J Anaesth* 2010;**104**:318-25; <sup>4</sup>Alexander JM *et al. Obstet Gynecol* 2009;**113**:1320-6; <sup>5</sup>Burtelow M *et al. Transfusion* 2007;**47**:1564-72; <sup>6</sup>Pfanner G & Kilgert K. *Hämostaseologie* 2006; **3**(Suppl 1):S56-63; <sup>7</sup>Spahn DR *et al. Crit Care* 2007;**11**:R17; <sup>8</sup>Huissoud C *et al. BJOG* 2009;**116**:1097-102

# 6. Transfuser les CGR pour traiter l'anémie aiguë?

## Quel seuil et quelle cible d'hémoglobine?

### Recommandations préalables

- Supplémentation Fer Folate pendant la grossesse
- Si le groupe phénotype est connu, utiliser des PSL attribués isogroupe isorhésus
- Dans le cas contraire, Utiliser des CGR O Rhesus-négatif
- Prévenir isoimmunisation Rhesus
- Prendre en compte les conditions de disponibilité et de distribution des PSL.
- Anticiper la communication, le transport, et la distribution avec la banque de sang.

**Une unité CGR augmente l'hémoglobine de 1 g/dL et l'hématocrite de 3%**

### Cible Hémoglobine:

7 g/dL Si le saignement est arrêté

8–10 g/dL Si le saignement persiste



Les mesures du laboratoire et délocalisées de l'hémoglobine peuvent apparaître faussement stables ou abaissées en cas d'hémoconcentration ou d'hémodilution

Des appareils de mesure continue sont en cours d'évaluation

## 6. Choisir du sang total ou opter pour le cell saver?

Access to safe blood is critical in comprehensive emergency obstetric care and for reducing maternal mortality. Many countries have inadequate blood supplies. Provide safe blood in cases of PPH with particular focus on rapid testing, donation of warm whole blood, and autologous blood transfusion. <sup>1</sup>

### Sang total<sup>2</sup>

- 66 369 parturientes
- 1540 (2.3%) transfusions
  - 657 (43%) sang total exclusif,
  - 593 (39%) CGR exclusif
  - 288 (19%) CGR+PFC+CP+Cryo
- 3 morts:
  - 2 groupe ttt combiné
  - 1 CGR
- Insuffisance rénale ➡

### RSPO Cell saver<sup>3</sup>

RSPO+	PPH n = 45	Blood loss <1500 mL n = 27	Blood loss 1500–3000 mL n = 9	Blood loss >3000 mL n = 9
Collected blood treatment n (%)	19 (42)	2 (7)	8 (89)	9 (100)
Collected blood volume mL, mean (SD)	1167 (1334)	305 (136)	1789 (557)	3131 (1462)
Concentrated RBC transfused volume mL, mean (SD)	245 (394)	16 (59)	<b>460 (264)</b>	<b>666 (516)</b>
Equivalent to RBC units	1.2	0	<b>2.3</b>	<b>3.3</b>

- ↳ 10 592 mL transfused = 53 equivalent RBC units
- ↳ PRBC used: 133 IOCS- vs 38 IOCS+
- ↳ IOCS covers 23.6 % of all transfusions

<sup>1</sup>Schantz-Dunn J & Nour NM *Rev Obstet Gynecol* 2011;**4**:86–91;

<sup>2</sup>Alexander JM *et al. Obstet Gynecol* 2009;**113**:1320–6;

<sup>3</sup>Jaillette Barre Ducloy *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;R310

FFP, fresh frozen plasma; IOCS, intraoperative cell salvage; PRBC, packed red blood cells; RBC, red blood cells; SD, standard deviation

## 7. Restaurer l'homéostasie

### **Maintenir la volémie**

Remplissage vasculaire perte pour perte:  
cristalloïdes + colloïdes

*Mais éviter hémodilution*

En cas d'hémorragie incoercible

HPP >2000–2500 mL Débit saignement >500 mL/30 min:

**Déclencher le protocole de transfusion massive**

Corriger :

hypothermie

acidose

hypocalcémie *Calcium: 2 Gluconate 10% 10 mL*

# 8. Surveiller, sélectionner et traiter l'AOCOagulopathie

## Origin de l'hypofibrinogénémié:

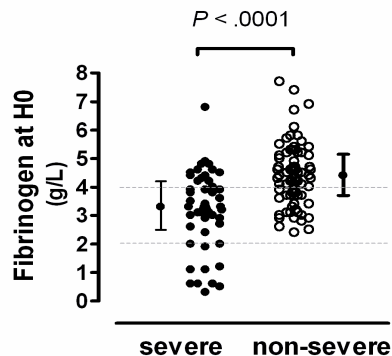
- Fuite des facteurs de coagulation
- Dilution par le remplissage vasculaire par colloides
- CIVD: generation de thrombine excessive
- Hyperfibrinolyse: generation of plasmine excessive

## La baisse du fibrinogène prédit l'évolution vers l'HPP sévère<sup>1</sup>

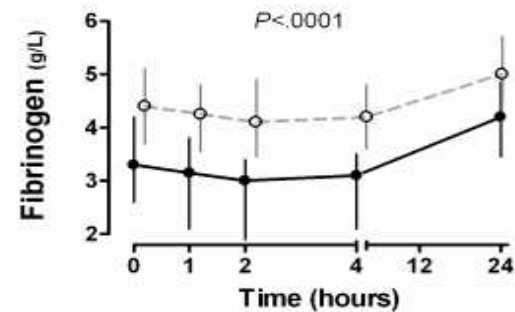
Fibrinogène >4 g/L = NPV 79% (68–89%)

Fibrinogène <2 g/L = PPV 100% (71–100%)

Fibrinogen levels at H0



Changes in fibrinogen concentration over the first 24 hours



<sup>1</sup>Charbit B *et al. J Thromb Haemost* 2007;**5**:266-73

CIVD disseminated intravascular coagulopathy; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

# 8a. Detecter et monitorer précocément la coagulopathie?



Arterial injury



Coagulopathy



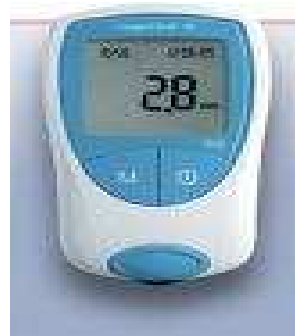
Coagulation time



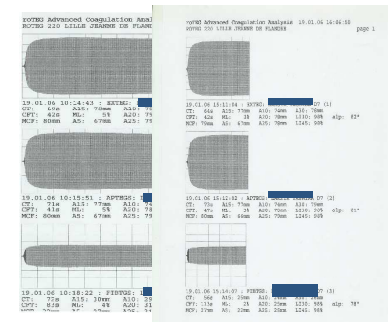
Laboratory tests



ROTEM® Pentapharm Germany  
TEG Haemometrics USA



INR CoaguChek  
Roche diagnostics France

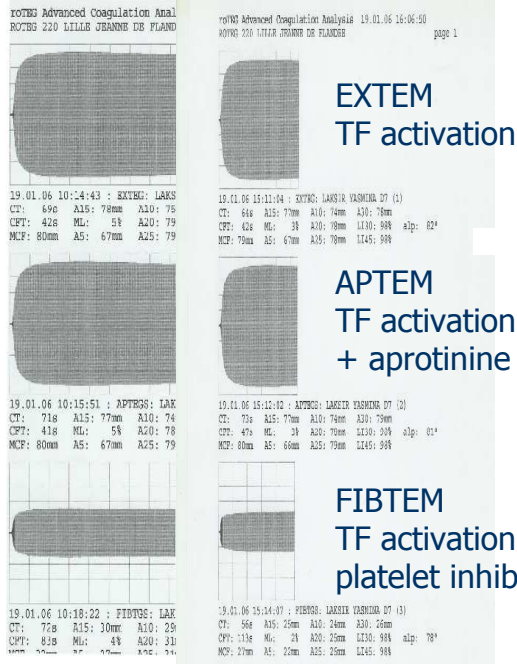


# 8a. Exemples: détection délocalisée de la coagulopathie

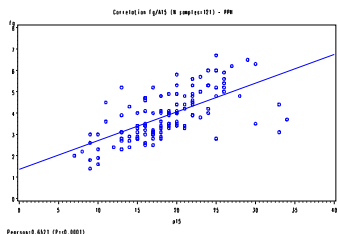
Ducloy-Bouthors haemostasis and pregnancy European obstetric anesthesia e-learning school [www.eesoa.com](http://www.eesoa.com)

## Normal thromboelastometry

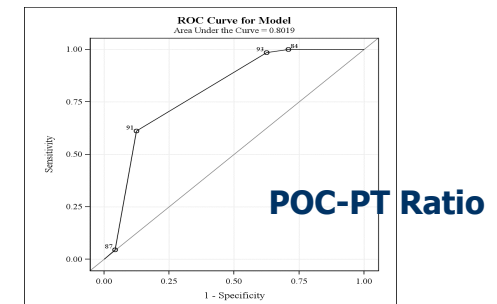
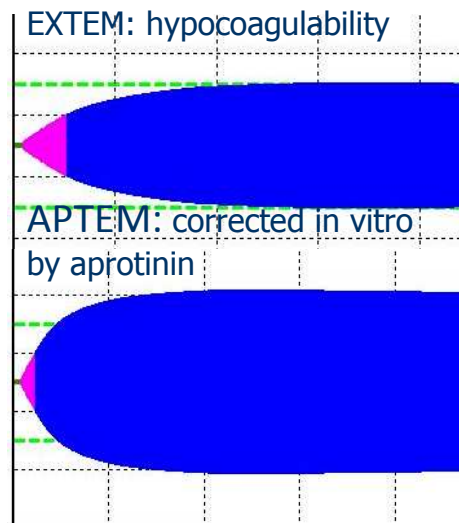
End pregnancy Non haemorrhagic post-partum



**FIBTEM Amplitude** correlates with fibrinogen plasma level



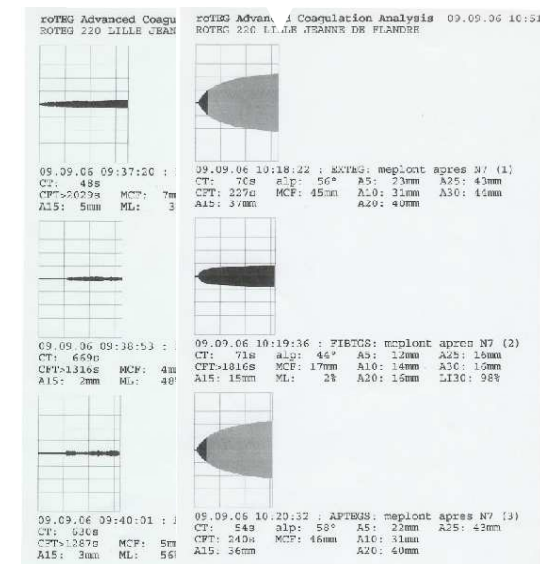
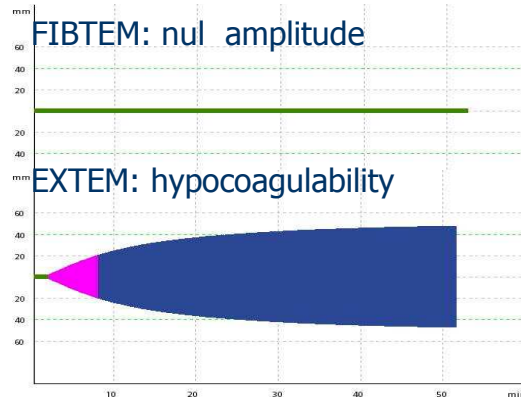
## Hyperfibrinolysis



## Amniotic fluid embolism :

ROTEM treatment monitoring before and after  
 Procoagulant pack = fibrinogen concentrate , tranexamic acid, FFP, platelets and then rFVIIa

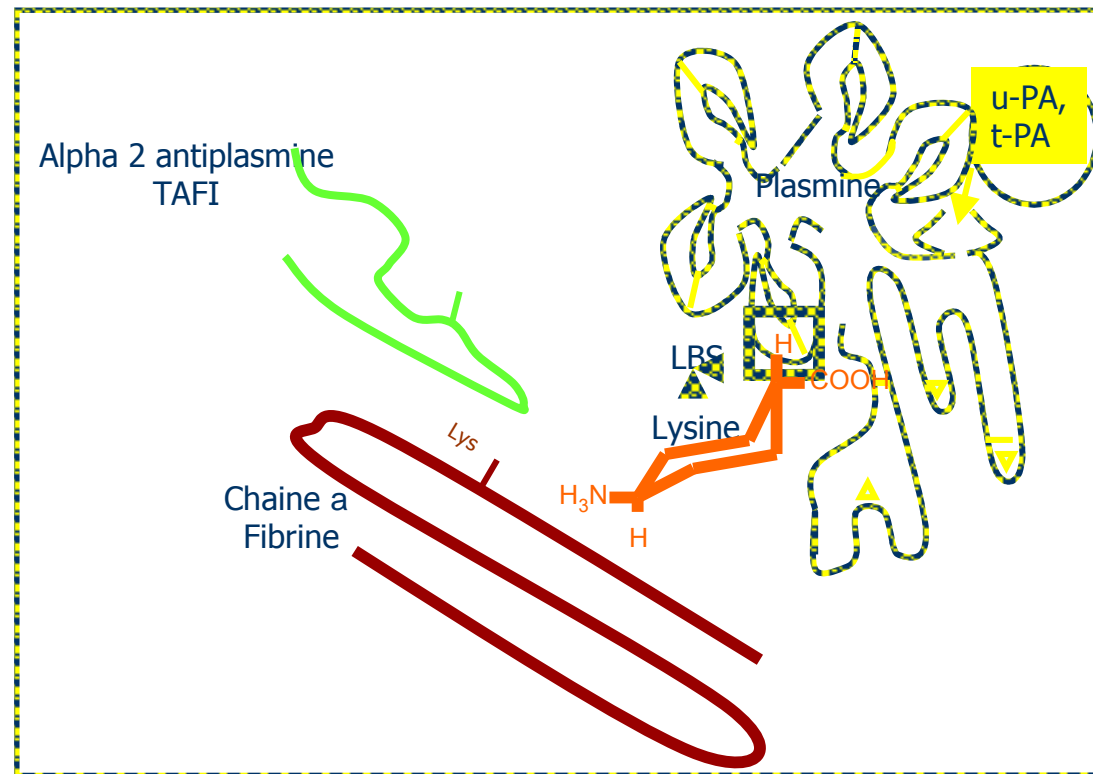
## Severe hypofibrinogenemia



Huissoud C et al.  
 BJOG 2009;116:1097-102.

## 8b. Traiter la coagulopathie précocément avec des objectifs ciblés

### Bloquer l'hyperfibrinolyse: Tranexamic acid (TXA)



Réduit le besoin transfusionnel dans la chirurgie majeure

Réduit la mortalité dans le trauma  [www.crash2.Lshtm.ac.uk](http://www.crash2.Lshtm.ac.uk)

Retenu dans les WHO guidelines comme traitement associé de l'HPP

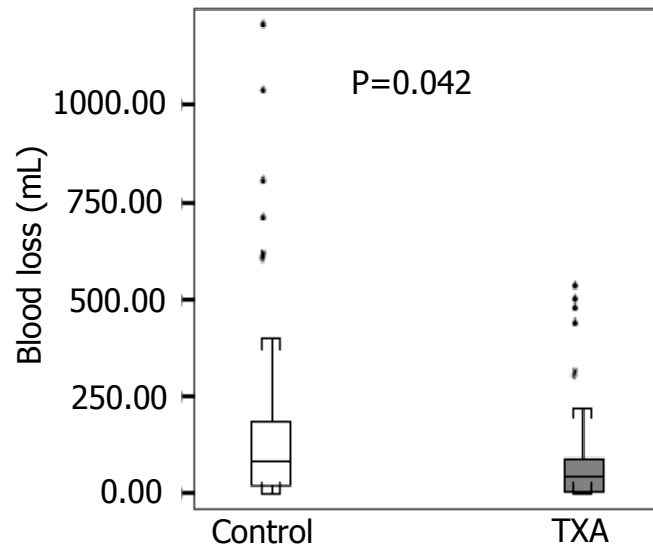


## 8b. Traiter la coagulopathie précocément avec des objectifs ciblés

### EXADELI trial: High dose TXA reduces PPH blood loss

Etude multicentrique randomisée ouverte EXADELI <sup>1</sup>

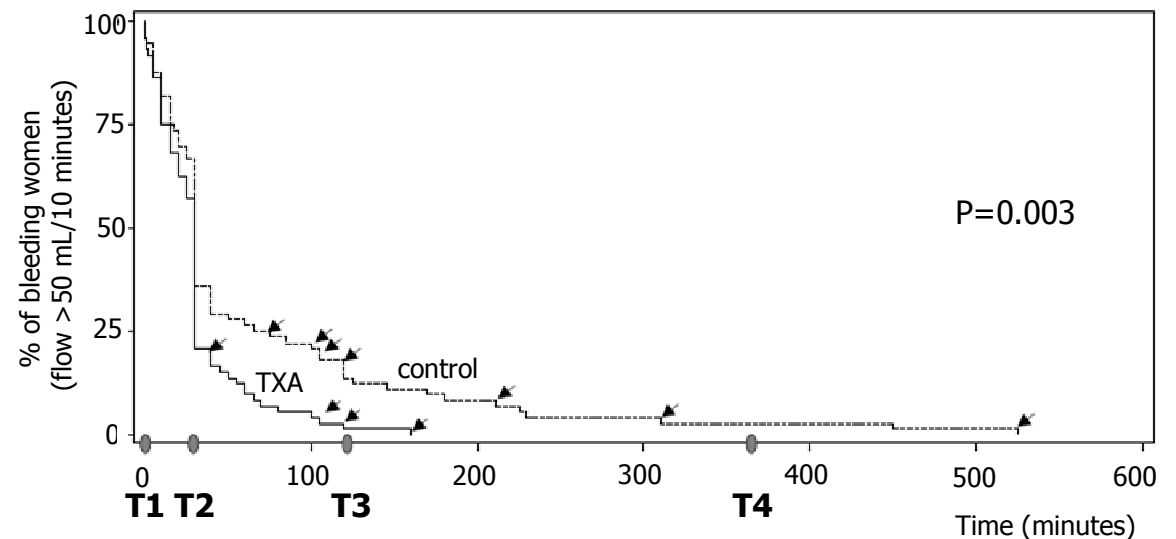
#### Volume du saignement entre T2 et T4



Une dose de 4g TXA dès le début de l'HPP réduit

- le saignement mesuré
- la durée du saignement
- le nombre patientes  $\searrow$  Hb >4 g/dL
- le besoin transfusionnel
- L'évolution vers la sévérité

#### Time from enrolment to PPH cessation in control and TXA groups



Pour des E II mineurs

- vomissements
- phosphènes

Sans EII majeurs

- Epilepsie 0
- Insuffisance rénale 0
- 3 TVP versus 2 groupe controle

<sup>1</sup>Ducloy-Bouthors AS *et al. Crit Care* 2011;**15**:R117

## 8b. Traiter la coagulopathie précocément avec des objectifs ciblés

### Bloquer l'hyperfibrinolyse: Tranexamic acid (TXA)

#### **Tunisian SFAX trial** (*Ann Fr Anesth reanim* 2011;R311. *Crit Care* submitted):

TXA réduit le saignement dans l'HPP per ccésarienne

TXA 10 mg/kg dans les césariennes hémorragiques:

- Réduit le saignement estimé et la chute HB
- Réduit le besoin transfusionnel et l'évolution vers la sévérité
- Sans E II

#### **WOMAN Trial**

- Toute HPP
  - >500 mL (AVB)
  - >1000 mL (Césarienne)
  - Choc hémorragique
- Randomisation, placebo ou TXA 1 g répété une fois en 24h si besoin
- Suivre le protocole
- Critère de jugement : mortalité
- 15 000 patientes up to December 2014



# 8c. Restaurer le potentiel coagulant plasmatique

## Restaurer le taux plasmatique du fibrinogène

### Concentrés Fibrinogène

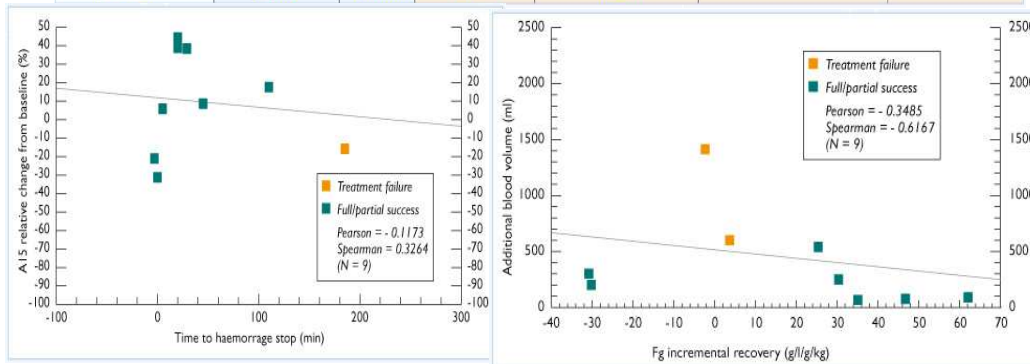
Pour augmenter le taux plasmatique fibrinogène de 1 g/L chez un adulte de 70 kg

**Fresh frozen plasma 4 units (1000 mL) £384 <==> Cryoprecipitate 13 units (260 mL) £478**

**<==> Fibrinogen concentrate 2 g (100 mL) £440**

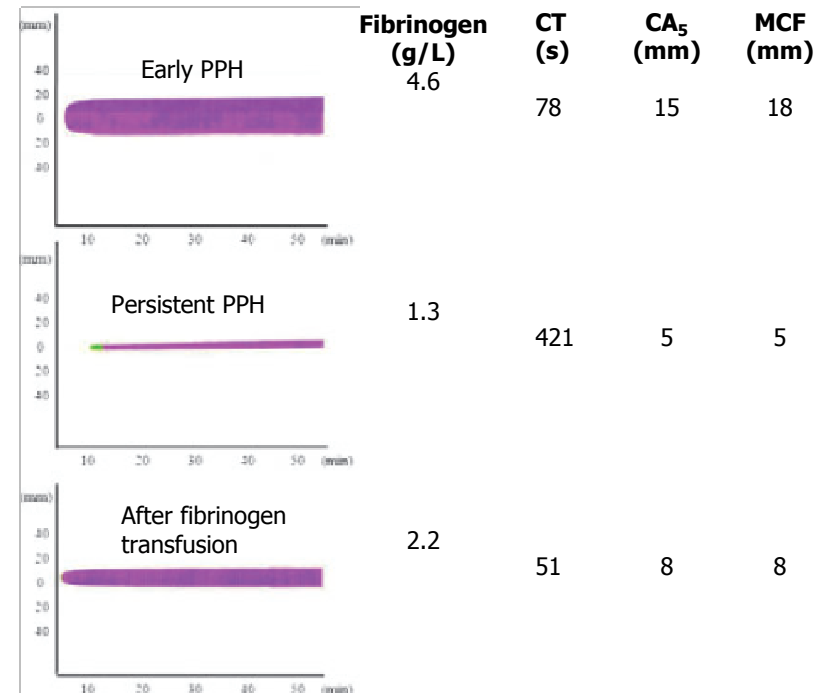
The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage.  
Bell SF *et al. Int J Obstet Anesth* 2010;**19**:218–23

	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]		
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 AS *et al. Crit Care* 2008;**12**(Suppl 2):P224



Huissoud C *et al. BJOG* 2009;**116**:1097–102

# 8c. Restaurer le potentiel coagulant plasmatique

## Restaurer le taux plasmatique du fibrinogène

### Plasma frais congelés

- Disponibilité ?
- Délai?
- Sécurité virale?
- TRALI TACO?
- FFP:PRBC ratio?



FFP:PRBC ratio 1:2

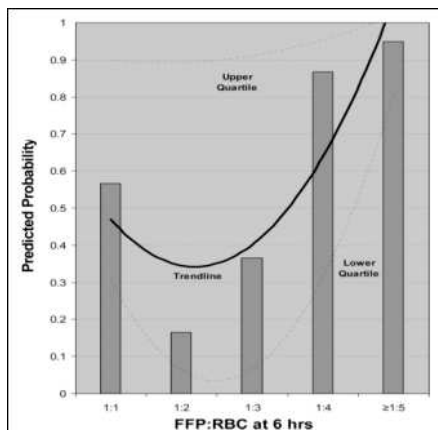


Fig. 7. Predicted probability of death for patients undergoing massive transfusion according to FFP:RBC ratio at 6 hours postinjury. The lowest predicted mortality probability, (0.35, trendline), was found to correlate with transfusion ratios in the range of 1:2 to 1:3.

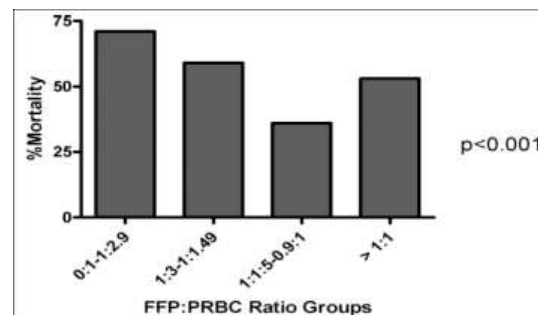


Fig. 1. Unadjusted mortality after trauma and massive transfusion, comparison of FFP:PRBC ratios.

Gunter OL et al. *J Trauma* 2008;**65**:527–34

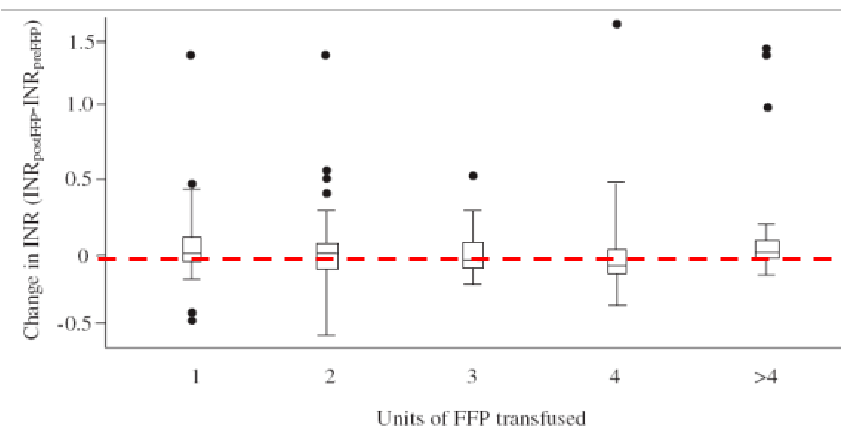


Fig. 1. Box-and-whiskers plot of the effect of FFP transfusion (n = 324 units) on the change in INR based on number of units of FFP transfused per patient among patients (n = 121) with mild abnormalities of coagulation.

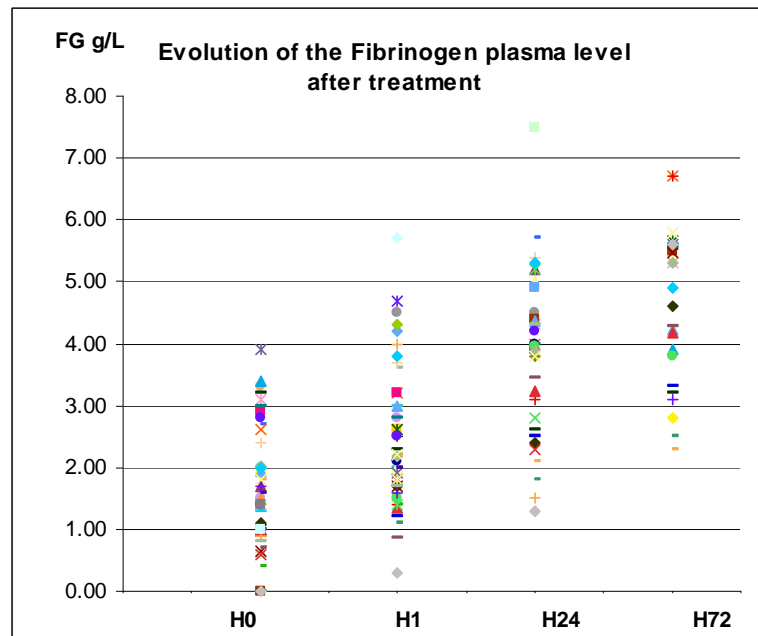
Abdel-Wahab OL et al. *Transfusion* 2006;**46**:1279–85

## 9. Prévenir le risque thrombotique par un thromboprophylaxie post-partum

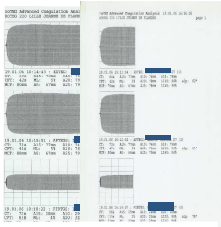
### PASS Clotta fact ® Fibrinogen concentrate study 2011: 59 HPP

- Une embolie pulmonaire (chez une mère de 50 ans)
  - Post-partum fibrinogène >5 g/L dans 25% des cas
- En rapport avec un rebond post-HPP et au syndrome inflammatoire

Ducloy-Bouthors AFAR 2011 R 312

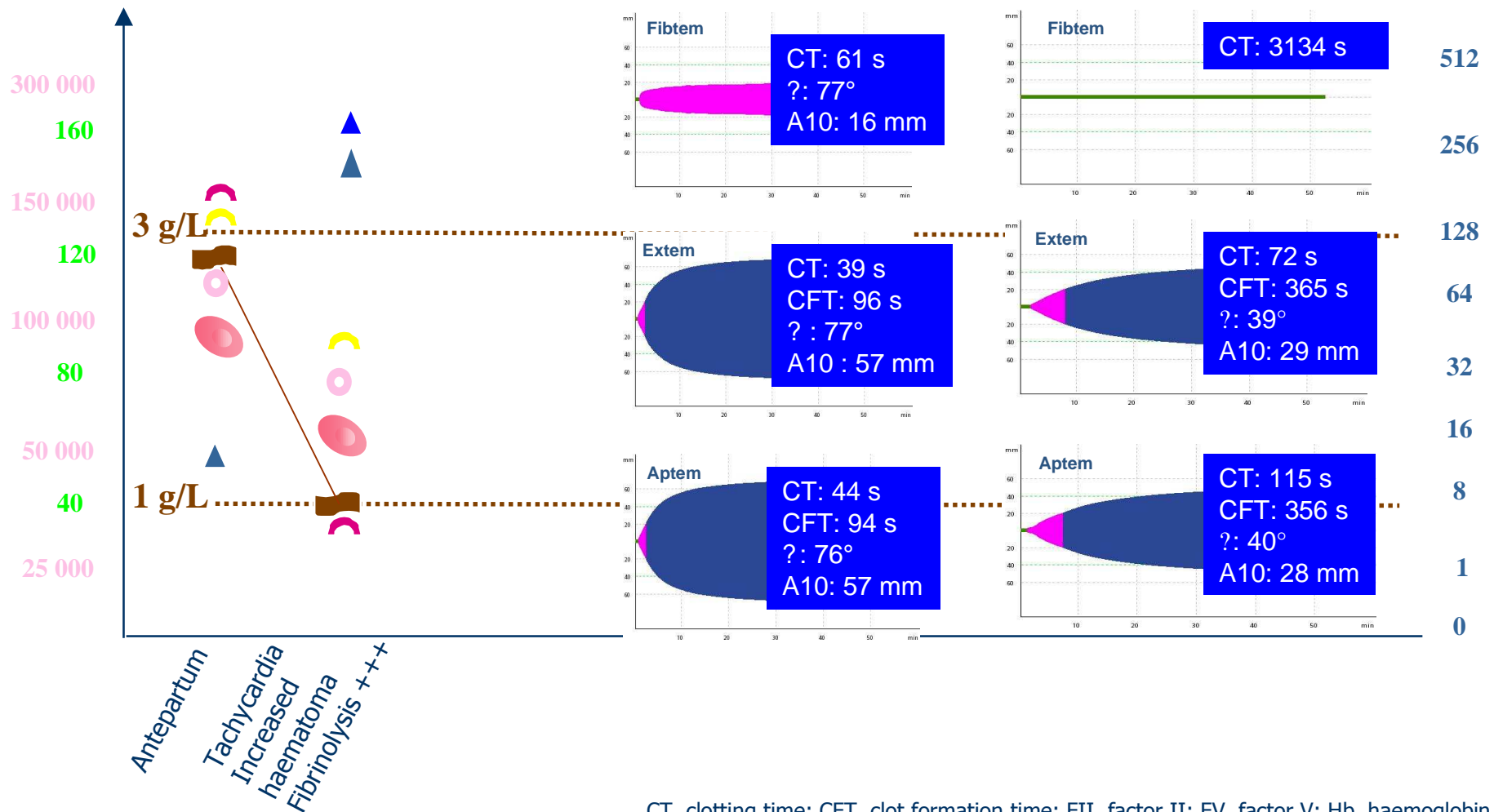


- NOHA first cohort: 32 463 parturientes
  - 317 PPH severe
  - 11 TVP post-partum
  - 60 TVS post-partum
- L'HPP sévère augmente le risque de TVP postpartum
- La transfusion CP PFC ou concentrés fibrinogène n'apparaît pas comme facteur indépendant d'augmentation du risque TVP.



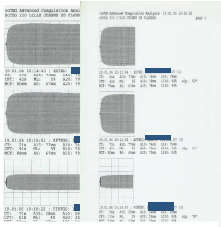
# Stratégie monitorée Transfusion and procoagulant pack for a grade IIIB abruptio placentae

● : Hb g/dL    ○ : Platelets /mm<sup>3</sup>    ■ : Fibrinogen g/L    ▲ : D-dimers mg/L    ☺ : F II %  
● : Hb g/dL    ○ : Platelets /mm<sup>3</sup>    ■ : Fibrinogen g/L    ▲ : Fibrin monomers μg/mL    ☺ : F V %



CT, clotting time; CFT, clot formation time; FII, factor II; FV, factor V; Hb, haemoglobin

# Transfusion and procoagulant pack for a grade IIIB abruptio placentae



: Hb g/dL

: Platelets /mm<sup>3</sup>

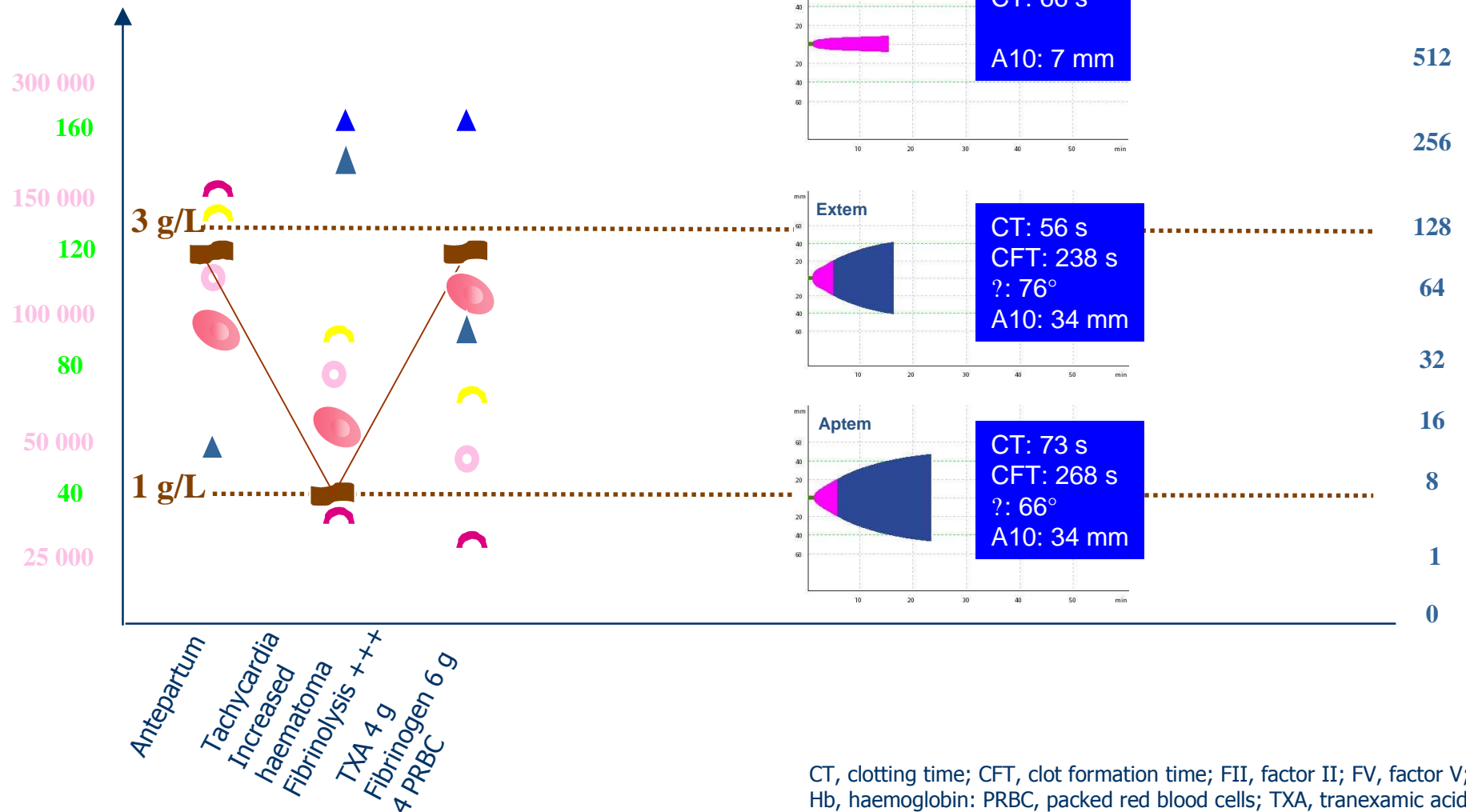
: Fibrinogen g/L

: D-dimers mg/L

: Fibrin monomers  $\mu$ g/mL

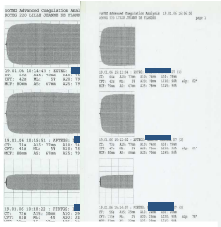
: F II %

: F V %

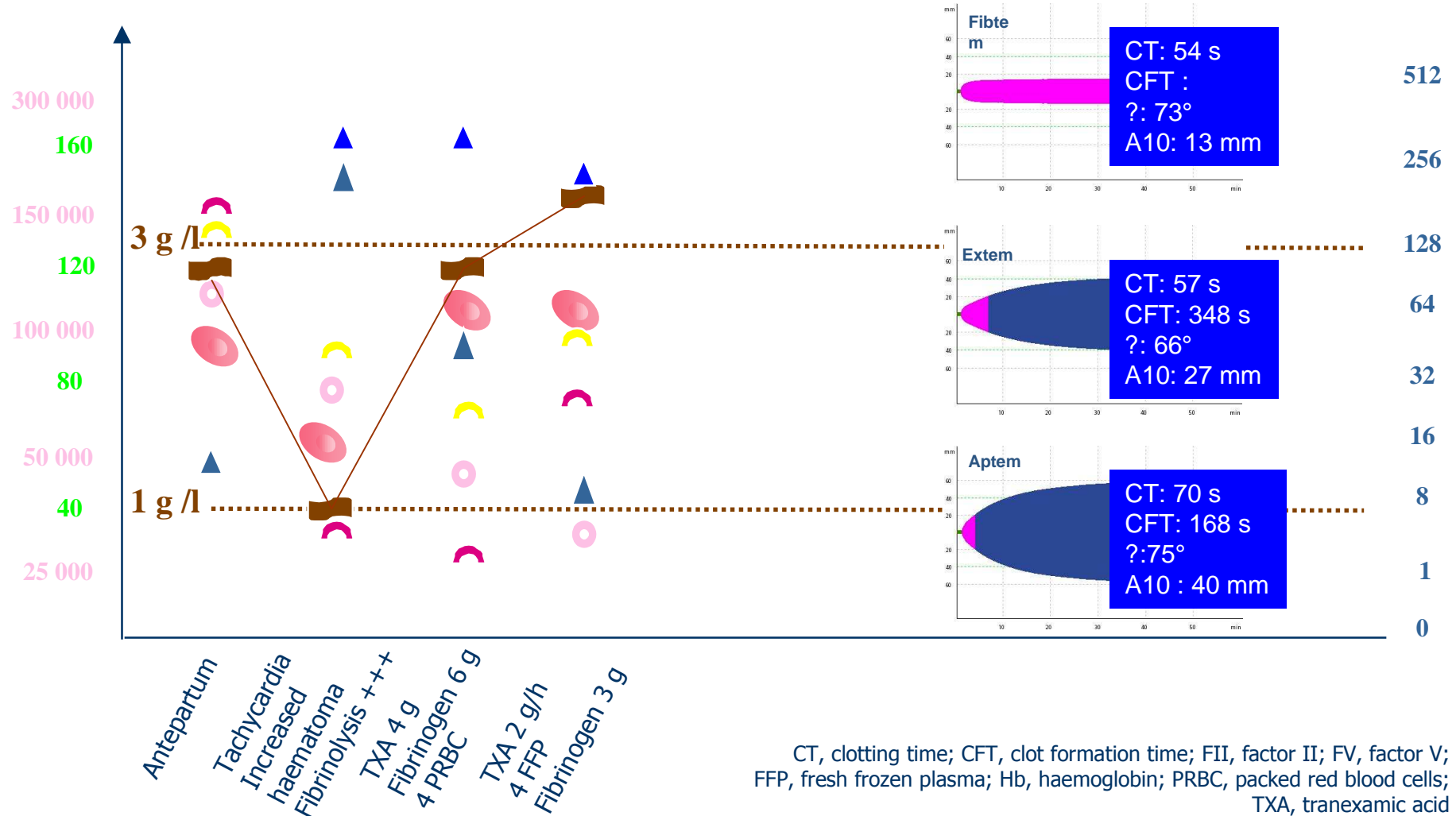


CT, clotting time; CFT, clot formation time; FII, factor II; FV, factor V; Hb, haemoglobin; PRBC, packed red blood cells; TXA, tranexamic acid

# Transfusion and procoagulant pack for a grade IIIB abruptio placentae



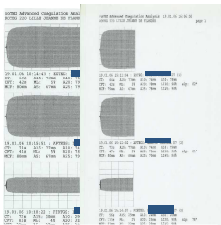
● : Hb g/dL   
 ○ : N Platelets /mm<sup>3</sup>   
 ■ : Fibrinogen g/L   
 ▲ : D-Dimers mg/L   
 ▲ : Fibrin monomers μg/mL   
 ◡ : F II%   
 ◡ : F V %



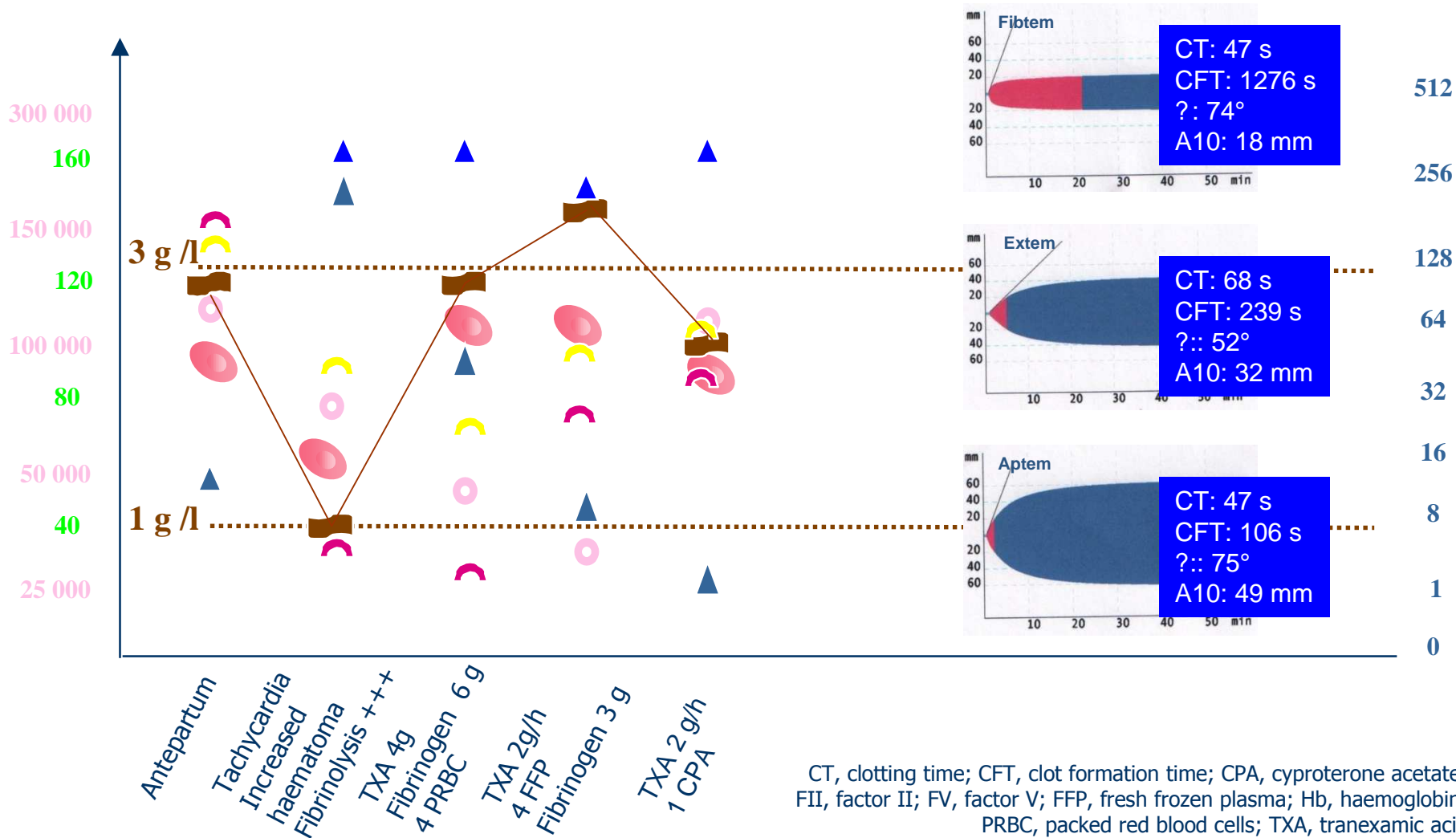
CT, clotting time; CFT, clot formation time; FII, factor II; FV, factor V; FFP, fresh frozen plasma; Hb, haemoglobin; PRBC, packed red blood cells; TXA, tranexamic acid



# Transfusion and procoagulant pack for a grade IIIB abruptio placentae



● : Hb g/dL   
 ○ : N Platelets /mm<sup>3</sup>   
 ■ : Fibrinogen g/L   
 ▲ : D-Dimers mg/L   
 ▲ : Fibrin monomers μg/mL   
 ◡ : F II%   
 ◡ : F V %



CT, clotting time; CFT, clot formation time; CPA, cyproterone acetate; FII, factor II; FV, factor V; FFP, fresh frozen plasma; Hb, haemoglobin; PRBC, packed red blood cells; TXA, tranexamic acid

# Conclusion

- L'HPP est la première cause de mortalité et de morbidité maternelle en France et dans le monde
- La prise en charge anesthésique des HPP améliore le pronostic<sup>1</sup>
- Des études scientifiques sont nécessaires pour valider les différentes stratégies transfusionnelles aussi bien du point de vue de leur efficacité que de leur sécurité<sup>2</sup>
- L'organisation, l'anticipation, la multidisciplinarité, la disponibilité des PSL et le protocole chronométré sont les clefs de succès face à l'objectif santé public international de réduction de la morbimortalité maternelle associée à l'HPP<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bouvier-Colle *et al. BJOG* 2004;111:164–9; <sup>2</sup>Stanworth SJ & Hunt BJ *Crit Care* 2011;**15**:1006;

<sup>3</sup>Ducloy-Bouthors AS *et al. Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:68–9