

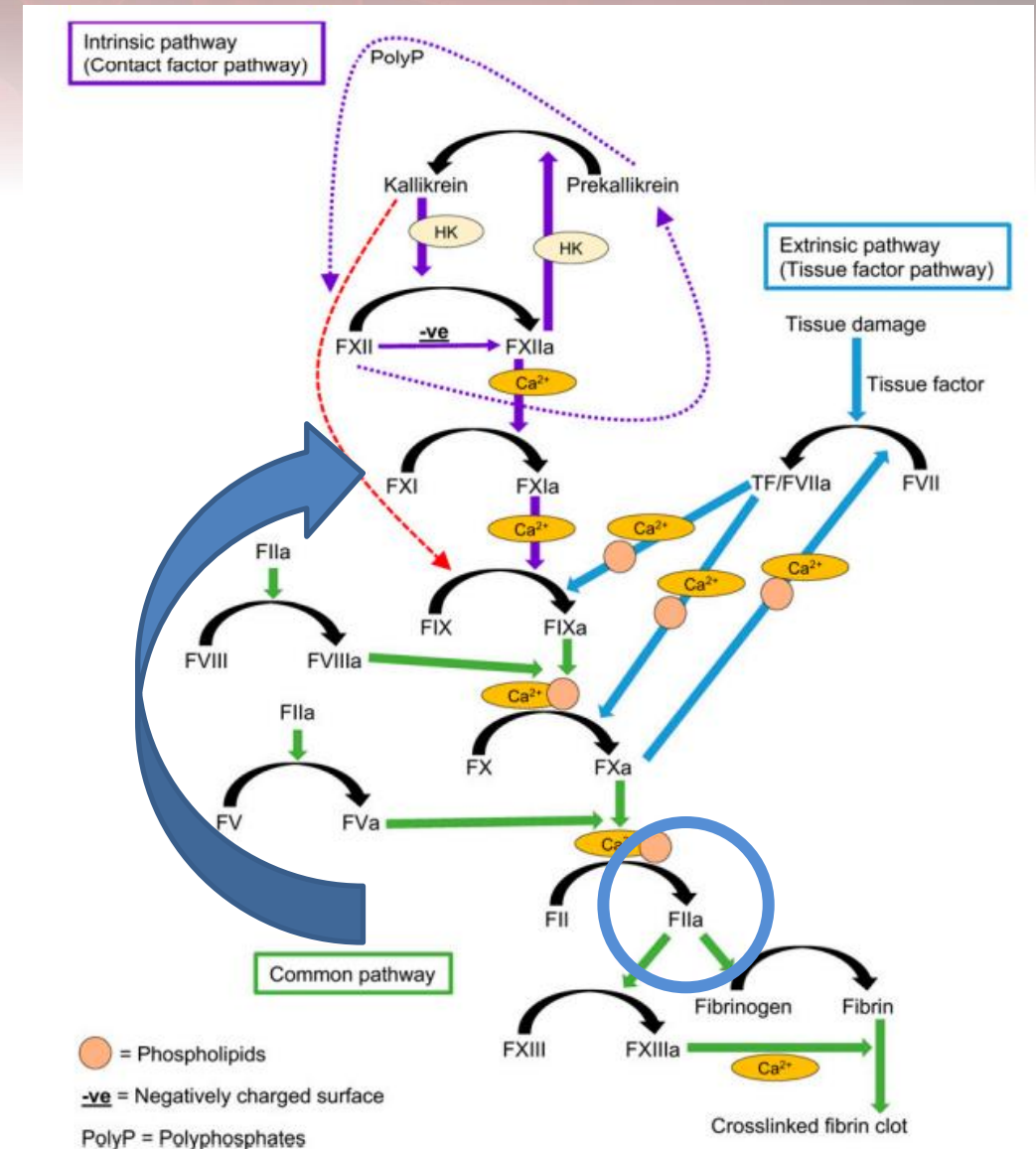
Gestion périopératoire des patients déficitaires en facteur XI

Dr Dorothée Faille, Pharm D, PhD
Laboratoire d'Hématologie
CHU Bichat, Paris
dorothee.faille@aphp.fr

Inserm UMR-S 1144

Facteur XI

- Facteur Rosenthal
- Sérine protéase
- Synthétisé par les hépatocytes
- Demi-vie 50h
- Rôle majeur dans la **génération de thrombine** une fois les complexe FT-FVIIa-FXa inactivé par le TFPI
- Permet l'activation du TAFI et l'**inhibition de la fibrinolyse**
=> croissance et stabilisation du thrombus



Déficit congénital en facteur XI

- Prévalence 1/1 000 000
- **Corrélation biologique et clinique nulle**
- Gène F11 situé sur le chromosome 4 (4q35), constitué de 15 exons, 20 kb.
- Mode de transmission récessif ou dominant
 - homozygotes ou hétérozygotes composites : **XI < 20% (déficit sévère)**
 - hétérozygotes : **20 à 60% (déficit partiel)**
- Plus de 244 mutations décrites en 2020
 - Juifs Ashkénazes: 10% de la population hétérozygote, deux mutations dans 90% des cas (Glu117Stop ou Phe283Leu)
 - Basques: Cys38Arg 0,5%

Circonstances de découverte

- Bilan d'hémostase systématique, allongement isolé du TCA
- Exploration d'un syndrome hémorragique
- Enquête familiale

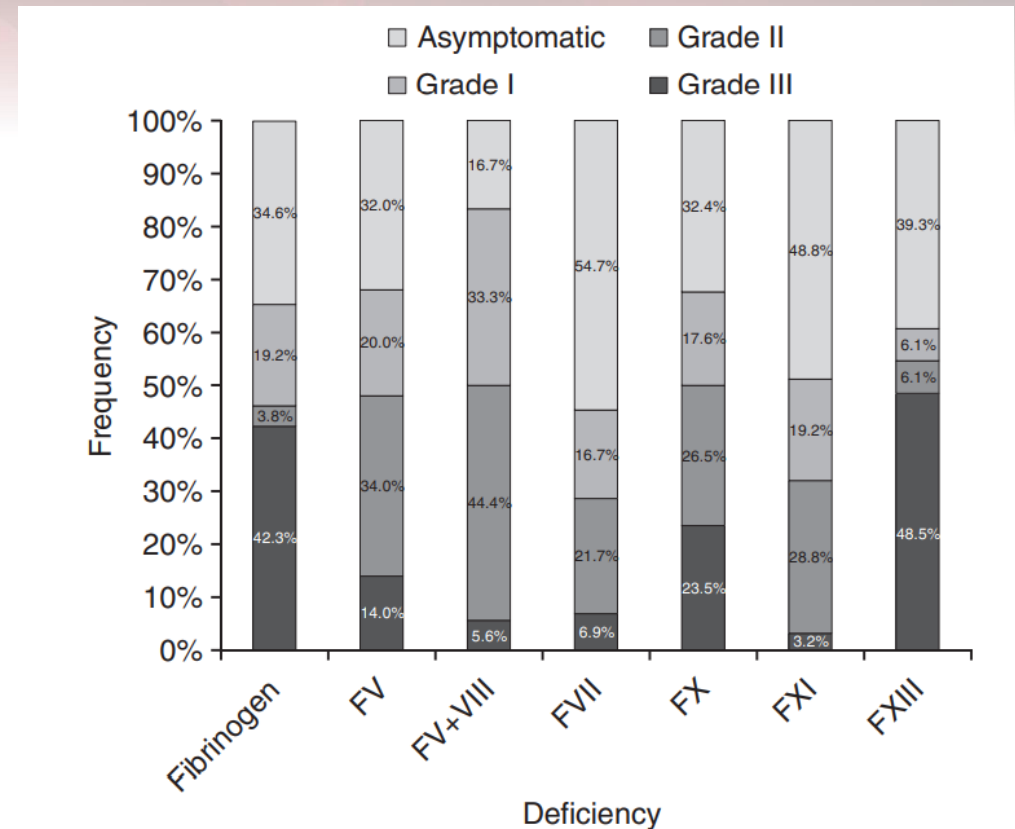
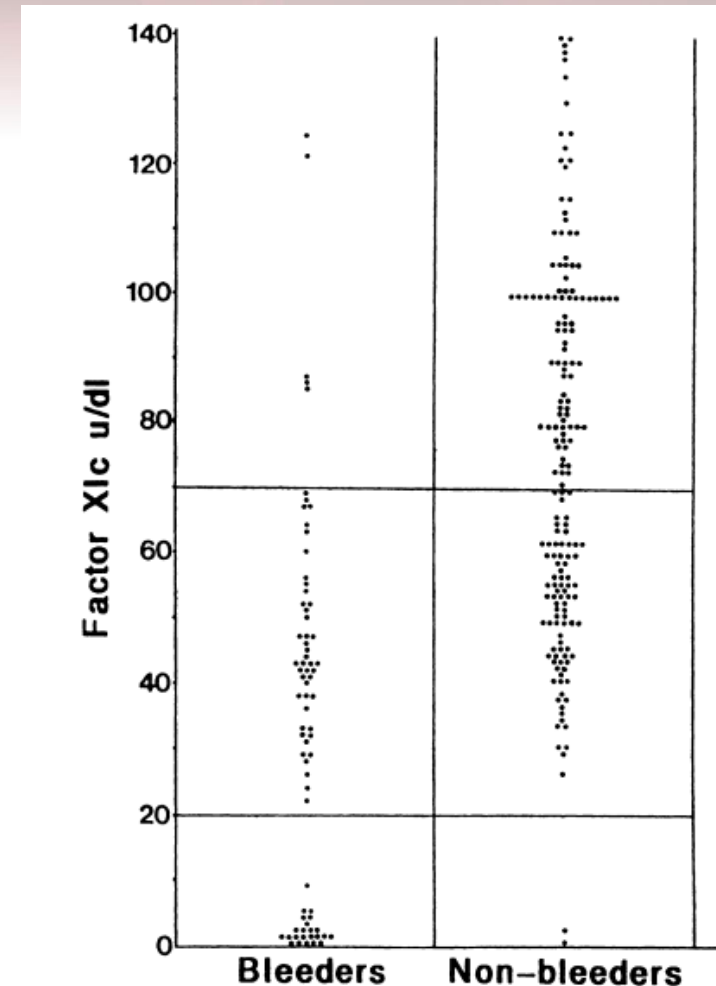


Fig. 1. Distribution of clinical bleeding severity categories within the different rare bleeding disorders.

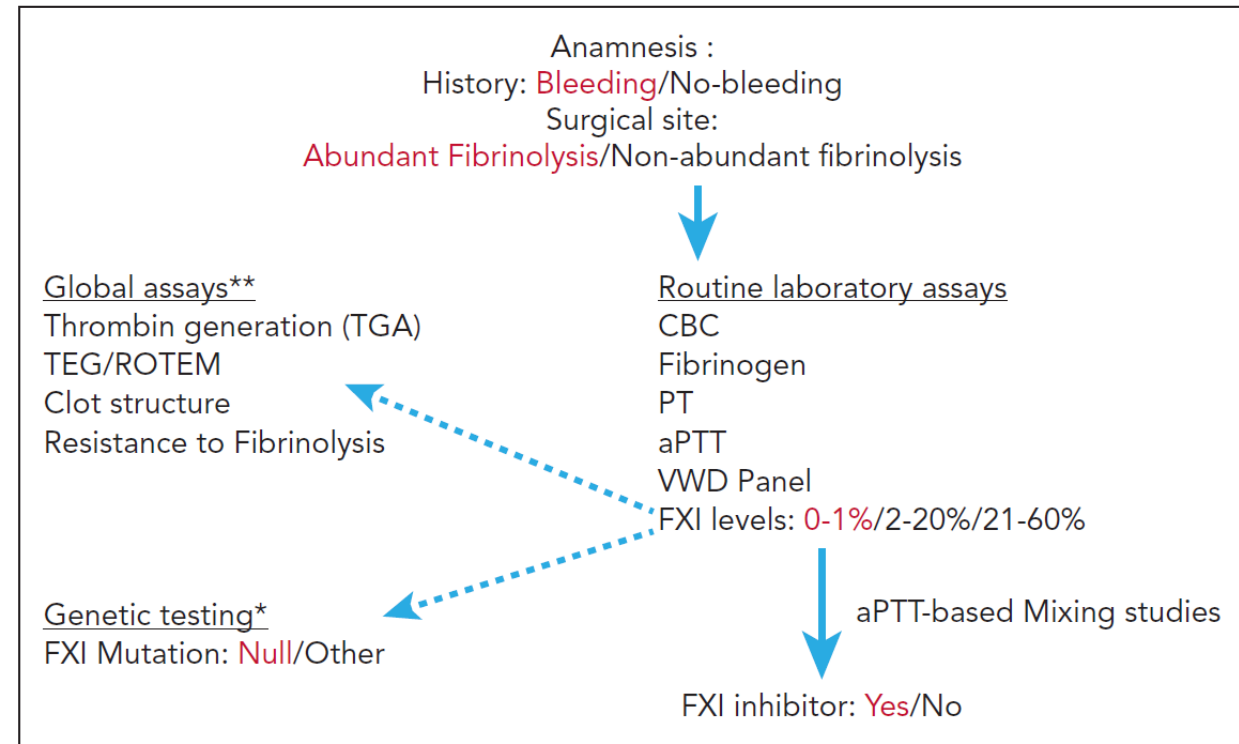
Manifestations cliniques

- Saignements **modérés, provoqués** (traumatismes, gestes invasifs)
- **Tissus à haute activité fibrinolytique** (ORL, tractus uro-génital, muqueuse digestive ...)
- Pas de saignement spontané profond ni d'hémarthrose
- Variables selon les patients, au sein d'une famille et même chez un individu donné
- Fréquence des saignements per-op:
 - 9,6% chez patients hétérozygotes (x5 en cas de déficit sévère) (Israël)
 - 48-60% (UK, Iran)
 - Définition du saignement, facteurs confondants (VWD, anti-fibrinolytiques)



Diagnostic biologique

- FXI chromométrique
- ELISA => déficit quanti/qualitatif (non indispensable)
- Recherche d'un inhibiteur (en cas d'absence d'ATCD)
- En cas de diathèse hémorragique:
 - Bilan Willebrand
 - Fonctions plaquettaires
 - Fibrinolyse et FXIII
- Génération de thrombine (TGA) en PRP, thromboélastographie (TEG), Clot Lysis Assay (CLA)



Diagnostic différentiel



- Déficit acquis auto-Ac anti-FXI (LED, cancer, MICI), **thromboses**

Context	Antibody	FXI activity	Bleeding outcome	Treatment	Article
Lupus	Yes	<1%	No	Therapeutic plasma exchange	Wool et al, J Clin Apher, 2017
Chronic Lymphocytic Leukemia	Yes	18%	Yes	Methylprednisolone, chlorambucil	Goodrick et al, J Clin Pathol, 1992
Thymoma	No	46%	No	Recombinant FXI 950 UI	Jethava et al, J Clin Oncol, 2011
Caesarian section	No	21%	Yes	Recombinant FXI 30 UI/kg + FPC + tranexamic acid	Granger et al, 2009
Membranoproliferative glomerulonephritis	Yes	2%	Yes	Fresh frozen plasma 10 mL/kg	McManus et al, Pediatr Blood Cancer, 2011
Chronic myelomonocytic leukemia	Yes	5%	No	rFVIIa 30 µg/kg	Billon et al, 2001

Prise en charge

- FXI plasmatique (**HEMOLEVEN®**)
 - Demi-vie 48h 1 UI/kg => +2%
 - Risque thrombotique => 10-15 UI/kg (< 30 UI/kg)
 - Patients âgés ou avec facteurs de risque cardio-vasculaires
 - Développement d'inhibiteurs si XI $\leq$ 1% et mut Glu117
- **PFC**
 - 10 mL/kg de PFC => +10 %
 - Surcharge volémique
- Acide tranexamique (**Exacyl®**)
 - Prévention ou traitement de saignements des muqueuses +++
- rFVIIa (**Novoseven®**) en cas d'anti-FXI

HEMOLEVEN

- Etude prospective française
- 13 centres
- 44 patients
- FXI 1-51%, 29 <20%
- 67 traitements:
 - 43 chirurgies
 - 10 gestes invasifs
 - 8 accouchements VB
 - 6 saignements
- 1 EP fatale, 1 anti-XI

Table 2. Use of HEMOLEVEN in our cohort of FXI-deficient patients.

Factor XI concentrate usage (n: episodes; N: patients)	Infusion dose (U kg ⁻¹)	Number of infusions	Total dose (U kg ⁻¹)	Time between infusions if >1 infusion (h) (number of infusions)
Haemorrhages* (n = 6, N = 6)	17.5 [10.8–22.0]	2.5 [1–15]	45.5 [10.8–254.2]	48 [43–96] (21 infusions)
Surgery (including caesarean section) (n = 43, N = 31)	16.9 [9.3–34.0]	2.0 [1–7]	28.9 [9.6–148.4]	48 [5–192] (50 infusions)
Invasive procedures† (n = 10, N = 8)	19.6 [10.4–25.8]	1.0 [1–2]	19.6 [10.4–50.0]	47 [47–47] (1 infusion)
Vaginal deliveries (n = 8, N = 7)	19.5 [13.1–38.7]	1.0 [1–3]	31.1 [13.1–76.5]	24 [5–48] (4 infusions)
Vaginal/caesarean deliveries combined‡ (n = 13, N = 12)	18.8 [11.6–38.7]	1.0 [1–3]	32.1 [13.1–76.5]	36 [5–77] (8 infusions)
All (n = 67, N = 44)	18.0 [9.3–38.7]	1.0 [1–15]	26.4 [9.6–254.2]	48 [5–192] (76 infusion)

Prise en charge

- Gestes à **risque faible**: pas de substitution, acide tranexamique si tissus à activité fibrinolytique
- Gestes majeurs: **balance bénéfice/risque** (type de geste, de déficit, ATCD du patient), pas systématique en particulier pour les chirurgies orthopédiques ou appendicectomies.
- Thrombo-prophylaxie à faire en cas de traitement substitutif



TABLE 5 (Continued)

Disease	Minor surgery	Major surgery	Pregnancy and Delivery
FXI deficiency		<i>Pre- and post-surgery treatment:</i> • Dose: 10–15 IU/kg HEMOLEVEN[®] (plasma derived FXI concentrate) • Target FXI level: >30% <i>Treatment duration:</i> up to wound healing Tranexamic acid to be avoided when using HEMOLEVEN[®]. FFP (15–25 mL/kg), possibly associated with tranexamic acid, if HEMOLEVEN[®] not available.	<i>Pregnancy:</i> not needed. <i>Delivery:</i> If FXI <15% at pregnancy end and no surgery/trauma-induced bleeding history, tranexamic acid; HEMOLEVEN[®] (human FXI; 10–15 IU/kg) only if abnormal bleeding. If FXI >15% at pregnancy end, tranexamic acid and HEMOLEVEN[®] only in case of abnormal bleeding.

Clinical Variation in FXI Deficiency: The Impact of Age and Sex



	Newborns	Children	Adults at reproductive age	Older Patients
FXI levels	Normal levels ~30%, reaching adult levels at 6 months	FXI levels reach adult levels at 6 months	Not affected by menstruation or pregnancy	Levels similar to younger adults
Surgeries and bleeding risk	Circumcision	Tonsillectomy Adenoidectomy Trauma related bleeds	Abnormal uterine bleeds Postpartum hemorrhage	Prostatectomy Urogenital surgery
Thrombosis	NA	NA	Thrombosis may rarely be associated with treatment by FXI/rFVIIa	Decreased incidence of VTE Protection from CHD (possible) ^{39,40}

ATCD personnels +++

Saignements gynécologiques ou obstétricaux

- 27 études observationnelles
- Saignements menstruels:
 - 21% des femmes (n=268) avec un déficit ont des HMB (CO ou DIU ?)
 - 4% des femmes avec HMB ont un déficit en XI (souvent partiel)
- Chirurgies gynécologiques (n=19): 37% de saignements
- 9% de FCS dont 17% hémorragiques, 36% IVG (n=11) hémorragiques x90
- Accouchements:
 - HPP dans 18% des AVB (n=446) (50% déficits sévères), 21% des césariennes (n=52) x4
 - 21% sous prophylaxie (50% déficits sévères): 23% TXA, 15% FXI, 58% PFC => 8% d'HPP
 - 39% des anesthésies neuraxiales (n=44) sous prophylaxie, aucune complication hémorragique

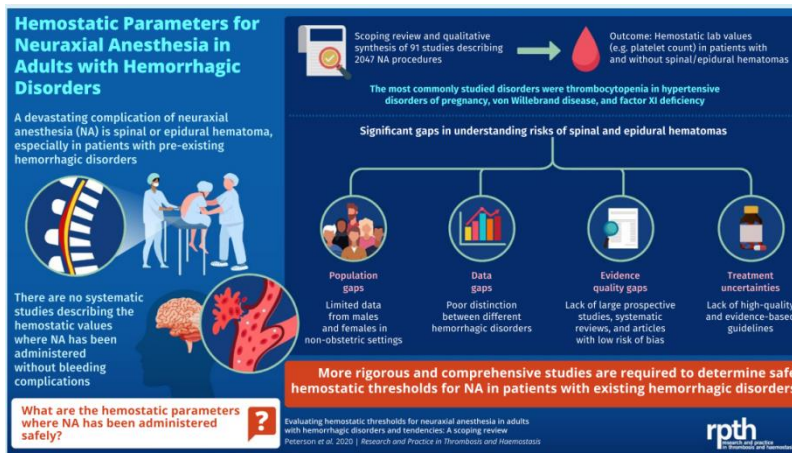
Grossesse

- Taux de FXI variable pendant la grossesse
 - => Contrôler le taux de FXI en fin de grossesse chez une femme ayant un déficit connu
 - => Un déficit mis en évidence en fin de grossesse doit être confirmé en dehors de la grossesse
- Pas de majoration des complications de la péridurale mais récusée si XI <30% voire 40% (ref 188/189)

Anesthésie péridurale

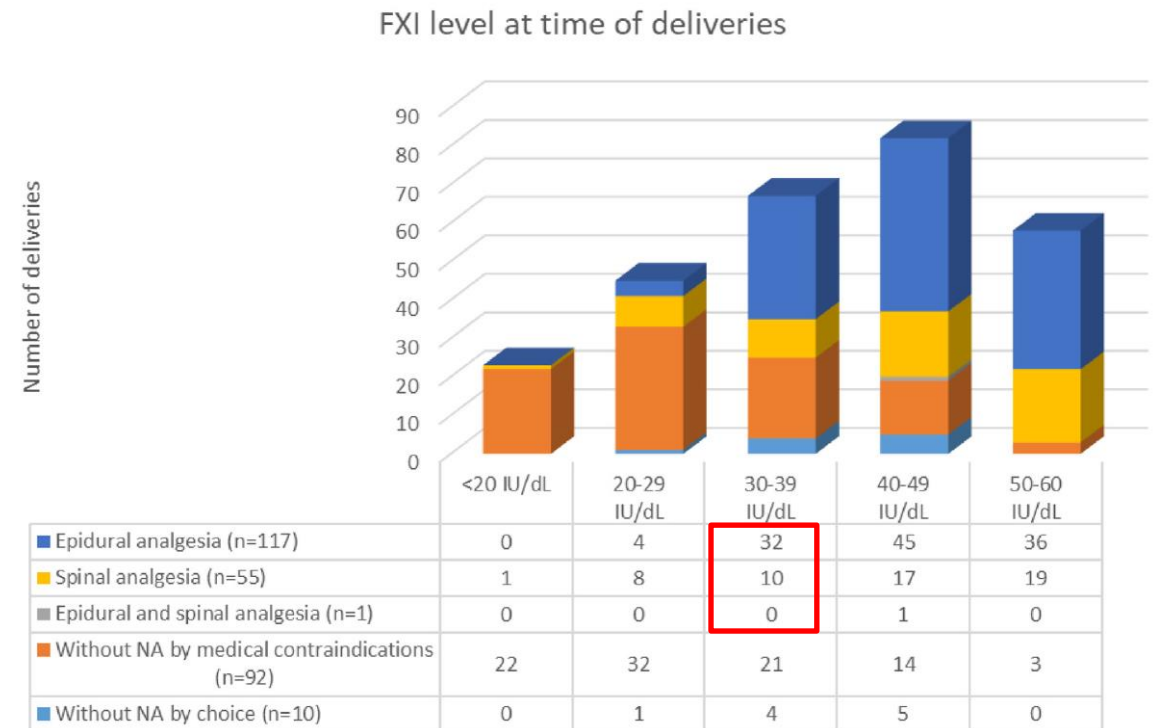
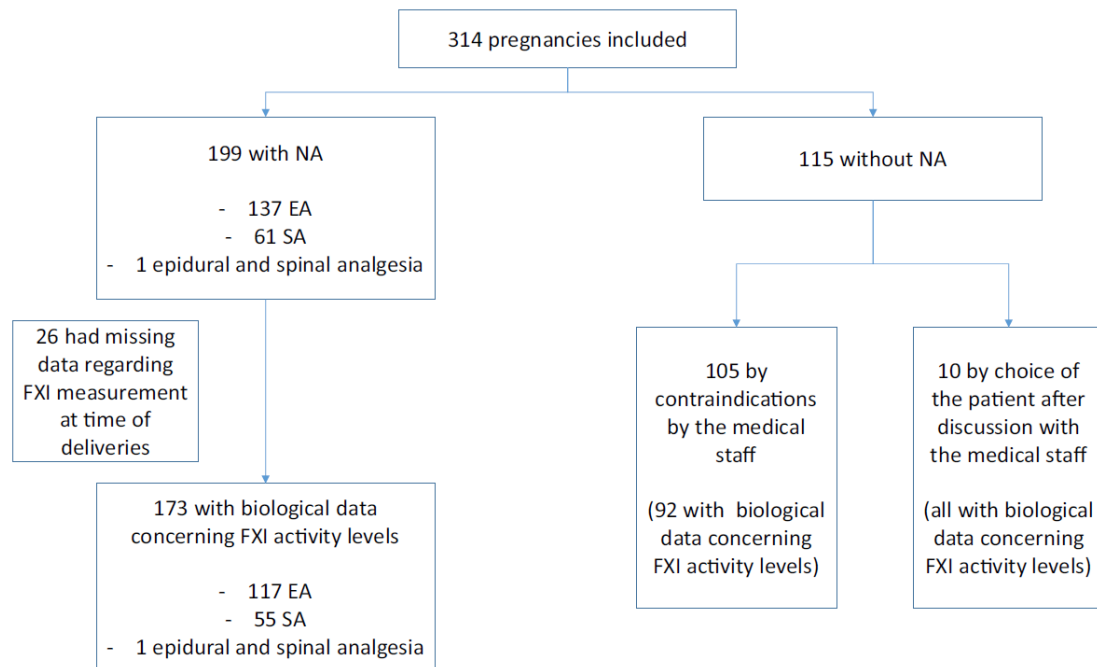
- 11 études
- 66 péridurales XI 5-74%
- Prophylaxie par XI, PFC ou TXA
- FXI post traitement non décrits
- Pas d'hématome épidual ou spinal

- Etude monocentrique israélienne
- N=39 déficit partiel en FXI (33-70%)
- 50% amniocentèse / ATCD d'anesthésie neuraxiale
- FXI non corrélé au BAT score, TGA
- Aucun hématome spinal/épidural observé



Anesthésie péridurale

- Etude multicentrique rétrospective



NA OK si **FXI >30%** et pas d'ATCD hémorragique

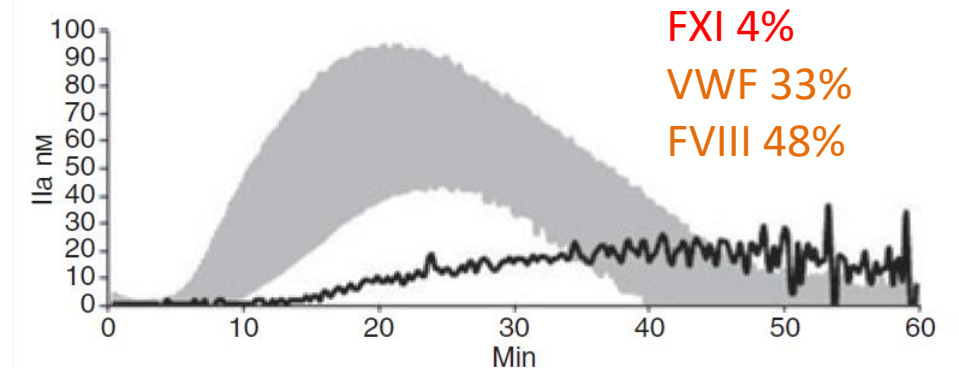
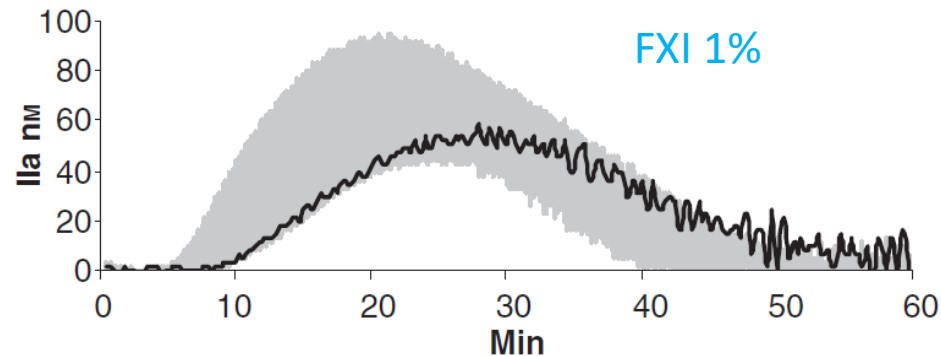
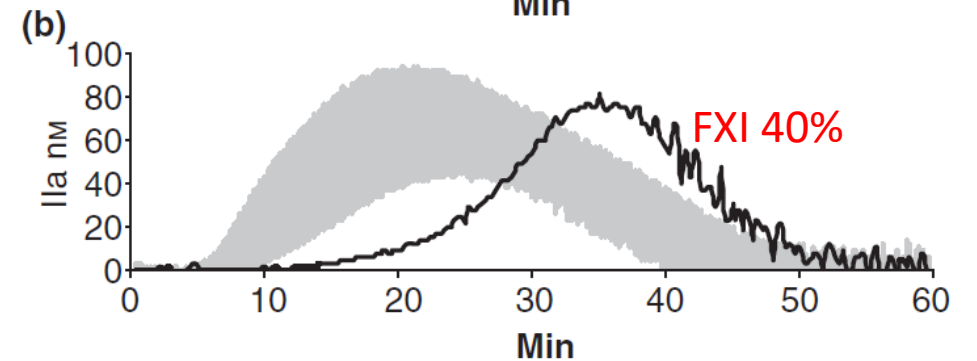
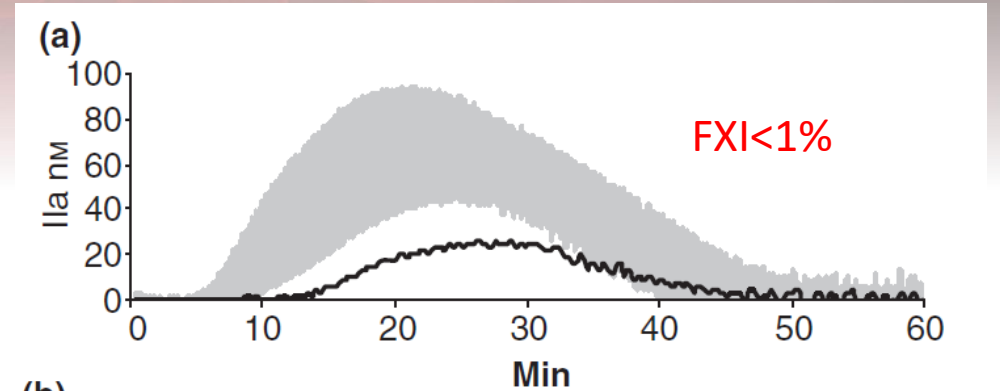
Intérêt des tests globaux ?



Génération de thrombine

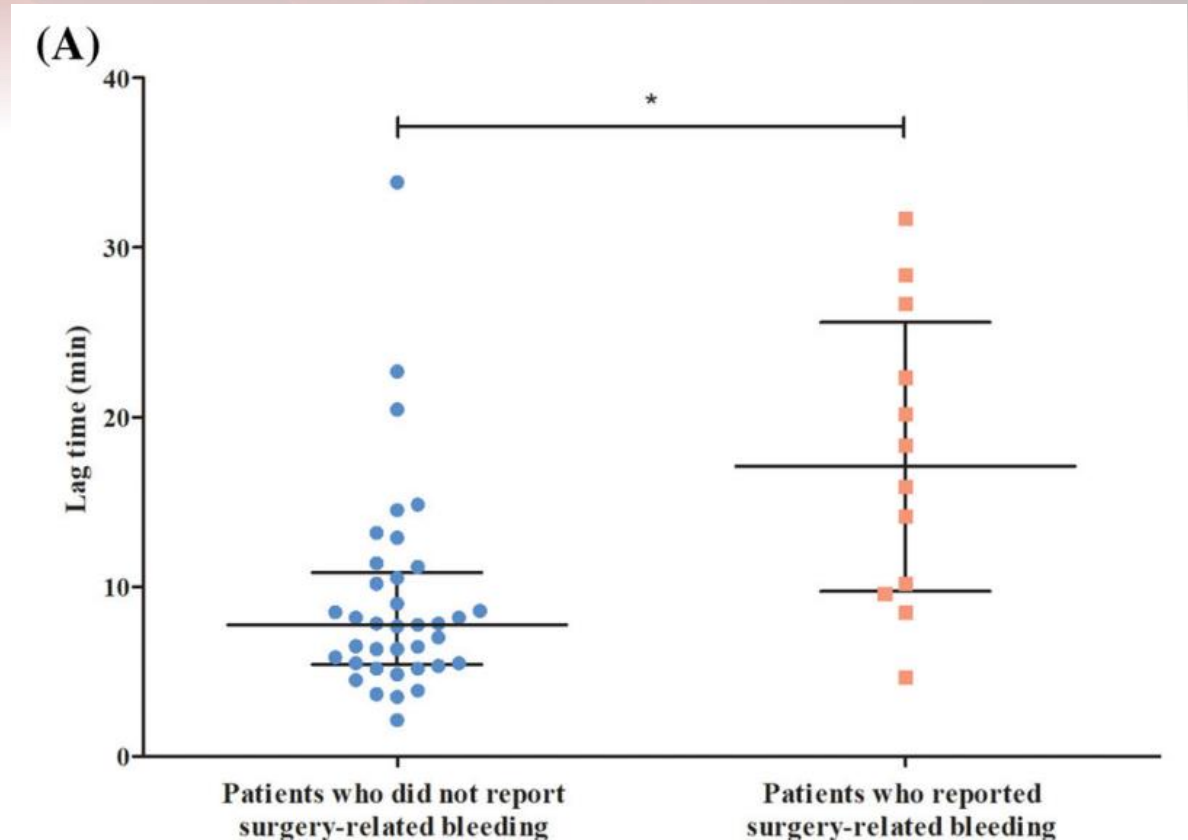
- CTI, PRP 150 G/L, FT 0,5 pM

	<i>n</i>	Lag time (min)	Thrombin peak (nM)	Thrombin generation velocity (nM min ⁻¹)
Controls	25	9.6 ± 3.1	78 ± 21	5.4 ± 2.1
FXI deficiency – Non-bleeders	15	9.8 ± 1.9	71 ± 23	5.1 ± 2.7
FXI deficiency – Bleeders	9	16 ± 3.1*	48 ± 19*	2.8 ± 1.5*



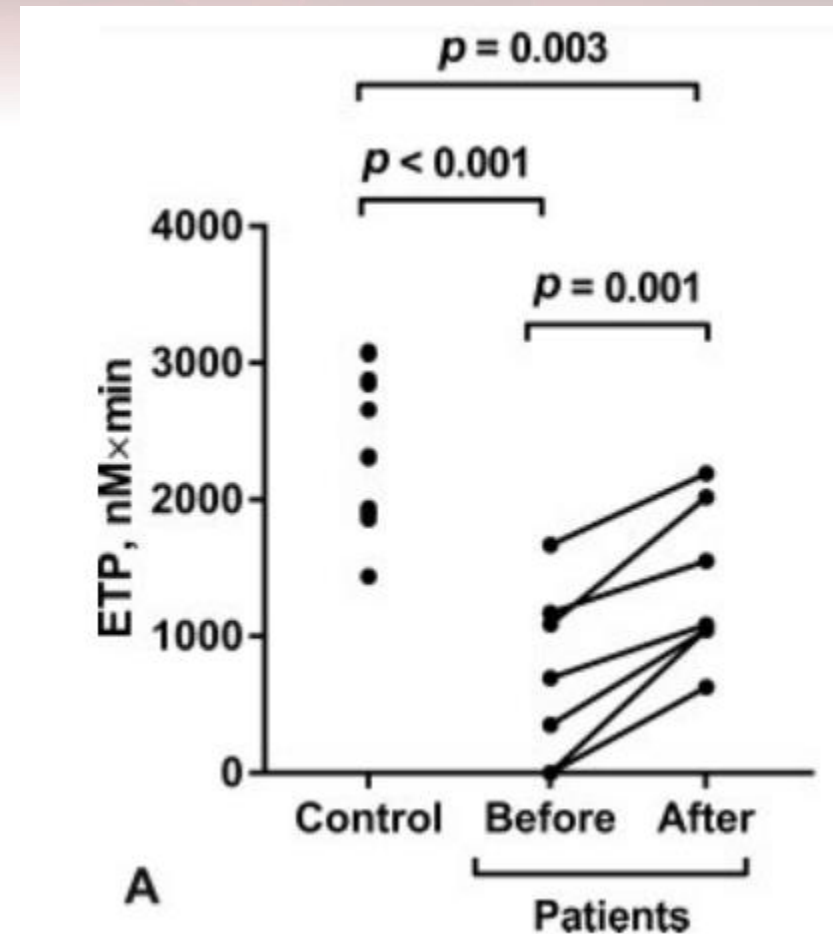
Génération de thrombine

- Etude rétrospective
- 49 patients FXI <50%
- 175 chirurgies
 - 6% FXI, 3% PFC
 - 68% sans rien
- 21 saignements (12%)
- 44% si >2 paramètres de TGA anormaux et pas de prophylaxie



Monitoring des traitements

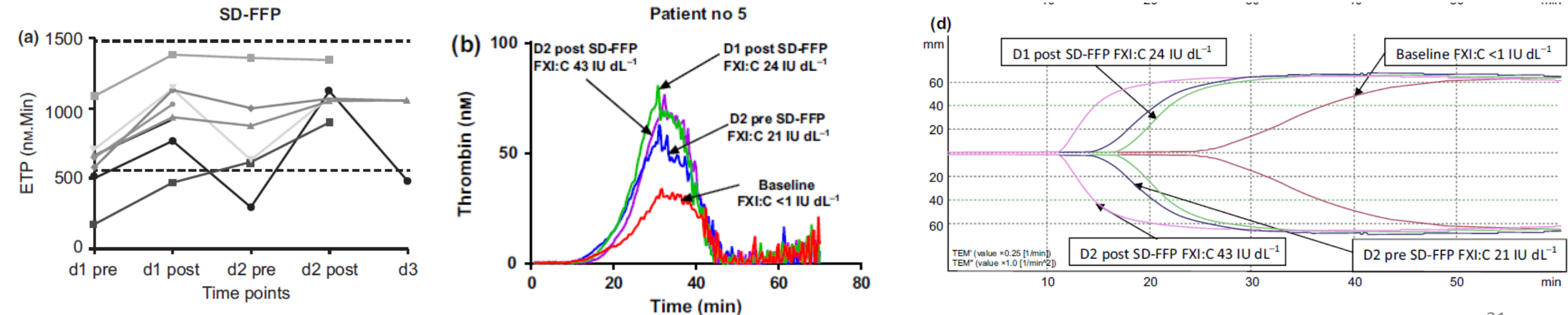
- 10 patients, 12 chirurgies
- TXA 4g/jr 2h + rVIIa 10-15 µg/kg
- PPP, 4µM PL, pas de CTI



Monitoring des traitements

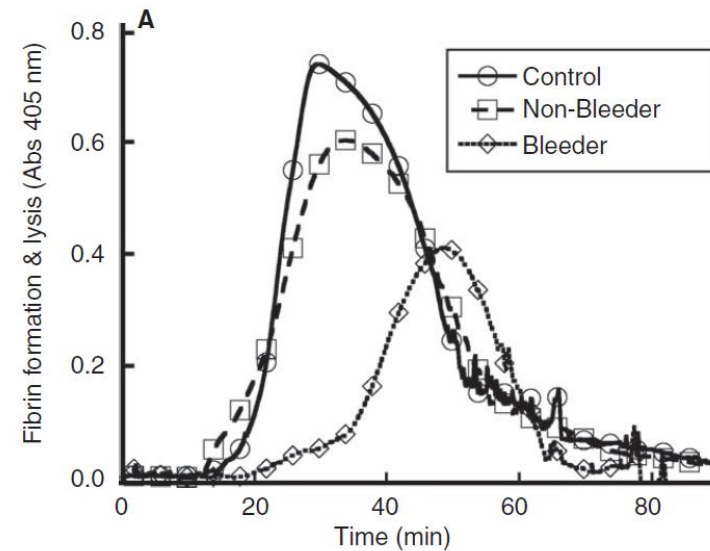
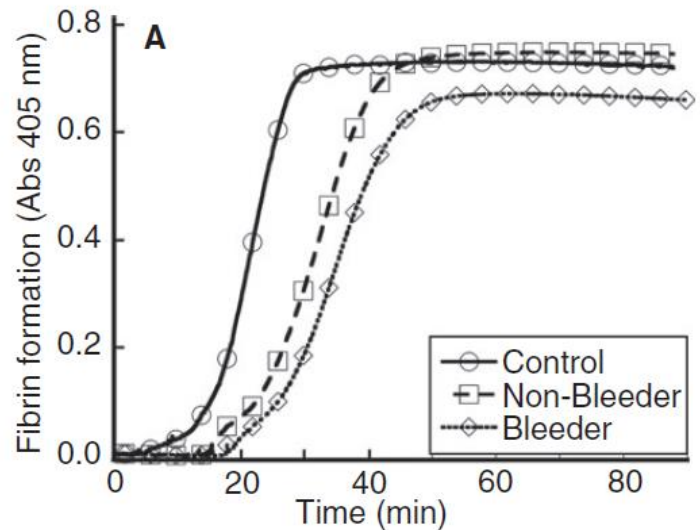
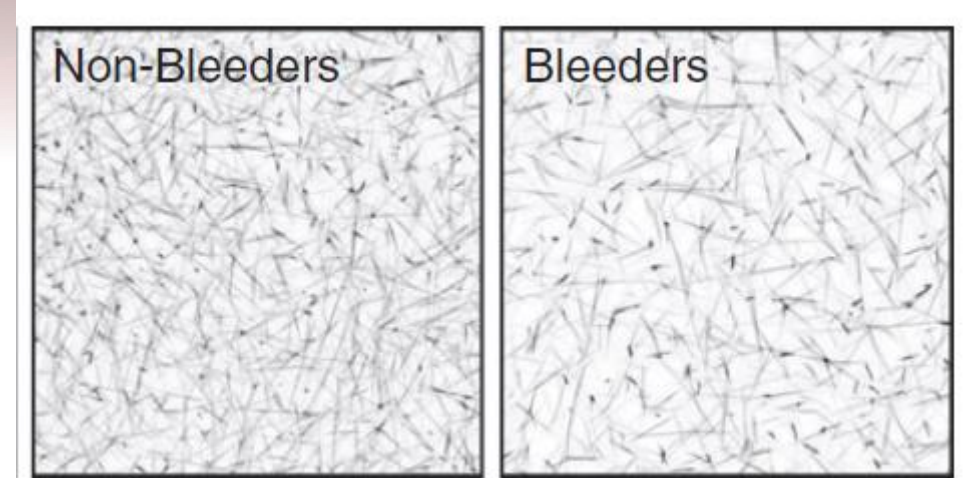
- 11 patients, **TGA**: PRP + CTI, FT 0,1 pM, **ROTEM**: FT 0,1 pM + 1nM t-PA
- Réponse résiduelle à 24h variable, non corrélée au taux de FXI

TG parameters (reference range)	Pre- SD-FFP	Post SD-FFP	<i>P</i> values	Pre-FXI concentrate	Post-FXI concentrate	<i>P</i> values
ETP (nm.min) (552–1488)	629 ± 252	975 ± 274	<0.0001 ***	696 ± 128	672 ± 237	0.8593 ns
Peak height (nm) (28–89)	27.1 ± 14.6	63.4 ± 21.1	0.0013 **	32.0 ± 8.2	50.9 ± 12.1	0.0457*
Lag time (min) (5.5–24.7)	17.9 ± 6.4	16.9 ± 5	0.3312 ns	24.1 ± 8.3	22.1 ± 8.1	0.0587 ns
Time to peak (min) (17.6–39.2)	31.7 ± 6.6	28.4 ± 4.8	0.0244 *	40.7 ± 11.9	30.6 ± 12.3	0.0082 **



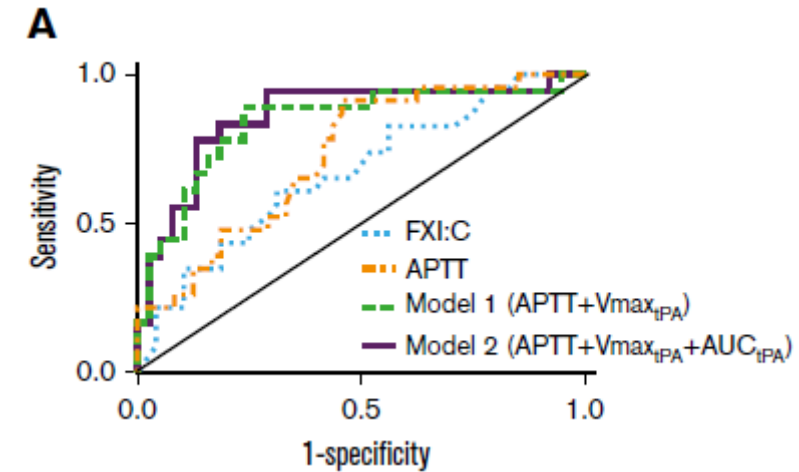
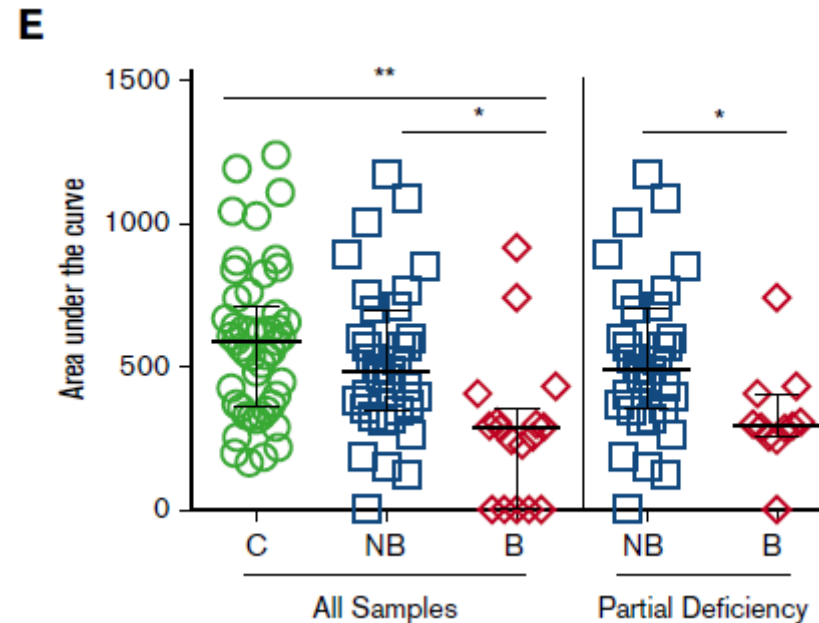
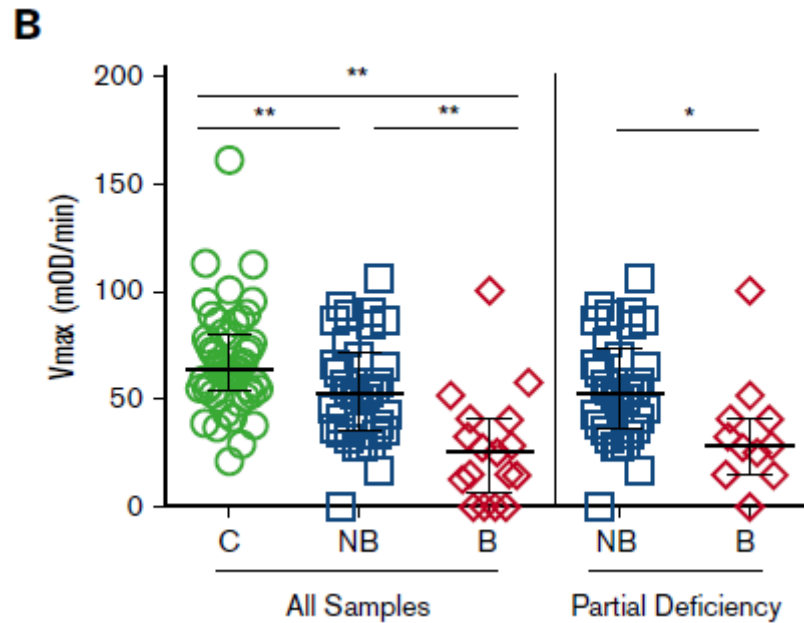
Test global de fibrinolyse

- 16 patients
- PPP + CTI, FT 0,5 pM + 0,5 mg/mL t-PA

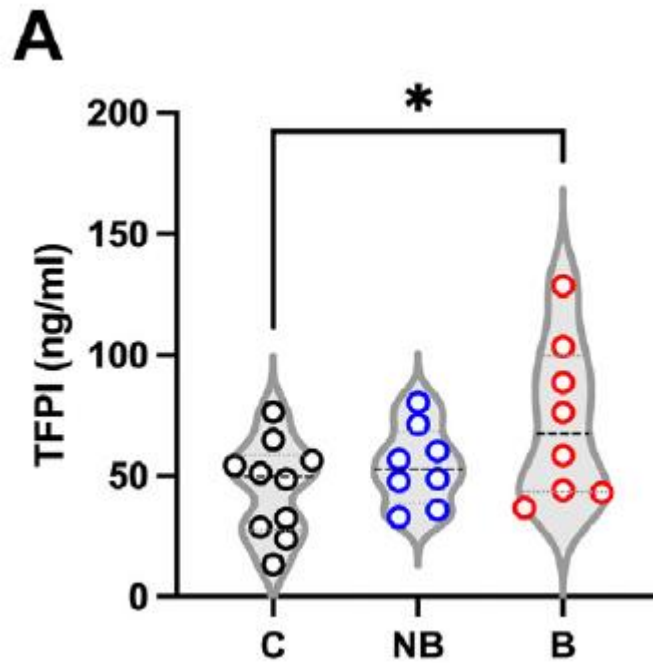


Test global de fibrinolyse

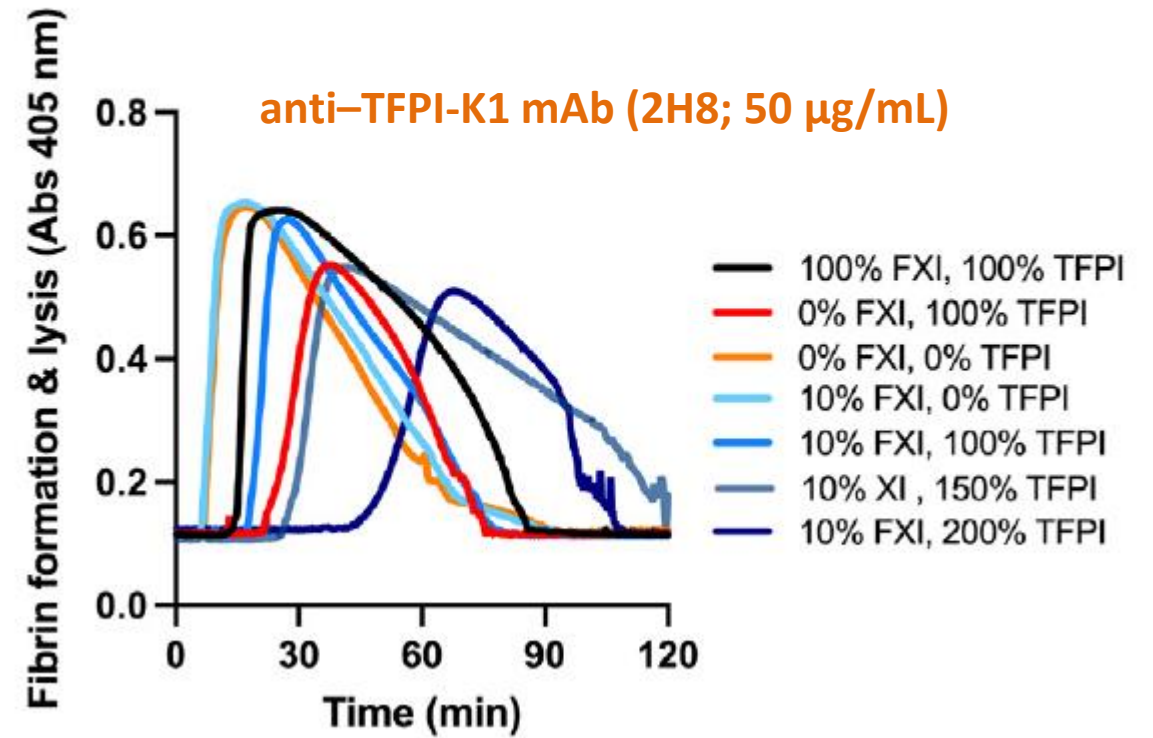
- 71 patients, PPP + CTI, FT 0,5 pM + 0,5 mg/mL t-PA



Perspectives



A



Mme S, 18 ans, 50 kg

- Déficit en **FXI 19%** découvert à **23SA**
 - Hb 6,3 g/dL, VGM 73fL, ferritine 13 µg/L
 - Pas d'ATCD chirurgical
 - Règles très abondantes la 1ère nuit
 - Epistaxis 2/semaine
 - Pas d'ecchymose
 - Gingivorragies avant la grossesse
 - Pas d'ATCD familial
- ☐ Fer + vit B9 PO
 - ☐ Péridurale contre-indiquée
 - ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 500 UI systématique
 - ☐ PFC 500 mL systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 500 UI si saignement
 - ☐ PFC 500 mL si saignement
 - ☐ Arrêt Exacyl si HEMOLEVEN
 - ☐ PFC >>> HEMOLEVEN si saignement

Mme S, 18 ans, 50 kg

- Déficit en **FXI 19%** découvert à **23SA**
 - Hb 6,3 g/dL, VGM 73fL, ferritine 13 µg/L
 - Pas d'ATCD chirurgical
 - Règles très abondantes la 1ère nuit
 - Epistaxis 2/semaine
 - Pas d'ecchymose
 - Gingivorragies avant la grossesse
 - Pas d'ATCD familial
- ☐ Fer + vit B9 PO
 - ☐ Péridurale contre-indiquée
 - ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 500 UI systématique
 - ☐ PFC 500 mL systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 500 UI si saignement
 - ☐ PFC 500 mL si saignement
 - ☐ Arrêt Exacyl si HEMOLEVEN
 - ☐ PFC >>> HEMOLEVEN si saignement

Mme M, 39 ans, 52 kg

- Déficit en **FXI 1-4%** diagnostiqué préop d'amygdalectomie dans l'enfance
 - Pas d'ATCD personnel ni familial
 - Amygdalectomie
 - Extraction de 4 dents de sagesse sans prophylaxie
 - Fibromectomie sous Hemoleven
 - Césarienne en urgence 2 PFC 1 CUP 2g d'exacyl + Hemoleven (♦400 cc)
 - Insuffisance mitrale sévère => **plastie mitrale par CEC**
 - Découverte de **FA**
- ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 1000 UI systématique
 - ☐ PFC 500 mL systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 1000 UI si saignement
 - ☐ PFC 500 mL si saignement
 - ☐ AVK 3 mois + fermeture auricule
 - ☐ AVK/AOD à vie

Mme M, 39 ans, 52 kg

- Déficit en **FXI 1-4%** diagnostiqué préop d'amygdalectomie dans l'enfance
 - Pas d'ATCD personnel ni familial
 - Amygdalectomie
 - Extraction de 4 dents de sagesse sans prophylaxie
 - Fibromectomie sous Hemoleven
 - Césarienne en urgence 2 PFC 1 CUP 2g d'exacyl + Hemoleven (♦400 cc)
 - Insuffisance mitrale sévère => **plastie mitrale par CEC**
 - Découverte de **FA**
- ☐ **Exacyl PO systématique**
 - ☐ **HEMOLEVEN 1000 UI systématique**
 - ☐ PFC 500 mL systématique
 - ☐ HEMOLEVEN 1000 UI si saignement
 - ☐ PFC 500 mL si saignement
 - ☐ **AVK 3 mois + fermeture auricule**
 - ☐ AVK/AOD à vie

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix puis Kardégic seul depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Arrêt Kardégic
 - ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN systématique
 - ☐ HEMOLEVEN si saignement
 - ☐ Recherche d'anti-XI
 - ☐ Recherche d'ATCD de TCA

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort.
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Arrêt Kardégic
 - ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN systématique
 - ☐ HEMOLEVEN si saignement
 - ☐ Recherche d'anti-XI
 - ☐ Recherche d'ATCD de TCA

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort.
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN systématique
 - ☐ HEMOLEVEN si saignement
 - ☐ Recherche d'anti-XI **POSITIVE**
 - ☐ Recherche d'ATCD de TCA **NORMAL**

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort.
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ HEMOLEVEN systématique
 - ☐ HEMOLEVEN si saignement
 - ☐ Recherche d'anti-XI **POSITIVE**
 - ☐ Recherche d'ATCD de TCA **NORMAL**
 - ☐ Bilan étiologique dont auto-immun: **IgG anti-béta2Gpl +++ 170 UC et ACL 40 UC**

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort.
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Repousser la chirurgie et suivre remontée du FXI (>20%)
 - ☐ NOVOSEVEN systématique
 - ☐ NOVOSEVEN si saignement
 - ☐ IgIV
 - ☐ Thromboprophylaxie habituelle
 - ☐ Pas de thromboprophylaxie
 - ☐ Surveillance FXI quotidienne

Mme F, 55 ans, 68 kg

- Déficit en **FXI 11% sur** bilan préop **pontage** de lésions coronariennes bi-tronculaires, angor d'effort.
 - ATCD
 - Extraction des dents de sagesse
 - 2 HPP, pas de ménométrorragies
 - Hernie discale sans pb
 - Sous Kardégic/Plavix depuis coronarographie 2 semaines avant
- ☐ Repousser la chirurgie et suivre remontée du FXI (>20%)
 - ☐ NOVOSEVEN systématique
 - ☐ NOVOSEVEN si saignement
 - ☐ IgIV
 - ☐ Thromboprophylaxie habituelle
 - ☐ Pas de thromboprophylaxie
 - ☐ Surveillance FXI post-op

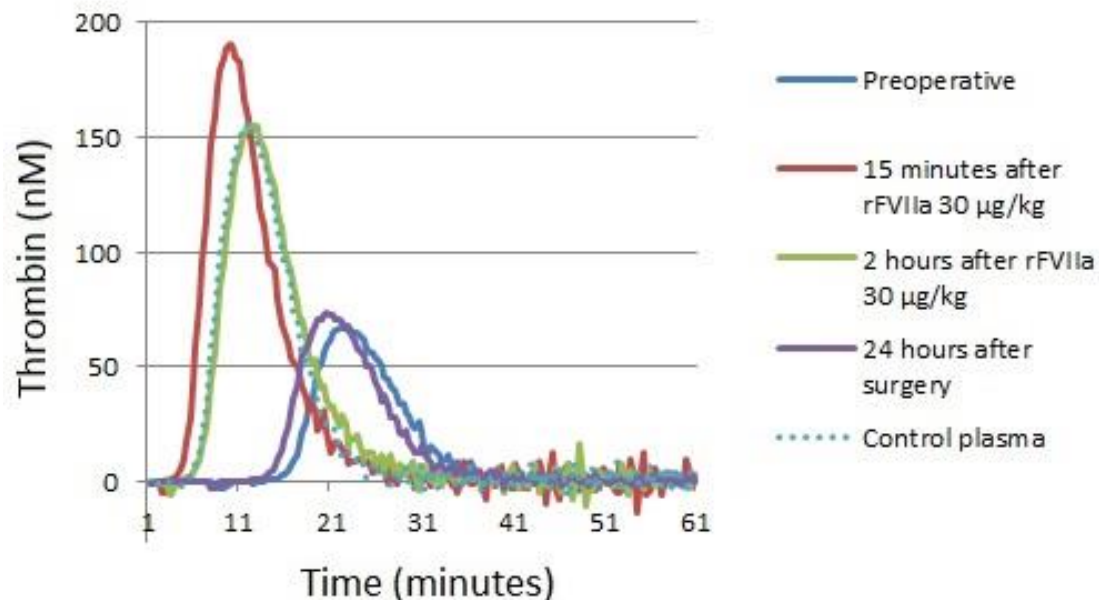
Mme P, 87 ans, 40 kg

- Déficit en **FXI 7% sur** bilan préop fracture du col du fémur
 - Sous rivaroxaban pour FA
 - Recherche d'**anti-XI** positive
- ☐ NOVOSEVEN systématique
 - ☐ NOVOSEVEN si saignement
 - ☐ Exacyl PO systématique
 - ☐ Thromboprophylaxie habituelle
 - ☐ Pas de thromboprophylaxie
 - ☐ Surveillance FXI post-op

Mme P, 87 ans, 40 kg

- Déficit en **FXI 7% sur** bilan préop fracture du col du fémur
- Sous rivaroxaban pour FA
- Recherche d'**anti-XI** positive

- ☐ **NOVOSEVEN** systématique
- ☐ **NOVOSEVEN** si saignement
- ☐ **Exacyl PO** systématique
- ☐ **Thromboprophylaxie habituelle**
- ☐ Pas de thromboprophylaxie
- ☐ Surveillance FXI post-op



Take home message

- Penser à l'anti-XI
- Balance bénéfice/risque
- Prise en charge pluridisciplinaire

