

CONGRÈS
d'FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE

10-12
MAI
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



Difficultés de maniement et de surveillance biologique de l'HNF

*Isabelle Guin-Thibault
Service d'Hématologie Biologique
CHU Pontchaillou*

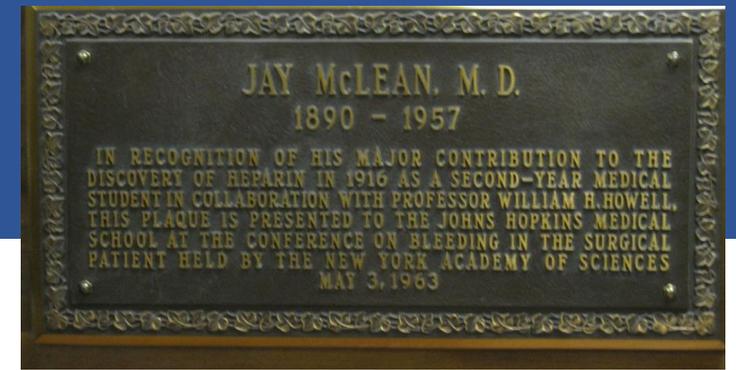
IRSET - Inserm UMR_S 1085, Université Rennes



COI

Aucun conflit d'intérêt en relation avec la présentation

Découverte de l'héparine



J. Mc Lean



W.H. Howell

THE THROMBOPLASTIC ACTION OF CEPHALIN

JAY McLEAN

From the Physiological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication, June 15, 1916

Am. J. Physiol

The Discovery of Heparin

By JAY McLEAN, M.D.

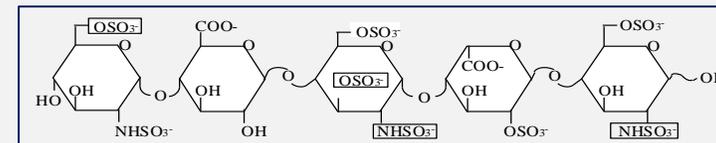
Circulation, Volume XIX, January, 1959

- **Mélange hétérogène** de glycosaminoglycane (acide iduronique and N-acétylglucosamine)

- **Chaines de longueurs variables**

- **Chargées négativement** (groupes sulfatés)

- **Pentasaccharide** : séquence de haute affinité pour l'antithrombine sur 30% des chaines → **activité anticoagulante**



Héparine Non Fractionnée (HNF)

Première utilisation : 1937

Murray DWG. Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery* 1937

Crafoord C. Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937

2023

HNF : demi-vie courte, rapidement réversible

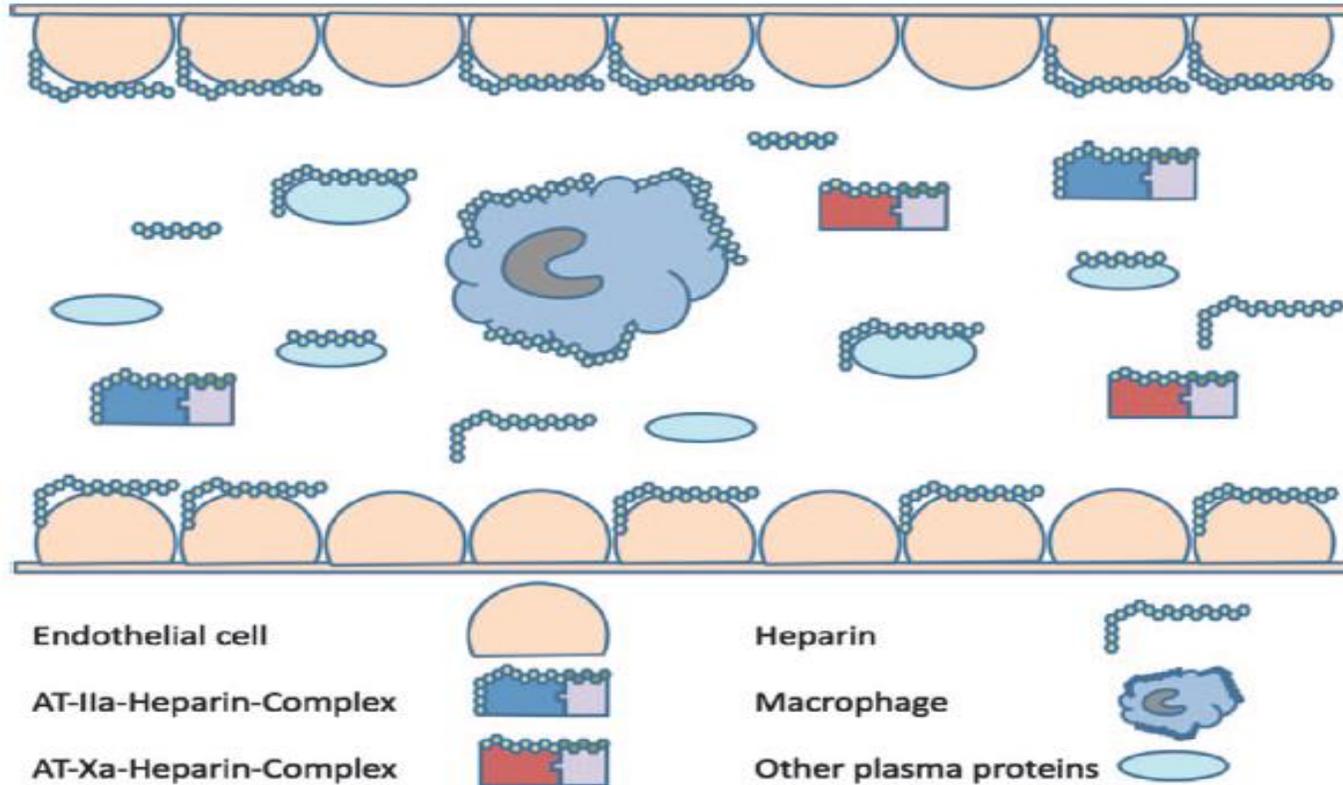
- Réanimation
- Chirurgie cardiaque (CEC)
- Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- Thromboses artérielles
- Insuffisance rénale sévère....

→ **Patients critiques, inflammatoires, risque thrombotique et hémorragique accru**



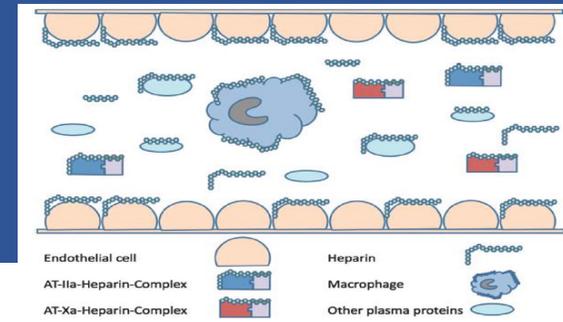
- Posologie optimale?
- "Résistance"?
- Cible thérapeutique?
- Tests, réactifs?

HNF : liaison non-antithrombine dépendante



- Fixation aux cellules endothéliales, protéines plasmatiques (PF4, HRGP...) → **neutralisation de l'héparine**

Liaison non-antithrombine dépendante Conséquences



Neutralisation de l'HNF (+++ si inflammation)

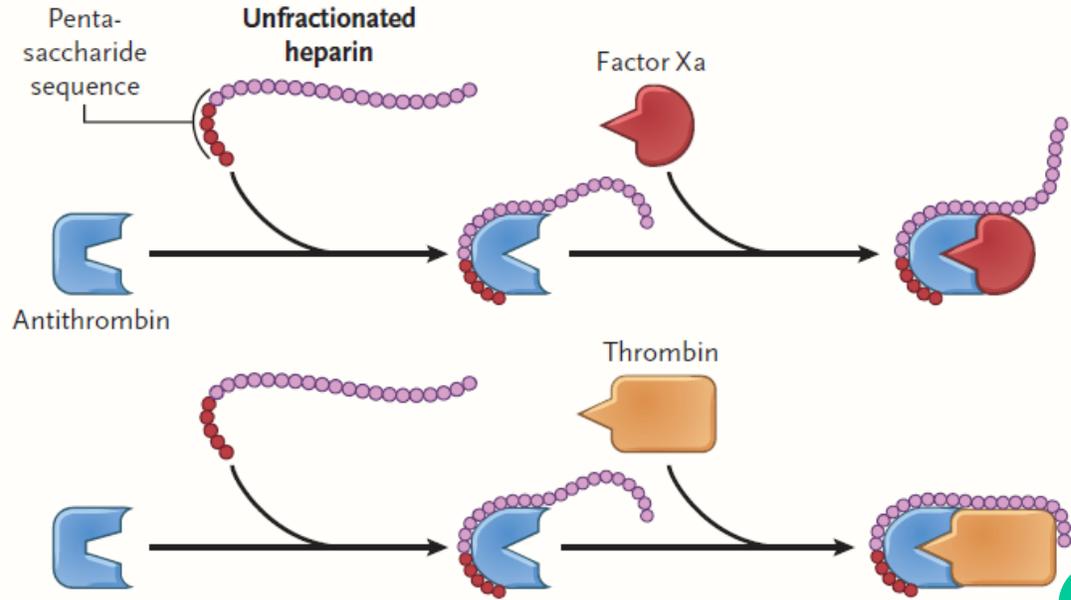
Importante **variabilité inter- et intra- individuelle** en réponse à l'HNF

Maniement de l'HNF

Saturation les liaisons non-AT de l'HNF : utilisation d'un nomogram basé sur le poids avec **bolus**

Surveillance biologique et ajustement des doses en fonction de la valeur du test

Antithrombine (AT) et activité anticoagulante de l'HNF



Levy J, NEJM 2021

Patients "situation critique"
Etat inflammatoire

Déficit en AT?

Réponse altérée à l'héparine?
Activité anticoagulante de l'HNF : conc. AT minimale nécessaire?

Supplémentation "empirique" en AT

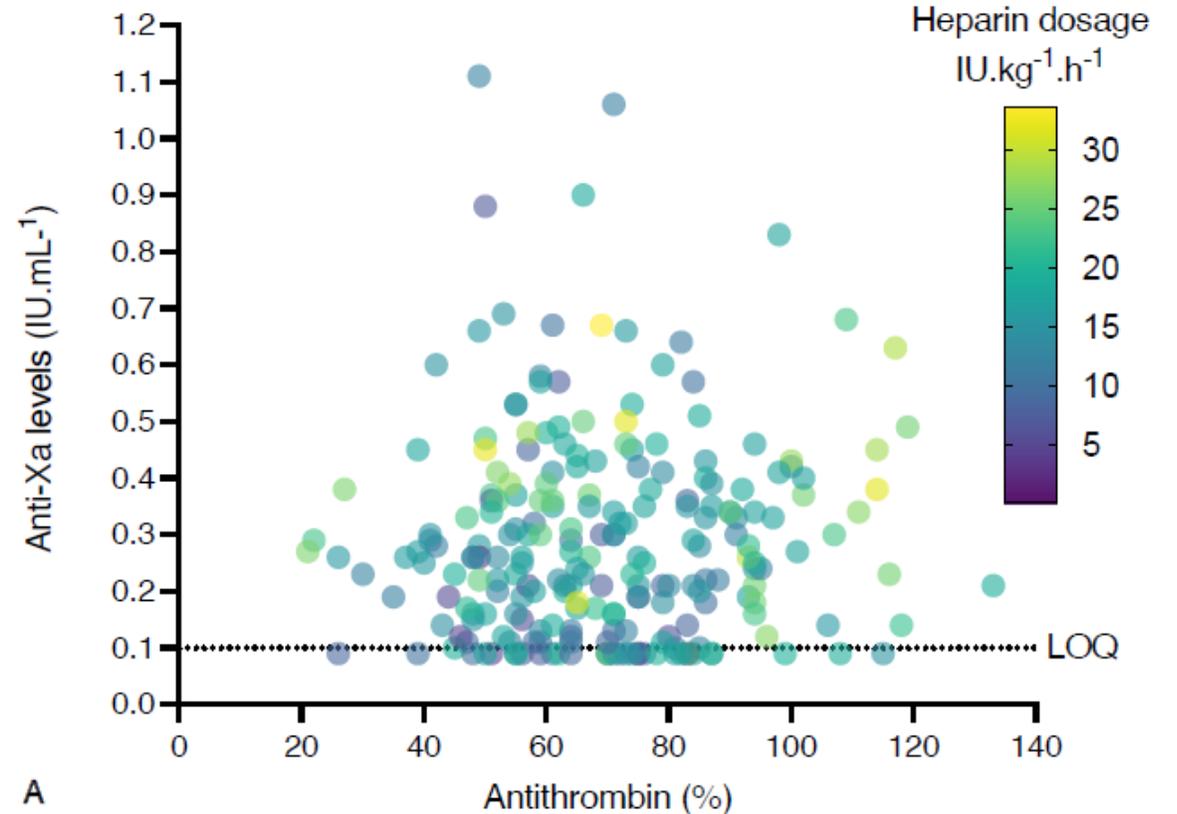
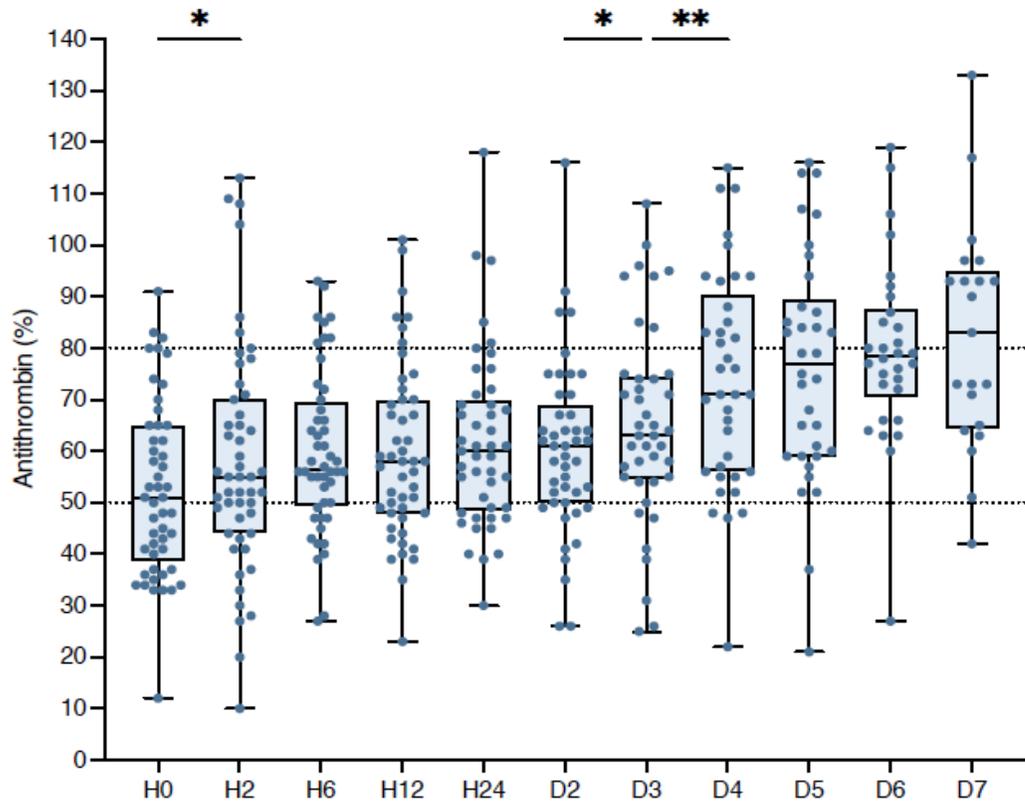
Antithrombin (AT) et activité anticoagulante de l'HNF

- **AT endogène \geq 50%** : serait suffisant pour l'activité anticoagulante de l'HNF
 - **Supplémentation en AT :**
 - amélioration de la réponse mesurée par l'ACT
 - absence de données sur le bénéfice clinique
- Augmentation de la dose d'héparine**

Déficit et réponse à l'HNF et ECMO veno-artérielle : étude prospective observationnelle (Rennes)

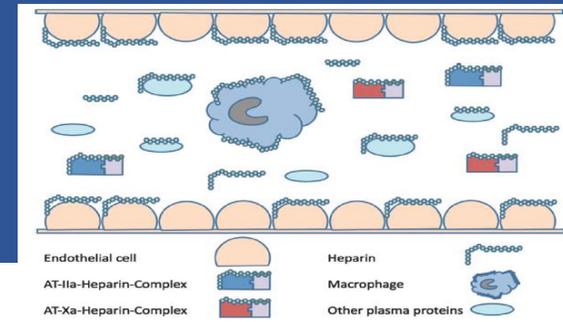
- 50 patients ECMO V/A
- Suivi 7 jours : 403 prélèvements

Mansour A, soumis



Pas de corrélation entre le taux d'antithrombine et l'activité anti-Xa ou la dose d'HNF

"Résistance à l'héparine"



Importante **variabilité inter- et intra- individuelle** en réponse à l'HNF

Déficit acquis en AT?

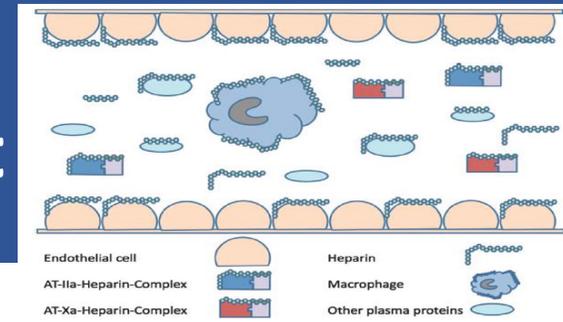
Pas de définition consensuelle (> 35000U/j, > 21U/kg/h, > 500 U/kg pendant CEC...)

Posologies d'HNF élevées pour atteindre le niveau d'anticoagulation souhaité

Peut être surmontée dans la plupart des cas par augmentation des doses

→ **Réponse altérée à l'héparine**

"Résistance à l'héparine" : management



- **Maitrise des conditions préanalytique** : limitation de libération PF4 lors du prélèvement
- **Vérification de l'administration correcte de l'HNF** : préparation solution, tubulure fonctionnelle
- **Recommandations locales sur le maniement de l'HNF (posologie, surveillance biologique...)** : utilisation d'un nomogramme d'ajustement de la posologie en fonction du poids et avec bolus
- **Supplémentation en AT** : à considérer avec précaution

HNF : zone thérapeutique

1970

MTEV / SCA (n=234)

TCA ratio : 1,5-2,5 (60-100 sec)

Basu D, NEJM



Modèle lapin thrombose veineuse

Protamine titration

Chiu HM, Blood 1977



1993

MTEV

Protamine titration: 0,2-0,4U/mL

Brill-Edwards P, Ann Intern Med 1993



1994

MTEV (n=131)

Anti-Xa : 0,35 – 0,67 UI/mL / TCA (60-85 sec)

Levine MN, Arch Intern Med 1994

2023

- Pas de validation prospective des cibles thérapeutiques
 - Réactifs, TCA et anti-Xa reagents, 1970-1990
(*Stachrom heparin*[®], two-stage, AT) : **plus utilisés**
 - Réactifs actuels : large variabilité
- Cibles adoptées malgré un faible niveau de preuve et une pertinence clinique non démontrée

Garcia DA, ACCP, Chest 2012

Cuker A. Sem Thromb Hemost 2012

Baluwala I, Exp Rev Hematol 2017

HNF : surveillance biologique

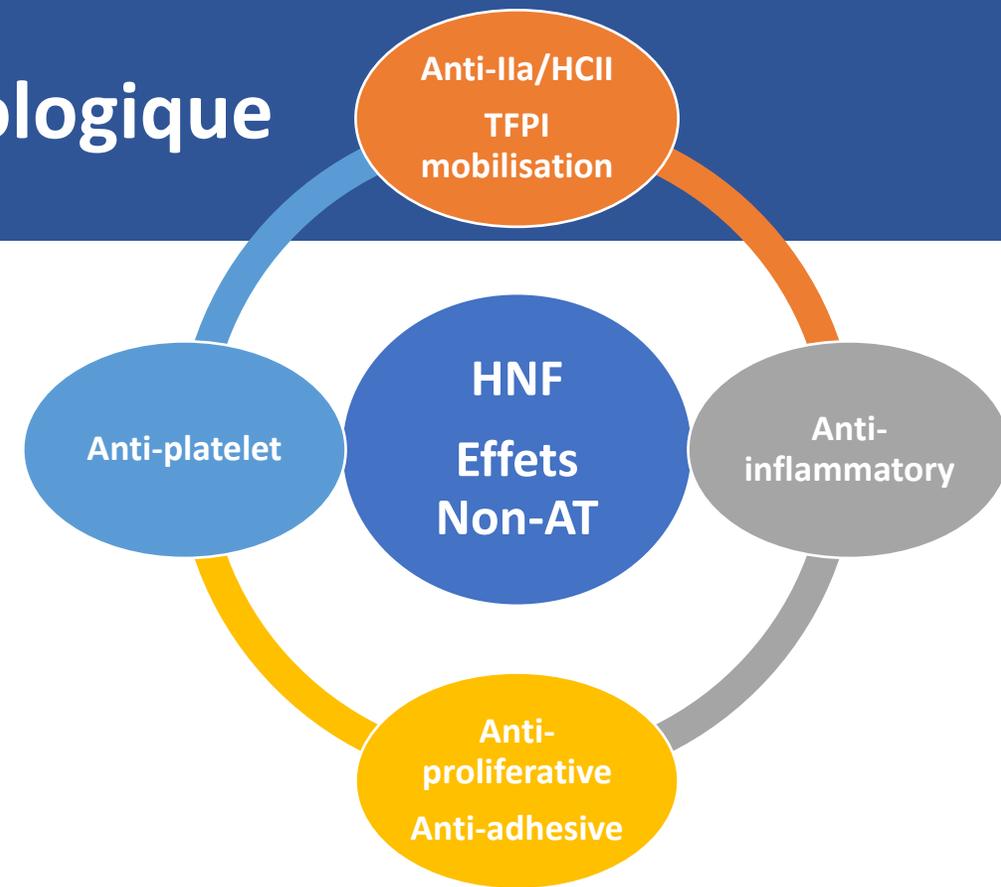
TCA et anti-Xa

- Tests plasmatiques

Tests viscoélastiques : sang total

- Manque de sensibilité et spécificité pour l'HNF

Ranucci M, J Clin Med, 2020; Bareille M. J Clin Med 2021



Alban S. Eur J Clin Invest 2005

Tests actuellement disponibles

- Pas d'évaluation de l'effet AT-indépendant
- Pas de test global

	TCA	Anti-Xa
Disponibilité	Tous les laboratoires	Limitée
Coût	B 16	B 30
Principe	Test de coagulation après activation de la phase contact Surface phospholipidique artificielle	Test spécifique de l'anti-Xa Système artificiel
Interprétation	<p>Prolongation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit en facteurs (phase contact) - Inflammation : anticoagulant lupique / interference avec la CRP 	Interférence avec les antithrombotiques anti-Xa
	<p>Raccourcissement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation : FVIII élevé <p>→ <i>Très sensible à des conditions sans relation avec l'effet anticoagulant</i></p> <p>→ <i>Difficile à interpréter chez les patients inflammatoires</i></p>	
Sensibilité à l'HNF	<p>Très variable, dépend des réactifs :</p> <p>→ <i>“Therapeutic range should be adapted to each reagent/coagulometer combination (ACCP, 2012)”</i></p>	<p>Sensible</p> <p>Manque de standardisation des différents réactifs</p>

Anti-Xa chromogéniques : manque de standardisation

Concordance (k coefficient) entre les différents réactifs/analyseurs

Discordances des valeurs d'anti-Xa, dans / en dehors de la zone thérapeutique (0,3-0,7 IU/mL), 104 patients

	Biophen Heparin LRT (Hyphen)/ CS-5100 analyzer	HemosIL Liquid Anti-Xa (IL)	Innovance Heparin (Siemens)	STA-Liquid Anti-Xa 8 (Stago)
Biophen Heparin LRT (Hyphen) /ACL TOP 700 analyzer	0.898 (95% CI, 0.825-0.971) n = 7 (6.7%)	0.738 (95% CI, 0.626-0.849) n = 18 (17.3%)	0.714 (95% CI, 0.601-0.828) n = 20 (19.2%)	0.484 (95% CI, 0.363-0.604) n = 41 (39.4%)
Biophen Heparin LRT (Hyphen)/ CS-5100 analyzer	-	0.640 (95% CI, 0.516-0.763) n = 25 (24.0%)	0.619 (95% CI, 0.496-0.742) n = 27 (26.0%)	0.411 (95% CI, 0.293-0.528) n = 48 (46.2%)
HemosIL Liquid Anti-Xa (IL)	-	-	0.939 (95% CI, 0.880-0.998) n = 4 (3.8%)	0.652 (95% CI, 0.532-0.773) n = 24 (23.1%)
Innovance Heparin (Siemens)	-	-	-	0.710 (95% CI, 0.597-0.823) n = 21 (20.2%)

Discordances entre les valeurs d'anti-Xa mesurées avec les 4 réactifs
 → impact significatif sur la prise en charge des patients

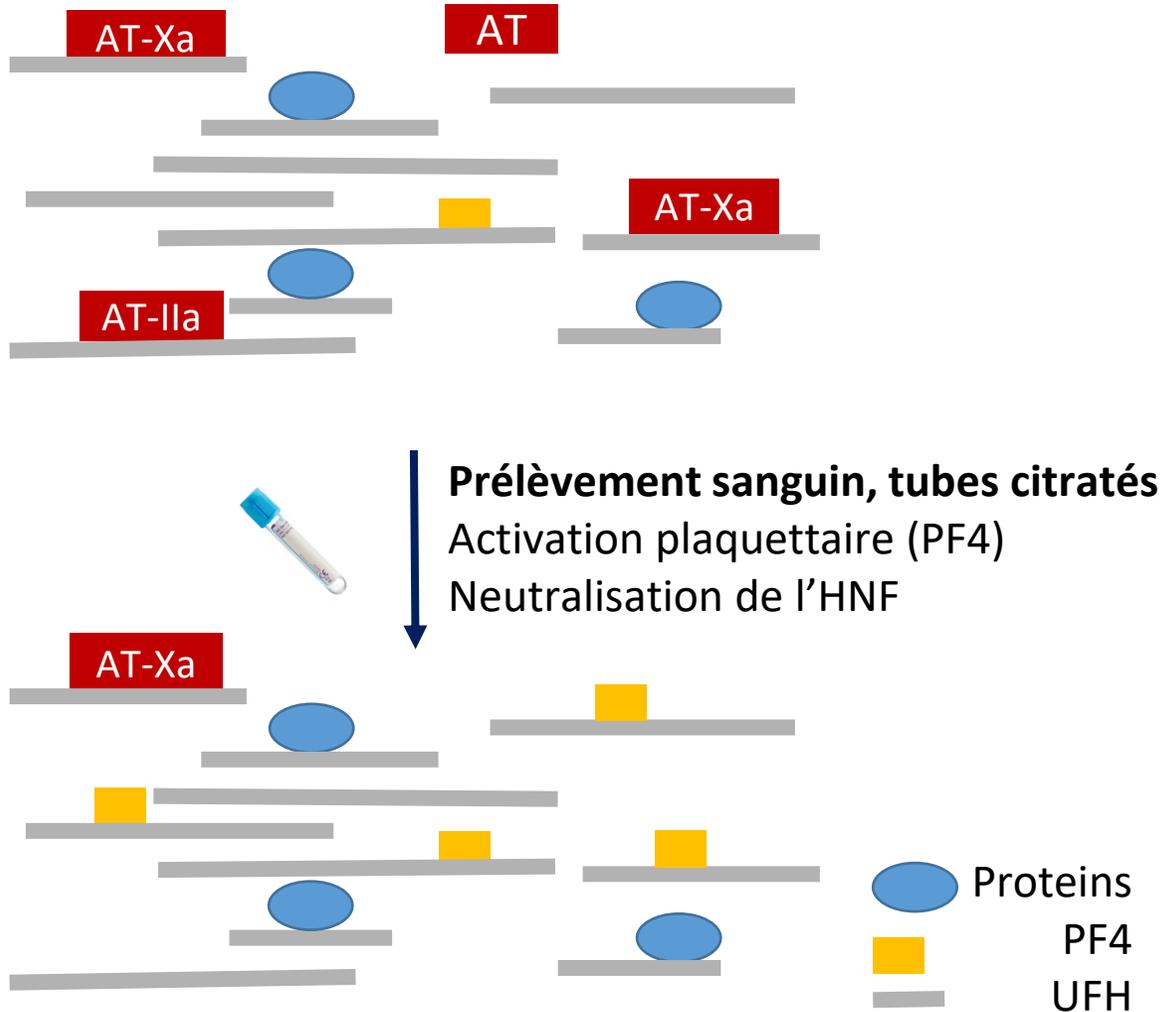
Anti-Xa chromogéniques : manque de standardisation

	Calibrator LMWH and UFH	Dextran sulphate	Xa	Antithrombin
Chromogenix/IL Coamatic Heparin	Mixed	Present	Bovine origin	Absent
Hyphen Biomed Biophen	Single	Present	Bovine origin	Absent
IL HemosIL Liquid heparin	Mixed	Present	Bovine origin	Absent
Siemens Berichrom Heparin	Single	Present	Human origin	Present
Siemens Innovance Heparin	Mixed	Present	Bovine origin	Absent
Stago Liquid anti-Xa	Mixed	Absent	Bovine origin	Absent

The grey-coloured cells are the methods used for measuring all anti-FXa inhibitors. The other methods are used for measuring LMWH only.

Différences dans la composition des réactifs
Présence / absence de dextran

Neutralisation HNF et prélèvement sanguin



Dextran sulfate in anti-Xa reagents

Déplace l'HNF liée au PF4 libéré *ex vivo* après activation plaquettaire lors du prélèvement

Prélèvement dans tube CTAD

Citrate-theophylline-adenosine-dipyridamole:
 Limite l'activation plaquettaire *in vitro*

Sulfate de dextran et réactifs anti-Xa

Sulfate de dextran

Déplace l'HNF liée au PF4 libéré *ex vivo*, après activation plaquettaire lors du prélèvement

Chirurgie cardiaque (CEC)

Neutralisation de l'HNF par le sulfate de protamine

Dextran : dissociation des complexes HNF / protamine



Valeurs d'anti-Xa plus élevées en présence de dextran

→ Re-administration de sulfate de protamine

Etude multicentrique GFHT (Dexhep)

Anti-Xa : effet du dextran et du CTAD – modèle linéaire mixte

N=160 patients/4 situations cliniques, CTAD et citrate, 7 réactifs/automates (5 avec dextran, 2 sans dextran)

Reagents		Post-CPB 5-10 min after protamine neutralization	Cardiothoracic ICU 1-5 days post-CPB	Medical ICU	Other medical patients
Reagents with dextran (n=5)	n	195	175	256	190
	Median (IU/mL)	0.32	0.05	0.31	0.55
	Min-max	0.05-1.60	0.05-0.71	0.05-2.60	0.05-2.16
	Values < LLOQ: n, (%)	12 (6%)	88 (50%)	19 (7%)	27 (14%)
Reagents without dextran (n=2)	n	78	70	105	76
	Median (IU/mL)	0.05	0.05	0.22	0.47
	Min-max	0.05-1.62	0.05-0.35	0.05-1.84	0.05-1.75
	Values < LLOQ: n, (%)	60 (77%)	45 (64%)	29 (28%)	20 (26%)
Dextran versus no dextran		+296.0 % CI: [257.7; 338.4]	+37.8 % CI: [23.7; 53.5]	+53.5 % CI: [40.3; 67.6]	+30.9 % CI: [17.4; 44.5]
CTAD instead of citrate		+7.9% CI: [-1.6 ; +18.3]	+23.9% CI: [+12.4; +36.6]	+13.8% CI: [+4.9 ; +23.4]	+15.7% CI: [+5.2 ; +27.1]

Etude multicentrique GFHT Dexhep

- **Variabilité des valeurs d'anti-Xa**
 - Réactifs : plus élevées en présence de dextran
 - Tubes : plus élevées en CTAD / citrate
 - Situations cliniques
- **Données supplémentaires**
 - Mesure du PF4 : poster Savard P. *et al*
 - Etude *in vitro* (M. Hardy, F. Mullier, Namur)

Sulfate de dextran dans les réactifs

Dissociation des complexes
HNF/PF4 formés *in-vitro* après prélèvement
et
HNF/proteines, HNF/protamine formés *in vivo*
(HNF inactive)

Mesure de l'HNF active et "inactive *in vivo*"
"Surestimation" de l'anti-Xa

Modification de la prise en charge des patients

Conclusions : HNF

- Patients traités : état critique, inflammatoire, risque thrombotique et hémorragique
 - Maniement de l'HNF très hétérogène
 - Notion de "résistance" mal définie, mal comprise
 - Absence de guidelines, de nomogram validé
 - Zones thérapeutiques, cibles non validées
 - Disparités entre réactifs anti-Xa (présence dextran), absence d'harmonisation des tests anti-Xa
- Nécessité d'établir des protocoles locaux de prise en charge (gestion de l'HNF et de sa surveillance) en fonction des patients, réactifs...



Nomogram d'adaptation des doses d'HNF



Zone thérapeutique : 0,30 to 0,70 UI/mL
Posologie initiale : 80 UI/kg bolus, puis 18 UI/kg/h

Activité anti-Xa HNF (UI/mL)	Bolus IVD	Ajustement de la dose
Anti Xa < 0,20	Bolus 80 UI/kg	puis augmenter de 4 UI/kg/h
0,20-0,29	Bolus 40 UI/kg	puis augmenter de 2 UI/kg/h
0,30-0,70	Pas de changement	
0,71-0,80	Non	Diminuer d'une 1 UI/kg/h
0,81-0,99	Non	Diminuer de 2 UI/kg/h
Anti Xa > 1,00	Stopper la perfusion 1h et reprendre en baissant de 3 UI/kg/h	