



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Niveau d'antithrombine et activité anticoagulante de l'HNF : étude *in vitro*

Isabelle Guin-Thibault

Service d'Hématologie-Hémostase Biologique,
CHU Pontchaillou, Rennes

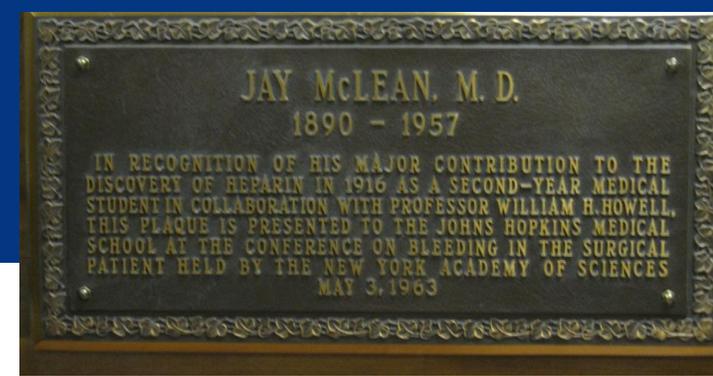
IRSET - Inserm UMR_S 1085, Université Rennes



TITANs :
Thrombose, antlcoagulanTs
et ANtiplaquettaires



Héparine non fractionnée



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*

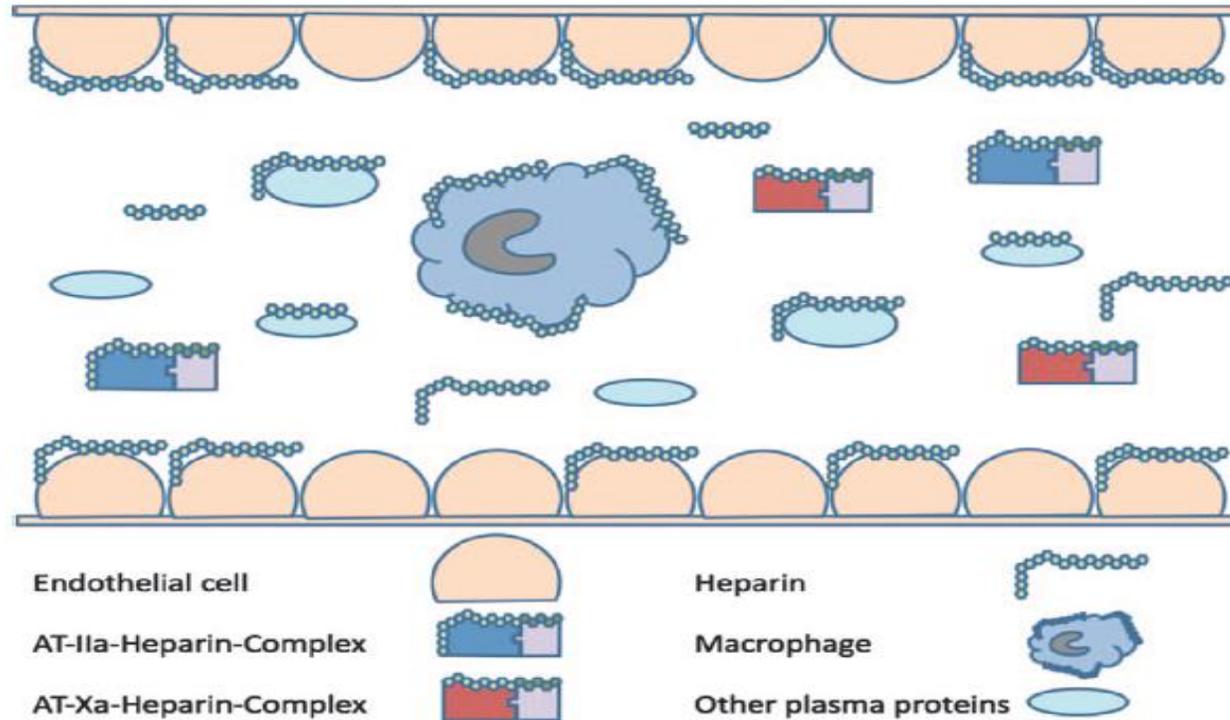
The Discovery of Heparin

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**
- **2024** : patients critiques, inflammatoires (réanimation, CEC, ECMO, thromboses artérielles, insuffisance rénale...)

HNF : liaison non-antithrombine dépendante



Finley A. Anest Analg 2013

- Fixation aux cellules endothéliales, protéines plasmatiques (PF4, HRGP...), inflammation+++

Neutralisation de l'HNF

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

Antithrombine et traitement par l'HNF

Patient "situation critique" - Etat inflammatoire

Déficit acquis en AT

Définition ?

"Résistance à l'héparine"

Concentration minimale d'AT nécessaire
à l'effet anticoagulant de l'HNF ?

Supplémentation en AT

Aucun bénéfice clinique démontré
Risque hémorragique

Déficit acquis en antithrombine

Consommation Diminution $\frac{1}{2}$ vie Dilution

- CIVD
- Thrombose extensive, SAPL
- CEC, ECMO

Défaut de synthèse

- Ins. Hépatocellulaire

Excès d'élimination

- Syndrome néphrotique

- Déficit combiné acquis \neq isolé constitutionnel (< 80%)
- Retentissement du déficit en AT sur la réponse à l'HNF : dépend des tests, de la cause, de la situation...

Etude *in-vitro*

- **But** : déterminer la relation entre le niveau d'antithrombine (AT) et l'effet anticoagulant de l'HNF
- **Méthodes**
 - **Plasma déficient en AT** : humain immuno-déplété (Cryopep[®]) (concentration résiduelle : 9,5 UI/dL (%))
 - **AT** (Aclofine[®], concentrations finales mesurées avec STA[®]-Stachrom ATIII, Stago)
 - **HNF** (Héparine Choay[®])
 - **Echantillons** :
 - Plasma déplété en AT
 - Concentrations croissantes d'AT : 0 à 110 UI/dL (%)
 - Concentrations croissantes d'HNF : 0 à 0,85 UI/mL

Etude *in-vitro* : évaluation de l'effet anticoagulant

- **Activité anti-Xa**

- **STA[®]-Liquid Anti-Xa** (Stago), sans AT, sans dextran
- **BIOPHEN[™] Heparin LRT** (Hyphen Biophen), sans AT, avec dextran

- **TCA**

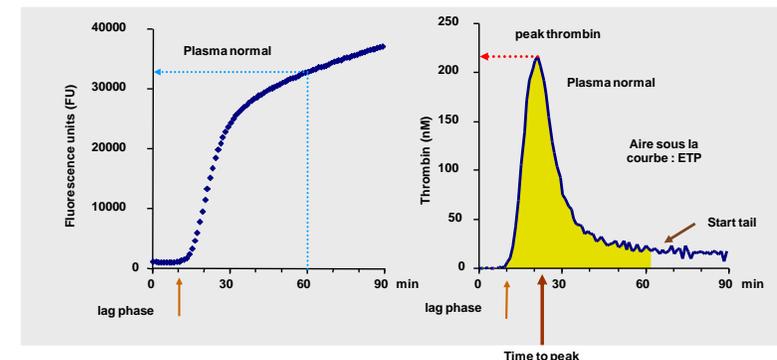
- **STA-PTT Automate[®]** (Stago), céphaline de lapin et silice
- **Dade Actin[®] FS** (Siemens), phospholipides de soja, acide ellagique



STAR MAX[®] 3

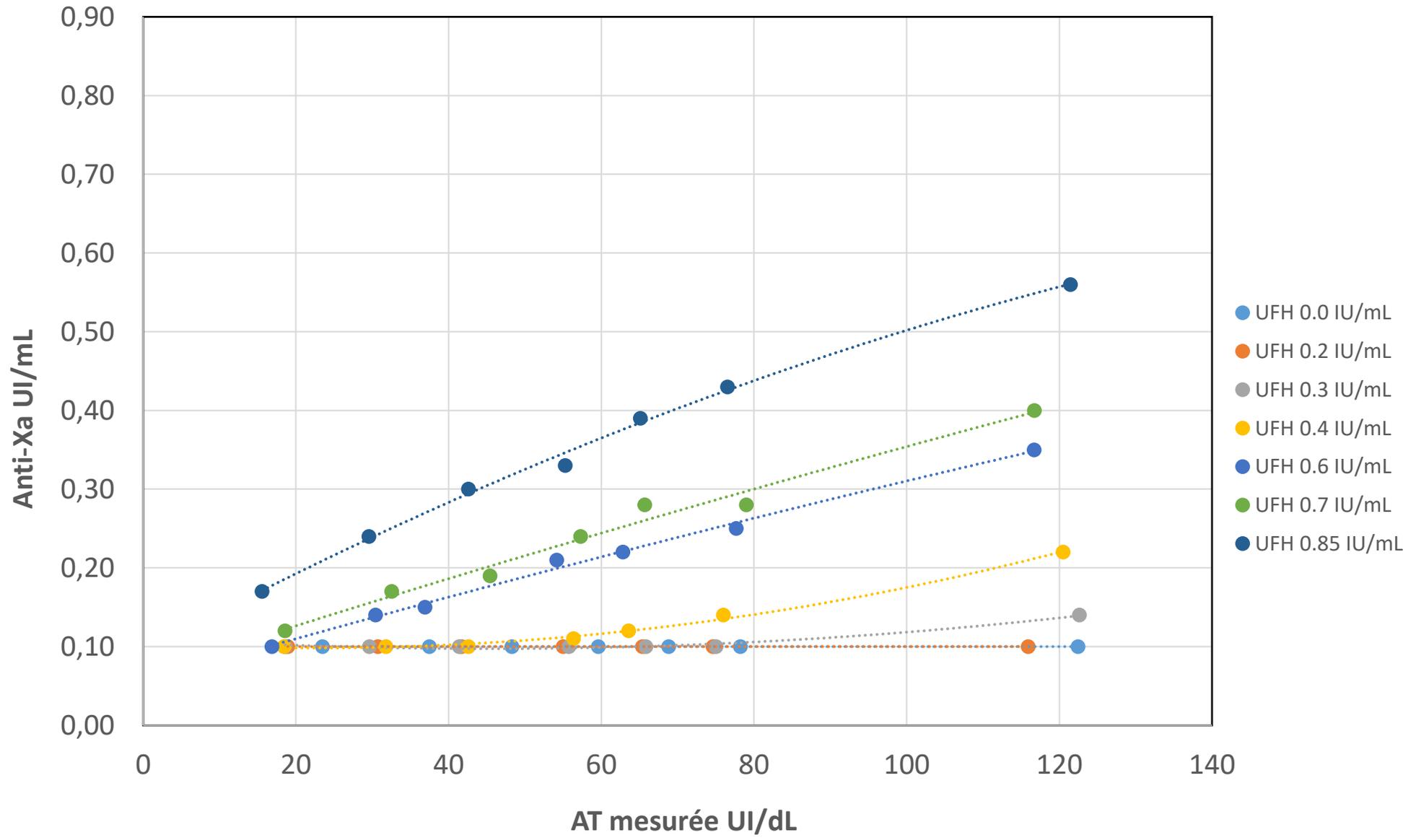
- **Test de génération de thrombine (TGT)**

- **PPP-reagent HIGH[®]** (Stago) (FT : 20 pM)
- “Calibrated Automated Thrombogram” (CAT)



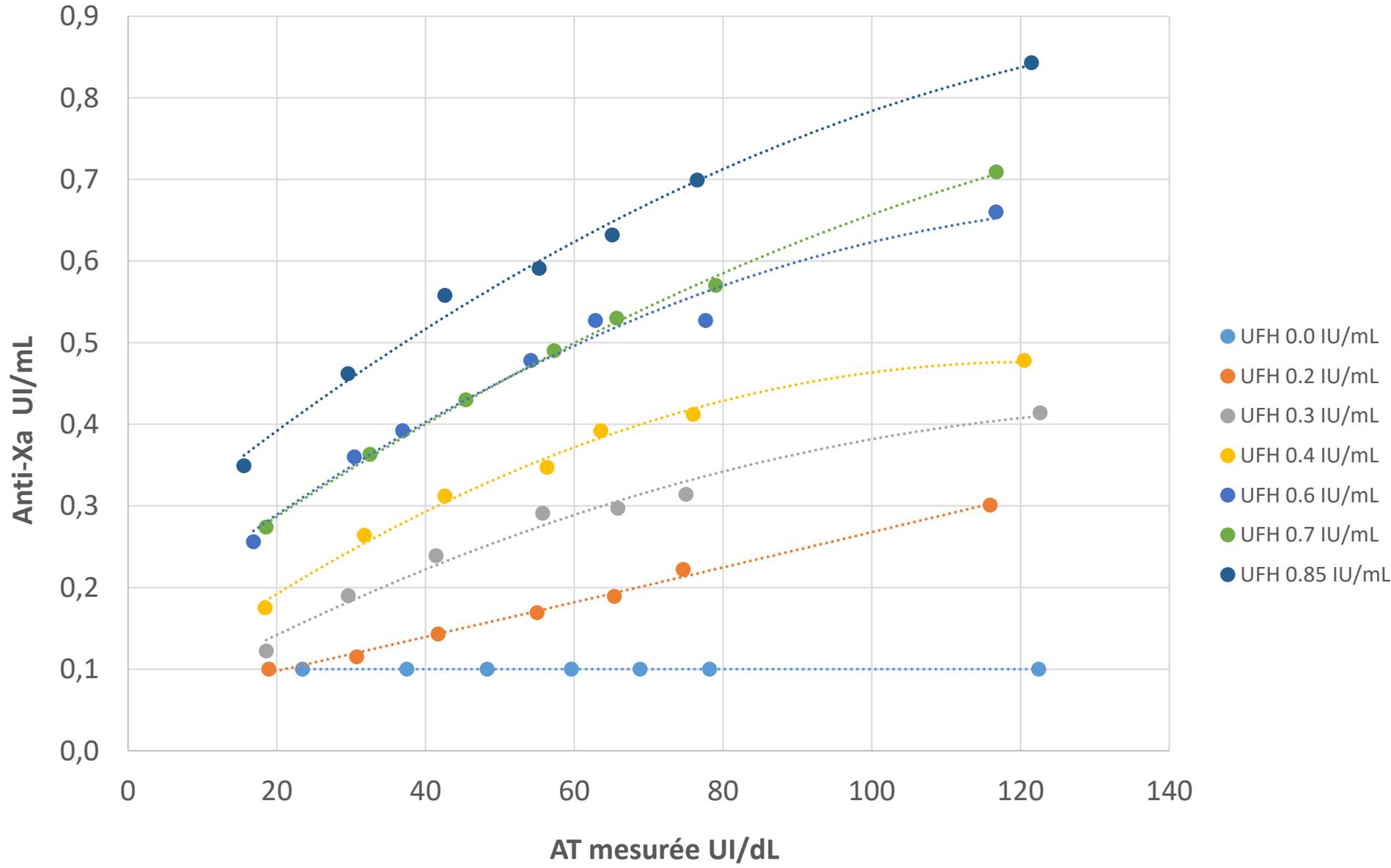
Résultats : anti-Xa

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
STA[®]-Liquid Anti-Xa



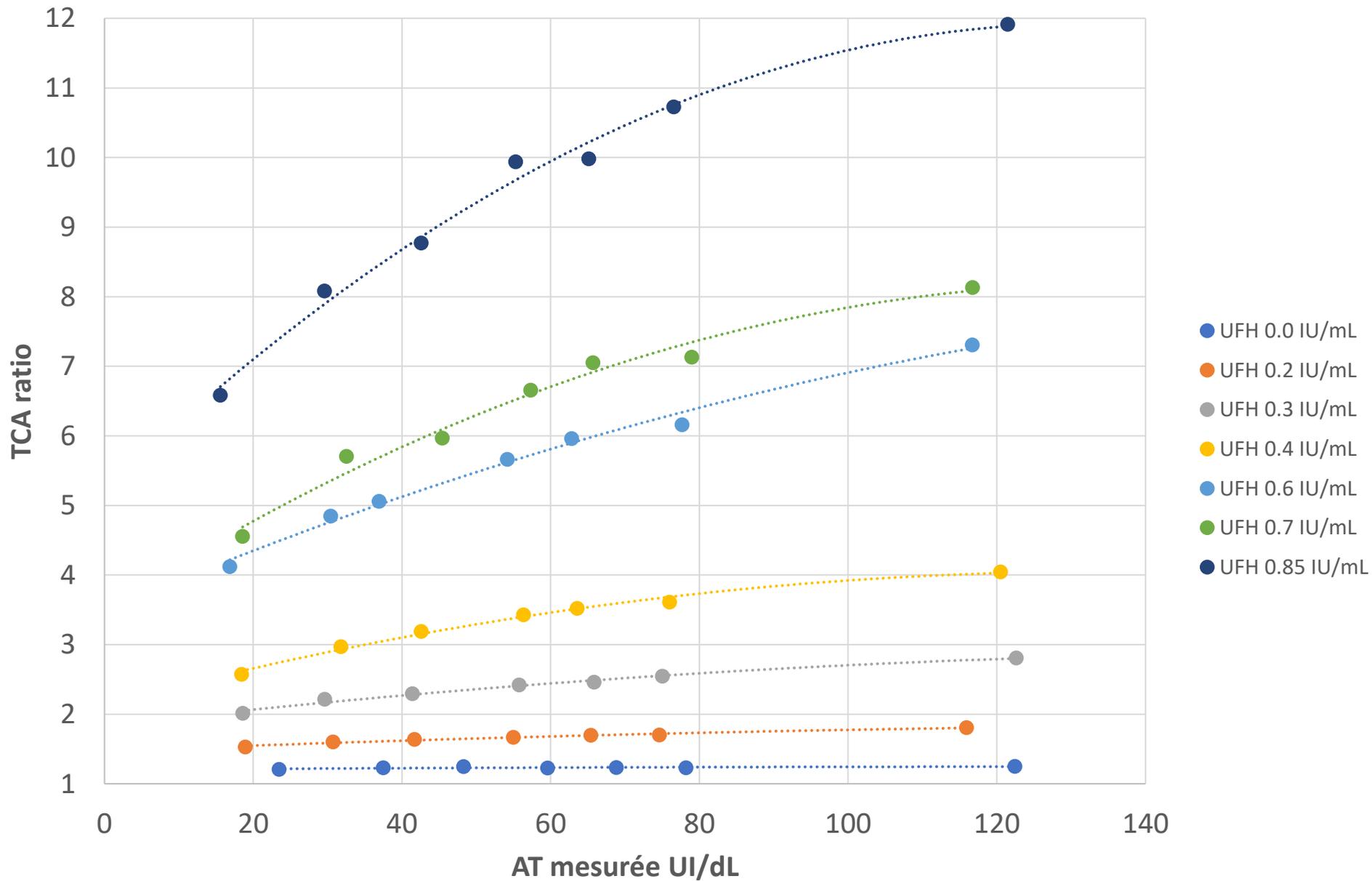
Résultats : anti-Xa

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
BIOPHEN™ Heparin LRT



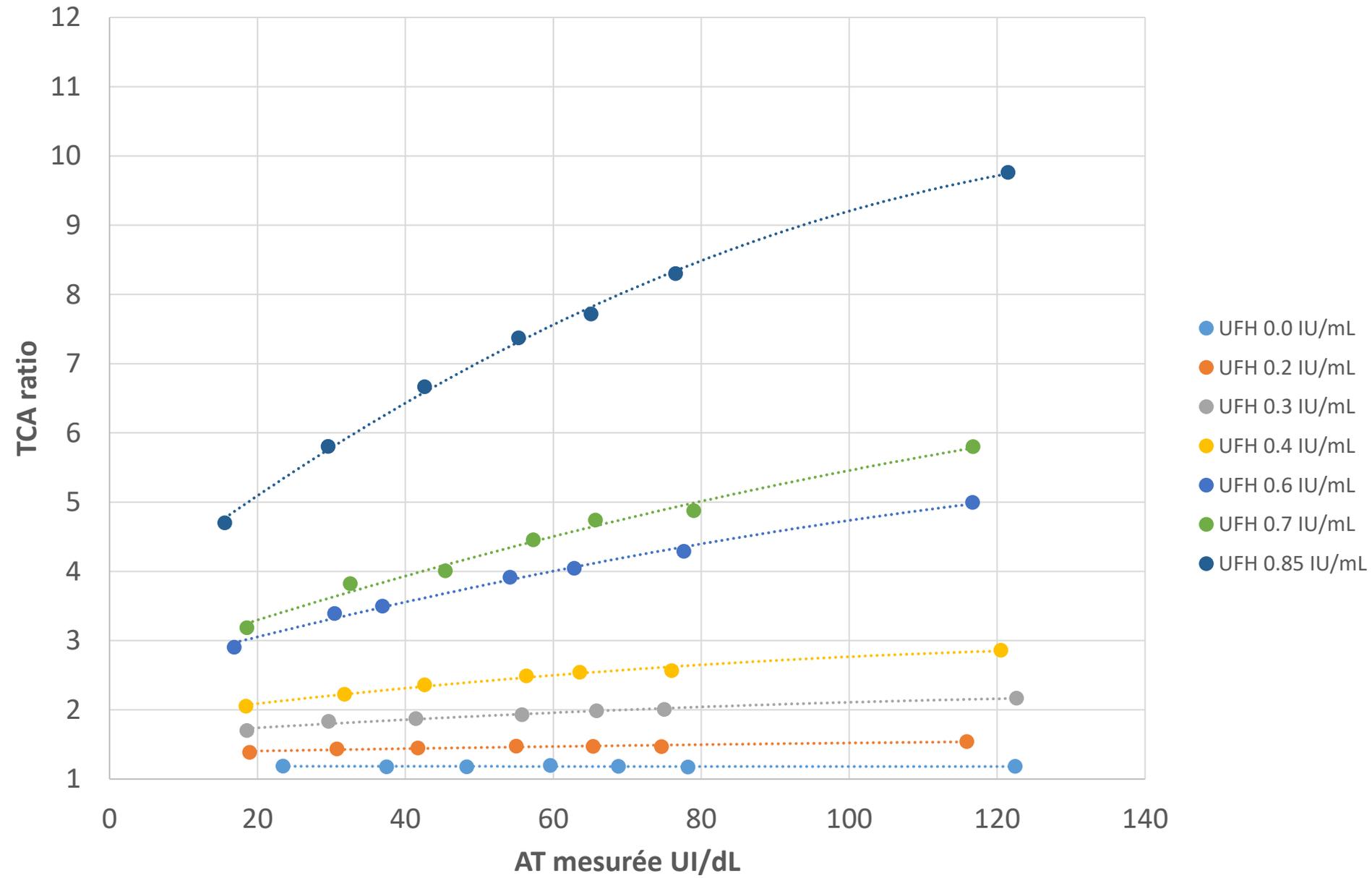
Résultats : TCA

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
STA-PTT Automate®



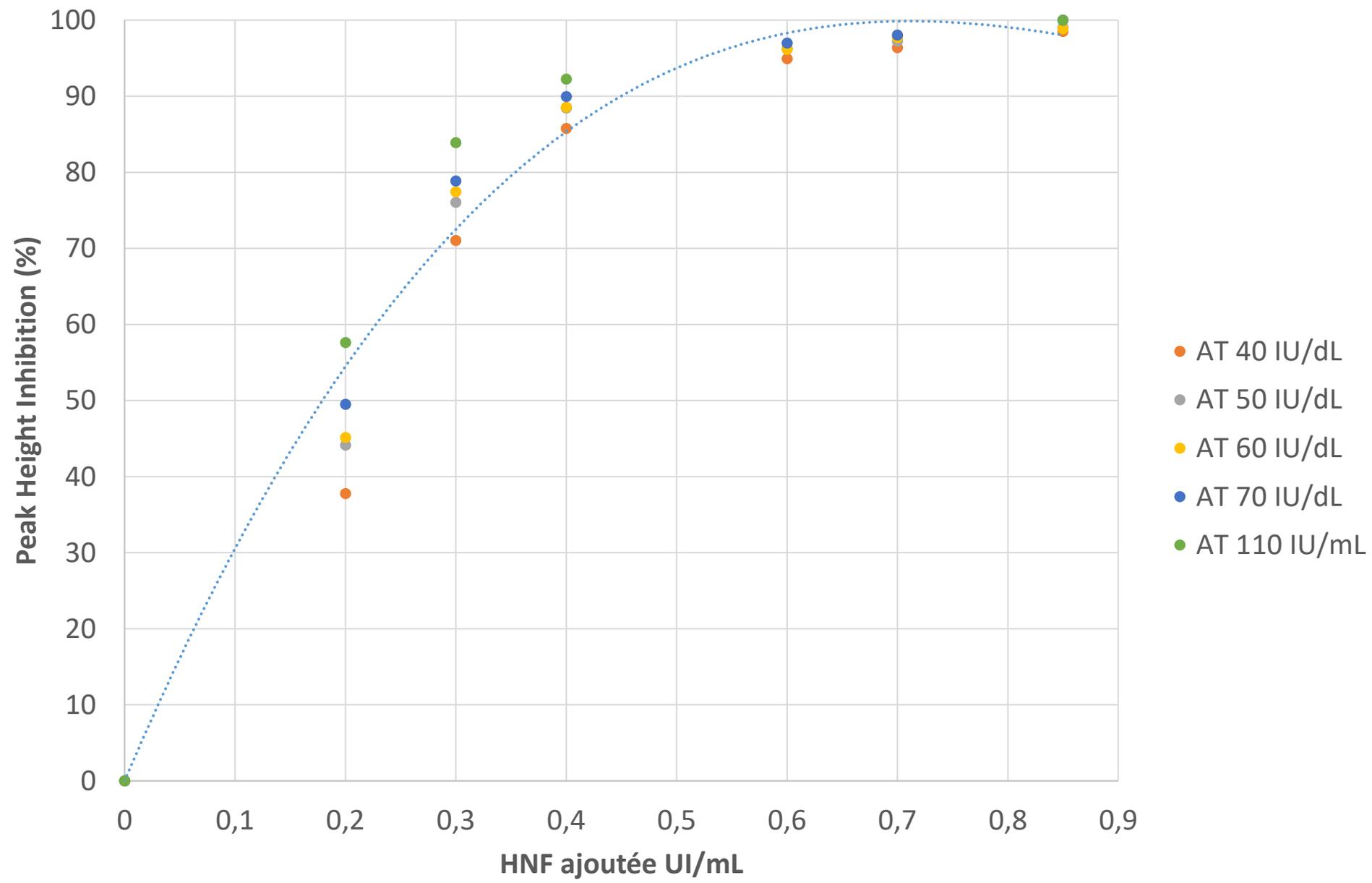
Résultats : TCA

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
Actin[®]FS



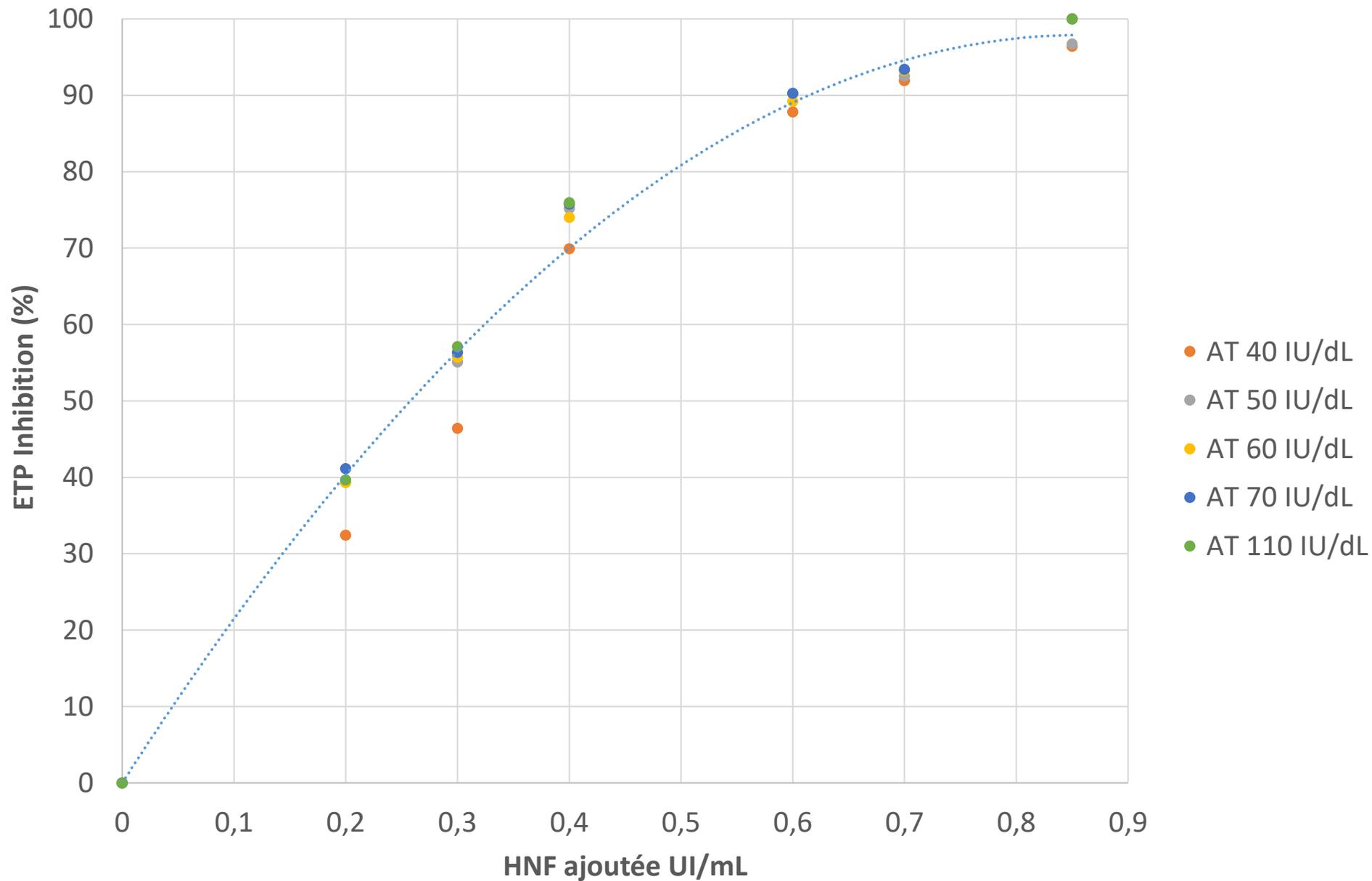
Résultats : TGT

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
Hauteur de pic



Résultats : TGT

Plasma déficient en AT
+ AT, + HNF
Potentiel thrombinique
(endogenous thrombin
potential – ETP)



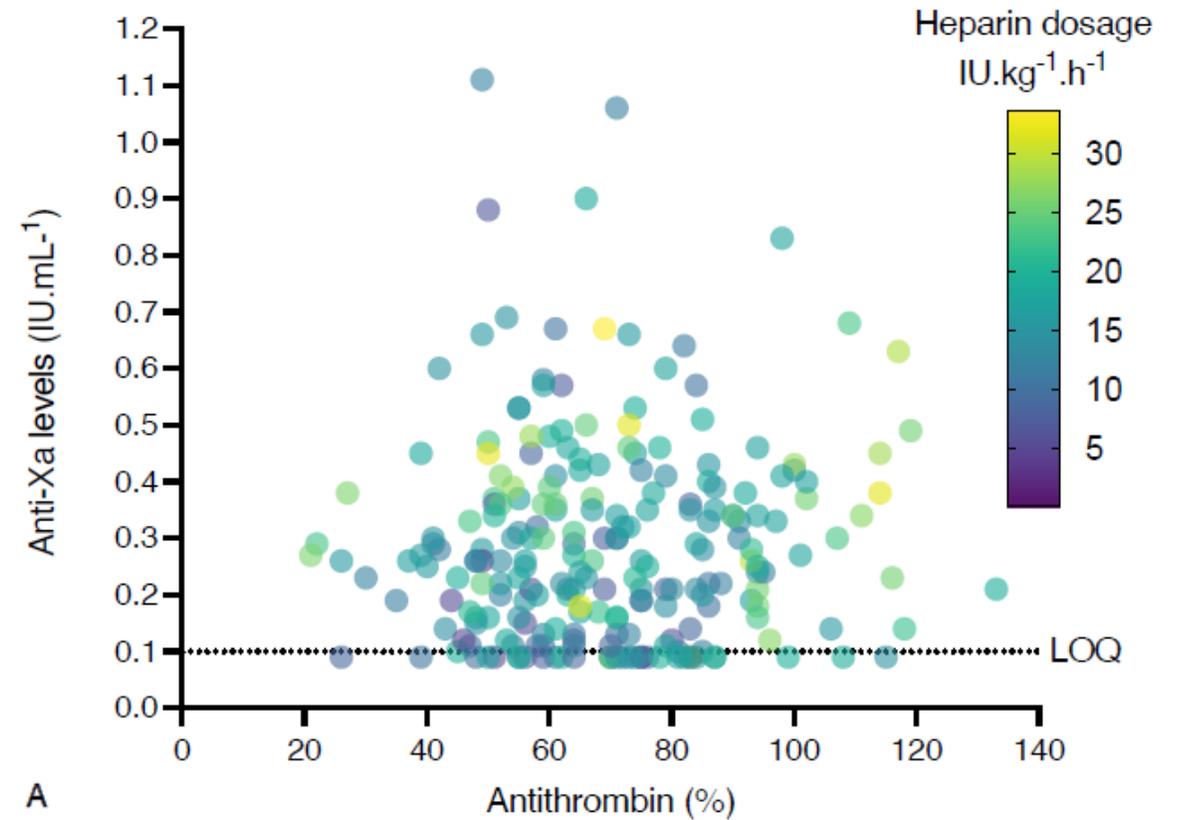
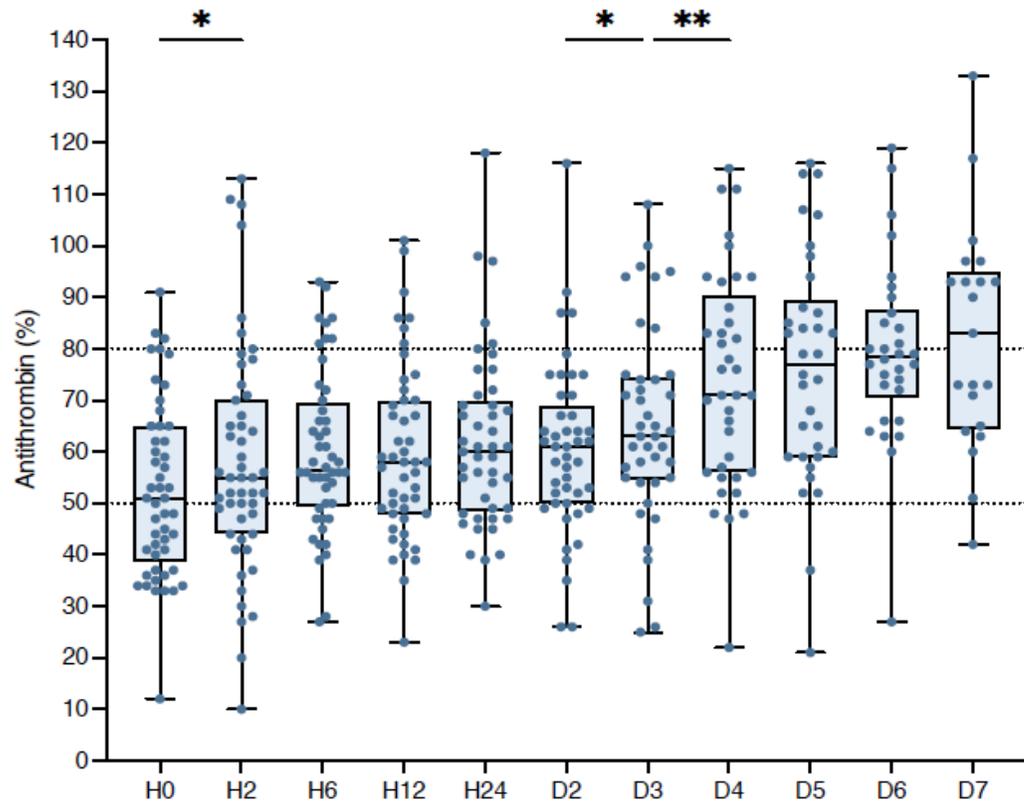
Conclusions

- Valeurs **anti-Xa plus basses** avec STA[®]-Liquid Anti-Xa vs BIOPHEN[™] Heparin LRT.
- Sensibilité moindre à l'**HNF** de **Actin FS** vs **PTTA**.
- Relation entre niveau d'AT et valeurs d'anti-Xa / TCA, **sans effet seuil d'AT**.
- **Activité de l'héparine** détectable (anti-Xa/TCA) à **faibles concentrations d'AT**.
- **Déficit en AT** surmonté par **l'augmentation de la concentration en HNF**.
- Inhibition **du potentiel thrombinique** et de la **hauteur de pic**, quel que soit le niveau d'AT.
- Génération de thrombine plus élevée aux faibles concentrations d'AT.

Augmentation des doses d'HNF pourrait compenser un déficit acquis d'AT

Niveau d'AT / réponse à l'HNF / ECMO

- 50 patients ECMO V/A, protocole standardisé d'HNF (anti-Xa : 0,3 à 0,5 UI/mL)
- Suivi 7 jours : 403 prélèvements → mesure AT, anti-Xa



Absence de relation entre le niveau d'antithrombine et l'activité anti-Xa ou la dose d'HNF

Remerciements

**Pierre Gueret ; Thomas Lecompte ; Adeline Pontis ; Alexandre Mansour ;
Maëlle Gallin ; Laure Maucorps ; Fabienne Nedelec-Gac**



Anti-Xa - NPP

