



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

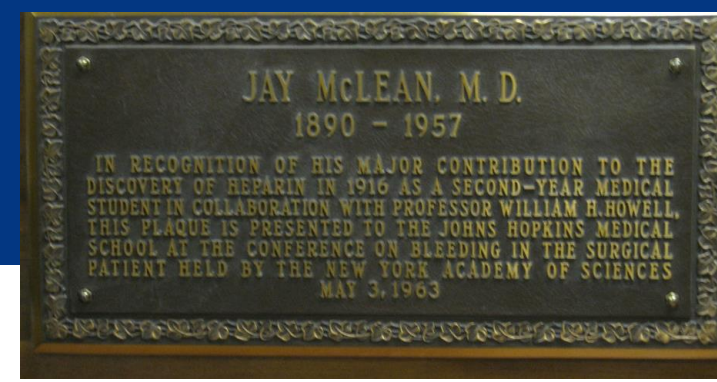
IRSET - Inserm UMR\_S 1085, Université Rennes



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*

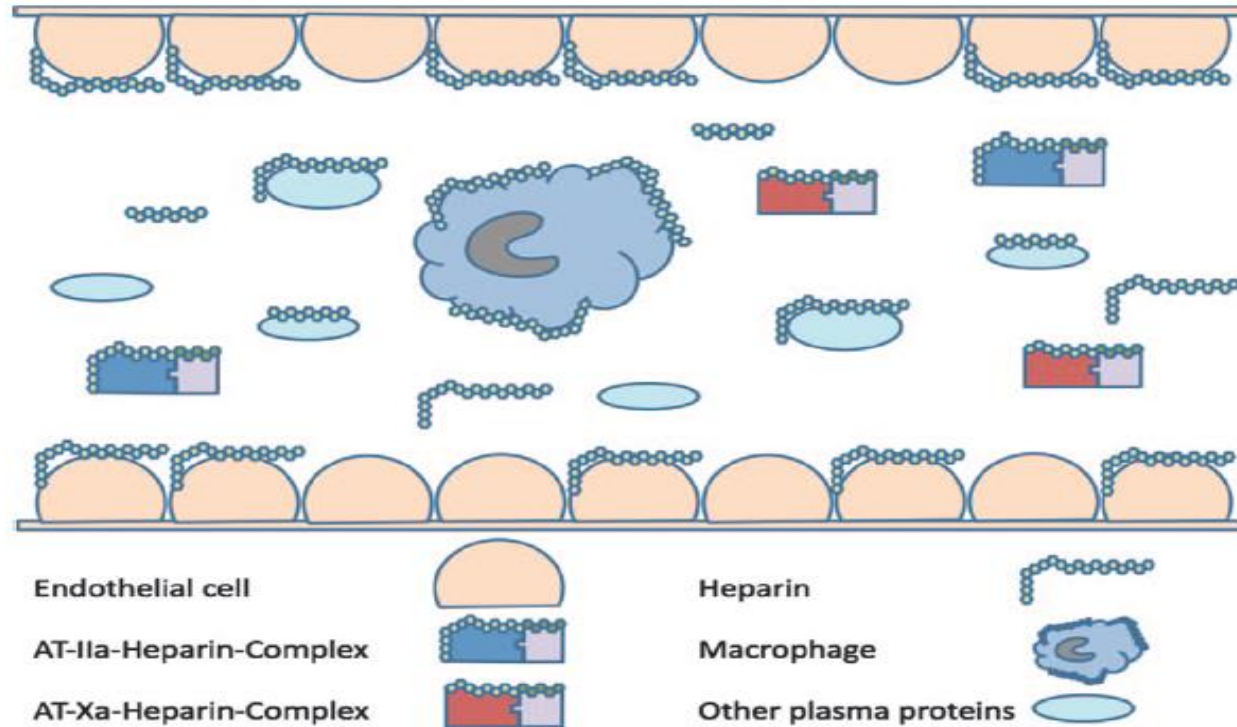
## The Discovery of Heparin

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<sup>®</sup>) (concentration résiduelle : 9,5 UI/dL (%))
  - **AT** (Aclofine<sup>®</sup>, concentrations finales mesurées avec STA<sup>®</sup>-Stachrom ATIII, Stago)
  - **HNF** (Héparine Choay<sup>®</sup>)
  - **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<sup>®</sup>-Liquid Anti-Xa** (Stago), sans AT, sans dextran
- **BIOPHEN<sup>™</sup> Heparin LRT** (Hyphen Biophen), sans AT, avec dextran

- **TCA**

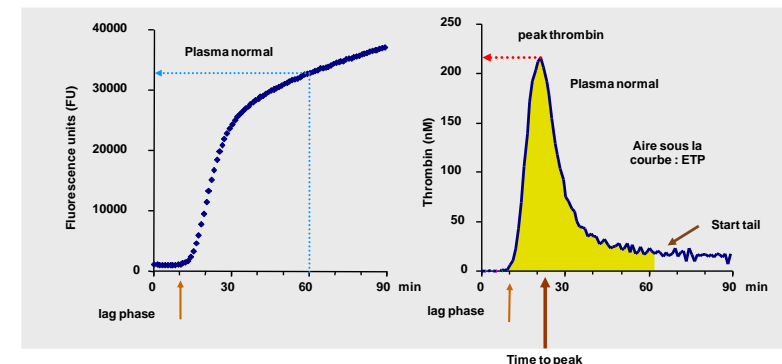
- **STA-PTT Automate<sup>®</sup>** (Stago), céphaline de lapin et silice
- **Dade Actin<sup>®</sup> FS** (Siemens), phospholipides de soja, acide ellagique



STAR MAX<sup>®</sup> 3

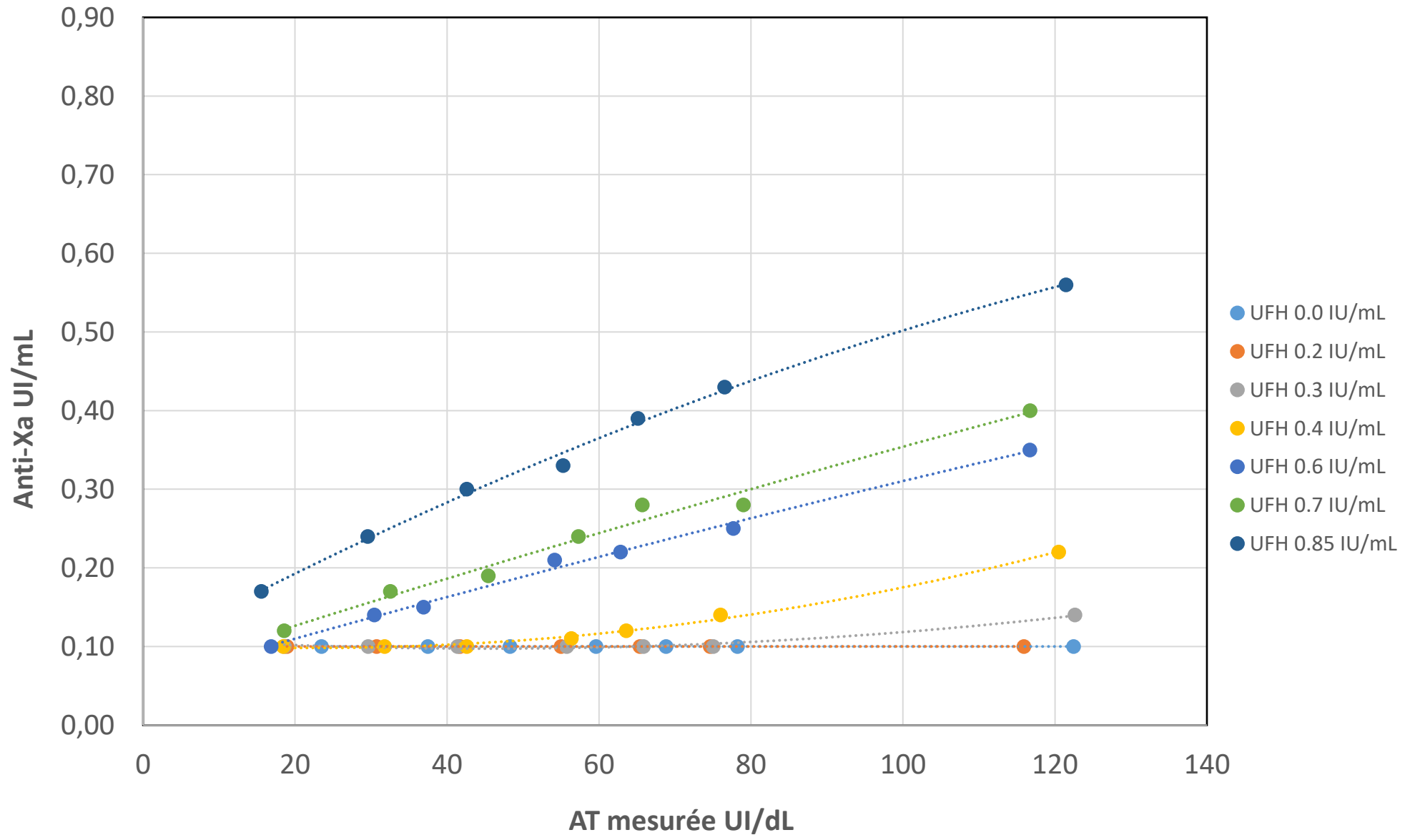
- **Test de génération de thrombine (TGT)**

- **PPP-reagent HIGH<sup>®</sup>** (Stago) (FT : 20 pM)
- “Calibrated Automated Thrombogram” (CAT)



# Résultats : anti-Xa

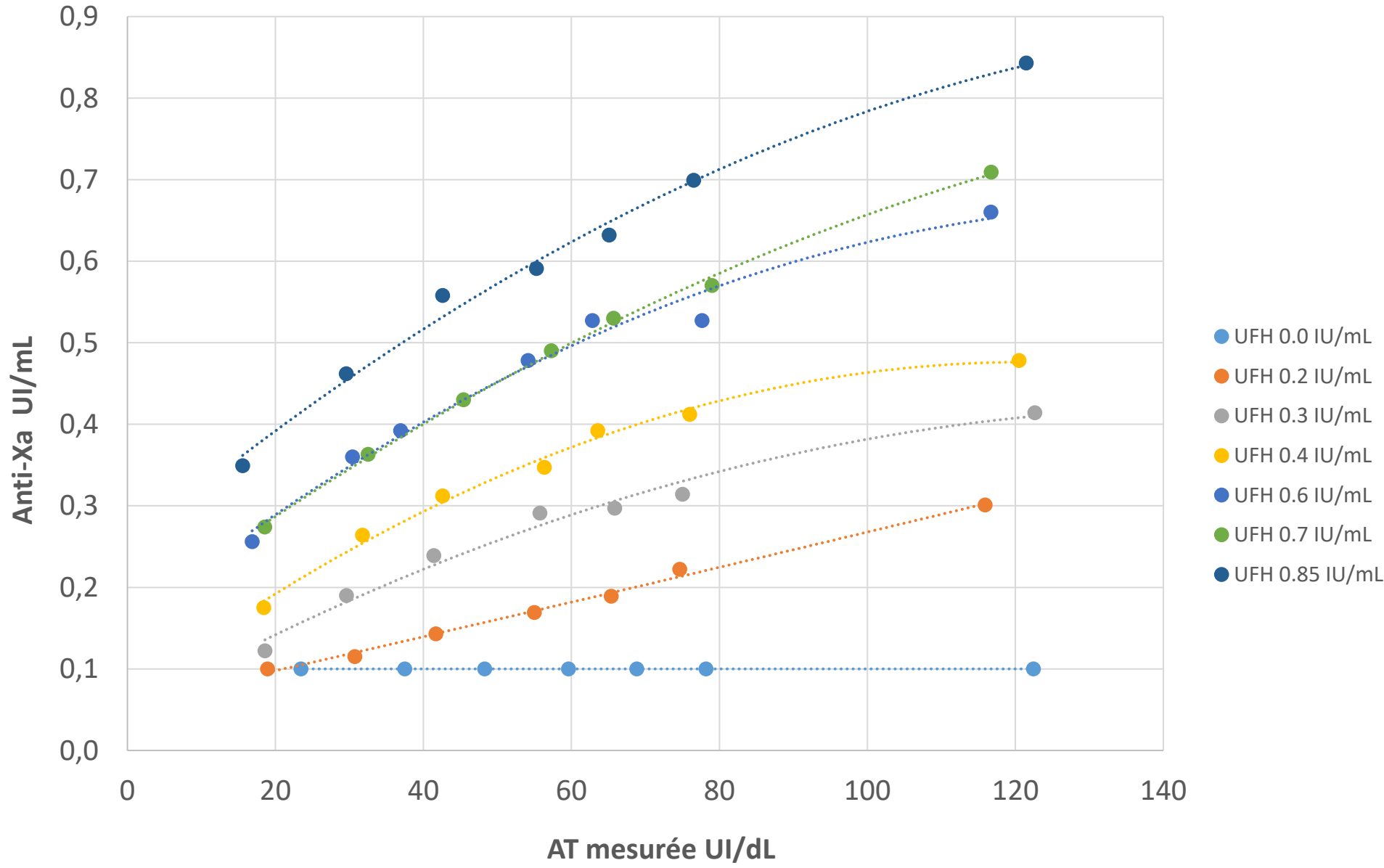
**Plasma déficient en AT**  
**+ AT, + HNF**  
**STA<sup>®</sup>-Liquid Anti-Xa**





# Résultats : anti-Xa

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

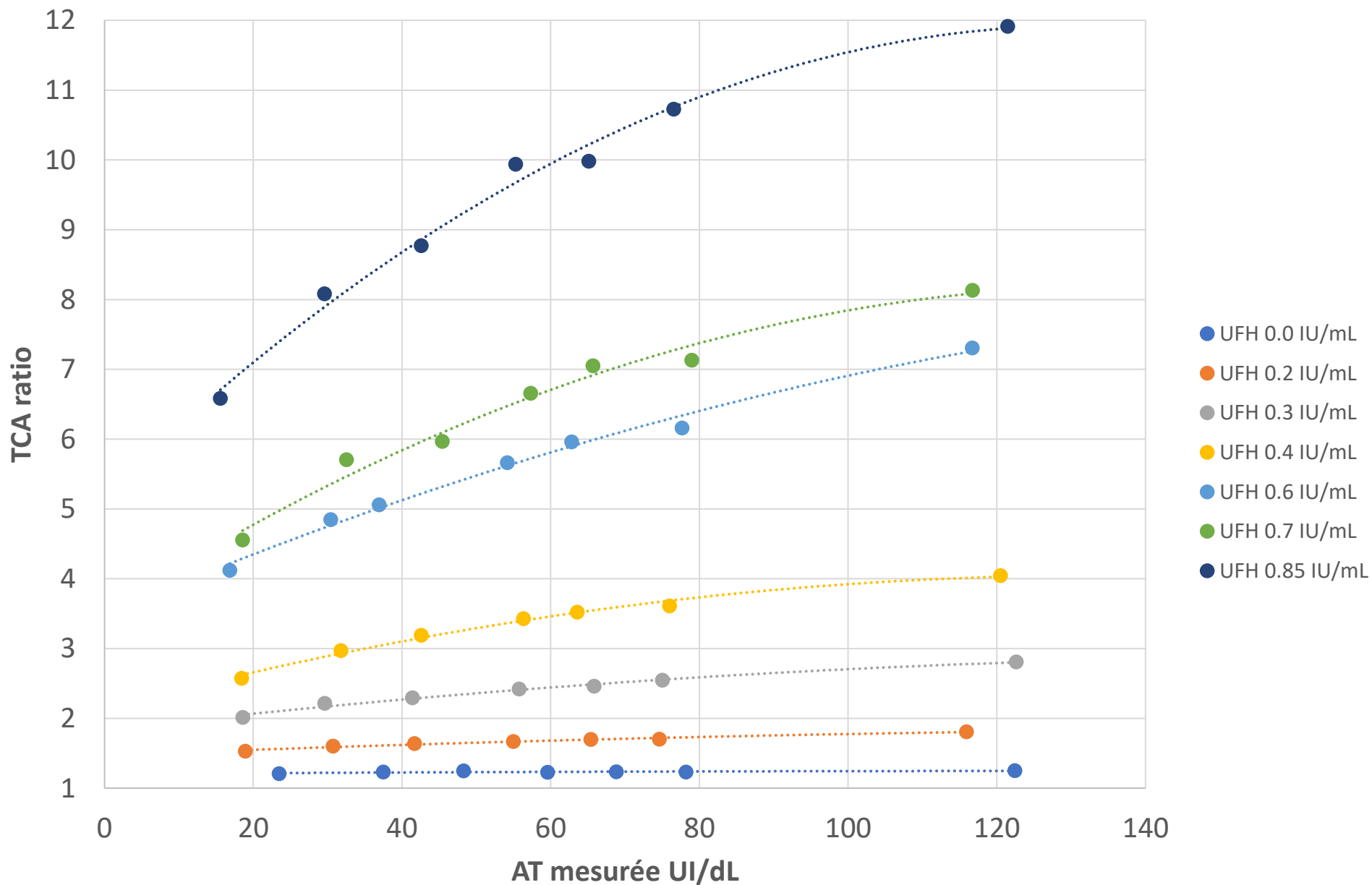


# Résultats : TCA

**Plasma déficient en AT**

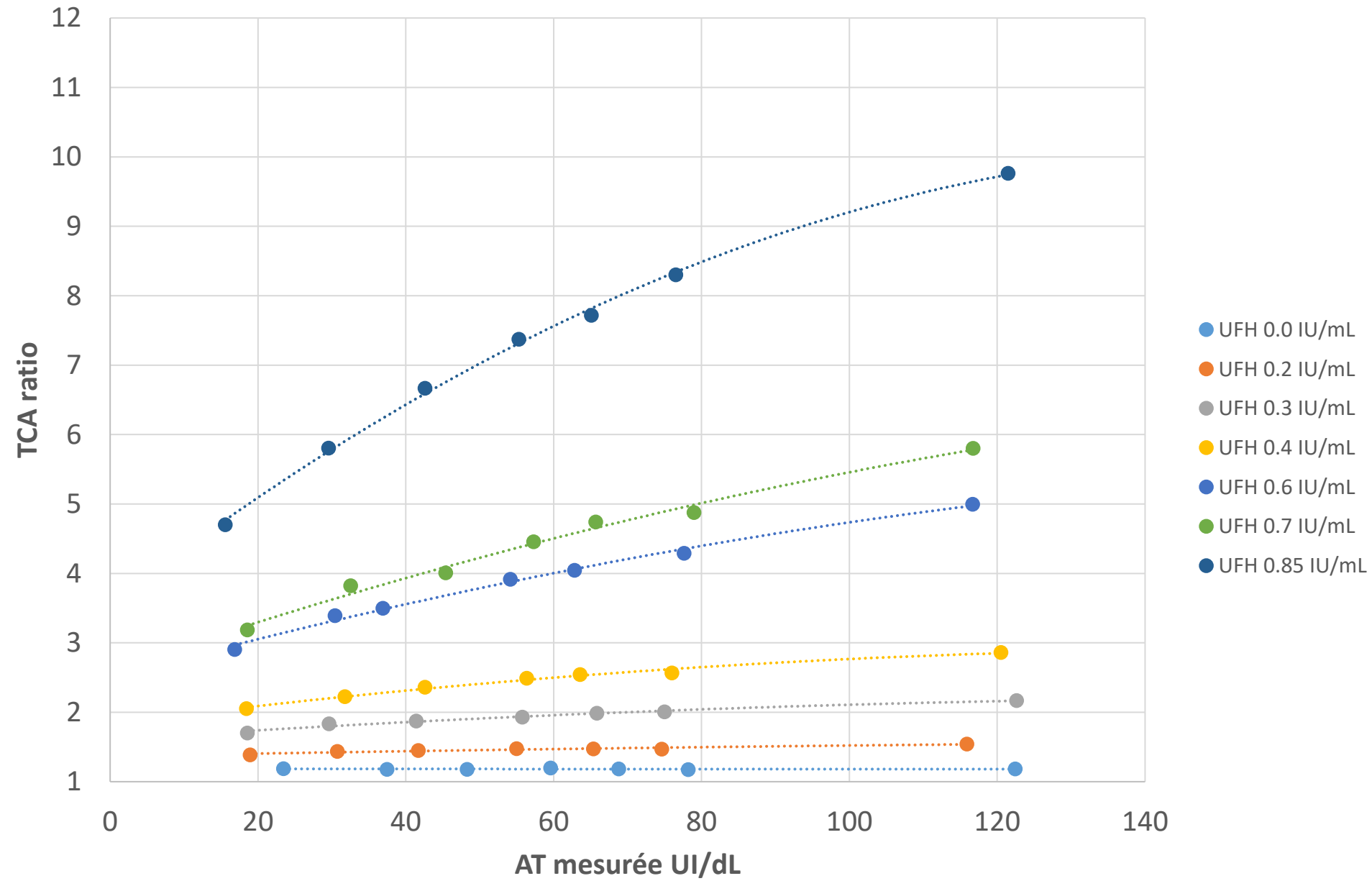
**+ AT, + HNF**

**STA-PTT Automate®**



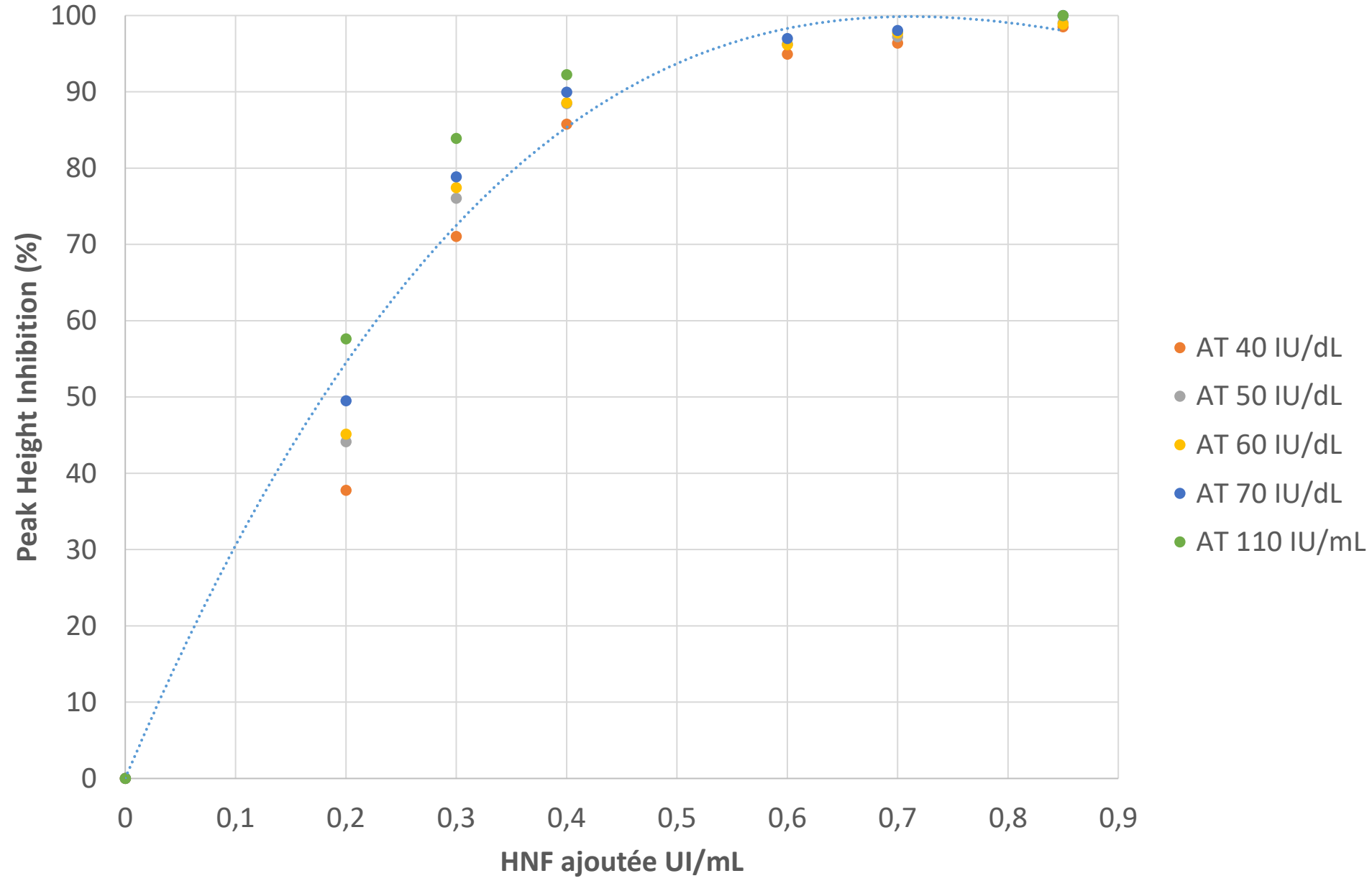
# Résultats : TCA

**Plasma déficient en AT**  
**+ AT, + HNF**  
**Actin<sup>®</sup>FS**



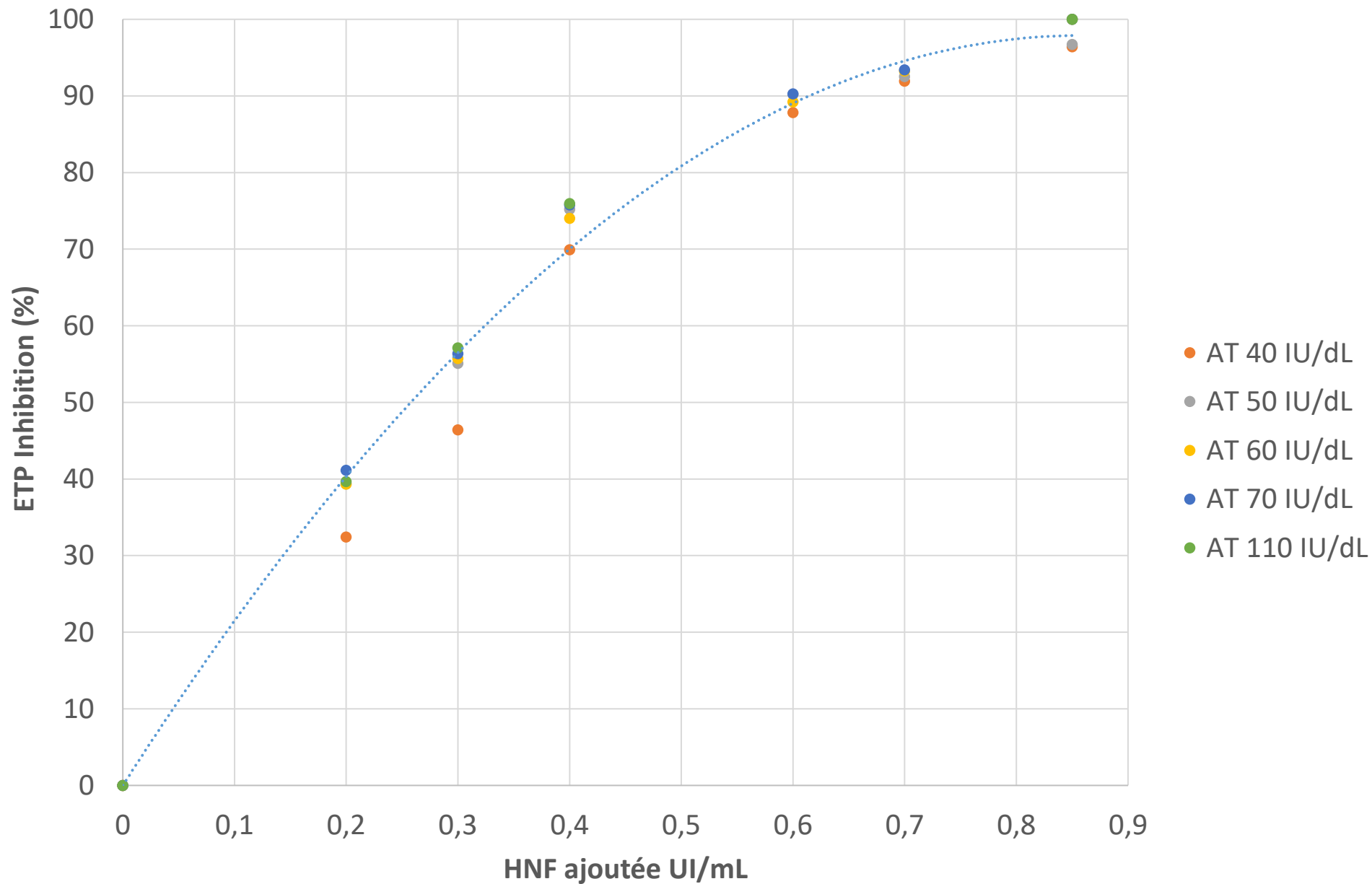
# Résultats : TGT

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



# Résultats : TGT

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



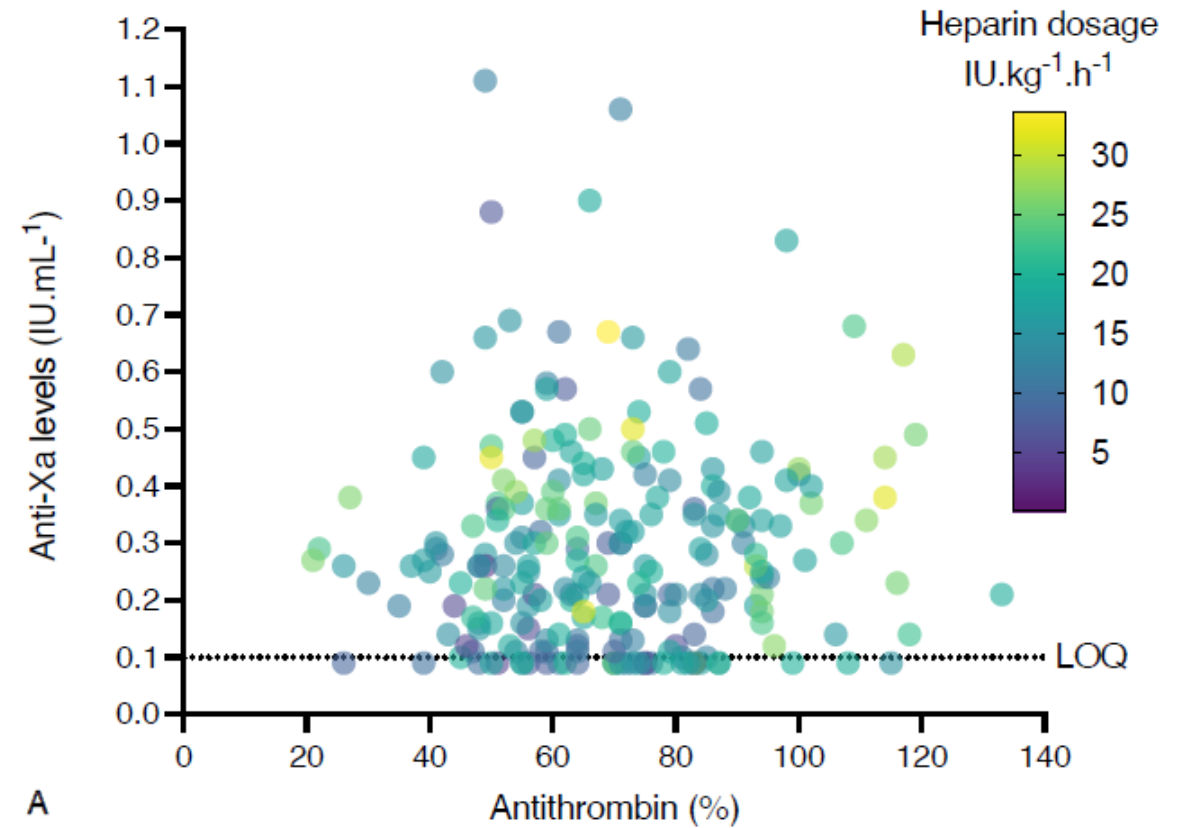
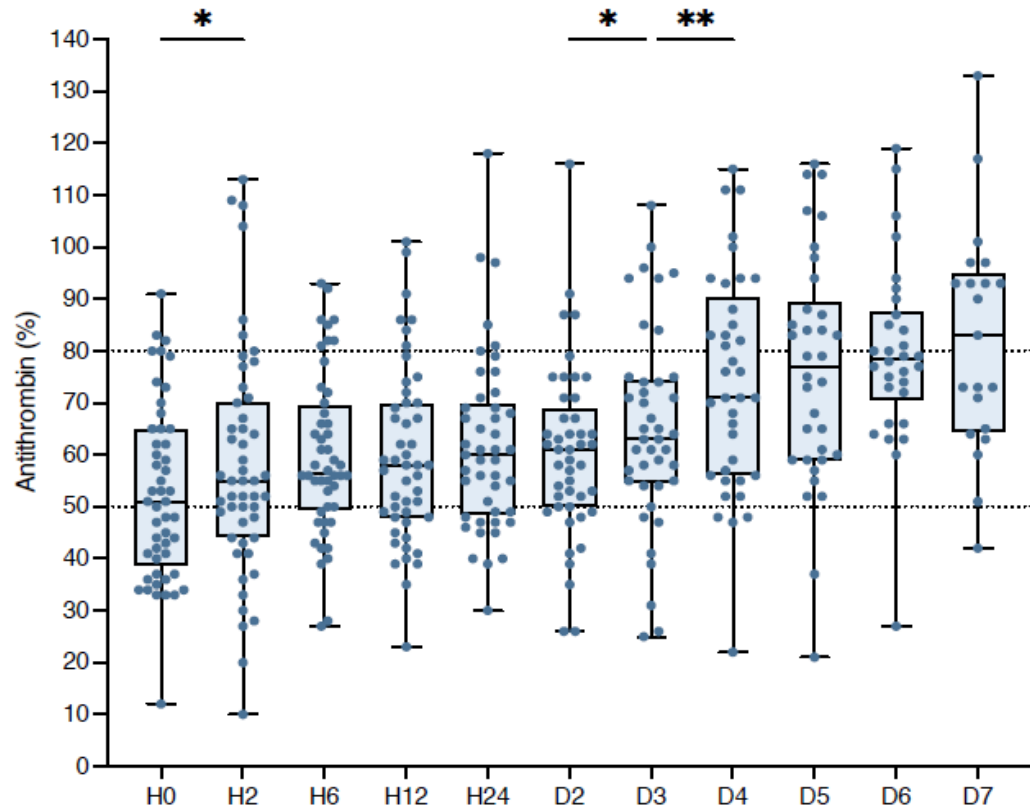
# Conclusions

- Valeurs **anti-Xa plus basses** avec STA<sup>®</sup>-Liquid Anti-Xa vs BIOPHEN<sup>™</sup> 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

