

Année 2022/2023

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Sonia OUHAMMOU**

Né(e) 17/09/1994 à Toulouse (31)

---

**Intérêt de la supplémentation en Antithrombine chez les patients traités par Héparine : évaluation des pratiques en réanimation chirurgicale au CHRU de Tours.**

---

Présentée et soutenue publiquement le **15 septembre 2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur Fabien ESPITALIER, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours**

Membres du Jury :

**Professeur Éric LEVESQUE, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours**

**Docteur Mathilde BARBAZ, Anesthésie-Réanimation, PH, CHRU- Tours**

Directeur de thèse : **Docteur Paer-Sélim ABBACK, Anesthésie-Réanimation, PH, CHRU-Tours**

**OUHAMMOU S., Directeur : ABBACK P.S., Président : ESPITALIER F.**

**Intérêt de la supplémentation en Antithrombine chez les patients traités par Héparine :  
évaluation des pratiques en réanimation chirurgicale au CHRU de Tours.**

**Soutenue le 15 Septembre 2023.**

L'activité anticoagulante de l'héparine est permise via son action de cofacteur de l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique naturel de la coagulation sanguine. Même si l'ACLOTINE<sup>®</sup> possède l'AMM dans cette indication, il existe peu de données sur la supplémentation en AT chez les patients admis en réanimation sous anticoagulation efficace par héparine non fractionnée (HNF) avec déficit acquis en AT.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en AT dans le cadre d'une anticoagulation curative par HNF, en cas de déficit acquis sévère documenté en réanimation, sur la variation du taux d'AT. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la réponse à cette supplémentation en termes d'efficacité de l'anticoagulation et les éventuelles complications en rapport.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, incluant au total 22 patients pour 45 administrations d'antithrombine de Novembre 2011 à Décembre 2021.

Une supplémentation en AT permet une augmentation significative du taux d'AT (hausse de 99% (0,99 [0,49 ; 1,63] ( $p < 0,0011$ )). En parallèle, l'activité anti-Xa augmente de 48% (0,48 [0 ; 1,95] ( $p=0,00018$ )) et le TCA de 10,2% (0,10 [-0,01 ; 0,51] ( $p= 0,002$ )), sans hausse significative du taux d'HNF en parallèle. Le taux de complications global était de 36%.

En conclusion, une supplémentation en AT permet de corriger le taux d'AT chez les patients avec un déficit acquis associé ou non à une héparinorésistance et, est associé à une augmentation de l'anti-Xa et du TCA, sans augmentation concomitante des taux d'HNF.

*Mots clés : Antithrombine, déficit acquis, héparinorésistance, Aclotine, anticoagulation curative, réanimation.*

**Abstract:**

**Benefits of Antithrombin supplementation in Heparine-treated patients: Evaluation of practices in Surgical Intensive Care at University Hospital of Tours.**

The anticoagulant activity of heparin is mediated by its action as a cofactor of antithrombin (AT), a natural physiological inhibitor of blood coagulation.

Even though ACLOTINE<sup>®</sup> has marketing authorization for this indication, there are few studies on AT supplementation in patients admitted to intensive care and treated with heparin, and more specifically on the efficacy and safety of this practice.

The main aim of this study was to assess the benefits of antithrombin supplementation as part of curative anticoagulation with UFH, in the event of a severe acquired deficiency documented in intensive care, especially the variation in AT levels after supplementation. The secondary objectives were to assess the response to this supplementation in terms of UFH dose, effect on anticoagulation (anti-Xa and aPTT) and possible complications. This is a retrospective, single-center, observational study including a total of 22 patients for 45 AT administrations from November 2011 to December 2021.

The results reported a 99% increase in TA after supplementation: 0.99 [0.49; 1.63] ( $p < 0.0011$ ). There was a 48% increase in Anti-Xa: 0.48 [0; 1.95] ( $p = 0.00018$ ), and a 10.2% increase in APTT: 0.10 [-0.01; 0.51] ( $p = 0.002$ ). In the same time, the UFH dose did not change. The overall complication rate was 36%.

In conclusion, AT supplementation corrects AT levels in patients with acquired deficiency associated or not with heparin resistance, and is associated with an increase in anti-Xa and aPTT without a concomitant increase in UFH levels.

*Key words: Antithrombin, acquired deficiency, heparin resistance, Aclotin, curative anticoagulation, intensive care.*

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l’Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC’H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie.....	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'éthique médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### ***Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale***

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'orthophonie***

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste

EL AKIKI Carole.....Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie.....Orthophoniste

SIZARET Eva.....Orthophoniste

### ***Pour l'orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes

de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de  
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à  
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je  
suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre  
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

L'achèvement de ce travail mené sur plusieurs années procure une grande satisfaction. C'est ainsi l'occasion de se remémorer les différentes embûches qu'il a fallu surmonter mais également des personnes qui m'ont permis d'en arriver là.

**A mon directeur de thèse, monsieur le Docteur Paer-Sélim ABBACK**, je veux dire un grand merci, pour ton accompagnement, tes réponses à mes nombreuses questions. Merci pour ta disponibilité et ta réactivité lors des nombreuses relectures. Merci pour ton éternel optimisme et ton humour.

**Au président du jury, monsieur le Professeur ESPITALIER et à madame le Docteur BARBAZ**, merci à vous pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury de thèse.

**A monsieur le Professeur LEVESQUE**, merci pour votre participation scientifique ainsi que le temps que vous avez consacré à ma recherche, et ce malgré votre emploi du temps chargé.

**A mesdames et messieurs les docteurs** qui m'ont formé, merci pour vos remarques avisées, merci de m'avoir poussé à me faire plus confiance.

**A mes parents**, merci de m'avoir toujours soutenu dans ses études si longues.

Maman, tout simplement merci d'être pour moi, la meilleure. Merci pour toutes tes petites attentions, ton humour croissant, merci d'être toujours présente dans le calme comme dans la tempête.

Papa, un grand merci, merci au taxi jaune, merci d'avoir été toujours optimiste, merci d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin, merci d'avoir fait de ton mieux.

Je sais que si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous deux.

**A ma petite sœur**, ma jumelle adorée, merci pour ton soutien inconditionnel, merci pour ta solidarité et tes réveils au petit matin, merci d'être toujours là pour me distraire avec le FFB, merci d'être une personne aussi aimante.

**A mes petits frères**, merci de toujours vous inquiéter pour moi, merci à vous deux pour votre humour, merci d'être toujours au rendez-vous.

**A mes grands-parents**, qui auraient été fier de me savoir médecin.

**A mes amies**, merci d'être encore présentes malgré le temps qui passe.

Merci pour ces longues séances de révision à la BU. Merci pour ces séances potins.

Merci de me laisser être une râleuse invétérée.

Merci à **toutes les personnes**, avec qui j'ai partagé mes études et notamment ces années de thèse.

Merci à toutes les personnes que je n'ai pas précédemment citées mais qui se reconnaîtront, merci pour votre soutien, merci d'avoir cru en moi.

## **TABLE DES MATIERES**

<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	P.12
<b><u>LISTE DES TABLES</u></b> .....	P.14
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	P.43

## Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché  
AT : antithrombine  
ATCD : antécédent  
CEC : circulation extracorporelle  
CGR : concentrés de globules rouges  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée  
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés  
CPA : concentrés de plaquettes d'aphérèse  
ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation*  
EERC : épuration extra rénale continue  
EERC : épuration extra rénale continue au citrate  
EERC HNF : épuration extra rénale continue à l'héparine non fractionné  
FII : facteur deux  
FIIa : thrombine *ou* facteur deux activé  
FIX : facteur neuf  
FT : facteur tissulaire  
FVa : facteur cinq activé  
FVIIa : facteur sept activé  
FVIII : facteur huit  
FX : facteur dix  
g/dL : gramme par décilitre  
G/L : giga par litre  
HBPM : Héparines de bas poids moléculaire  
HDI : hémodialyse intermittente  
HNF : héparines non fractionnées  
IGS2 : Index de Gravité Simplifié 2  
IQR : intervalle interquartiles  
MARS : *Molecular Absorbent and Recirculating System*  
Mcg/kg/min : microgramme par kilogramme par minutes  
PFC : plasma frais congelé  
PFC : plasma frais congelé  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
ROTEM : thromboélastométrie rotationnelle  
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment  
TAT : complexes thrombine-antithrombine  
TCA : temps de céphaline activé  
TEG : thromboélastographie  
TFPI : *tissue factor pathway inhibitor*  
TH : transplantation hépatique  
TIH : thrombopénie induite par l'héparine  
TP : taux de prothrombine  
UI : unité internationale  
UI/kg : unité internationale par kilogramme  
UI/kg/j : unité internationale par kilogramme par jour  
UI/mL : unité internationale par millilitre

## Liste des Tables

<b>A. <u>INTRODUCTION</u></b> .....	P.14
1) <u>L'antithrombine au sein de l'anticoagulation</u>	
1.1- L'hémostase primaire	
1.2- La coagulation plasmatique	
1.3- L'antithrombine	
1.4- Anomalies de l'antithrombine	
1.5- Antithrombine et héparines	
2) <u>Traitement des déficits en antithrombine</u>	
2.1- Produits disponibles	
2.2- Phénomène d'héparinorésistance	
3) <u>Rationnel de l'étude</u>	
<b>B. <u>MATERIEL ET METHODE</u></b> .....	P.23
1) <u>Critères d'inclusion</u>	
2) <u>Critères d'exclusion</u>	
3) <u>Modalités de recueil de données</u>	
4) <u>Données étudiées</u>	
5) <u>Critères de jugements</u>	
6) <u>Analyse statistique</u>	
7) <u>Aspect réglementaire et éthique</u>	
<b>C. <u>RESULTATS</u></b> .....	P.25
1) <u>Population de l'étude</u>	
2) <u>Critère de jugement principal et données biologiques</u>	
3) <u>Critères de jugement secondaires</u>	
4) <u>Complications et évolution des patients</u>	
5) <u>Sous-groupe des patients transplantés hépatique</u>	
<b>D. <u>DISCUSSION</u></b> .....	P.36
<b>E. <u>LIMITES DE L'ETUDE</u></b> .....	P.40
<b>F. <u>PERSPECTIVES</u></b> .....	P.41
<b>G. <u>CONCLUSION</u></b> .....	P.42

## **A. INTRODUCTION**

### **1) L'antithrombine au sein de la coagulation**

L'hémostase correspond à l'ensemble des mécanismes qui participent à l'arrêt d'un saignement. [1]

Trois éléments clés ont été identifiés :

- Les vaisseaux via un phénomène de vasoconstriction réflexe
- L'activation plaquettaire (hémostase primaire)
- La coagulation sanguine par l'intermédiaire de protéines appelées facteurs de coagulation (hémostase secondaire).

Cette cascade aboutit à la formation d'un caillot sanguin permettant l'arrêt du saignement. Par la suite, la fibrinolyse physiologique assure, après réparation des lésions vasculaires, la destruction du caillot fibrineux.

En situation physiologique, ce processus est finement régulé après contrôle du saignement afin d'éviter une hyper activation et la formation de thromboses.

#### **1.1) L'hémostase primaire**

Une lésion vasculaire va induire une exposition du sous-endothélium qui est prothrombogène. Un phénomène de vasoconstriction réflexe va, d'une part permettre de ralentir le flux sanguin, et d'autre part permettre la stagnation locale des autres facteurs participant à l'hémostase.

Les plaquettes agissent par des phénomènes en chaîne d'adhésion, d'activation et d'agrégation.

Les plaquettes forment dans un premier temps, un tapis au niveau de la lésion.

L'interaction de la glycoprotéine Ib (GP Ib) plaquettaire avec le facteur Von Willebrand (FvW) permet l'adhésion plaquettaire au sous endothélium.

L'activation plaquettaire quant à elle, est permise par de nombreux facteurs pro agrégants comme l'ADP (adénosine diphosphate), la sérotonine, le thromboxane, etc....

Enfin l'agrégation plaquettaire se fait par le biais du complexe GP IIb/IIIa et le fibrinogène, formant des ponts inter plaquettaires. [1]

#### **1.2) La coagulation plasmatique**

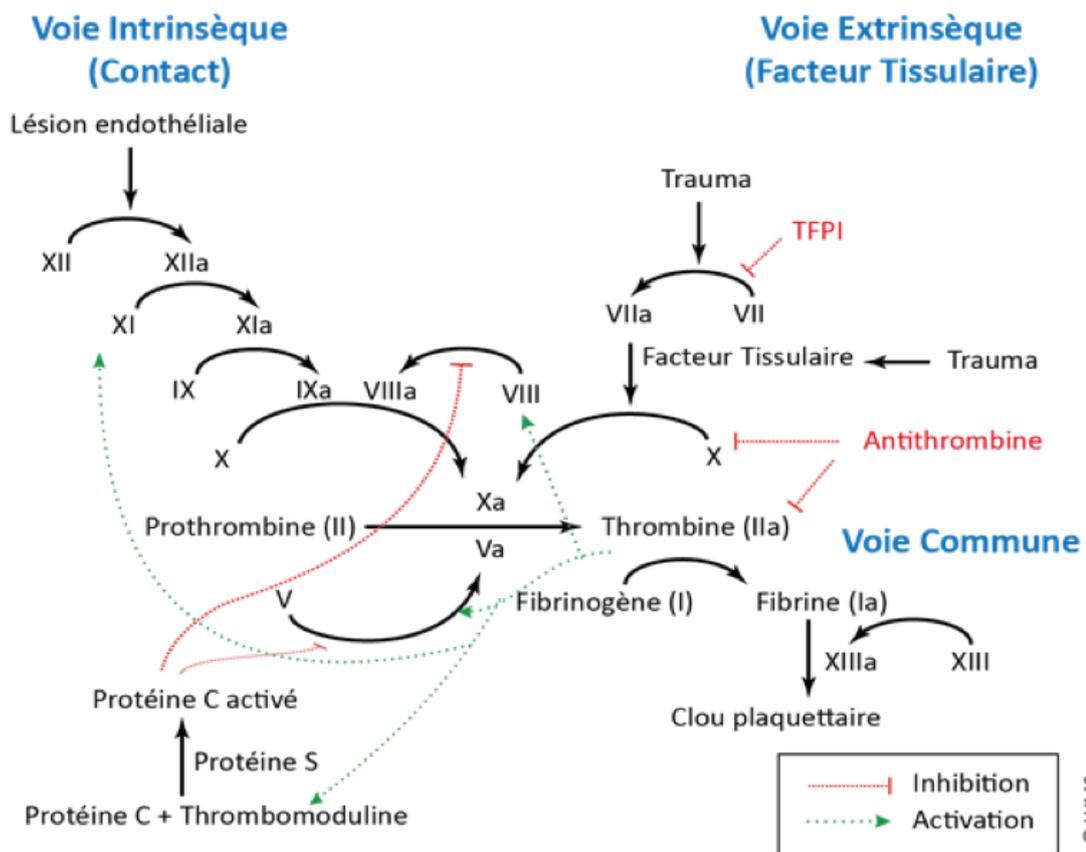
Son rôle est de renforcer le clou hémostatique formé, grâce à la transformation du fibrinogène en fibrine par l'intermédiaire de la thrombine ou facteur IIa (figure 1).

La première étape est la fixation du facteur tissulaire (FT) au facteur sept activé (FVIIa) présent physiologiquement dans la circulation sanguine.

Le complexe (FT-FVIIa) va ensuite activer les facteur neuf (FIX) et facteur dix (FX), aboutissant ainsi à la formation des facteurs FIXa et FXa.

Le FXa va à son tour former un complexe avec le facteur cinq activé (FVa) et permettra la production de thrombine (FIIa) par l'activation de prothrombine (facteur deux : FII).

Il existe de plus des phénomènes d'amplification ou rétrocontrôle positif :  
 En effet, la thrombine produite entraîne la formation de facteur huit (FVIII) qui va permettre à son tour la formation d'un complexe avec le FXa.  
 La thrombine entraîne également l'activation du facteur V, aboutissant au complexe d'amplification : FVa-FXa également appelé prothrombinase.



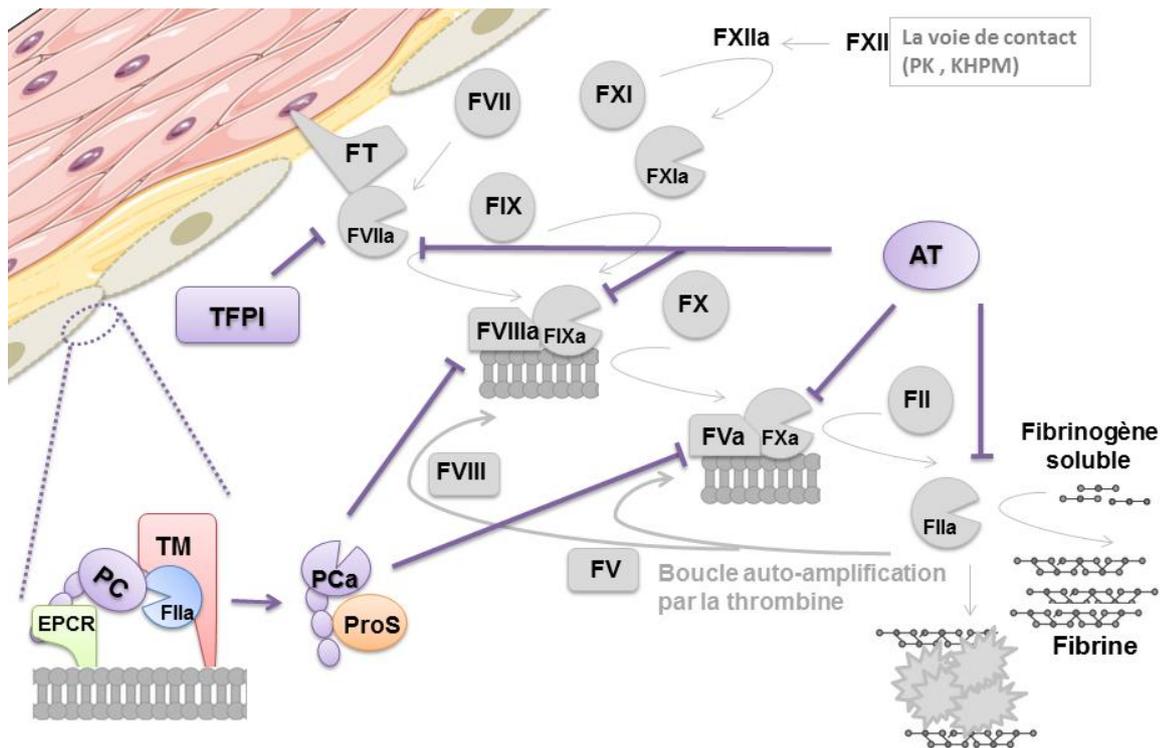
**Figure 1 : Cascade de la coagulation**  
 D'après Hémostase secondaire de N.Poupard, 2017

Outre le rôle antihémorragique de l'hémostase, il existe aussi des phénomènes d'inhibition de la coagulation responsable d'un effet antithrombotique physiologique. En effet, la cascade de la coagulation reste localisée, principalement grâce à l'action de trois systèmes inhibiteurs (figure 2).

Premièrement, l'inactivation du FT par le complexe FXa-TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), permettant l'inhibition de l'initiation de la coagulation.

La protéine C et son cofacteur la protéine S, vont quant à elles, inactiver les facteurs FVa et FVIIIa.

La dernière voie d'inhibition de la coagulation sanguine utilise l'Antithrombine III ou antithrombine humaine (AT). [1]



**Figure 2 : Cascade de la coagulation sanguine**

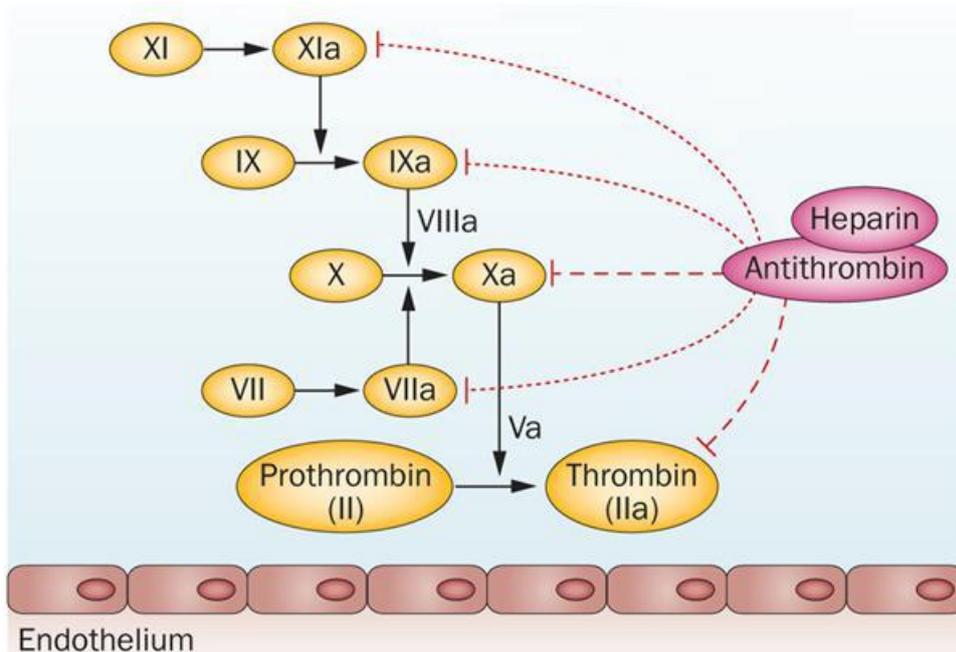
*D'après The pathogenesis of sepsis, Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG, Annu Rev Pathol. 2011;6:19–48*

### 1.3) L'antithrombine

Elle fait partie des inhibiteurs physiologiques majeurs de la coagulation sanguine. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée majoritairement par les hépatocytes et de façon moins importante par les cellules endothéliales. [2]  
Elle fait partie du groupe des serpinés, qui inhibent les enzymes à activité sérine-protéase. Son gène se situe sur le chromosome 1.  
L'AT agit principalement sur les facteurs IIa et Xa et de façon moindre sur les facteurs IX, XI et XII activés (elle n'a pas d'action sur le FVIIa) (figure 3).

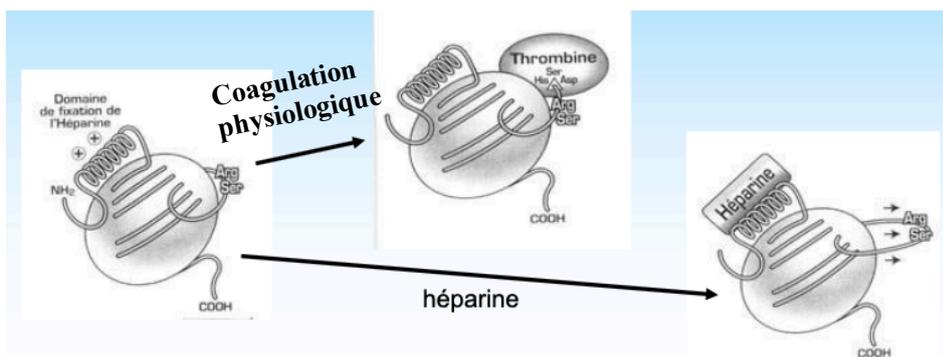
Concernant son mécanisme d'action (figure 4), l'AT va présenter sur une boucle réactive (séquence d'acides aminés essentielle à son activité), une séquence qui interagit avec la protéase cible. Cette interaction déclenche un changement de conformation irréversible de la serpine qui permet de piéger l'enzyme au sein d'un complexe inactif.  
Dans le cas de l'antithrombine, la fixation de l'héparine ou de ses dérivés permet une exposition optimale de la boucle réactive; tandis que la formation du complexe avec la thrombine ou le facteur Xa entraîne son inactivation de manière irréversible, tout comme son clivage par l'élastase leucocytaire.  
Ainsi, les changements de conformation des serpinés permettent de réguler leur activité inhibitrice. [3]

Cette action se fait via la formation d'un complexe (un pour un) entre la protéase et l'antithrombine. [4]



**Figure 3 : Rôle de l'antithrombine dans la coagulation sanguine**

*D'après Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nature Reviews Cardiology. Vol. 11. P : 140-156. 2014.*



**Figure 4 : Mode d'action de l'antithrombine**

*D'après Séminaire Hémostase physiologique, Christophe Zawadzki, CHRU de Lille.*

La demi-vie plasmatique de l'antithrombine est de l'ordre 65 heures.

La concentration plasmatique chez le sujet sain est de l'ordre de 2,5 micromoles par litre (soit environ 150 mg/L). [5]

En pratique clinique on évalue la concentration d'AT en pourcentage par rapport à celle d'un pool de donneurs sains (100% équivaut à une unité d'antithrombine dans 1 mL du plasma de référence). Les normes usuelles sont comprises entre 80-120 %.

La régulation du taux d'AT est liée essentiellement à sa clairance et à son mécanisme d'action. En effet, les complexes thrombine-antithrombine (TAT) sont éliminés très rapidement, comparativement à la forme native [6]. On parle d'un mécanisme de substrat suicide.

La liaison irréversible de l'AT aux facteurs activés de la coagulation, entraîne donc sa clairance hépatique. [7]

#### 1.4) Anomalies de l'antithrombine

Un déficit en antithrombine a pour conséquence directe un défaut d'inhibition de la coagulation et donc conduit à un profil de patient à risque prothrombogène, voire à une prédisposition aux thromboses veineuses, ou artérielles dans de plus rares cas. [3][4]

A l'inverse, une augmentation des taux d'antithrombine est peu décrite dans la littérature scientifique, mais semble être sans conséquences cliniques.

Il existe diverses mutations pouvant être à l'origine de déficits héréditaires quantitatifs (type I) ou qualitatifs (type II) en antithrombine.

Les déficits de type II se caractérisent par une synthèse anormale d'antithrombine incapable de neutraliser la thrombine.

On distingue les déficits constitutionnels (de transmission autosomique) des déficits acquis.

La forme acquise, peut être liée à de nombreuses étiologies. [8]

Elle peut résulter :

- d'un déficit de synthèse (hépatopathie avec cirrhose par exemple)
- d'une augmentation des pertes (néphropathie, pertes digestives, grands brûlés)
- de phénomènes de consommation (coagulation vasculaire disséminée, sepsis, post-opératoire de chirurgie majeures, pré-éclampsie, épuration extra-rénale, Circulation extracorporelle (CEC)) [9]
- de traitements médicamenteux comme les oestroprogestatifs, la L-asparaginase ou encore l'héparine. [10]

Au cours de la CEC, les troubles de la coagulation se traduisent par la formation accrue de thrombine et une diminution des taux circulants d'antithrombine, conséquence d'une hémodilution et d'une consommation accrue (par la production de thrombine et la présence d'héparine). [11][12][13]

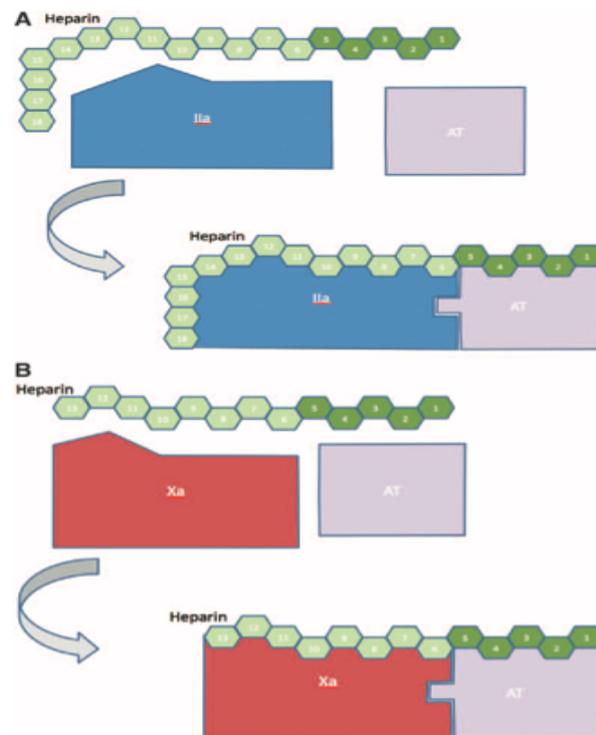
#### 1.5) Antithrombine et héparines

Les héparines sont des molécules mucopolysaccharidiques d'origine naturelle, dont l'activité repose sur une séquence commune de 5 sucres (pentasaccharide), mais dont la structure est variable. On distingue ainsi les héparines non fractionnées (HNF) des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par exemple.

C'est la séquence pentasaccharidique qui est nécessaire à l'action biologique de l'HNF, par liaison à l'antithrombine (figure 5). La fraction non liée à l'AT n'a pas d'action anticoagulante. L'héparine agit comme cofacteur de l'AT ; en se fixant sur celle-ci, elle modifie sa conformation et accélère (d'environ 1000 fois) la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation.

In vivo, des glyco-aminoglycans de type héparanes sulfates tapissent la paroi vasculaire et semblent potentialiser physiologiquement l'activité anticoagulante de l'AT. [14]

L'héparine peut augmenter le turn-over d'antithrombine entraînant une diminution de 17 à 33% des taux plasmatiques d'antithrombine. [15]



**Figure 5 : Mode d'action de l'héparine**

*D'après Heparin Sensitivity and Resistance: Management during Cardiopulmonary Bypass, Alan Finley, MD and Charles Greenberg, MD*

## 2) Traitement des déficits en antithrombine

### 2.1) Produits disponibles

En cas de déficit en AT, il existe deux alternatives pour la supplémentation : le plasma frais congelé (PFC) ou l'AT humaine purifiée.

L'AT humaine purifiée est un médicament dérivé du sang, soumis à prescription hospitalière (liste I). Il s'agit de concentré d'AT humaine, deux spécialités médicales existent : Aclotine° et Atenativ°.

L'antithrombine humaine possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les « déficit congénitaux » et les « déficit acquis sévère en AT », avec un « seuil inférieur à 60% ». L'antithrombine humaine est indiquée chez les patients présentant un déficit constitutionnel en AT dans la prophylaxie des thromboses veineuses en cas de situation à risque élevé (notamment en cas de chirurgie ou grossesse), lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'HNF ainsi que dans le traitement des accidents thromboemboliques en association avec l'héparine, lorsque celle-ci, utilisée seule est inefficace (*données transmises par l'ANSM en mai 2017*).

Dans le cas de déficits acquis sévères, une « posologie de 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg » est préconisée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Sa demi-vie est de 55 +/- 14h et celle-ci peut être diminuée par une héparinothérapie.

A titre informatif, l'Aclotine° (disponible au CHRU de Tours), est disponible au tarif (hors taxes) de 473,760 euros les 500 UI (5ml).

Le PFC a également été utilisé pour traiter les déficits en AT. Le PFC, en tant que source d'AT est l'un des traitements médicalement acceptés, avec cependant des risques allergiques et viraux décrits. Dans certaines études le PFC n'augmente le taux d'AT que lorsque de grands volumes sont administrés (environ 2 litres dans certaines études), ce qui semble en limiter l'applicabilité clinique dans cette indication seule. [16] [17]

Peu d'études comparant les PFC aux concentrés en AT sont disponibles dans la littérature, mais il semble exister un bénéfice à l'utilisation des concentrés en AT sur l'augmentation du TCA, notamment en termes de délai d'obtention d'une anticoagulation curative, en chirurgie cardiaque. [18] [19]

## 2.2) Phénomène d'héparinorésistance

L'héparinorésistance est définie par des besoins en héparine largement accrus dans le but d'atteindre l'objectif seuil d'anticoagulation visé (selon les seuils de TCA ou d'anti-Xa) [16] [17] [18].

Ce phénomène a été majoritairement étudié en chirurgie cardiaque et en présence de circulation extracorporelle. Dans ce contexte, la résistance à l'héparine peut être définie comme l'incapacité à atteindre le TCA souhaité après une dose standard d'héparine (300-400 UI/kg par jour). [17] [18]

Il n'existe pas de recommandation ni de définition précise de la dose standard d'héparine, particulièrement chez les patients de réanimation, les doses de 35000 UI/jour ou de 20 UI/Kg/H ont également été décrites dans la littérature [20].

Les déficits acquis en antithrombine peuvent être responsables d'une diminution de l'efficacité de l'héparine, voir conduire à une héparinorésistance. [16] [17] [21] [22].

Cette liaison (entre les protéines transportant l'HNF et l'HNF) est non spécifique, cela explique volontiers le phénomène de variabilité d'efficacité et de doses d'un patient à un autre, plus qu'une réelle résistance à l'HNF. [12]

Une augmentation de la clairance de l'HNF (splénomégalie et insuffisance hépatique) peut également entraîner une résistance à l'héparine.

D'autres causes plus rares d'héparinorésistance, peuvent être liées à une augmentation des taux de protéines transportant l'HNF (facteur de Willebrand, facteurs VIII et X, fibrinogène, PF4 (platelet factor 4...)).

L'antithrombine a été évaluée pour restaurer l'activité de l'héparine chez les patients héparinorésistants subissant une chirurgie cardiaque. Dans cette indication, par rapport aux PFC, la supplémentation en AT semble également avoir des avantages relatifs en termes de sécurité et d'efficacité, sans autre preuve autre de bénéfice direct [16].

Quelques données, à partir de faibles effectifs, existent dans un contexte de chirurgie cardiaque ou d'assistance circulatoire en réanimation. [22] [23] [24] [25] [26]

Dans une étude de Williams et al. [25] regroupant un total de 44 patients sous CEC, l'administration d'AT (1000 UI d'AT) était comparée à une augmentation des doses d'héparine. Le concentré d'AT a été efficace chez 42 des 44 patients (96%) pour obtenir une augmentation immédiate du TCA. Les patients qui n'ont pas répondu à l'augmentation des doses d'héparine ont été traités avec succès par AT.

L'étude rétrospective de Peltier et al. [27], portant sur un total de 20 patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, a montré une augmentation significative des taux d'AT après supplémentation, avec normalisation des taux d'AT pour une majorité des patients. En parallèle, il était observé une augmentation significative des taux d'héparinémie.

Une étude de cohorte monocentrique rétrospective américaine publiée en 2021 [28], réalisée chez un faible nombre de sujets (13 patients avec assistance circulatoire), a investigué l'utilisation d'antithrombine dans un contexte de résistance à l'héparine. Une valeur « thérapeutique » du TCA a pu être obtenue chez la majorité des patients mais 42% des sujets ont présenté des effets indésirables de type hémorragique, 46% ont nécessité une transfusion (culots globulaires ou plaquettaires), 23% ont développé des thromboses de novo.

A l'opposé, une étude italienne publiée en 2020 randomisant 24 patients [29], avait conclu à la non-diminution des besoins en héparine chez les patients avec ECMO et recevant de l'antithrombine.

Enfin, quelques études chez les enfants [30] [31], ont montré un bénéfice significatif sur l'anticoagulation, avec des effets indésirables mineurs.

En synthèse, l'utilisation d'AT dans le cadre d'héparinorésistance a surtout été documentée dans le cadre d'assistance circulatoire en chirurgie cardiaque et thoracique, dans des cohortes de petit effectif, rétrospectives pour la plupart. Les résultats semblent en faveur d'une amélioration de la réponse à l'héparine avec une atteinte du seuil curatif plus rapidement. Malgré tout, il n'existe pas de recommandations quant à l'utilisation d'antithrombine dans ce contexte, mais cette perspective semble intéressante. [32]

### 3. Rationnel de l'étude

L'usage de l'antithrombine dans la plupart des indications relatives aux déficits acquis reste aujourd'hui malheureusement peu documenté. La population de réanimation regroupe des patients atteints de défaillance d'organes pouvant conduire à des déficits acquis en antithrombine.

L'AT est utilisée en pratique courante en réanimation chirurgicale du CHRU de Tours, notamment en cas de difficultés à atteindre un objectif curatif, ou d'héparinorésistance, associées à un déficit documenté en antithrombine.

Même si l'ACLOTINE° possède l'AMM depuis 1998 dans cette indication, il existe peu d'études sur la supplémentation en AT chez les patients admis en réanimation, traités par héparine et plus précisément sur l'efficacité et l'innocuité de cette pratique.

L'objectif principal de ce travail est donc d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en antithrombine dans le cadre d'une anticoagulation curative par HNF en cas de déficit acquis sévère documenté en réanimation.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la réponse à cette supplémentation en termes d'efficacité de la variation de l'anticoagulation (activité anti-Xa et TCA), l'influence sur la dose d'HNF administrée et les éventuelles complications secondaires à l'administration d'AT.

Nous faisons l'hypothèse que la supplémentation en antithrombine dans cette indication permet non seulement de corriger le déficit acquis en AT mais également d'atteindre plus rapidement les objectifs d'anticoagulation efficace.

## **B. MATERIEL ET METHODE**

### **1) Critères d'inclusion**

Tous les patients majeurs admis en réanimation chirurgicale au CHRU de Tours entre Novembre 2011 et Décembre 2021, ayant un déficit sévère en antithrombine (taux d'AT  $\leq$  60%) et reçu au moins une dose d'antithrombine humaine (de type Aclotine°), traités par héparinothérapie à but curatif ont été inclus.

### **2) Critères d'exclusion**

Les patients ayant un diagnostic établi ou une suspicion de coagulopathie (type CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ou déficit en facteur de la coagulation, TIH : thrombopénie induite par l'héparine), ont été exclus. De même, les patients ayant reçu une supplémentation en antithrombine sans dosage préalable d'AT avant supplémentation ont été également exclus.

### **3) Modalités de recueil des données**

A partir d'une liste de patients fournie par la pharmacie hospitalière, les données de chaque patient étaient collectées au sein du dossier médical du patient (informatique et papier). Si nécessaire, les dossiers des patients ont été consultés directement après avoir été récupérés aux archives hospitalières.

### **4) Données étudiées**

Des données de type épidémiologiques et cliniques ont été recueillies : l'âge, le genre, le poids, le motif d'admission en réanimation, les antécédents (et particulièrement un antécédent de transplantation hépatique), les scores IGS2 dans les 24h après l'admission (Index de Gravité Simplifié 2) et SOFA à l'admission (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), les doses de vasopresseurs lors de la supplémentation (de type noradrénaline), l'indication de l'anticoagulation, la présence d'une épuration extra-rénale, d'une dialyse à l'albumine (type MARS°), ou encore d'un traitement par antiagrégant plaquettaire.

D'un point de vue biologique, les données d'hémostase ont été recueillies avant et après supplémentation (dans les 4 à 6h) : taux d'AT, hémoglobinémie, taux de plaquettes, de fibrinogène, TP (taux de prothrombine), TCA et activité anti-Xa.

Enfin, concernant l'évolution, le nombre d'administration d'AT, le changement des doses d'HNF et la dose maximale durant l'hospitalisation ont été recueillis.

Les complications cliniques et biologiques ont également été colligées dans les 24 heures suivant l'administration d'AT :

- Hémorragies reportées dans le dossier patient.
- Évènement de type anaphylactique.
- Transfusion de produits sanguins labiles dans les 24h suivant l'administration d'AT.
- Surdosage en HNF défini par une activité anti-Xa  $>0.7$  UI/mL ou un TCA  $>2,5$  secondes (pour un TCA initialement normal : TCA  $< 1,2$ ), selon les normes définies par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).  
En cas de discordance entre le TCA et l'activité anti-Xa, la valeur de l'activité anti-Xa était utilisée.
- L'apparition de thrombose de novo ou l'extension de thromboses existantes (reportés dans le dossier patient) au cours du séjour ont également été recueillies.

## 5) Critères de jugements

Le critère de jugement principal est la variation du taux d'AT (selon dosage biologique) en cas de supplémentation par antithrombine humaine (de type Aclotine<sup>®</sup>) en réanimation chirurgicale au CHRU de Tours.

Les critères de jugement secondaires sont :

- L'efficacité de cette supplémentation sur l'anticoagulation efficace (variation de l'activité anti-Xa et/ou du TCA), en lien ou non avec la variation en parallèle de la dose d'héparine administrée.
- Les complications possiblement liées à l'administration d'AT.
- L'effet d'une supplémentation en AT en termes de variation de taux d'AT et de variation de l'anticoagulation (activité anti-Xa, TCA et dose d'HNF) dans le sous-groupe de patients transplantés hépatiques.

## 6) Analyse statistique

Les données sont présentées en valeur absolue (%) ou médiane [IQR 25-75].

Selon le type de variables, ces dernières ont été comparées selon le test de Mann-Whitney (risque  $\alpha= 0.05$ ). Une recherche de corrélation a été réalisée, utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

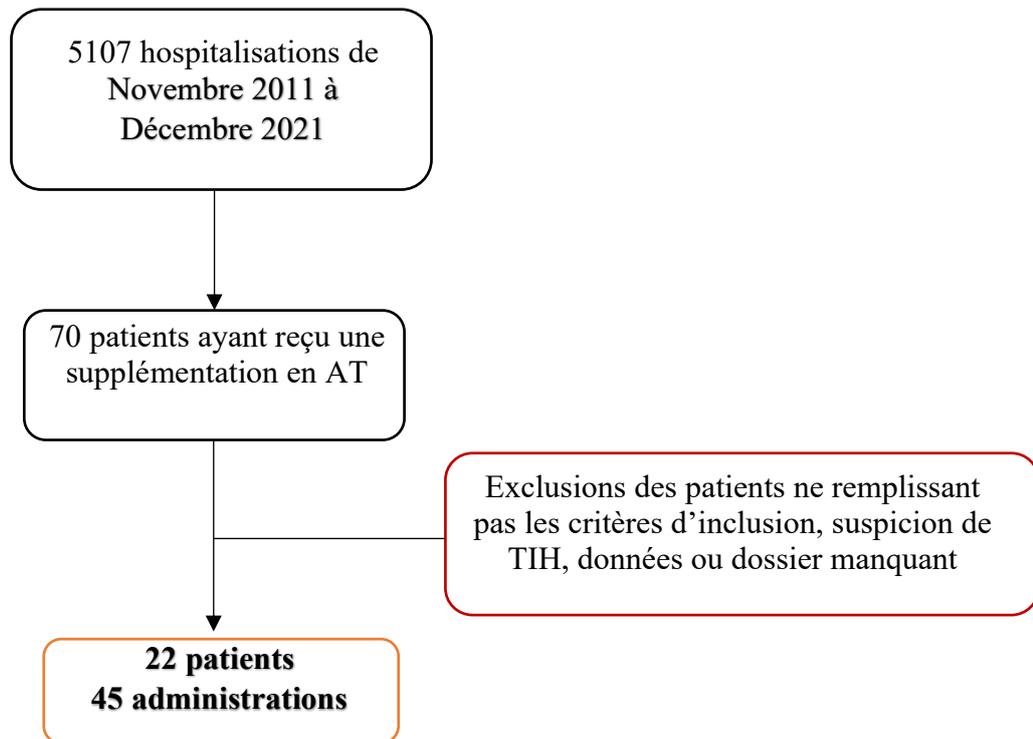
## 7) Aspect réglementaire et Éthique

Cette étude a reçu l'accord de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) du CHRU de Tours n° 2023\_079 pour l'exploitation des données des patients.

Une demande a également été soumise au comité d'Éthique du CHRU de Tours.

## C) RESULTATS

De Novembre 2011 à Décembre 2021, 5107 patients ont été admis en réanimation chirurgicale au CHRU de Tours. Parmi eux, 70 patients (1.4%) ont reçu une supplémentation en AT. Selon les critères d'inclusion et d'exclusion, 22 patients (31%) ont été inclus dans cette étude (figure 6), correspondant à 45 administrations d'AT.



**Figure 6 : Diagramme de flux de l'étude**

### 1) Population de l'étude

Les données épidémiologiques et les caractéristiques principales de la population étudiée sont présentées tableau 1.

Une majorité de patients (n= 12, 55%) a été admise pour insuffisance d'organe (insuffisance hépatique, rénale ou insuffisance cardiaque).

Les scores de gravité cliniques (IGS2 et SOFA) sont respectivement de 56 [45-64] et 9 [6,2-11].

Plus d'un tiers des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale dans les 24h suivant une administration d'AT (avec prédominance d'une technique par épuration extra-rénale continue sous HNF). Concernant les étiologies d'anticoagulation efficace, on retrouve chez la

majorité des patients (n= 12 ; 55%) les thromboses digestives ou l'embolie pulmonaire (n= 5 ; 23%).

Dans cette cohorte, on peut noter que 18% des patients (n=4) ont été opérés d'une transplantation hépatique au cours de leur hospitalisation en réanimation.

Un patient a été transplanté 3 mois avant la supplémentation en AT en réanimation (antécédent de transplantation hépatique).

## 2) Critère de jugement principal et données biologiques

Le tableau 2 présente les données biologiques initiales et après administration d'AT. Quarante-cinq administrations chez 22 patients ont pu être analysées.

Le nombre médian d'administration d'AT chez un même patient était de 1 [1 ; 2].

Au maximum, douze administrations ont été réalisées chez un même patient.

Avant supplémentation, le taux médian d'AT était de 45% [34 ; 50]. Après supplémentation, le taux médian était à 78% [66 ; 91] dans la population étudiée, pour une dose administrée de 40,5 UI/kg [34,2 ; 43,8].

Les variations des taux d'AT avant et après supplémentation sont présentées figure 7 la variation du taux d'AT en fonction de la dose administrée est présentée figure 8.

On observait une majoration de 99% (0,99 [0,49; 1,63]) du taux d'antithrombine après supplémentation ( $p < 0,0011$ ).

**Tableau 1 : Données démographiques et caractéristiques des patients analysés**  
(n=22 patients ou n=45 administrations)

Caractéristiques de la population	
Age (années)	62 [51 ; 68,7]
Sexe masculin	12 (54,5%)
Poids (kilogrammes)	73 [63,5 ; 77,7]
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,85 [22,3 ; 27]
Diagnostic d'entrée en réanimation	
Traumatologie	2 (9%)
Défaillance respiratoire	4 (18%)
Métabolique	2 (9%)
Insuffisance d'organe	12 (55%)
Infection	2 (9%)
Dose de noradrénaline, lors administration AT (µg/kg/min)	0,03 [0 ; 0,2]
Créatinine (µmol/L)	88 [62 ; 143]
Epuration extra-rénale (dans les 24h suivant ou précédant l'AT)	17 (37,7%)
EERC citrate	1 (2,2%)
EERC HNF	12 (26,7%)
HDI	4 (8,9%)
Lactates, lors administration d'AT (mmol/L)	1,65 [1,2 ; 2,2]
MARS hépatique (au moins une séance)	13,6
IGS2 (points)	56 [45 ; 64]
SOFA (points)	9 [6,2 ; 11]
Motif d'anticoagulation	
Thromboses digestives	12 (55%)
Embolie pulmonaire	5 (23%)
Thrombose vasculaire autre	3 (14%)
Fibrillation auriculaire	2 (9%)
Antiagrégation plaquettaire	4 (18%)
Transplantation hépatique	4 (18%)
ATCD de transplantation hépatique (dans l'année précédente)	1 (4,5%)
Décès (au cours de l'hospitalisation)	19 (86%)

*Données présentées en médiane [IQR] et n (%), sauf précision.*

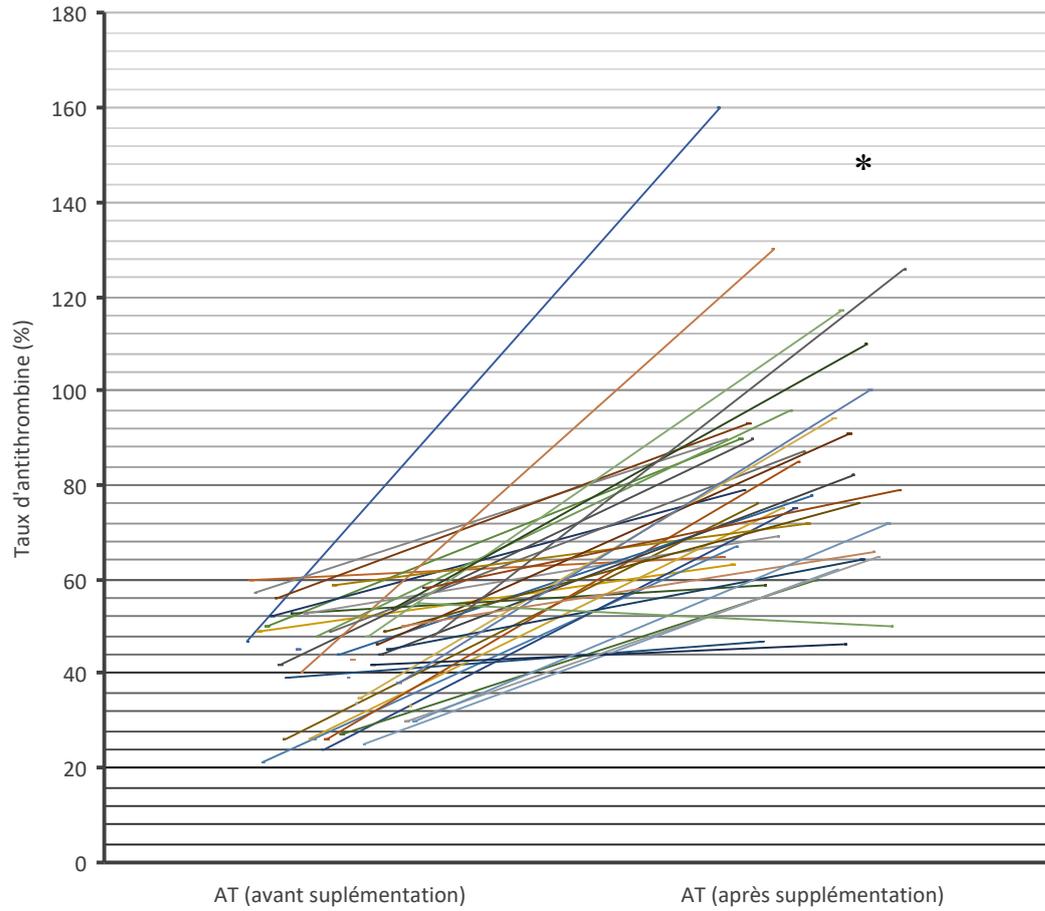
*IMC : Indice de Masse Corporelle, EERC : Epuration Extra-Rénale Continue, HDI: Hémodialyse Intermittente, MARS : Molecular Adsorbents Recirculating System, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2, ATCD : antécédent.*

**Tableau 2 : Caractéristiques de l'hémostase (avant et après administration d'AT)**

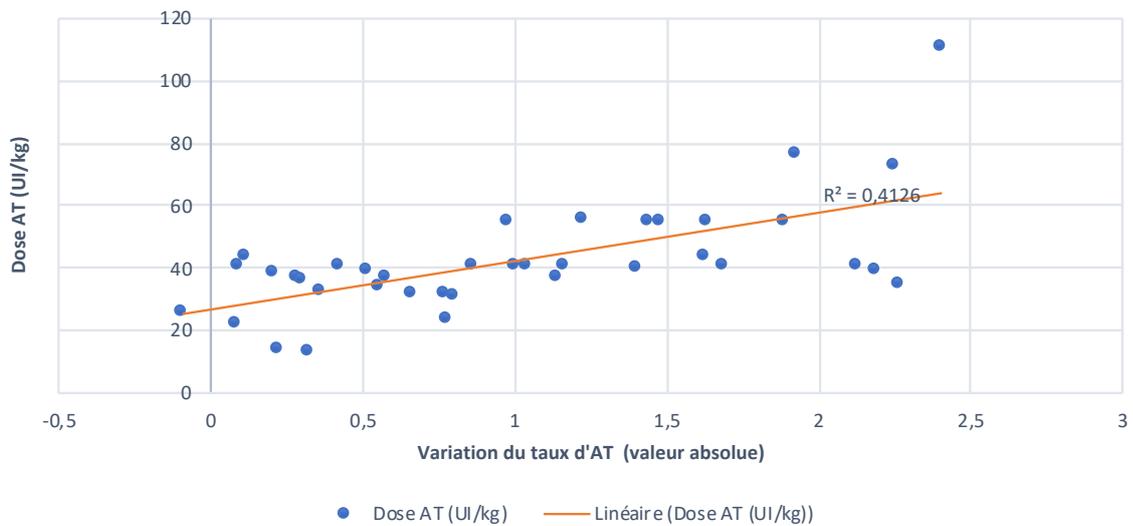
<b>Caractéristiques de la population avant supplémentation</b>	
Antithrombine (n)	45 [34 ; 50]
Hémoglobine (g/dL)	9,2 [6,4 ; 10,4]
Plaquettes (G/L)	91 [63 ; 155]
Fibrinogène (g/L)	2,87 [2,3 ; 4,1]
TP (%)	45 [38 ; 51]
TCA (secondes)	2,30 [1,9 ; 3,3]
Activité anti-Xa (UI/mL)	0,1 [0,05 ; 0,15]
Dose d'HNF (UI/kg/j)	289 [198 ; 524]
<b>Caractéristiques de la population après supplémentation en AT</b>	
Antithrombine (%)	78 [66 ; 91]
Hémoglobine (g/dL)	9,3 [8,55 ; 9,9]
Plaquettes (G/L)	89,5 [61,2 ; 155,2]
Fibrinogène (g/L)	2,93 [2,01 ; 4,95]
TP (%)	43,5 [37,7 ; 49,7]
TCA (secondes)	2,77 [1,89 ; 4,5]
Activité anti-Xa (UI/mL)	0,2 [0,1 ; 0,37]
Dose d'HNF (UI/kg/j)	295 [211 ; 518]
Dose d'antithrombine administrée (UI/kg)	40,5 [34,3 ; 43,8]
Nombre d'administration d'AT	1 [1 ; 2]
Dose maximale d'HNF (durant l'hospitalisation)	529,5 [413,2 ; 697,5]

*Données présentées en médiane [IQR] et n (%) sauf précisions.*

*TP : taux de prothrombine, TCA : temps de céphaline activé, HNF : héparine non fractionnée, TCA > 4 remplacé par 4,5, Anti-Xa < 0,1 remplacé par 0,05.*



**Figure 7 : Évolution des taux d'antithrombine avant et après supplémentation**  
*Données exprimées en %, \* : p < 0,05*



**Figure 8 : Variation du taux d'AT en fonction de la dose administrée**

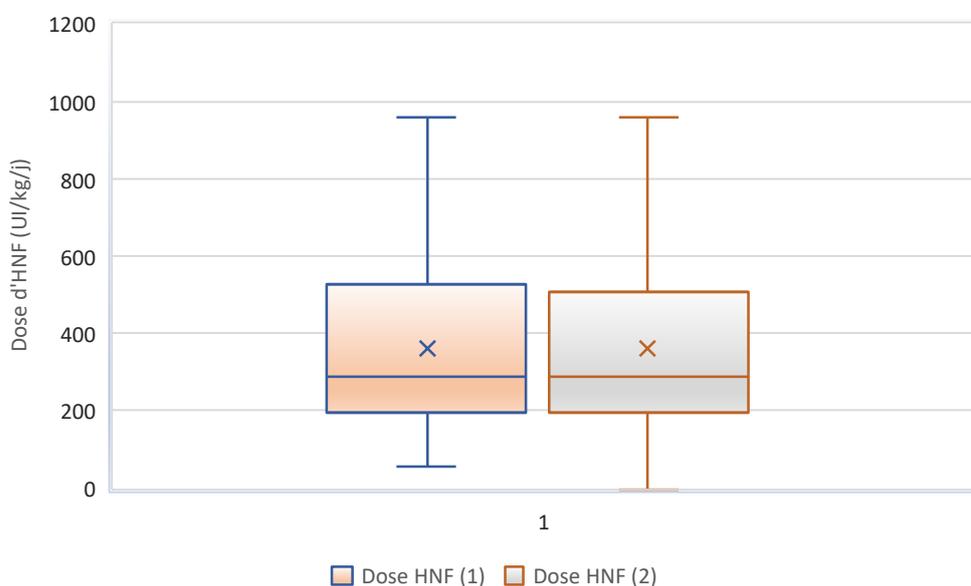
### 3) Critères de jugement secondaires

Avant administration, la dose médiane d'héparine non fractionnée était à 289 UI/kg/j [198 ; 524]. Après administration d'AT, la dose médiane d'HNF chez les patients était de 295 UI/kg/j [211 ; 518]. ( $p= 0,39$  ; figure 9).

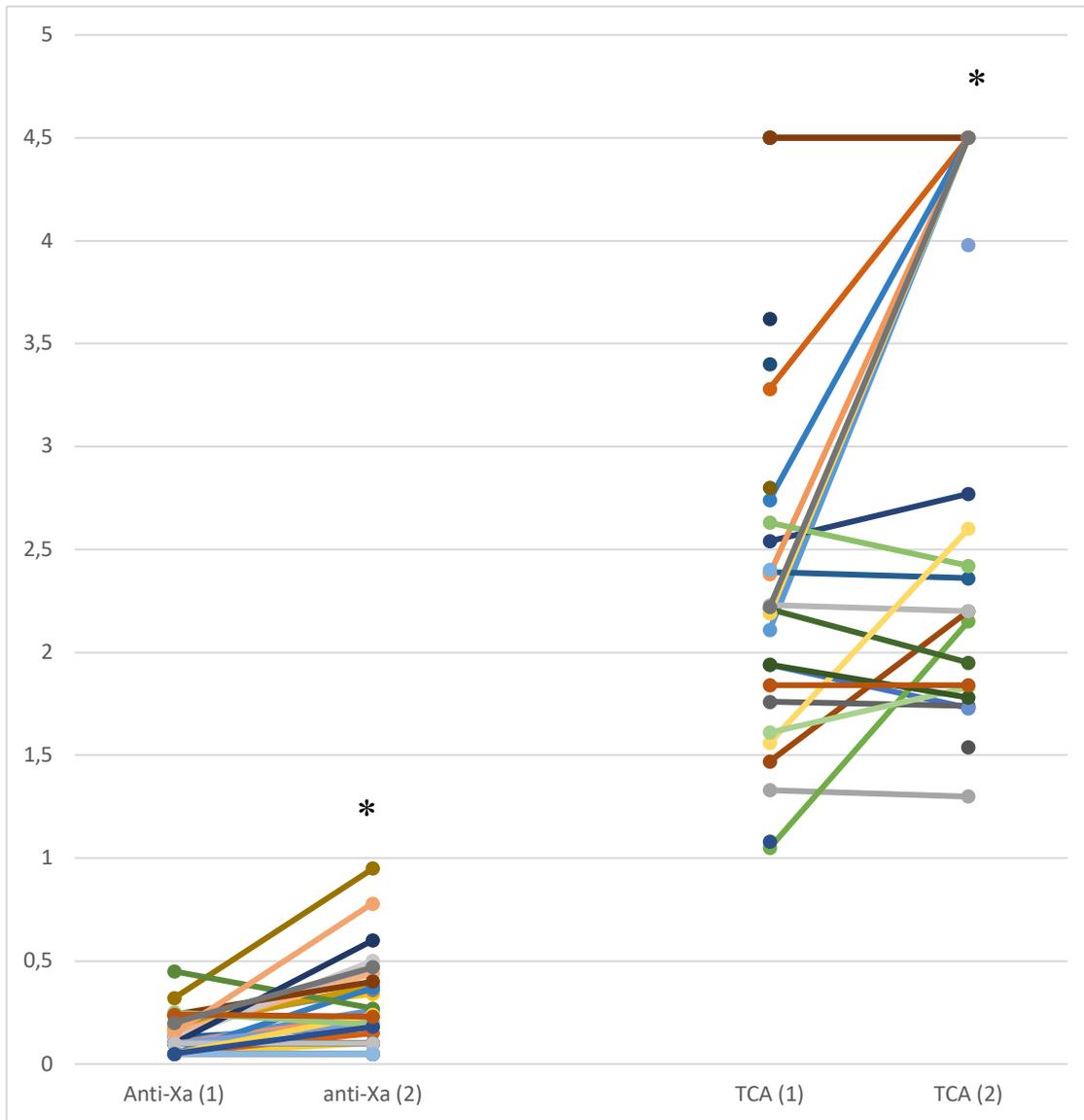
La dose maximale relevée pendant l'hospitalisation était en médiane 529 UI/kg/j [413 ; 697], pour un objectif d'anticoagulation curative atteint au moins une fois pendant l'hospitalisation en réanimation chez 81% des patients ( $n=18$ ).

Des dosages de TCA et/ou d'activité anti-Xa ont été réalisés. Respectivement, avant et après administration, 32 puis 31 dosages de TCA et 36 puis 35 dosages d'anti-Xa ont été effectués (figure 10). 17 administrations ont bénéficié d'un dosage concomitant de TCA et d'anti-Xa. Avant administration d'AT, l'activité anti-Xa était de 0,1 UI/mL [0,05 ; 0,15], pour une valeur médiane après supplémentation de 0,2 UI/mL [0,1 ; 0,37] (tableau 2, figure 10), soit une variation de 48% (0,48 [0 ; 1,95],  $p= 0,00018$ ).

Concernant le TCA, avant administration, sa valeur médiane était de 2,22 secondes [1,89 ; 3,04], pour une valeur de 2,68 secondes [1,89 ; 4,5] après supplémentation (tableau 2 ; figure 10), soit une variation médiane de 10,2% (0,10 [-0,01 ; 0,51],  $p= 0,002$ ).



**Figure 9 : Évolution de la dose d'HNF**  
*Données exprimées en médiane et IQR*



**Figure 10 : Variation du TCA et de l'activité anti-Xa après supplémentation**

*Données exprimées en n (%) médiane et IQR*

*\* : p < 0,05*

#### 4) Complications et évolution des patients

Chez 9 patients, 16 administrations (36%) ont été suivies d'une complication telle que nous les avons définies précédemment.

Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le tableau 3.

Concernant les surdosages en HNF : leur taux global est de 13% (n=6 administrations) dans notre cohorte.

Deux administrations ont conduit à un surdosage en HNF, défini par une activité anti-Xa supérieure 0,7 UI/mL.

Chez le premier patient, sans modification de la dose d'HNF (738 UI/kg/j), l'activité anti-Xa est passée de 0.32 à 0.95 UI/mL après supplémentation en AT. En parallèle, l'apparition d'un saignement actif environ 4 à 6 heures après supplémentation en AT (saignement de la paroi abdominale dans un contexte post-opératoire récent), sans nécessité de transfusion, a induit l'arrêt et l'antagonisation de l'HNF par protamine.

Chez le deuxième patient, dans le même temps que l'administration d'AT, l'HNF a été augmentée de 526 UI/kg/j à 736 UI/kg/j. L'activité anti-Xa initialement à 0.15 UI/mL est passée à 0.78 UI/mL. Cela a conduit à une pause d'HNF pour une durée de 2h et une reprise à 631 UI/kg/j. A noter l'absence de saignement ou de transfusion pour ce patient.

Quatre administrations (patient 3 à 6) ont conduit à un surdosage en HNF évalué sur le TCA (supérieur à 2,5 secondes).

Pour le patient 3, on observait un TCA initialement à 2,11 secondes. La dose d'HNF n'avait pas été modifiée de manière concomitante (202 UI/kg/j). Aucune complication hémorragique n'a été décrite, et aucune transfusion réalisée. Une pause d'HNF avait été observé.

Concernant le patient 4, le TCA était initialement hors de la zone thérapeutique (entre 2,2 et 2,5 secondes), pour un TCA à 2,6 secondes après administration d'AT avec une dose d'HNF initialement à 263, majorée à 296 UI/kg/j de manière concomitante. A noter pour ce patient la présence d'un saignement sans recours à une transfusion ou à l'arrêt de l'héparinothérapie.

Pour le patient 5, le TCA est passé de 2,19 à un TCA > 4 secondes, sans majoration de la dose d'HNF.

Pour le patient 6, l'AT a été administré pour un TCA équilibré à 2,54 secondes, le TCA est passé à 2,77 secondes. A savoir que pour ces patients (5 et 6), la dose d'HNF n'a pas été modifié de manière concomitante et aucun saignement ou transfusion n'a été relevé.

A noter que huit autres administrations (18%) ont conduit à un TCA supérieur ou égal à 2,5 ; avec des TCA initialement en zone thérapeutique ou surdosés mais associé à une activité anti-Xa non équilibrée (cas de discordance entre TCA et activité anti-Xa). La dose d'HNF n'a pas été modifiée chez ces patients et aucun saignement n'a été rapporté (patients non détaillés dans le tableau 3).

Enfin, chez un patient (patient 7), l'HNF a été stoppée devant un instabilité hémodynamique non expliquée, sans surdosage en HNF associé ni saignement extériorisé.

Concernant les patients présentant un saignement dans les 24h suivant l'administration d'AT (Patient 1,4 et 8 à 11 du tableau 3) :

Treize pourcents des administrations, soit 6 administrations (pour 4 patients) ont présenté un saignement (notifié dans le dossier patient).

Quatre pourcents des administrations sont associés à un surdosage en HNF.

Pour la première (patient 1), on retrouve une activité anti-Xa après supplémentation à 0,95 UI/mL, avec arrêt de l'HNF et antagonisation par protamine et prise en charge au bloc opératoire pour traitement hémostatique.

Concernant la deuxième administration (patient 8), on retrouve un TCA à 2,6 secondes après supplémentation en AT. Ce patient présentait un saignement (d'origine digestive) antérieure à l'administration d'AT et persistant après celle-ci, sans déglobulisation ni transfusion associée.

Concernant la transfusion de produits sanguins labiles (patients 10 et 12 à 18) :

Dans les 24 heures suivant l'administration de l'AT, 8 administrations (soit 18%) ont bénéficié d'une transfusion de produits sanguins (culots globulaires, concentré plaquettaire et/ou plasma frais congelé) sans association à un surdosage en HNF ou saignement diagnostiqué.

Aucune thrombose de novo n'a été décrite. Chez un patient (patient 19), une extension de thrombose connue a été mise en évidence.

Aucun évènement de type anaphylactique n'a été retrouvé dans les suites d'une administration d'AT.

Dix-neuf patients (86%) ont présenté une issue défavorable et sont décédés au cours de leur hospitalisation en réanimation. Un patient dans les 24h suivant l'administration d'AT, dans un contexte de passage en mort encéphalique avec une insuffisance hépatique sur un Budd-Chiari avec thrombophlébite cérébrale. Aucun saignement intracrânien n'avait été mis en évidence (patient 19). Six patients (27%) sont décédés dans les 48h suivant la dernière administration d'antithrombine.

**Tableau 3 : Données spécifiques des administrations associées à des complications**

Patient	anti-Xa (1) (UI/mL)	TCA (1) (s)	Dose HNF (1) (UI/kg/j)	AT (1) (%)	AT (2) (%)	Dose AT (UI/kg)	Dose HNF (2) (UI/kg/j)	anti-Xa (2) (UI/mL)	TCA (2) (s)	saignement	transfusion
1	0,32	4,5	738	26	76	76,9	738	0,95	4,5	oui	non
2	0,15	NR	526	50	66	13,7	736	0,78	4,5	non	non
3	NR	2,11	202	21	67	39,5	0	NR	4,5	non	non
4	NR	1,56	263	35	94	41,1	296	NR	2,6	oui	non
5	NR	2,19	263	25	62	54,8	263	NR	4,5	non	non
6	NR	2,54	249	52	79	39,8	249	NR	2,77	non	non
7	0,05	2,63	164	48	96	41,1	164	0,05	2,42	non	non
8	NR	1,56	263	35	94	41,2	296	NR	2,6	oui	non
9	0,1	1,61	158	48	117	54,8	158	0,1	1,83	oui	non
10	0,1	3,4	368	45	64	41,2	368	0,1	NR	oui	2 CGR
11	0,05	NR	512	30	72	40	187	0,05		oui	non
12	0,05	1,94	178	47	160	111,1	267	0,05	1,73	non	4 PFC
13	NR	1,76	107	42	90	37	107	NR	1,74	non	1 CPA + 3 PFC
14	0,1	2,38	524	40	130	72,7	174	0,23	4,5	non	1 CGR
15	0,05	2,4	164	26	NR	41,1	198	0,05	NR	non	1 CPA
16	0,05	3,28	141	26	85	35,3	169	0,15	4,5	non	1 CGR
17	NR	1,94	197	54	110	41,1	197	NR	1,78	non	1 CPA
18	0,1	NR	296	38	100	54,8	395	0,2	3,98	non	1 CPA + 2 CGR
19	0,05	2,74	696	44	78	31,7	686	0,37		non	non

*Les résultats sont présentés en valeur absolue.*

*Avant (1) puis après (2) supplémentation en antithrombine. TCA : Temps de céphaline activée, AT (1) : taux d'antithrombine avant supplémentation, AT (2) correspond à la période après supplémentation d'AT. CGR : concentrés de globules rouges, PFC : plasma frais congelé, CPA : concentrés de plaquettes d'aphérese.*

## 5) Sous-groupe des patients transplantés hépatique

Cinq patients (soit 23%), pour 12 administrations d'AT, composaient le sous-groupe de patients transplantés hépatiques. Quatre patients pendant l'hospitalisation en réanimation et 1 patient dans l'année précédant l'administration d'AT (3 mois avant son hospitalisation en réanimation).

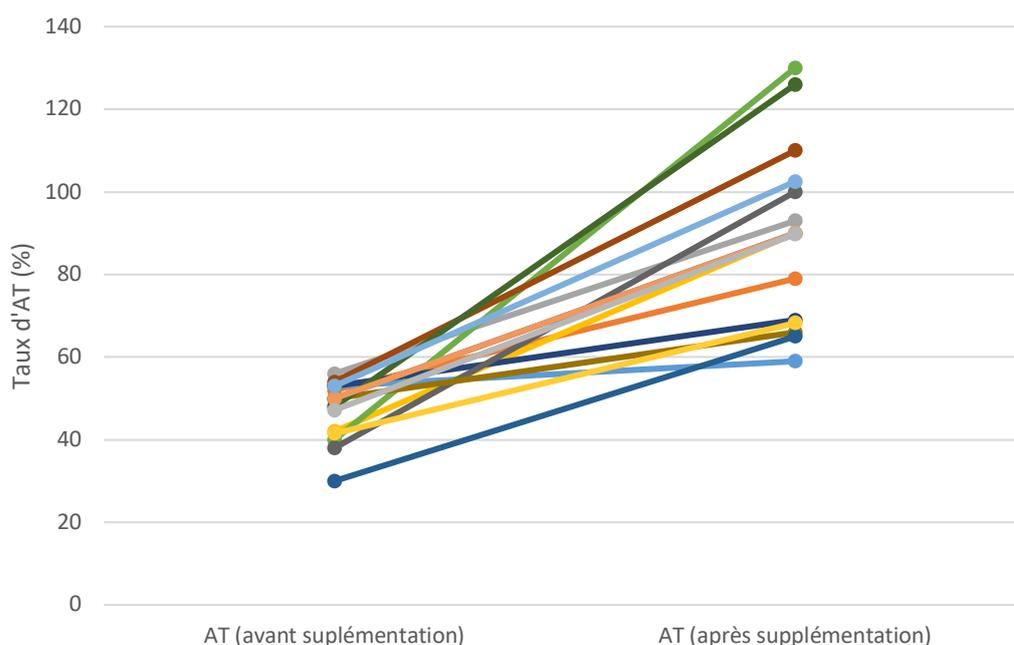
Concernant le critère de jugement principal dans le sous-groupe des patients transplantés hépatique (figure 11) : le taux d'AT avait pour valeur médiane 50 % [41,5 ; 53] avant administration d'AT, et de 90% [68,2 ; 102,5] après.

La dose médiane d'AT administrée était de 40,4 UI/kg [35,4 ; 43,8].

Concernant les critères de jugement secondaires :

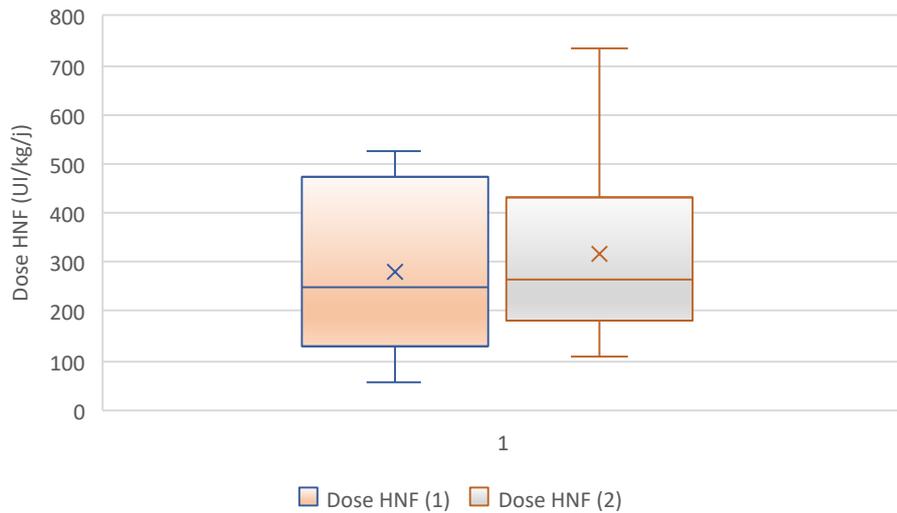
La dose d'HNF avant supplémentation était en médiane de 249 UI/kg/j [174,5 ; 369,5] et de 266,5 [191,2 ; 407,2] après (figure 12).

Concernant l'activité anti-Xa et le TCA (figure 13), ils étaient respectivement de 0,1 UI/mL [0,12 ; 0,14] et 2,21 secondes [1,76 ; 2,23] avant supplémentation, pour 0,23 UI/mL [0,2 ; 0,47] et 2,2 secondes [2,05 ; 4,24] après.



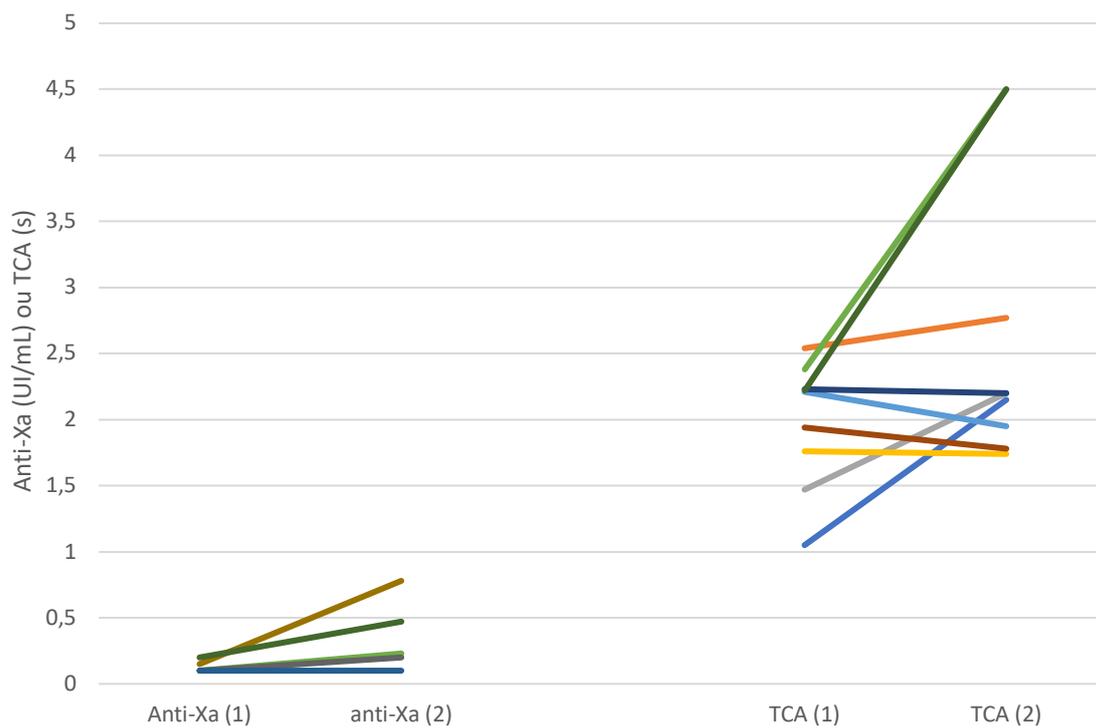
**Figure 11 : Évolution du taux d'AT dans le sous-groupe TH**

*Données présentées en n (%)*



**Figure 12 : Évolution de la dose d'HNF**

*Données présentées en médiane et IQR*



**Figure 13 : Évolution des taux d'anti-Xa et TCA**

*Données présentées en n (UI/mL) ou n (secondes)*

## C) DISCUSSION

Cette étude décrit l'utilisation de concentré d'antithrombine humaine (de type Aclotine<sup>®</sup>) chez les patients sous héparinothérapie curative en réanimation chirurgicale du CHRU de Tours avec déficit acquis en AT. Une supplémentation en AT humaine a permis une augmentation significative du taux d'AT jusqu'à normalisation chez des patients de réanimation traités par anticoagulation efficace avec un déficit acquis en AT (de 45% [34 ; 50] à 78% [66 ; 91],  $p < 0,0011$ ). Dans le même temps, alors que la dose d'HNF administrée ne variait pas significativement ( $p=0,39$ ) l'activité anti-Xa et le TCA dosés après supplémentation augmentaient significativement.

Dans cette population de patients sévères de réanimation, une supplémentation en Aclotine<sup>®</sup> semble pouvoir être utilisée pour restaurer un taux d'antithrombine normal. La population étudiée avait un déficit sévère en antithrombine avec un taux initial moyen d'AT relativement faible (45% [34 ; 50]), par rapport aux autres études. [17] [27] [26] La dose administrée respectait la posologie préconisée par l'AMM (40 à 100 UI/kg), tout en restant dans la limite basse. Dans la littérature, les doses utilisées restent régulièrement en dessous de ces doses : Dans une étude rétrospective de Koscal et al. [33] portant sur des patients de chirurgie thoracique (hors ECMO), la dose médiane d'AT pour 13 patients était de 1728 UI (soit environ 24,7 UI/kg pour un adulte de 70 kg). Le taux d'AT médian était de 53% avant supplémentation. Dans une autre étude de 2018 [26], la dose d'AT était de 9,26 UI/kg. Le taux d'AT après supplémentation était rarement monitoré dans la littérature.

Concernant la variation du taux d'AT en fonction de la dose administrée, on remarque dans notre étude qu'elle semble non corrélée ( $R^2$  à 0,41).

De manière empirique il est admis que l'activité anti-thrombinique ou taux d'AT augmente de 1,4% pour 1 UI/kg (selon les résumés des caractéristiques du produit), sans que ces données n'aient été confirmées précisément. Cependant la récupération de l'activité anti-thrombinique peut être diminuée chez des patients sous HNF, en post-opératoire ou avec des événements thromboemboliques [34]. Les études publiées, ont montré une variabilité dans la dose nécessaire pour obtenir une augmentation du taux d'AT (notamment dans les populations pédiatriques ou sous ECMO). Cela peut s'expliquer, entre autres, par une grande variabilité dans les protocoles et doses utilisés ou encore la sévérité des patients (défaillance d'organes associées) et les suppléances utilisées.

Après l'administration d'AT, les dosages d'activité anti-Xa et/ou de TCA variaient significativement par rapport au taux antérieurs à l'administration d'AT. Cependant, on observe une légère discordance entre la variation de l'activité anti-Xa et du TCA avant et après l'administration d'AT, avec une augmentation de 48% ( $p= 0,00018$ ) de l'activité anti-Xa et de 10,2% ( $p= 0,002$ ) du TCA sur l'ensemble de la cohorte.

Il est important de noter que malgré tout que l'activité anti-Xa après supplémentation n'était pas dans les normes attendues (0,3-0,7 UI/mL) pour la plupart des patients. [32]

L'apport d'AT a néanmoins permis d'augmenter les dosages en rapport avec l'anticoagulation efficace. Dans la littérature, cette relation n'est pas systématiquement retrouvée.

En effet, dans l'étude de Beyer et al. [26] sur 44 patients de soins intensifs de chirurgie cardio-thoracique sous HNF en continu, 22 patients au total ont reçu au moins une supplémentation en AT; une différence en termes de délai pour atteindre une anticoagulation efficace chez les patients supplémentés en AT n'a pas pu être mise en évidence.

Dans d'autres études portant sur une population de chirurgie cardiaque, un bénéfice en termes de délai pour atteindre une anticoagulation efficace a pu être mise en évidence.

Toutefois, il est difficile de comparer ces études à la nôtre, en outre que la population ne soit pas identique (contexte de CEC ou ECMO), le protocole d'anticoagulation est dans la majorité des cas drastiquement différent avec notamment l'absence d'HNF en perfusion continue dans certains protocoles mais un bolus avant l'entrée en CEC. [35]

En plus de la discordance existant autour de la variation d'activité anti-Xa ou de TCA, nous avons également mis en évidence une discordance autour des résultats de ces dosages. En effet, pour 11 administrations (sur les 18 pour lesquelles les 2 dosages étaient présents), le TCA avant était soit dans la norme soit surdosé, alors que l'activité anti-Xa était en deçà des zones thérapeutiques. Il est admis qu'un TCA compris entre 1,5 et 2,5, correspond à une valeur de d'activité anti-Xa comprise entre 0,3-0,7 UI/ml.

Cependant, la corrélation entre le TCA et l'activité anti-Xa est variable dans la littérature. [36] [37]. Cela s'explique d'une part par le fait que le TCA dépende de nombreux facteurs : en plus de sa sensibilité à l'héparine, il est particulièrement sensible aux anomalies de la voie intrinsèque de la coagulation, comme le défaut en facteurs VIII, IX, XI, XII, et à la présence d'inhibiteurs de la coagulation. De plus, la mesure du TCA est dépendante des réactifs utilisés. A la différence de l'anti-Xa qui correspond à une mesure de l'héparine dans le plasma, elle n'est donc pas sensible aux carences en facteurs de coagulation. Ainsi, les causes de variation des taux de facteur anti-Xa sont moins nombreuses en comparaison à celles influençant le TCA. [38]

L'utilisation du TCA pour évaluer l'anticoagulation curative peut être discutée, les preuves scientifiques sur lesquelles repose cette « habitude » sont faibles et sont basées principalement sur des études rétrospectives. [38]

Il est admis dans la littérature que le TCA est un parfois limité pour évaluer la puissance de l'anticoagulation, notamment chez les patients de réanimation. En effet le TCA est allongé dans beaucoup de situations rencontrées couramment chez cette population. [20] Parmi elles on retrouve entre autres : le syndrome inflammatoire, l'insuffisance hépatocellulaire (conduisant à la consommation et au défaut de synthèse des facteurs de la coagulation en plus de celle de l'antithrombine et en fibrinogène), la thrombopénie, l'hémodilution, etc... [16] Ainsi, par exemple, un travail réalisé en 2018 [39] portant sur 201 patients hospitalisés en cardiologie, a démontré que la surveillance et l'adaptation de posologie par l'activité anti-Xa, dans le cadre d'une thérapie par HNF en IV (intraveineux), était plus performante. Dans ce sens, en 2019, la société française de Pneumologie, recommande dans le cadre de l'anticoagulation d'une l'embolie pulmonaire : « *d'utiliser la mesure de l'activité anti-facteur X activé, préférentiellement au TCA (grade 2+)* ». C'est pourquoi, il semble licite d'adapter l'HNF curative sur l'activité anti-Xa malgré un TCA dans la zone thérapeutique en cas de discordance.

La dose médiane d'HNF avant supplémentation était de 289 UI/kg/j [198 ; 524], sans variation significative de la dose dans le même temps que l'administration d'AT ( $p=0,39$ ).

La dose maximale relevée pendant l'hospitalisation était en médiane 529 UI/kg/j [413 ; 697], pour un objectif d'anticoagulation curative atteint au moins une fois pendant l'hospitalisation chez 81% des patients ( $n=18$ ).

Il n'existe pas de recommandations concernant les doses d'HNF en réanimation. Dans la littérature, la dose classique d'HNF en réanimation est comprise entre 300 à 500 UI/kg par jour. [20]

Dans une étude portant sur le traitement des thromboses mésentériques en réanimation, la dose moyenne était de 500 UI/kg/j d'HNF en perfusion continue, de façon à maintenir une héparinémie entre 0,3 à 0,6 UI/mL [40].

Ainsi les doses d'HNF utilisées dans notre étude sont inférieures à celles majoritairement utilisées dans la littérature. Par conséquent, dans cette cohorte (hormis 2 patients), les patients ne peuvent pas être stricto-sensu être considérés comme héparinorésistants. On pourrait toutefois parler d'une impression clinique d'héparinorésistance ou de situations cliniques s'opposant à l'augmentation de la dose d'HNF.

Effectivement, en réanimation, il peut exister une augmentation du risque hémorragique dans un contexte post-opératoire récent associé à une thrombopénie par exemple, et une altération du TP (reflet d'une potentielle dysfonction hépatique ou de déficit en facteurs de la coagulation). A noter que la valeur médiane du TP était à 45% dans notre cohorte.

La dose relativement faible d'HNF initialement peut expliquer en partie le dosage infra-thérapeutique de l'activité anti-Xa de départ. De plus, la variation de cette activité anti-Xa ne peut pas être liée à une augmentation de la dose d'HNF ( $p=0,39$ ), mais plutôt, au moins en partie, à l'administration d'AT.

L'analyse en sous-groupe de la population de transplantés hépatiques révèle des résultats similaires à ceux de la cohorte générale. A propos du délai entre la TH et l'administration d'AT, on observe que le délai médian est très hétérogène (allant de J2 à J21 pour les patients greffés pendant l'hospitalisation en réanimation). Pour 3 patients l'administration d'AT et l'anticoagulation curative a été effectuée dans un contexte de thrombose portale ou cave post-TH. Pour un patient l'administration d'AT avait débuté avant la TH.

Dans notre cohorte, le taux global de complication suite à une administration d'AT était de 36%. Concernant les complications cliniques de type saignement, ils représentaient 13% ( $n=6$ ) des administrations, avec une majorité de saignements digestifs (de type rectorragies ou méléna) et un saignement de site opératoire (hématome de paroi avec saignement actif).

Le délai d'apparition des saignements est difficile à interpréter, toutefois le délai maximal d'apparition recueilli est de 18 heures après l'administration d'AT, pour un délai minimal de quelques heures.

Pour la majorité des administrations, ils ne s'agissaient pas de saignements graves avec notamment l'absence de transfusion pour 5 administrations et l'absence de recours à des amines vasopressives. Deux administrations ont conduit à un saignement que l'on peut considérer comme grave.

Pour la première, une antagonisation de l'HNF sur surdosage (anti-Xa à 0,95 UI/mL) et un traitement hémostatique, sans transfusion a été observé.

Cela peut s'expliquer par une dose importante d'HNF avant supplémentation (738 UI/kg/j) avec un anti-Xa dans la limite basse de la zone thérapeutique à 0,32 UI/mL.

Ainsi, on peut considérer que ce patient entrainé dans la définition « d'héparinorésistance » avec une dose très importante d'HNF et des difficultés à atteindre un objectif d'anticoagulation curative.

Pour la deuxième administration conduisant un saignement non négligeable, un arrêt de l'HNF avec transfusion de 2 CGR devant une instabilité hémodynamique a été observé.

Cependant, pour ce patient on note l'absence de surdosage en HNF pour ce patient, et l'absence de dose importante d'HNF.

Une transfusion de produits sanguins labiles a été observée chez 18% des patients.

Aucun surdosage en HNF n'a été mis en évidence chez ces patients et la dose en HNF n'était pas plus élevée que pour l'ensemble de la cohorte. Une seule transfusion est associée à un saignement clinique. Le type et les quantités transfusés étaient relativement hétérogènes, n'excédant pas 2 CGR, 1 CPA et 4 PFC.

Les causes de transfusion dans notre cohorte de patients de réanimation peuvent être multiples avec notamment des pertes accrues (traumatismes, chirurgie, pertes occultes, hémolyse) ou une production inadéquate (carence martiale, dysplasie médullaires, syndrome inflammatoire et infections, insuffisance rénale) [40].

De même, dans la littérature, des troubles de l'hémostase chez les patients de réanimation chirurgicale associée ou non à une transfusion de produits sanguins labiles ont été décrits. [42]

Le risque de saignement chez les patients sous HNF en cas de supplémentation par AT est évoqué dans la littérature. [16] [27] [43]

Dans l'étude de Beyer [26], les événements hémorragiques survenaient chez 23% des patients sans différence significative entre le groupe avec supplémentation en AT ou le groupe contrôle.

Concernant les thromboses, en toute logique, aucune thrombose de novo n'a été observée après administration d'AT. Dans un cas, une extension de thrombose vasculaire a été décrite. Néanmoins, chez ce patient, des éléments paracliniques faisant suspecter une extension de la thrombose précédaient cette administration, d'autant plus que l'anticoagulation était en dehors de la zone thérapeutique avant l'administration d'AT, pouvant également expliquer l'extension de la thrombose.

Des complications biologiques de type surdosage en HNF sont survenues pour 13% des administrations.

Pour 4% des administrations, la prise en charge a comporté une pause dans l'héparinothérapie et une antagonisation par protamine pour l'une d'entre elles.

A savoir que pour ces deux administrations (ayant conduit à un surdosage en HNF évalué sur l'activité anti-Xa), on a pu observer de manière concomitante des doses importantes d'HNF (respectivement 738 et 526 UI/kg/j avec une majoration concomitante à 736 UI/kg/j), et pour l'une d'entre elles une activité anti-Xa déjà en zone thérapeutique (limite basse) avant administration. On peut supposer que le but de cette supplémentation était de baisser la dose journalière d'HNF nécessaire.

Parmi les administrations concomitantes à une augmentation de dose d'HNF (n=4), deux d'entre elles ont conduit à un surdosage en HNF dont une associée à un saignement.

Cela rejoint les données de l'AMM du produit mentionnant une attention particulière lors de la supplémentation chez les patients sous HNF : « L'association d'un traitement par l'antithrombine humaine avec un autre anticoagulant utilisé à dose curative peut faire courir un risque hémorragique au patient lorsqu'il existe des circonstances favorisantes telles que: mise en place ou présence de voies d'abord vasculaires profondes, chirurgie récente, ponction lombaire ou analgésie rachidienne, association avec d'autres troubles de l'hémostase en particulier thrombopénie sévère ou hypofibrinogénémié [...] Le risque d'hypocoagulabilité lié à la première administration d'antithrombine humaine, chez un patient traité par héparine et à risque hémorragique, doit être évalué avec précision. »

Ainsi il ne semble pas licite de modifier et notamment d'augmenter la dose d'HNF lors d'une supplémentation en AT.

En résumé, les complications (toutes confondues), semblent être non négligeables dans notre cohorte ; dans la majorité des cas elles ne semblent pas être associées à des doses importantes ou à un surdosage en HNF, rejoignant les données de la littérature scientifique. En effet, on a observé peu de complications de type hémorragiques graves, néanmoins elles sont associées aux doses d'HNF les plus élevées de la cohorte et les anti-Xa (post-administration) les plus élevés.

En ce qui concerne la mortalité, celle-ci au sein de notre cohorte et très élevée atteignant 86% au décours du séjour en réanimation (dont 27% dans les 48h). Cela peut s'expliquer par la gravité initiale des patients et lors de l'administration de l'AT, les défaillances d'organes mais également les complications liées au séjour en réanimation comme l'apparition de thromboses justifiant une anticoagulation efficace.

## **D) LIMITES DE L'ETUDE**

Tout d'abord, la première limite de cette étude concerne son type même, à savoir le caractère mono centrique et rétrospectif. Nous avons centré notre étude sur un seul service (la Réanimation chirurgicale du CHRU de Tours) afin d'évaluer une pratique de service. De plus l'effectif est faible (22 patients pour 45 administrations) mais correspond aux cohortes précédemment publiées sur le sujet.

Un biais de sélection ne peut être éliminé : en effet, il n'est pas possible de dire si tous les patients présentant une héparinorésistance ou une difficulté à atteindre les objectifs d'anticoagulation curative et ayant un dosage d'AT bas ont reçu une supplémentation en AT, ou seulement, par exemple, les plus sévères, ce qui pourrait expliquer la mortalité importante de cette cohorte.

Lors du recueil de données, quelques données étaient manquantes (dosage de TCA, dosage d'AT après supplémentation).

Du fait de la large période analysée, les pratiques dans le service semblent avoir évolué concernant la surveillance de l'anticoagulation avec une part plus importante initialement du TCA avec ajout de l'anti-Xa sur les dernières années.

Enfin, on a pu observer une hétérogénéité assez importante des patients : épuration extra-rénale, MARS°, transplantation hépatique, ... qui peuvent influencer le déficit en AT, mais qui font partie de la pratique courante en réanimation chirurgicale.

De fait de l'intervalle de temps court entre les dosages, chaque patient peut être considéré comme son propre contrôle.

## **E) PERSPECTIVES**

Il est vrai qu'en réanimation, il semble primordial de pouvoir interpréter avec fiabilité « l'état » de coagulation du patient dans le but d'adapter les traitements (notamment anticoagulants). Les patients de réanimation peuvent être dans une situation complexe entre un état pro-thrombogène (favorisé par exemple par un déficit acquis en AT) et un état d'hypocoagulabilité à haut risque de saignements (dans un contexte de déficit en facteurs de coagulations). [44]

Les résultats et l'interprétation des test de coagulation (TCA et activité anti-Xa), peuvent être mis à défaut ou être discordants, mais restent primordiaux pour l'adaptation des traitements.

On l'a vu précédemment, ces mesures présentent quelques limites notamment dans les états pro-thrombogènes, en ne procurant aucune information sur la stabilité et la dissolution des caillots sanguins. [45]

Les tests viscoélastiques tels que la thromboélastographie (TEG) et la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM) peuvent être une méthode alternative de mesure de l'état de la coagulation sanguine pouvant être dématérialisée au lit du patient, qui est de plus en plus décrite dans la littérature. C'est en mesurant différents marqueurs de la formation et la dissolution du caillot que découlent des informations sur des éléments de la coagulation.

Pour autant, aucune étude ne semble avoir utilisé ces tests spécifiquement dans les déficits en antithrombine.

Une étude de Connelly et al. [46], a comparé l'intérêt des test viscoélastiques dans le management d'une anticoagulation préventive et a pu montrer un bénéfice en faveur des méthodes délocalisés.

Le TEG a été récemment proposé comme test valide pour surveiller l'effet de l'héparine pendant l'ECMO, bien que rarement utilisé dans la pratique clinique. Dans une étude pilote récente [47], un schéma d'anticoagulation guidé par TEG a permis une posologie d'HNF plus faible par rapport au protocole standard basé sur la surveillance du TCA, sans augmenter les événements thromboemboliques.

Des études supplémentaires restent nécessaires pour évaluer cette pratique, notamment pour la population de réanimation.

En pratique, l'utilisation d'AT chez les patients sous anticoagulation curative semble avoir un intérêt, plus spécifiquement chez les patients les plus fragiles pour lesquelles on ne souhaite pas majorer la dose d'héparine.

Une attention particulière semble nécessaire lors d'une supplémentation chez les patients ayant de fortes doses d'HNF, en raison d'un potentiel risque de complications.

Ce travail pourrait permettre de prendre conscience du lien existant entre la supplémentation en AT et l'anticoagulation curative et permettre d'établir un protocole de supplémentation en AT chez des patients bien définis en réanimation.

## **F) CONCLUSION**

Dans une cohorte mono centrique rétrospective de patients de Réanimation chirurgicale au CHRU de Tours, présentant un déficit acquis en antithrombine et traité par héparine non fractionnée à but curatif, nous avons observé qu'une supplémentation par concentré d'antithrombine humaine a permis une augmentation significative du taux d'AT, de même que de l'activité anti-Xa et du TCA, sans augmentation en parallèle de la dose d'HNF administrée. Cependant, un nombre non négligeable de complications ont été décrites, probablement dans des contextes d'utilisation particulière à préciser. Des études supplémentaires devront être réalisées afin de déterminer le lien et le mécanisme possible de ces variations.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29489185
- [2]. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Mar;36(3):386-9. doi: 10.1016/s1357-2725(03)00244-9. PMID: 14687916.
- [3]. Véronique Picard, Martine Aiach. Antithrombine, remaniement structural et angiogénèse. *Hématologie*. 2000;6(2):168-9.
- [4]. Lane DA, Caso R. Antithrombin: structure, genomic organization, function and inherited deficiency. *Baillieres Clin Haematol*. 1989 Oct;2(4):961-98. doi: 10.1016/s0950-3536(89)80054-x. PMID: 2688761.
- [5]. Büller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med*. 1989 Sep 11;87(3B):44S-48S. doi: 10.1016/0002-9343(89)80531-5. PMID: 2679070.
- [6]. Jayakody Arachchillage DR, Gaspar M, Makhecha S, Laffan M. Use of Antithrombin Concentrate for Acquired Antithrombin Deficiency in Acutely Unwell Children Receiving Unfractionated Heparin. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Nov;45(8):859-864. doi: 10.1055/s-0039-1700521. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31634932.
- [7]. Shifman MA, Pizzo SV. The in vivo metabolism of antithrombin III and antithrombin III complexes. *J Biol Chem*. 1982 Mar 25;257(6):3243-8
- [8]. Hathaway WE. Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Semin Hematol*. 1991 Jan;28(1):19-23. PMID: 2017687
- [9]. Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, Nakano M, Kurosawa H. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg*. 1994 Sep;58(3):799-804; discussion 804-5. doi: 10.1016/0003-4975(94)90752-8. PMID: 7944706.
- [10]. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III. *Lancet*. 1977 Sep 17;2(8038):581-4. doi: 10.1016/s0140-6736(77)91429-5. PMID: 71399.
- [11]. *Ann Thorac Surg*. 1994 Sep;58(3):799-804; discussion 804-5. doi: 10.1016/0003-4975(94)90752-8. PMID: 7944706
- [12]. Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth*. 2002 Apr;88(4):467-9. doi: 10.1093/bja/88.4.467. PMID: 12066718

- [13]. R.E. Jordan, G.M. Oosta, W.T. Gardner, R.D. Rosenberg, The binding of low molecular weight heparin to hemostatic enzymes., *Journal of Biological Chemistry*, Volume 255, Issue 21, 1980.
- [14]. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016 Jan;68(1):76-141. doi: 10.1124/pr.115.011247. PMID: 26672027.
- [15]. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, Anderson D, Johnson M. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 10;154(1):49-56. PMID: 8267489.
- [16]. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2013 Jun;116(6):1210-22. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827e4e62. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408671.
- [17]. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2005 Feb;102(2):276-284. DOI: 10.1097/00000542-200502000-00007. PMID: 15681940.
- [18]. Beattie GW, Jeffrey RR. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Jan;18(1):117-20. doi: 10.1093/icvts/ivt327. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24014620; PMCID: PMC3867026.
- [19]. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jun;85(6):2153-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.037. PMID: 18498854.
- [20]. Lautrette, A., Lombardo, V., & Souweine, B. (2010). Le point sur la coagulation — Gestion de l'anticoagulation en réanimation. *Médecine Intensive Réanimation*, 20(Suppl. 2), 603–610. <https://doi.org/10.1007/s13546-010-0035-z>
- [21]. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology.* 1999;91:1122-51
- [22]. Levy JH, Despotis GJ, Szlam F, Olson P, Meeker D, Weisinger A. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac surgery: a dose-finding study. *Anesthesiology.* 2002 May;96(5):1095-102. doi: 10.1097/00000542-200205000-00011. PMID: 11981148.
- [23]. Despotis GJ, Levine V, Joist JH, Joiner-Maier D, Spitznagel E. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation. *Anesth Analg.* 1997 Sep;85(3):498-506. doi: 10.1097/00000539-199709000-00005. PMID: 9296400

- [24]. Avidan MS, Levy JH, van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, Martin E, Birnbaum DE, Bonfiglio LJ, Kajdasz DK, Despotis GJ. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jul;130(1):107-13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.045. PMID: 15999048
- [25]. Williams MR, D'Ambra AB, Beck JR, Spanier TB, Morales DL, Helman DN, Oz MC. A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance. *Ann Thorac Surg.* 2000 Sep;70(3):873-7. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01550-2. PMID: 11016326.
- [26]. Beyer JT, Schoeppler KE, Zanotti G, Weiss GM, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH. Antithrombin Administration During Intravenous Heparin Anticoagulation in the Intensive Care Unit: A Single-Center Matched Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Jan;24(1):145-150. doi: 10.1177/1076029616668407. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27624738; PMCID: PMC6714627.
- [27]. S Peltier, C Domrault, J-C Maupetit, I Furic, Y Blanloeil. Utilisation d'antithrombine humaine (Aclotine<sup>®</sup>) dans les déficits acquis en antithrombine après une chirurgie cardiovasculaire : étude rétrospective. *Journal de Pharmacie Clinique.* 2005;24(2):70-76
- [28]. Nickelsen, Paige & Zamora, Rachel & Koscal, Lauren & Bell, Carolyn & Hawn, Jaclyn. (2021). 377: Antithrombin for Heparin Resistance in Patients With Mechanical Circulatory Support Devices. *Critical Care Medicine.* 49. 178-178. 10.1097/01.ccm.0000727396.14894.8b.
- [29]. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, Occhipinti G, Panarello G, Novembrino C, Consonni D, Protti A, Lissoni A, Arcadipane A, Pesenti A, Grasselli G. A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):1636-1644. doi: 10.1097/CCM.0000000000004590. PMID: 32947474.
- [30]. Procaccini, DE, Roem, J, Ng, DK, et al. Evaluation of acquired antithrombin deficiency in paediatric patients supported on extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol.* 2023; 89( 8): 2396- 2406. doi:10.1111/bcp.15703
- [31]. Jayakody Arachchillage DR, Gaspar M, Makhecha S, Laffan M. Use of Antithrombin Concentrate for Acquired Antithrombin Deficiency in Acutely Unwell Children Receiving Unfractionated Heparin. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Nov;45(8):859-864. doi: 10.1055/s-0039-1700521. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31634932.
- [32]. Levy JH, Connors JM. Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):826-832. doi: 10.1056/NEJMra2104091. PMID: 34437785.

- [33]. Koscal, Lauren<sup>1</sup>; Zamora, Rachel Amanda<sup>2</sup>; Morgan, Eva Paige<sup>1</sup>; Hawn, Jaclyn<sup>2</sup>; Magee, Carolyn<sup>3</sup>. 376: Antithrombin for Heparin Resistance in Patients Without Mechanical Circulatory Support Devices. *Critical Care Medicine* 49(1):p 177, January 2021. | DOI: 10.1097/01.ccm.0000727392.51307.86
- [34]. Bucur SZ, Levy JH, Despotis GJ, Spiess BD, Hillyer CD. Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion*. 1998 May;38(5):481-98. doi: 10.1046/j.1537-2995.1998.38598297219.x. PMID: 9633563.
- [35]. Avidan MS, Levy JH, van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, Martin E, Birnbaum DE, Bonfiglio LJ, Kajdasz DK, Despotis GJ. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:107–13
- [36]. Takemoto CM, Streiff MB, Shermock KM, et al. Activated partial thromboplastin time and anti-Xa measurements in heparin monitoring: biochemical basis for discordance. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):450-456.
- [37]. Cuker A, Ptashkin B, Konkle BA, et al. Interlaboratory agreement in the monitoring of unfractionated heparin using the anti-factor Xa-correlated activated partial thromboplastin time. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(1):80-86.
- [38]. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2012;32(6):546–558
- [39]. Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T, DiNella JV, Althouse A, Schmidhofer M, Smith RE. Performance of Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring Using Multiple Nomograms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Mar;24(2):310-316. doi: 10.1177/1076029617741363. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29212374; PMCID: PMC6714688.
- [40]. C. Lefrançois, A. Derlon, A. Le Querrec, A.M. Justum, P. Gautier, J. Maurel, Y. Leroux, T. Lochu, B. Sillard, J.P. Deshayes, P. Delassus, H. Bricard, *Thromboses veineuses mésentériques. Facteurs de risque, traitement et évolution. Analyse de 18 observations, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 13, Issue 2, 1994.*
- [41]. Rapport d'expert, Les pratiques transfusionnelles en réanimation, *Transfusion practices in the intensive care unit* J.L. Vincent \*, V. Nguyen-Ba, M. Piagnerelli , *Service des soins intensifs, hôpital universitaire Érasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique*
- [42]. Rasoamampianina LE, Rafanomezantsoa TA, Rakotondrainibe A, Rajaonera AT, Randriamanantany ZA, Alson OR, Raveloson NE. Troubles de l'hémostase en réanimation chirurgicale de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo doi: 10.11604/pamj.2015.22.114.6220. PMID: 26848361; PMCID: PMC4733491

- [43]. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates, Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti<sup>5</sup> as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party
- [44]. Pr Hamada, Gestion des anticoagulants chez le traumatisé, MAPAR 2018
- [45]. Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, Rizoli SB, Cohen MJ. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Apr;86(4):710-721. doi: 10.1097/TA.0000000000002206. PMID: 30633093; PMCID: PMC6433488.
- [46]. Connelly CR, Van PY, Hart KD, Louis SG, Fair KA, Erickson AS, Rick EA, Simeon EC, Bulger EM, Arbabi S, et al. Thrombelastography-Based Dosing of Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Trauma and Surgical Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2016;151(10):e162069. [PubMed: 27487253]
- [47]. Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, Occhipinti G, Novembrino C, Consonni D, Arcadipane A, Gattinoni L, Pesenti A. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care.* 2018 Jan 16;8(1):7. doi: 10.1186/s13613-017-0352-8. PMID: 29340875; PMCID: PMC5770349.

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. B...', with a red dot at the end of the final stroke.

**Vu, le Doyen**  
De la Faculté de Médecine de  
Tours

Ouhammou Sonia

50 pages – 3 tableaux – 13 figures

### **Résumé :**

L'activité anticoagulante de l'héparine est permise via son action de cofacteur de l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique naturel de la coagulation sanguine. Même si l'ACLOTINE° possède l'AMM dans cette indication, il existe peu de données sur la supplémentation en AT chez les patients admis en réanimation sous anticoagulation efficace par héparine non fractionnée (HNF) avec déficit acquis en AT.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en AT dans le cadre d'une anticoagulation curative par HNF, en cas de déficit acquis sévère documenté en réanimation, sur la variation du taux d'AT. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la réponse à cette supplémentation en termes d'efficacité de l'anticoagulation et les éventuelles complications en rapport.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, incluant au total 22 patients pour 45 administrations d'antithrombine de Novembre 2011 à Décembre 2021.

Une supplémentation en AT permet une augmentation significative du taux d'AT (hausse de 99% (0,99 [0,49 ; 1,63] ( $p < 0,0011$ )). En parallèle, l'activité anti-Xa augmente de 48% (0,48 [0 ; 1,95] ( $p=0,00018$ )) et le TCA de 10,2% (0,10 [-0,01 ; 0,51] ( $p= 0,002$ )), sans hausse significative du taux d'HNF en parallèle. Le taux de complications global était de 36%.

En conclusion, une supplémentation en AT permet de corriger le taux d'AT chez les patients avec un déficit acquis associé ou non à une héparinorésistance et, est associé à une augmentation de l'anti-Xa et du TCA, sans augmentation concomitante des taux d'HNF.

*Mots clés : Antithrombine, déficit acquis, héparinorésistance, Aclotine, anticoagulation curative, réanimation.*

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER

Directeur de thèse : Docteur Paer-Sélim ABBACK

Membres du Jury : Professeur LEVESQUE Éric  
Madame Mathilde BARBAZ

Date de soutenance : 15/09/2023