

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Clément BARNAUD

Né le 10/12/1993 à Valréas (84)

**Évaluation du temps passé dans la cible thérapeutique chez les patient·es
traité·es par héparine intraveineuse continue : étude rétrospective
comparant avant et après la mise en place d'un protocole de gestion
paramédicale de l'héparine**

Présentée et soutenue publiquement le 08/11/2024 date devant un jury composé
de :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et Réanimation médecine
d'urgence, PU, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury

Professeur François BARBIER, Médecine Intensive Réanimation, Département formation médicale –
Université d'Orléans

Professeur Fabien ESPITALIER, Anesthésiologie-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thierry BOULAIN, Médecine Intensive Réanimation, PH, CHU – Orléans

**Directeur de thèse : Docteur Grégoire MULLER, Médecine Intensive Réanimation, PH,
CHU - Orléans**

RÉSUMÉ :

Introduction :

L'héparine non fractionnée par voie intraveineuse continue (HNF-IVSE) est un anticoagulant fréquemment utilisé en réanimation. Son administration est soumise à une surveillance régulière de son activité anticoagulante biologique (anti-Xa). De nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de protocoles écrits d'adaptation des posologies en fonction de l'anti-Xa, avec pour critère d'évaluation la rapidité d'obtention d'un anti-Xa dans la cible, mais aucune sur leur effet sur son équilibration tout au long du traitement par HNF.

L'objectif principal était de comparer le pourcentage de temps passé dans la cible thérapeutique lors de la prescription d'un traitement par HNF IVSE en réanimation, entre avant et après la mise en place d'un protocole d'adaptation des posologies d'HNF-IVSE entièrement géré par les infirmier-es.

Méthodes :

Nous avons choisi d'inclure les patient-es hospitalisé-es dans le service de Médecine Intensive Réanimation (MIR) à l'hôpital d'Orléans, ayant reçu un traitement par HNF-IVSE pour une durée de 48 heures et plus, avec un objectif d'anti-Xa entre 0,3 et 0,7, au cours de la période 2015-2023.

Le critère de jugement principal était de comparer le temps passé dans la cible thérapeutique rapporté à la durée d'administration, chez les patient-es admis-es avant la mise en place du protocole et les patient-es admis-es après. Les objectifs secondaires étaient la description des complications thrombotiques et hémorragiques, le nombre et le type de produits sanguins transfusés, le statut vital à la sortie de MIR, le nombre de prélèvements effectués et le délai d'atteinte des cibles.

Les données des patient-es ont été obtenues par interrogation du dossier médical informatisé. Le critère de jugement principal a été analysé selon deux méthodes : en utilisant une régression linéaire multivariable, ajustée sur les paramètres pouvant influencer la pharmacocinétique de l'HNF (les données manquantes ont été imputées); en comparant les deux populations après matching des sujets afin d'équilibrer aux mieux les différentes variables.

Résultats :

Trois cent vingt-deux patients ont été inclus-es, 160 avant et 162 après mise en place du protocole. L'âge moyen était de 65 ± 12 ans, 235 (73%) étaient des hommes. L'indication de l'HNF-IVSE était une arythmie pour 97 (30%), une maladie thrombo-embolique veineuse pour 84 (26%), un COVID pour 68 (21%).

Le ratio de temps passé dans la cible rapportée à la durée d'administration était de 72.5% [56.3 ;84.5]. Au cours de période avec le protocole de gestion infirmier-e, ce ratio était supérieur de 8.6% [3.5;13.8], $p = 0,001$. Concernant le nombre de produits sanguins transfusés, plus de concentrés globulaires ont été transfusés avant le protocole (moyennes respectives de 3,8 et 2,3, $p = 0.01$), il n'y avait pas de différence significative pour les concentrés plaquettaires et les plasmas. Trente-quatre événements thrombotiques sont survenus sans différence entre les périodes (respectivement 25 et 9, $p = 0.2$). Il n'y avait pas de différence sur le nombre d'hémorragie sévères (26 événements avant le protocole et 16 événements après, $p = 0.6$), ni sur

la mortalité ($p = 0.22$). Durant la deuxième période, il y avait plus de surdosage au premier Anti-Xa ≥ 0.3 (19 vs 53, $p = 0.001$) et le délai pour atteindre les objectifs thérapeutiques était plus long.

Conclusion :

Lors de l'administration d'HNF-IVSE, les patient·es de réanimation ont été dans la cible thérapeutique un peu plus des deux-tiers du temps d'administration. La mise en place d'un protocole de gestion infirmier·e de l'HNF-IVSE était associé à un allongement ce ratio et à une moindre nécessité de transfusion de concentrés globulaires. Il n'a pas été noté plus de complications. Ces résultats incitent à poursuivre l'exploration dans le cadre d'études randomisées.

Mots clefs :

Héparine Non Fractionnée (HNF), Anti-Xa, Réanimation, Protocole, Temps passé dans la Cible

TARGET-COMPARE (Time spent in anti-Xa range among patients treated with continuous intravenous heparin: a retrospective study comparing before and after protocol of nurse management of heparin)

ABSTRACT:

Introduction:

Continuous intravenous unfractionated heparin (iv-UFH) is an anticoagulant frequently used in intensive care. Its administration is subject to regular monitoring of its biological anticoagulant activity (anti-Xa). Many studies have been published on the use of written protocols for dosage adaptation according to anti-Xa, with the evaluation criterion being the speed of obtaining an anti-Xa in the target, but none on their effect on its equilibration throughout iv-UFH treatment. The primary objective was to compare the percentage of time spent in the therapeutic target when prescribing iv-UFH treatment in intensive care, between before and after the implementation of a protocol for adapting iv-UFH dosages entirely managed by nurses.

Methods:

We chose to include patients hospitalized in the Intensive Care Medicine (MIR) department at the Orléans hospital, who had received iv-UFH treatment for a duration of 48 hours or more, with an anti-Xa target between 0.3 and 0.7, during the period 2015-2023.

The primary judgment criterion was to compare the time spent in the therapeutic target reported to the duration of administration, in patients admitted before the implementation of the protocol and patients admitted after. Secondary objectives were the description of thrombotic and haemorrhagic complications, the number and type of blood products transfused, vital status at discharge from the MIR, the number of samples analysed and the time to reach the target.

Patient data were obtained by querying the computerized medical record. The primary endpoint was analysed using two methods: using multivariable linear regression, adjusted for parameters that could influence the pharmacokinetics of iv-HNF (missing data were imputed); by comparing the two populations after matching subjects to balance the different variables.

Results:

Three hundred and twenty-two patients were included, 160 before and 162 after implementation of the protocol. The mean age was 65 ± 12 years, 235 (73%) were men. The indication for iv-HNF was arrhythmia for 97 (30%), venous thromboembolic disease for 84 (26%), COVID for 68 (21%). The ratio of time spent in target reported to the duration of administration was 72.5% [52.4;83.3]. During the period with the nursing management protocol, this ratio was 8.6% higher [3.5;13.8], $p = 0.001$. Regarding the number of blood products transfused, more red blood cell concentrates were transfused before the protocol (respective means of 3.8 and 2.3, $p = 0.01$), there was no significant difference for platelet concentrates and plasma. Thirty-four thrombotic events occurred with no difference between periods (25 and 9 respectively, $p = 0.2$). There was no difference in the number of severe haemorrhages (26 events before the protocol and 16 events

after, $p = 0.6$), nor in mortality ($p = 0.22$). During the second period, there were more overdoses at the first Anti-Xa ≥ 0.3 (19 vs 53, $p = 0.001$) and the time to reach therapeutic objectives was longer.

Conclusion:

During the administration of iv-UFH, intensive care patients were within the therapeutic target a little more than two-thirds of the administration time. The implementation of a nursing management protocol for UFH-IVSE was associated with an extension of this ratio and a reduced need for transfusion of red blood cells. No more haemorrhagic complications were noted. These results encourage further exploration in the context of randomized studies.

Keywords:

Unfractionated Heparin (UFH), Anti-Xa, Resuscitation, Protocol, Time in Therapeutic Range

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – 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

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
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
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
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
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
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
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
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

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	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
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
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
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
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 Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	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 Benoit.....	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 – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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
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

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie

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 consoeurs
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres de mon jury,

À Monsieur le Professeur Francis REMERAND,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail, et je vous en remercie profondément. Chaque semestre passé au sein de cette spécialité me conforte dans ma prise de décision, je vous remercie d'avoir permis qu'elle soit possible.

À Monsieur le Professeur François BARBIER

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, c'est un honneur. Ta rigueur, ta bienveillance et ton érudition (de Coli à Garnier sans exceptions) sont une source d'inspiration pour moi. J'ai énormément apprécié apprendre à tes côtés.

À Monsieur le Professeur Fabien ESPITALIER,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre expertise sur la gestion des anti-coagulants à travers la chirurgie cardiaque ainsi que votre engagement dans notre formation, participent à la pertinence de votre jugement sur ce travail. J'espère réussir à passer dans votre service.

À Monsieur le Docteur Grégoire MULLER,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ta disponibilité, pour ta bienveillance et ton enthousiasme permanent qui m'ont permis de réaliser ce travail avec plaisir. J'ai toujours beaucoup aimé travailler avec toi, ton regard pragmatique et justifié sur les situations ainsi que ta profonde humanité ont été une source d'inspiration. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

À Monsieur le Docteur Thierry BOULAIN,

Merci pour l'aide que vous nous avez apporté dans ce travail, vous lui avez permis d'avoir la rigueur et la justesse qui vous caractérise. Apprendre à vos côtés a été un privilège, mélange de fascination pour les diagnostics posés au premier coup d'œil et de perle de sueur quand les lunettes descendent au coin de la bouche parce que le Kt n'est toujours pas posé.

Aux équipes ayant participé à la formation

Au CHRO : merci à toute l'équipe du bloc pour votre sympathie et votre formation : Thomas GARREAU pour ton gout d'enseigner ainsi que pour diverger, Stéphanie TAO pour ta rigueur et ta bienveillance, Benoit LEGOUPY pour avoir été mon Maître Jedi ce semestre de pédiatrie, Abderhamane DUPONT pour les regards croisés et les punchlines dégainés, Didier BONNET merci pour ton érudition à la maternité et ta volonté de faire toujours au plus juste, Olivier BELIN pour ta détente qui permet d'apprécier les situations avec du recul, Gaïane GUY BERTEAU pour ta volonté d'enseigner et ta poisse légendaire qui nous ont permis de voir des cas stylés.

Et merci à toute l'équipe d'IADE, on s'est bien marré.

Merci à toute l'équipe de réa-med : Maxime DESGROUAS pour ta gentillesse, Mai-Anh NAY pour les punchlines de sniper, Marie SKARZYNSKI pour ta gentillesse et ta curiosité, Anne BRETAGNOL pour ta rigueur, Armelle MATHONNET pour ton humanité, Marc LE PAPE pour ton flow, et toute l'équipe paramédicale.

À Oréliance : Merci Olivier BAER, Khalid AZOUGAGH, Jean Yves MARTINEZ, François RENAUDEAU, Jean Baptiste BARBARY, Arnaud GAUCHER, Xavier PANNETIER pour votre accueil, votre bienveillance et votre formation, ainsi que de m'avoir permis de découvrir le monde libéral. Merci à toute l'équipe d'IADE pour votre accueil.

À Nantes : Merci à Yannick HOURMANT, Thibault CARVAL, Alexandre BOURDIOL, Nicolas GRILLOT, Antoine ROQUILLY, Dominique DEMEURE, Pierre-Joachim MAHE, Marwan BOURAS, Paul ROOZE et Cécile POULAIN pour votre accueil, votre formation de qualité, et d'avoir éveillé en moi un intérêt pour la recherche.

À ma Famille qui m'a construit :

À mes parents. Par où commencer ? Je vais commencer par vous dire merci. Merci pour tout l'amour que vous nous avez donné et continuez à nous donner, merci d'avoir fait en sorte qu'on ne manque jamais de rien, merci des valeurs que vous nous avez inculquées, merci de l'enfance sans aucun mauvais souvenir qui me reste. Cette thèse c'est l'aboutissement de ma scolarité, mais si je suis qui je suis aujourd'hui vous y êtes pour quelque chose.

Papa, j'espère qu'on ne sera jamais d'accord, même si jours après jours je me rends compte que tu ne dis pas que des conneries. Ton cœur d'artichaud dans un gant de fer (oui je sais ça n'existe pas) sont des qualités dont un père peut être fier et qui resteront un modèle pour moi. Et parce que tu m'avais dit qu'on ne dit jamais assez aux gens qu'on aime qu'on les aime : je t'aime.

Maman, si l'amour et la bonté étaient des gouttes de pluie, il aurait fallu que je me fabrique une arche pour ne pas me noyer. En capitaine de ce bateau aucun horizon ne m'effrayerait, car je sais que partout ma mer(e) me porterait. Maman je t'aime. (À rajouter dans la boîte à poème).

Théo, mon Frère, que je n'ose même plus qualifier de petit tellement tu es grand. Grand dans ce que tu es, grand dans ce que tu entreprends, grand dans ce que tu réussis (ce qui correspond à peu près à la même chose). Plus j'avance, plus cette complicité et cette vie partagée m'apparaissent comme une chance et une base inaltérable. Je suis fier de l'homme que tu es devenu, et aujourd'hui c'est toi qui me sers de modèle. Tu me manques, sache que je serais toujours là pour toi (sof pour lé cour d'ortograf).

Papi et mamie, merci d'avoir été les grands parents géniaux que vous avez été. Les souvenirs des après-midis à la piscine, des locations de cassettes pour le samedi soir, ou tout simplement d'avoir été là dans tous mes souvenirs d'enfance, je ne changerais ça pour rien au monde. Merci **papi** de m'avoir poussé à garder la tête dans le guidon, merci **mamie** de m'avoir dit de faire comme je voulais. Ça y est la course est finie !

Mamie Giselle, je n'oublierais jamais ta gentillesse et tous les moments que nous avons partagé. Je sais que tu aurais aimé me voir aujourd'hui avec ma belle robe, et je sais que même si tu n'es pas là tu es fière quand même. On pense à toi.

Les taties et tonton, merci d'avoir toujours été présents et disponibles, une famille aimante c'est essentiel pour grandir, et de ce côté-là je n'ai vraiment pas à me plaindre. Même si on se voit peu, chaque fois c'est un retour aux sources qui me fait du bien.

Les cousins, Loris, Loan, Robin, à tous nos souvenirs, au bord de la piscine chez chaque mamie respective, à faire les fous dans la chambre ou à jouer tous ensemble aux repas de famille. On ne se voit pas beaucoup, mais je suis fier des mecs que vous êtes devenus.

Patrick et Christelle, merci d'être les beaux-parents que vous êtes. Ça a toujours et tout de suite été simple entre nous, sans chichi-ponpon, si bien que je me suis vite senti intégré à la famille. Des repas sur la terrasse, aux soirées au bord du feu en passant par les petits restos et les anniversaires, merci de m'avoir accordé la même bienveillance qu'à vos filles. Plus de redoublement en vue (normalement).

Albane, grand boucan que tu es, nous non plus on n'a pas mis longtemps pour s'adopter. Merci pour cette énergie permanente dont tu déborde, pour ton exigence musicale, et pour ton honnêteté dans tes rapports humains. Tu as l'air trop épanouie dans ta nouvelle vie avec **Laura**, vous faites plaisir à voir ! **Laura** je compte sur toi pour tout déchirer aux ECN, quel que soit le résultat tu peux être fier de toi ! Hâte de trinquer ensemble à tout ça !

À mes Amis :

Les Drômois :

Simon, mon « frerot » (tu as la ref), qui aurait cru que le relou qui monopolisait le bâton-sauteur à la récré deviendrait mon plus vieux copain. Notre amitié est tellement ancrée en moi qu'elle en est indissociable. Outre les souvenirs en pagailles et les maintes conneries, chaque fois qu'on se voit c'est une bouffée d'air frais qui me rappelle un certain idéal de vie et à quel point on peut rire sans avoir besoin de parler. Changes rien (ou pas trop), tu manques copain.

Corentin, mon troisième mousquetaire, mon coco. À tous nos entraînements de rugby à rêver de bigmac, toutes ces virées en soirées inoubliables, tous ces fous-rires et ces actions (et ces galères) improbables. Merci d'avoir apporté un peu de Belgique dans ma vie, tout le monde devrait avoir un coco dans la sienne, et je ne lâcherais le mien pour rien au monde. J'espère qu'on arrivera à se voir un peu plus avec **Daisy**, tu manques copain.

Prêle, ma p'tite prêlou, même si tu étais vieille étant jeune, ça n'a pas empêché tous ces voyages, ces sessions escalades ou même plus récemment cette découverte du bivouac sans tente. Tu es un exemple pour les seniors. Ta tranquillité, ton humour pinçant, ton questionnement permanent ou ces années passées à se chamailler ont façonné cette complicité qui font que chaque moment partagé est riche et m'est précieux. Tu manques copine.

Jules, Julio, tu manques mon copain ! Des entraînements de rugby aux cours de maths, de one piece aux black keys, des soirées aux Docks aux aprem à la rivière, on en a partagé des trucs !

Alexandre, et la GPVC est complète, tout pareil, du rugby à kaamelott, merci d'avoir toujours été là, toujours dispo quand il y a besoin d'un coup de main, ta gentillesse t'honore mon beau.

Vincent et Cyprien, difficile de vous séparer les compères, merci de rester vrais et fidèles à vous-mêmes dans toutes les situations. Même si on ne se voit pas assez, chaque fois c'est pour des moments inoubliables (le ski, le Botswana, les gros repas...). Je suis trop content que vous ayez trouvé vos moitiés, et que **Lucien** vienne agrandir la troupe !

Arthur, merci pour toutes ces discussions stimulantes, pour tes références toujours bien chinées et de qualités, et pour ta capacité à donner vies aux platines ou aux planches de la scène. Tout de bon avec **Adèle** !

Shirley et Jérôme, merci de m'avoir fait découvrir cette belle ville qu'est Nantes, ça m'a fait trop plaisir de vous retrouver ! J'espère qu'on se verra un peu plus maintenant que ça va se calmer. Au pire on se voit à la montagne 😊

Joris, mon jojo, de la 5^{ème} 4 à aujourd'hui on ne se lâche pas. Des après-midis piscine à la Lézardière aux journées de ski, des sorties en quad à perdre des roues aux sessions rallyes du Botswana, je sais que dès qu'un projet cool se profile tu seras partant et je pourrais compter sur toi. À tout ce qu'on a vécu et tout ce qu'on continuera de partager !

Victor, Mantequilla, grand kiffeur fou, des sorties aux ski aux sorties moto, on a toujours su se pousser plus haut et plus loin (un peu trop des fois peut-être). Parce qu'on a qu'une vie et qu'il faut en prendre le meilleur, je sais que chaque moment partagé sera de qualité et en vaudra la peine. J'attends toujours la vidéo du rollback.

Lisa, Lisouille pour les intimes, merci pour ta bonne humeur permanente, pour ta spontanéité et tous ces fous rires partagés, merci pour ton indignation parfois excessive mais qui recherche toujours des choses justes. Tout de bon pour votre aventure chez les helvètes avec **Albert ! Aude**, merci pour ta sensibilité et ta gentillesse, j'espère que tu te régales toujours autant à la réunion. **Marine**, merci pour ton humour pince-sans-rire et ta gentillesse. À toutes ces soirées, à tous ces après-midi et à toutes ces moments à se marrer ensemble !

Juliette, ma copine, merci pour ta fougue et tes convictions que tu portes avec brio, merci pour ton intelligence et ta gentillesse, j'espère qu'on arrivera à se voir sur Tours avant qu'on s'en aille !

Valentin, ce n'est pas évident de t'avoir, mais tous les moments partagés l'ont été à fond. À chaque fois qu'on se voit j'ai l'impression que rien n'a changé, et c'est à ça qu'on reconnaît les vrais amis.

Alexis et Anouck, merci pour votre complicité qui fait plaisir à voir, pour votre gentillesse et votre tranquillité, vous avez toujours mené votre barque de votre côté et c'est une réussite (en témoigne votre petite écrevisse). Tout de bon les loulous.

Aux Nîmois :

Simon, à ces grandes discussions qui prennent de la hauteur à mesure que le soleil en perd, à ces belles années de colocation qui auront permis de ne pas faire l'amalgame entre la classe et la coquetterie, et à cette amitié que la distance ne saurait souffrir. Tu manques copain.

Sophie, mon alter-ego durant cet externat, à ta détermination qui m'a toujours impressionné, à nos joutes dont je ne suis jamais sorti vainqueur (faut être honnête), à ton goût pour les bonnes/belles choses. Je sais que j'ai laissé une partie de moi dans le Sud et que c'est toi qui la garde. **Manon**, merci pour ta spontanéité et ta motivation, j'ai pas souvenir d'une fois où on ne se soit pas marrés ensemble. J'espère que vous vous épanouissez comme vous le voulez, vous manquez les meufs.

Maxime, j'espère que tu continues à vendre des beignets sur la plage, si un jour tu lis ce mot, ça me ferait plaisir d'avoir des nouvelles.

Julien, ahlalaaaa que de temps a passé depuis la P2 ! De l'asso-crit, aux tartes flambées chez ta mère, en passant par les vacances en Europe de l'Est ou au ski. On a bien évolué, bien grandis, notre amitié s'affine avec le temps comme le bon rhum (autant faire local vu où tu vas), et ce n'est pas pour me déplaire au vu de la durée de vie de celui-ci. Kif à fond là-bas, et on s'organise une réunion (hoho) au plus vite !

Laura, tous les moments partagés ont été vrais (des soirées à la coloc aux soirées LCA), ta convivialité et ton franc parlé sont un reflet de ta gentillesse et ton honnêteté, et c'est pour ça que tu fais partis de mes amies. Globe-trotteuse que tu es je sais que tu t'épanouiras où que tu sois !

Ludo, grand romantique que tu es, comme le bon vin plus tu vieillis plus j'apprécie ta complexité. On sent que tu as poussé au soleil sur des terres littéraires, et c'est cet attachement à tes origines qui fait ta force. Merci **Hélène** de contrebalancer ce tanin par ta douceur. Votre assemblage est caractérisé par une profonde gentillesse qui fait que l'on peut compter sur vous en toutes circonstances, voir même avec des bulles comme en témoigne votre présence lors de la signature de notre appartement. On a hâte de rencontrer la cuvée 2024 ! Bisous les copains

Carla et Geoffroy, mes copains Grenoblois, notre amitié se tisse et s'affine au cours du temps, et même si on s'est rencontré en médecine, ce qui nous lie est précisément ce qui n'a rien avoir avec celle-ci. Merci pour votre fraîcheur et votre curiosité sans frontière, continuez à cultiver vos passions. Et oui, on l'aura notre tiers-lieux-culturo-artisano-anarco-socialo-bio-sansmacdo-autonome.

Geoffrey, mon compère, à ces gardes aux urgences à se croiser la tête enfarinée, à cet amour du bon vin et de la bonne cuisine, à cette tranquillité qui nous unit, à cet humour fin toujours bien saupoudré, à la gentillesse profonde qui t'anime, et à ton amour avec **Emilie**. Santé camarade !

Manon, ce cœur d'artichaud derrière un regard noir, cette apparente détente qui cache une force de lionne, ou ce ton sérieux qui ne demande qu'une pichenette pour exploser de rire sont autant de facettes que j'ai appris à découvrir et qui font qu'aujourd'hui je suis heureux de te compter parmi mes amies. À tous nos souvenirs et aux prochains !

Adeline, des soirées à boire du Matéous (c'est bien que tu ais arrêté d'ailleurs), aux sous colles/LCA, en passant par la cuisine de la vallée, on peut dire que je ne regrette pas d'avoir redoubler non plus copine. Je retrouve chez **David** ton sens de l'hospitalité, ta gentillesse et ce grain de folie qui font que même si on se voit peu, ça ne change rien.

Roman, ton esprit vif t'a toujours permis d'être au top, au travail comme dans la déconne. Je suis hyper content de vous avoir (re)trouvé avec **Amandine** en Géorgie, votre bonne humeur et votre gout pour la montagne me font dire qu'on se recroisera plus vite que prévu.

Aymeric, merci pour tes références connues au mot près et ta gentillesse, tu as l'air épanoui à Dijon avec ta moitié, que ça dure !

Elisabeth, de nos gardes aux urgences en D3 à te venue inespérée à Tours, c'est toujours des moments trop cool et sans prises de tête, et ça, ça fait plaisir. Merci de nous avoir laissé en garderie Antoine, on s'est bien marré, même si ça eu un gout de pas assez !

Antoine, merci pour toutes ces références échangées, pour ta détente et ta facilité à te laisser embarquer à faire des conneries. Merci d'avoir ramené un peu de Nîmes à Tours les copains, hâte de vous revoir pour de plus belles aventures !

Laurine, Guillaume, Laura, ça fait 10ans qu'on se connaît, mais j'ai soif de passer plus de temps avec vous (même si j'ai l'impression de ne jamais y arriver). C'est toujours très fluide et très simple entre nous.

Aux Tourangeaux :

Alix, de jour : merci pour ces fous rires en pagaille, pour ta gentillesse débordante, pour ta motivation permanente et ton goût à relever des nouveaux défis (wake, vélo, fitaya). Alix de nuit : merci pour disco-night, merci pour ta folie du ménage de fin de soirée, pour tes envies de skate en tandem, ou de nous avoir présenté Marie-Pierre Ronchonchon quand Alix de nuit a trop veillé. Alix tout mélangé : je suis heureux de te compter parmi mes meilleures amies. **Francis**, à cette complicité qui nous lie face à nos moitiés mais aussi en dehors (finit les apéro débrief du jeudi soir), à cette profonde gentillesse cachée sous ton humour grinçant, tes attentions et tes cadeaux seront toujours une source d'inspiration. Je suis heureux de vous avoir rencontré les copains.

Quentin et Victoria, ça fait plaisir que vous soyez sur Tours, le courant est directement passé entre nous, j'ai hâte de passer plus de temps ensemble !

Elli et Clément, quelle belle rencontre, votre bonne humeur, votre esprit ouvert et votre zen-attitude font que ne pouvions pas, ne pas nous entendre. Merci Elli de nous avoir fait découvrir d'où tu viens, merci Clément pour les sous titres à l'Acropole, à ces supers vacances et aux prochaines aventures en jeep !

Aude, PE, Helene, Antoine, Sarah, Aline et Amaury, la #CUMPstreetgang. Quand on est arrivés à Orléans pour la première fois avec Justine on s'est dit que ça allait être dur, et puis quand vous a tous rencontré on s'est rappelé que peu importe l'endroit où on vit l'important c'est d'être bien entouré. À tous ces petits repas, ces vacances improvisées, et tous ces beaux évènements partagés.

Nemo, Jack, Claudy, le S, Toufik, mon con, tant de noms ont couvert ta légende. Si ton plumage se rapporte à ton ramage tu es le phénix des hôtes de ces bois. Et je le pense. **Juliette**, à ton second degré et ta tranquillité, vous revenez habiter à l'appart quand vous voulez !

Marie, merci de penser en dehors du bocal, tu te nourris d'inspirations multiples pour ouvrir ton regard, faire ce qui te paraît juste et tracer ton propre chemin. Ça reste une source d'inspiration pour moi. Promis je viendrai en creuse un jour !

Mathilde et Etienne, même si on se voit que trop peu c'est toujours un plaisir et un bon moment, j'ai hâte de profiter un peu plus de vous et de rencontrer **Eliot** !

Abdallah, mon compatriote des cigales, merci pour ta constante bonne humeur. Ta gentillesse et ta volonté de fer restent invariables tout au long de cet internat. Tu régales régaler et ça fait plaisir.

Paul, monsieur le Maire, à ces semestres passés sous votre juridiction faits d'apéro aux balcons, de séances de wake et de bonne marrade en salle de pause. J'espère sincèrement être à nouveau un de vos administrés. Cordialement.

Matthieu, merci pour ton énergie et ta bonne ambiance permanente (et aussi de m'avoir réveillé de temps en temps), on s'est régalez ce semestre et tu n'y es pas pour rien. J'espère qu'on réussira à se recroiser un jour et que tu n'oublieras pas Catherine.

Audric, à ce coup d'avance que tu as toujours au travail et qui est une source d'inspiration, à cette répartie de sniper que tu caches bien, et à ta profonde gentillesse. J'espère qu'on repartagera un semestre ensemble !

Alexandra, mon binôme de début d'internat, à nos ennemis communs (sus aux vieilles chouettes) et nos idéals commun (Raphael <3), à ce flegme manié avec aisance qui te permet d'être à l'aise partout et à ton amour pour l'échographie. Régale-toi bien à la réunion !

Raphael et Agathe, difficile de vous séparer les compères, merci pour ces débriefings aux balcons de l'internat qui étaient toujours prompts à partir sur d'autres sujets et à se taper des barres. J'espère qu'on se refera un semestre ensemble.

Olivier, Claire, Aurélien², Lucile, à ces semestres d'été à Orléans passés sous les signes du wake et de la bonne zic, je suis hyper content d'avoir rencontré votre team, en espérant se voir un peu plus sur la fin de l'internat !

Anaïs et Benjamin, ça me fait trop plaisir de vous avoir rencontré les loulous, comme quoi Orléans c'est une terre de gens biens ! Hâte de profiter de vous en terre Tourangelle ou Lyonnaise !

À la coloc d'Orléans : **Alexandre, Fany, Marion, Laury, Lola**, merci pour ce semestre, pour ces petits barbeucs, la bonne ambiance, ou le tournoi de volley en équipe qu'on n'a jamais fait. C'était vraiment cool !

Coloc Nantes : **Pierre, Marine, Maureen**, merci pour ce semestre à Nantes, pour m'avoir fait découvrir cette super ville, pour les petites bouffes et les petits verres, ça m'a fait grave plaisir. J'espère qu'on se reverra rapidement !

À tous les copain/ines que je n'oublie pas (mais si les remerciements sont plus long que la thèse ça fait désordre) : Romain G, Adrien, Aymeric, Joséphine, Lousavana, Alexis, Augustin, Thomas, Alexandre, Guillaume, Arnaud, Nicolas, Astrid, Juliette, Justine, Marie...

Et tous ceux que j'ai oublié sur ce papier, ne le prenaient pas mal, vous me connaissez. Si nous avons partagé quelques tranches de rigolade c'est que vous avez conté pour moi et je ne vous oublierai pas.

À mon Amour

Parce que tu rentres dans toutes les catégories et dans aucune à la fois, tu mérites parfaitement la tienne.

Cette insouciance en P2 qui nous portait jusqu'à l'aube, nos voyages et cette soif de découvrir le monde, notre retour sur les bancs de la fac en D4, notre nouvelle vie à l'internat ensemble et à distance, tous ces moments ont une valeur et une force propre, tous sont des briques qui ont permis de construire cette complicité qui font qu'aujourd'hui, je ne suis entier que si nous sommes deux.

Merci de continuer à m'inspirer par ta curiosité sans bornes et insatiable, merci pour ta bonté profonde qui m'est un modèle d'humanité, pour ton grain de folie qui fait que chaque instant est une surprise, et surtout merci d'avoir toujours cru en moi comme si c'était une évidence.

Tu as toujours su me pousser à être meilleur, et si je suis qui je suis aujourd'hui c'est grâce à toi.

À notre union qui est une évidence, à tous les projets qui nous attendent, et à ceux qui nous tombent dessus sans qu'on les ai prévu (la spéciale).

Je t'aime Justine.

Table des matières

Introduction:	23
Methods :	24
iv-UHF protocol	25
Primary outcome	25
Secondary outcomes:	26
Ethical considerations:	27
Statistical analysis:	27
Numbers of subjects needed (NSN):	28
Results:	29
Primary outcome	29
Secondary outcomes	30
Discussion:	31
Conclusion:	33
References:	34
Tables	37
Figures	43
Supplementary material, Table S1 :	48

Introduction:

Unfractionated heparin (UFH) administered via continuous intravenous infusion (iv-UFH) has been used for over half a century in the management of vascular thromboses. Despite the advent of new anticoagulants that are simpler to administer and/or do not require biological monitoring (low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants), iv-UFH continues to be widely used among hospitalised patients. Reasons for its sustained use are its short half-life and its reversibility with protamine, which provide greater flexibility in unstable conditions such as critical care.¹ It is estimated that approximately 10 to 20% of intensive care patients will receive iv-UFH during their hospital stay, for various indications including thromboembolic disease, supraventricular arrhythmias, and extracorporeal circulation.²

UFH is a complex of glycosaminoglycans with molecular weights ranging from 3000 to 30000 kDa. It exerts its anticoagulant activity by binding to Antithrombin III (AT3), thereby enhancing the natural anticoagulant activity of AT3 through inhibition of coagulation cascade factors Xa and IIa.¹ The concentrations of various endothelial and plasmatic proteins fluctuate both between individuals and within the same individual depending on the physiologic state. These proteins bind to the AT3-Heparin complex, thereby reducing the amount of circulating AT3-Heparin complexes and diminishing its anticoagulant effect. Additionally, the clearance of heparin is complex and non-linear, involving two distinct mechanisms. One is rapid and saturable, mediated by endothelial cells and macrophages, primarily in the liver, with a high affinity for higher chains. The other is a slower, non-saturable, first-order process, mainly occurring in the kidney, with a high affinity for smaller chains. Consequently, the pharmacokinetics and activity of iv-UFH are difficult to predict and necessitate regular monitoring.³

The routine biological measurement of anticoagulant activity was initially performed using the activated partial thromboplastin time (aPTT) test. The target anticoagulant activity in studies assessing the utility of heparin anticoagulation aimed to achieve an aPTT ratio of 1.5 to 2.5 times the control.⁴ For several reasons—including inter- and intra-individual variability, the influence of inflammatory syndromes, and reproducibility issues—the measurement of iv-UFH anticoagulant activity in critical care by Anti-Xa activity testing has been preferred.^{5–9}

The studies supporting the benefits of biological measurements are outdated, and the timing of the dosages may not have been optimal. Nevertheless, it appeared that under-dosing during the first two days of treatment was associated with a recurrence or worsening of thromboses.^{10–12} The relationship between overdosing and the occurrence of haemorrhagic episodes was also not fully established.^{10,13} Furthermore, assessing the harmful effects of administering doses outside the

therapeutic target range has been challenging, especially due to the rarity of complications (thrombotic during under-dosing and haemorrhagic during overdosing), which require very large patient cohorts. Despite these uncertainties in the literature, daily practice involves adjusting the administered dosage based on the previous measurement, increasing the dosage if it falls below the lower target value (1.5 for aPTT, 0.3 IU/ml for Anti-Xa), or decreasing it if it exceeds the upper target value (3 for aPTT, 0.7 IU/ml for Anti-Xa).

Numerous articles have been published on the use of a nomogram for adjusting iv-UFH dosages. The primary goal was to reduce the time to achieve the anticoagulant effect (time to first aPTT or Anti-Xa above the lower target value), without focusing on subsequent dosage adjustments during hospitalization.¹²⁻¹⁷ Therefore, little is known regarding the efficacy of nomograms to justify to evaluate the efficacy and tolerance of iv-UFH administration throughout intensive care hospitalisation. In the absence of solid clinical criteria (which are rarely observed and would require large cohorts), the assessment of biological anticoagulant activity could serve as an indicator of the quality of the iv-UFH prescription and administration. The percentage of time spent within the therapeutic target relative to the duration of the prescription appears to be a relevant evaluation criterion reflecting adherence to the immediate goals set by the clinician encompassing the entire prescription period.

We aimed to compare, among a cohort of intensive care patients treated with iv-UFH, the quality of therapeutic anticoagulation as measured by the percentage of time spent within the therapeutic target (relative to the duration of administration) between two periods: before and after the implementation of a paramedical anticoagulation management nomogram.

Methods :

In this retrospective, single-centre, observational study, we aimed to include all the patients hospitalised in our intensive care unit (ICU) between 2015 and 2023 who were treated with iv-UFH for at least 48h. Exclusion criteria included an Anti-Xa target not clearly specified or outside the range of $0.3 \leq \text{Anti-Xa} \leq 0.7$ IU/ml, or patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation.

Data were extracted from electronic charts (ICCA, IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Koninklijke, Netherlands). Unstructured data were collected through consultation of the

electronic medical records, while structured data were obtained via computational queries of the database managed by the software.

iv-UHF protocol

During the first period of the study, the management of iv-UHF administration, including initial dosage, drug adjustment, and the frequency of biological sampling, was determined by the attending physician. No boluses were administered for initiating iv-UHF initiation.

Since June 2021, a body weight-based nomogram was implemented, which was provided to the nurses to guide initial dosing of iv-UHF (both bolus and infusion rate), schedule the Anti-Xa sampling (4 to 6 hours after modifying the administration), and adjust the infusion rate based on the Anti-Xa results (Supplementary material, Table S1). Briefly, administration begins with a 50 IU/kg bolus of UFH, followed by an infusion at a rate of 12 IU/kg/h of iv-UHF. If Anti-Xa is < 0.3 IU/ml, an increase of 1 IU/kg/h is recommended for every 0.1 IU/ml below 0.3 IU/ml. If Anti-Xa is in the range of 0.3 IU/ml to 0.7 IU/ml, the infusion rate remains unchanged. For Anti-Xa ≥ 0.7 IU/ml, a decrease of 1 IU/kg/h is recommended for every 0.1 IU/ml above 0.7 IU/ml. If Anti-Xa is ≥ 0.9 IU/ml, stopping the infusion for one hour and to resume with a decrease of 3 IU/kg/h is advised. If Anti-Xa is ≥ 1 IU/ml, it is recommended to stop infusion and to resume at the physician's discretion with a decrease of 4 IU/kg/h.

Primary outcome

We chose as our primary outcome the percentage of time spent in the therapeutic range ($0.3 \leq \text{Anti-Xa} \leq 0.7$ IU/ml) relative to the duration of the iv-UHF infusion. The time within the therapeutic target will be determined by the duration from the first Anti-Xa within the target range to the next Anti-Xa outside the target (or the cessation of administration, whichever occurs first).

Due to software issues, when calculating the duration of iv-UHF administration, we may encounter measurement difficulties due to potential missing data in the computerized monitoring sheet. The software used for gathering data from electric syringe systems can disconnect spontaneously, randomly, and repeatedly (de-linking the gathered information from the prescription). Consequently, it will not be possible to confirm retrospectively whether a zero-flow rate was due to the syringe stopping or to a cessation of data transmission. Furthermore, data collection will only resume if human intervention restores the flow from the software (re-linking the data output of an electric syringe system to an ongoing prescription). Thus, it is possible that

several hours of administration may not be documented in the record (and therefore not accounted for in the analysis). To assess this potential measurement bias, we will isolate prescription units according to seven strategies:

The beginning of an administration period starts with the first record of a non-zero infusion rate (either the first of the stay or the first following a previously interrupted administration period). The end of this administration period will be calculated in seven different ways, defined by the point at which there is no resumption of infusion for a duration strictly greater than 60, 90, 120, 150, 180, 210, and 240 minutes, respectively. For example, under the "UFH60" measurement strategy, the duration of administration will be calculated from the first upward rate of non-zero infusion to the first interruption exceeding 60 minutes strictly; under the "UFH90" strategy, it will be calculated from the first non-zero rate to the first interruption exceeding 90 minutes strictly, and so on. The "UFH240" strategy will be the duration of administration used to measure the main judgment criterion. Thus, we will have six other different administration durations for each patient, and therefore six other calculations of the percentage of time spent within the target. Hence the ratio of the time within the therapeutic range by the time of administration according to the UFH240 method defined our primary outcome, called "Regular Anti-Xa ratio", calculation is depicted in Figure 1.

We calculated the "mean Anti-Xa ratio" using the Rosendaal method,¹⁸ which estimates the point at which Anti-Xa crosses the threshold (either lower or upper limit) by assuming a lineal kinetic trajectory between two Anti-Xa, one of which falls outside the therapeutic target range (or the cessation of administration, whichever occurs first). Subsequently, if applicable, periods within the target will be added (Figure 2).

Secondary outcomes:

To assess efficacy of anticoagulation, we chose to record thrombotic events (deep venous thrombosis, pulmonary embolism, systemic embolism, cerebral infarction or myocardial infarction), and the delay to achieve Anti-Xa in the target 0.3-0.7 IU/ml. To assess safety, we chose to record haemorrhagic events, evaluate their severity using the Bleeding Academic Research Consortium definition for bleeding (BARC) and International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria and to record the delay to iv-UFH overdose (defined by Anti-Xa above 0.7 IU/ml).^{19,20} We also recorded the number and type of blood transfusion, the number and reason for iv-UFH interruptions, mortality in ICU, and numbers of Anti-Xa sampling.

Ethical considerations:

The study protocol was approved by the Ethic Committee of the French Society of Intensive Care (FICS/SRLF, number 24-029) who waived the need for patient consent due to the nature of the study. However, we send all patients an information letter via regular mail with the purpose of the study and the data gathered. They were allowed to refuse to participate by contacting the investigator.

Statistical analysis:

The primary outcome (percentage of time spent in the therapeutic range on time spent with iv-UFH infusion) was analysed in two distinct ways.

First, we performed a multivariable linear regression model. The model was adjusted for factors that may modify the iv-UFH pharmacokinetics:

- age
- sex
- weight
- height
- Simplified Acute Physiology Score 2²¹
- renal function [according to the KDIGO]²²
- history of chronic kidney disease or hepatic cirrhosis
- existence of acute thrombosis
- inflammation [reflected by the fibrinogen blood level]
- haemoglobin level
- platelets count
- International Normalized Ratio (INR)
- need for renal replacement therapy
- need for invasive mechanical ventilation and indication for anticoagulation)^{3,23}

Missing variables, which were considered as missing at random, were imputed by multivariable imputation by chained equations and to create 55 distinct imputed populations (number determine according to Von Hippel^{24,25}). Multivariable linear regression was applied to each of the 55 imputed populations and the results were “pooled” according to the Rubin’s rule considering

the imputed between-population variance.²⁶ The difference between the groups (second period minus first period) is presented with its 95% confidence interval.

Second, as it was expected that the populations of the two periods could not be well balanced on a number of variables (i.e., with a standardized mean difference > 0.10)^{27,28} concerning factors known to influence iv-UFH pharmacokinetics, we planned to match patients from the first period with patients from the second period on these covariates, in each of the 55 imputed datasets using the subclass method,²⁹ and to adjust the analyses for covariates that still remained poorly balanced after matching. The difference between groups (second period minus first period) and its 95% confidence interval were calculated by considering the imputed between-population variance according to Rubin's rule.

As sensitivity analyses, the same analyse was performed for all methods of administration duration assessment (UFH60 to UFH210), as well as for the evaluation of time spent within the therapeutic target range using the Rosendaal method.

Continuous variables are reported as mean (standard deviation [SD]). Proportions were compared by chi-square test or Fisher exact test. Hazard ratios are given with their 95% confidence interval (CI). A two-tailed P-value <0.05 was considered statistically significant. Delays to achieve Anti-Xa in therapeutic range and to achieve overdosage were depicted in a Kaplan-Meier survival curve and difference estimated using Cox regression model or accelerated failure time model as appropriate (i.e., when the Cox proportional assumption was not satisfied).

Numbers of subjects needed (NSN):

The calculation of the required number of subjects was based on very indirect data. Indeed, the time spent, or the proportion of time spent within the therapeutic target, has been studied in patients treated with vitamin K antagonists.^{18,30} The proportion of time spent within the therapeutic target has also been compared among patients treated with iv-UFH, between those monitored by aPTT measurement and those monitored by anti-Xa activity testing.^{5,16,31–33} However, no study has compared the time spent within the target between two different methods of administering iv-UFH. Thus, there was no estimation in the literature of the time spent within the target when iv-UFH is administered according to a protocol entirely managed by physicians or by nurses. Moreover, the best way to measure or assess the proportion of time spent within the target is not established.¹⁷ Ting et al. reported a percentage of time spent within the target of approximately 40% with a standard deviation of about 25%.¹⁷ In a retrospective study conducted

in our department (unpublished data) comparing the time spent within the target when monitoring anticoagulant activity via aPTT or anti-Xa in patients with atrial fibrillation, the percentage of time spent within the target ranged between 50% and 64% with a standard deviation of 24% to 28%. Assuming that the average percentage of time spent within the target increases from 60% to 70% between the two periods, and that the standard deviation of the difference between the periods is 20%, a total of 170 patients were required to demonstrate such a difference (using a Student's t-test) at a type I error rate of 5% and with a power of 90%. Thus, the required number of subjects was set to a minimum of 85 patients in each period. The final number of subjects included finally depended on the number of eligible subjects in our database.

Results:

From 2015 to 2023, a total of 322 patients were included in the study, with 160 (49.7%) hospitalised during the first period (before implementation of the nomogram) and 162 (50.3%) during the second period (after implementation of the nomogram). Most of the patients were male (73.0%) with a mean age of 65.0 (12.1) years. Obesity (Body Mass Index > 30 kg/m²) was present in 37.9% of the patients. Past medical histories of chronic arterial hypertension, diabetes mellitus and atrial fibrillation were present in 60.2%, 64.9% and 25.5% of patients respectively. Cirrhosis and chronic kidney disease were present in 3.1% and 12.7% of the cohort. One hundred and six patients (32.9%) were already receiving anticoagulant treatment (12.7% with vitamin K antagonists, 3.1% with heparin and 17.1% with direct oral anticoagulant) and 90 (28%) were on antiplatelet agents. At admission, 79.2% of the patients presented with acute respiratory failure, 76.7% with an infection (87.0% of these located in the lung or pleura), 33.9% with acute kidney injury and 29.5% with shock. The indications for iv-UFH were atrial fibrillation (30.8%), venous thromboembolism (26.0%), COVID-19 (21.6%) and other embolic cardiopathies (14.6%). Demographic data, condition at admission and indications for anticoagulation are detailed in Table 1.

Primary outcome

The percentage of time spent in the therapeutic range during iv-UFH infusion was 72.5% [56.3;84.5], with 70.6% [52.4;83.3] during the first period and 74.2% [61.0;85.3] during the second period. Difference between groups (post-nomogram implementation [second period] minus pre-nomogram [first period]) adjusted for parameters known to modified pharmacokinetics of iv-UFH

was 8.6% [3.4;13.8], 8.6% [3.5;13.8] after imputation, $p = 0.001$. The entire cohort was matched (322 patients), and except for platelets and height, all parameters were well balanced (Fig 3). The difference between groups, after adjustment for platelets count and height, was 10.3% [5.4;15.2], $p < 0.001$.

Secondary outcomes

Sensitivity analyses

Results seemed to be consistent among the different methods of administration duration assessment (“Regular Anti-Xa ratio” using UFH60, 90, 120, 150, 180, 210 methods). Considering the Rosendaal method evaluating the time spent in the Anti-Xa therapeutic ranges (“Mean Anti-Xa ratio”), results were consistent, with significant differences among the matched cohort (results are depicted in Table 2).

Time to achieve Anti-Xa value in specific ranges

Regarding the first Anti-Xa dosage above 0.3 IU/ml following iv-UFH initiation, 241 were between 0.3 to 0.7 IU/ml, and 72 were overdosed (19 during the first period vs 53 during the second, $p < 0.001$). Patients appeared to achieve the therapeutic objective sooner during the first period (median time of 724 [435;1320] minutes) comparing to the second period (992 [349;1982] minutes, $p = 0.37$; Table 3, Fig 4).

Time to first subsequent overdose was shorter in the second period as well (with a median time of 1003 [338;6396] minutes during the second period vs. 6652 [1342;15876] minutes during the first period, $p = 0.002$; Table 3, Fig 5).

Thrombotic events

During iv-UFH treatment, 34 patients experienced a thrombotic event: 23 cases of venous thrombo-embolism and 11 of arterial thrombo-embolism, 25 occurring during the first period and 9 in the second ($p=0.19$). We documented 260 interruptions of iv-UFH among 137 patients. The main reasons for these interruptions were invasive procedure (157 instances) and haemorrhagic event (80 instances).

Haemorrhagic events

Of the 144 haemorrhagic complications, 42 episodes were classified as severe haemorrhage, with 26 in the first period and 16 in the second ($p=0.6$). Twenty-seven patients required a red blood

cell transfusion, 17 (10.6%) during the first period and 10 (6.2%) during the second ($p=0.16$). Eighteen patients received a platelet transfusion (7 in the first period and 11 in the second, $p=0.9$) and 19 received frozen plasma (7 in the first period and 12 in the second, $p=0.7$). The severity of the haemorrhage, according to the BARC criteria are depicted in the Table 4.

Mortality

One hundred and four patients died in the ICU (46 and 58 during first and second respectively, $p = 0.22$). For six of them death was related to an ischemic complication, and for three to a haemorrhagic complication.

Discussion:

In this cohort of patients receiving iv-UFH during their ICU stay, the proportion of time spent in the therapeutic range was 72.5%. Compared to the first period, this proportion has improved by about 9% in the second period (use of a nurse driven nomogram). Analyses made with different consideration of UFH administration duration or using the Rosendaal method were consistent with these results. Time to achieve Anti-Xa in the therapeutic range was longer and time to overdose was shorter during the second period, with no apparent increase in the incidence of thrombosis or haemorrhagic complication.

Two studies evaluated the time in therapeutic range (TTR) using aPTT monitoring, employing the Rosendaal method, which was used to assess TTR in warfarin trials.^{17,34} This method assumes a linear progression between two blood measurements and can extrapolate the moment when the biological effect crosses the therapeutic range.¹⁸ The authors observed that 40-50% of the time was spent within the therapeutic range. Given the absence of a protocol during the first period of our study, we anticipated variations in the frequency of Anti-Xa sampling and the intervals between these samples between the two periods. Moreover, ICU patients are often prone to acute organ failure, such as kidney or liver dysfunction, modification in inflammation status, which can impair the pharmacokinetics of iv-UFH and result in non-linear drug metabolism. Therefore, we deliberately chose not to utilise this criterion for evaluating our main judgement criteria. Compared to these studies, our results may have been more favourable because we used an Anti-Xa monitoring, which is less prone to inter and intra-individual variation.^{6,7}

Regarding the delay in achieving Anti-Xa in the therapeutic target, we observed a longer delay during the second period (even if difference between the periods is not significant). On the other

hand, overdosage occurred sooner during the second period, particularly during the first 24 hours where more than 50% of these happened. Furthermore, it was more common for patients to start with an overdose during the second period. We hypothesised that these were due to the administration of the bolus, introduced only during the second period. It could have led to an early overdosage, and since more patients initially experienced overdosage, achieving the therapeutic range took longer. The response to a UFH bolus is difficult to predict in the ICU,^{3,23} and it may lead to extended times to achieve therapeutic objectives, which has been associated with worst outcomes in the literature.^{10,11,35} Therefore, the appropriateness of bolus administration and the variables associated with the overdosage should be evaluated in future studies.

As previously described in the literature, we observed a reduction in Anti-Xa sampling.^{36,37} This decrease in blood sampling could benefit patients by reducing the risk of anaemia associated with blood spoliation. Additionally, it may contribute to decreasing the workload for paramedics and physicians, streamlining care processes and potentially improving overall patient outcome and resource utilisation.

Our study had several limitations. It was a single-centre, retrospective study, and we intentionally excluded patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. The results must be considered in the context of the potential effects of the COVID-19 pandemic, which predominantly occurred during the first period of our study. It has been documented that COVID-19 patients exhibit high levels of inflammation and distinct coagulopathy disorder.³⁸ In response, some studies have suggested the administration of therapeutics rather than prophylactic doses of heparin in ARDS related COVID-19.³⁹ In our cohort, the indication for COVID-19 corresponds to the administration of iv-UFH in the absence of a confirmed thrombotic event. Due to the altered pharmacokinetics of iv-UFH, delayed imaging assessments of thromboembolic events, the incidence of thrombotic events could be higher in this population. This potential confounding bias should have been mitigated by multivariate analysis.

Prospective randomized studies are needed to corroborate these findings and to further investigate the optimal time in the therapeutic range and its impact on significant clinical outcomes. Factors associated with overdosage should also be investigated to improve future nomogram efficiency.

Conclusion:

This study demonstrated that the implementation of a nurse-driven nomogram was associated with a significant increase of the time spent within the therapeutic range during iv-UFH administration in the ICU by approximately 9%. However, longer time to achieve therapeutic range and earlier overdosing were observed without significant effect on thrombotic or haemorrhagic complications. These findings highlight the potential of nomograms to optimise anticoagulation management. However, further prospective studies are necessary to validate these results and improve protocols for achieving optimal therapeutic outcomes.

References:

1. Cuker A. Unfractionated Heparin for the Treatment of Venous Thromboembolism: Best Practices and Areas of Uncertainty. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2012;38(06):593–9.
2. Aarab R, Es J van, Pont ACJM de, Vroom MB, Middeldorp S. Monitoring of unfractionated heparin in critically ill patients. *Neth J Med* 2013;71(9):466–71.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):e24S-e43S.
4. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276–2315.
5. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated Partial Thromboplastin Time Versus Antifactor Xa Heparin Assay in Monitoring Unfractionated Heparin by Continuous Intravenous Infusion. *Ann Pharmacother* 2011;45(7–8):861–8.
6. Marlar R, Clement B, Gausman J. Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy: Issues and Recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2016;43(03):253–60.
7. Rosenberg AF, Zumberg M, Taylor L, LeClaire A, Harris N. The Use of Anti-Xa Assay to Monitor Intravenous Unfractionated Heparin Therapy. *J Pharm Pr* 2010;23(3):210–6.
8. Reyher C, Würfel C, Lindhoff-Last E, et al. Antifactor Xa Activity for the Management of Anticoagulation during Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(06):494–500.
9. Ratano D, Alberio L, Delodder F, Faouzi M, Berger MM. Agreement between activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in critically ill patients receiving therapeutic unfractionated heparin. *Thromb Res* 2019;175:53–8.
10. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemostasis* 2006;96(5):547–52.
11. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous Intravenous Heparin Compared with Intermittent Subcutaneous Heparin in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *New Engl J Medicine* 1986;315(18):1109–14.
12. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The Weight-based Heparin Dosing Nomogram Compared with a Standard Care Nomogram: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1993;119(9):874.

13. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The Effectiveness of Implementing the Weight-Based Heparin Nomogram as a Practice Guideline. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1645–9.
14. Brown G, Dodek P. An evaluation of empiric vs. nomogram-based dosing of heparin in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25(9):1534-1538.
15. Bernardi E, Piccioli A, Oliboni G, Zuin R, Girolami A, Prandoni P. Nomograms for the Administration of Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Acute Thromboembolism ? an Overview. *Thromb Haemostasis* 2000;84(01):22–6.
16. Samuel S, Allison TA, Sharaf S, et al. Antifactor Xa levels vs. activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. A pilot study. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(5):499–502.
17. Ting C, Sylvester KW, Schurr JW. Time in the Therapeutic Range for Assessing Anticoagulation Quality in Patients Receiving Continuous Unfractionated Heparin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(9_suppl):178S-181S.
18. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Meer FJ van der, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236–9.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation* 2011;123(23):2736–47.
20. SCHULMAN S, KEARON C, HAEMOSTASIS the SOCOAOTSASCOTISOTA. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692–4.
21. Gall JRL, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993;270(24):2957–2963.
22. Endre ZH. Acute Kidney Injury: Definitions and New Paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):213–21.
23. Samimi MN, Hale A, Schults J, Fischer A, Roberts JA, Dhanani J. Clinical guidance for unfractionated heparin dosing and monitoring in critically ill patients. *Expert Opin Pharmacother* 2024;25(8):985–97.
24. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45(3).
25. von Hippel PT. How Many Imputations Do You Need? A Two-stage Calculation Using a Quadratic Rule. *Sociol Methods Res* 2020;49(3):699–718.
26. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. *Wiley Ser Probab Stat* 1987;
27. Flury BK, Riedwyl H. Standard Distance in Univariate and Multivariate Analysis. *The American Statistician* [Internet] 1986;40(3):249–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00031305.1986.10475403>

28. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28(25):3083–107.
29. Stuart EA. Matching Methods for Causal Inference: A Review and a Look Forward. *Stat Sci* 2010;25(1):1–21.
30. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ: Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1(2):84–91.
31. Vandiver JW, Vondracek TG. A Comparative Trial of Anti-Factor Xa Levels Versus the Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring. *Hosp Pract* 2013;41(2):16–24.
32. Takemoto CM, Streiff MB, Shermock KM, et al. Activated Partial Thromboplastin Time and Anti-Xa Measurements in Heparin Monitoring. *Am J Clin Pathol* 2013;139(4):450–6.
33. Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, Rosovsky RP, Zheng H, Kabrhel C. Analysis of Partial Thromboplastin Times in Patients With Pulmonary Embolism During the First 48 Hours of Anticoagulation With Unfractionated Heparin. *Acad Emerg Med* 2020;27(2):117–27.
34. Romanová T, Burša F, Sklienka P, et al. Time in Therapeutic Range of Unfractionated Heparin-Based Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Ther Clin Risk Manag* 2024;20:611–8.
35. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2010;137(6):1382–90.
36. Williams-Norwood T, Caswell M, Milner B, et al. Design and Implementation of an Anti-Factor Xa Heparin Monitoring Protocol. *AACN Adv Crit Care* 2020;31(2):129–37.
37. Belk KW, Laposata M, Craver C. A comparison of red blood cell transfusion utilization between anti-activated factor X and activated partial thromboplastin monitoring in patients receiving unfractionated heparin. *J Thromb Haemost* 2016;14(11):2148–57.
38. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 2021;47:100761.
39. Helms J, Severac F, Merdji H, et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):14.

Tables

Table 1: Demographic characteristics of the population.

Variables	Overall	First Period	Second Period	P value	Missing values
n	322	160	162		
Age (mean (SD))	65.0 (12.1)	65.3 (12.5)	34.6 (11.8)	0.624	0
Males (%)	235 (73.0)	117 (73.1)	118 (72.8)	1.000	0
Weight (kg) (mean (SD))	84.9 (20.5)	85.7 (18.7)	84.0 (22.1)	0.471	0
BMI (kg/m²) (mean (SD))	29.3 (6.9)	29.6 (6.3)	29.0 (7.5)	0.454	0
SAPS2 (mean (SD))	53.9 (16.2)	52.3 (15.7)	55.6 (16.5)	0.074	3
Haemoglobin g/dl (mean (SD))	9.9 (2.0)	9.8 (2.2)	10.0 (1.9)	0.266	17
Platelets G/l (mean (SD))	262 (124)	253 (128)	272 (120)	0.187	17
INR (mean (SD))	1.2 (0.4)	1.2 (0.3)	1.2 (0.5)	0.555	17
Fibrinogen g/l (mean (SD))	5.2 (1.9)	5.3 (2.2)	5.2 (1.7)	0.908	17
Diagnostic at admission (n (%))					
Infection				0.041	0
Lung-Pleura	215 (87.0)	127 (93.4)	88 (79.3)	<0.001	
Abdomen	9 (3.6)	3 (2.2)	6 (5.4)	0.5017	
Catheter	4 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.7)	0.623	
Central nervous system	3 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.8)	1	
Endocarditis	3 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.9)	0.6215	
Soft tissues, bone and joints	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.25	
Urine	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (2.7)	0.25	
Other	7 (2.8)	2 (1.5)	5 (4.5)	1	
Acute Respiratory Failure	255 (79.2)	136 (85.0)	119 (73.5)	0.016	0
Acute on Chronic Respiratory Failure	33 (10.3)	11 (6.9)	22 (13.7)	0.069	1
Shock				0.460	0
Septic	37 (38.9)	9 (28.1)	28 (44.4)	0.001	
Cardiogenic	26 (27.4)	12 (37.5)	14 (22.2)	0.84	

Post resuscitation	25 (26.3)	8 (25.0)	17 (27.0)	0.09	
Hypovolemic	5 (5.3)	2 (6.2)	3 (4.8)	1	
Other	2 (2.1)	1 (3.1)	1 (1.6)	1	
Coma	66 (20.5)	12 (7.5)	54 (33.3)	<0.001	0
Acute Kidney Injury				0.414	0
KDIGO 1	57 (52.3)	23 (56.1)	34 (50.0)	0.14	
KDIGO 2	23 (21.1)	10 (24.4)	13 (19.1)	0.67	
KDIGO 3	29 (26.6)	8 (19.5)	21 (30.9)	0.018	
Ischemic stroke	5 (1.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	0.375	0
Haemorrhagic stroke	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.995	0
Pancreatitis	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1.000	0
Trauma	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000	0
Surgery	4 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	1.000	0
Past medical history (n (%))					
Atrial fibrillation	82 (25.5)	37 (23.1)	45 (27.8)	0.406	0
Valvular prosthesis	17 (5.3)	6 (3.8)	11 (6.8)	0.332	0
Thrombophilia	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.995	0
Venous thromboembolism	45 (14.0)	16 (10.0)	29 (17.9)	0.060	0
Acute Coronary Syndrome	69 (21.4)	31 (19.4)	38 (23.5)	0.449	0
Angioplasty	78 (24.2)	34 (21.2)	44 (27.2)	0.268	0
Peripheral arterial disease	38 (11.8)	20 (12.5)	18 (11.1)	0.831	0
Blood hypertension	194 (60.2)	97 (58.7)	97 (60.6)	NA	0
Chronic heart failure	35 (10.9)	13 (8.1)	22 (13.6)	0.163	0
Tobacco use	80 (24.8)	33 (20.6)	47 (29.0)	0.107	0
Alcohol use	48 (14)	19 (12)	29 (18)	NA	0
Diabetes mellitus	209 (65)	108 (68)	101 (62)	1.000	0
Chronic obstructive pulmonary disease	49 (15.2)	17 (10.6)	32 (19.8)	0.034	0
Obstructive sleep apnea	52 (16.1)	32 (20.0)	20 (12.3)	0.086	0

therapy	Chronic respiratory insufficiency	21 (6.5)	8 (5.0)	13 (8.0)	0.382	0
	Chronic kidney disease	41 (12.7)	13 (8.1)	28 (17.3)	0.022	0
	Renal Replacement	14 (4.3)	5 (3.1)	9 (5.6)	0.426	0
	Cirrhosis	10 (3.1)	2 (1.2)	8 (4.9)	0.113	0
	Peptic ulcer	16 (5.0)	10 (6.2)	6 (3.7)	0.427	0
	Solid cancer	27 (8.4)	10 (6.2)	17 (10.5)	0.241	0
	Hematologic cancer	10 (3.1)	2 (1.2)	8 (4.9)	0.113	0
	Myeloproliferative syndrome	5 (1.6)	4 (2.5)	1 (0.6)	0.360	0
	Neutropenia	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.5)	0.134	0
	Chemotherapy/ Radiotherapy	18 (5.6)	3 (1.8)	15 (1.1)	NA	0
	Organ transplantation	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0.484	0
	Marrow transplantation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000	0
	HIV	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.995	0
	Use of corticoids	21 (6.5)	2 (1.2)	19 (11.7)	<0.001	0
	Non traumatic haemorrhage	13 (4.0)	6 (3.8)	7 (4.3)	1.000	0
Labil INR	2 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0.473	0	
Treatments at admission (n (%))						
Vitamin K inhibitors	41 (12.7)	21 (13.1)	20 (12.3)	0.966	0	
Antiaggregant	90 (28.0)	44 (27.5)	46 (28.4)	0.956	0	
Proton pump inhibitor	118 (36.6)	54 (33.8)	64 (39.5)	0.339	0	
Heparin	10 (3.1)	4 (2.5)	6 (3.7)	0.763	0	
Direct oral anticoagulant	55 (17.1)	22 (13.8)	33 (20.4)	0.153	0	
iv-UFH indication (n (%))				<0.001	0	
Atrial fibrillation	97 (30.1)	37 (23.1)	60 (37.0)	0.008		
Venous thromboembolism	84 (26.1)	47 (29.4)	37 (22.8)	0.21		
COVID-19	68 (21.1)	57 (35.6)	11 (6.8)	<0.001		
Other cardiopathy	48 (14.9)	17 (10.6)	31 (19.1)	0.04		
Other	25 (7.8)	2 (1.2)	23 (14.2)	<0.001		

Dialysis (mean day (SD))	2.5 (7.0)	2.5 (7.4)	2.6 (2.6)	0.89	0
Mechanical ventilation (mean day (SD))	28.1 (25.1)	31.8 (28.0)	24.6 (21.2)	0.01	0

SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; SAPS2: Simplified Acute Physiology Score 2; INR: International Normalized Ratio; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; HIV: Human Immunodeficiency Virus; iv-UHF: intravenous unfractionated heparin

Table 2: Differences between groups (second period minus first period) of the percentage of time spent in the therapeutic range among the different strategies

UFH administration consideration strategy	Regular Anti-Xa periods	Mean Anti-Xa periods
UFH60		
After imputation	8.8 [3.7;14], p<0.01	2.9 [-2.2;8.0], p=0.3
After matching	10.7 [5.8;15.6], p<0.01	6.2 [1.3;11.1], p=0.01
UFH90		
After imputation	8.8 [3.7;13.9], p<0.01	2.9 [-2.2;8.0], p=0.3
After matching	10.1 [5.7;15.6], p<0.01	6.1 [1.3;11.0], p=0.01
UFH120		
After imputation	8.8 [3.7;13.9], p<0.01	2.9 [-2.2;8.0], p=0.3
After matching	10.6 [5.7;15.6], p<0.01	6.1 [1.2;11.0], p=0.01
UFH 150		
After imputation	8.8 [3.7;13.9], p<0.01	2.9 [-2.3;8.0], p=0.3
After matching	10.6 [5.7;15.6], p<0.01	6.1 [1.1;11.0], p=0.01
UFH180		
After imputation	8.7 [3.6;13.9], p<0.01	2.9 [-2.3;8.0], p=0.3
After matching	10.5 [5.5;15.4], p<0.01	6.0 [1.1;10.9], p=0.02
UFH210		
After imputation	8.7 [3.6;13.8], p<0.01	2.9 [-2.3;8.0], p=0.3
After matching	10.4 [5.5;15.4], p<0.01	6.0 [1.1;10.9], p=0.02
UFH240		
After imputation	8.6 [3.5;13.8], p<0.01	2.9 [-2.3;8.0], p=0.3
After matching	10.3 [5.4;15.2], p<0.001	5.9 [1.0;10.8], p=0.02

Table 3: Time to achieve anti-Xa values

	Overall	First Period	Second Period	P Value
Time to Target (median [IQR])	845 [410;1705]	724 [435;1320]	992 [349,1982]	0.37
First Anti-Xa > 0.7 (%)	72 (23.0)	19 (12.3)	53 (33.5)	<0.001
Time to Overdose (median [IQR])	2850 [390;10520]	6652 [1342;15876]	1003 [338;6396]	0.002

Table 4: Secondary outcomes

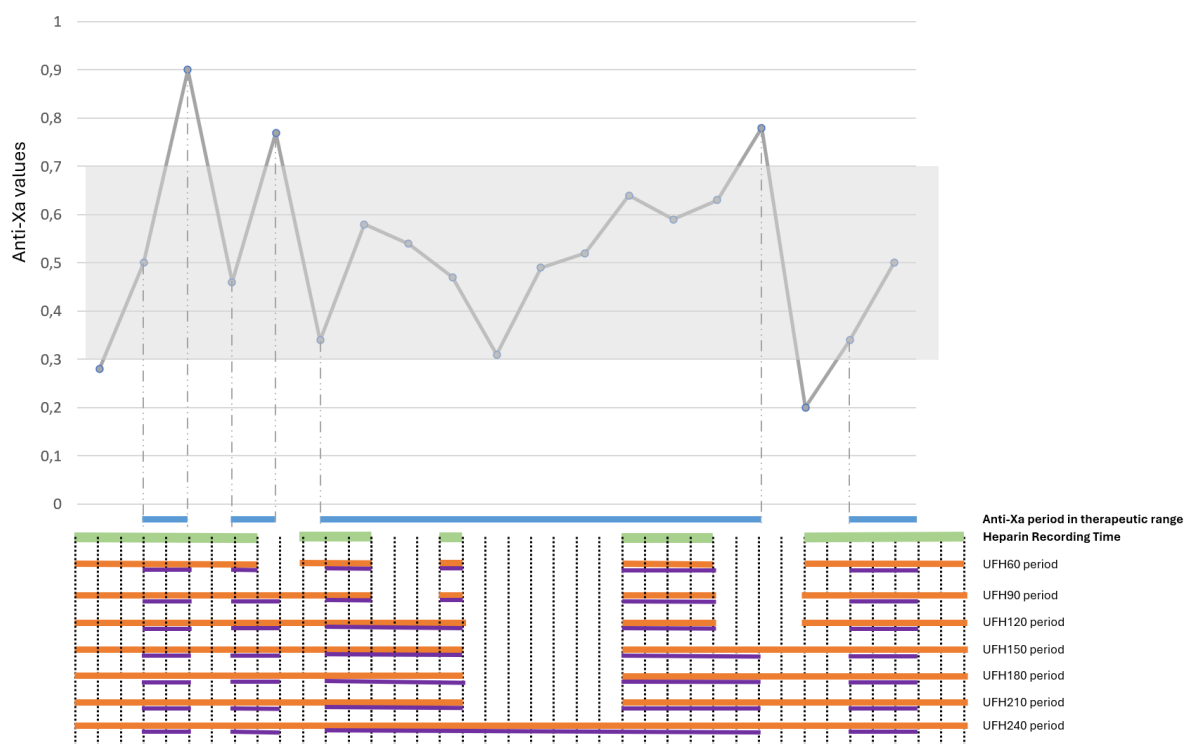
	Overall	First period	Second period	P value
Thrombotic events (%)	34 (10.5)	25 (15.4)	9 (5.6)	0.19
Arterial (%)	11 (32.3)	6 (24)	5 (55.5)	
Venous (%)	23 (36.6)	19 (76)	4 (44.5)	
Haemorrhagic events (%)	138 (42.8)	80 (49.4)	58 (36.3)	
Non-severe (%)	96 (29.8)	54 (33.3)	42 (26.2)	0.32
Severe (%)	42 (13.0)	26 (16.0)	16 (10)	0.6
Loss of at least 3 points of haemoglobin	8	6	2	
Necessity of transfusion	35	25	10	
Necessity of surgery	3	2	1	
Necessity of amines	1	1	1	
Cerebral haemorrhage	8	3	5	
Ocular haemorrhage	1	1	0	
Around coronary bypass	1	1	0	

Interruptions	260	124	136	0.266
For haemorrhagic reason	80	49	31	
For invasive procedure	157	62	95	
For coagulation disorder	17	9	8	
For HIT	3	1	2	
For anticoagulant relay	3	3	0	
Blood products transfusion (mean (SD))				
RBC	3 (3.9)	3.8 (4.4)	2.3 (3.3)	0.014
FP	0.4 (1.2)	0.3 (0.9)	0.5 (1.4)	0.180
Platelets	0.2 (0.7)	0.2 (0.7)	0.2 (0.7)	0.758
Deaths (all causes) (%)	104 (32.3)	46 (28.7)	58 (35.8)	0.217
Ischemic related death (%)	6 (5.8)	1 (2.2)	5 (8.6)	0.002
Haemorrhagic related death (%)	3 (2.9)	1 (2.2)	2 (3.4)	0.046
Numbers of Anti-Xa sampling (mean)	21.9	28.5	20.8	0.001

HIT: Heparin Induced Thrombocytopenia ;RBC : Red Blood Cells packs ; FP: Frozen Plasma

Figures

Figure 1:

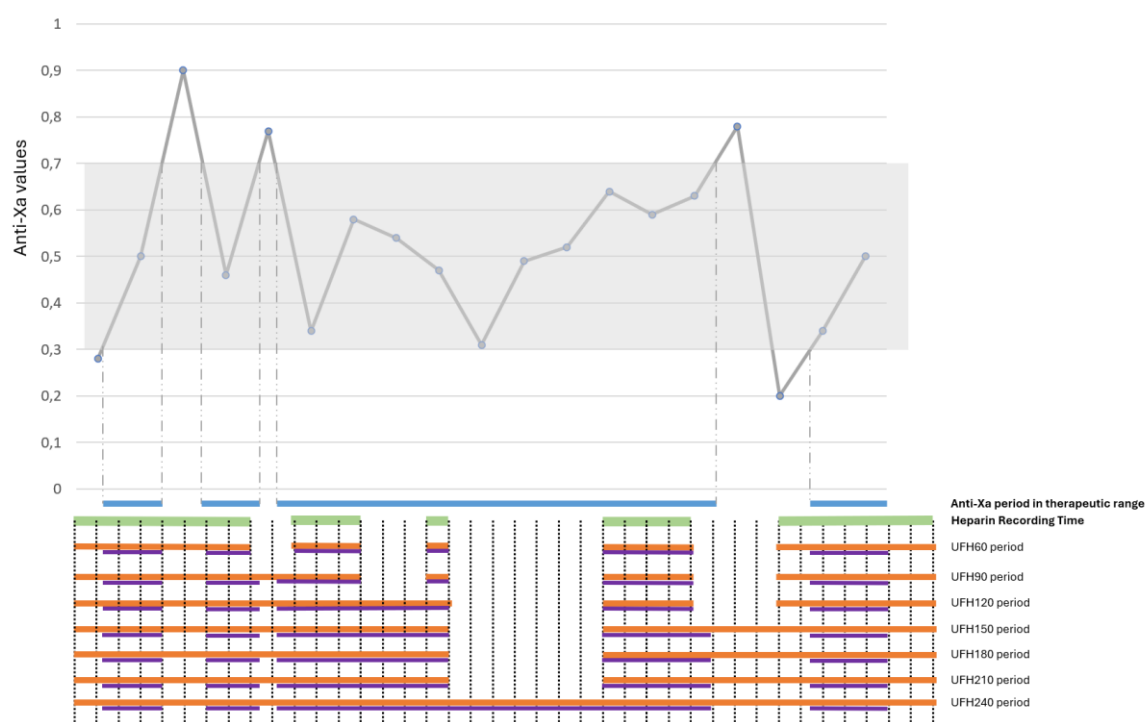


Graphical representation of the time spent within the therapeutic target range (“Regular Anti-Xa ratio”) and the time under iv-UFH administration:

Each small dotted lines mark 30-minutes intervals. Blue lines represent periods of Anti-Xa in the therapeutic range according to the “Regular Anti-Xa ratio”. Green lines represent periods of real iv-UFH administration. Orange lines represent duration of iv-UFH administration recorded according to each method (UFH60 to UFH240). Purple lines represent periods of anti-Xa in the therapeutic range during iv-UFH administration.

Hence, our primary outcome was the duration of the purple lines divided by the duration of the orange lines according to the UFH240 method.

Figure 2:

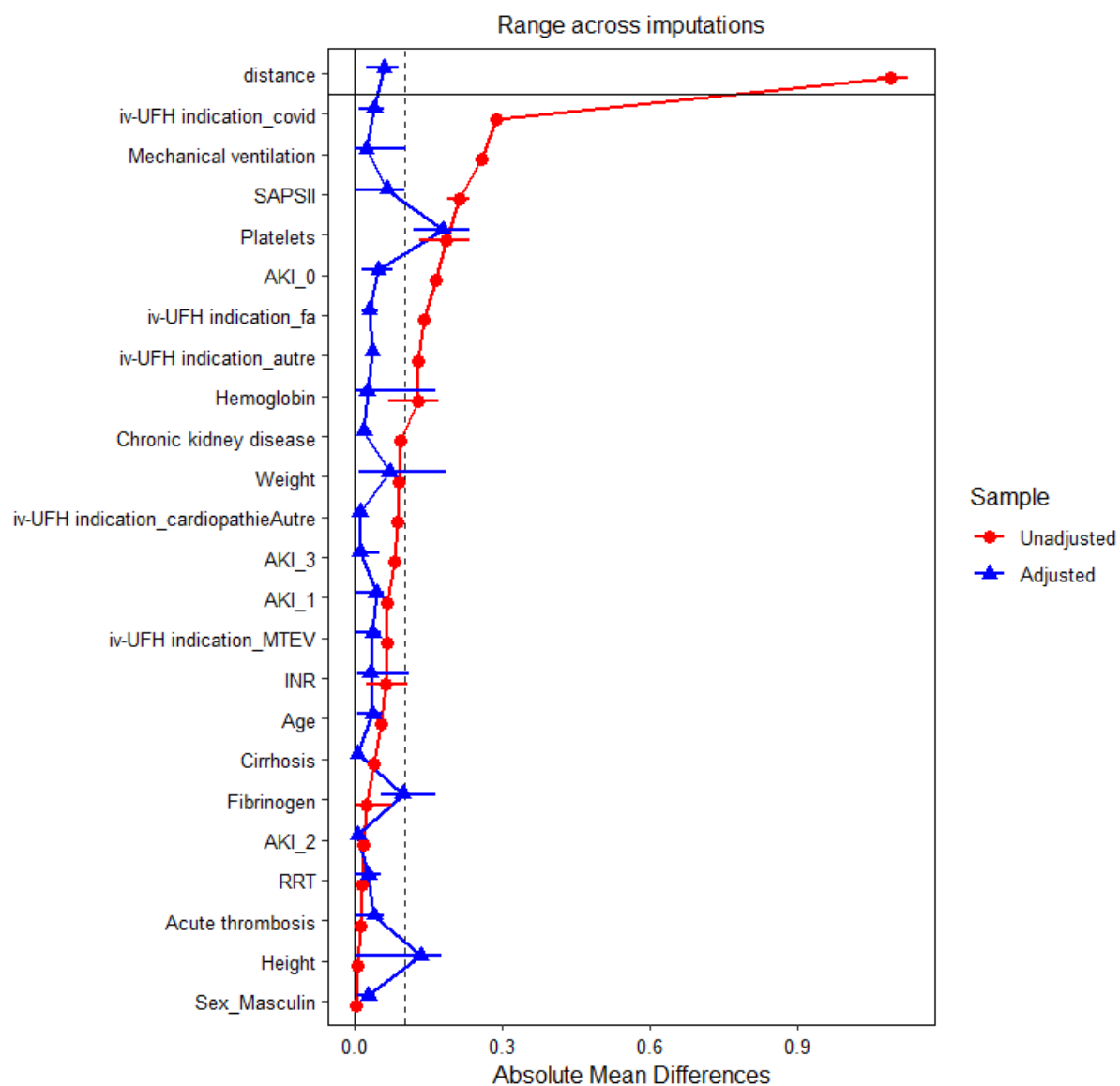


Graphical representation of the time spent within the therapeutic target range (“Mean Anti-Xa ratio”) and the time under iv-UFH administration:

Each small dotted lines mark 30-minutes intervals. Blue lines represent periods of Anti-Xa in the therapeutic range according to the “Mean Anti-Xa ratio”. Green lines represent periods of real iv-UFH administration. Orange lines represent duration of iv-UFH administration recorded according to each method (UFH60 to UFH240). Purple lines represent periods of anti-Xa in the therapeutic range during iv-UFH administration.

Figure 3:

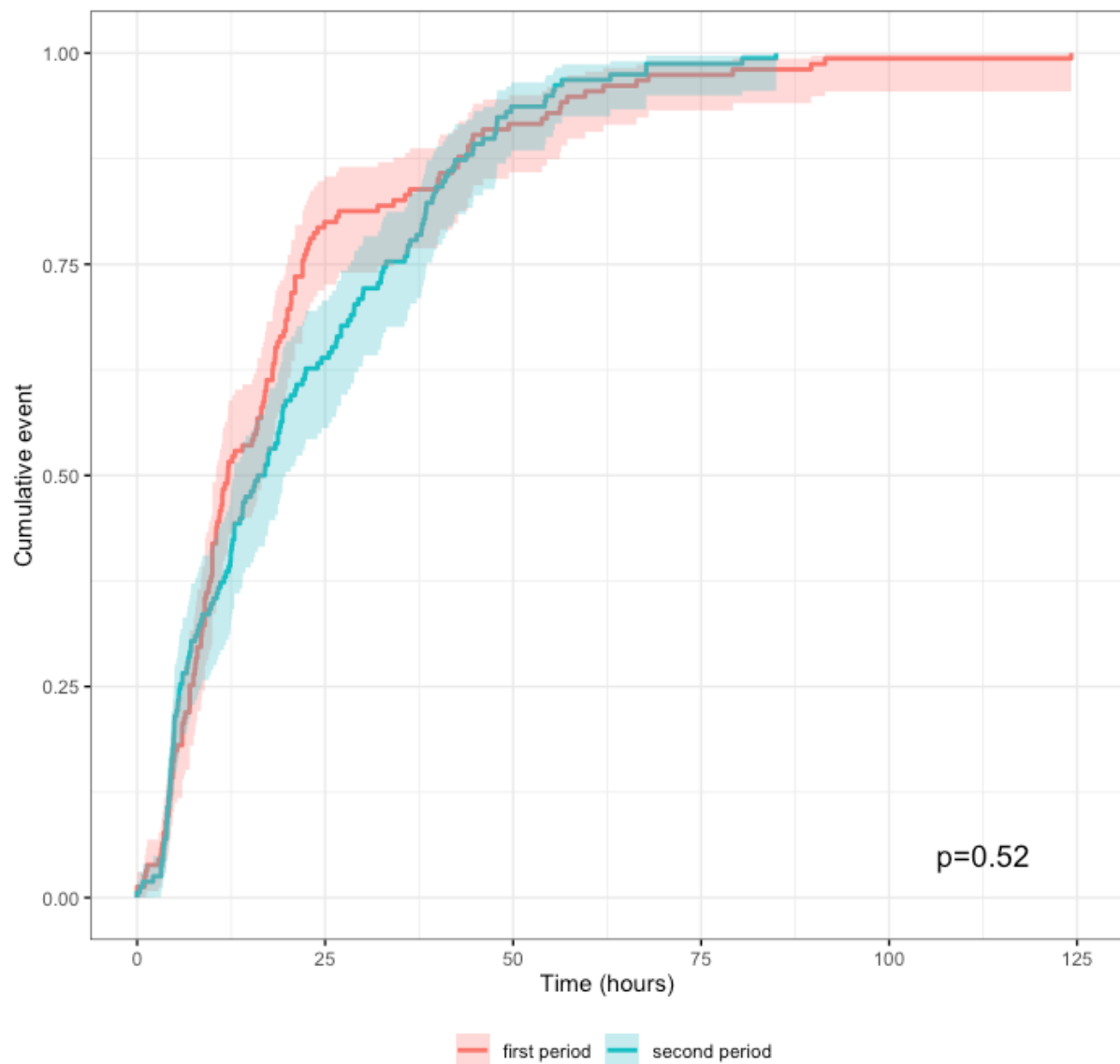
Standardized Mean Differences before and after matching



Red line is for the imputed cohort, blue line is for the matched cohort. iv-UFH: intra-venous unfractionated heparin; fa: atrial fibrillation; SAPSII: Simplified Acute Physiology Score 2; AKI: acute kidney injury; MTEV: thrombo-embolic venous disease; INR: international normalized ratio; RRT: renal replacement therapy

Figure 4:

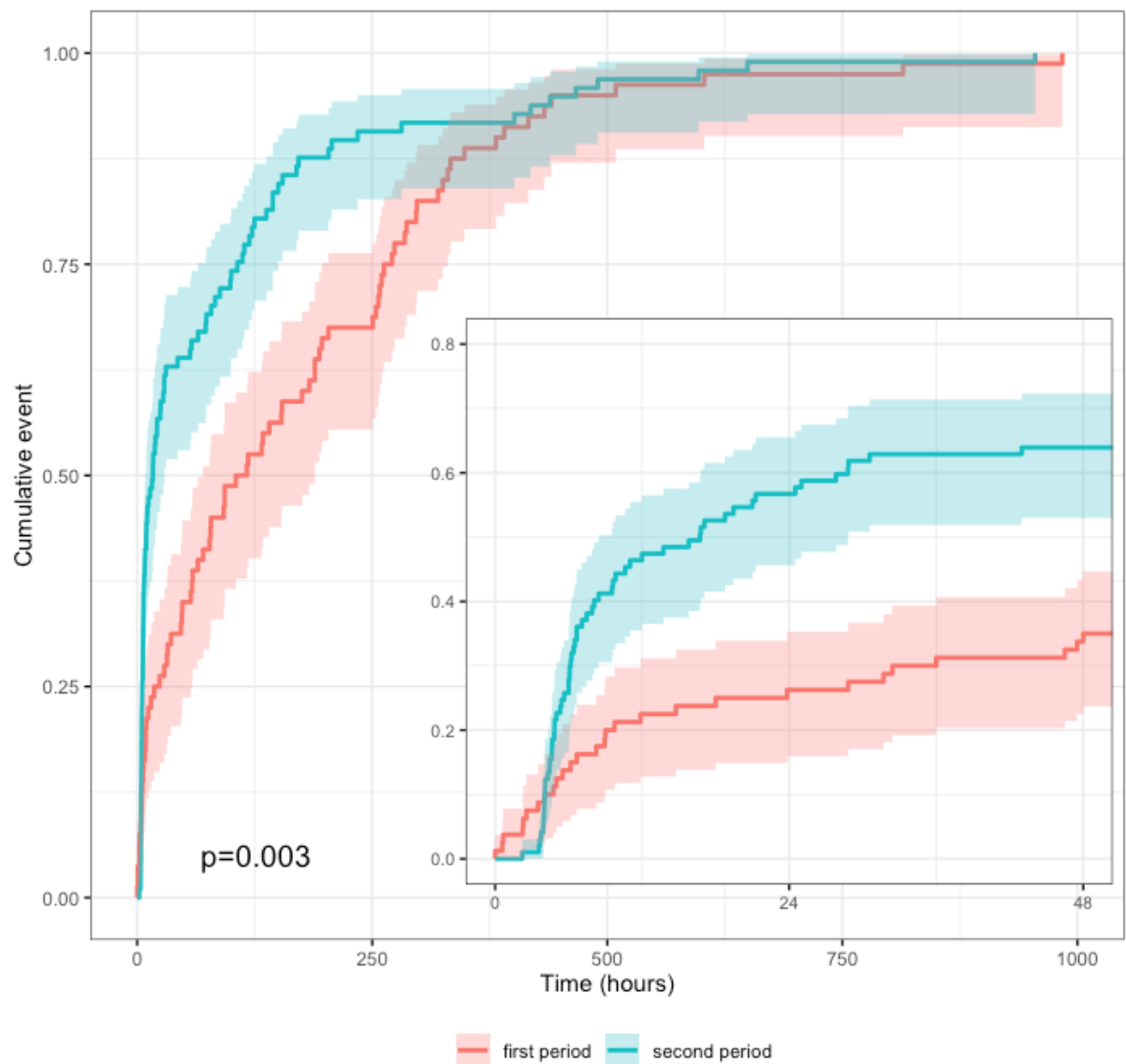
Time to achieve Anti-Xa in the therapeutic range of 0.3-0.7 IU/ml



Kaplan-Meier survival curve of the time to achieve therapeutic range. Shaded area represents 95% confidence interval. P. value refers to Cox regression model.

Figure 5:

Time to achieve an overdose



Kaplan-Meier survival curve of the time to achieve the first overdose, with a focus on the 48 first hours. Shaded area represents 95% confidence interval. P value refers to the accelerate failure time model.

Supplementary material, Table S1 :

DESCRIPTION DU PROTOCOLE

Préparation du matériel en vue de la préparation de la seringue d'HNF

Un flacon de solution hydro-alcoolique

Un paquet de compresses stériles

Un flacon d'alcool à 90°

Une seringue de 50 ml Luer-Lock

Un flacon d'héparine 25 000 UI / 5 ml

Une aiguille de transfert (pompeuse) de 18 G

Un solvant de type NaCl 0.9%

Un prolongateur PVC 1 mm de diamètre de longueur 100 à 200 cm (tubulure à PSE)

Un PSE

Une étiquette d'identification de la seringue

Préparation de la seringue d'HNF

La préparation de la seringue d'HNF s'effectue au regard de la prescription médicale du patient. Après avoir désinfecté l'environnement de travail avec un produit adapté (type Surfasafe), faire un lavage simple des mains par friction à la solution hydro-alcoolique.

Retirer le capuchon du bouchon du flacon d'héparine, poser une compresse d'alcool sur le site de prélèvement. Prélever 45 ml de solvant NaCl 0.9% à l'aide de la seringue de 50 ml Luer-Lock en utilisant l'aiguille 18G. Chasser l'air de l'intérieur de la seringue et compléter avec l'intégralité du flacon d'héparine soit 5 ml pour arriver à un volume total de 50 ml.

Remplir l'étiquette d'identification avec le nom du médicament (Héparine), la dilution (25 000 UI / 50 ml), la date et heure ainsi que l'identification du préparateur et la coller sur la seringue en laissant les graduations apparentes.

Prescription médicale de l'administration d'HNF IVSE

Elle est faite par le médecin selon une prescription préconfigurée dans le logiciel ICCA adaptée au poids d'admission (cf. tableaux infra) :

Sauf indication médicale contraire, bolus initial de 50 UI/kg

Débit initial de 12 UI/kg/h

Dosage de l'activité anti-Xa six heures après le début de l'administration puis quatre à six heures après chaque modification de posologie

Dosage quotidien de l'activité anti-Xa entre 06:00 et 10:00 (préférentiellement avec le bilan du matin mais peut être décalé si elle fait suite à une modification de posologie)

Suivi et adaptation paramédicale

L'infirmier débute l'HNF par le bolus initial prescrit et règle immédiatement le débit sur le PSE.

Le premier dosage de l'anti-Xa doit être réalisé six heures après le bolus.

La vitesse doit ensuite être adaptée à l'anti-Xa selon le protocole prescrit et l'anti-Xa doit être recontrôlé quatre à six heures après chaque modification et au moins quotidiennement (entre 06:00 et 10:00, préférentiellement avec le bilan du matin).

Toute extériorisation hémorragique sous traitement par HNF IVSE relève d'un avis médical.

Sauf procédure urgente, il est nécessaire d'interrompre l'HNF IVSE au moins quatre heures avant un geste invasif (cathétérisme vasculaire, drainage per cutané, trachéotomie, intervention chirurgicale).

Tableau des posologies

Bolus	50 UI/kg
Débit de base	12 UI/kg/h
Anti-Xa < 0,1 U/ml	+ 3 UI/kg/h
0,1 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,2 U/ml	+ 2 UI/kg/h
0,2 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,3 U/ml	+ 1 UI/kg/h
0,3 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,7 U/ml	pas de changement
0,7 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,8 U/ml	- 1 UI/kg/h
0,8 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,9 U/ml	- 2 UI/kg/h
0,9 U/ml ≤ Anti-Xa < 1 U/ml	arrêt et avis médical (pause conseillée d'une heure puis baisser de 3 UI/kg/h)
Anti-Xa ≥ 1 U/ml	arrêt et avis médical (pause conseillée d'une heure puis baisser de 4 UI/kg/h)

Dans le logiciel ICCA, sept prescriptions sont préconfigurées selon le poids du patient (inférieur à 40 kg, 40-59 kg, 60-79 kg, 80-99 kg, 100-119 kg, 120-139 kg, supérieur ou égale 140 kg). Il n'y a pas d'adaptation à la fonction rénale.

Pour chaque catégorie de poids (en dehors des moins de 40 kg où la posologie est adaptée pour un poids de 30 kg), la posologie calculée correspond au poids le plus bas de la catégorie.

Les vitesses d'administration sont arrondies à la décimale inférieure pour les augmentations de vitesse et à la décimale supérieure pour les diminutions de vitesse. Ces vitesses sont modifiables dans le logiciel à tout moment par le médecin.

	≤ 40 kg	40-59 kg	60-79 kg	80-99 kg	100-119 kg	120-139 kg	140 kg
Bolus	3 ml	4ml	6 ml	8 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Débit de base	0,7 ml/h	0,9 ml/h	1,4 ml/h	1,9 ml/h	2,4 ml/h	2,8 ml/h	3,3 ml/h
Anti-Xa < 0,3 U/ml	+ 0,1 ml/h	+ 0,2 ml/h	+ 0,3 ml/h	+ 0,4 ml/h	+ 0,6 ml/h	+ 0,7 ml/h	+ 0,8 ml/h
0,3 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,7 U/ml	pas de modification	pas de modification	pas de modification	pas de modification	pas de modification	pas de modification	pas de modification
0,7 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,8 U/ml	- 0,1 ml/h	- 0,1 ml/h	- 0,2 ml/h	- 0,2 ml/h	- 0,2 ml/h	- 0,3 ml/h	- 0,3 ml/h
0,8 U/ml ≤ Anti-Xa < 0,9 U/ml	- 0,2 ml/h	- 0,2 ml/h	- 0,3 ml/h	- 0,4 ml/h	- 0,4 ml/h	- 0,5 ml/h	- 0,6 ml/h
0,9 U/ml ≤ Anti-Xa < 1 U/ml	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,2 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,3 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,4 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,5 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,6 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,8 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,9 ml/h)
Anti-Xa ≥ 1 U/ml	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,3 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,4 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,5 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,7 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 0,8 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 1 ml/h)	<u>arrêt</u> et avis médical (<u>pause</u> conseillée d'une heure puis baisser de 1,2 ml/h)

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a vertical line and a cursive 'Nulle'.

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

BARNAUD Clément

54 pages – 4 tableaux – 5 figures – 1 protocole

Résumé :

Introduction : L'héparine non fractionnée par voie intraveineuse continue (HNF-IVSE) est un anticoagulant fréquemment utilisé en réanimation nécessitant une surveillance régulière de son activité biologique (anti-Xa). Aucune étude ne s'est intéressée à l'intérêt d'un protocole sur son équilibration tout au long de son administration. L'objectif principal était de comparer le pourcentage de temps passé dans la cible thérapeutique lors de la prescription d'un traitement par HNF-IVSE en réanimation, entre avant et après la mise en place d'un protocole d'adaptation des posologies entièrement géré par les infirmier-es.

Méthodes : Tous les patient-es hospitalisé-es dans le service de Médecine Intensive Réanimation à l'hôpital d'Orléans entre 2015 et 2023 ayant reçu un traitement par HNF-IVSE pour une durée de 48 heures et plus, avec un objectif d'anti-Xa entre 0,3 et 0,7 ont été inclus. Le critère de jugement principal était le temps passé dans la cible thérapeutique rapporté à la durée d'administration, comparé entre les groupes selon deux méthodes : en utilisant une régression linéaire multivarié ajustée sur les paramètres pouvant influencer la pharmacocinétique de l'HNF; et ajusté sur les variables toujours déséquilibrées après matching des sujets. Les données des patient-es ont été obtenues par interrogation du dossier médical informatisé.

Résultats : Trois cent vingt-deux patients ont été inclus-es, 160 avant et 162 après mise en place du protocole. L'indication de l'HNF-IVSE était une arythmie pour 97 (30%), une maladie thrombo-embolique veineuse pour 84 (26%), un COVID pour 68 (21%). Le ratio de temps passé dans la cible rapportée à la durée d'administration était de 72.5% [56.3 ;84.5]. Au cours de la période avec le protocole de gestion infirmier-e, ce ratio était supérieur de 8.6% [3.5;13.8], $p = 0.001$. Après instauration du protocole on observe moins de transfusion de culot globulaire ($p = 0.01$) et l'arrivée d'un surdosage plus rapide ($p = 0.003$), sans augmentation du risque hémorragique et ischémique.

Conclusion : Lors de l'administration d'HNF-IVSE en réanimation, les patient-es sont dans la cible thérapeutique un peu plus des deux-tiers du temps d'administration. La mise en place d'un protocole de gestion infirmier-e est associé à un allongement de ce ratio et à une moindre nécessité de transfusion de concentrés globulaires. Il n'a pas été noté plus de complications.

Mots clés : Héparine Non Fractionnée (HNF), Anti-Xa, Réanimation, Protocole, Temps passé dans la Cible

Jury :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND
Directeur de thèse : Docteur Grégoire MULLER
Membres du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER
Professeur François BARBIER
Docteur Thierry BOULAIN

Date de soutenance : 08/11/2024