



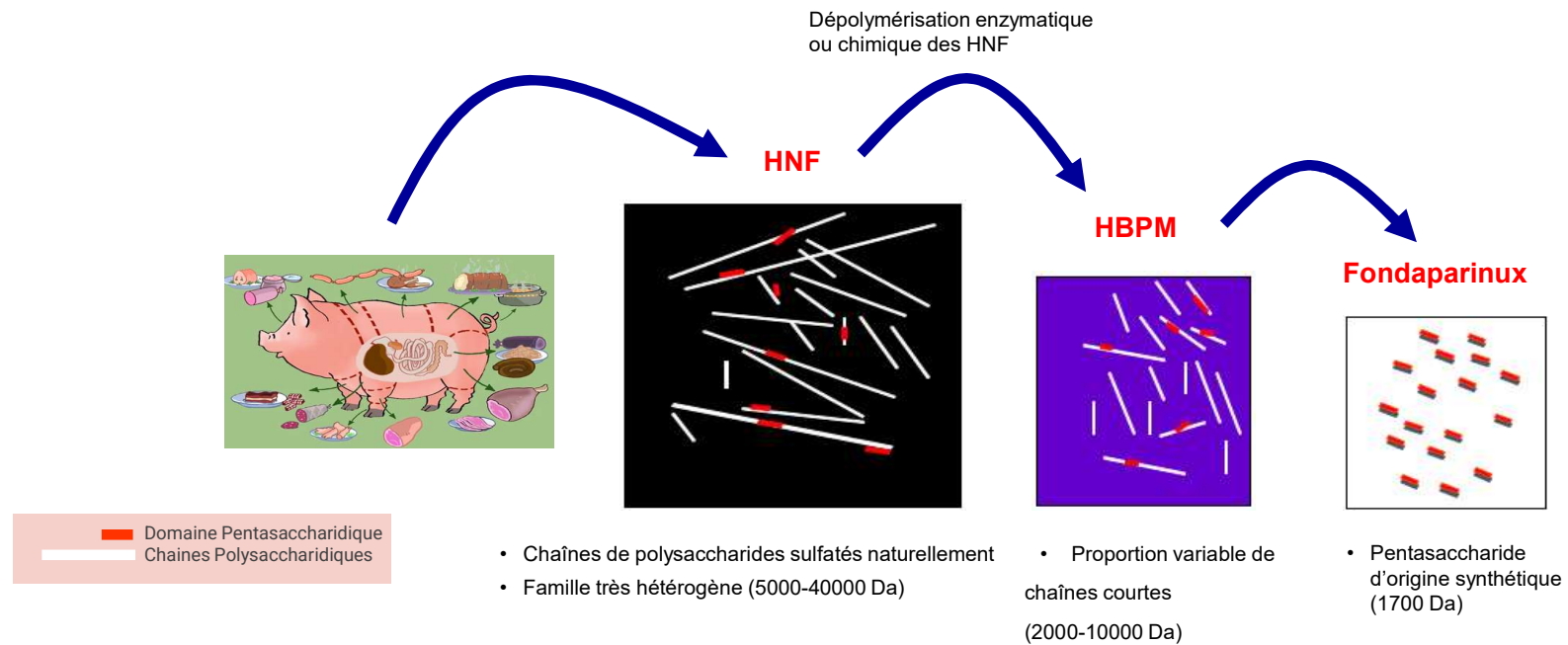
Diagnostics is in our blood.

**Le suivi biologique des
traitements hépariniques
(L'étude DEXHEP)**

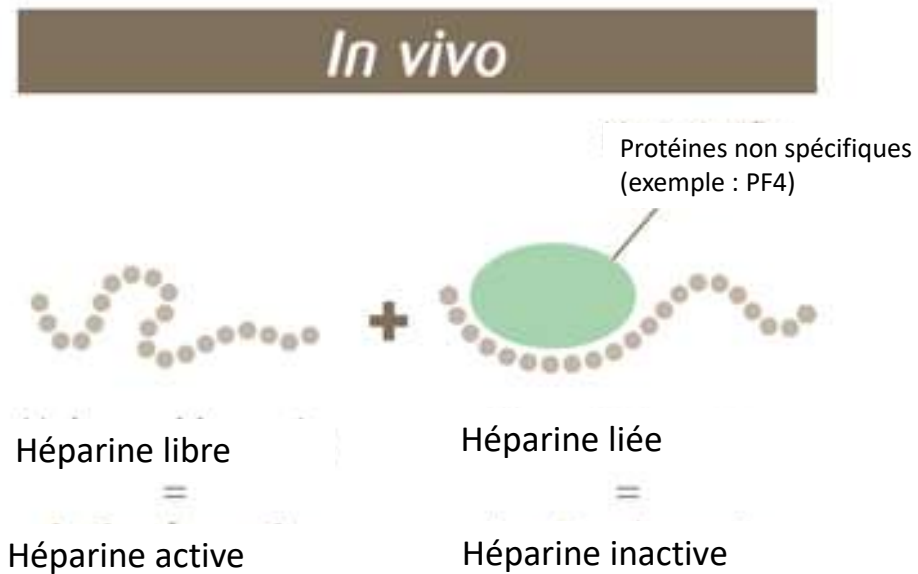
05/12/2023



L'héparine et ses dérivés : Origines et Structures



La biodisponibilité de l'héparine



Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques imprévisibles

Variabilité inter-individuelle de la réponse clinique

Surveillance biologique de l'héparine

Quel test?



TCA?
Anti-Xa?

TCA	Anti-Xa
Test global de la coagulation	Mesure de l'activité inhibitrice de l'héparine du plasma vis-à-vis du facteur Xa

1) Physiologiques :

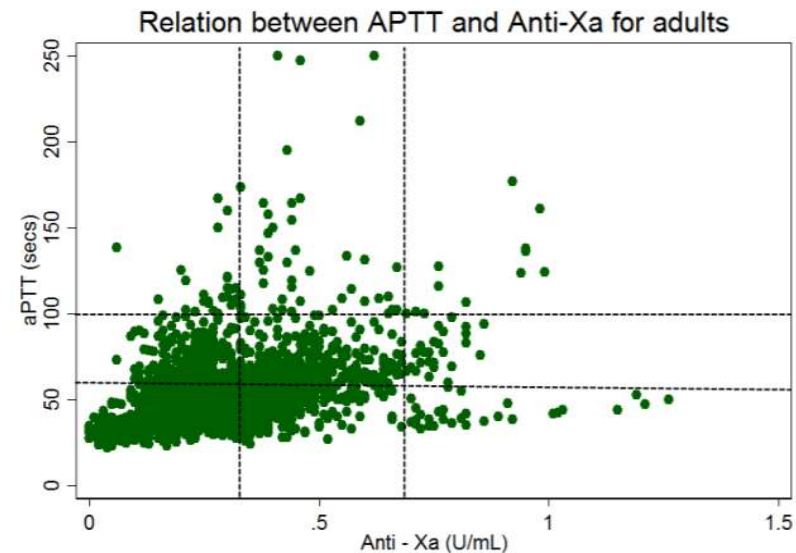
- Syndrome inflammatoire : Augmentation de la CRP, ACC transitoire ou permanent, Augmentation du facteur VIII
- Insuffisance hépato-cellulaire, consommation ou déficit, Facteurs II, V, X, IX, XI, XII

2) Pré-analytiques

Concentration en citrate de sodium, conditions de centrifugation et de stockage

3) Analytiques

Sensibilité du réactif et de l'instrument, zone thérapeutique doit être recalculée lors du changement d'instrument, fabricant de réactif ou lot de réactif



Arachchillage et al, Thromb Res, 2017

Les recommandations françaises préconisent le dosage de l'activité anti-Xa



Pré-analytique en hémostase :
Propositions concernant la surveillance biologique
d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF)
ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Actualisation Juin 2022

Rédaction : Elodie Boissier et Céline Desconclois

Relecture : Céline Delassasseigne Claire Flaujac et Marie-Françoise Hurtaud

Vérification et Approbation : Emmanuel Demaistre, Claire Espanel Jean-Marc Giannoli, Isabelle Gouin-Thibault, Inès Harzallah, Emmanuelle Jeanpierre, Amélie Launois, Véronique Le Cam-Duchez, Lena Le Flem, Frédéric Loridon, Laetitia Mauge, Pauline Noyel, Pierre Toulon, Antoine Tournays

« La surveillance biologique permettant l'adaptation des doses d'HNF peut se faire par la mesure de l'activité anti-Xa et/ou celle du TCA. Cependant la mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode chromogénique est à privilégier. »

R6.5 - Il faut probablement surveiller l'effet anticoagulant d'un traitement par héparine non fractionnée à doses thérapeutiques par la mesure de l'activité anti-Xa plutôt que par la mesure du TCA.

(Grade 2+) Accord fort

RECOMMANDATIONS

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte



Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version

O. Sanchez^{a,b,e}, Y. Benhamou^c, L. Bertoletti^{b,d}, J. Constant^e, F. Couturaud^{b,f}, A. Delluc^{b,g}, A. Elias^{b,h}, A.-M. Fischer^{b,i}, P. Frappé^j, N. Gendron^k, P. Girard^l, A. Godier^m, C. Gut-Gobert^{b,f}, S. Laporte^{b,n}, I. Mahé^{b,o,p}, L. Mauge^q, N. Meneveau^{b,r}, G. Meyer^{b,s}, P. Mismetti^{b,t}, F. Parent^{u,v}, G. Pernod^{b,w}, I. Quéré^{b,x}, M.-P. Revel^y, P.-M. Roy^{b,z,aa}, P.-Y. Salaün^{ab}, D.M. Smadja^{b,ac}, M.-A. Sevestre^{b,ad}

^a INSERM UMRS 1140, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Service de Pneumologie et de soins Intensifs, hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^b F-CRIN INNOVTE, 42055 St-Étienne cedex 2, France

^c Normandie université UNI Rouen U1096, service de médecine interne, CHU Charles Nicolle, 76000 Rouen, France

^d INSERM UMR1059, Équipe dysfonction vasculaire et hémostase, service de médecine vasculaire et thérapeutique, CHU de St-Étienne, Université Jean-Monnet, INSERM, CIC-1408, 42000 Saint-Étienne, France

^e Service de médecine vasculaire, hôpital St-André, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^f Département de médecine interne et pneumologie, EA3878-GETBO, CIC/INSERM1412, université de Bretagne occidentale, centre hospitalo-universitaire de Brest, 29200 Brest, France

^g EA 3878 GETBO, université de Bretagne occidentale, 29200 Brest, France

^h Département de médecine vasculaire, hôpital Sainte-Musse, 83100 Toulon, France

Disponible sur Internet le 22 février 2019



Société de Pneumologie de Langue Française



Flash sécurité HAS

Octobre 2023



Surveillance biologique des anticoagulants (héparines et antivitamines K)

Une prise de sang pour éviter une perte de sang

12 octobre 2023

Pour que cela ne se reproduise pas

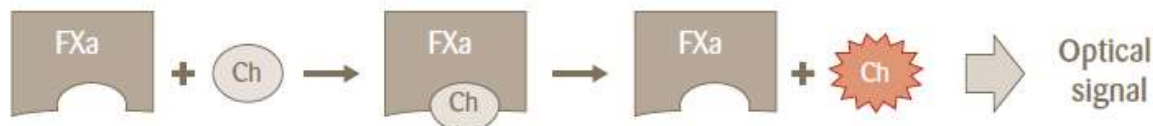
Les anticoagulants sont des médicaments essentiels mais particulièrement à risque pour les patients. Ainsi, environ 5 000 décès seraient associés chaque année à des hémorragies sous antivitamines K. Pour favoriser l'efficacité des traitements anticoagulants tout en maîtrisant/prévenant le risque hémorragique associé, il est essentiel de :

- respecter les recommandations de bonnes pratiques lors de la **prescription** d'anticoagulants ;
- veiller à ce que la **surveillance biologique** soit régulière et adaptée à l'anticoagulant prescrit. Un contrôle est systématique après chaque changement de posologie :
 - pour l'HÉPARINE CALCIQUE, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections. On peut utiliser selon les cas le TCA et/ou l'activité anti-Xa. Par ailleurs, la cinétique des plaquettes doit régulièrement être contrôlée,

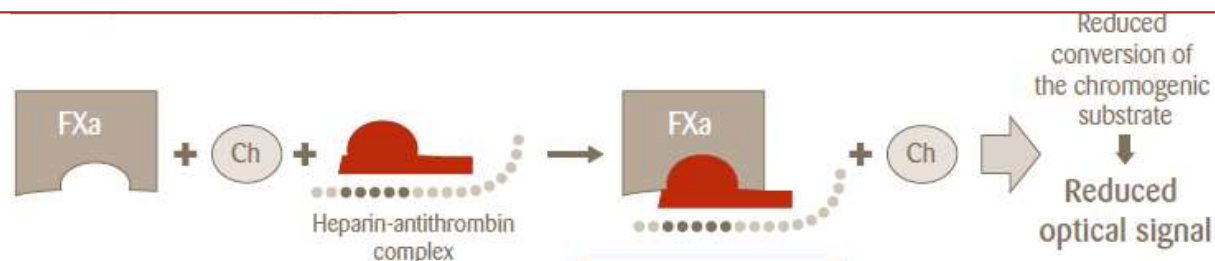
Principe du dosage de l'activité anti-Xa

Mélange réactionnel : Plasma du patient + Excès de FXa + Substrat chromogénique

Sans héparine



Avec héparine



Inhibition of FXa

Mesure de la densité optique => Concentration d'anticoagulant inversement proportionnelle à la coloration

Legend:



Une question ancienne ...

1979

> *Thromb Res.* 1979;15(3-4):531-41. doi: 10.1016/0049-3848(79)90159-2.

Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and activated factor X. Effect of heparin neutralization in plasma

L O Andersson, T W Barrowcliffe, E Holmer, E A Johnson, G Söderström

PMID: 494159 DOI: 10.1016/0049-3848(79)90159-2

1983

> *Thromb Res.* 1983 Jul 15;31(2):365-74. doi: 10.1016/0049-3848(83)90337-7.

Heparin inactivation during blood storage: its prevention by blood collection in citric acid, theophylline, adenosine, dipyridamole-C.T.A.D. mixture

G Contant, M Gouault-Heilmann, J L Martinoli

1984



The effect of platelet factor 4 (PF4) on assays of plasma heparin

Shirley P. Levine, Richard R. Sorenson, Margaret A. Harris, Linda K. Knieriem

First published: August 1984 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1984.tb02936.x> | Citations: 29

Comparative Study > *Haemostasis.* 1984;14(3):253-61. doi: 10.1159/000215066.

Heparin neutralization during collection and processing of blood inhibited by pyridoxal 5'-phosphate

J van Putten, M van de Ruit, M Beunis, H C Hemker

PMID: 6469101 DOI: 10.1159/000215066

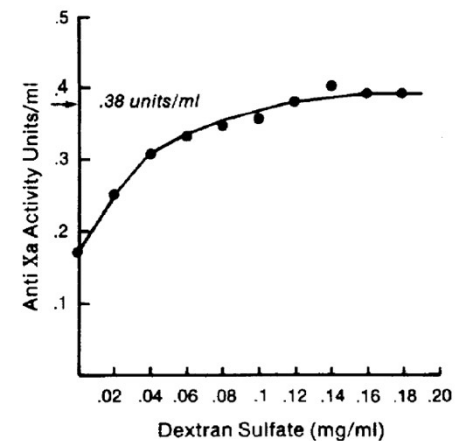
1987

Thrombosis and Haemostasis – © F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 58 (3) 884–887 (1987)

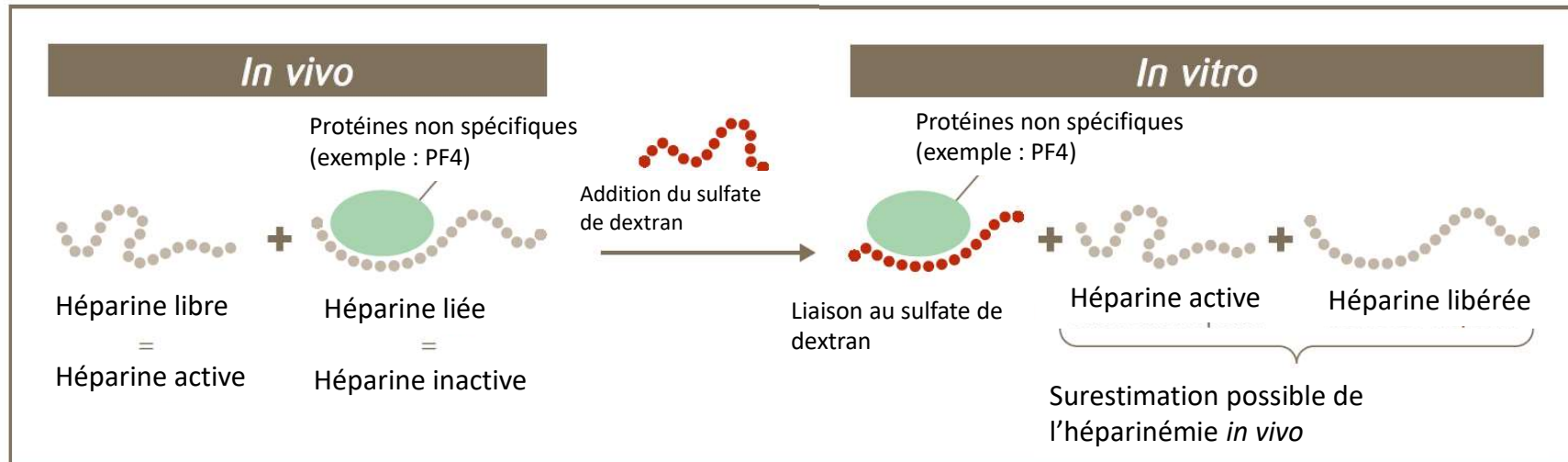
Modification of an Amidolytic Heparin Assay to Express Protein-Bound Heparin and to Correct for the Effect of Antithrombin III Concentration

Sandra G. Lyon, Elliott C. Lasser, and Rosalyn Stein

From the University of California, San Diego, School of Medicine, Department of Radiology, La Jolla, California, USA



Qu'en est-il de l'héparine inactive?



Une divergence déjà rapportée dans la littérature

2003



Pergamon

THROMBOSIS
RESEARCH

Thrombosis Research 111 (2003) 273–279

Regular Article

Dextran sulfate included in factor Xa assay reagent overestimates heparin activity in patients after heparin reversal by protamine

Christine Mouton^{a,*}, Joachim Calderon^b, Gérard Janvier^b, Marie-Christine Vergnes^a

^aHaemobiology Laboratory, Cardiology Hospital, C.H.U. de Bordeaux, Avenue Magellan, Pessac 33604, France
^bDepartment of Anesthesia II, Cardiology Hospital, C.H.U. de Bordeaux, Avenue Magellan, Pessac 33604, France

Received 13 February 2003; received in revised form 5 July 2003; accepted 11 September 2003

2007

Thrombosis Research (2007) 120, 347–351



ELSEVIER

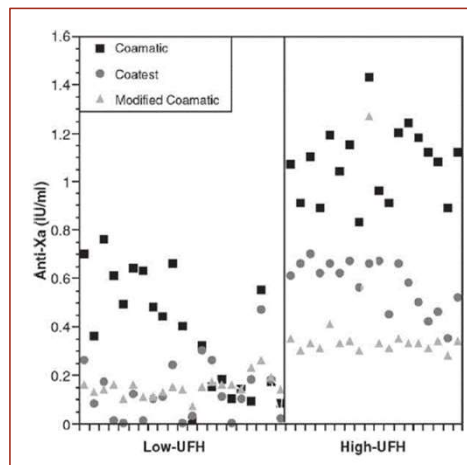
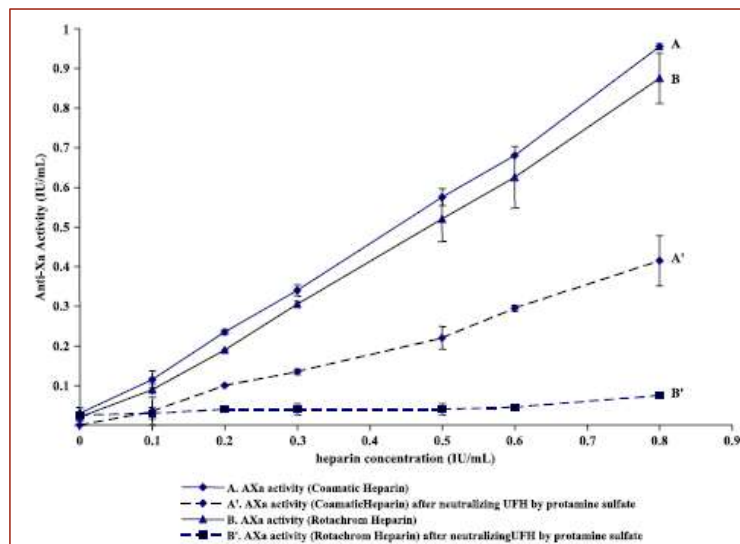
THROMBOSIS
RESEARCH

intl.elsevierhealth.com/journals/thre

REGULAR ARTICLE

Monitoring Unfractionated Heparin (UFH) therapy:
Which Anti Factor Xa assay is appropriate? ☆

Vera Ignjatovic^{a,b,c,*}, Robyn Summerhayes^{a,c}, Andrew Gan^a,
Jenny Than^a, Anthony Chan^d, Andrew Cochrane^e, Martin Bennett^e,
Stephen Horton^e, Frank Shann^f, Geoff Lane^g, Maree Ross-Smith^h,
Paul Monagle^{a,b}



Une divergence déjà rapportée dans la littérature

2020, 2021



Article
Optimization of Heparin Monitoring with Anti-FXa Assays and the Impact of Dextran Sulfate for Measuring All Drug Activity

Jean Amiral ^{1,*}, Cédric Amiral ² and Claire Dunois ²

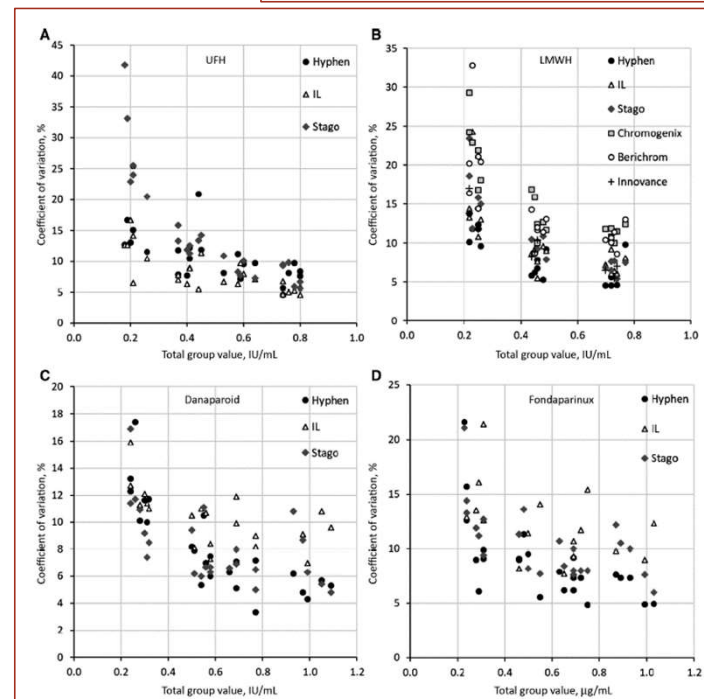
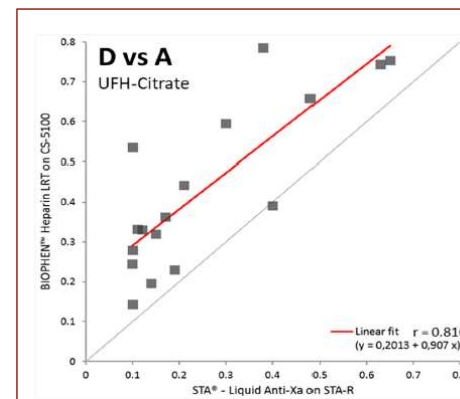
¹ SH-Consulting, 78570 Andresy, France
² HYPHEN BioMed, 95000 Neuville sur Oise, France; camiral@hyphen-biomed.com (C.A.); cdunois@hyphen-biomed.com (C.D.)
 * Correspondence: jean.amiral@scientific-hemostasis.com; Tel: +33-614-581-765

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2020; 58(11): 1921–1930

Martine J. Hollestelle*, Felix J.M. van der Meer and Piet Meijer

Quality performance for indirect Xa inhibitor monitoring in patients using international external quality data



Une divergence déjà rapportée dans la littérature

2020, 2021

Comment > J Thromb Haemost. 2020 Nov;18(11):3121-3124. doi: 10.1111/jth.15061.

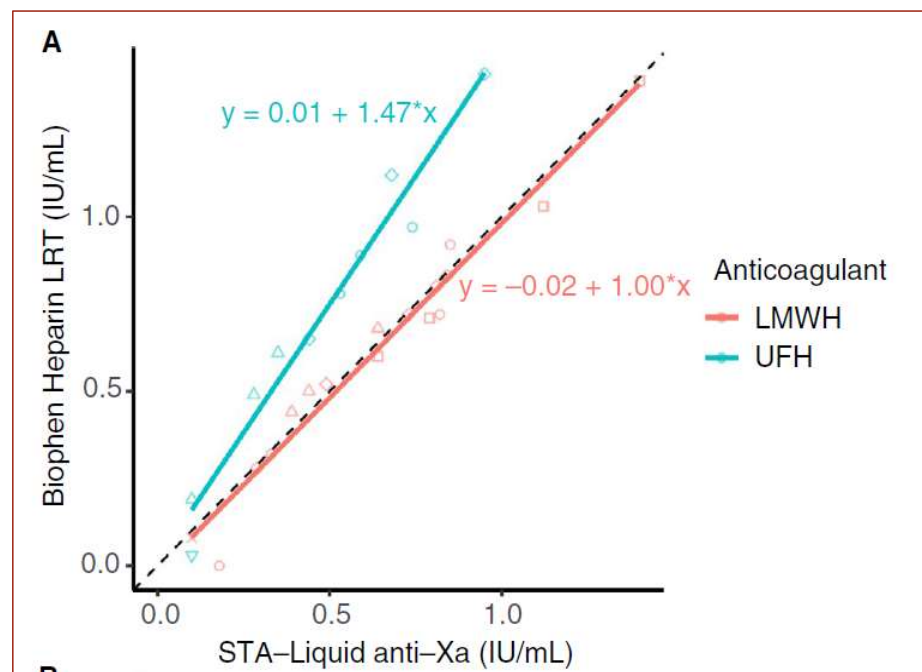
Studies on hemostasis in COVID-19 deserve careful reporting of the laboratory methods, their significance, and their limitations

Michael Hardy^{1,2}, Jonathan Douxfils^{3,4}, Marion Bareille¹, Sarah Lessire²,
Isabelle Gouin-Thibault⁵, Pierre Fontana⁶, Thomas Lecompte⁶, François Mullier¹

Affiliations + expand

PMID: 32790951 PMID: PMC7436855 DOI: 10.1111/jth.15061

[Free PMC article](#)



Mêmes observations

Mais...

-
- Observations issues des rapports EEQ
 - Plasmas lyophilisés
 - Plasmas spikés avec de l'HNF
 - Des restes de plasmas provenant de patients traités avec des doses différentes de HNF ou HBPM
 - Hétérogénéité par rapport aux courbes de calibration
 - Volet clinique souvent absent
 - Etude monocentrique
-

L'étude DEXHEP

clinicaltrials.gov/study/NCT04700670

COMPLETED ⓘ

Evaluation of the Effect of Dextran Sulphate on Anti-Xa Activities Measured (DEXHEP)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT04700670

Sponsor ⓘ Rennes University Hospital

Information provided by ⓘ Rennes University Hospital (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2021-02-09

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700670>

Factors Influencing anti-Xa assays: A Multicenter Prospective Study in Critically Ill and Noncritically Ill Patients Receiving Unfractionated Heparin

Dominique Lasne¹ Marie Toussaint-Hacquard² Céline Delassasseigne³ Anne Bauters⁴ Claire Flaujac⁵ Philippe Savard⁶ Christine Mouton³ Emmanuel De Maistre⁶ Alain Stepanian⁷ Valérie Eschwège² Maxime Delrue⁷ Jean-Louis Georges⁸ Antoine Gros⁸ Alexandre Mansour⁹ Guillaume Leroy¹⁰ Romain Jouffroy¹¹ Matthieu Mattei¹² Antoine Beurton¹³ Adeline Pontis¹⁴ Marie Neuwirth⁷ Fabienne Nedelec-Gac¹⁴ Thomas Leconte^{15,16} Emmanuel Curis^{17,18} Virginie Siguret^{7,*} Isabelle Gouin-Thibault^{14,*}

¹ AP-HP, Laboratoire d'hématologie générale, Hôpital Necker, INSERM, Univ. Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

² Hématologie Biologique, CHRU Nancy, Nancy, France

³ Laboratoire Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, France

⁴ CHU Lille, Institut d'Hématologie-Transfusion, Lille, France

⁵ Laboratoire de Biologie Médicale (Secteur Hémostase), Centre Hospitalier de Versailles, André Mignot, Le Chesnay, France

⁶ Hématologie Biologique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

⁷ AP-HP, Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, Paris Cité University, Paris, France

⁸ Service de réanimation medico-chirurgicale, Centre Hospitalier de Versailles, André Mignot, Le Chesnay, France

⁹ Department of Anesthesia and Critical Care, Pontchaillou, University Hospital of Rennes: Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, IRSET, Rennes, France

¹⁰ CHU Lille, Pôle d'anesthésie-Réanimation, Lille, France

¹¹ AP-HP, Service de réanimation adulte, Hôpital Necker, Paris, France

¹² Unité d'Anesthésie et Réanimation Cardiaque & Réanimation Médicale Brabois, CHRU Nancy, Nancy, France

Thromb Haemost

Address for correspondence Dominique Lasne, AP-HP, PhD, PharmD, Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, F-75743 Paris, France (e-mail: dominique.lasne@aphp.fr).

¹³ Department of Cardiovascular Anaesthesia and Critical care, Surgical Medical Center Magellan, Haut-Lévêque Hospital, Pessac, France

¹⁴ Hématologie Biologique, Hôpital Pontchaillou, University Hospital of Rennes, Univ. Rennes, CHU Rennes, Inserm, IRSET, Rennes, France

¹⁵ Department of Pharmacy, Faculté de médecine, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Université de Lorraine & Université de Namur, Namur, Belgium

¹⁶ Hématologie Biologique, Hôpital Pontchaillou University Hospital of Rennes, Rennes, France

¹⁷ UR 7537 BioSTM, faculté de pharmacie de Paris, université Paris Cité, Paris, France

¹⁸ Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris, France

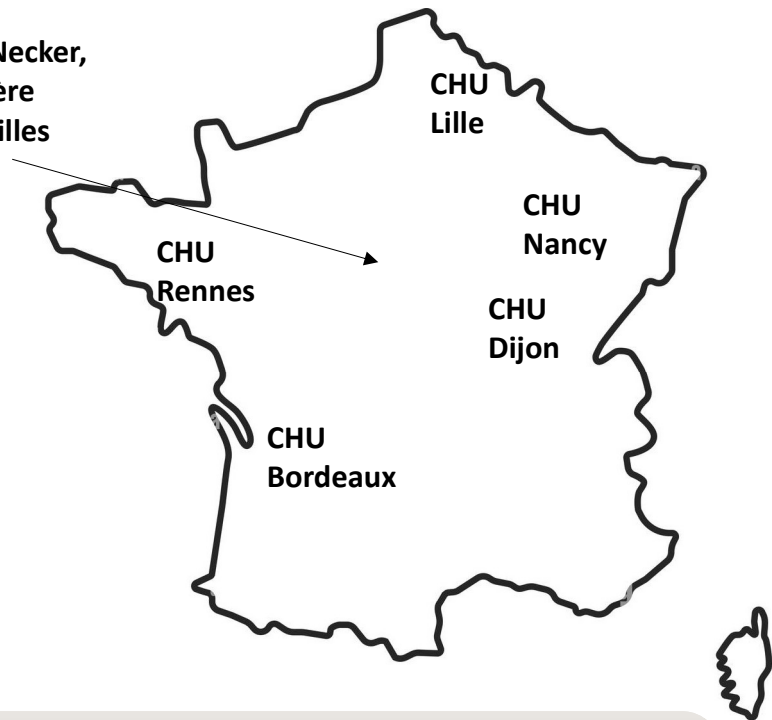
Lasne, Dominique et al. "Factors Influencing anti-Xa assays: A Multicenter Prospective Study in Critically Ill and Noncritically Ill Patients Receiving Unfractionated Heparin." *Thrombosis and haemostasis*, 10.1055/s-0043-1770096. 15 Jun. 2023, doi:10.1055/s-0043-1770096



Objectifs et Design de l'étude : Centres participants

- Etude prospective non interventionnelle
- De janvier 2020 à novembre 2021
- 8 centres participants:

AP-HP : Necker,
Lariboisière
CH Versailles



Les 2 objectifs de l'essai :

- Explorer l'effet du sulfate de dextran sur le dosage de l'activité anti Xa
- Comparer les résultats obtenus dans des tubes citrate vs CTAD

Design de l'étude : Répartitions des patients

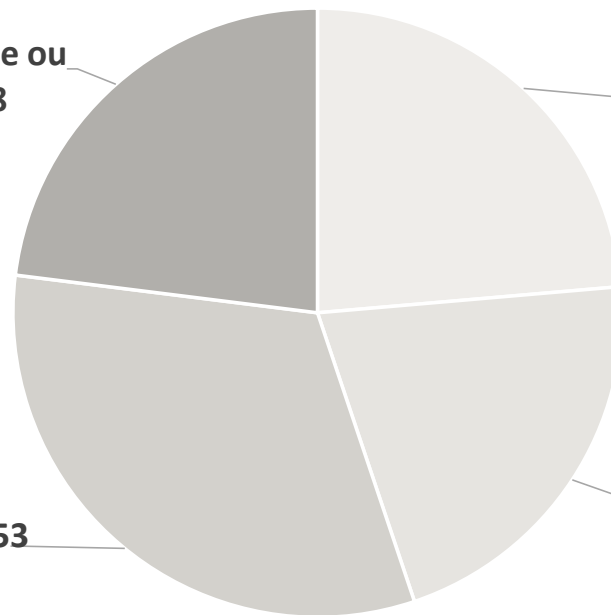
165 Patients recevant de l'HNF IV et ayant plus de 18 ans ont été inclus :

51 femmes

114 hommes

G4 : Autres patients hospitalisés en cardiologie ou médecine interne ; 38

G1 : Chirurgie cardiaque avec CEC, après neutralisation de l'héparine (5 ou 10 min post neutralisation) ; 39



G2 : Réa cardio-thoracique 1 ou 5 jours après Chirurgie cardiaque avec CEC; 35

G3 : Réa médicale; 53

Age médiane :

G1 : 70 (24–83)

G2 : 66 (39–81)

G3 : 68 (27–85)

G4: 70 (36–98)

Design de l'étude : Protocole

- **Sang collecté dans 4 tubes :**
 - 2 citrates
 - 2 CTAD
- **Au total 4546 dosages anti-Xa ont été réalisés dans 6 centres avec 7 combinaisons différentes de réactifs/Automates**
- **2 courbes de calibration (courbe Fournisseur et Standard International)**
- **Les résultats ont été rendus égal à 0,05 IU/mL, quand ils étaient en dessous de la limite de quantification (cette limite étant 0,1 IU/mL pour tous les réactifs)**

Les 7 différentes combinaisons utilisées dans les 6 centres

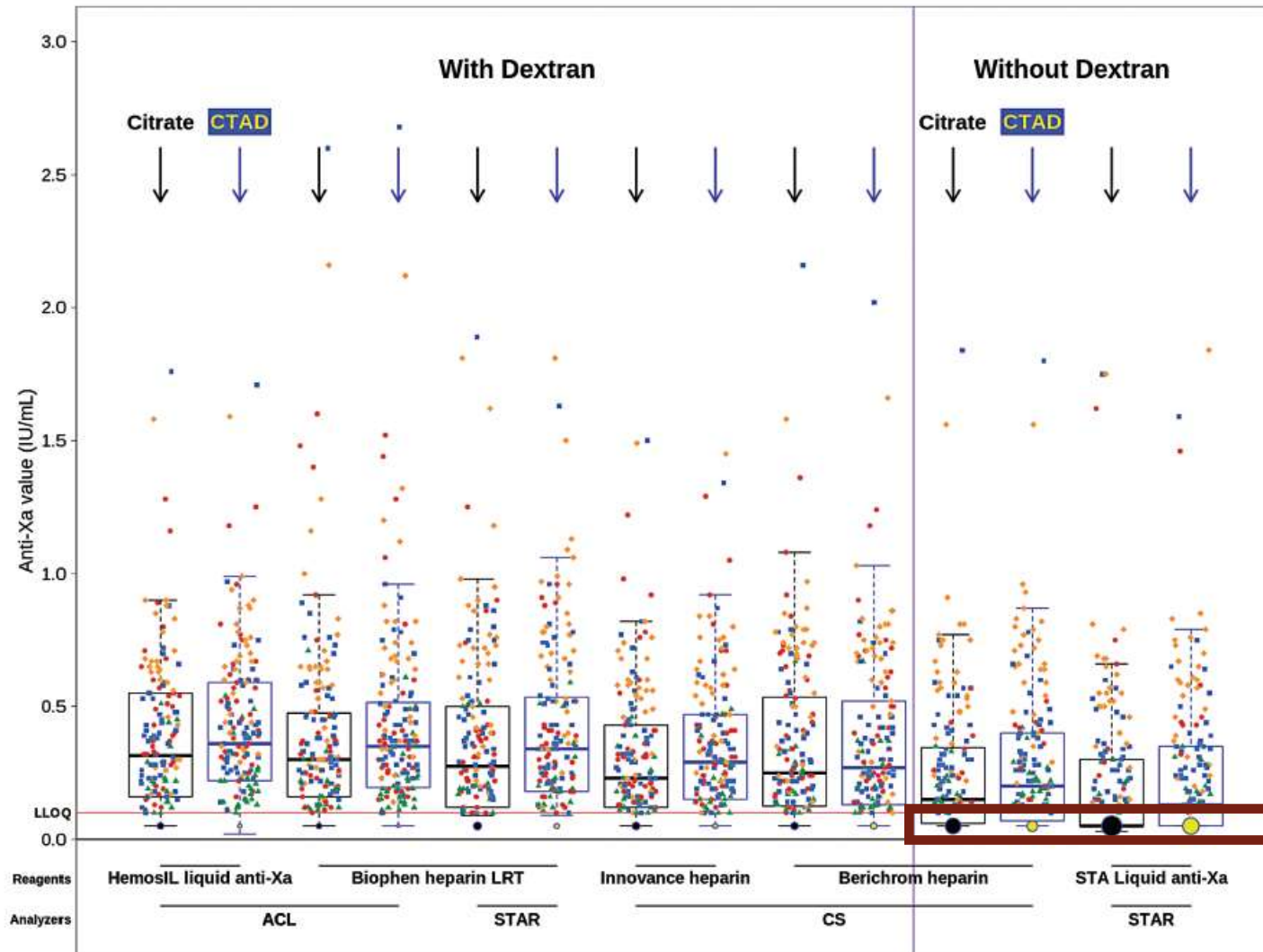
	<u>CHU Bordeaux</u>	<u>APHP Necker</u>	<u>CHU Lille</u>	<u>CHU Rennes CHU Nancy</u>		<u>APHP Lariboisière</u>	
Anti-Xa reagent / analyzer	HemosIL Liquid anti-Xa / ACL	Biophen Heparin-LRT / ACL	Biophen Heparin-LRT / STAR	Innovance Heparin / CS	Berichrom Heparin / CS	Berichrom Heparin / CS	STA-Liquid Anti-Xa / STAR
Dextran sulfate in reagent	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO



Concernant le réactif Berichrom : 2 préparations :

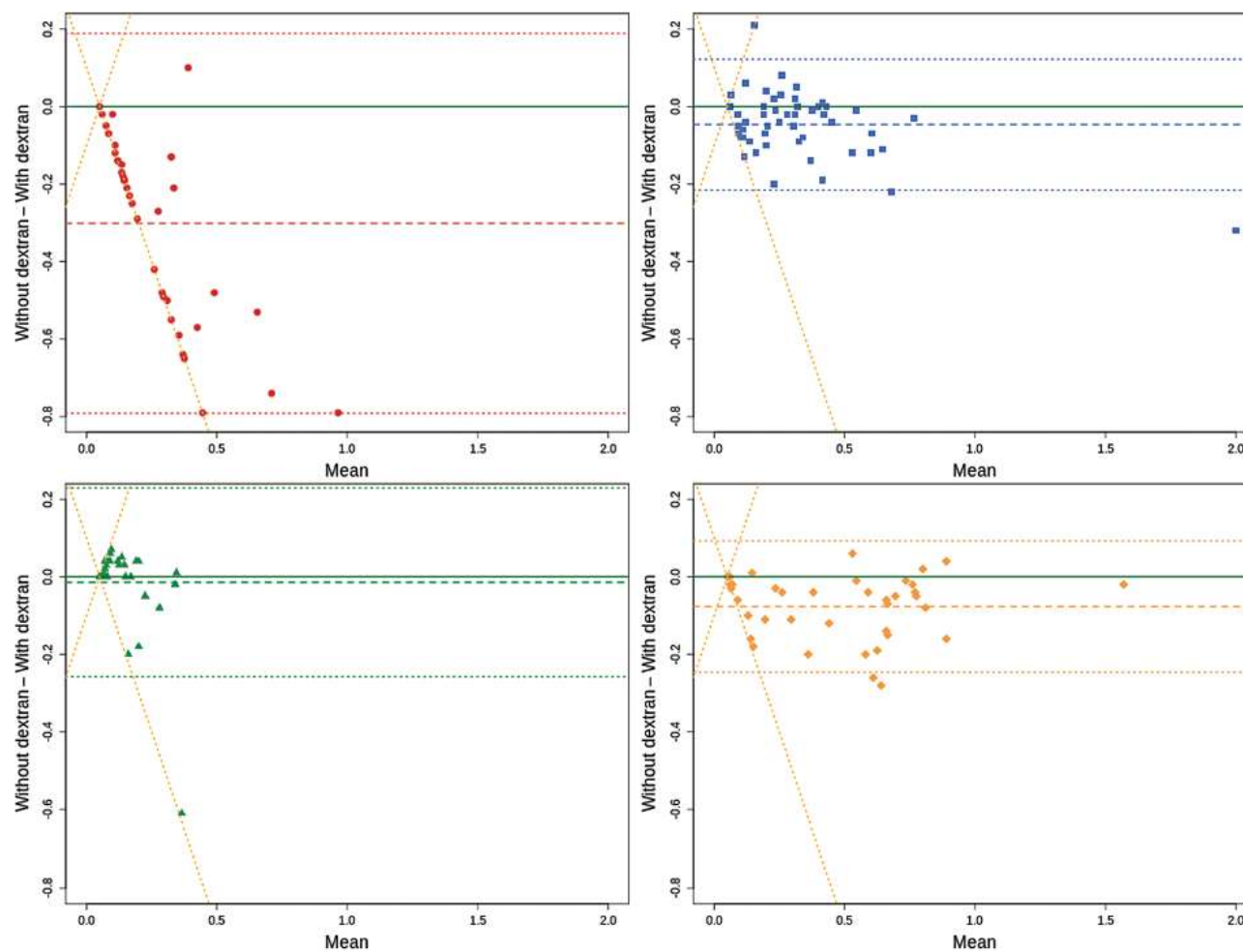
- Selon les recommandations du fabricant (contenant du DS)
- Avec de l'eau distillée (sans DS)

Résultats (1)



Résultats par groupe



Réactif Berichrom Sans DS – Avec DS



- G1
- ▲ G2
- G3
- ◆ G4

Résultats

Les moyennes par groupe

	Group 1 Post-CPB 5–10 minutes after protamine neutralization	Group 2 Cardiothoracic ICU 1–5 days post-CPB	Group 3 Medical ICU	Group 4 Other medical patients
Citrate No dextran (geometric mean anti-Xa level (UI/mL)	0.077 CI: 0.055–0.108	0.083 CI: 0.058–0.118	0.187 CI: 0.1410–0.248	0.280 CI: 0.200–0.391
CTAD instead of citrate 	+7.9% CI: –1.6 to +18.3	+23.9% CI: +12.4 to +36.6	+13.8% CI: +4.9 to +23.4	+15.7% CI: +5.2 to +27.1
Effect of dextran 	+296.0% CI: 257.7–338.4	+37.8% CI: 23.7–53.5	+53.3% CI: 40.3–67.6	+30.2% CI: 17.4 to 44.5

Conclusion

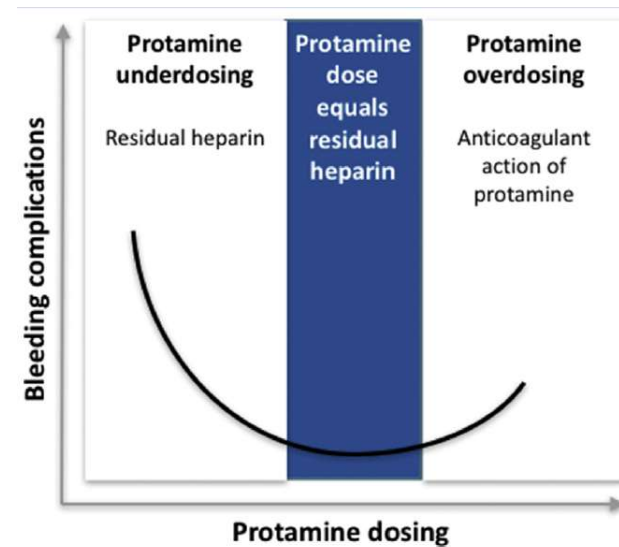
- 1) Première étude multicentrique sur des échantillons de vrais patients qui teste autant de combinaisons réactif/automate
- 2) L'effet du sulfate de dextran est confirmé
- 3) L'effet est particulièrement visible après antagonisation par la protamine
 - Dans le groupe 1, il n'y avait que **6%** des valeurs anti-Xa sous la limite inférieure de detection avec les réactifs + DS , et **77%** avec les réactifs sans sulfate de dextran.
 - Dans ces cas cela peut engendrer une ré-administration de protamine avec potentiellement des effets délétères.

Noteworthy, the UFH therapeutic ranges were defined using reagents without dextran sulfate.²³ Different local acceptance ranges are probably needed according to the reagent used.

Stachrom Heparin sans sulfate de dextran

Boer, C et al. "Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review." *British journal of anaesthesia* vol. 120,5 (2018)

Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3, Suppl):188S–203S

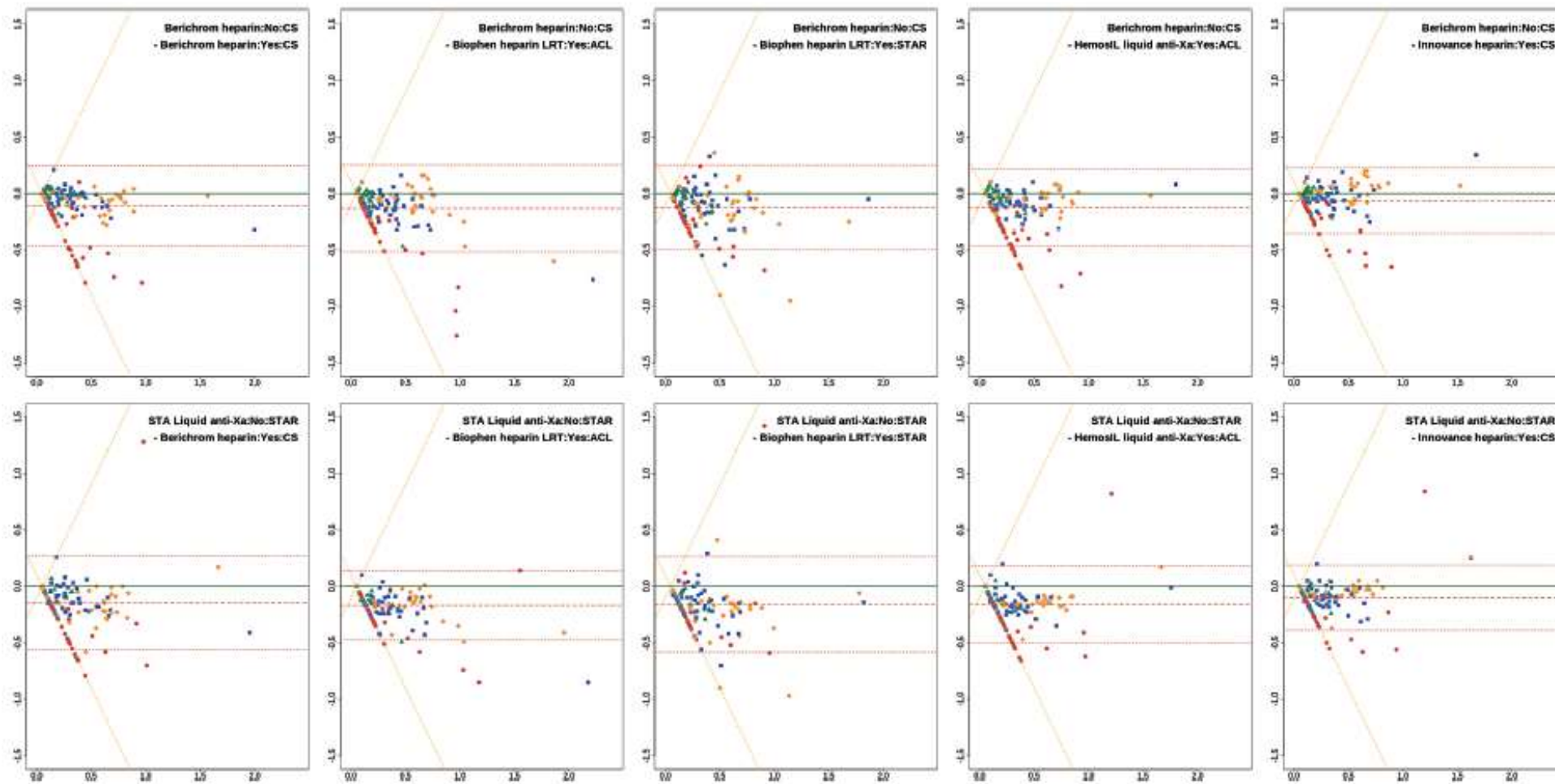


Merci pour votre attention!

La surveillance de l'héparine

Anticoagulant	HNF Dose curative	HBPM Dose curative
Objectifs	Recherche de la posologie efficace → zone thérapeutique	Dépistage d'un surdosage et/ou d'une accumulation
Patients concernés	Tous	Insuffisants rénaux Patients > 75 ans Poids extrêmes
Fréquence minimale de surveillance	Pluriquotidienne en début de traitement, quotidienne ensuite	1 fois en début de traitement puis 1 à 2 fois par semaine
Heures de prélèvement	– IV continue : indifférent – SC : mi-chemin entre 2 injections (4 h si 3 inj./j, 6 h si 2 inj./j)	4 h après l'injection (= au pic d'activité)
Test Résultat recherché	Zone thérapeutique : activité anti-Xa 0,3-0,7 UI/mL À défaut : TCA ratio 2,0 à 4,0 voire 6,0 selon le réactif utilisé → ajustements posologiques	activité anti-Xa : < seuil de surdosage propre à chaque HBPM (< 2,0 UI/mL dans tous les cas) → vérifier l'absence de surdosage
Patients concernés par la surveillance de la numération plaquettaire	Tous : une à deux fois par semaine pendant le premier mois	Contexte chirurgical ou post-traumatique

Résultats (2)



Résultats

Les médianes par groupe

			Group 1 (G1) CPB 5–10 minutes after protamine neutralization	Group 2 (G2) Cardiothoracic ICU 1–5 days after CPB	Group 3 (G3) Medical ICU	Group 4 (G4) Other medical patients
Reagents without dextran	Citrate	<i>n</i>	78	70	105	76
		Median (IU/mL) Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05 0.05–1.62 60 (77%)	0.05 0.05–0.35 45 (64%)	0.22 0.05–1.84 29 (28%)	0.47 0.05–1.75 20 (26%)
	CTAD	<i>n</i>	78	70	102	74
		Median (IU/mL) Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.05 0.05–1.46 57 (73%)	0.12 0.05–0.42 30 (43%)	0.26 0.05–1.80 17 (17%)	0.56 0.05–1.84 13 (18%)
Reagents with dextran	Citrate	<i>n</i>	195	175	256	190
		Median (IU/mL) Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.32 0.05–1.60 12 (6%)	0.05 0.05–0.71 88 (50%)	0.31 0.05–2.60 19 (7%)	0.55 0.05–2.16 27 (14%)
	CTAD	<i>n</i>	195	175	249	185
		Median (IU/mL) Min–max Values < LLOQ: <i>n</i> (%)	0.34 0.05–1.52 7 (4%)	0.13 0.05–0.67 58 (33%)	0.34 0.05–2.68 13 (5%)	0.59 0.05–2.12 24 (13%)