

 MISE AU POINT MÉDECIN / UPDATE

Résistance à l'héparine non fractionnée en Réanimation

Heparin resistance in the intensive care unit

Corinne Frere ^{1*} • François Mullier ² • Alexandre Mansour ³ • Thomas Lecompte ^{2,4,5} • Isabelle Gouin-Thibault ⁵

Reçu le 25 septembre 2024 ;
accepté le 5 décembre 2024
© SRLF 2025 .

* Corinne FRERE

Service d'hématologie biologique,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
47-83 Boulevard de l'hôpital,
75013 Paris, France

corinne.frere@aphp.fr

La liste complète des auteurs est
disponible à la fin de l'article.



Résumé

La surveillance de l'héparine non fractionnée (HNF) repose, en première intention, sur la mesure de l'activité anti-Xa, ou lorsque celle-ci n'est pas disponible, sur la mesure du TCA. En pratique clinique, l'expression « résistance à l'héparine » est couramment utilisée lorsque des doses d'HNF considérées comme adéquates ne permettent pas d'atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé. Cette définition arbitraire est inappropriée, particulièrement en réanimation, car elle ne tient pas compte du poids, des modifications liées à la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie de l'HNF, du contexte clinique, et des facteurs confondants qui affectent les résultats des tests de laboratoire. Dans la majorité des cas, la nécessité d'augmenter les doses d'HNF administrées pour atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé s'explique par des variations interindividuelles de la pharmacocinétique et /ou de la pharmacodynamie du médicament. L'utilisation de nomogrammes adaptés au poids, plutôt qu'une augmentation arbitraire des doses d'HNF, permet, dans la plupart des cas, d'atteindre rapidement l'anticoagulation souhaitée. Il n'existe aucune donnée probante démontrant le bénéfice clinique d'une supplémentation en antithrombine pour optimiser l'anticoagulation. Les données sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs directs de la thrombine demeurent insuffisantes pour les proposer à la place de l'HNF en dehors du traitement des thrombopénies induites par l'héparine.

Mots-clés : héparine ; TCA ; activité anti-Xa ; nomogramme.

Abstract

Due to its complex pharmacokinetics, monitoring of unfractionated heparin (UFH) is required and is typically performed using the anti-factor Xa (anti-Xa) assay rather than the activated partial thromboplastin time (APTT). In clinical practice, the term «heparin resistance» is commonly used when high doses of UFH fail to achieve the targeted therapeutic range. This arbitrary definition is inappropriate, particularly in critically ill patients, because it does not take into account patient weight, changes in heparin pharmacokinetics and/or pharmacodynamics, the clinical context, or factors affecting laboratory tests results. In most cases, the need to increase the dose of UFH administered to achieve the therapeutic range can be explained by interindividual variations in the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of the drug. The use of weight-adjusted nomograms, rather than arbitrary increases in heparin doses, allows rapid achievement of effective anticoagulation in most cases. The clinical benefit of administering antithrombin concentrates to optimize anticoagulation has not been demonstrated. Data on the efficacy and safety of direct thrombin inhibitors remain insufficient to propose them as an alternative to heparin in critically ill patients outside of heparin induced thrombocytopenia.

Keywords : unfractionated heparin ; aPTT ; anti-Xa levels ; nomogram.

Introduction

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont largement supplanté l'héparine non fractionnée (HNF) dans de nombreuses indications, en raison de leur maniement simple et de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus prévisibles. Néanmoins, l'HNF reste l'anticoagulant de choix dans certains contextes cliniques, en particulier en service de soins intensifs, en chirurgie cardiaque, ou en cas d'insuffisance rénale sévère/terminale (clairance de la créatinine < 20 mL/min). Dans ces situations, sa demi-vie d'élimination courte, la possibilité, en cas de nécessité, de reverser son effet anti-IIa par l'administration de sulfate de protamine, et son élimination non rénale constituent des avantages majeurs.^[1]

L'activité anticoagulante de l'HNF est indirecte et médiée, pour l'essentiel, par l'antithrombine, inhibiteur physiologique majeur de la coagulation. Lorsque l'antithrombine se lie à l'HNF, elle subit un changement conformationnel au niveau de son site actif qui accélère la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation, en particulier le facteur X activé (Xa) et la thrombine (IIa) (Figure 1).^[2-4] Néanmoins, l'HNF peut se lier à de nombreuses protéines autres que l'antithrombine, et aux surfaces chargées positivement.^[5-7] Cette fixation entraîne une neutralisation de l'héparine et contribue à la variabilité intra- et inter-individuelle de son effet anticoagulant. Une surveillance biologique de l'activité anti-Xa est donc indispensable ;^[8, 9] elle permet d'adapter individuellement les doses d'HNF administrées afin d'atteindre

l'intervalle thérapeutique ciblé, et de maintenir l'anticoagulation souhaitée tout en minimisant le risque hémorragique.

En pratique clinique, l'expression « résistance à l'héparine » est couramment utilisée lorsqu'il est nécessaire d'administrer une dose d'HNF considérée comme « anormalement élevée » pour atteindre l'intervalle thérapeutique souhaité.^[4, 5]

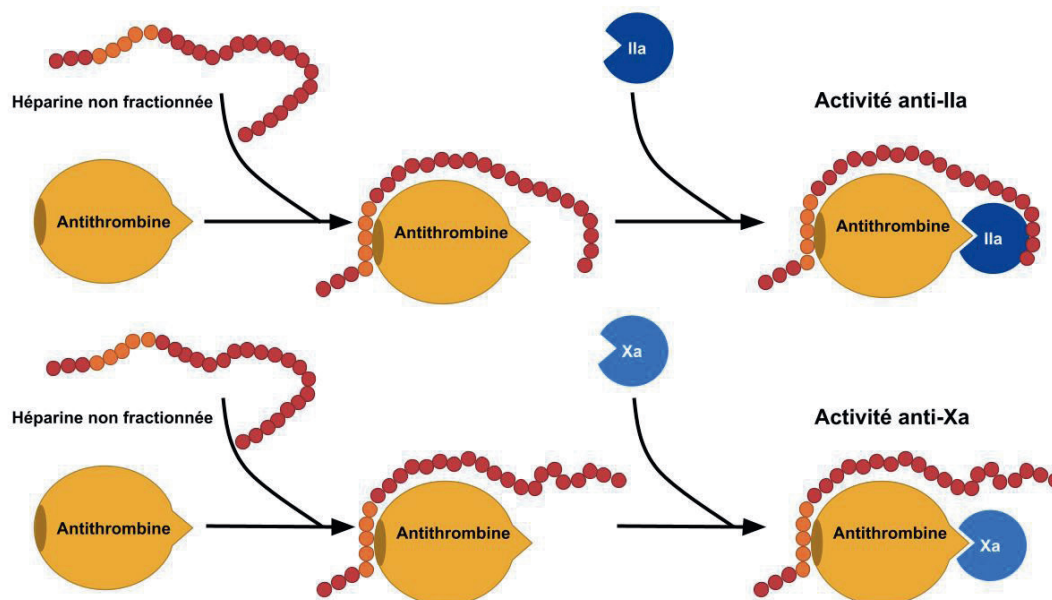
Cependant la définition de la dose « anormalement élevée » n'est pas consensuelle.^[10] Historiquement, le seuil de 35 000 UI d'HNF par jour a été proposé.^[3, 10] Cette définition est inappropriée chez les patients hospitalisés en réanimation car elle ne tient pas compte du poids du patient, qui influence de façon prépondérante la réponse individuelle à l'héparine^[11], et de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie complexes de l'HNF, qui varient en fonction du contexte clinique.

Par ailleurs, le terme « résistance à l'HNF » peut correspondre à la survenue ou à l'extension d'une thrombose chez un patient correctement anticoagulé, il s'agit alors d'une résistance clinique à l'HNF.

Surveillance de l'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée au laboratoire

Les tests biologiques ont tous des limites. La surveillance de l'effet anticoagulant de l'héparine repose néanmoins, en première

FIGURE 1 :
MÉCANISME D'ACTION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF).



La fixation de l'HNF à l'antithrombine potentialise son activité anti-Xa et anti-IIa. Le pentasaccharide est la plus petite fraction d'héparine capable de se lier à l'antithrombine.

intention, sur la mesure de l'activité anti-Xa, réalisée six heures après le début de la perfusion, ou quatre à six heures après chaque changement de posologie en cas d'administration par voie intraveineuse en perfusion continue à la seringue électrique, ou à mi-chemin entre deux injections en cas d'administration par voie sous-cutanée. [12]

• Conditions pré-analytiques

Certaines conditions pré-analytiques doivent impérativement être respectées :

- 1- le prélèvement doit être effectué avec comme anticoagulant le citrate de sodium (tubes à bouchon bleu) ; la concentration de citrate recommandée est de 3,2% (0,109 M) ;
- 2- le prélèvement doit être effectué par ponction veineuse à distance du site de perfusion, au bras opposé à la perfusion, ou sur une autre voie que celle utilisée pour l'administration ;
- 3- Les tubes doivent être bien remplis (remplissage recommandé $\geq 90\%$, acceptable si $\geq 80\%$, et inacceptable si $< 80\%$) afin de respecter le rapport anticoagulant/sang qui doit être de un volume d'anticoagulant pour neuf volumes de sang, un tube insuffisamment rempli pouvant induire un allongement artéfactuel du TCA ou, dans de rares cas, une sous-estimation de l'activité anti-Xa (par dilution) ;
- 4- Enfin, le temps écoulé entre le prélèvement et la réalisation des tests doit être au mieux de une à deux heures, et obligatoirement inférieur à quatre heures. Les conditions de conservation, de transport et de centrifugation peuvent affecter les résultats, essentiellement en raison d'une possible neutralisation de l'héparine par le facteur 4 plaquettaire (F4P) libéré des granules alpha plaquettaires, pouvant induire une sous-estimation de l'activité anticoagulante de l'HNF. Pour la surveillance biologique d'un traitement par HNF, le prélèvement doit être analysé dans les quatre heures qui suivent le prélèvement, sous réserve d'une centrifugation dans l'heure suivant le prélèvement, selon les propositions de la société française de thrombose et d'hémostase (SFTH). [13]

Limites du TCA pour la surveillance de l'effet anticoagulant de l'HNF

Le TCA a longtemps été le seul test largement disponible pour surveiller l'effet anticoagulant de l'HNF. L'inconvénient majeur du TCA est qu'il s'agit d'un test non spécifique ; plusieurs facteurs non liés à l'anticoagulation peuvent influencer le temps de coagulation, en particulier chez les malades hospitalisés en réanimation. Par exemple, le TCA peut être allongé en cas de déficit acquis en facteurs de la coagulation (hypovitaminose K, insuffisance hépatocellulaire, déficits acquis en facteurs de la voie intrinsèque), en cas d'anticoagulants circulants de type lupique, ou en cas de CRP élevée (interaction de la CRP avec certains réactifs) ; à l'inverse, il peut être raccourci en cas d'augmentation des niveaux de facteur VIII (syndrome inflammatoire, grossesse). Mais surtout, des TCA supra thérapeutiques ne per-

mettent pas de prédire le risque hémorragique chez les patients traités par HNF. [1, 14]

Chez les patients hospitalisés en réanimation qui ont de nombreux facteurs confondants, la mesure du TCA ne doit plus être utilisée en première intention pour surveiller l'effet anticoagulant de l'HNF. La mesure de l'activité anti Xa, en dépit de ses propres limites, doit donc être privilégiée. [1, 12, 15]

De plus, l'intervalle cible, défini historiquement comme un TCA compris entre 1,5 et 2,5 fois le temps témoin pour des doses thérapeutiques d'HNF, n'est plus applicable de manière universelle aujourd'hui. Cet intervalle thérapeutique a été défini sur la base des résultats d'une seule étude publiée en 1972 qui suggérait que celui-ci était associé à une réduction du risque de récurrence d'événements thromboemboliques veineux chez des malades non réanimatoires, [16] Les réactifs utilisés dans cette étude pour la mesure du TCA étaient des réactifs « maison », dont la composition n'est similaire à aucun des réactifs commerciaux utilisés de nos jours. Aucune étude prospective n'a ultérieurement validé cette cible avec un critère de jugement clinique et les réactifs actuellement utilisés.

De surcroît, les réactifs utilisés pour la mesure du TCA ont une sensibilité très variable à l'héparine. Les résultats du TCA varient donc considérablement d'un laboratoire à l'autre. [4, 14, 15] Une étude multicentrique française a déterminé l'intervalle de TCA correspondant à des activités anti-Xa (mesurées avec le réactif Rotachrom®, Stago) comprises entre 0,3 et 0,7 UI/mL pour 14 réactifs commerciaux. L'intervalle thérapeutique variait de 1,6 à 2,6 fois le temps témoin pour le réactif Hemosil Synthafax® (Instrumentation Laboratory) à 3,6 à 12 fois le temps témoin pour le réactif PathromtinSL® (Siemens). [19] Lorsque le TCA est utilisé pour la surveillance de l'action anticoagulante de l'HNF, chaque laboratoire doit établir, pour chaque couple réactif/automate utilisé, et pour chaque lot de réactif, l'intervalle thérapeutique de TCA correspondant à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 à 0,7 UI/mL. La méthode à utiliser pour déterminer cet intervalle thérapeutique n'est pas consensuelle. Cette recommandation est donc difficile à appliquer en pratique. La détermination de l'intervalle thérapeutique constitue un obstacle supplémentaire à l'utilisation du TCA pour la surveillance de l'action anticoagulante de l'HNF.

Activité anti-Xa

La mesure de l'activité anti-Xa évalue, in vitro, l'activité inhibitrice du plasma à tester vis à vis de Facteur Xa exogène ajouté en excès. Une courbe d'étalonnage spécifique est utilisée, et les résultats sont exprimés en UI/mL.

Le principal avantage de cette méthode est qu'elle plus ciblée et mieux standardisée que le TCA. Elle peut être utilisée chez

les patients ayant un TCA de base allongé ou raccourci. De plus, plusieurs études ont montré que comparé au TCA, le recours à un test anti-Xa permettait d'atteindre plus rapidement l'intervalle thérapeutique ciblé, et d'ajuster moins fréquemment la posologie, sans démonstration toutefois d'un effet clinique favorable. [20, 8, 21-23]

Pour le traitement des thromboses veineuses à la phase aiguë, la zone thérapeutique cible de l'activité anti-Xa recommandée est comprise entre 0,3 à 0,7 UI/mL.

[9] Cette cible repose sur les résultats d'une seule étude randomisée contrôlée de petit effectif (131 patients), publiée en 1994, [24] ayant inclus uniquement des patients stables traités par HNF pour thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou thrombose de la veine axillaire, et ayant présenté des TCA infra-thérapeutiques dans les 24 heures précédant la randomisation. Les patients ont été randomisés en deux groupes, un groupe « anti-Xa » où les doses d'HNF étaient adaptées en fonction du résultat de la mesure de l'activité anti-Xa (Stachrom Heparin, Stago) pour une cible comprise entre 0,3 et 0,67 UI/mL, et un groupe « TCA » (Actin FS, Dade) où les doses d'HNF étaient adaptées en fonction du résultat du TCA (pour une cible comprise entre 60 et 85 secondes). Les quantités moyennes d'HNF administrées au cours des quatre premiers jours suivant la randomisation ont été significativement plus élevées dans le groupe « TCA » que dans le groupe « anti-Xa ». [24] Cependant, le réactif utilisé dans cette étude pour la mesure de l'activité anti-Xa (Stachrom Heparin, Stago) est un réactif avec ajout d'antithrombine exogène et sans ajout de sulfate de dextran qui n'est plus utilisé en première ligne de nos jours. Les résultats de cette étude sont donc difficilement extrapolables aux conditions actuelles.

La cible thérapeutique peut différer selon les indications. Par exemple, chez les patients sous ECMO, l'ISTH suggère de cibler une zone thérapeutique d'activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,5 UI/mL, de façon à minimiser le risque hémorragique. [25] Cependant, des cibles thérapeutiques plus étroites se heurtent à certaines limites, dont l'augmentation de l'incertitude de mesure. Il existe des variations d'activité anti-Xa liées à la composition des réactifs utilisés. En particulier, l'apport d'antithrombine exogène et la présence de sulfate de dextran influencent les résultats. L'ajout d'antithrombine exogène peut induire une surestimation de l'activité de l'héparine in vivo chez les patients présentant un déficit en antithrombine. L'ajout de sulfate de dextran permet de dissocier, au moins en partie, les liaisons entre l'héparine et le F4P ou d'autres protéines plasmatiques. Il dissocie également les complexes héparine-protamine de sorte que, dans un contexte de réversion avec le sulfate de protamine, il peut conduire à une

surestimation de l'activité anti-Xa. [26] Plusieurs études ayant comparé les valeurs d'activités anti-Xa obtenues avec des réactifs contenant ou non du sulfate de dextran confirment que les valeurs d'activité anti-Xa mesurées avec des réactifs comportant du sulfate de dextran sont systématiquement plus élevées que celles mesurées avec un réactif sans dextran. [27, 28] Dans une étude ayant comparé différents réactifs commerciaux pour la mesure de l'activité anti-Xa, les différences de résultats obtenues avec des réactifs contenant ou non du sulfate de dextran

auraient conduit à des modifications de doses d'HNF dans 46% des cas. [29]

Il existe d'autres limites à l'utilisation du test anti-Xa. En cas de prélèvement hémolysé ou ictérique, l'activité anticoagulante de l'héparine peut être sous-estimée (car il s'agit d'une méthode colorimétrique). En cas d'administration récente ou concomitante d'autres molécules à activité anti-Xa (HBPM, fondaparinux, danaparoïde, apixaban,

rivaroxaban), la mesure de l'activité anti-Xa de l'HNF n'est pas interprétable. [30, 31]

Le concept de « résistance à l'héparine »

En thérapeutique anti-infectieuse et en oncologie, la résistance à un médicament signifie que ce médicament ne doit pas être administré car il est intrinsèquement inefficace. Donc, stricto sensu, l'expression « résistance à l'héparine » implique que l'héparine ne parvient pas à agir sur sa cible (l'antithrombine), indépendamment des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. [32] Ce type de résistance pourrait s'observer en cas de déficit constitutionnel qualitatif en antithrombine de type II Heparin Binding Site (HBS) homozygote (antithrombine Budapest 3), [33] ou de variation de séquence de la thrombine (prothrombine Yukuhashi [34], prothrombine Belgrade [35] et prothrombine Padoue [36]). La prévalence des déficits constitutionnels quantitatifs et qualitatifs en antithrombine dans la population générale est de l'ordre de 0,02% à 0,2%, et ils sont retrouvés chez 2 à 5% des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse. [37] Le risque relatif de premier événement thromboembolique veineux est de l'ordre de 15, et le risque de récurrence de l'ordre de 4. [38] Les déficits qualitatifs de type II HBS hétérozygotes sont peu thrombogènes, mais les mutations Budapest 3 (p.Leu131Phe), situées sur le site de liaison à l'héparine, confèrent un risque thrombotique identique à celui des déficits quantitatifs sévères chez les homozygotes. Dans ces cas particuliers, une supplémentation en antithrombine peut être envisagée pour obtenir l'anticoagulation souhaitée. [37] Enfin, certaines mutations rares situées en position 596 sur le gène de la prothrombine (mutation p.Arg596Leu sur le gène de la prothrombine ou prothrombine Yukuhashi [34], mutation p.Arg596Gln sur le gène de la prothrombine ou prothrombine

Belgrade [35] et mutation p.Arg596Trp sur le gène de la prothrombine ou prothrombine Padoue [36]) sont associées à une résistance à l'antithrombine (et donc à une authentique résistance à l'héparine) et à une augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique. Ces causes de résistance génétique sont cependant exceptionnellement rencontrées chez les patients de réanimation.

En pratique clinique, le terme de « résistance à l'héparine » est couramment utilisé lorsque des doses d'HNF considérées comme « anormalement élevées » ne permettent pas d'atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé. [4, 5] Ce terme est inapproprié puisqu'il ne s'agit pas d'une résistance vraie, mais d'un effet qui peut être surmonté le plus souvent par l'augmentation des doses administrées. Aussi une communication récente de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) suggère-t-elle d'utiliser plutôt l'expression « altération de la réponse à l'héparine ». [10]

De surcroît, et sans surprise, il n'y a pas de consensus concernant le seuil qui permet de définir une dose d'HNF « anormalement élevée », ni concernant l'intervalle thérapeutique à atteindre, ce dernier pouvant varier en fonction de l'indication, du test biologique utilisé (mesure de l'activité anti-Xa ou TCA) et du couple automate/réactif propre à chaque laboratoire.

La 9^{ème} édition des recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sur les traitements antithrombotiques suggère que, pour le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse à la phase aiguë, une dose > 35 000 UI d'HNF /jour ne permettant pas d'atteindre une cible d'activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/mL peut être considérée comme « anormalement élevée ». [4] Cette définition n'est cependant plus mentionnée dans les mises à jour ultérieures de ces recommandations en 2016 et en 2019. Cette définition correspond à celle adoptée dans l'étude précédemment citée de Levine et coll. [24] Le seuil de 35 000 UI/jour avait été défini sur la base des résultats d'études antérieures ayant montré qu'environ 25% des patients recevant de l'HNF pour le traitement d'une maladie thromboembolique veineuse nécessitaient l'administration de doses > 35 000 UI/jour. Ce seuil a par la suite été largement utilisé dans la littérature pour définir la résistance biologique à l'héparine, bien que cette étude ait inclus uniquement des patients traités pour maladie thromboembolique veineuse sans critère de gravité, hors réanimation.

La nécessité d'augmenter la dose d'HNF pour atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé est une situation relativement fréquente en réanimation. Cependant, peu d'études, toutes rétros-

pectives et de faible effectif, rapportent la proportion de patients nécessitant des doses > 35 000 UI d'HNF /jour pour atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé (Tableau 1). [10, 39–49] La majorité de ces études concernent des patients atteints de COVID-19 dont le profil clinique n'est pas comparable à celui des patients admis en réanimation pour d'autres étiologies. [10, 39–43, 45, 46, 48] Quatre études concernent des patients COVID-19 sous ECMO, [40, 44, 45, 49], et deux d'entre elles ne rapportent aucune association entre une telle « résistance à l'héparine » et la survenue d'événements thromboemboliques. [44, 49]

Dans ces études, la proportion de patients nécessitant des doses élevées d'HNF pour atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé varie considérablement en fonction de la définition de l'intervalle cible (Tableau 1). [10, 39–49]

Mécanismes impliqués dans la mauvaise réponse biologique à l'HNF

• Poids

La définition de la résistance à l'héparine proposée par l'ACCP comporte de nombreuses limites ; l'une d'entre elle est qu'elle ne tient pas compte du poids du patient. Or, parmi les variables qui influencent la réponse individuelle à l'HNF, le poids joue un rôle prépondérant. [11] La dose initiale d'HNF à administrer en cas de perfusion continue doit être calculée en fonction du poids et précédée d'un bolus (par exemple, 80 UI/kg suivie d'une perfusion de 18 à 20 UI par kg et par heure chez l'adulte pour le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse). Le bolus permet de saturer les sites de liaison de l'héparine aux

protéines autres que l'antithrombine. Ainsi, pour un patient pesant 85 kg, la dose initiale d'HNF sera un bolus de 6800 UI, suivi d'une perfusion de 36 720 à 40 800 UI/jour, soit une dose bien supérieure au seuil de 35 000 UI/jour. Dans une étude randomisée contrôlée ayant évalué le bénéfice d'une supplémentation en antithrombine pour optimiser l'anticoagulation

par HNF chez les patients sous ECMO, tous les patients ont reçu un bolus d'HNF de 70 UI/kg lorsque le TCA était inférieur à 1,4 fois le temps témoin, ou de 50 UI/Kg lorsque le TCA était supérieur à 1,4 fois le temps témoin, suivi d'une perfusion continue de 18 UI/Kg adaptée au TCA à partir de la 12^{ème} heure. Aucun patient n'a nécessité des doses d'HNF > 35 UI/Kg/heure pour atteindre la fenêtre thérapeutique ciblée (TCA compris entre 1,5 et 2 fois le temps témoin). [50]

Plusieurs études ont montré l'intérêt d'utiliser des nomogrammes adaptés au poids pour atteindre rapidement la cible souhaitée. [20, 22, 23, 51–56] En 1993, une étude randomisée contrôlée a montré pour la première fois que la proportion de patients

« La nécessité d'augmenter la dose d'HNF pour atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé est fréquente en réanimation. »

TABLEAU 1 :
PRINCIPALES ÉTUDES RAPPORTANT LA PRÉVALENCE DE LA RÉSISTANCE À L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DES DOSES CURATIVES D'HNF EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS

RÉFÉRENCE, ANNÉE	POPULATION ÉTUDIÉE	TEST UTILISÉ POUR LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EFFET ANTICOAGULANT DE L'HNF	ZONE THÉRAPEUTIQUE CIBLÉE	SEUIL DÉFINISSANT UNE RÉSISTANCE À L'HÉPARINE	NOMBRE DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉSISTANCE À L'HÉPARINE
Beun et al., 2020, [39]	Adultes atteints de COVID-19 hospitalisés en unité de soins intensifs ayant développé un évènement thromboembolique	TCA	2.0-3.0 fois le témoin 50-75 s	>35 000 U/d	4/25 (16%)
Streng et al., 2020 [40]	Adultes atteints de COVID-19 hospitalisés en unité de soins intensifs, intubés et sous ECMO ou épuration extra-rénale	TCA	50-80 s	>35 000 U/j	17/81 (21%)
White et al., 2020 [41]	Adultes atteints de COVID-19 hospitalisés en unité de soins intensifs	TCA	15-2.5 fois le témoin	>35 000 U/j	8/10 (80%)
Legouis et al., 2021 [42]	Adultes atteints de COVID-19 ou de choc septique sous épuration extra-rénale	TCA	NR	>35 000 U/j	4/117 (34%)
Novelli et al., 2021 [43]	Adultes atteints de COVID-19 hospitalisés en unité de soins intensifs	Activité anti-Xa	0.3-0.7 UI/mL	>35 000 U/j	18/29 (62%)
Raghunathan et al., 2021 [44]	Adultes sous ECMO	Activité anti-Xa	0.35-0.7 UI/mL (VA), 0.3-0.5 UI/mL (VV)	>35 000 U/j	34/67 (51%)
Sattler et al., 2021 [45]	Adultes atteints de COVID-19 sous ECMO	TCA Activité anti-Xa	60-80 s 0.2-0.4 UI/mL	>35 000 U/j	19/24 (79%)
Barga et al., 2022 [47]	Adultes hospitalisés en unité de soins intensifs nécessitant des doses curatives d'HNF	TCA	NR	>35 000 U/j	33/39 (85%)
Chau et al., 2022 [48]	Adultes hospitalisés en unité de soins intensifs nécessitant des doses curatives d'HNF pour le traitement d'une maladie thromboembolique veineuse (1/3 de patients COVID-19)	Activité anti-Xa	0.3-0.7 UI/mL	>35 000 U/j	23/64 (36%)
Nagler et al., 2024 [49]	Adultes sous ECMO	Activité anti-Xa	0.2-0.3 UI/mL	>35 000 U/j >20 U/kg/h	33/197 (17%) 14/197 (7%)

atteignant l'intervalle ciblé dans les premières 24 heures était plus importante dans le bras utilisant un nomogramme basé sur le poids que dans le bras contrôle (97% versus 77%) et que le risque de récurrence de thrombose était plus élevé dans le bras contrôle (RR 5.0 ; IC à 95% 1.1-21.9). [51] Dans toutes les études

qui ont évalué l'intérêt des nomogrammes, les nomogrammes basés sur le poids ont permis de diminuer le temps nécessaire pour atteindre la fenêtre thérapeutique cible, d'augmenter la proportion de patients atteignant cette fenêtre thérapeutique cible, et de réduire le nombre d'adaptations thérapeutiques, sans en-

TABLEAU 2 :
**EXEMPLE DE NOMOGRAMME D'AJUSTEMENT DES DOSES D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE
SELON LE POIDS DU PATIENT. ADAPTÉ DE RASCHKE ET AL.[51]**

ANTI XA CIBLE : 0.3-0.5 UI/ML (ECMO-VA, RISQUE HÉMORRAGIQUE ÉLEVÉ)

ACTIVITÉ ANTI-XA (UI/ML)	BOLUS	DÉBIT DE PERFUSION	PROCHAINE ACTIVITÉ ANTI-XA
<0.2	40 UI/kg	Augmenter de 2 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.2-0.29	20 UI/kg	Augmenter de 1 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.3-0.5	-	Pas de changement	4 à 6 heures après le changement
0.51-0.6	-	Diminuer de 1 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.61-0.7	-	Diminuer de 2 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
>0.7	Arrêter 90 minutes, contrôler l'activité anti-Xa, puis diminuer de 3 UI/kg/h		

ANTI XA CIBLE : 0.3-0.7 UI/ML

ACTIVITÉ ANTI-XA (UI/ML)	BOLUS	DÉBIT DE PERFUSION	PROCHAINE ACTIVITÉ ANTI-XA
<0.20	80 UI/kg	Augmenter de 4 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.2-0.29	40 UI/kg	Augmenter de 2 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.3-0.7	-	Pas de changement	4 à 6 heures après le changement
0.71-0.8	-	Diminuer de 1 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
0.81-0.99	-	Diminuer de 2 UI/kg/h	4 à 6 heures après le changement
>1.0	Arrêter 90 minutes, contrôler l'activité anti-Xa, puis diminuer de 3 UI/kg/h		

traîner de surdosages et sans augmenter le risque d'hémorragie. [20, 22, 23, 51, 53, 55, 56]. Une seule étude a inclus des patients de réanimation. [52] Ces nomogrammes peuvent être utilisés par l'équipe infirmière, au lit du patient. [54] Ils sont à utiliser avec précautions chez les patients obèses qui pourraient nécessiter des doses plus faibles d'HNF pour atteindre la cible souhaitée. [57] Ces nomogrammes adaptés de celui de Raschke et coll., qui proposent tous un bolus initial, diffèrent quant

à la dose du bolus, la dose initialement administrée en perfusion continue, ou l'administration de bolus supplémentaires. Un exemple de nomogramme adapté au poids adapté de Raschke et coll. est présenté dans le [Tableau 2. \[51\]](#)

• Interactome

Dans certains cas, la nécessité d'augmenter les doses peut s'expliquer par la neutralisation de de l'HNF par liaison non spéci-

TABLEAU 3 (PARTIE 1)
APPROCHE SYSTÉMATISÉE EN CAS DE DIFFICULTÉ À ATTEINDRE L'INTERVALLE THÉRAPEUTIQUE CIBLÉ MALGRÉ L'AUGMENTATION DES DOSES D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF).

ETAPES	POINTS CLÉS	SOURCE D'ERREUR	ACTIONS À ENTREPRENDRE
Conditions pré-analytiques	Type de tube utilisé pour le prélèvement	Tube inadapté	Effectuer le prélèvement sur tube citrate de sodium 0.109 M (tubes à bouchon bleu)
	Site de prélèvement	Site de prélèvement inapproprié	Effectuer le prélèvement à distance du site de perfusion, au bras opposé à la perfusion, ou sur une autre voie d'abord vasculaire que celle utilisée pour l'administration de l'HNF
	Horaire du prélèvement	Horaire du prélèvement inapproprié	Réaliser le prélèvement 6 heures après le début de la perfusion, ou 4 à 6 heures après chaque changement de posologie en cas d'administration par voie intraveineuse en perfusion continue à la seringue électrique
	Remplissage du tube	Mauvais remplissage du tube	Bien remplir le tube de prélèvement afin de respecter le rapport anticoagulant/sang (remplissage recommandé $\geq 90\%$, acceptable si $\geq 80\%$, et inacceptable si $< 80\%$)
	Délai de réalisation des tests biologiques	Neutralisation de l'héparine par le facteur 4 plaquettaire	Acheminement rapide des tubes au laboratoire Réalisation des tests biologiques dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, sous réserve d'une centrifugation dans l'heure suivant le prélèvement
Administration de l'HNF	Vérifier que l'HNF est administrée de manière appropriée	Préparation des seringues	Vérifier la préparation des seringues
		Pousse-seringue	Vérifier le bon fonctionnement du pousse-seringue
		Débit de perfusion	Vérifier que le débit de perfusion est adapté
		Problème d'abord vasculaire	Vérifier l'intégrité de la voie d'abord vasculaire
		Interactions médicamenteuses	Ne pas mélanger d'autres médicaments dans la même seringue Ne pas administrer d'autres médicaments sur la même voie d'abord vasculaire

TABEAU 3 (PARTIE 2)
APPROCHE SYSTÉMATISÉE EN CAS DE DIFFICULTÉ À ATTEINDRE L'INTERVALLE THÉRAPEUTIQUE
CIBLÉ MALGRÉ L'AUGMENTATION DES DOSES D'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE (HNF).

ETAPES	POINTS CLÉS	SOURCE D'ERREUR	ACTIONS À ENTREPRENDRE
Interprétation des tests biologiques	Connaître les limites des tests biologiques pour la surveillance de l'effet anticoagulant de l'héparine	Activité anti-Xa - prélèvement hémolysé ou ictérique - administration récente d'autres molécules à activité anti-Xa	Effectuer si nécessaire Résultat ininterprétable si administration récente d'autres molécules à activité anti-Xa
		Activité anti-Xa - prélèvement hémolysé ou ictérique - administration récente d'autres molécules à activité anti-Xa	Privilégier la mesure de l'activité anti-Xa Si le TCA est utilisé, l'intervalle thérapeutique de TCA correspondant à une activité anti-Xa (mesurée par méthode amidolytique) comprise entre 0,3 à 0,7 UI/mL doit être défini pour chaque laboratoire
Caractéristiques du patient	Poids	Dose inadaptée au poids du patient	Utilisation d'un nomogramme basé sur le poids
	Syndrome inflammatoire	Liaison non spécifique à des protéines autres que l'antithrombine	Administer un bolus Augmenter les doses
	Taux d'antithrombine	Déficit acquis en antithrombine	Le bénéfice clinique d'une supplémentation en antithrombine n'est pas démontré
	Thrombopénie/et ou survenue d'une thrombose	Survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine	Surveiller la numération plaquettaire Calculer le score 4T Demander un dosage d'anticorps anti-Facteur 4 plaquettaire-héparine

fique à des protéines, dont le F4P. [58] Le F4P peut être libéré in vivo, en cas d'activation plaquettaire, ou in vitro, lorsque les durées d'acheminement ou de prise en charge de l'échantillon sont longs. Dans ce dernier cas, il est proposé que le prélèvement soit réalisé dans un tube contenant le mélange CTAD (citrate 0,109 M, théophylline, adénosine, dipyridamole), [59] ce qui permet de prolonger jusqu'à cinq heures le temps entre le prélèvement et la centrifugation.[13]

Outre le F4P, l'HNF peut se lier à de nombreuses protéines autre que l'antithrombine telles que la glycoprotéine riche en histidine, les cytokines pro-inflammatoires, le facteur von Willebrand, le facteur VIII, le fibrinogène, [5, 58, 60, 60-62] dont les niveaux circulants sont augmentés en cas de syndrome inflammatoire. Elle peut également se lier aux macrophages, aux cellules endothéliales, et aux surfaces non endothéliales telles que les canules utilisées dans les circuits d'ECMO. [5, 7]

• Déficits acquis en antithrombine

Les déficits acquis en antithrombine, observés dans de nombreux contextes cliniques (phase aiguë de la thrombose, insuffisance hépato-cellulaire, coagulation intravasculaire disséminée, consommation en cas de circulation extra-corporelle, syndrome néphrotique, traitement par L-asparaginase...) sont classiquement évoqués comme une cause potentielle de mauvaise réponse biologique à l'héparine. [5, 7] Cependant, le taux d'antithrombine minimal nécessaire pour une efficacité optimale de l'HNF n'est pas clairement établi, et dépend probablement du contexte clinique. De plus, l'intérêt d'une supplémentation en antithrombine pour optimiser l'anticoagulation par HNF n'est pas démontré. Chez les patients sous ECMO, une supplémentation en antithrombine est souvent envisagée de façon dogmatique lorsque les taux d'antithrombine sont inférieurs à 50-60%. [63, 64] Une seule étude randomisée contrôlée a évalué le bénéfice d'une supplémentation en antithrombine pour optimiser

l'anticoagulation par HNF chez 48 patients sous ECMO. [50] Les taux d'antithrombine moyen étaient 109,5% chez les patients qui avaient reçu des concentrés d'antithrombine versus 84% chez les contrôles. Les doses d'HNF administrées ont été similaires dans les deux groupes (13,5 UI /Kg/heure chez les patients ayant reçu des concentrés d'antithrombine versus 15,1 UI /Kg/heure chez ceux n'ayant pas reçu de concentrés d'antithrombine ; $p=0,33$). [50] Néanmoins, chez les patients avec des taux d'antithrombine $\leq 60\%$ au moment de l'inclusion, les doses d'HNF administrées ont été significativement plus faibles chez ceux qui avaient reçu une supplémentation en antithrombine (9,3 UI /Kg/heure versus 17,6 UI /Kg/heure). [50] Enfin, dans une étude prospective récente ayant inclus 50 patients sous ECMO-VA, les taux d'antithrombine n'étaient corrélés ni aux doses d'héparine administrées, ni aux activités anti-Xa mesurées. [65] Chez les patients admis en réanimation chirurgicale après chirurgie cardiaque, l'administration d'antithrombine n'est associée à aucun bénéfice clinique, mais elle augmente le risque de survenue d'une hémorragie ou d'une insuffisance rénale aiguë. [66] Il n'existe donc, à ce jour, aucune donnée probante permettant de proposer une supplémentation en antithrombine en cas de mauvaise réponse biologique à l'héparine.

Certains auteurs ont suggéré de recourir aux inhibiteurs directs de la thrombine (argatroban ou bivalirudine) en cas de « résistance à l'héparine », sur la base d'une analyse de la question mettant au premier plan le déficit en antithrombine, et aussi la pharmacocinétique complexe de l'HNF. [5, 7] Néanmoins, les données sur l'efficacité et la sécurité de cette classe d'anticoagulants demeurent insuffisantes pour les proposer comme alternative à l'héparine dans ce contexte clinique. [46, 67] Une seule étude randomisée contrôlée monocentrique ($n=44$) a comparé l'efficacité de l'argatroban à celle de l'HNF chez des patients de réanimation. [46] Le TCA (Pathromtin®, Siemens) était utilisé pour surveiller l'effet anticoagulant de l'argatroban et de l'HNF. La proportion de patients ayant atteint la zone thérapeutique cible et se maintenant dans cette cible 24 heures après randomisation a été de 86% dans le groupe « argatroban » versus 40% dans le groupe « HNF ». Les doses d'héparine étaient plafonnées à 36 000 UI/j. Aucune différence n'a été observée entre les groupes en termes d'événements cliniques (complications thrombotiques ou hémorragiques).

L'utilisation de l'argatroban doit donc être réservée aux patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine.

En pratique, en cas de difficulté à atteindre l'intervalle thérapeutique ciblé malgré l'augmentation des doses d'HNF, nous suggé-

rons d'adopter une approche systématisée et séquentielle, dont les étapes sont résumées dans le [tableau 3](#).

Conclusion

Le terme de « résistance à l'héparine » est inapproprié et devrait être abandonné. Dans la majorité des cas, la nécessité d'augmenter la dose d'HNF administrée pour atteindre un intervalle thérapeutique cible s'explique par des variations interindividuelles de la pharmacocinétique et /ou de la pharmacodynamie du médicament ; ce phénomène est surmontable. Une analyse systématisée des facteurs pouvant contribuer à une mauvaise réponse biologique à l'HNF doit être entreprise. La mesure de l'activité anti-Xa doit être privilégiée, particulièrement en réanimation, car elle n'est pas influencée par les facteurs impactant la mesure du TCA et qui ne sont pas hémorra-

giques (anomalies de la phase contact, anticoagulants circulants de type lupique). L'utilisation de nomogrammes adaptés au poids, permet, dans la plupart des cas, d'atteindre rapidement l'anticoagulation souhaitée. Il n'existe aucune donnée probante démontrant le bénéfice clinique d'une supplémentation en antithrombine en cas de mauvaise réponse biologique à l'héparine. Les données sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs directs de la thrombine demeurent insuffisantes pour les proposer comme alternative à l'HNF dans ce contexte clinique.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations :

¹ Service d'hématologie biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

² Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), CHU UCL Namur, Université catholique de Louvain, Namur, Belgique.

³ Département d'anesthésie et de soins intensifs, CHU de Rennes, Rennes, France

⁴ Service de Médecine Vasculaire, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France

⁵ Service d'hématologie biologique, CHU de Rennes, Rennes, France.

Références

[1] Gouin-Thibault I, Mansour A, Hardy M, et al (2024) Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points. TH Open 8:e297–e307.

DOI : 10.1055/a-2359-0987

[2] Hirsh J (1991) Heparin. N Engl J Med 324:1565–1574.

DOI : 10.1056/NEJM199105303242206

[3] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al (2008) Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 133:141S–159S. DOI : 10.1378/chest.08-0689

[4] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM (2012) Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 141:e24S–e43S.

DOI : 10.1378/chest.11-2291

- [5] Levy JH, Connors JM (2021) Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies. *N Engl J Med* 385:826–832. DOI : 10.1056/NEJMa2104091
- [6] Capila I, Linhardt RJ (2002) Heparin-protein interactions. *Angew Chem Int Ed Engl* 41:391–412. DOI : 10.1002/1521-3773(20020201)41:3<390::aid-anie390>3.0.co;2-b
- [7] Levy JH, Frere C, Koster A (2023) Resistance to unfractionated heparin in the ICU: evaluation and management options. *Intensive Care Med* 49:1005–1007. DOI : 10.1007/s00134-023-07103-x
- [8] Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, et al (2011) Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother* 45:861–868. DOI : 10.1345/aph.1Q161
- [9] Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al (2016) Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 41:165–186. DOI : 10.1007/s11239-015-1315-2
- [10] Levy JH, Sniecinski RM, Rocca B, et al (2023) Defining heparin resistance: communication from the ISTH SSC Subcommittee of Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 21:3649–3657. DOI : 10.1016/j.jth.2023.08.013
- [11] Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, et al (1981) Heparin kinetics: Variables related to disposition and dosage. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 29:387–393. DOI : 10.1038/clpt.1981.53
- [12] Gouin-Thibault I, Lecompte T, Sié P, Siguret V (2013) Anticoagulants usuels : maniement et gestion des complications. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Akos traité de Médecine*. [2-0495]
- [13] Flaujac C, Delassasseigne C, Hurtaud-Roux M-F, et al (2024) Stability of Hemostasis Parameters in Whole Blood, Plasma, and Frozen Plasma: Literature Review and Recommendations of the SFTH (French Society of Thrombosis and Haemostasis). *Semin Thromb Hemost*. DOI : 10.1055/s-0044-1788901
- [14] Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al (1992) Optimal Therapeutic Level of Heparin Therapy in Patients With Venous Thrombosis. *Archives of Internal Medicine* 152:1589–1595. DOI : 10.1001/archinte.1992.00400200027006
- [15] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al (2019) [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir* 36:249–283. DOI : 10.1016/j.rmr.2019.01.003
- [16] Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J (1972) A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287:324–327. DOI : 10.1056/NEJM197208172870703
- [17] Kitchen S, Jennings I, Woods TA, Preston FE (1996) Wide variability in the sensitivity of APTT reagents for monitoring of heparin dosage. *J Clin Pathol* 49:10–14. DOI : 10.1136/jcp.49.1.10
- [18] Kitchen S, Preston FE (1996) The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemost* 75:734–739
- [19] Gouin-Thibault I, Martin-Toutain I, Peynaud-Debayle E, et al (2012) Monitoring unfractionated heparin with APTT: A French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents. *Thrombosis Research* 129:666–667. DOI : 10.1016/j.thromres.2011.11.016
- [20] Rosborough TK (1999) Monitoring unfractionated heparin therapy with antifactor Xa activity results in fewer monitoring tests and dosage changes than monitoring with the activated partial thromboplastin time. *Pharmacotherapy* 19:760–766. DOI : 10.1592/phco.19.9.760.31547
- [21] Frugé KS, Lee YR (2015) Comparison of unfractionated heparin protocols using antifactor Xa monitoring or activated partial thrombin time monitoring. *Am J Health Syst Pharm* 72:S90–97. DOI : 10.2146/sp150016
- [22] Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T, et al (2018) Performance of Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring Using Multiple Nomograms. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:310–316. DOI : 10.1177/1076029617741363
- [23] Smith ML, Wheeler KE (2010) Weight-based heparin protocol using antifactor Xa monitoring. *Am J Health Syst Pharm* 67:371–374. DOI : 10.2146/ajhp090123
- [24] Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al (1994) A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin activity in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 154:49–56
- [25] Helms J, Frere C, Thiele T, et al (2023) Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 21:373–396. DOI : 10.1016/j.jth.2022.11.014
- [26] Mouton C, Calderon J, Janvier G, Vergnes M-C (2003) Dextran sulfate included in factor Xa assay reagent overestimates heparin activity in patients after heparin reversal by protamine. *Thromb Res* 111:273–279. DOI : 10.1016/j.thromres.2003.09.014
- [27] Lasne D, Toussaint-Hacquard M, Delassasseigne C, et al (2023) Factors Influencing Anti-Xa Assays: A Multicenter Prospective Study in Critically Ill and Noncritically Ill Patients Receiving Unfractionated Heparin. *Thromb Haemost* 123:1105–1115. DOI : 10.1055/s-0043-1770096
- [28] Hardy M, Cabo J, Deliége A, et al (2023) Reassessment of dextran sulfate in anti-Xa assay for unfractionated heparin laboratory monitoring. *Res Pract Thromb Haemost* 7:102257. DOI : 10.1016/j.rpth.2023.102257
- [29] Smahi M, De Pooter N, Hollestelle MJ, Toulon P (2020) Monitoring unfractionated heparin therapy: Lack of standardization of anti-Xa activity reagents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18:2613–2621. DOI : 10.1111/jth.14969
- [30] Macedo KA, Tatarian P, Eugenio KR (2018) Influence of Direct Oral Anticoagulants on Anti-Factor Xa Measurements Utilized for Monitoring Heparin. *Ann Pharmacother* 52:154–159. DOI : 10.1177/1060028017729481
- [31] Faust AC, Kanyer D, Wittkowsky AK (2016) Managing transitions from oral factor Xa inhibitors to unfractionated heparin infusions. *Am J Health Syst Pharm* 73:2037–2041. DOI : 10.2146/ajhp150596
- [32] Gouin-Thibault I, Mullier F, Lecompte T (2024) “Defining Heparin Resistance: Communication from the ISTH SSC Subcommittee of Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis”: comment from Gouin-Thibault et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 22:572–574. DOI : 10.1016/j.jth.2023.10.030
- [33] Olds RJ, Lane DA, Boisclair M, et al (1992) Antithrombin Budapest 3. An antithrombin variant with reduced heparin affinity resulting from the substitution L99F. *FEBS Lett* 300:241–246. DOI : 10.1016/0014-5793(92)80854-a
- [34] Tamura S, Murata-Kawakami M, Takagi Y, et al (2017) In vitro exploration of latent prothrombin mutants conveying antithrombin resistance. *Thromb Res* 159:33–38. DOI : 10.1016/j.thromres.2017.09.020
- [35] Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, et al (2013) A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia--the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost* 11:1936–1939. DOI : 10.1111/jth.12367
- [36] Bulato C, Radu CM, Campello E, et al (2020) New Prothrombin Mutation (Arg596Trp, Prothrombin Padua 2) Associated With Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36:1022–1029. DOI : 10.1161/ATVBAHA.115.306914
- [37] Pabinger I, Thaler J (2019) How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood* 134:2346–2353. DOI : 10.1182/blood.2019002927
- [38] Di Minno MND, Dentali F, Lupoli R, Ageno W (2014) Mild Antithrombin Deficiency and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. *Circulation* 129:497–503. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003756
- [39] Beun R, Kusadasi N, Sikma M, et al (2020) Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol* 42 Suppl 1:19–20. DOI : 10.1111/ijlh.13230
- [40] Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, et al (2020) Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 4:e365–e375. DOI : 10.1055/s-0040-1719083
- [41] White D, MacDonald S, Bull T, et al (2020) Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* 50:287–291. DOI : 10.1007/s11239-020-02145-0
- [42] Legouis D, Montalbano MF, Siegenthaler N, et al (2021) Decreased CRRT Filter Lifespan in COVID-19 ICU Patients. *J Clin Med* 10:1873. DOI : 10.3390/jcm10091873
- [43] Novelli C, Borotto E, Beverina I, et al (2021) Heparin dosage, level, and resistance in SARS-CoV2 infected patients in intensive care unit. *Int J Lab Hematol* 43:1284–1290. DOI : 10.1111/ijlh.13543
- [44] Raghunathan V, Liu P, Kohs TCL, et al (2021) Heparin Resistance Is Common in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation but Is Not Associated with Worse Clinical Outcomes. *ASAIO J* 67:899–906. DOI : 10.1097/MAT.0000000000001334
- [45] Sattler LA, Boster JM, Ivins-O’Keefe KM, et al (2021) Argatroban for Anticoagulation in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 3:e0530. DOI : 10.1097/CCE.0000000000000530
- [46] Bachler M, Hell T, Bösch J, et al (2020) A Prospective Pilot Trial to Assess the Efficacy of Argatroban (Argatra®) in Critically Ill Patients with Heparin Resistance. *J Clin Med* 9:963. DOI : 10.3390/jcm9040963
- [47] Barga K, Smith A, Faherty M, Crawford K (2022) Evaluation of heparin infusion rates in patients with intravenous drug misuse. *J Thromb Thrombolysis* 53:959–964. DOI : 10.1007/s11239-021-02615-z
- [48] Chau T, Joseph M, Solomon DM, et al (2022) Heparin Resistance in SARS-CoV-2 Infected Patients with Venous Thromboembolism. *Hosp Pharm* 57:737–743. DOI : 10.1177/0018578722111743
- [49] Nagler B, Staudinger T, Schellongowski P, et al (2024) Incidence of heparin resistance and heparin failure in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory retrospective analysis. *J Thromb Haemost* S1538-7836(24)00365–9. DOI : 10.1016/j.jth.2024.06.008
- [50] Panigada M, Cucino A, Spinelli E, et al (2020) A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 48:1636–1644. DOI : 10.1097/CCM.0000000000004590
- [51] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al (1993) The weight-based heparin dosing no-

mogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119:874–881. DOI : 10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002

[52] Brown G, Dodek P (1997) An evaluation of empiric vs. nomogram-based dosing of heparin in an intensive care unit. *Crit Care Med* 25:1534–1538. DOI : 10.1097/00003246-199709000-00021

[53] Lardinois B, Hardy M, Michaux I, et al (2022) Monitoring of Unfractionated Heparin Therapy in the Intensive Care Unit Using a Point-of-Care aPTT: A Comparative, Longitudinal Observational Study with Laboratory-Based aPTT and Anti-Xa Activity Measurement. *J Clin Med* 11:1338. DOI : 10.3390/jcm11051338

[54] Schurr JW, Stevens CA, Bane A, et al (2018) Description and Evaluation of the Implementation of a Weight-Based, Nurse-Driven Heparin Nomogram in a Tertiary Academic Medical Center. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:248–253. DOI : 10.1177/1076029617721009

[55] Zhu E, Yuriditsky E, Raco V, et al (2024) Anti-factor Xa as the preferred assay to monitor heparin for the treatment of pulmonary embolism. *Int J Lab Hematol* 46:354–361. DOI : 10.1111/ijlh.14207

[56] Jimaja WE, Stirnemann J, Fontana P, Blondon KS (2022) Improving safety of unfractionated heparin: a retrospective, quasi-experimental, observational study of the impact of a pocket card and a computerised prescription aid tool in the University Hospitals of Geneva. *BMJ Open* 12:e056912. DOI : 10.1136/bmjopen-2021-056912

[57] Gerlach AT, Folino J, Morris BN, et al (2013) Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 3:195–199. DOI : 10.4103/2229-5151.119200

[58] Weiss RJ, Esko JD, Tor Y (2017) Targeting Heparin- and Heparan Sulfate-Protein Interactions. *Org Biomol Chem* 15:5656–5668. DOI : 10.1039/c7ob01058c

[59] Contant G, Gouault-Heilmann M, Martinoli JL (1983) Heparin inactivation during blood storage: its prevention by blood collection in citric acid, theophylline, adenosine, dipyridamole-C.T.A.D. mixture. *Thromb Res* 31:365–374. DOI : 10.1016/0049-3848(83)90337-7

[60] Fujimura Y, Titani K, Holland LZ, et al (1987) A heparin-binding domain of human von Willebrand factor. Characterization and localization to a tryptic fragment extending from amino acid residue Val-449 to Lys-728. *Journal of Biological Chemistry* 262:1734–1739. DOI : 10.1016/S0021-9258(19)75700-7

[61] Lane DA, Pejler G, Flynn AM, et al (1986) Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 261:3980–3986

[62] Rucinski B, Niewiarowski S, Strzyzewski M, et al (1990) Human platelet factor 4 and its C-terminal peptides: heparin binding and clearance from the circulation. *Thromb Haemost* 63:493–498

[63] Lehman CM, Rettmann JA, Wilson LW, Markewitz BA (2006) Comparative performance of three anti-factor Xa heparin assays in patients in a medical intensive care unit receiving intravenous, unfractionated heparin. *Am J Clin Pathol* 126:416–421. DOI : 10.1309/8E3U7RXEPXNP27R7

[64] Madhok J, Ruoss SJ (2021) Antithrombin in Extracorporeal Membrane Oxygenation: To Replenish or Not to Replenish? *Critical Care Medicine* 49:e480. DOI : 10.1097/CCM.0000000000004812