



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs influençant la réponse à l'héparine non fractionnée sous
ECMO veino-artérielle et conséquences sur le schéma posologique :
étude pharmacocinétique par approche de population**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2023 à 18 h 00
au Pôle Recherche
par **Monsieur Jérémie MOURER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Éric KIPNIS*

Assesseur :

Monsieur le Docteur *Emmanuel ROBIN*

Co-directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Mouhamed D. MOUSSA*

Co-directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Julien LANOISELÉE*

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Liste des abréviations

AT	Antithrombine
BICc	<i>Bayesian Information Criterion corrected</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CEC	Circulation Extra-corporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Clairance
CRP	Protéine C-Réactive
CVVH	<i>Continuous VenoVenous Hemofiltration</i>
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECMO	<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>
ELSO	<i>Extracorporeal Life Support Organization</i>
FT	Facteur Tissulaire
GOF	<i>Goodness-of-fit</i>
HCII	Co-Héparine II
HNF	Héparine non fractionnée
IGS	Index de gravité simplifié
IRC	Insuffisance rénale chronique
Ke	Constante d'élimination
NPDE	<i>Normalized-Prediction distribution errors</i>
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
ScVO2	Saturation veineuse centrale en oxygène
TCA	Temps de céphaline activé
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TQ	Temps de Quick
VA	Veino-artérielle
Vd	Volume de distribution
VPC	<i>Visual Predictive Check</i>
VWF	<i>Von-Willebrand Factor</i>
ε	Variabilité résiduelle
η	Variabilité inter-individuelle

Table des matières

AVERTISSEMENT	1
REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
RESUME	6
I. INTRODUCTION	7
A. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE DANS L'ECMO-VA	7
B. PHARMACOLOGIE DE L'HEPARINE NON FRACTIONNEE (HNF).....	9
C. MONITORAGE BIOLOGIQUE DE L'HNF DANS L'ECMO-VA	11
D. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION.....	12
E. OBJECTIF DE L'ETUDE	13
II. PATIENTS ET METHODES	14
A. DESIGN DE L'ETUDE ET POPULATION	14
B. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	15
C. COLLECTE DES DONNEES ET DEFINITIONS.....	15
D. GESTION DE L'ECMO-VA, DE L'ANTICOAGULATION ET BLOOD-MANAGEMENT	17
E. PRELEVEMENTS ET ANALYSES DU LABORATOIRE	19
F. ANALYSE STATISTIQUE	20
1. <i>Statistique descriptive</i>	20
2. <i>Développement du modèle pharmacocinétique</i>	20
3. <i>Évaluation de la prédictivité du modèle</i>	22
4. <i>Schéma d'administration optimisé</i>	23
5. <i>Simulations PK</i>	24
III. RESULTATS	25
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	25
B. DESCRIPTION DES DONNEES BIOLOGIQUES ANALYSEES	29
C. MODELE PHARMACOCINETIQUE.....	30
D. SIMULATIONS PK.....	35
IV. DISCUSSION	37
A. PRINCIPAUX RESULTATS.....	37
B. LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE	39
C. PERSPECTIVES.....	41
V. CONCLUSION	43
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
VII. ANNEXES	47
ANNEXE 1. PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION	47

Résumé

Contexte : Les taux de complications hémorragiques et thrombotiques restent importants sous ECMO-VA malgré l'usage d'une anticoagulation systémique par HNF et un monitoring de son efficacité par l'activité anti-Xa. L'HNF, qui reste à ce jour l'anticoagulant de référence, présente par ailleurs une importante variabilité biologique. Cette variabilité peut s'expliquer par les modifications de la pharmacocinétique (PK) des patients sous ECMO-VA, par analogie à celle observée chez les patients de soins critiques. L'objectif de notre travail est d'identifier les facteurs influençant la pharmacocinétique de l'HNF dans cette population, ce qui permettrait de proposer un protocole d'administration individualisé pour cibler l'intervalle d'anti-Xa d'intérêt.

Méthodologie : Étude observationnelle rétrospective monocentrique sur 74 patients ayant bénéficié d'une ECMO-VA entre le 1^{er} janvier 2020 et le 14 juin 2021 dans le service de réanimation cardio-vasculaire du CHU de Lille. Un modèle PK non-linéaire à effets mixtes a été élaboré à partir des valeurs d'anti-Xa, de covariables préalablement sélectionnées et de doses d'HNF administrées. Ces données sont issues de 64 premiers patients consécutifs. Une cohorte de validation composée des 10 autres patients a permis d'étudier la prédictivité du modèle. Des simulations PK ont ensuite été effectuées grâce aux résultats du modèle final, afin de proposer un schéma d'individualisation des doses d'HNF administrées en fonction des covariables identifiées.

Résultats : Nous avons développé un modèle pharmacocinétique monocompartimental avec une bonne prédictivité. La variabilité inter-individuelle observée du volume de distribution de l'HNF est expliquée par le poids ainsi que la CRP, et celle de la clairance de l'HNF par la clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault) ainsi que la CRP. Nos simulations PK montrent, pour une même dose d'HNF, que les valeurs d'anti-Xa ne sont plus dans la cible attendue suivant les valeurs de CRP.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la dose d'HNF chez les patients en réanimation sous ECMO-VA devrait être adaptée en fonction du poids, de la fonction rénale et du niveau de CRP afin de mieux cibler l'intervalle d'anti-Xa souhaité. Une analyse PK/PD complémentaire dans notre population permettrait de trouver l'intervalle d'anti-Xa idéal, permettant d'éviter la survenue de complications hémorragiques et thrombotiques.

I. Introduction

L'ECMO (*Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*) est une technique de circulation extra-corporelle (CEC) développée dans les années 1970 depuis la découverte des oxygénateurs à membrane, de plus en plus utilisée depuis les années 2000. Il s'agit d'une assistance de courte durée qui peut être Veino-Veineuse (VV), permettant ainsi une suppléance respiratoire seule, ou Veino-Artérielle (VA) pour une double suppléance cardiaque et respiratoire. Dans ce travail, nous ne discuterons que de l'utilisation de l'ECMO-VA (ou VA-ECMO [*Veno-Arterial Extra-Corporeal Membrane Oxygenation*]).

A. Physiopathologie de l'hémostase dans l'ECMO-VA

Le circuit d'ECMO-VA est constitué d'une canule veineuse d'aspiration, d'une pompe délivrant un débit continu non pulsatile, d'un oxygénateur à membrane permettant les échanges gazeux, et d'une canule artérielle de réinjection.

Lorsque le sang entre en contact avec ces différentes surfaces, il en résulte une activation de l'**inflammation** (1,2) et de la **coagulation** par l'intermédiaire de différents mécanismes intriqués et synergiques (3), (Figure 1) :

- SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) (4) : déclenché par **voie humorale** (activation du complément C3a, C5a, production cellulaire de cytokines, système kinine-kallicréine de la voie intrinsèque, libération de thrombine par la coagulation stimulant l'adhésion endothéliale des polynucléaires neutrophiles), par **voie cellulaire** (sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, stimulation endothéliale), par **libération d'endotoxines** (via les bactéries à gram-négatif du tube digestif du fait d'une diminution du débit splanchnique sous ECMO).

- Hémostase primaire : activation plaquettaire et agrégation par l'intermédiaire du système du complément (C3a, C5a), du thromboxane A2 et du facteur d'activation plaquettaire (PAF).
- Voie intrinsèque de la coagulation dite contact : par contact entre la surface électro-négative du circuit et le sang, le facteur XII est activé, ce qui est à l'origine d'une production de kallibréine. Il existe une auto-amplification de cette voie d'action par une boucle rétroactive kallibréine-facteur XII. La présence de plaquettes activées va également participer à ce mécanisme (5).
- Voie extrinsèque de la coagulation : par activation endothéliale et macrocytaire au contact du circuit entraînant la synthèse de facteur tissulaire (FT). Le FT va ensuite entrer en contact avec le facteur VII, activant la cascade de coagulation.

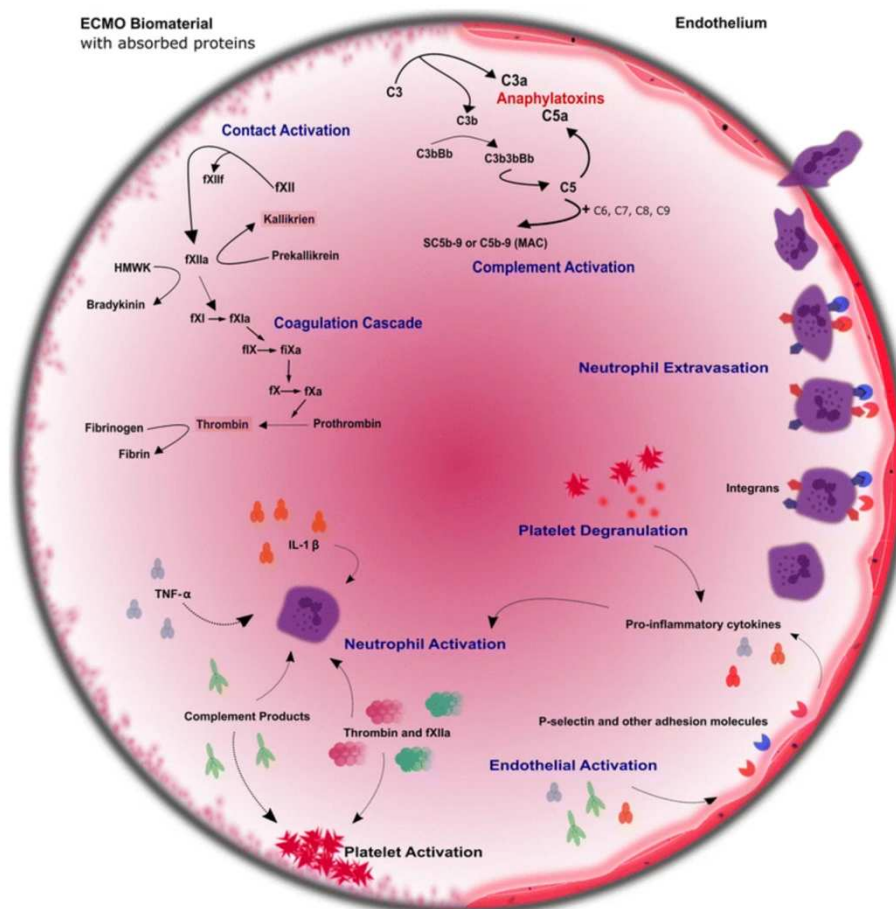


Figure 1 : mécanismes de l'inflammation et de la coagulation sous ECMO-VA, d'après (3)
 ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation ; MAC : complexe d'attaque membranaire

Il existe également un risque **hémorragique** plus tardif, dû notamment à :

- Une coagulopathie de consommation : par activation importante de la coagulation (et risque de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée))
- Une thrombopénie et thrombopathie : par activation (système du complément, contraintes de flux de l'ECMO, hémoglobine libre), consommation plaquettaire et hémodilution
- Une maladie de Von Willebrand acquise : par perte des multimères de haut poids moléculaire de la protéine de Von Willebrand (VW). Elle est liée à l'élongation flux-dépendent de ces multimères, qui démasque les sites de clivage pour la protéase ADAMTS-13. Cette élongation résulte des contraintes de cisaillement anormalement élevées, générées par les pompes centrifuges
- Une activation de la fibrinolyse (6)

Au total, tous ces mécanismes perturbent l'équilibre de la physiologie hémostatique et aboutissent à un état appelé « coagulopathie ECMO-induite ».

Afin de prévenir cette coagulopathie, il a été proposé d'en limiter les mécanismes immédiats, c'est-à-dire l'activation de l'inflammation et de la coagulation, grâce à l'utilisation de matériaux dits hémocompatibles, permettant de diminuer l'interaction sang-surface. En dépit de ces techniques, un traitement anticoagulant est nécessaire lors de l'utilisation de cette assistance.

B. Pharmacologie de l'héparine non fractionnée (HNF)

L'anticoagulant recommandé pour l'ECMO-VA par l'institution internationale ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) est l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse (7). L'HNF va agir immédiatement au niveau de la voie commune de la

cascade de coagulation et exercer une action anti-inflammatoire en agissant sur plusieurs voies (MAPK, NF- κ B, STAT3) (8). Cependant, cette molécule présente une importante variabilité dans sa composition, mais également dans sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique une fois administrée (9).

Elle se présente sous la forme d'un mélange hétérogène de polymères polyanioniques hydrophiles, avec un poids moléculaire variable de 5 000 à 30 000 Daltons (Da) et une longueur de chaînes variable de 10 à 100 monosaccharides.

Concernant la **pharmacocinétique (PK)** de l'HNF, cette dernière se lie à différentes cellules et protéines de l'organisme chargées positivement, notamment lipoprotéines, macrophages, cellules endothéliales, facteur plaquettaire 4, VWF, fibrinogène, ce qui influence sa distribution, son action ainsi que son élimination (10,11).

En effet, la clairance (Cl) de l'héparine est biphasique (12) : d'un côté, il existe un mécanisme cellulaire saturable, rapide (par deux voies : le système réticulo-endothélial et les cellules hépatiques) et de l'autre, un mécanisme rénal non saturable, lent (excrétion tubulaire de métabolites inactifs ou d'un excès d'héparine). Plus la longueur de chaîne est importante, plus l'élimination sera cellulaire et donc rapide. De ce fait, en fonction de la formulation, de la dose d'HNF administrée et de la longueur des chaînes, le mécanisme d'élimination prépondérant sera différent, rendant la demi-vie plasmatique difficilement prévisible.

La variabilité des différentes phases pharmacocinétiques rend complexe la prédiction des concentrations d'héparine à partir d'une dose administrée, puisqu'il ne s'agit pas d'une relation linéaire.

Concernant la **pharmacodynamie (PD)** de l'HNF, elle exerce une action anticoagulante par le biais de plusieurs mécanismes selon sa concentration plasmatique (13) :

- Majoritairement par liaison haute affinité à l'antithrombine (AT) grâce à une séquence spécifique pentasaccharidique présente sur 1/3 des molécules d'héparine : cela catalyse l'inhibition des facteurs Xa, et également IIa (thrombine) par l'AT lorsque la longueur de chaîne est d'au moins 18 monosaccharides.
- Par libération de TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) (14) : l'héparine améliore l'affinité du TFPI au facteur Xa, qui inactive ce dernier.
- Par liaison faible affinité au second Cofacteur de l'Héparine (HCII) à partir d'une longueur de chaînes de 24 monosaccharides : ce facteur inhibe directement la thrombine (y compris celle liée au fibrinogène)

De plus, il existe une prépondérance de l'effet anti-Xa au détriment de l'effet anti-IIa au cours du temps, du fait d'une plus forte proportion plasmatique de molécules d'héparine à courte chaîne. Ces variabilités pharmacodynamiques rendent difficile la prédiction d'évènements thrombotiques et/ou hémorragiques.

Ainsi, la grande variabilité PK/PD de l'HNF justifie son monitoring biologique.

C. Monitoring biologique de l'HNF dans l'ECMO-VA

Plusieurs outils de monitoring biologique de l'anticoagulation par HNF chez les patients sous ECMO-VA ont été proposés, mais les tests présentent de nombreuses limites. Les résultats biologiques peuvent être influencés par le taux de fibrinogène, de facteurs de coagulation, d'hémoglobine, ou encore par la présence d'une hypothermie, situations fréquemment retrouvées dans cette population. Le *gold-standard* retenu à ce jour est la

mesure de l'activité anti-facteur Xa (ou anti-Xa) avec un intervalle thérapeutique fixé à 0,3 - 0,7 UI/mL (7).

Malgré le monitoring de l'HNF par la mesure de l'anti-Xa, cette technique d'assistance reste à ce jour pourvoyeuse d'un taux élevé de complications liées à l'hémostase : 44 à 62,1 % de complications hémorragiques et entre 19,7 % à 37,9 % de complications thrombotiques selon les études (15–17). Cela traduit l'intervalle thérapeutique étroit de ce traitement et souligne la difficulté à cibler de manière rapide et efficace les valeurs d'anti-Xa recommandées.

En effet, les patients sous ECMO-VA ont un volume de distribution et une clairance, modifiés pour certains médicaments (18,19), et chez les malades de réanimation, le SIRS est parfois majoré du fait d'une infection surajoutée. À notre connaissance, les paramètres influençant la pharmacocinétique de l'HNF dans cette population n'ont pas été identifiés.

Nous faisons l'hypothèse qu'une analyse PK par approche de population de l'HNF chez les patients en réanimation sous ECMO-VA, permettrait d'identifier les paramètres expliquant cette variabilité. On pourrait ainsi proposer un protocole posologique pour individualiser de façon optimale les doses d'HNF administrées en fonction de la cible d'anti-Xa souhaitée.

D. Pharmacocinétique de population

L'approche de population est une méthode de modélisation pharmacocinétique décrite pour la première fois en 1977 par Sheiner (20). L'analyse statistique des données biologiques récoltées dans une vraie population va permettre d'estimer les covariables influençant la distribution et l'élimination du médicament en tenant compte de la variabilité des

caractéristiques entre les individus. La description du principe de modélisation pharmacocinétique par approche de population est détaillée en (Annexe 1).

Grâce à cet outil, il a déjà été possible de développer un modèle PK/PD afin de prédire de manière fiable l'évolution des activités anti-Xa dans le temps en fonction des doses d'HNF administrées en chirurgie cardiaque sous CEC et leur effet sur la coagulation globale (21).

Dans cette étude, on retrouvait une influence du poids des patients sur la clairance d'élimination et le volume de distribution de l'héparine.

Une autre étude a développé un modèle pharmacocinétique de l'HNF en chirurgie cardiaque sous CEC afin de guider l'administration de protamine. Aucune covariable testée n'avait eu d'influence sur la pharmacocinétique de l'HNF sous CEC (22).

E. Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est de déterminer un modèle pharmacocinétique pour l'HNF chez les patients en réanimation cardio-vasculaire de l'Institut Cœur-Poumon (ICP) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille ayant bénéficié d'une ECMO-VA.

Il sera ainsi possible de préciser les paramètres influençant la pharmacocinétique de l'HNF chez ces patients et de proposer un protocole d'administration individualisé en fonction de leurs caractéristiques afin de cibler l'intervalle d'anti-Xa recommandé.

II. Patients et méthodes

A. Design de l'étude et population

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique au sein du service de réanimation cardiovasculaire de l'Institut Cœur-Poumon (ICP) du CHU de Lille.

Les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une ECMO-VA pour choc cardiogénique réfractaire entre le 1^{er} janvier 2020 et le 14 juin 2021 étaient inclus. Si le patient bénéficiait de plusieurs poses d'ECMO-VA sur la même hospitalisation, seule la période de première assistance était analysée.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Durée d'ECMO-VA de moins de 24 h
- Exposition à un anticoagulant autre que l'HNF
- Absence d'administration d'HNF durant toute la durée d'assistance
- Thrombolyse lors de la phase de canulation
- Utilisation de protamine durant l'assistance circulatoire
- Présence d'une autre assistance ventriculaire (courte ou longue durée)
- Données biologiques ou doses d'héparine manquantes (initiales ou en cours d'hospitalisation)
- Maladie hématologique connue (thrombopénie induite à l'héparine, déficit en ADAMTS13, syndrome des anti-phospholipides, hémophilie)

B. Aspects éthiques et réglementaires

D'après le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique non-RIPH (Recherches Impliquant la Personne Humaine) du fait d'une recherche de données déjà collectées. Le recueil a été effectué en accord avec la méthodologie de référence MR-004 et la réglementation de la CNIL (Comité National de l'Informatique et des Libertés). Une déclaration a été effectuée auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille et à la plateforme des données de santé (Health Data Hub).

Une recherche de non-opposition a été effectuée auprès de chaque patient encore vivant, par courrier écrit.

Un avis a été pris auprès du Comité Éthique de Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) de la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) pour publication.

C. Collecte des données et définitions

Les données ont été collectées depuis les dossiers médicaux informatisés des patients à partir des logiciels : Sillage (SIB, Rennes, France), IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia (ICCA, Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V. Eindhoven, The Netherlands), Diane (Bow-Medical, Amiens, France). Les résultats biologiques ont été récupérés à partir du logiciel de gestion des résultats de laboratoire Molis® (CompuGroup Medical, Koblenz, Germany). Tous les résultats ont été regroupés dans un fichier Excel sécurisé, anonymisé. Une double lecture indépendante des données a été effectuée.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Données démographiques : âge, sexe, indice de masse corporelle

- Comorbidités: fibrillation atriale, hypertension artérielle, diabète non insulino-requérant, dyslipidémie, antécédent d'accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, insuffisance rénale chronique
- Autres caractéristiques: index de gravité simplifié (IGS II), lactatémie à l'admission, étiologie du choc cardiogénique, caractéristiques de l'ECMO (durée de support, type de canulation centrale/périphérique, modalités de sortie, type de pompe), épuration extra-rénale continue (par hémofiltration)
- Données biologiques: anti-Xa (UI/mL) (cf. résultats), TCA ratio (Temps de Céphaline Activé), TQ (temps de Quick, en secondes), fibrinogénémie (g/L), taux de plaquettes (G/L), taux d'hémoglobine plasmatique (mg/L), créatininémie (mg/L), CRP (mg/L).
- Données médicamenteuses: calcul de la dose d'héparine administrée (concentration, vitesse d'administration, durée d'administration), thérapeutiques avec impact sur l'hémostase (fibrinogène, anti-P2Y12), transfusion en produits sanguins labiles (unité plaquettaire, concentré globulaire, plasma frais congelé)

Les évènements cliniques étaient définis ainsi :

- Saignement majeur en accord avec les recommandations ELSO (7): nécessité d'une intervention chirurgicale, localisation (système nerveux central, hémithorax, rétropéritonéal), saignement actif, instabilité hémodynamique, transfusion d'au moins 2 culots globulaires avec perte d'hémoglobine de 2 points sur moins de 24 h, saignement entraînant la mort du patient
- Thrombose majeure sous forme du critère composite suivant: nécessité d'une intervention chirurgicale, localisation (accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de membre), nécessité d'un changement du circuit d'ECMO, nécessité d'une thrombolyse, thrombose entraînant la mort du patient
- Hémolyse: majoration de l'hémoglobine libre plasmatique

Les différentes données étaient recueillies sur la période suivante :

- Début du recueil à t₀ : à partir de la première dose d'héparine administrée pour la phase de canulation ou à partir du premier anti-Xa dosé si le patient a reçu de la protamine après canulation
- Fin du recueil : décès du patient ou sevrage d'ECMO ou apparition d'un critère d'exclusion

À chaque valeur recueillie, l'instant **t** correspondant était calculé en heures, arrondi à deux décimales, à partir de l'évènement **t₀**.

D. Gestion de l'ECMO-VA, de l'anticoagulation et Blood-Management

Les systèmes de pompe utilisés étaient rotatives centrifuges : Rotaflow® (Maquet Gentige group, Rastatt, Germany), Revolution® (LivaNova Group, Saluggia, Italy), Cardiohelp® (Maquet®, Inc. Wayne, NJ, USA), ECMOLIFE® (Euroset SPA, Medolla, Italy).

Les oxygénateurs à membrane utilisés étaient les suivants : Quadrox (Maquet Gentige group, Rastatt, Germany), Eos ECMO (LivaNova Group, Saluggia, Italy), A.LONE ECMO oxygenator (Euroset, Medolla, Italy).

Les différents composants des circuits étaient recouverts d'une surface biomimétique passive type phosphorylcholine et d'une surface albumine-héparine (pour les oxygénateurs Quadrox seulement).

Le débit de pompe était ajusté de manière à obtenir : une pression artérielle moyenne > 60 mmHg, une SvO₂ > 65% ou ScVO₂ > 70%, une ouverture de la valve aortique et une décharge optimale du ventricule droit.

Le sevrage de l'ECMO était envisagé lorsque l'index cardiaque était satisfaisant après diminution du débit de pompe (intégrale temps-vitesse aortique ou pulmonaire > 12 cm/s ou > 10 cm/s respectivement).

La **gestion de l'anticoagulation** était effectuée ainsi :

- Bolus initial d'HNF suivant le lieu de pose de l'ECMO : 5 000 UI HNF si pose en coronarographie, 100 UI/kg HNF si pose en soins intensifs cardiologiques, dose variable si pose au bloc opératoire (tracée dans le dossier informatisé).
- Dose de maintenance d'HNF : variable, de manière à obtenir un anti-Xa à 0,2 - 0,4 UI/mL. Cet intervalle cible était majoré à 0,4 - 0,7 UI/mL si le débit de pompe était inférieur à 1,8 L/min ou s'il y avait une complication thrombotique.

Durant l'hospitalisation en soins intensifs, l'HNF pouvait être arrêtée à l'appréciation du clinicien (gestion d'un saignement actif, arrêt en vue d'un geste, etc.).

Concernant le **Blood-Management** :

- Transfusion de culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL, en fonction du contexte clinique, éventuellement guidé par la ScVO₂
- Transfusion d'unités plaquettaires pour maintenir un taux > 50 G/L et > 70 G/L si saignement associé
- Transfusion de plasma frais congelé si saignement important avec multiples packs transfusionnels ou suivant les résultats des tests de coagulation (fibrinogène, facteur II, facteur V, TP, TCA, TBE)
- Administration de fibrinogène pour maintenir un taux > 1,5 g/L si saignement
- Administration d'Aclotine® (Antithrombine Humaine) si taux d'AT < 50% et suspicion de résistance à l'héparine (anti-Xa bas et dose d'héparine > 10UI/kg/h en prophylaxie et > 24 UI/kg/h en efficace)
- En cas de saignement post-opératoire, la prise en charge est guidée par les tests thrombo-élastographiques (TBE)

E. Prélèvements et analyses du laboratoire

Les échantillons ont été prélevés à partir d'un cathéter artériel ou d'une voie veineuse centrale et envoyés en quelques minutes au laboratoire d'hémostase grâce à un système de transport pneumatique, permettant une analyse dans les 10 minutes suivant leur prélèvement. Les tests d'hémostase ont été effectués sur des prélèvements sanguins de 2,7 mL sur tube citraté à 3,2 % (BD Vacutainer®, Plymouth, PL6BP; United Kingdom) et les dosages étaient réalisés via l'automate STA-R Max (Diagnostica Stago, Asnières, France).

La méthode de mesure de l'activité anti-facteur Xa se faisait par un test chromogénique sans adjonction d'antithrombine exogène, à l'aide du réactif Biophen Heparin (LRT, Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France) sur un plasma pauvre en plaquettes (< 10 G/L) obtenu après double centrifugation à 2500 g pendant 15 minutes à température ambiante. Dans cette méthode, le facteur Xa résiduel se lie à un substrat chromogène spécifique (SXa-11) et libère un composant mesurable en spectrophotométrie (la paranitroaniline), dont la quantité est inversement proportionnelle à la concentration en héparine (ou toute autre substance anti-Xa) dans le milieu réactionnel.

La limite de quantification basse de ce test était de 0,1 UI/mL et la limite haute était de 1,8 UI/mL, les valeurs en dessous et au-dessus de ces seuils étaient « censurées ».

F. Analyse statistique

1. Statistique descriptive

Les données ont été analysées grâce au logiciel JMP Version 17.2.0. La distribution des variables continues était vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et d'après l'analyse graphique des histogrammes. Les variables Gaussiennes sont décrites par leurs moyennes \pm écarts-types et celles non-Gaussiennes étaient décrites par leurs médianes (25^e - 75^e percentile).

Afin de pouvoir comparer les deux cohortes analysées et eu égard au faible effectif de patients dans la cohorte de validation, les variables continues sont présentées sous formes de médiane (25^e - 75^e percentile) dans certains tableaux. Les variables discrètes sont présentées par leurs fréquences (pourcentage).

2. Développement du modèle pharmacocinétique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Monolix (version 4.3, release 3, Lixoft).

Les anti-Xa relevés ont été ainsi analysés par un modèle non linéaire à effets mixtes :

$$Obs_{ij} = F(t_{ij}, \phi_i) + (a + b \times F(t_{ij}, \phi_i)) \times \varepsilon_{ij}$$

Obs_{ij} : données observées pour un patient *i* à un moment *j*
F(t_{ij}, φ_i) : anti-Xa prédits par le modèle pour un patient *i* à un temps *j* avec les paramètres individuels PK φ_i
ε_{ij} : modèle d'erreur mixte ~ N(0, 1)
a : erreur constante du modèle ε
b : erreur proportionnelle du modèle ε

Dans notre cas, l'estimation de η, Ω² et σ² précédemment décrits va se baser sur le principe de maximum de vraisemblance. Le but de cette méthode est de maximiser la fonction de vraisemblance des différents paramètres du modèle afin d'obtenir les prédictions les plus corrélées aux données observées.

Méthode d'estimation :

L'algorithme d'estimation utilisé par Monolix repose sur la méthodologie SAEM (*Stochastic Approximation Expectation Maximisation*) ou approximation stochastique de l'algorithme d'espérance-maximisation. Nous considérons une distribution log-normale des paramètres. L'étape E (*Expectation*) va se diviser en deux parties : premièrement, une Simulation (S) des paramètres individuels est réalisée par une méthode de Monte-Carlo par Chaîne de Markov (MCMC). Deuxièmement, une Approximation stochastique (A) de l'espérance conditionnelle et un calcul de la vraisemblance des données complètes sont effectués. L'étape M (*Maximisation*) correspond à une réévaluation des paramètres de population en fonction de la vraisemblance estimée et jusqu'à convergence de l'algorithme.

Pour caractériser le maximum de vraisemblance, nous avons choisi le critère BICc (*Bayesian Information Criterion corrected*). Ce critère compare les différents modèles simulés en prenant en compte le nombre de covariables et le nombre d'observations, sans réaliser de test. Plus la valeur du BICc d'un modèle est faible, plus le modèle est vraisemblable par rapport à l'autre. Le modèle choisi sera celui ayant le BICc le plus bas et la variabilité inter-individuelle la moins importante.

Construction et sélection du modèle :

Nous avons initialement déterminé le meilleur type de modèle structurel pour l'analyse pharmacocinétique des anti-Xa, sans covariable, en comparant des modèles unis, bi et tri-compartmentaux.

Grâce aux données de la littérature et aux mécanismes physiopathologiques connus, nous avons présélectionné des covariables et effectué une étude graphique de leur association avec les paramètres PK individuels afin de juger de leur pertinence.

Les covariables finalement retenues étaient les suivantes : âge (fixe), sexe (fixe), créatininémie, clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Cockroft-Gault et selon CKD-EPI, poids, CRP, fibrinogène et présence d'une épuration extra-rénale. Ces covariables ont été testées au fur et à mesure par *stepwise approach*. Les variables suivantes étaient temps-dépendant : clairance de la créatinine (Cockroft et Gault, CKD-EPI), CRP, fibrinogène.

Si une relation avec un paramètre PK était incurvée, une transformation allométrique était effectuée afin d'améliorer le modèle. La covariable est log-transformée et centrée sur la médiane de la population.

Exemple avec le Vd :

$$Vd_i = Vd_{pop} \times \left(\frac{CRP_i}{\text{Médiane CRP pop}} \right)^{\theta_{CRP}} \times e^{\eta_i}$$

Vd_i : volume de distribution patient *i*
Vd_{pop} : volume de distribution de population estimé
CRP_i : CRP patient *i*
Médiane CRP pop : valeur médiane typique de CRP de population
θ_{CRP} : facteur d'effet estimé de la CRP
η_i : variabilité inter-individuelle patient *i*, ~N(0, ωVd²)

3. Évaluation de la prédictivité du modèle

Méthode graphique :

Le test de qualité d'ajustement (ou *goodness-of-fit*) a été effectué par test de Khi-deux entre les valeurs d'anti-Xa observées et celles prédites (individuelles et population). Des diagrammes de dispersion ont permis d'analyser la répartition des résidus dans le temps, et celle des résidus en fonction des valeurs prédites. La corrélation entre les valeurs d'anti-Xa observées et prédites doit être la meilleure, la répartition des résidus doit être homogène (homoscédastique), auquel cas, cela traduirait un biais de la part du modèle.

Cohorte de validation :

Nous avons sélectionné de manière aléatoire 10 patients de notre base de données, non utilisés pour construire le modèle, en appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion définis *a priori*, afin de constituer un groupe « cohorte de validation ».

L'estimation des anti-Xa individuels repose sur la méthode du Maximum A Posteriori (MAP) utilisant les paramètres PK déterminés par le modèle retenu.

Le but est d'utiliser le modèle ayant la meilleure prédictivité graphique afin de comparer les données prédites aux données observées dans une « vraie » population.

4. Schéma d'administration optimisé

Idéalement, un schéma d'administration optimisé pour l'HNF nécessiterait une estimation des paramètres PK individuels par méthode Bayésienne, et qui nécessiterait de connaître les concentrations d'héparine (impossible en pratique).

Nous avons donc proposé une méthode prenant en compte les paramètres estimés par le modèle final et les covariables retenues.

L'objectif de ce protocole d'administration individualisé est d'atteindre les valeurs d'anti-Xa du 50^e quantile de notre population (ce choix permet de faciliter les calculs), par l'administration d'une dose de charge en HNF, suivie d'une dose de maintien continue.

La dose de charge est calculée de la manière suivante :

$$LD = V_C \times aXaT$$

LD : Loading dose
V_C : Valeur typique du volume de distribution ajustée aux covariables
aXaT : cible d'anti-Xa

La dose de maintien continue est calculée de la manière suivante :

$$MD = CL_C \times aXaT$$

MD : Maintenance dose
CL_C : Valeur typique de la clairance ajustée aux covariables
aXaT : cible d'anti-Xa

5. Simulations PK

Afin de mieux caractériser l'influence des covariables que nous avons identifiées, nous avons effectué des simulations pharmacocinétiques à l'aide du schéma d'administration optimisé détaillé ci-dessus, une fois le modèle final trouvé.

Le but est de déterminer l'effet de ces covariables sur la cible d'anti-Xa à atteindre qui est de 0,3 - 0,7 UI/mL.

Les simulations PK ont été effectuées à l'aide du logiciel Mlxplore (version 2016R1, Lixoft), les graphiques ont été générés grâce au logiciel R (version 3.2.2) et au paquet ggplot2 (version 2.1.0).

III. Résultats

A. Caractéristiques des patients

Entre le 1^{er} janvier 2020 et le 14 juin 2021, 97 patients du service de réanimation cardiovasculaire de l'Institut Cœur-Poumon du CHU de Lille ont bénéficié d'une ECMO-VA pour choc cardiogénique réfractaire. Après exclusion sur les critères prédéfinis, un total de 74 patients a été inclus : 64 patients répartis pour le groupe « modélisation » et 10 patients pour le groupe « cohorte de validation » ont été analysés (Figure 2).

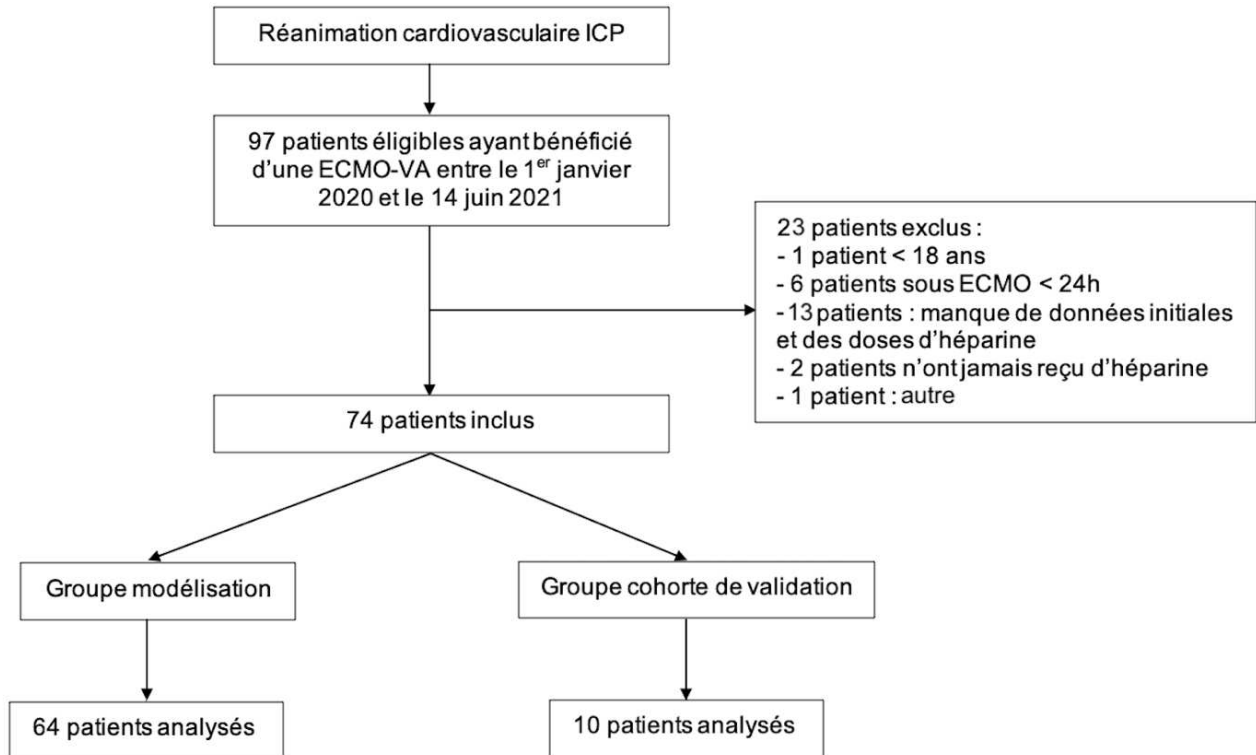


Figure 2 : Diagramme de flux de l'étude

ECMO-VA : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation-Veino Artérielle
ICP : Institut Cœur-Poumon

Les caractéristiques de la population globale sont décrites dans le **Tableau 1**.

Les caractéristiques de la cohorte de modélisation et celle de la validation sont présentées dans le **Tableau 2**.

Brièvement, concernant les patients de la cohorte de modélisation, ils étaient âgés de 51 ± 12 ans et majoritairement de sexe masculin (68,8 %).

L'étiologie principale responsable du choc cardiogénique était un syndrome de bas débit cardiaque post-cardiotomie (40,6 %), les ECMO-VA étaient majoritairement périphériques (93,7 %), la médiane de la durée d'assistance était de 7 jours (extrêmes allant de 1 jour à 30 jours). Concernant le pronostic sous ECMO-VA, on relevait un taux de sevrage de 61 % et une mortalité

Certaines caractéristiques d'importance semblaient différentes entre les deux cohortes (absence de statistique comparative du fait des effectifs limités), comme : l'usage de P2Y12, l'IGS II, et le taux de CVVH qui semblaient plus fréquents. Tout comme les profils de complications liées à l'hémostase, la consommation de produits sanguins labiles, qui semblaient plus importants dans la cohorte de validation. Le pronostic semblait cependant similaire entre les deux cohortes.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population totale

Variables	Population totale n = 74
Caractéristiques anthropométriques	
Âge, années	52±13
Sexe Masculin	53/74 (71,6)
Poids, kg	76±15
Indice de Masse Corporelle, kg/m ²	27,4±5,9
Comorbidités	
Diabète sucré	13/74 (17,6)
Insuffisance rénale chronique	17/74 (23,0)
Accident cérébral ^a	2/74 (2,7)
Cardiopathie ischémique	16/74 (21,6)
Hypertension artérielle	16/74 (21,6)
Hypercholestérolémie	16/74 (21,6)
Fibrillation atriale	10/74 (13,5)
Anti P2Y12 pendant ECMO	16/74 (21,6)
Index de Gravité Simplifié II	56,1±26,6
Lactate à l'admission, mmol/L	5,1 (2,5 - 11,2) ^b
CVVH ^c	34/74 (45,9)
Étiologies du choc cardiogénique	
PC-LCOS	29/74 (39,2)
Infarctus du myocarde	24/74 (32,4)
Myocardite	4/74 (5,4)
Aigu sur maladie cardiaque chronique	6/74 (8,1)
Autres ^d	11/74 (14,9)
Description du support ECMO-VA	
Durée d'ECMO, jours	7,0 (4,0 - 10,0)
ECMO périphérique	70/74 (94,6)
Fémoro-fémorale	62/70 (88,6)
Axillo-fémorale	8/70 (11,4)
Complications	
Hémolyse	10/74 (13,5)
Thrombotiques	30/74 (40,5)
Mineures	15/30 (50,0)
Majeures	15/30 (50,0)
Description sites de thrombose ^e	40
Cérébral	2/40 (5,0)
Ischémie membre inférieur	7/40 (17,5)
Canule/circuit	16/40 (40,0)
Autres ^f	15/40 (37,5)
Hémorragiques	63/74 (83,1)
Mineures	30/63 (47,6)
Majeures	33/63 (52,4)
Description sites de saignement ^e	141
Péricardique	19/141 (13,5)
Canule	34/141 (24,1)
Pleural	17/141 (12,1)
Sphère oto-rhino-laryngée	16/141 (11,3)
Tractus gastro-intestinal	10/141 (7,1)
Hémoptysie	15/141 (10,6)
Cérébral	2/141 (1,4)
Autres ^g	28/141 (19,9)
Consommation PSL	
Concentré de globules rouges, unités	5 (2 - 9,5)
Concentré plaquettaire, unités	0 (0 - 2)
Plasma frais congelé, unités	0 (0 - 3)
Pronostic sous ECMO-VA	
Succès d'explantation	45/74 (60,8)
Transplantation cardiaque	5/74 (6,8)
Assistance longue durée ^h	3/74 (4,0)
Décès sous ECMO-VA	21/74 (28,4)

Les valeurs sont exprimées en : nombres (pourcentage), moyenne ± écart-type ou médiane (Interquartile 1 – Interquartile 3).

Anti P2Y12 : prasugrel, ticagrelor ; ECMO-VA : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation Veino-Artérielle ; PC-LCOS : Post-Cardiotomy Low Cardiac Output Syndrome ou syndrome de bas débit cardiaque post cardiectomie ; PSL : produits sanguins labiles

^a Accident Ischémique Transitoire (AIT) ou Accident Vasculaire Cérébral (AVC) / ^b 2 données manquantes

^c CVVH : Hémofiltration continue veino-veineuse

^d 6 ACR (Arrêt Cardio-Respiratoire) non liés à un infarctus du myocarde, 1 cardiomyopathie septique, 1 intoxication médicamenteuse, 1 choc cardiogénique après pose d'une valve mitrale par voie transcathéter, 2 chocs cardiogéniques d'étiologie inconnue

^e plusieurs sites possibles pour un même patient

^f embolie pulmonaire, thrombose veineuse distale ou proximale, thrombose de cathéter artériel, sludge ventriculaire

^g abord chirurgical autre, hématurie, gynécologique, scrotal, voie veineuse centrale, cathéter artériel

^h assistance longue durée : assistance biventriculaire ou ventriculaire gauche seule

Tableau 2 : Caractéristiques du groupe de modélisation et de la cohorte de validation

Variables	Groupe modélisation n = 64	Cohorte de validation n = 10
Caractéristiques anthropométriques		
Âge, années	53 (44 - 61)	57 (35 - 66)
Sexe Masculin	44/64 (68,8)	9/10 (90)
Poids, kg	75 (68,0 - 87,2)	68,5 (61,5 - 93,2)
Indice de Masse Corporelle, kg/m ²	27,4 (23,0 - 31,2)	22,9 (21,3 - 30,8)
Comorbidités		
Diabète sucré	12/64 (18,8)	1/10 (10,0)
Insuffisance rénale chronique	16/64 (25,0)	1/10 (10,0)
Accident cérébral ^a	2/64 (3,1)	0/10 (0,0)
Cardiopathie ischémique	15/64 (23,4)	1/10 (10,0)
Hypertension artérielle	15/64 (23,4)	1/10 (10,0)
Hypercholestérolémie	12/64 (18,7)	4/10 (40,0)
Fibrillation atriale	9/64 (14,1)	1/10 (10,0)
Anti P2Y12 pendant ECMO	12/64 (18,7)	4/10 (40,0)
Index de Gravité Simplifié II	47,5 (39,2 - 63,5)	85 (21,8 - 112,8)
Lactate à l'admission, mmol/L	5,1 (2,3 - 11,3) ^b	5,1 (3,2 - 8,1)
CVVH ^c	29/64 (45,3)	5/10 (50,0)
Étiologies du choc cardiogénique		
PC-LCOS	26/64 (40,6)	3/10 (30,0)
Infarctus du myocarde	19/64 (29,7)	5/10 (50,0)
Myocardite	3/64 (4,7)	1/10 (10,0)
Aigu sur maladie cardiaque chronique	5/64 (7,8)	1/10 (10,0)
Autres ^d	11/64 (17,2)	0/10 (0,0)
Description du support ECMO-VA		
Durée d'ECMO, jours	7,0 (4,0 - 10,0)	7,5 (4,5 - 10,25)
ECMO périphérique	60/64 (93,7)	10/10 (100,0)
Fémoro-fémorale	54/60 (90,0)	8/10 (80,0)
Axillo-fémorale	6/60 (9,4)	2/10 (20,0)
Complications		
Hémolyse	8/64 (12,5)	2/10 (20,0)
Thrombotiques	22/64 (34,4)	8/10 (80,0)
Mineures	13/22 (59,1)	2/8 (25,0)
Majeures	9/22 (40,9)	6/8 (75,0)
Description sites de thrombose ^e	29	11
Cérébral	1/29 (3,4)	1/11 (9,1)
Ischémie membre inférieur	4/29 (13,8)	3/11 (27,3)
Canule/circuit	13/29 (44,8)	3/11 (27,3)
Autres ^f	11/29 (37,9)	4/11 (36,3)
Hémorragiques	54/64 (84,4)	9/10 (90,0)
Mineures	27/54 (50,0)	3/9 (33,3)
Majeures	27/54 (50,0)	6/9 (66,7)
Description sites de saignement ^e	124	17
Péricardique	16/124 (12,9)	3/17 (17,6)
Canule	29/124 (23,4)	5/17 (29,4)
Pleural	16/124 (12,9)	1/17 (5,9)
Sphère oto-rhino-laryngée	15/124 (12,1)	1/17 (5,9)
Tractus gastro-intestinal	10/124 (8,1)	0/17 (0,0)
Hémoptysie	13/124 (10,5)	2/17 (11,8)
Cérébral	2/124 (1,6)	0/17 (0,0)
Autres ^g	23/124 (18,5)	5/17 (29,4)
Consommation PSL		
Concentré de globules rouges, unités	4 (2 - 8)	8 (1 - 13)
Concentré plaquettaire, unités	0 (0 - 2)	1,5 (0 - 3,5)
Plasma frais congelé, unités	0 (0 - 3)	0 (0 - 2,5)
Pronostic sous ECMO-VA		
Succès d'explantation	39/64 (61,0)	6/10 (60,0)
Transplantation cardiaque	5/64 (7,8)	0/10 (0,0)
Assistance longue durée ^h	2/64 (3,1)	1/10 (10,0)
Décès sous ECMO-VA	18/64 (28,1)	3/10 (30,0)

Les valeurs sont exprimées en : nombres (pourcentage), médiane (Interquartile 1 – Interquartile 3).

Anti P2Y12 : prasugrel, ticagrelor ; ECMO-VA : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation Veino-Artérielle ; PC-LCOS : Post-Cardiotomy Low Cardiac Output Syndrome ou syndrome de bas débit cardiaque post cardiectomie ; PSL : produits sanguins labiles

^a Accident Ischémique Transitoire (AIT) ou Accident Vasculaire Cérébral (AVC) / ^b 2 données manquantes

^c CVVH : Hémofiltration continue veino-veineuse

^d 6 ACR (Arrêt Cardio-Respiratoire) non liés à un infarctus du myocarde, 1 cardiomyopathie septique, 1 intoxication médicamenteuse, 1 choc cardiogénique après pose d'une valve mitrale par voie transcathéter, 2 chocs cardiogéniques d'étiologie inconnue

^e plusieurs sites possibles pour un même patient

^f embolie pulmonaire, thrombose veineuse distale ou proximale, thrombose de cathéter artériel, sludge ventriculaire

^g abord chirurgical autre, hématurie, gynécologique, scrotal, voie veineuse centrale, cathéter artériel

^h assistance longue durée : assistance biventriculaire ou ventriculaire gauche seule

B. Description des données biologiques analysées

Un total de 1 099 valeurs d'anti-Xa a été analysé chez les 64 patients du groupe « modélisation » pour élaborer le modèle pharmacocinétique, avec un nombre d'anti-Xa par patient au minimum de 1, au maximum de 67 (Figure 3). Les points rouges sur le graphique correspondent aux limites de quantification du test en laboratoire pour estimer la valeur d'anti-Xa (valeur détectée, mais non quantifiable).

Les valeurs des principales variables biologiques sont résumées par le Tableau 3. Sont décrites les valeurs basales et les valeurs journalières médianes sur l'ensemble des jours de support.

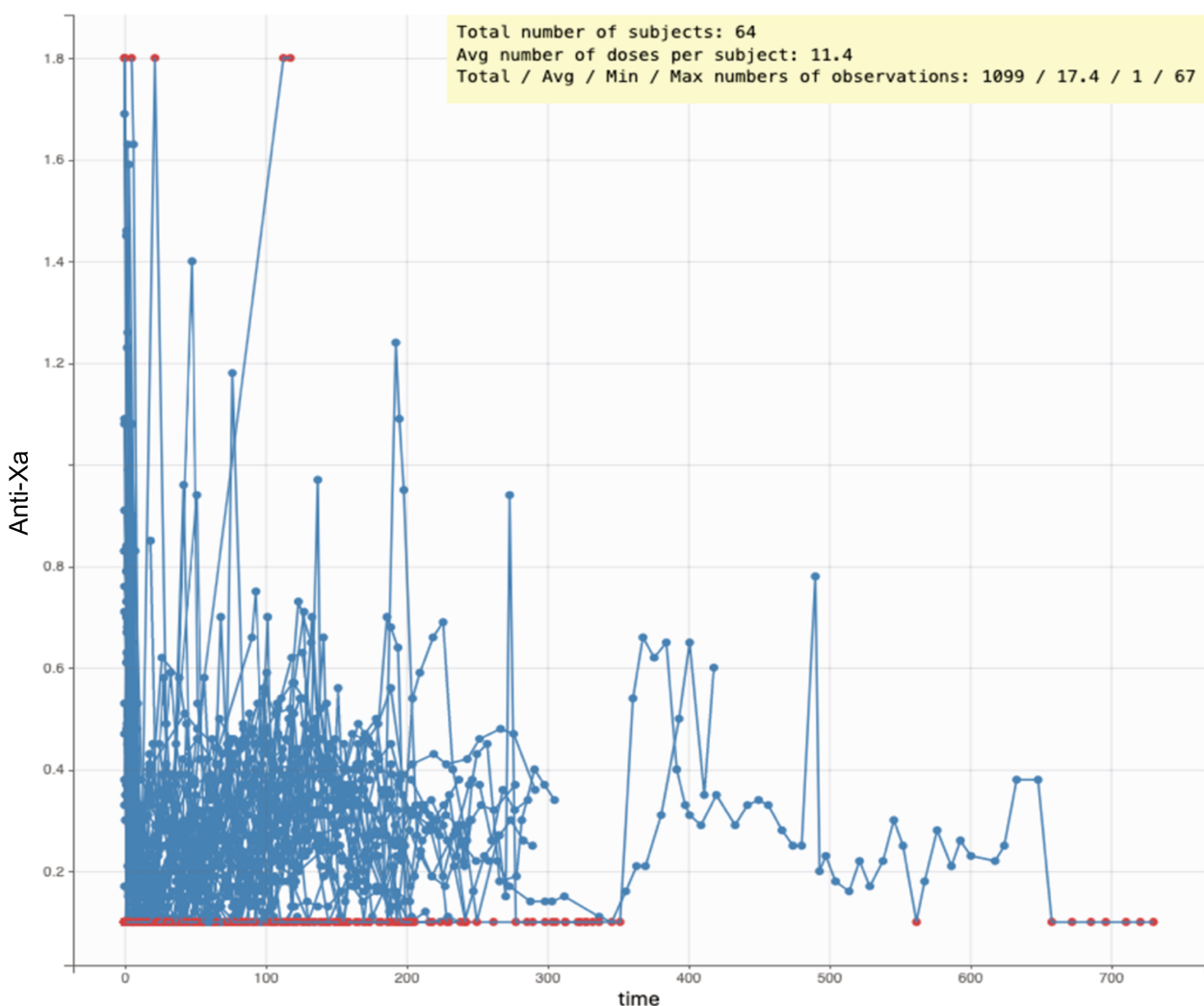


Figure 3 : Données totales d'anti-Xa analysées en fonction du temps

Avg = average = moyenne

Tableau 3 : Description des covariables temps-dépendant

Variables	Population totale n = 74	Groupe modélisation n = 64	Cohorte de validation n = 10
Valeurs de base			
Protéine C-réactive (mg/L)	53,5 (11 - 112,2)	61 (11,7 - 121,7)	38,5 (10,8- 80)
Fibrinogène (g/L)	3,2 (2,2 - 4,4)	3,2 (2,2 - 4,6)	3,15 (2,0 - 3,9)
Clairance de la créatinine (mL/min)			
Selon Cockroft et Gault	71,7 (44,9 - 88,5)	71,1 (45,2 - 88,2)	77,2 (40,5 - 96,2)
Selon CKD-EPI	56,1 (40,1 - 80,6)	55,1 (40,3 - 80,3)	56,9 (28,9 - 95,8)
Valeurs médianes sur toute la durée			
Protéine C-réactive (mg/L)	107 (57 - 175)	113 (58 - 182)	86 (55 - 133)
Fibrinogène (g/L)	4,5 (3,0 - 5,8)	4,5 (3,0 - 5,9)	3,7 (2,8 - 5,3)
Clairance de la créatinine (mL/min)			
Selon Cockroft et Gault	70,4 (44,5 - 108,5)	67,4 (43,8 - 102)	89,6 (52,1 - 116,8)
Selon CKD-EPI	57,7 (36,5 - 94,7)	55,2 (35,6 - 91,4)	92 (42,4 - 117,7)

Les valeurs sont exprimées en : médiane (interquartile 1 - interquartile 3)

C. Modèle pharmacocinétique

Le modèle structurel ayant le mieux décrit les valeurs d'anti-Xa en fonction de la dose d'héparine administrée est un modèle monocompartimental. Le modèle statistique a permis d'estimer la variabilité inter-individuelle pour les paramètres PK suivants pour l'HNF : clairance totale d'élimination (CL) avec une valeur de 3,36 L/h et volume de distribution (Vd) de 9,43 L. La variabilité résiduelle a été mieux décrite grâce à un modèle combiné.

L'analyse des covariables montre que la variabilité inter-individuelle η :

- CL : pour la clairance. Elle passait de 57 % à 49,5 % avec l'ajout de covariable. η_{CL} était mieux expliquée par la clairance de la créatinine selon Cockroft et Gault ainsi que la CRP
- Vd : pour le volume de distribution. Elle passait de 58,6 % à 87,4 % avec l'ajout de covariable. η_{Vd} était mieux expliquée par le poids et la CRP

Le **Tableau 4** affiche les paramètres PK estimés par le modèle final sélectionné. Comparativement au modèle sans covariable, l'ajout des covariables a permis au modèle final de diminuer la valeur du BICc de 162,2 points et la variabilité inter-individuelle ne diminuait que pour la clairance.

Tableau 4 : Estimation des paramètres de population dans la construction du modèle

Paramètres	Estimate (% RSE)	
	Modèle 1	Modèle 2
CL (L/h) = $\theta_1 \times (\text{CrCl}/65)^{\theta_2} \times (\text{CRP}/100)^{\theta_3}$		
θ_1	3,42 (7,6)	3,36 (6,7)
θ_2	0	0,251 (0,12)
θ_3	0	0,154 (0,37)
Vd (L) = $\theta_4 \times (\text{Poids}/70)^{\theta_5} \times (\text{CRP}/100)^{\theta_6}$		
θ_4	8,14 (10,9)	9,43 (14,1)
θ_5	0	1 (fixé)
θ_6	0	0,263 (0,17)
Ω_{CL} (%)	57 (10)	49,5 (10,2)
Ω_{Vd} (%)	58,6 (15,9)	87,4 (13,9)
BICc	- 273,03	- 435,23
a1	0,075 (5,8)	0,071 (5,5)
b1	0,46 (3,7)	0,42 (3,7)

*Modèle 1 : modèle sans covariable ; Modèle 2 : modèle final avec covariables ; RSE : Relative Standard Error
 CL : clairance ; CrCl : clairance de la créatinine (mL/min) selon Cockcroft et Gault ; CRP : Protéine C-réactive
 Vd : volume de distribution ; Ω : variance du paramètre ; BICc : Bayesian Information Criteria corrected
 a1 : composante constante du modèle d'erreur ; b1 : composante proportionnelle du modèle d'erreur*

Les graphiques du test de qualité d'ajustement (*goodness-of-fit plots*) et les diagrammes de dispersion des résidus ne montrent pas de biais apparent dans notre modèle de prédilection (Figure 4). Pour les valeurs censurées à gauche, des valeurs ont été attribuées en dessous de 0,1 par le modèle afin d'améliorer les prédictions.

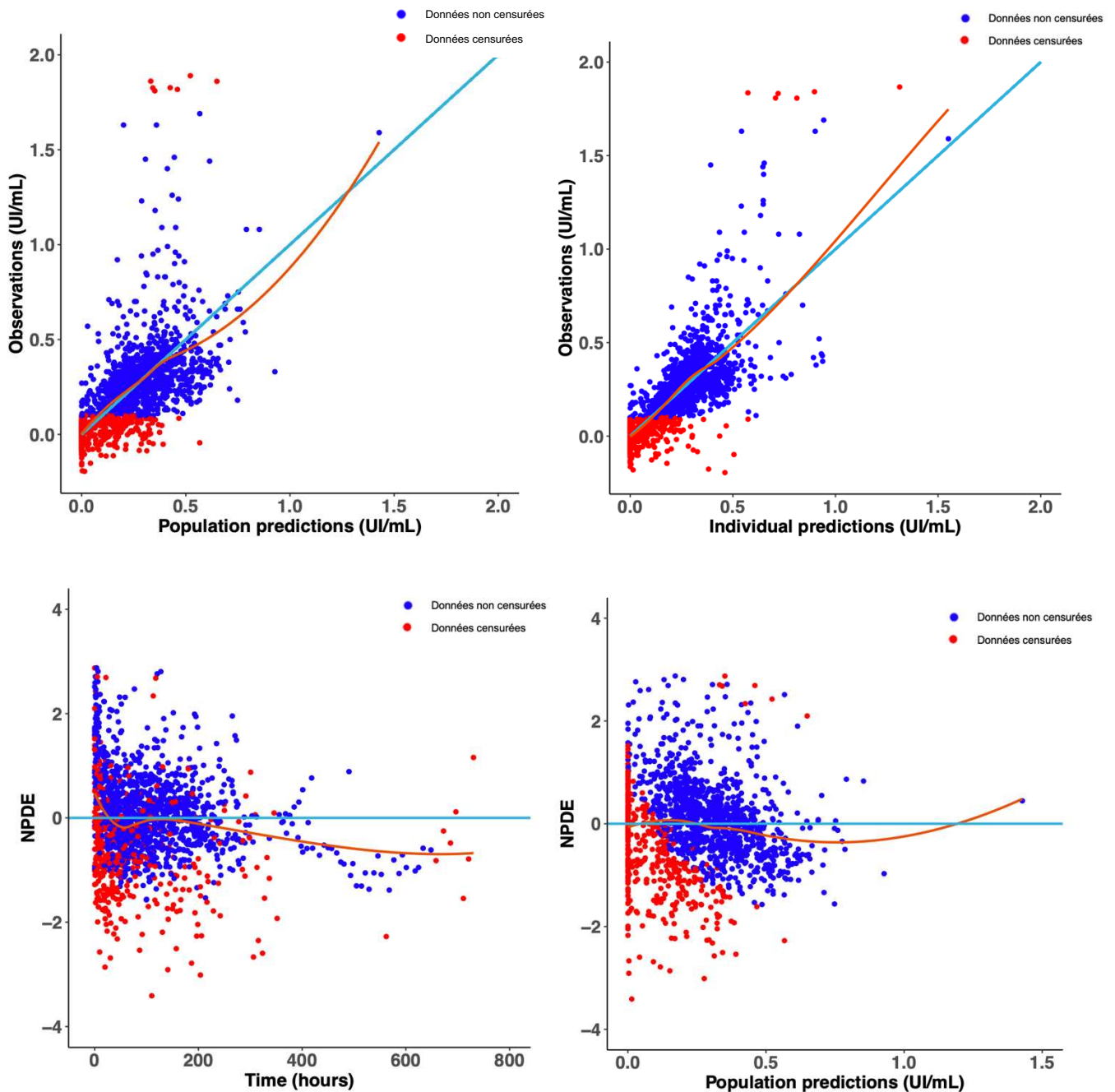


Figure 4 : Goodness-of-fit plots (haut) et diagrammes de dispersion (bas)

NPDE = normalized prediction distribution error = résidus ; Ligne bleue = droite d'identité ; Ligne rouge = ligne de régression

En haut à gauche : observations d'anti-Xa en fonction des prédictions de population d'anti-Xa

En haut à droite : observations d'anti-Xa en fonction des prédictions individuelles d'anti-Xa

En bas à gauche : résidus en fonction du temps

En bas à droite : résidus en fonction des prédictions de population d'anti-Xa

Des diagrammes de dispersion des erreurs individuels et un graphique de test de qualité d'ajustement (*Goodness-of-fit*) ont été réalisés entre notre modèle finale et les valeurs observées du groupe « cohorte de validation ». Ces graphiques ne retrouvent pas de biais apparent dans notre modèle de prédilection, avec une bonne corrélation entre les valeurs d'anti-Xa prédites et celles observées (Figure 5) (Figure 6). La prédictivité du modèle dans une « vraie population » est donc satisfaisante.

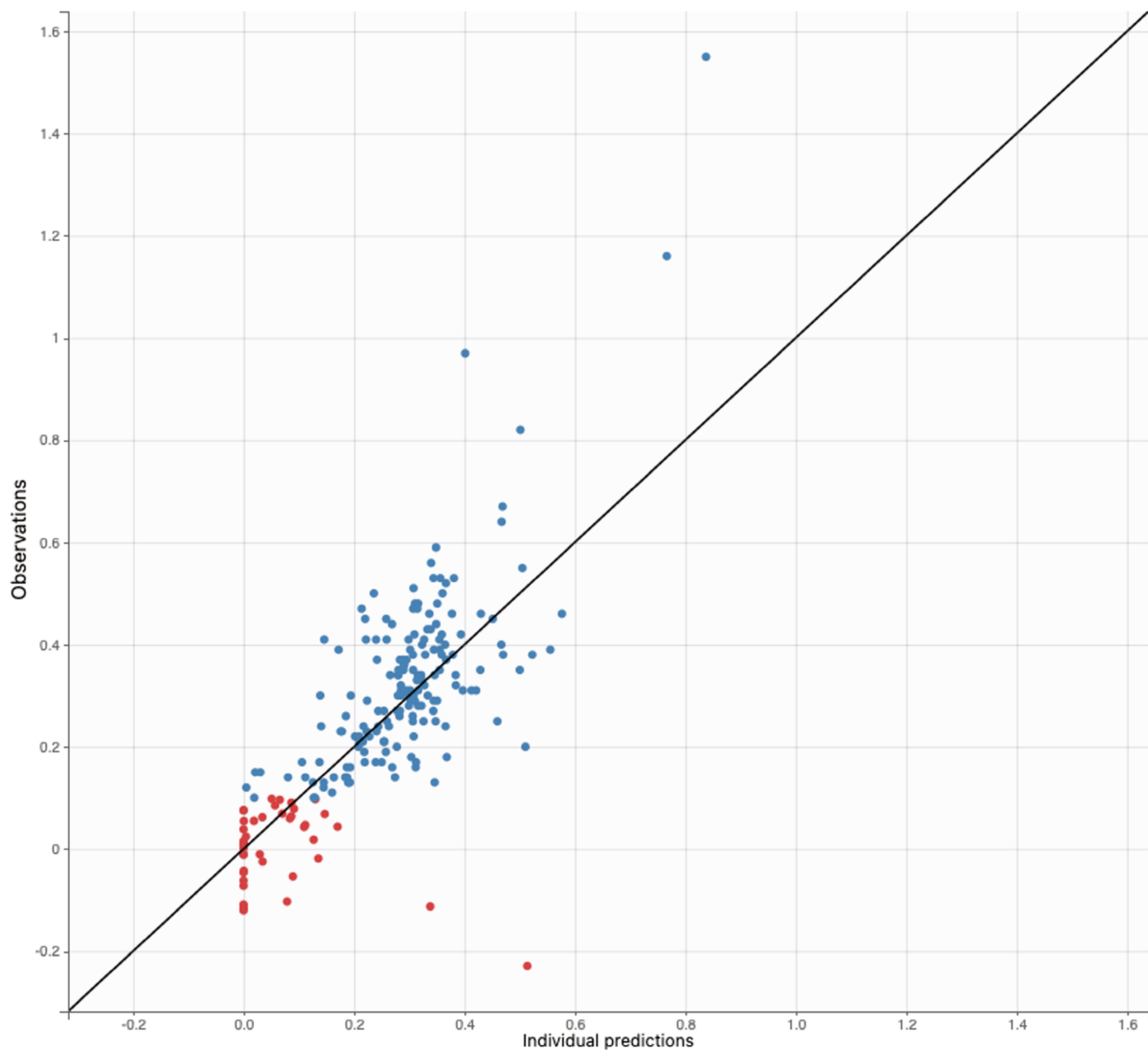


Figure 5 : Goodness-of-fit plot : observations d'anti-Xa de la cohorte de validation en fonction des prédictions individuelles d'anti-Xa par le modèle

En noir : ligne d'identité ; points bleus = données non censurées ; points rouges = données censurées



Figure 6 : Diagramme de dispersion des résidus individuels pondérés en fonction :
 du temps (à gauche), des prédictions individuelles d'anti-Xa (à droite)

IWRES : Individual Weighted Residuals = résidus individuels prédits pondérés

En pointillé : ligne d'identité ; points bleus = données non censurées

Points rouges = données censurées

D. Simulations PK

En utilisant la formule spécifiée dans « Patients et méthodes » et grâce à l'estimation des paramètres PK par notre modèle, nous avons développé différents schémas d'administration adaptés au poids, à la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, et à la CRP, permettant de maintenir le niveau d'anti-Xa entre 0,3 et 0,7 UI/mL (Figure 7).

Les graphiques suggèrent ainsi :

- Dose de charge : la dose d'HNF nécessaire augmente avec l'augmentation du poids et de la CRP
- Dose de maintien : la dose d'HNF nécessaire diminue en cas de diminution de la fonction rénale et augmente avec l'augmentation de la CRP

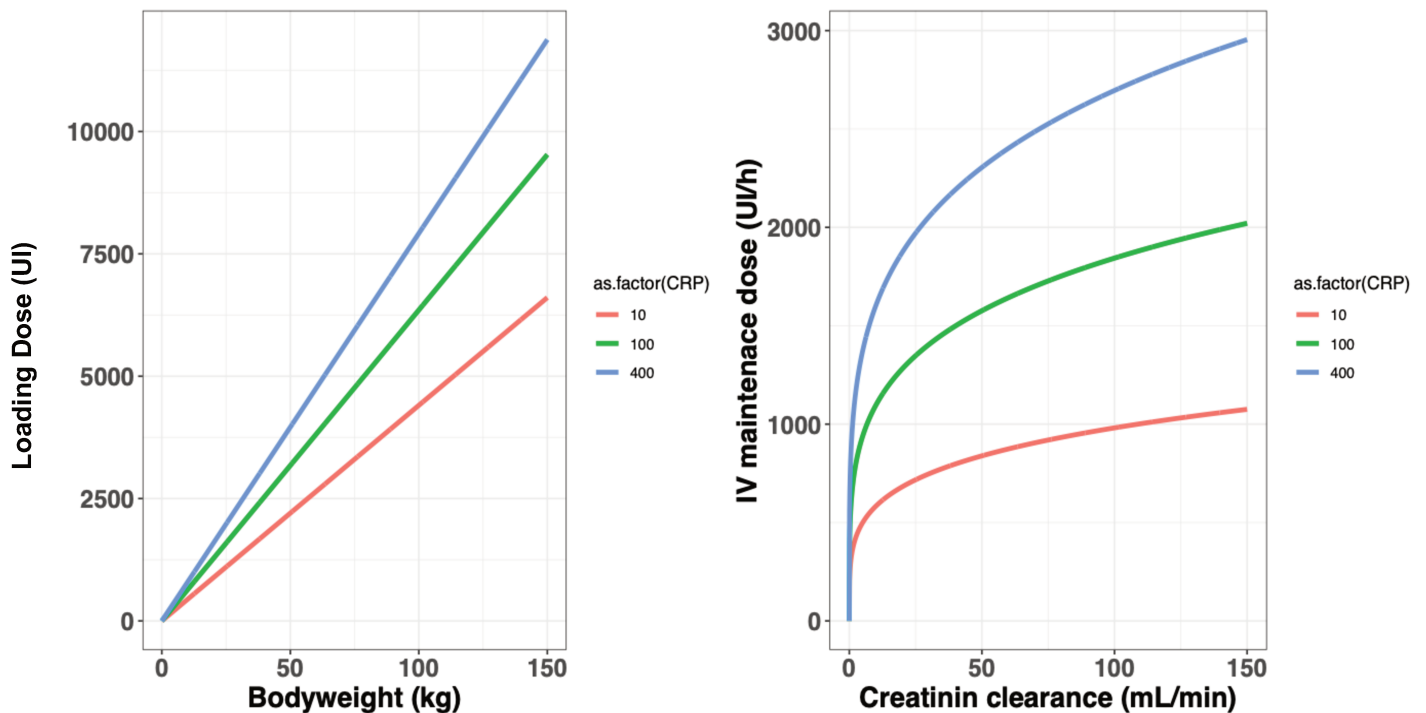


Figure 7 : Schéma d'administration optimisé estimé afin d'obtenir un intervalle d'anti-Xa entre 0,3 - 0,7 UI/mL

À Gauche : Dose de charge (Loading Dose) d'HNF en fonction du poids et de la CRP

À Droite : Dose de maintien (Maintenance Dose) d'HNF en fonction de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault et de la CRP

La CRP étant une covariable ayant un effet à la fois sur le volume de distribution et la clairance dans notre modèle, nous avons effectué une simulation PK du niveau d'anti-Xa pour les paramètres suivants (Figure 8) :

- Dose bolus HNF : 7 000 UI
- Dose de maintien : 1 300 UI/h sur 24 h
- Poids à 70 kg, clairance de la créatinine selon Cockroft à 65 mL/min (valeurs médianes typiques de population utilisées pour l'élaboration du modèle)
- Différents niveaux de CRP (mg/L)

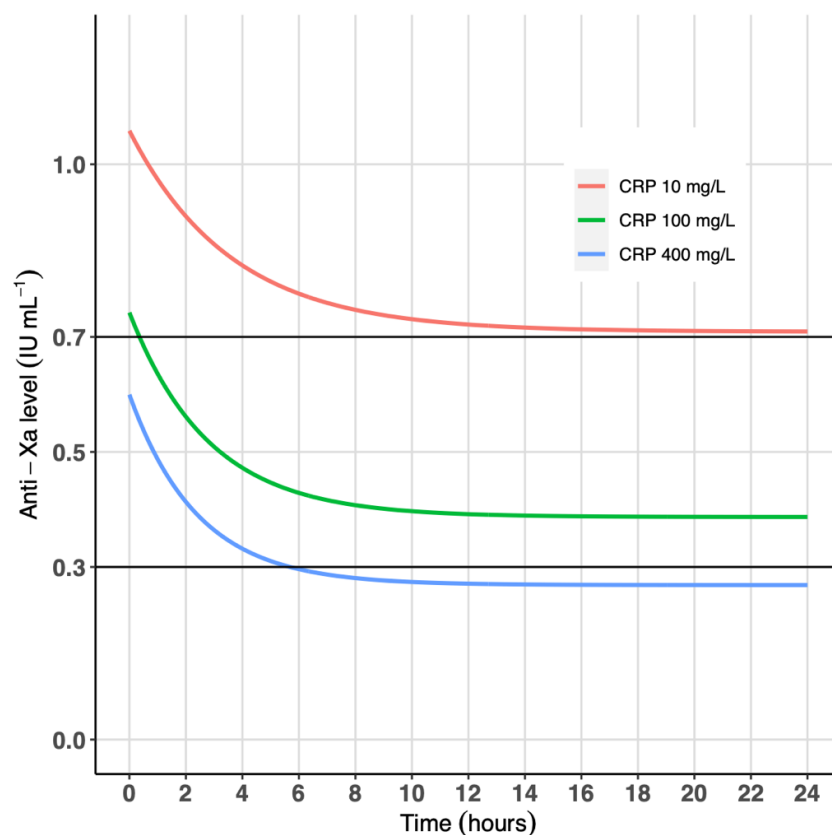


Figure 8 : Simulation PK de la valeur d'anti-Xa pour une même dose d'HNF suivant la variation de CRP

Lignes noires : intervalle d'anti-Xa cible de 0,3 - 0,7 UI/mL

Dans cette simulation PK, on remarque qu'à dose d'HNF fixe, pour un patient de 70 kg, avec une clairance de créatinine selon Cockroft et Gault à 65 mL/min, le niveau d'anti-Xa était :

- Supérieur à 0,7 UI/mL pour une valeur de CRP à 10 mg/L
- Inférieur à 0,3 UI/mL pour une valeur de CRP à 400 mg/L

IV. Discussion

A. Principaux résultats

Notre analyse pharmacocinétique des valeurs d'anti-Xa en fonction de la dose d'HNF chez les patients sous ECMO-VA a permis d'élaborer un modèle monocompartimental dont les variabilités inter-individuelles de la clairance et du volume de distribution de l'HNF sont expliquées respectivement par la clairance de la créatinine selon Crockroft ainsi que la CRP, et, le poids ainsi que la CRP. Le volume de distribution était estimé à 9,43 L et la clairance à 3,36 L/h.

Pour atteindre l'intervalle d'anti-Xa de 0,3 - 0,7 UI/mL, nos résultats de simulations PK suggèrent une adaptation de la posologie bolus initial d'héparine sur le poids et sur le niveau de CRP et celle de la dose d'entretien plutôt sur la clairance de la créatinine et sur la CRP. Ainsi, l'existence d'un syndrome inflammatoire majeur devrait amener à majorer les posologies d'héparine à la fois pour la dose de charge, et pour celle de maintien.

À notre connaissance, notre travail est le premier à retrouver que la variation de clairance de la créatinine selon Cockroft et Gault ainsi que de la CRP expliquent la variabilité inter-individuelle dans la pharmacocinétique de l'HNF sous ECMO-VA.

Lors d'un syndrome inflammatoire, de nombreuses lipoprotéines et cellules sont mobilisées. L'HNF se lie à celles-ci (10,11) ce qui influence sa distribution et sa phase d'élimination rapide. La CRP étant un marqueur de l'inflammation, on comprend aisément que celle-ci soit retrouvée comme une covariable influençant la clairance et la distribution de l'HNF dans notre modèle. L'inflammation majore le risque de syndrome de fuite capillaire, ce qui entraîne une augmentation du volume de distribution d'eau des patients, et l'ECMO-VA entraîne un certain degré d'hémodilution dans le secteur plasmatique (19). L'HNF étant une

molécule hydrophile, on peut supposer que ces deux conditions favorisent une majoration de son volume de distribution.

Notre population est constituée de patients présentant un important syndrome inflammatoire (médiane de CRP à 113 mg/L, valeur la plus élevée 547 mg/L).

Ces résultats sont confortés par la littérature, puisque l'on retrouve une tendance à la nécessité de majorer les doses d'HNF en présence d'un syndrome inflammatoire pour atteindre une cible d'anti-Xa (23).

L'élimination de l'HNF est biphasique, une fois la voie cellulaire rapide saturée, la quantité restante d'HNF s'éliminera lentement par excrétion rénale (12). Ainsi, lors d'une dysfonction rénale, l'héparine s'accumule au niveau plasmatique. De plus, notre population est constituée de patients de réanimation cardio-vasculaire sous ECMO-VA, et l'insuffisance rénale aiguë en chirurgie cardiaque est fréquente, de l'ordre de 30 % (24), ce qui expliquerait le résultat retrouvé concernant l'influence de la clairance de la créatinine.

À ce jour, très peu d'études dans la littérature s'intéressent à l'analyse pharmacocinétique de l'HNF chez les patients sous ECMO-VA.

Dans l'étude de Delavenne et al (21), il était réalisé une modélisation PK/PD de l'HNF sous CEC en chirurgie cardiaque afin de prédire l'évolution des anti-Xa suivant la dose d'HNF. Dans ce travail, la pharmacocinétique de l'HNF était mieux expliquée par un modèle bi-compartimental, et le poids revenait comme une covariable influençant le volume de distribution et la clairance de l'héparine. Le volume central était de l'ordre de 3,1 L avec une clairance à 0,84 L/h.

Dans l'étude de Jia et al (22), dont l'objectif était d'élaborer un modèle PK pour guider l'administration de protamine suivant la valeur de l'anti-IIa, la pharmacocinétique de l'HNF

était également mieux expliquée par un modèle bi-compartmental. Toutefois, aucune covariable testée n'expliquait la variabilité inter-individuelle des paramètres PK. Le volume central était estimé à 3,0 L avec une clairance à 1,18 L/h.

Ces études étaient toutefois réalisées dans des populations différentes de la nôtre (moins de choc septique, pas d'épuration extra-rénale, moins de comorbidités et de patients obèses pour *Jia et al*), avec des durées d'assistance cardiaque beaucoup plus faibles (entre 2 h et 4 h contre 7 jours de médiane dans notre population).

Une étude a été réalisée récemment par Salem et al (25) afin de trouver un modèle PK permettant d'optimiser un protocole d'administration d'HNF chez les enfants sous ECMO-VA en réanimation. Dans ce travail, la médiane de durée d'ECMO était quasi similaire à la nôtre (six jours). Le modèle PK de l'HNF était unicompartmental, le poids était retrouvé comme covariable expliquant la variabilité inter-individuelle de la clairance et du volume de distribution, et le changement de circuit d'ECMO comme covariable sur la clairance.

La répartition majoritairement plasmatique de l'HNF du fait de son caractère hydrophile rend la modélisation unicompartmentale plausible, nous confortant dans nos résultats.

B. Limites et forces de l'étude

Notre étude présente certaines limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. De ce fait, les résultats de notre modèle ne s'appliquent qu'à une population ayant les mêmes paramètres d'ECMO-VA que celle que nous avons analysée (type de circuit, de pompe, d'oxygénateur à membrane et de revêtement), rendant difficile une extrapolation de nos résultats à tous les patients.

Le caractère rétrospectif de notre étude nous limitait sur deux autres points : d'une part, il subsistait un manque d'informations dans les dossiers médicaux malgré la précision de notre recueil, et d'autre part, nous étions également contraints dans notre choix de

covariables. Cependant, notre modèle d'erreur prenait en compte cette perte de données d'un point de vue statistique.

Par ailleurs, bien que l'ajout de covariables à notre modèle ait amélioré sa prédictivité, il n'a pas permis de diminuer la variabilité inter-individuelle du volume de distribution. Notre modèle n'avait pas de biais apparent, mais les prédictions de population étaient un peu moins précises à partir de niveaux d'anti-Xa à 0,5 UI/mL et à partir d'une durée d'ECMO dépassant 200 heures. Ces résultats s'expliquent par une majoration de la variabilité résiduelle et d'un nombre de variables par patient plus réduit. Ce manque de précision reste toutefois minime et notre modèle a une bonne prédictivité, comme en attestent les analyses effectuées avec la cohorte de validation.

Ensuite, l'analyse de l'anti-Xa est un test présentant des limites. En effet, dans notre étude, nous choisissons une méthode d'analyse ne nécessitant pas l'adjonction d'AT exogène. Cependant, cette méthode chromogénique est influencée par la présence éventuelle d'une hyperbilirubinémie, d'une augmentation de l'hémoglobine libre plasmatique (sous-estimation de l'anti-Xa) (26) et par des valeurs extrêmes d'anti-thrombine (> 150 % interférence dans le dosage, < 50 % risque de sous-estimation). Or, nous avons relevé 12,5 % d'hémolyse dans notre population et les valeurs d'antithrombine n'ont pas été récupérées. Ces paramètres risquent d'influencer les valeurs d'anti-Xa mesurées que nous avons utilisées pour élaborer notre modèle pharmacocinétique en fonction de la dose d'héparine administrée. Cependant, dans la mesure où l'élaboration de notre modèle se fait dans des conditions réelles, où l'hémolyse sous ECMO-VA est fréquente, cela ne péjore pas la validité interne de notre modèle.

Enfin, le Facteur de Von Willebrand (VWF) joue un rôle dans la coagulopathie ECMO-induite en majorant le risque hémorragique, mais il se lie également à l'héparine (27), et semble impliqué dans la constitution de thrombi sous ECMO-VA (28). Il aurait été intéressant de l'analyser comme covariable dans notre modèle PK, mais le caractère rétrospectif ne nous permettait pas de l'intégrer (absence de données).

La force de notre étude réside sur la qualité de notre recueil (double lecture indépendante, lecture des dossiers médicaux dans plusieurs logiciels, horaire et durée d'administration d'HNF avec une précision de l'ordre de la minute), notre méthodologie (principe de parcimonie, utilisation du BICc) et par le nombre important de données d'anti-Xa analysées pour élaborer notre modèle (1 099 valeurs pour 64 patients). De plus, nous disposons d'une population assez hétérogène, ce qui a permis d'identifier les facteurs de variabilité inter-individuelle.

C. Perspectives

Il serait judicieux de proposer une nouvelle analyse PK prospective en intégrant des covariables telles que le VWF (dosage qualitatif, quantitatif) et l'anti-thrombine afin de déterminer leur influence dans la PK de l'HNF. L'exclusion de patient présentant un évènement interférant avec l'analyse de l'anti-Xa tel qu'une hémolyse ou une hyperbilirubinémie (insuffisance hépatique, cholestase) permettrait d'améliorer le modèle de prédiction d'anti-Xa en fonction de la dose d'HNF administrée, sans risque de sous-estimation. Cela permettrait également d'avoir un recueil plus rigoureux et de diminuer la variabilité résiduelle.

L'intervalle d'anti-Xa reste à ce jour fixé entre 0,3 et 0,7 UI/mL, et il n'y a pas de valeur limite d'anti-Xa capable de prédire la survenue d'un évènement thrombotique ou hémorragique (29). Récemment, une étude a cependant retrouvé un nombre plus important d'évènements hémorragiques chez les patients avec des hauts niveaux d'anti-Xa, avec une probabilité de survie sous ECMO-VA sans saignement diminuée à partir d'une valeur d'anti-Xa > 0,46 UI/mL (30), résultats suggérant de revoir nos cibles d'anti-Xa.

Ces résultats traduisent la complexité de la coagulopathie dans l'ECMO-VA et soulignent l'intérêt de trouver un intervalle d'anti-Xa adapté chez ces patients.

À la suite des résultats de notre travail, il serait donc pertinent d'effectuer une modélisation PK/PD de l'HNF dans notre population afin de préciser l'intervalle d'anti-Xa permettant d'éviter la survenue d'évènements thrombotiques et hémorragiques. Ce travail est actuellement en cours de réalisation dans notre service.

V. Conclusion

Nous avons déterminé un modèle pharmacocinétique monocompartimental capable de prédire de manière fiable les valeurs d'anti-Xa chez les patients de réanimation sous ECMO-VA. Notre modèle retrouve une influence du poids et de la CRP sur le volume de distribution de l'HNF, et de la clairance à la créatinine (Cockroft et Gault) ainsi que de la CRP sur la clairance de l'HNF.

Les résultats de nos simulations PK suggèrent une modulation de la dose de charge par le poids réel et les niveaux de CRP et de diminuer la dose de maintien, principalement par la fonction rénale et la CRP lorsque l'intervalle d'anti-Xa de 0,3 - 0,7 UI/mL est ciblé.

Une analyse PK/PD serait pertinente afin de préciser l'intervalle d'anti-Xa permettant d'éviter la survenue d'évènements thrombotiques et hémorragiques.

VI. Références bibliographiques

1. Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp*. 25 juill 2019;7(Suppl 1):46.
2. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. sept 1997;112(3):676-92.
3. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care Lond Engl*. 28 nov 2016;20(1):387.
4. User S. Précis d'Anesthésie Cardiaque 6. 08. Coagulation, anticoagulation et hémostase en chirurgie cardiaque. <https://www.pac6.ch/fr/chapitres/08-coagulation-anticoagulation-et-hemostase-en-chirurgie-cardiaque/08-coagulation-anticoagulation-et-hemostase-en-chirurgie-cardiaque>
5. Walsh PN, Griffin JH. Contributions of human platelets to the proteolytic activation of blood coagulation factors XII and XI. *Blood*. janv 1981;57(1):106-18.
6. Helms J, Curtiaud A, Severac F, Merdji H, Angles-Cano E. Dynamic longitudinal increase in D-dimers: an early predictor of bleeding complications in ECMO. *Intensive Care Med*. 19 sept 2023;
7. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J*. mars 2022;68(3):303-10.
8. Li X, Li L, Shi Y, Yu S, Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J Inflamm*. 10 févr 2020;17(1):5.
9. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. oct 1995;108(4 Suppl):258S-275S.
10. Cosmi B, Fredenburgh JC, Rischke J, Hirsh J, Young E, Weitz JI. Effect of nonspecific binding to plasma proteins on the antithrombin activities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and dermatan sulfate. *Circulation*. 7 janv 1997;95(1):118-24.
11. Bâzru T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen J. Binding and endocytosis of heparin by human endothelial cells in culture. *Biochim Biophys Acta*. 30 mai 1985;845(2):196-203.
12. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):141S-159S.

13. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. sept 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
14. Sandset PM, Abildgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res*. 15 juin 1988;50(6):803-13.
15. Chung M, Cabezas FR, Nunez JI, Kennedy KF, Rick K, Rycus P, et al. Hemocompatibility-Related Adverse Events and Survival on Venoarterial Extracorporeal Life Support: An ELSO Registry Analysis. *JACC Heart Fail*. nov 2020;8(11):892-902.
16. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2017;63(1):60-7.
17. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. déc 2016;6(1):97.
18. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(5):403-17.
19. Clavey M. [Pharmacokinetic changes induced by extracorporeal circulation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1986;5(3):295-305.
20. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. oct 1977;5(5):445-79.
21. Delavenne X, Ollier E, Chollet S, Sandri F, Lanoiselée J, Hodin S, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for unfractionated heparin dosing during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 1 mai 2017;118(5):705-12.
22. Jia Z, Tian G, Ren Y, Sun Z, Lu W, Hou X. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J Transl Med*. 1 févr 2015;13(1):45.
23. Heizer JW, Schardt TQ, Murphy ME, Branchford BR. Unfractionated heparin dosing requirements in the presence of inflammation during the first six months of life. *Thromb Res*. mai 2019;177:17-22.
24. Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2 juill 2019;12:153-66.
25. Salem AM, Smith T, Wilkes J, Bailly DK, Heyrend C, Profsky M, et al. Pharmacokinetic Modeling Using Real-World Data to Optimize Unfractionated Heparin Dosing in Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation and Evaluate Target Achievement–Clinical Outcomes Relationship. *J Clin Pharmacol*
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.2333>

26. Kostousov V, Nguyen K, Hundalani SG, Teruya J. The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-Xa assay. *Arch Pathol Lab Med.* nov 2014;138(11):1503-6.
27. Poletti LF, Bird KE, Marques D, Harris RB, Suda Y, Sobel M. Structural aspects of heparin responsible for interactions with von Willebrand factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mai 1997;17(5):925-31.
28. Staessens S, Moussa MD, Pierache A, Rauch A, Rouse N, Bouleaux E, et al. Thrombus formation during ECMO: Insights from a detailed histological analysis of thrombus composition. *J Thromb Haemost JTH.* sept 2022;20(9):2058-69.
29. Moussa MD, Soquet J, Lamer A, Labreuche J, Gantois G, Dupont A, et al. Evaluation of Anti-Activated Factor X Activity and Activated Partial Thromboplastin Time Relations and Their Association with Bleeding and Thrombosis during Venous-Arterial ECMO Support: A Retrospective Study. *J Clin Med.* janv 2021;10(10):2158.
30. Descamps R, Moussa MD, Besnier E, Fischer MO, Preau S, Tamion F, et al. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2 avr 2021;25(1):127.
31. Lombard A. Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie. 15 mars 2019;165.
32. Lanoiselée J. Pharmacocinétique de population dans l'évaluation et l'optimisation des schémas posologiques en médecine péri-opératoire. Université de Lyon <https://theses.hal.science/tel-04207172>

VII. Annexes

Annexe 1. Pharmacocinétique de population

L'approche de population est une méthode de modélisation pharmacocinétique décrite pour la première fois en 1977 par Sheiner (20). L'analyse statistique des données biologiques récoltées dans une vraie population va permettre d'estimer les covariables influençant la distribution et l'élimination du médicament en tenant compte de la variabilité des caractéristiques entre les individus. Grâce à cette approche, on peut analyser une population hétérogène avec une quantité de prélèvements très variable d'un individu à un autre tout en limitant le nombre de prélèvements (*sparse data*).

Il s'agit de modèles pharmaco-statistiques non linéaires (puisque la variable étudiée évolue de façon non linéaire dans le temps) à effets mixtes : d'un côté les effets fixes, correspondant à la valeur typique des paramètres de la **population** étudiée, et de l'autre les effets dits aléatoires, représentés par la **variabilité inter-individuelle** η ainsi que la **variabilité résiduelle** ε (correspondant au bruit de mesure entre les valeurs observées et les valeurs prédites). L'ensemble de ces effets sera estimé par le modèle.

La construction du modèle pharmacocinétique de population repose sur l'identification du modèle structurel puis statistique et, pour finir, par l'analyse des covariables (Figure 9).

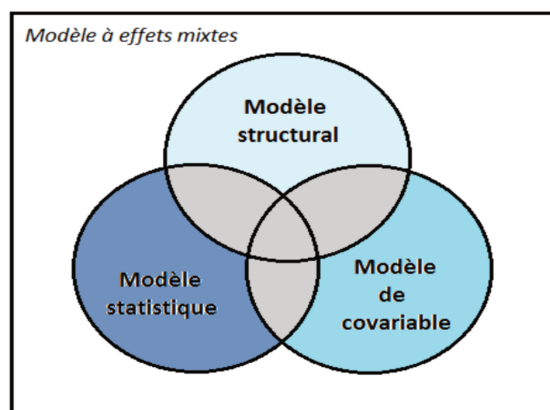


Figure 9 : Composition d'un modèle à effets mixtes d'après (31)

La **structure du modèle** correspond à une approche compartimentale (espace virtuel dans lequel la concentration du médicament est à l'équilibre). L'organisme est séparé en plusieurs compartiments dans lesquels les concentrations d'un médicament sont associées à la dose administrée et aux paramètres PK par des équations différentielles (Figure 10). La résolution de ces équations se fait grâce au modèle statistique, ce qui va permettre de déterminer la concentration du médicament à un instant t.

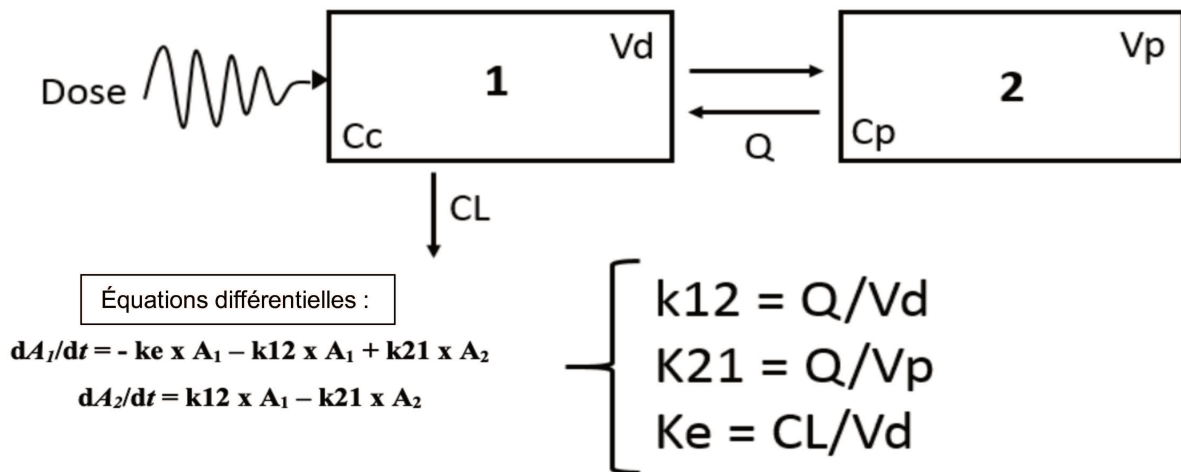


Figure 10 : modèle à 2 compartiments et équations différentielles, d'après (32)

1 : compartiment central ; 2 : compartiment périphérique

Cc : concentration centrale ; Cp : concentration périphérique ; Vd : volume de distribution ; t : temps

Vp : volume périphérique ; Q : clairance inter-compartimentale ; CL : clairance totale

K12/K21 : constantes de transfert entre les compartiments ; Ke : constante d'élimination

A1 : quantité de médicament dans le compartiment central

A2 : quantité de médicament dans le compartiment périphérique

Le **modèle statistique** va permettre de quantifier les variabilités suivantes (Figure 11) :

- Variabilité inter-individuelle η : c'est la variabilité entre les prédictions de population et individuelles par le modèle. η suit une loi de distribution normale avec une moyenne nulle. Le paramètre est élevé à l'exponentielle du fait d'une distribution log-normale des paramètres PK individuels, qui sont exprimés ainsi :

$$CL_{\text{indiv}} = CL_{\text{pop}} \times e^{\eta}$$

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta}$$

CL_{indiv} : clairance individuelle

CL_{pop} : clairance de population

Vd_{indiv} : volume de distribution individuel

Vd_{pop} : volume de distribution de population

η : variabilité inter-individuelle

η est quantifiée par la matrice de variance-covariance Ω^2 . Cette matrice Ω regroupe l'ensemble des variances des paramètres PK associés ou non entre elles par des covariances.

$$\Omega^2 = \begin{bmatrix} \omega_{CL}^2 & \omega_{CL-Vd} \\ \omega_{CL-Vd} & \omega_{Vd}^2 \end{bmatrix}$$

Ω^2 : matrice de variance-covariance
 ω_{CL}^2 : variance de la clairance
 ω_{Vd}^2 : variance du volume de distribution
 ω_{CL-Vd} : covariance entre Cl et Vd

- Variabilité résiduelle ϵ : c'est l'écart entre les valeurs observées et les prédictions individuelles du modèle. Elle suit une loi de distribution normale avec une moyenne nulle et une variance σ^2 , et s'exprime ainsi :

$$C_{obs} = C_{préd} + \epsilon$$

C_{obs} : concentration observée
 $C_{préd}$: concentration prédite
 ϵ : variabilité résiduelle

Elle correspond aux erreurs analytiques, aux erreurs de traçabilité dans les dossiers ou encore aux variabilités intra-individuelles si le modèle choisi ne les quantifie pas complètement. Le modèle d'erreur peut être constant, proportionnel ou combiné. La distribution de l'erreur en fonction du temps (ou des prédictions) peut être constante (homoscédastique) ou non (hétéroscédastique) suivant le modèle.

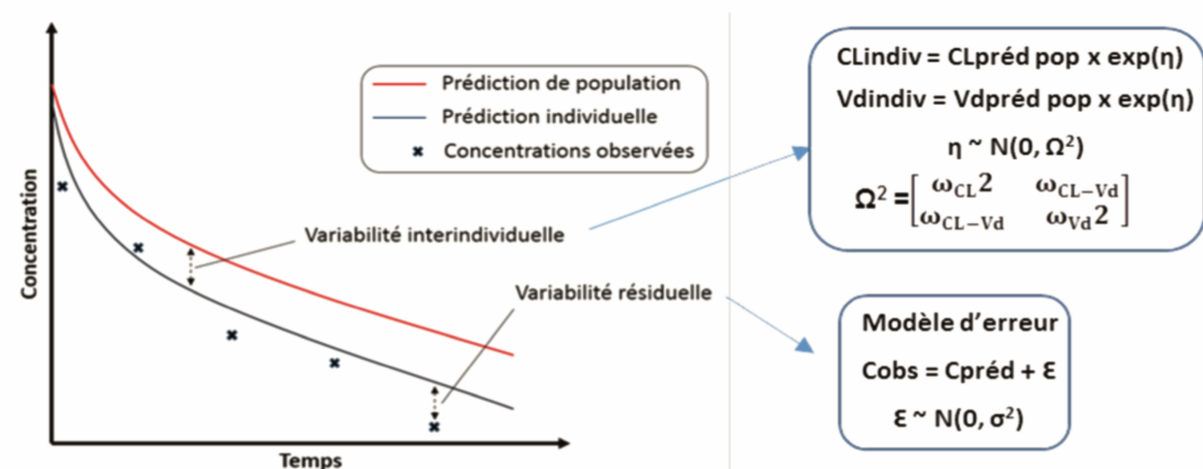


Figure 11 : Modélisation par approche de population, d'après (32)

Les paramètres η , Ω^2 et σ^2 des différents paramètres PK vont être estimés par une approche fréquentiste basée sur le maximum de vraisemblance, grâce à des algorithmes implantés dans des logiciels statistiques, dont la méthodologie d'estimation peut se faire de plusieurs manières.

La construction du **modèle de covariables** se fait en 3 étapes :

- Présélection d'une covariable potentielle en fonction des données de la littérature, et des propriétés du médicament étudié
- Évaluation préliminaire de chaque covariable choisie en effectuant une analyse graphique de leur relation avec les paramètres PK. Cette étape permet d'éviter de sélectionner un trop grand nombre de covariables à tester car cela entraînerait une majoration du risque statistique et augmenterait le temps d'analyse du logiciel.
- Test de chaque covariable et construction de plusieurs modèles de manière progressive. Toutes les variables sont testées alternativement et seront sélectionnées de manière statistique suivant le concept de maximum de vraisemblance, jusqu'à ce que toutes soient testées : c'est le concept de *stepwise approach*.

Le **modèle final sélectionné** sera le plus vraisemblable et celui comportant le moins de paramètres (c'est le principe de parcimonie, on évite de choisir des modèles sur-paramétrés). Le **modèle validé** est celui qui aura la meilleure performance prédictive en analysant des graphiques de corrélation entre les données prédites et les données observ

Auteur : MOURER Jérémy

Date de soutenance : 13 octobre 2023

Titre de la thèse : Facteurs influençant la réponse à l'héparine non fractionnée sous ECMO veino-artérielle et conséquences sur le schéma posologique : étude pharmacocinétique par approche de population

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Réanimation - Pharmacologie

DES + FST/option : Anesthésie - Réanimation et Médecine Péri-Opératoire

Mots-clés : ECMO-VA ; pharmacocinétique ; HNF

Contexte : Les taux de complications hémorragiques et thrombotiques restent importants sous ECMO-VA malgré l'usage d'une anticoagulation systémique par HNF et un monitoring de son efficacité par l'activité anti-Xa. L'HNF, qui reste à ce jour l'anticoagulant de référence, présente par ailleurs une importante variabilité biologique. Cette variabilité peut s'expliquer par les modifications de la pharmacocinétique (PK) des patients sous ECMO-VA, par analogie à celle observée chez les patients de soins critiques. L'objectif de notre travail est d'identifier les facteurs influençant la pharmacocinétique de l'HNF dans cette population, ce qui permettrait de proposer un protocole d'administration individualisé pour cibler l'intervalle d'anti-Xa d'intérêt.

Méthodologie : Étude observationnelle rétrospective monocentrique sur 74 patients ayant bénéficié d'une ECMO-VA entre le 1^{er} janvier 2020 et le 14 juin 2021 dans le service de réanimation cardio-vasculaire du CHU de Lille. Un modèle PK non-linéaire à effets mixtes a été élaboré à partir des valeurs d'anti-Xa, de covariables préalablement sélectionnées et de doses d'HNF administrées. Ces données sont issues de 64 premiers patients consécutifs. Une cohorte de validation composée des 10 autres patients a permis d'étudier la prédictivité du modèle. Des simulations PK ont ensuite été effectuées grâce aux résultats du modèle final, afin de proposer un schéma d'individualisation des doses d'HNF administrées en fonction des covariables identifiées.

Résultats : Nous avons développé un modèle pharmacocinétique monocompartimental avec une bonne prédictivité. La variabilité inter-individuelle observée du volume de distribution de l'HNF est expliquée par le poids ainsi que la CRP, et celle de la clairance de l'HNF par la clairance à la créatinine (Cockcroft et Gault) ainsi que la CRP. Nos simulations PK montrent, pour une même dose d'HNF, que les valeurs d'anti-Xa ne sont plus dans la cible attendue suivant les valeurs de CRP.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la dose d'HNF chez les patients en réanimation sous ECMO-VA devrait être adaptée en fonction du poids, de la fonction rénale et du niveau de CRP afin de mieux cibler l'intervalle d'anti-Xa souhaité. Une analyse PK/PD complémentaire dans notre population permettrait de trouver l'intervalle d'anti-Xa idéal, permettant d'éviter la survenue de complications hémorragiques et thrombotiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur *Éric KIPNIS*

Assesseur : Monsieur le Docteur *Emmanuel ROBIN*

Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur *Mouhamed D. MOUSSA*

Co-directeur de thèse : Monsieur le Docteur *Julien LANOISELÉE*