

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-195

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Anesthésie-Réanimation

par

Marie Josse

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2021

Evaluation de l'utilisation de l'argatroban chez les patients de réanimation après
chirurgie cardiovasculaire

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Dr Elodie BOISSIER

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Bertrand Rozec

Merci d'avoir accepté d'être le président de ce jury. Merci pour votre engagement auprès des internes d'anesthésie réanimation du CHU de Nantes. Merci enfin pour l'encadrement lors de mon stage de réanimation CTCV avec ces quelques journées et gardes passées ensemble.

A la directrice de thèse,

Madame le Docteur Elodie Boissier

Merci d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse. Merci pour ton encadrement et ta disponibilité, tes conseils et ton aide au cours de ces dernières années. Merci encore pour la relecture de cette thèse.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Christian Roussel,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, permettant la représentation de toute l'équipe du bloc opératoire. Merci pour votre bienveillance et votre écoute.

Monsieur le Professeur Antoine Roquilly,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre implication dans la formation des internes, vos enseignements et l'intérêt que vous portez à la recherche dans son ensemble.

Monsieur le Docteur Julien Cadiet,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour tes enseignements lorsque tu étais chef de clinique et ensuite. Merci pour ton encadrement lors de mon passage en réanimation CTCV et ta bonne humeur en garde.

A mes parents,

Merci de m'avoir accompagné et soutenu toutes ces longues années d'études. Merci de m'avoir donné toutes les chances et tout le confort nécessaire.

A ma sœur,

Merci pour toutes ces années ensemble, et les nombreuses autres à venir.

A toute la famille Gorrichon,

Merci pour votre accueil et votre soutien ces dernières années. Hâte de vous revoir lors de diners en famille.

A tous mes co-internes, Rémy, Ines, Pierre-Antoine, Adèle, Aurélien, Nicolas,

Thibaut, Claire, Cécile, Laureen, Jules, Tara et Alexiane,

Merci pour ces nombreuses années ensemble, ces stages ensemble, ces journées de cours et ces restaurants !

A mes deux témoins de choc, Chloé et Mathilde,

Merci pour tout, pour votre présence, votre bonne humeur et votre confiance. Hâte de refaire des vacances ensemble, des restaurants et des soirées !

A tous mes copains, Antoine, Romain, Lucas, Marine, Juliette, Diane, Ingrid,

Charles, Thomas,

Merci également pour toutes ces années, ces semaines de vacances, ces restaurants et bars. J'espère que cela va continuer de nombreuses années.

A toute l'équipe du bloc opératoire de Saint Nazaire,

Merci pour ces nombreux semestres passés ensemble, je garderai un excellent souvenir de chacun d'entre vous.

Enfin à Romain,

Merci pour ces toutes ces années à tes côtés, les projets et voyages à venir. Merci pour ton soutien et ta patience pendant ces longues années d'internat. Promis, c'est bientôt fini !

Tables des matières

I.	ABREVIATIONS	7
II.	RESUME	8
III.	INTRODUCTION.....	9
IV.	METHODES.....	11
A.	Patients	11
B.	Données.....	11
C.	Analyses.....	12
V.	RESULTATS.....	13
A.	Diagnostic de la TIH :	13
B.	Maniabilité de l'Argatroban :	15
C.	Surveillance biologique :	19
D.	Complications hémorragique survenues pendant le traitement par argatroban : ...	21
1.	Hémorragies mineures.....	22
2.	Hémorragies majeures.....	22
3.	Posologie d'argatroban et évènement hémorragique	23
4.	TTd et évènement hémorragique.....	25
E.	Transfusion sous traitement :	28
F.	Efficacité sous traitement :.....	29
G.	Mortalité :	30
VI.	DISCUSSION.....	31
VII.	CONCLUSION	36
VIII.	REFERENCES.....	37
IX.	ANNEXES.....	40

I. ABREVIATIONS

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
TIH : Thrombopénie Induite par Héparine
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
CEC : Circulation extra-corporelle
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
GFHT : Groupe Français d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose
AMM : Autorisation de mise sur le marché
IVSE : Intra-Veineuse à la Seringue Electrique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
SAPS : Simplified Acute Physiology Score
CTCV : Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SRA : Serotonin Release Assessment : Test de libération de sérotonine radiomarquée
DO : Densité Optique
DMV : Défaillance multi-viscérale
FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
CGR : Culot de Globules Rouges
PFC : Plasma Frais Congelé
MCP : Mélange de Concentré de Plaquettes
CPA : Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
TCA : Temps de Céphaline Activée
TTd : Temps de Thrombine Diluée
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

II. RESUME

Introduction : L'objectif de notre étude était d'évaluer la sécurité d'utilisation de l'argatroban en réanimation chirurgicale cardiovasculaire, son efficacité et les modalités de surveillance biologique.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective menée au CHU de Nantes entre 2014 et 2020, en réanimation après une chirurgie cardiovasculaire.

Résultats : 34 patients ayant reçu de l'argatroban ont été inclus. La TIH était confirmée chez 17 patients. Lors de l'introduction, le score SOFA moyen était de 11,29. Les posologies moyennes d'initiation et d'entretien étaient respectivement de 0,47+/-0,53 et 0,68+/-0,72 µg/kg/min. La durée moyenne de traitement était de 15+/-0,9 jours. Tous patients confondus, la durée totale d'exposition à l'argatroban était de 536 jours. Deux évènements thrombotiques d'évolution favorable ont été rapportés (chez le même patient). 9 évènements hémorragiques affectant 7 patients ont été rapportés après l'introduction du traitement, dont 3 majeurs : deux hémorragies digestives d'évolution favorable et un hémopéritoine dans un contexte de défaillance hépatique majeure, entraînant le décès. 13 patients (38%) sont décédés. Une posologie d'introduction comprise entre 0,5 et 1 µg/kg/min semble appropriée. La surveillance doit s'effectuer par TTd avec une cible comprise entre 0,6 et 3 µg/mL.

Conclusion : Il semble que l'argatroban puisse être utilisé de façon relativement sûre pour la prise en charge des TIH dans l'attente de la confirmation diagnostique.

III. INTRODUCTION

La thrombopénie induite par héparine (TIH) est une complication iatrogène rare mais gravissime de l'utilisation d'héparine induite par des anticorps d'isotype IgG qui reconnaissent le facteur plaquettaire 4 modifié par l'héparine, responsable d'une activation plaquettaire intense (1). Concernant 1 patient hospitalisé sur 5000, elle survient le plus souvent en péri opératoire, principalement après une intervention de chirurgie cardiaque (50% des cas de TIH, 1 à 5% des patients après une intervention de chirurgie cardiaque(2,3)), en raison d'une utilisation massive d'héparine pendant la circulation extra-corporelle (CEC).

La principale manifestation est une thrombopénie associée à un état d'hypercoagulabilité, responsable de complications thrombotiques dans 33 à 50% des cas (3), potentiellement compliqué d'amputation et de décès (5 à 10% selon les séries) (4,5). En 2019 sont sorties les dernières recommandations françaises émises par le GIHP et le GFHT, en collaboration avec la SFAR. L'arrêt de l'héparine est une obligation dès la suspicion clinico-biologique (selon le score 4T) et une molécule alternative est nécessaire en raison de l'état pro-thrombotique majeur inhérent à la TIH. Dans ce contexte, plusieurs molécules ont été mises au point depuis les années 80. Les molécules disponibles sont le danaparoïde sodique et l'argatroban. (Le fondaparinux et les anticoagulants oraux directs étant peu maniables en réanimation postopératoire et n'ayant pas l'AMM en situation de TIH).

Le danaparoïde sodique est d'élimination exclusivement rénale et sa demi-vie longue de 27 heures rendent son utilisation délicate en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque en raison du risque de saignement et de réintervention. Il existe également des situations de réaction croisée avec les anticorps anti-héparine mises en évidence in vitro dans 3 à 10% des cas par une agrégation plaquettaire en présence de danaparoïde sodique et in vivo dans 3,2% des cas par une absence de remontée des plaquettes et/ou une aggravation d'une thrombose préexistante (6,7). En présence d'une insuffisance rénale, son utilisation est même déconseillée (8).

L'argatroban, un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine, a obtenu l'AMM en France en 2010 (2000 aux Etats Unis, 2004 au Canada) dans le cadre de la TIH. Il s'agit d'une molécule de synthèse, dérivée de la L-Arginine, d'élimination hépatique (9,10), inhibant la thrombine, y compris celle liée au caillot. Elle inhibe également la formation de fibrine, l'agrégation plaquettaire, inhibe l'activation de facteurs de coagulation V, VIII et XIII et majore la fibrinolyse (11). Son délai d'action court (équilibre atteint en 1 à 3h en administration IVSE) et son élimination rapide (1/2 vie moyenne d'élimination de 52 minutes)(12,13) en font une molécule de choix en réanimation et en péri opératoire . Plusieurs études ont été publiées

depuis le milieu des années 2000 afin d'évaluer les complications inhérentes au traitement (hémorragies, thromboses, allergies...) et de fournir des arbres décisionnels de posologie (7,14–16).

Depuis, il n'existe pas d'études s'intéressant précisément à l'utilisation pratique de cette molécule en réanimation cardiaque alors que celle-ci est de plus en plus prescrite dans le cadre de TIH suspectée ou avérée, la chirurgie cardiaque étant la principale situation de survenue de TIH.

Plusieurs questions demeurent débattues. La posologie d'initiation indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est de 2µg/kg/min. Des complications hémorragiques ont été décrites avec cette posologie d'initiation (9) et les sociétés savantes ont recommandé une posologie de 0,5µg/kg/min chez les patients de réanimation après chirurgie cardiaque ou avec une altération de la fonction hépatique (17). Ces recommandations reprennent également des algorithmes définissant la posologie d'introduction selon des scores de gravités (APACHE II, SOFA ou SAPS) (15). La complexité de la prise en charge des patients de réanimation repose sur l'importance d'obtention d'une anticoagulation efficace rapide chez des patients à risque hémorragique élevé.

Concernant la surveillance biologique du traitement des discordances existent également. La surveillance recommandée dans le RCP est la mesure du temps de céphaline activée (TCA) mais plusieurs publications ont rapporté un « effet plafond ». Le TCA est également influencé par de nombreux facteurs, notamment en réanimation (TCA raccourci par l'élévation du facteur VIII liée à l'inflammation, TCA allongé par l'insuffisance hépatique). Les sociétés savantes recommandent donc l'utilisation du Temps de thrombine diluée (TTd) avec une cible comprise entre 0,5 et 1,5µg/mL (17). Cette cible est basée sur l'étude de Tardy-Poncet et al. (9), une étude observationnelle prospective portant sur 20 patients dont 14 en réanimation. Cependant, plusieurs autres études ont retrouvé des cibles différentes (18,19).

Chez ces patients fragiles à haut risque de saignement, la principale crainte des praticiens est le risque hémorragique avec l'absence d'antidote existant notamment en situation de défaillance multiviscérale avec des difficultés d'équilibration du traitement. La faible incidence de cette complication limite l'expérience des prescripteurs.

Il s'agit donc d'une molécule mal connue, peu manipulée par chaque praticien, sans antidote, utilisée chez des patients fragiles. Une évaluation de son utilisation en pratique clinique est donc nécessaire.

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'utilisation pratique de l'argatroban chez les patients hospitalisés en réanimation en post-opératoire de chirurgie cardiovasculaire : efficacité, innocuité, posologie, modalités pratiques d'utilisation et de surveillance biologique.

IV. METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective d'évaluation des pratiques professionnelles réalisée au CHU de Nantes.

Cette étude a été approuvée par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) le 8 janvier 2020.

A. Patients

Les critères d'inclusion étaient : patient adulte ayant reçu de l'argatroban en réanimation après une chirurgie cardiovasculaire. Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans ainsi que les patients sous protection (tutelle ou curatelle).

La liste des patients ayant reçu de l'argatroban entre janvier 2014 et octobre 2020 a été obtenue par extraction des données du laboratoire d'hémostase du CHU de Nantes (le traitement anticoagulant est une information obligatoire lors d'une prescription d'analyse d'hémostase), et croisée avec les données de la pharmacie, permettant d'obtenir une liste exhaustive de patients.

B. Données

Les données cliniques, biologiques et pharmaceutiques ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux (compte rendu hospitalier, observations quotidiennes) et paramédicaux (feuilles de transmission infirmières) des patients pour s'assurer de l'exhaustivité des données recueillies, notamment pour les saignements mineurs.

Les différentes données recueillies sont les données concernant les caractéristiques démographiques des patients, la chirurgie, l'anticoagulation post-opératoire, la suspicion de TIH, le suivi du traitement par argatroban, et les complications sous traitement.

Les évènements hémorragiques majeurs étaient définis d'après Schulman et al. (20) comme :

- Entraînant le décès ;
- Saignement symptomatique survenant dans un organe critique (intracrânien, intramédullaire, intraoculaire, rétropéritonéal, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome des loges) ;
- Saignement à distance du site opératoire causant une baisse d'au moins 2g/dl d'hémoglobine ou menant à une transfusion d'au moins 2 culots globulaires ;
- Saignement du site opératoire nécessitant une reprise chirurgicale interférant avec la réhabilitation en retardant la mobilisation ou la cicatrisation, aboutissant à une prolongation de l'hospitalisation ;
- Saignement du site opératoire inattendu et prolongé et/ou suffisamment abondant pour causer une instabilité hémodynamique ;

Ces évènements doivent être associés à une baisse d'hémoglobine d'au moins 2g/dl ou à une transfusion d'au moins 2 culots globulaires.

L'efficacité a été évaluée par le recueil des nouveaux évènements thrombotiques ou l'extension de thrombose existante survenus pendant la période d'administration de l'argatroban, uniquement dans le sous-groupe de patients souffrant d'une TIH confirmée. L'efficacité n'a pas été évaluée chez les patients traités par argatroban pour une suspicion de TIH finalement infirmée.

Selon les prescripteurs, la surveillance biologique était réalisée par le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) (réactif SynthasIL Werfen) et/ou la mesure du temps de thrombine dilué (TTd) (réactif Hyphen Biomed). Lorsque les 2 dosages étaient réalisés simultanément, seul le résultat du TTd était pris en compte.

C. Analyses

L'analyse statistique des données était réalisée par description des données de comparaisons inter-individuelles en utilisant des analyses simples (moyenne, médiane, écart-type, minimum, maximum).

Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide du logiciel PVALUE IO, les analyses de corrélation à l'aide d'Excel. Les analyses étaient considérées comme statistiquement significatives lorsque $p \leq 0,05$.

V. RESULTATS

Trente-quatre patients ont été inclus de janvier 2014 à octobre 2020 dans les deux services de réanimation du CHU de Nantes accueillant les patients après une chirurgie cardiaque. Ces patients représentent l'intégralité des patients ayant reçu de l'argatroban en postopératoire de chirurgie cardiovasculaire.

Les caractéristiques des patients sont indiquées dans le tableau 1.

Nombre de patients	34
Homme - Femme (%)	25 (72) – 9 (28)
Age	69 [39-87]
Score SOFA	11 [2-21]
Chirurgie vasculaire - cardiaque (%)	2 (9,3) – 32 (90,7)
Chirurgie urgente - programmée (%)	8 (21) – 26 (79)
Patients dialysés à l'introduction du traitement (%)	22 (66)
Score Child-Pugh A à introduction du traitement (%)	20 (58,8)
Score Child-Pugh B à l'introduction du traitement (%)	11 (32,3)
Score Child-Pugh C à l'introduction du traitement (%)	0
Score Child-Pugh inconnu à l'introduction du traitement (%)	3 (8,8)

Tableau 1 – Caractéristiques des patients inclus – Données exprimées en médiane [minimum-maximum] et en effectif (pourcentage %).

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*.

A. Diagnostic de la TIH :

Les caractéristiques des diagnostics de TIH sont résumées dans le tableau 2.

L'intégralité des patients était sous héparine non fractionnée (HNF) lors de la suspicion de TIH. Il n'y a eu aucun relais entre héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et HNF.

Seize patients (47%) des patients bénéficiaient d'une anticoagulation préventive, 18 (53%) d'une anticoagulation curative (12 (35,2%) pour de la fibrillation auriculaire, 4 (11%) pour une valve cardiaque mécanique, 1 (2,9%) en raison de la présence d'une assistance circulatoire et 1 (2,9%) pour une thrombose veineuse profonde).

Le score 4T médian était de 5 [3-7] (score présent dans les annexes).

Sur les 34 patients, 17 présentaient une TIH confirmée (50%) : 4 TIH étaient anciennes, 13 patients présentaient une TIH aigüe. Un diagnostic de TIH aigüe était porté en

présence d'un test Elisa positif associé à un test fonctionnel positif (test d'agrégation ou test de relargage de sérotonine (SRA)).

Caractéristiques des TIH	Tous patients	TIH confirmées aiguës	TIH infirmées
Posologie HNF (UI/24h)	22000 [10000-52000]	24000 [15000-52000]	18500 [3800-34000]
Anticoagulation préventive - curative (%)	16 (47) – 18 (53)	6 (30) – 11 (70)	10 (58) – 7 (42)
Délai après introduction de l'HNF (jours)	9 [2-22]	9 [5-12]	9 [2-22]
Numération plaquettaire à la suspicion de TIH (G/L)	56 [10-179]	56 [10-160]	45 [22-179]
Nombre de patients avec thrombose à la suspicion de TIH (%)	12 (37)	6 (35)	6 (35)
Diagnostic des TIH			
Densité optique (UI/mL)	0,9 [0 - 95]	0,9 [0,3 - 95]	0,5 [0 - 2,4]
Agrégation : nombre réalisé (% positifs)	23 (21)	13 (38)	10 (0)
SRA : nombre réalisé (% positifs)	16 (50)	8 (100)	8 (0)

Tableau 2 : Caractéristiques des suspicions de TIH. Données exprimées en médiane [minimum-maximum] et en effectif (pourcentage %).

SRA : test de libération de sérotonine radiomarquée.

Remarque : Un patient est catégorisé en TIH confirmée avec une DO à 0,33 UI/mL pour un seuil de positivité de 0,3UI/mL. Le test d'agrégation était non spécifique et le test de relargage à la sérotonine faiblement positif, ne permettant pas d'exclure une TIH.

Remarque : Du fait de changement de techniques de dosage des Anticorps anti-Hép/PFA, le seuil de positivité de la DO a été modifié au cours de la période d'inclusion (0,3 UI/mL jusqu'en 2016, 0,5UI/mL de 2016 à fin 2018 et 1 UI/mL de fin 2018 à aujourd'hui).

Douze patients présentaient un évènement thrombotique lors de la suspicion de TIH (figure 1), dont 4 avec au moins 2 localisations thrombotiques.

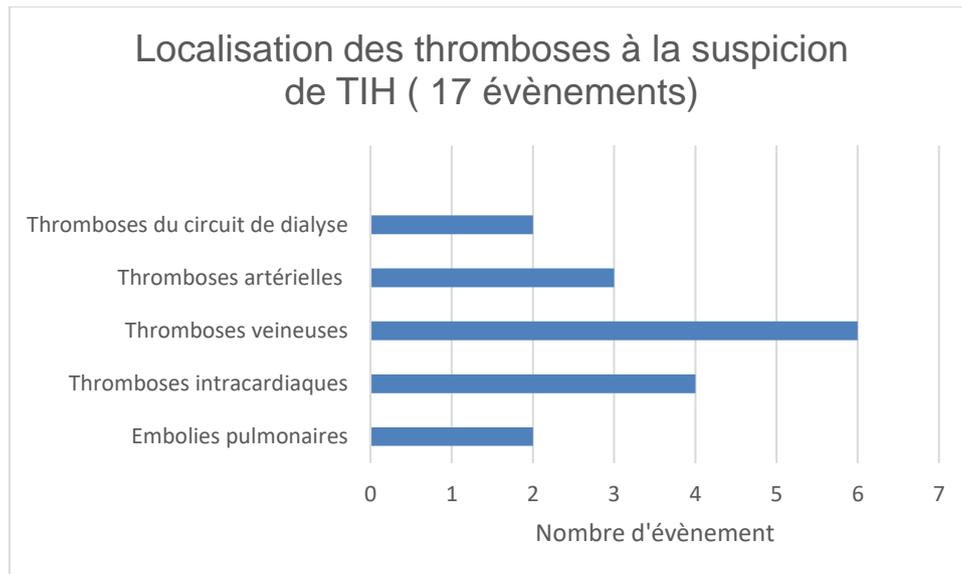


Figure 1 : Localisation des thromboses à la suspicion de TIH.

Parmi les thromboses intracardiaques on notait : une thrombose de valve mitrale, une thrombose d'un tube valvé (type Bentall), un thrombus du ventricule droit et un thrombus de l'oreillette droite.

Les thromboses veineuses étaient principalement des thromboses du réseau veineux cave supérieur lié à des cathéters veineux centraux (5 sur 6 thromboses veineuses : 83%).

B. Maniabilité de l'Argatroban :

La durée médiane de traitement était de 13 jours [1-46]. Un patient a été traité seulement 3 heures, le temps de la réception des premiers résultats des tests biologiques (négatifs).

Neuf patients (25,6%) ont reçu du danaparoïde sodique avant un changement pour de l'argatroban pour suspicion d'allergie croisée ou en raison d'une dégradation de la fonction rénale.

Posologie d'introduction

La posologie d'introduction était en moyenne de 0,47 μ g/kg/min [0,09-2]. Chez les patients présentant une thrombose au diagnostic, celle-ci était en moyenne de 0,63 μ g/kg/min [0,09-2]. La répartition du nombre de patient par posologie d'introduction est présenté sur la figure 2.

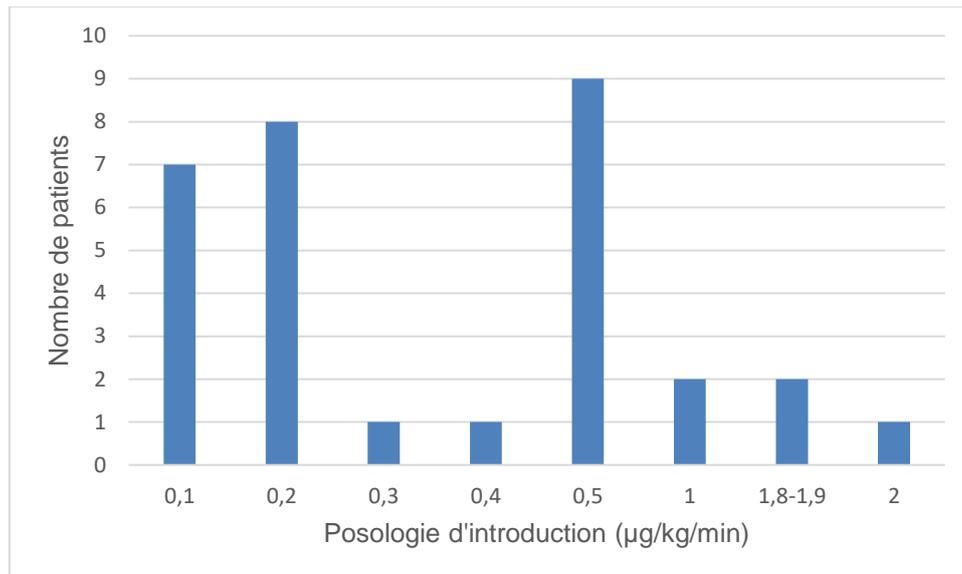


Figure 2 : répartition des patients en fonction de la posologie d'introduction d'argatroban (µg/kg/min). 3 patients exclus par absence de données de suivi de traitement.

La posologie d'introduction était de **0.1 µg/kg/min** chez 7 patients (23%). Le score de Child-Pugh de ces patients était A pour 5 d'entre eux, B pour les deux restants. 1 seul patient présentait une thrombose lors de la suspicion de TIH (thrombose veineuse du membre supérieur). Sur le 1^{er} contrôle biologique (effectué entre 1 et 3 heures après le début de la perfusion selon les recommandations fournisseurs) aucun patient n'était dans la zone cible, que ce soit en TCAr ou en TTd.

Sur les 5 patients qui ont eu un second contrôle biologique sans modification de la posologie initiale, 1 seul était dans la zone cible (TCAr 1.53)

La posologie d'introduction était de **0.2 µg/kg/min** chez 8 patients (26%). Le score de Child-Pugh de ces patients était de A pour 4 d'entre eux, 3 étaient Child B et un n'avait pas de Child-Pugh calculable lors de l'introduction du traitement. Sur le 1^{er} contrôle biologique, 2 patients étaient dans la zone cible (1 TCAr à 1.70 et 1 TTd à 1.04µg/mL). L'un était Child-Pugh B et l'autre n'avait pas de Child-Pugh calculable en raison d'un trop grand nombre de données absentes. Les autres patients étaient en sous dosage.

Sur les 5 patients ayant eu un second contrôle biologique sans modification de la posologie initiale, 3 étaient dans la zone cible (les 2 qui étaient déjà dans la cible lors du 1^{er} contrôle biologique et 1 patient avec un TTd à 0.58µg/mL).

L'argatroban a été initié à **0.3µg/kg/min** chez 1 patient, avec un TTd à 0.4µg/mL sur le 1^{er} contrôle et dans la cible (0.64µg/mL) sur le second contrôle biologique réalisé à la même posologie. Il présentait un score de Child-Pugh A.

L'argatroban a été initié à **0.4µg/kg/min** chez 1 patient, avec le premier TCAr dans la cible (1.53µg/mL). Il présentait un score de Child-Pugh B.

La posologie d'introduction était de **0.5 µg/kg/min** chez 9 patients (29%). 6 patients avaient un score Child-Pugh A et 3 un score Child-Pugh B. Sur le 1^{er} contrôle biologique, 4 patients étaient dans la zone cible (TTd et/ou TCAr). 3 étaient en dessous de la zone cible, et 2 patients ont présenté un TCAr > 4 (pas de TTd réalisé). Ces 2 patients avaient un score Child-Pugh B et présentaient un score SOFA à 17 et 18.

Sur les 5 patients qui ont eu un second contrôle biologique sans modification de la posologie initiale, 4 étaient dans la zone cible (3 qui étaient déjà dans la cible lors du 1^{er} contrôle biologique et 1 patient qui passe de 1.36 à 1.56 de TCAr) et 1 reste en dessous de la zone cible.

Concernant les 2 patients qui avaient un TCAr > 4 lors du premier contrôle : l'argatroban a été arrêté chez l'un d'entre eux pour une négativité des anticorps anti-héparine/PF4. A noter que chez ce patient, le TCAr reste allongé à 1.69 22 heures après l'arrêt de l'argatroban, faisant suspecter un défaut d'élimination.

Chez le 2^e patient, la posologie a été diminuée jusqu'à 0.1 µg/kg/min permettant d'obtenir des contrôles biologiques dans les valeurs cibles. A noter que ce patient présentait des concentrations de FV < 25%, avec enzymes hépatiques très élevées.

L'argatroban a été initié à **1 µg/kg/min** chez 2 patients, permettant d'atteindre la zone cible dès le premier contrôle biologique. C'est 2 patients présentaient un score de Child-Pugh A. (SOFA 2 et 3).

L'argatroban a été initié à **1.8 et 1.9 µg/kg/min** chez 2 patients, permettant d'atteindre la zone cible dès le premier contrôle biologique. Un patient avait un score de Child-Pugh A/SOFA 2 et l'autre Child-Pugh B/SOFA 9.

Enfin, l'argatroban a été initié à **2 µg/kg/min** chez 1 patient (Child-Pugh B, SOFA 16) présentant par ailleurs un FV <25% et de multiples thromboses (thromboses multiples du circuit de dialyse et thrombose du Bentall), permettant d'atteindre la valeur haute de la zone cible dès le premier contrôle biologique (TTd à 2.20µg/mL) mais un surdosage dès le 2^{ème} bilan réalisé à cette même posologie (TTd à 3.61µg/mL), sans complication hémorragique décrite.

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien était en moyenne de 0,68 μ g/kg/min [0,09-3,83]. Chez les patients présentant une thrombose au diagnostic celle-ci était de 1,2 μ g/kg/min [0,09-1,89].

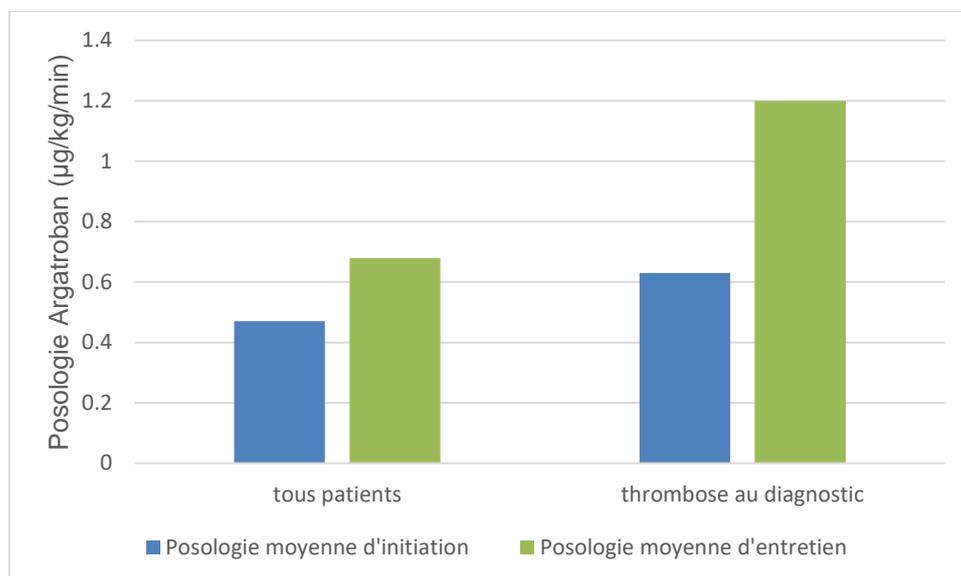


Figure 3 : Posologie d'initiation et d'entretien chez tous les patients et chez les patients ayant une thrombose lors de la suspicion de TIH. 3 patients exclus par absence de données de suivi de traitement.

Après argatroban, les patients ont bénéficié d'un relai par AVK (14 patients ; 41%), HNF (11 patients ; 32%) lorsque la TIH était finalement infirmée ou danaparoiïde (3 patients ; 8%) lorsque la fonction rénale s'améliorait (figure 4). Le traitement anticoagulant a été arrêté chez 1 patient (3%) du fait d'une TIH négative, et chez 2 patients (6%) en raison d'une disparition d'indication d'anticoagulation. 3 patients sont décédés sous argatroban.

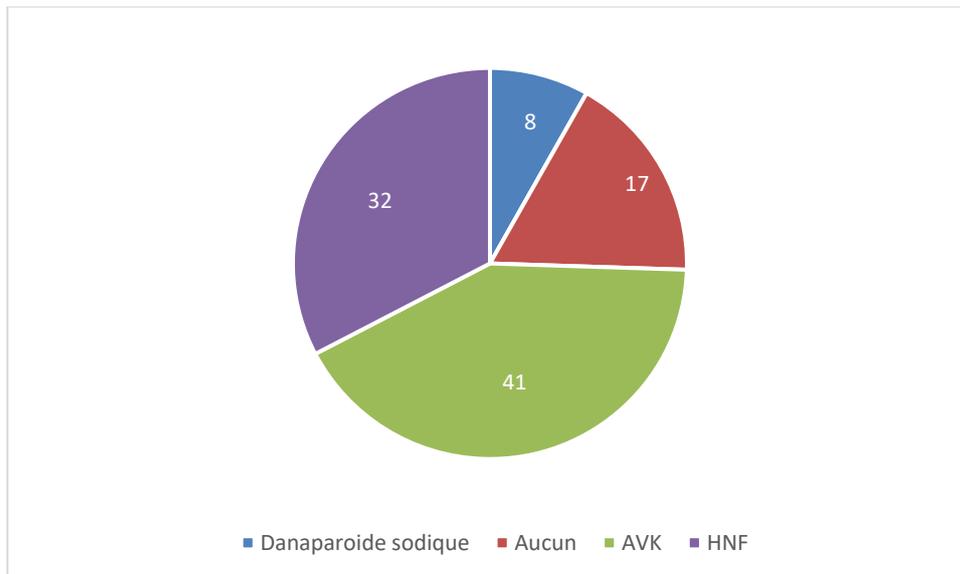


Figure 4 : Répartition (%) des molécules utilisées après l'argatroban. Remarque : la cause de relais par danaparoïde sodique était l'amélioration de la fonction rénale chez tous les patients.

C. Surveillance biologique :

Selon les recommandations-fournisseur, le TCAr cible est entre 1.5 et 3, sans dépasser 100 secondes.

Pour le TTd, les cibles préconisées par le GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire) sont comprises entre 0.5 à 1.5 µg/mL (17).

Corrélation entre TTd TCA

Nous avons réalisé un test de corrélation de Pearson.

Le TTd et le TCAr ont été déterminés simultanément sur 504 échantillons issus de 32 patients (2 patients exclus car sans mesure du TTd ; patient 1 et 24). Trente-cinq échantillons ont été exclus, du fait d'un TCA spontanément allongé : anticoagulant circulante lupique (10 échantillons), relais avec un autre anticoagulant (8 échantillons), insuffisance hépatique sévère (17 échantillons).

Au total, l'analyse de corrélation (Pearson) entre TCA/TTd a été réalisée sur 469 échantillons, avec un coefficient de corrélation R^2 de 0.73 (figure 5).

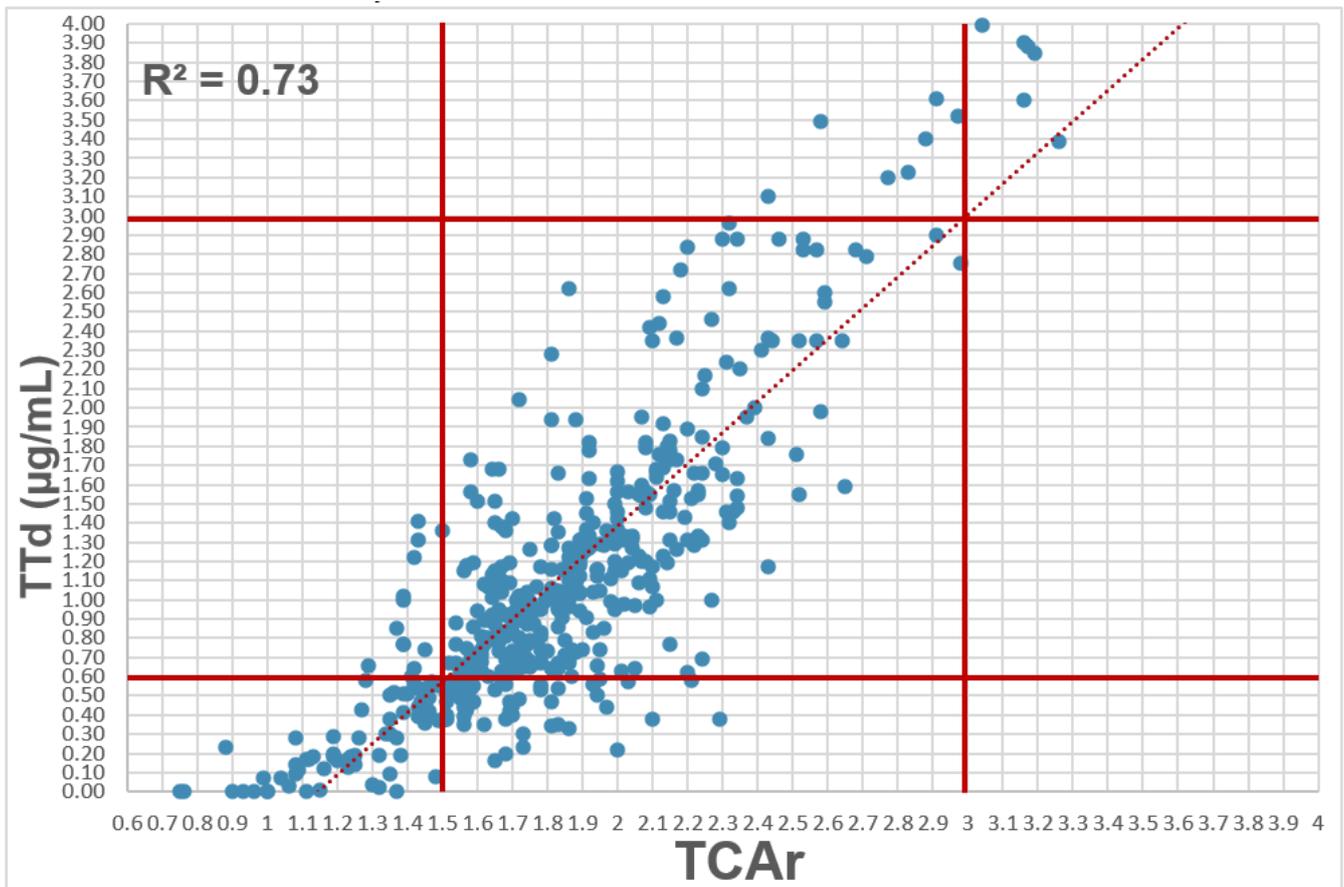


Figure 5 : Corrélation TCA/TTd réalisée sur 469 échantillons chez 32 patients (2 patients n'ont pas eu de mesure du TTd).

Les cibles du TTd (correspondant au TCAr 1.5 à 3) ont été déterminée d'après cette corrélation : 0.6 à 3.00 $\mu\text{g/mL}$.

Les temps moyens en sous-dosage, dans la cible et en surdosage ont été déterminés pour les 32 patients ayant bénéficié de mesures du TTd, selon les cibles GIHP et selon les cibles locales (figure 6).

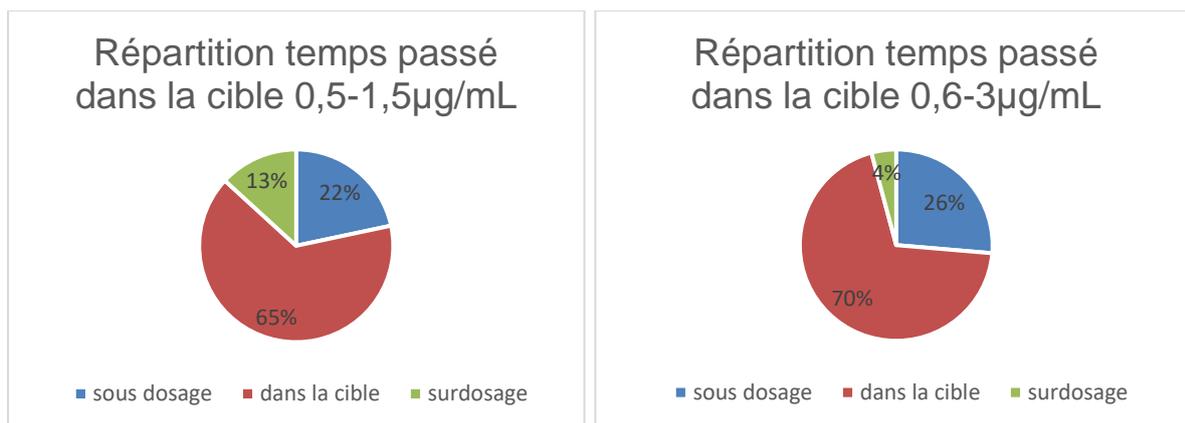


Figure 6 : Pourcentage de répartition en sous dosage, dans la cible et surdosage selon les normes de TTd définies pour les 32 patients. Le temps passé dans la cible est plus long et le temps en surdosage plus court avec des cibles élargies à 0,6-3µg/mL.

D. Complications hémorragique survenues pendant le traitement par argatroban :

Douze évènements hémorragiques sont survenus, chez 9 patients. Trois de ces évènements ont débuté avant l'introduction de l'argatroban (2 sous danaparoïde, 1 sous HNF), et se sont poursuivis sous argatroban.

Un épanchement péricardique survenu après 11 jours de traitement par argatroban chez un patient de 79 ans n'a pas été retenu comme évènement hémorragique car le compte-rendu chirurgical mentionnait l'évacuation lors de la reprise d'un liquide sérohématique, excluant un saignement actif. Aucun évènement hémorragique n'a été relevé chez ce même patient après réintroduction de l'argatroban après ce geste chirurgical.

Au total, 7 patients ont présenté neuf évènements hémorragiques après introduction d'argatroban (figure 7). Deux patients ont présenté 2 épisodes hémorragiques.

Parmi ces 7 patients :

- 3 patients avaient également présenté un épisode hémorragique sous l'anticoagulant précédent l'argatroban (HNF pour 2 patients et danaparoïde pour le 3ème)
- 2 patients (sur les 6 patients ayant bénéficié d'un relai par un autre anticoagulant après argatroban, 1 patient étant décédé sous argatroban) ont saigné sous l'anticoagulant suivant (héparine pour l'un et danaparoïde pour l'autre) (alors qu'ils n'avaient pas saigné sous l'anticoagulant précédent l'argatroban).

Au total, sur les 7 patients ayant débuté un saignement sous argatroban, 5 ont saigné sous l'anticoagulant administré avant ou après argatroban.

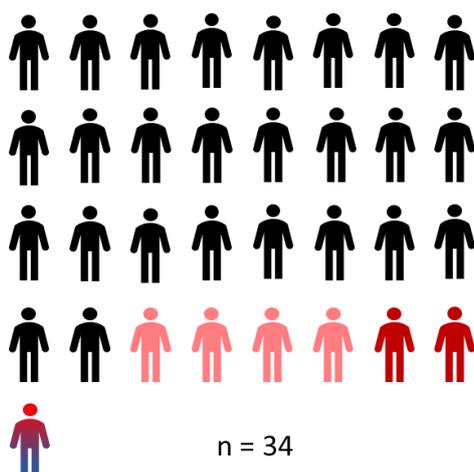


Figure 7 : Répartition des complications hémorragiques et thrombotiques apparues sous argatroban. rose = patient avec complication hémorragique mineure. rouge = patient avec complication hémorragique majeure. bleu = patient avec complication thrombotique.

1. Hémorragies mineures

Six évènements étaient des évènements hémorragiques mineurs (saignement au point de ponction de cathéter, hémorragie conjonctivale, aspirations trachéales sanglantes ...) (20), survenus chez 5 patients différents (un des patients a présenté à la fois un évènement hémorragique mineur et majeur).

Chez ces 5 patients, 3 ont présenté un TTd > 1,5 μ g/mL (TTd maximum 1,80 μ g/mL) dans les 48h précédentes. (cible du GIHP 0,5 - 1,5 μ g/mL (17)).

En se basant sur les cibles de TTd déterminées localement (0,6 - 3 μ g/mL), aucun n'a présenté de surdosage.

2. Hémorragies majeures

Trois évènements hémorragiques majeurs ont donc été relevés chez 3 patients différents, soit 8,8% des patients inclus (tableau 3). Deux de ces patients présentaient des facteurs de risque importants de saignement : double traitement antiplaquettaire (aspirine et prasugrel) pour l'un, défaillance multiviscérale avec insuffisance hépatique sévère (FV 24%) pour l'autre.

patient	9	28	31
âge	66	73	39
type d'hémorragie	hémorragie digestive	hémopéritoine	hémorragie digestive sur ulcère
Délai de survenue après chirurgie (j)	21	16	26
Délai de survenue après introduction argatroban (j)	12	9	16
Facteur de risque surajouté	aspirine prasugrel	et insuffisance hépatique sévère	non
Reprise chirurgicale	oui	non	oui (FOGD)
Transfusion	oui (5 CGR)	non	oui (3 CGR)
Décès	non	oui	non
Surdosage dans les 48h	non	non	non
TTd moyen dans les 48h précédent l'évènement hémorragique [min-max]	0,68 [0,52-0,71]	0,39 [0,25-0,65]	1,21 [0,92-1,51]
TCAr moyen dans les 48h précédent l'évènement hémorragique [min-max]	1,58 [1,49-1,53]	3,11 [2,18-5,79]	1,64 [1,60-1,68]
Posologie moyenne dans les 48h précédent l'évènement hémorragique (µg/kg/min)	1,15	0,075	1,17

Tableau 3 : description des 3 patients ayant présenté une hémorragie majeure.

Chez le patient 28, l'argatroban a été interrompu 24h pour drainage biliaire, ce qui explique le TTd moyen en dessous de la cible. Chez ce patient, le TCA n'était pas interprétable car spontanément allongé du fait de la défaillance hépatique majeure (défaut de synthèse des facteurs de coagulation).

FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale

CGR : culot de globules rouges

3. Posologie d'argatroban et évènement hémorragique

Pour l'intégralité des évènements hémorragiques (12 évènements) y compris ceux débutés avant l'introduction de l'argatroban, il n'y avait pas de différence significative de posologie d'argatroban entre les patients ayant présenté un évènement hémorragique et ceux n'ayant pas saigné, que ce soit sur la posologie moyenne des 24h précédents l'hémorragie (0.612 (±0.544) µg/kg/min) ou la posologie moyenne de l'introduction jusqu'au saignement (0.520 (±0.498)µg/kg/min) (figure 8 et 9). Deux patients n'ayant pas présenté de complication hémorragiques ont été exclus de l'analyse pour manque de données sur les posologies administrées.

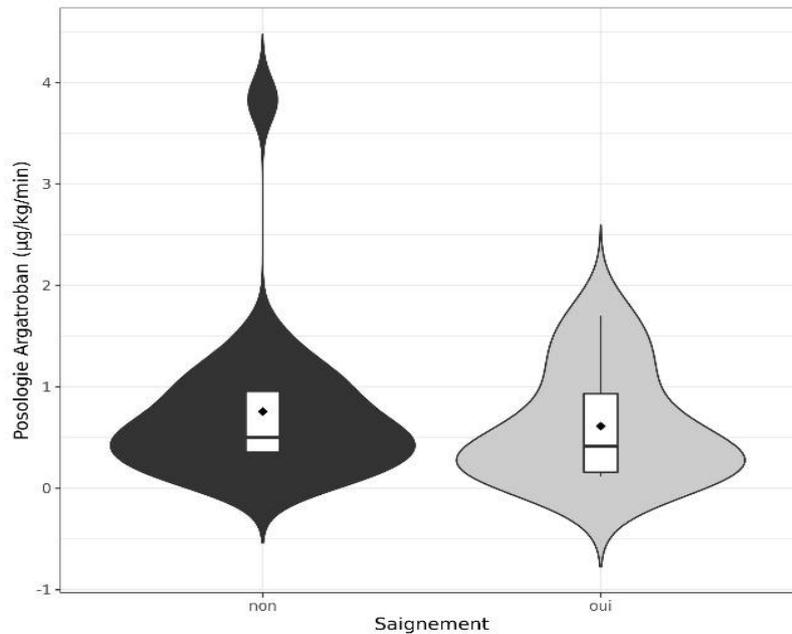


Figure 8 : Posologie moyenne d'argatroban 24h avant l'évènement hémorragique (12 évènements, 0.612 (\pm 0.544) μ g/kg/min) versus posologie moyenne depuis l'introduction du traitement chez les patients n'ayant pas saigné (23 patients, 0.755 (\pm 0.779) μ g/kg/min). $p=0,7$ (test de Mann-Whitney).

Deux patients ont été exclus de l'analyse pour manque de données sur les posologies administrées.



Figure 9 : Posologie moyenne d'argatroban de l'initiation au saignement (12 évènements, 0.520 (\pm 0.498) μ g/kg/min) vs posologie moyenne d'argatroban depuis l'initiation si absence de saignement (23 patients, 0.755 (\pm 0.779) μ g/kg/min). $p=0,24$ (test de Mann-Whitney).

Deux patients ont été exclus de l'analyse pour manque de données sur les posologies administrées.

4. TTd et évènement hémorragique

a) TTd dans les 24h précédent l'apparition d'un évènement hémorragique sous argatroban

Sur les 9 évènements hémorragiques débutés sous argatroban (chez 7 patients), le TTd déterminé dans les 24h précédent l'hémorragie était disponible pour 7 évènements. Selon l'intervalle cible GIHP, 1 TTd sur les 7 est surdosé (figure 10a). Selon l'intervalle cible déterminé localement, aucun TTd n'était surdosé (figure 10b). Les 3 TTd correspondant aux 3 hémorragies majeurs sont tous situés dans le bas des intervalles cibles.

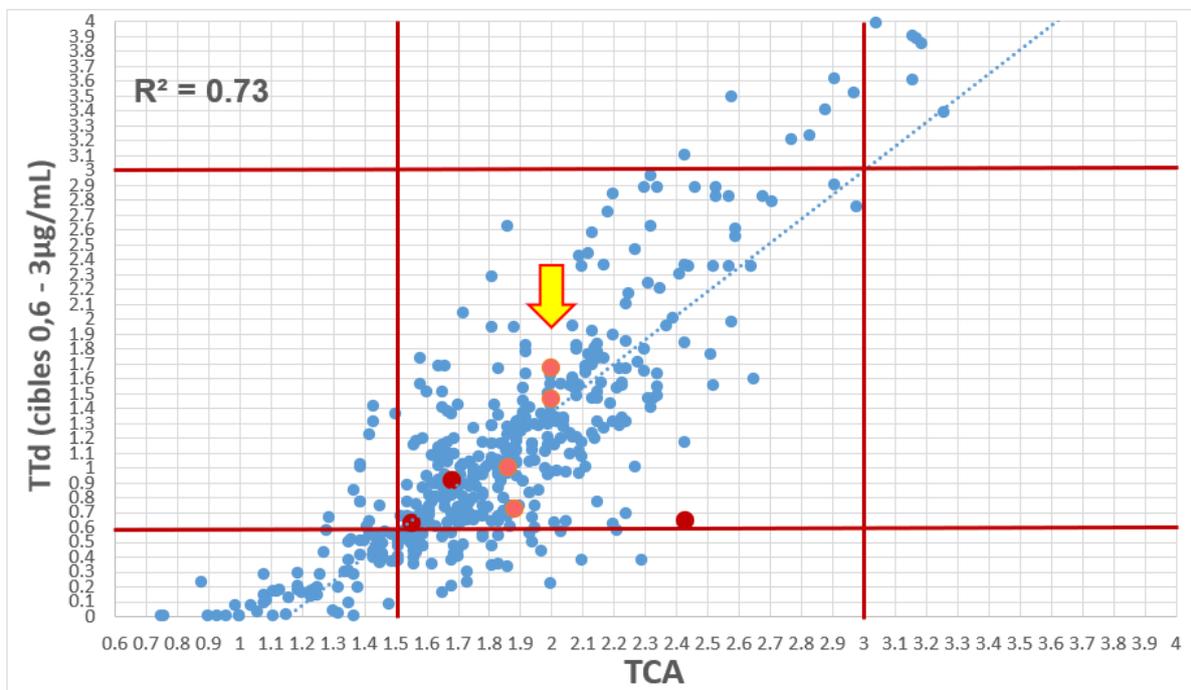


figure 11a : Doublet TCA/TTd déterminé dans les 24h précédents un évènement hémorragique (rouge clair = hémorragie mineure ; rouge foncé = hémorragie majeure) en fonction des cibles de TTd du GIHP.

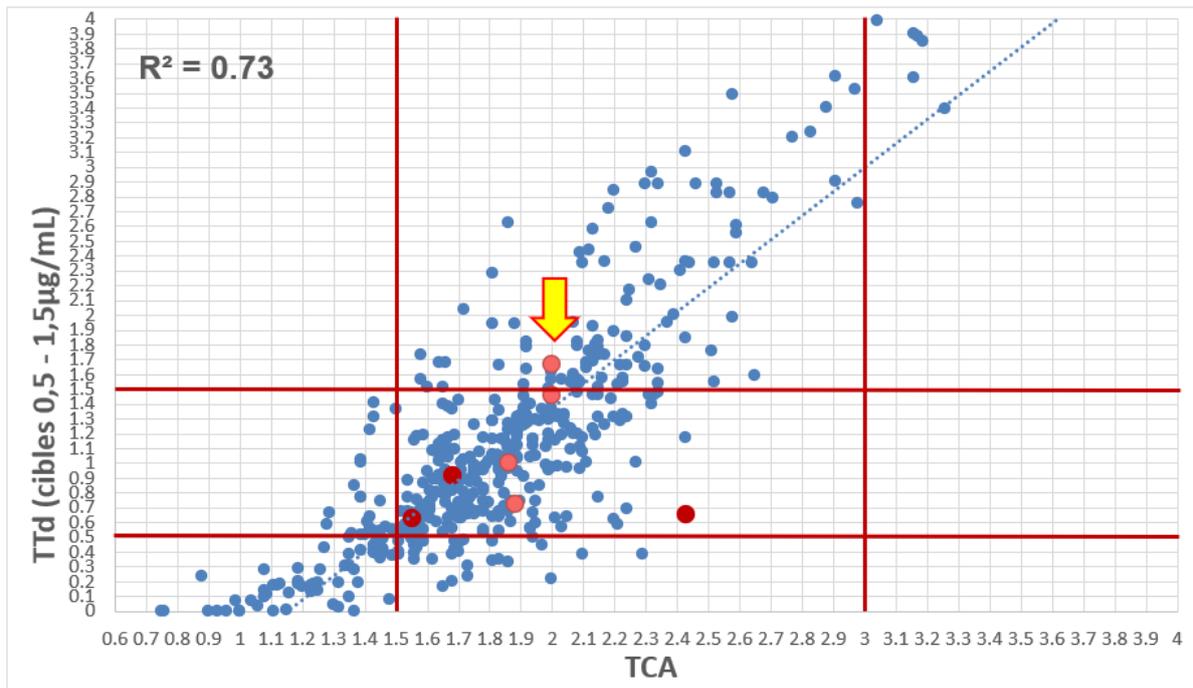


figure 11b : Doublet TCA/TTd déterminé dans les 24h précédents un évènement hémorragique (rouge clair = hémorragie mineure ; rouge foncé = hémorragie majeure) en fonction des cibles locales de TTd.

b) *TTd moyen*

Pour l'intégralité des évènements hémorragiques (12 évènements, y compris ceux débutés avant l'introduction de l'argatroban), les TTd étaient significativement plus élevés dans le groupe ayant présenté un évènement hémorragique (figure 12). A noter, 7 des 8 patients ayant présenté un évènement hémorragique présentaient également une thrombose lors de la suspicion de TIH, et étaient donc plus anticoagulés (figure 3).

Cinq patients ont été exclus de l'analyse par absence de données de suivi sous traitement (2 patients, pas de complication hémorragique décrite dans les comptes-rendus d'hospitalisation) ou par absence de surveillance par TTd sous traitement (3 patients n'ayant pas présenté de complication hémorragique sous argatroban).

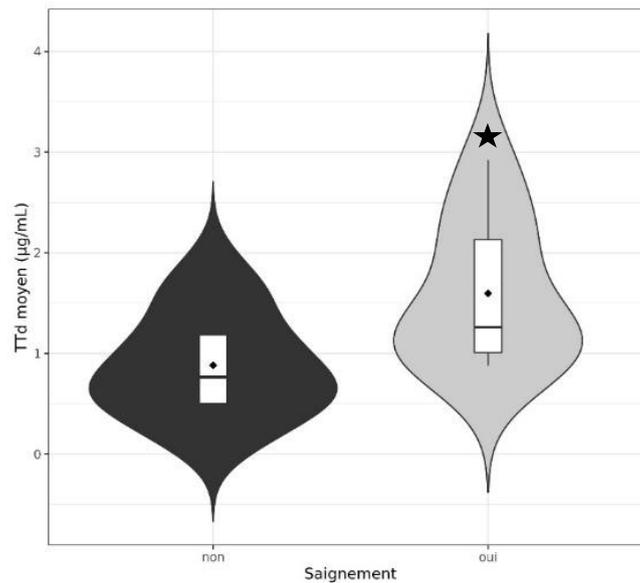


Figure 12 : TTd moyen pendant la durée de traitement par argatroban chez les patients ayant présenté un évènement hémorragique (9 patients, 1.60 (\pm 0.724) μ g/mL) versus ceux n'en n'ayant pas présenté (20 patients, 0.882 (\pm 0.517) μ g/mL). P=0,011 (test de Mann-Whitney).

Cinq patients ont été exclus par absence de données de suivi ou par absence de surveillance par TTd.

c) Temps passé en surdosage d'après le TTd

Il n'y avait pas de différence de temps passé en surdosage (évalué par le TTd) entre les patients sans évènement hémorragique et ceux ayant débuté une hémorragie sous argatroban, que ce soit selon les cibles du GIHP ou selon les cibles déterminées localement (tableau 4).

Aucune différence n'était retrouvée également pour les 3 patients ayant présenté une hémorragie majeure (tableau 5).

	Patient évènement hémorragique (n = 24)	sans	Patient avec évènement hémorragique débuté sous Argatroban (n = 7)	p
% moyen de temps passé en surdosage (cibles GIHP : 0,5-1,5 µg/mL)	11.0 (±15.7)		11.4 (±7.51)	0.19
% moyen de temps passé en surdosage (cibles locales : 0,6-3 µg/mL)	4.3 (±11.5)		1.8 (±3.19)	0.76

Tableau 4 : Temps passé en surdosage (selon le TTd) chez les patients sans évènement hémorragique et chez les patients ayant débuté une hémorragie sous argatroban. Test de Mann-Whitney.

	Patient évènement hémorragique (n = 24)	sans	Patient avec évènement hémorragique majeur sous argatroban (n = 3)	p
% moyen de temps passé en surdosage (cibles GIHP : 0,5-1,5 µg/mL)	11.1 (±15.7)		15.4 (±8.94)	0.22
% moyen de temps passé en surdosage (cibles locales : 0,6-3 µg/mL)	4.1 (±11.6)		3.9 (±4.28)	0.23

Tableau 5 : Temps passé en surdosage (selon le TTd) chez les patients sans évènement hémorragique et chez les patients ayant débuté une hémorragie majeure sous argatroban. Test de Mann-Whitney

E. Transfusion sous traitement :

24 patients (79%) ont reçu au moins un produit sanguin labile lors du traitement par argatroban. Le nombre médian de culots globulaires transfusés par jour de traitement était en 0,2 [0-1,6], les PFC de 0 [0-0,3] et les MCP/CPA de 0 [0-0,8]. Un patient a été exclu car ayant reçu 74 PFC dans le cadre d'échanges plasmatiques pour une suspicion de microangiopathie thrombotique.

Deux patients (5,8%) étaient transfusés dans le cadre d'une complication hémorragique majeure (décrits ci-dessus).

F. Efficacité sous traitement :

L'efficacité était évaluée par le recueil de tout nouvel évènements thrombotiques ou extension de thrombose existante survenant pendant la période d'administration de l'argatroban, uniquement dans le sous-groupe de patients souffrant d'une TIH confirmée (n=17).

Pour rappel, 6 patients avec une TIH confirmée avaient au moins une localisation thrombotique lors de la suspicion de TIH.

Un seul patient (2.9%) ayant une TIH confirmée a présenté des évènements thrombotiques nouveaux sous argatroban (figure 13) : une thrombose du circuit de dialyse est survenue deux jours après l'instauration de l'argatroban, alors que le traitement avait été suspendu 24h en raison d'un surdosage, sans cependant que le TTd soit inférieur à 0.5 µg/mL. Une embolie pulmonaire lobaire supérieure bilatérale est également survenue chez ce patient après 22 jours de traitement, alors que le traitement avait été suspendu 2 jours pour hémorragie digestive nécessitant un geste invasif, avec des TTd à 0,0 µg/mL.

L'évolution a été favorable. Lors du scanner mettant en évidence l'embolie pulmonaire, il a été noté une régression des thrombus décrits initialement au diagnostic de TIH (thromboses du tube valvé, type Bentall).

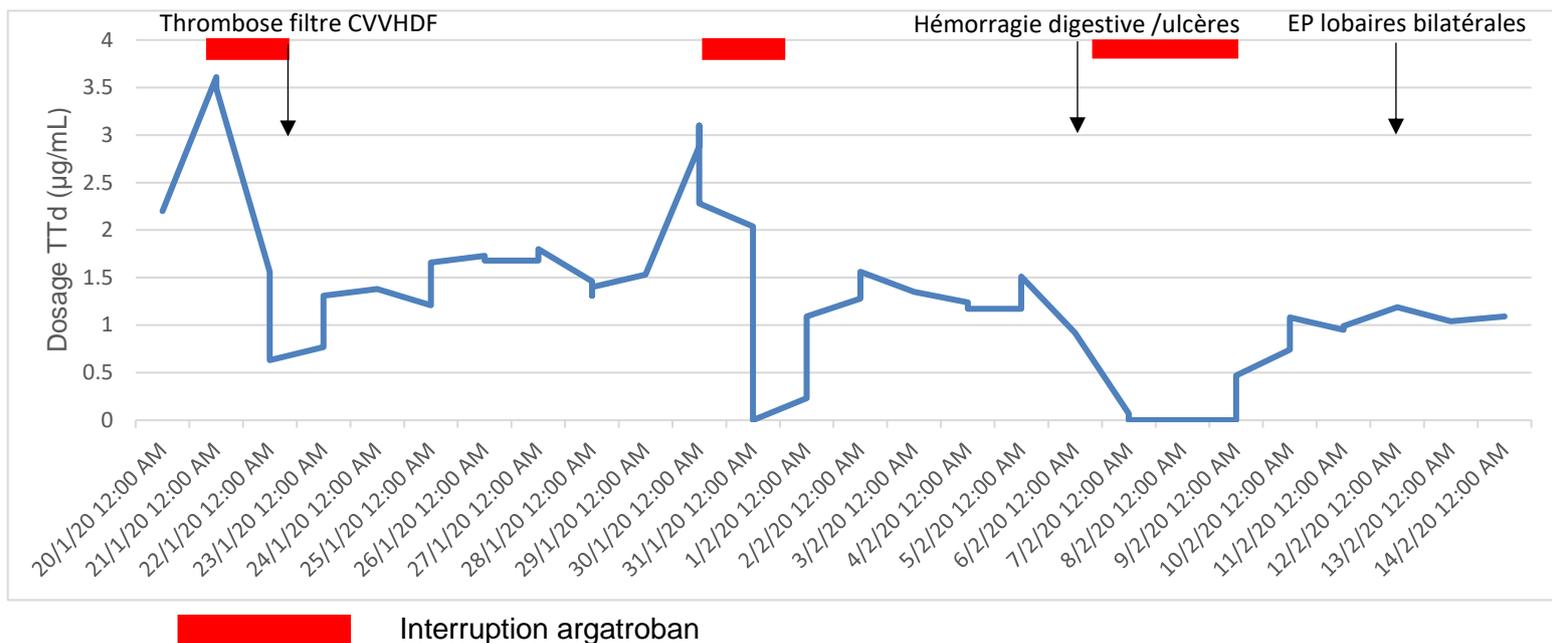


Figure 13 : Chronologie des épisodes de thrombose sous argatroban chez le patient 31.
1) Thrombose du circuit de dialyse à deux jours de l'introduction du traitement (après 24h d'arrêt en raison d'un surdosage) sans que le TTd ne soit en sous dosage.
2) Embolie pulmonaire lobaire supérieure bilatérale après une période d'interruption du traitement de 2 jours pour hémorragie digestive. A noter la régression des autres thrombus décrits initialement.

G. Mortalité :

Treize patients (38,2%) sont décédés lors de l'hospitalisation. Le Score SOFA moyen de 11,3 prédisait une mortalité comprise entre 40-50%.

Cinq patients sont décédés des suites d'un choc cardiogénique avec défaillance multi-viscérale, 6 des suites d'un choc septique avec défaillance multi-viscérale. Un patient est décédé des suites d'une complication hémorragique (probable hémopéritoine) dans un contexte de défaillance multiviscérale sur choc septique avec insuffisance hépatique majeure et CIVD (cf ci-dessus).

VI. DISCUSSION

Du fait de sa demi-vie courte, sa voie d'administration intra-veineuse et son mécanisme d'élimination non affecté par l'insuffisance rénale, l'argatroban est une molécule attractive pour les patients souffrant d'une suspicion de TIH et hospitalisés en réanimation en post opératoire d'une chirurgie cardio-vasculaire lourde. En effet, l'insuffisance rénale affecte une proportion non négligeable de cette population, qui est également à haut risque de réintervention chirurgicale. Le danaparoïde sodique, anticoagulant alternatif à l'héparine utilisé en cas de suspicion de TIH, est donc difficile à utiliser du fait de sa demi-vie longue (27h) majorée en cas d'insuffisance rénale (élimination exclusivement rénale) et de l'absence d'antidote.

Cependant les modalités d'utilisation de l'argatroban dans cette population à haut risque de patients de réanimation après chirurgie cardio-vasculaire lourde restent à affiner.

Trente-quatre patients ayant reçu de l'argatroban en réanimation en post-opératoire de chirurgie cardio-vasculaire ont été inclus dans notre étude rétrospective monocentrique. Dix-sept patients (50%) présentaient une TIH confirmée (test ELISA positif associé à un test fonctionnel positif (test d'agrégation ou SRA), parmi lesquels 6 présentaient une thrombose au diagnostic. Cette forte proportion de patients souffrant d'une TIH avérée confirmée par un diagnostic biologique solide (tests antigénique et tests fonctionnels) est une force de notre étude. Il s'agit d'une population à très haut risque thrombotique dans laquelle l'évaluation de l'efficacité de l'argatroban (prévention de nouvelles thromboses et d'extension de thrombose préexistante) est particulièrement pertinente.

A notre connaissance, il existe une seule autre étude, datant de 2010, s'intéressant exclusivement à l'utilisation de l'argatroban dans cette population (21). Trente et un patients ayant reçu de l'argatroban dans les 72h après pontage coronarien ont été inclus. Le diagnostic de TIH était porté en présence d'une thrombopénie associée à une recherche positive d'anticorps anti-Hep/PF4 (6 patients). Aucun test fonctionnel n'était réalisé. Or les anticorps anti-Hép/PF4 sont présents chez un grand nombre de patients (jusqu'à 50%) après chirurgie cardiaque sans que cela ne soit associé à une TIH (22). Le nombre de TIH confirmée n'est donc pas clairement défini dans cette étude.

Dans notre étude, la TIH survenait en moyenne après 10 jours de traitement par HNF, curatif dans 70% des cas. Ce délai de survenue est conforme aux données de la littérature (8). Le score 4T médian était de 5. Cependant, le score des 4T est peu adapté aux patients

de réanimation, d'autant plus en post-opératoire de chirurgie cardio-vasculaire où la thrombopénie post-CEC est fréquemment retrouvée (23).

La durée moyenne de traitement était de 15 jours [min 1j - max 46j]. Le RCP de l'argatroban indique que la durée maximale de traitement recommandée est de 14 jours, bien qu'il existe une expérience clinique limitée pour une administration sur de plus longues périodes. Le délai de rendu du test SRA (supérieur à 1 mois car nécessitant des réactifs radiomarqués donc réalisé uniquement dans 4 laboratoires en France) peut induire des administrations prolongées d'argatroban. Par ailleurs, il s'agit de patients de réanimation pouvant présenter des complications retardant l'introduction d'un relai par anticoagulation orale.

La posologie recommandée d'introduction d'argatroban dans le RCP est de 2 µg/kg/min (24). Cependant, plusieurs auteurs plaident pour une posologie d'initiation réduite, notamment chez le sujet de réanimation (10,14,16,25). Ainsi, le GIHP préconise une posologie initiale de 1 µg/kg/min et réduite à 0,5 µg/kg/min chez les patients de réanimation, de chirurgie cardiaque et en cas d'insuffisance hépatique modérée (17). Dans notre étude, la posologie moyenne d'introduction était de 0,47 µg/kg/min. Elle était plus élevée (0,63 µg/kg/min) chez les patients présentant une thrombose au diagnostic. Ces posologies sont conformes aux propositions du GIHP. Cependant, 16 patients ont reçu une posologie de départ très faible (0.1 à 0.3 µg/kg/min), reflétant probablement la réserve des réanimateurs à prescrire cet anticoagulant mal connu chez des patients à haut risque hémorragique. Le premier contrôle biologique était inférieur à la zone cible chez 14 patients (90%). Dix patients ont reçu une posologie initiale de 0.4-0.5 µg/kg/min, permettant un premier contrôle biologique dans l'intervalle thérapeutique chez 50% des patients. Deux patients (Child B) présentaient un surdosage. Les posologies d'initiation ≥ 1 µg/kg/min (5 patients) permettaient d'atteindre systématiquement la zone cible dès le premier contrôle biologique, au prix d'un surdosage dès le 2eme contrôle biologique pour un patient (posologie 2 µg/kg/min). La posologie moyenne d'entretien était de 0,68 µg/kg/min. Chez les patients présentant une thrombose au diagnostic, celle-ci était de 1,2 µg/kg/min. Dans l'étude de Yoon *et al*, la posologie moyenne était de 0.66 µg/kg/min.

Au total, d'après notre expérience et en accord avec la littérature, une posologie d'initiation de 0.5 µg/kg/min semble adaptée chez le patient de réanimation après chirurgie cardiovasculaire. Chez les patients présentant une thrombose au diagnostic, une posologie d'initiation de 1 µg/kg/min semble préférable, permettant d'atteindre immédiatement l'intervalle cible. Une posologie d'initiation de 2 µg/kg/min expose à un risque important de surdosage dès les premiers bilans biologiques (24).

La posologie était modifiée en moyenne toutes les 50h, avec cependant une grande variabilité : de 3h à 257h (soit 11 jours à la même posologie) révélant une faible variabilité intra-individuelle de l'argatroban. Cette donnée est cohérente avec son mécanisme d'action. L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine et n'a donc pas besoin de cofacteur, contrairement à l'héparine et au danaparoïde qui nécessite l'action de l'antithrombine, sensible à l'inflammation notamment. Chez certains patients, le changement rapproché de posologie peut s'expliquer par le peu d'expérience du clinicien vis-à-vis de la molécule avec une surveillance très rapprochée afin de ne pas sortir des cibles.

Concernant la surveillance biologique, le RCP mentionne l'utilisation du TCAr, déterminé 1 à 3 heures suivant l'initiation du traitement puis au moins quotidiennement, avec un intervalle cible de 1.5 à 3, sans dépasser 100 secondes. Cependant de nombreuses limites du TCAr sont rapportées dans la littérature. C'est un test de coagulation global, non spécifique de l'argatroban. Le TCAr peut être spontanément allongé du fait d'un déficit en facteur de la coagulation ou d'un anticoagulant circulant de type lupique. Enfin, un effet « plateau » a été décrit pour les valeurs hautes à la limite supérieure de la cible thérapeutique (18,26–28). Le TTd est un test spécifique des anticoagulants anti-IIa, avec une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'Argatroban (29). Cependant, son intervalle cible n'est pas clairement défini : 0,6 - 1,8 µg/kg/min (18), 0,25 - 1,5 µg/kg/min (9). Ces études datent du début des années 2000 et comportent peu d'échantillons (43 échantillons pour Love *et al.*, 6 volontaires sains pour Fenyvesi *et al.*) ou peu de patients. En 2019, le GIHP a proposé propose un intervalle de 0,5 - 1,5µg/mL (17), mais toujours sur un faible niveau de preuve.

Le TTd et le TCAr ont été déterminés simultanément sur 469 échantillons provenant de 32 patients. A notre connaissance, il s'agit du plus grand effectif analysé. Le coefficient de corrélation entre TTd et TCAr était de 0,73, plus élevé que celui réalisé par Beyer *et al.* (30), retrouvant un coefficient de corrélation de 0,35. Cette analyse de corrélation avait été réalisée sur 36 patients avec 108 échantillons prélevés.

D'après cette corrélation, l'intervalle cible local du TTd a été déterminé par extrapolation de l'intervalle cible du TCAr, aboutissant à une cible de 0,6 à 3 µg/mL. Pour évaluer la pertinence de cet intervalle thérapeutique, 7 couples TCA/TTd (2 données manquantes) mesurés dans les 24h précédent les 9 épisodes hémorragiques survenus sous argatroban ont été relevés. Les valeurs sont comprises entre 0.6 et 1.67 µg/mL. Une seule valeur était en dehors de la cible GIHP (0,5 - 1,5 µg/mL) avec un TTd à 1,67 µg/mL (TCAr 2). Ce patient a présenté des rectorragies et des aspirations trachéo-bronchiques sanglantes d'évolution spontanément favorable sans nécessité de transfusion.

Concernant les 3 hémorragies majeures, les TTd mesurés dans les 24h précédent étaient dans l'intervalle cible (GIHP et déterminé localement). Les hémorragies majeures ne sont pas liées à un surdosage dans les 24h précédentes.

Le temps passé en surdosage (exprimé en % de la durée totale de traitement), selon l'intervalle GIHP ou l'intervalle déterminé localement n'étaient pas significativement différent entre les patients ayant saigné et ceux n'ayant pas saigné. Aucune différence n'était retrouvée également pour les 3 patients ayant présenté une hémorragie majeure.

Concernant l'innocuité de l'argatroban, sur 34 patients, 7 (soit 21 %) ont présenté neuf évènements hémorragiques débutés après introduction d'argatroban, parmi lesquels 5 ont également saigné sous l'anticoagulant utilisé avant ou après l'argatroban, ce qui souligne la fragilité et le risque hémorragique important de la population étudiée. L'incidence de survenue des complications hémorragiques après chirurgie cardiaque n'est pas bien défini dans la littérature. Colson et al. retrouve une incidence de 2,6%, variant de 0 à 16% en fonction des centres (31), la définition de saignement post-opératoire s'arrêtant à 24 heures après la chirurgie. La force de notre étude repose sur le recueil complet et exhaustif de tout saignement même anodin grâce à l'analyse rigoureuse des dossiers médicaux et paramédicaux, et notamment des transmissions infirmières. La seule publication rapportant l'utilisation de l'argatroban dans une population similaire rapporte 64.5 % de patients ayant saigné sous argatroban (21).

Dans notre étude, 3 patients (8,8%) ont présenté un évènement hémorragique majeur. Sur ces 3 patients, 2 avaient des facteurs de risques hémorragiques surajoutés telle qu'une double antiagrégation plaquettaire ou une défaillance multiviscérale sévère avec insuffisance hépatique majeure. Au total, un seul patient a présenté une complication hémorragique majeure en dehors de tout facteur de risque additionnel, avec un tableau d'hémorragie digestive sur ulcères gastroduodénaux.

L'incidence des complications hémorragiques sous argatroban est très variable dans la littérature, certaines études retrouvant des pourcentages plus faibles (16,24,32,33), d'autre des incidences plus importantes (9,25,34,35). Une des limites importantes de ces comparaisons est liée au fait que la définition d'évènement hémorragique majeur n'est pas uniforme dans la littérature, certains ne s'intéressant qu'à une baisse définie du chiffre d'hémoglobine. Une méta-analyse de 2021 portant sur 1 100 patients traités par argatroban rapporte une incidence d'hémorragies majeures (définition ISTH) de 8% (36). Nous retrouvons dans notre étude un taux similaire, alors qu'il s'agit de patients de réanimation et à haut risque hémorragique. Une autre méta-analyse de 2021 rapporte un taux minoré d'hémorragies

majeures et mineures sous argatroban, comparativement au danaparoïde, la seule donnée communiquée étant le log-Odd ratio à - 1,51 ; IC [- 3,15 à 0,12] (37).

En 2020, une étude portant sur 215 patients rapporte un taux de saignement post chirurgie cardiaque programmée de 26.5 % : 14.4 % avant début de l'anticoagulation et 12.1 % après initiation de l'anticoagulation (héparine ou argatroban)(35). Le taux de saignement était plus important chez les patients traités par argatroban c'est patients étaient plus graves cliniquement, avaient présenté plus d'évènements hémorragiques avant l'introduction de l'anticoagulation, des paramètres biologiques de coagulation plus perturbés et une thrombopénie plus marquée. Après ajustement des facteurs confondants, le risque hémorragique du groupe argatroban n'est pas majoré par rapport au groupe héparine.

Au total, les patients de réanimation post chirurgie cardio-vasculaire sont à haut risque hémorragique, quel que soit l'anticoagulant. Le taux de saignements majeurs retrouvé dans notre étude est similaire aux taux rapportés dans la littérature chez les patients hors réanimation. Le taux de saignement ne semble pas majoré sous argatroban par comparaison à l'héparine ou au danaparoïde (35,38).

Concernant l'efficacité du traitement, 1 seul patient (sur 34, soit 2.9 %) a présenté des complications thrombotiques. Ces 2 évènements surviennent après une période d'interruption du traitement de respectivement 24 et 72h, avec des TTd à 0 µg/ml signant l'absence d'argatroban circulant. Au total, sous anticoagulation efficace, le traitement semble donc efficace pour éviter la survenue de nouvelles thromboses ou l'extension de thromboses préexistantes. L'incidence d'évènement thrombotiques (nouvelle thrombose ou extension de thrombose préexistante) est variable selon les études, allant de 0 à 25 %(9,21,25,32,39). La méta-analyse de 2021 rapporte un taux de nouvelles thromboses ou d'extension de thrombose préexistante de 5 % sur 1733 patients sous argatroban (non exclusivement issus de réanimation). Tous traitements de la TIH confondus, cette méta-analyse rapporte un taux d'évènements thrombotique de 7 % chez les patients souffrant de TIH confirmée. Notre étude retrouve un taux de thrombose plus faible, alors que les patients inclus sont à haut risque thrombotiques (50% de TIH confirmées, 35% de thromboses lors de la suspicion de TIH).

L'argatroban semble efficace pour prévenir la survenue de nouvelles thromboses ou l'extension de thromboses préexistantes, y compris chez les patients à haut risque thrombotique.

Concernant la mortalité, 13 patients (38,2%) sont décédés lors de leur hospitalisation. Ce chiffre est cohérent au regard de la sévérité des patients inclus dans l'étude (score SOFA moyen à 11,3). L'étude de Yoon et al. (21) ne rapporte qu'un seul décès sur 31 patients (mortalité de 3,2%). Ce chiffre est très faible et discordant avec les chiffres habituellement

retrouvés en réanimation. Nilius et al. (36) retrouvent une mortalité de 10%. Ce pourcentage de mortalité plutôt faible s'explique par l'inclusion de patients n'étant pas en réanimation ainsi que des patients non chirurgicaux.

Les limites de cette étude sont son faible effectif, limitant le recueil des complications inhérentes au traitement et limitant la qualité des analyses statistiques réalisées. La faible incidence de la TIH imposerait de réaliser une étude multicentrique afin d'augmenter le nombre de patient inclus.

Le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective entraîne également une perte de données, notamment liée à l'absence de données de suivi informatisées avant 2018. Cependant, une étude prospective serait difficile à réaliser du fait également de la faible incidence de la maladie. Un registre pourrait être néanmoins intéressant.

Nous n'avons pas non plus réalisé de comparaison avec un autre traitement utilisé lors de la TIH (danaparoïde sodique) ou avec l'héparine afin de comparer la survenue des événements hémorragiques ou thrombotiques.

La cible de TTd retrouvée dans notre étude étant discordante avec celles publiées antérieurement, une étude prospective multicentrique comparant la cible préconisée par le GIHP à la cible déterminée dans notre étude est nécessaire.

VII. CONCLUSION

Dans le cadre d'une suspicion de TIH en réanimation en postopératoire de chirurgie cardiovasculaire, l'argatroban semble être une thérapeutique sûre, notamment dans l'attente de la confirmation diagnostique. Une posologie d'introduction comprise entre 0,5 et 1 µg/kg/min définie en fonction de la gravité du patient (nombre de défaillance d'organe), permet d'atteindre rapidement un niveau d'anticoagulation curative sans risque majeur de surdosage et donc hémorragique. La surveillance biologique doit être rapprochée lors de l'introduction, d'autant plus si le patient présente des facteurs de risques surajoutés de saignement tels qu'une bi-antiagrégation plaquettaire, un contexte septique ou une insuffisance hépatique). La surveillance doit être réalisée idéalement par TTd et une cible comprise entre 0,6 et 3 µg/mL semble être appropriée. Cependant ces données, notamment cette cible de TTd devraient être validées par une étude prospective multicentrique en réanimation.

VIII. REFERENCES

1. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*. 1992;
2. Pishko AM, Cuker A. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients. :8.
3. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):252-61.
4. Kuter DJ, Konkle BA, Hamza TH, Uhl L, Assmann SF, Kiss JE, et al. Clinical outcomes in a cohort of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. août 2017;92(8):730-8.
5. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. nov 1996;101(5):502-7.
6. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost*. 30 nov 2017;95(06):967-81.
7. Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik L, Trevino S, et al. Argatroban and Renal Replacement Therapy in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. févr 2005;39(2):231-6.
8. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. févr 2012;141(2):e495S-e530S.
9. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos J-C, Morange P-E, Biron-Andréani C, Gruel Y, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. déc 2015;19(1):396.
10. Koster A, Buz S, Hetzer R, Kuppe H, Breddin K, Harder S. Anticoagulation with argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: First results from the ARG-E03 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. sept 2006;132(3):699-700.
11. Rice L, Hursting MJ. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. mai 2008;1(3):357-67.
12. Keyl C, Zimmer E, Bek M, Wiessner M, Trenk D. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2016;115(06):1081-9.
13. Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, Lewis B, Walenga JM. Pharmacology of argatroban. *Expert Rev Hematol*. oct 2010;3(5):527-39.
14. Rozec B, Boissier E, Godier A, Cinotti R, Stephan F, Blanloeil Y. L'argatroban, nouvel antithrombotique pour la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque de l'adulte : utilisation en chirurgie cardiaque et en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation*. sept 2014;33(9-10):514-23.

15. Alatri A, Armstrong A-E, Greinacher A, Koster A, Kozek-Langenecker SA, Lancé MD, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy – A European Perspective. *Thromb Res.* 2012;8.
16. Demma LJ. Recognition of heparin-induced thrombocytopenia and initiation of argatroban therapy after cardiothoracic surgery in the intensive care unit. :6.
17. French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP), French Study Group on Thrombosis and Hemostasis (GFHT), French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). Diagnosis and management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://sfar.org/propositions-tih-gihp-gfht-sfar/>
18. Love J, Ferrell C, Chandler W. Monitoring direct thrombin inhibitors with a plasma diluted thrombin time. *Thromb Haemost.* 2007;98(07):234-42.
19. Fenyvesi T. Monitoring of Anticoagulant Effects of Direct Thrombin Inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28(4):8.
20. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* janv 2010;8(1):202-4.
21. Yoon JH, Yeh RW, Nam KH, Hoffman WD, Agnihotri AK, Jang I-K. Safety and efficacy of the argatroban therapy during the early post-cardiac surgery period. *J Thromb Thrombolysis.* oct 2010;30(3):276-80.
22. Selleng S, Selleng K, Friesecke S, Gründling M, Kuhn S-O, Raschke R, et al. Prevalence and clinical implications of anti-PF4/heparin antibodies in intensive care patients: a prospective observational study. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2015;39(1):60-7.
23. Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet count profile: the most reliable tool for identifying patients with true heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Thromb Haemost.* janv 2010;8(1):27-9.
24. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation.* 10 avr 2001;103(14):1838-43.
25. Begelman SM, Baghdasarian SB, Singh IM, Militello MA, Hursting MJ, Bartholomew JR. Argatroban Anticoagulation in Intensive Care Patients: Effects of Heart Failure and Multiple Organ System Failure. *J Intensive Care Med.* sept 2008;23(5):313-20.
26. Keyl C, Lehane C, Zimmer E, Trenk D. Monitoring anticoagulation with argatroban in critically ill patients: activated partial thromboplastin time versus diluted thrombin time. *Thromb Haemost.* nov 2016;116(12):1180-1.
27. Van Cott E, Roberts A, Dager W. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 4 janv 2017;43(03):270-6.

28. Guy S, Kitchen S, Maclean R, Van Veen JJ. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Int J Lab Hematol.* déc 2015;37(6):834-43.
29. Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, van den Dool E-J, Scharnhorst V. Measuring Direct Thrombin Inhibitors With Routine and Dedicated Coagulation Assays. *Am J Clin Pathol.* 1 oct 2012;138(4):551-8.
30. Beyer JT, Lind SE, Fisher S, Trujillo TC, Wempe MF, Kiser TH. Evaluation of intravenous direct thrombin inhibitor monitoring tests: Correlation with plasma concentrations and clinical outcomes in hospitalized patients. *J Thromb Thrombolysis.* févr 2020;49(2):259-67.
31. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L, Bertet H, Faucanie M, Amour J, et al. Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. Garcia de Frutos P, éditeur. *PLOS ONE.* 2 sept 2016;11(9):e0162396.
32. Gray A, Wallis DE, Hursting MJ, Katz E, Lewis BE. Argatroban Therapy for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Acutely Ill Patients. *Clin Appl Thromb.* oct 2007;13(4):353-61.
33. Dhillon S. Argatroban: A Review of its Use in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs.* août 2009;9(4):261-82.
34. Keegan SP, Gallagher EM, Ernst NE, Young EJ, Mueller EW. Effects of Critical Illness and Organ Failure on Therapeutic Argatroban Dosage Requirements in Patients with Suspected or Confirmed Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* janv 2009;43(1):19-27.
35. Klingele M, Enkel J, Speer T, Bomberg H, Baerens L, Schäfers H-J. Bleeding complications after cardiac surgery, before anticoagulation start and then with argatroban or heparin in the early postoperative setting. *J Cardiothorac Surg.* déc 2020;15(1):27.
36. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* juill 2021;96(7):805-15.
37. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* août 2021;43(4):825-38.
38. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 28 mars 2021;
39. Al-Eidan FAS, Alrawkan S, Alshammary H, Crowther MA. Comparison of argatroban and fondaparinux for the management of patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Hematol.* nov 2018;97(11):2055-9.

IX. ANNEXES

Score SOFA :

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ μL ⁻¹	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^a	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 ^a
Central Nervous System (CNS)					
Glasgow Coma Scale score ^b	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL per day				<500	<200

FIO₂: fraction of inspired oxygen; MAP: mean arterial pressure; PaO₂: partial pressure of oxygen.

^aCatecholamine doses are given as μg kg⁻¹ min⁻¹ for at least 1 h.

^bGlasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

Vincent JL et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710

Score de Child-Pugh :

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine (μmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

Child A : 5 ou 6 points

Child B : 7 à 9 points

Child C : 10 à 15 points

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85. PMID: 4950264.

Score 4T's :

	2	1	0
Thrombopénie	- Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir \geq 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents	- Diminution de 30 à 50% ou Plaquettes entre 10 et 19 G/L ou diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie récente (3 derniers jours)	- Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire Ou plaquettes nadir $<$ 10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	- Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine - OU dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (5 à 30 jours)	- Chute de la numération plaquettaire (après plus de 10 jours d'héparine - Ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	- Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) OU nécrose cutanée OU réaction systémique après injection d'HNF OU hémorragie des surrénales	- Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante - OU suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation - OU érythème cutané après injection d'héparine.	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Autre cause possible de thrombopénie : - Sepsis sans confirmation microbiologique - Thrombopénie associée à une ventilation mécanique - Autres	Autre cause probable : - Chirurgie dans les 72 heures - Infection confirmée - Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours - CIVD due à autre cause - Purpura post transfusionnel - Plaquettes $<$ 20G/L probablement d'origine médicamenteuse

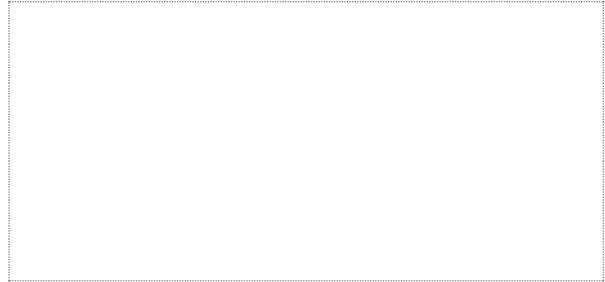
Score 0 à 3 : risque faible

Score 4 et 5 : risque intermédiaire

Score 6 à 8 : risque élevé

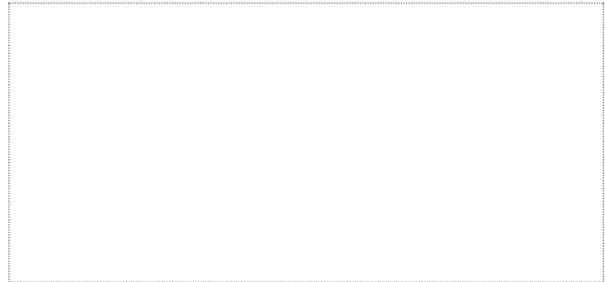
Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Chest. févr 2012;141(2):e495S-e530S.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Elodie BOISSIER

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : JOSSE

PRENOM : MARIE

Titre de Thèse : L'ARGATROBAN EN REANIMATION : Evaluation de l'utilisation en pratique clinique de l'Argatroban en réanimation : efficacité, innocuité, modalités pratiques d'administration et surveillance biologique du traitement.

RESUME

Notre étude a évalué la sécurité d'utilisation de l'Argatroban en réanimation chirurgicale cardiovasculaire, son efficacité et les modalités de surveillance biologique. L'étude observationnelle rétrospective a été menée au CHU de Nantes entre 2014 et 2020, en réanimation chirurgicale cardiovasculaire. 34 patients ayant reçu de l'argatroban ont été inclus. La TIH était confirmée chez 17 patients. La posologie moyenne d'initiation était de 0,47 µg/kg/min. Deux évènements thrombotiques d'évolution favorable ont été rapportés (chez le même patient). 3 évènements hémorragiques majeurs ont été rapportés. 13 patients (38%) sont décédés. Une posologie d'introduction comprise entre 0,5 et 1µg/kg/min semble appropriée. La surveillance doit s'effectuer par TTd. La cible retrouvée dans l'étude est 0,6 - 3µg/mL et doit être validée par une étude prospective. L'Argatroban semble pouvoir être utilisé de façon sûre pour la prise en charge des TIH dans l'attente de la confirmation diagnostique.

MOTS-CLES

REANIMATION
CHIRURGIE CARDIAQUE
HEMOSTASE
ANTICOAGULATION