

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
PREMIÈRE PARTIE – GÉNÉRALITÉS SUR L'ARGATROBAN	10
Introduction :	11
I. Rappels sur la TIH :	12
1. Définition :	12
2. Mécanisme physiopathologique :	12
3. Démarche diagnostique :	13
II. Rappels sur l'argatroban :	16
1. Structure et propriétés physico-chimiques :	16
2. Indication thérapeutique :	16
3. Présentation, préparation, posologie et mode d'administration :	17
4. Pharmacocinétique :	18
5. Mécanisme d'action :	20
6. Effets indésirables :	22
7. Interactions médicamenteuses :	24
8. Contre-indications :	25
9. Suivi biologique :	26
DEUXIÈME PARTIE – TRAVAIL PERSONNEL (FORMAT ARTICLE)	28
Introduction	29
Matériel et Méthodes	30
<i>Conception de l'étude</i>	30
<i>Explorations de la coagulation</i>	30
<i>Statistiques</i>	31
Résultats	32
<i>Caractéristiques des patients</i>	32
<i>Données biologiques</i>	34
<i>Corrélations entre TCA et test HTI</i>	35
<i>Événements hémorragiques et thrombotiques</i>	44
Discussion	47
<i>Corrélations entre TCA et HTI</i>	47
<i>Événements hémorragiques et thrombotiques</i>	50
Conclusion	55
Références	56
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

PREMIÈRE PARTIE – GÉNÉRALITÉS SUR L'ARGATROBAN

Introduction :

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II est une complication grave du traitement par héparine. Elle se manifeste par une thrombopénie sévère, d'apparition brutale, survenant en général entre 5 à 21 jours après le début du traitement et est associée à un haut risque thrombotique. Elle est causée par des anticorps dirigés contre des complexes contenant de l'héparine et une protéine plaquettaire endogène, le facteur plaquettaire 4 (PF4). Bien que la réaction immunitaire soit courante [1]–[3], les complications cliniques sont beaucoup moins fréquentes et touchent environ 0,2 à 3 % des patients exposés [4].

Le risque de survenue de complications thrombotiques impose, devant toute suspicion de TIH, un arrêt immédiat de l'héparine et le relais par un autre traitement anticoagulant. En France, les molécules disponibles et autorisées dans cette indication sont le danaparoïde sodique (Orgaran®) et l'argatroban (Arganova®). Le danaparoïde inhibe le facteur Xa en présence d'antithrombine et peut être utilisé par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il a pour inconvénient d'avoir une demi-vie longue (25 heures), ce qui augmente le risque hémorragique, et d'être éliminé par voie rénale, ce qui le contre-indique chez les patients ayant une fonction rénale altérée [5]. Il n'existe pas d'antidote.

L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine, utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il a pour avantage d'avoir une demi-vie courte (1 heure) et de ne pas être éliminé par voie rénale, ce qui en fait une molécule de choix chez les patients hospitalisés en réanimation [6]. Il est cependant contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

I. Rappels sur la TIH :

1. Définition :

Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine :

- La TIH de type I, transitoire et modérée, survient dans les premiers jours du traitement par héparine et ne présente pas de risque thrombotique ;
- La TIH de type II, rapide et sévère, survient dans les 5 à 21 jours après le début du traitement et est à haut risque thrombotique.

2. Mécanisme physiopathologique :

Chez certains patients, le PF4 va interagir avec l'héparine et modifier sa structure tridimensionnelle, entraînant l'exposition de néo-antigènes qui vont induire la synthèse d'anticorps dirigés contre ces complexes PF4-héparine. Ces anticorps vont activer les plaquettes, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales, engendrant une hypercoagulabilité et l'apparition de thromboses.

Dans la majorité des cas, les TIH sont dues à des anticorps de classe IgG qui, après avoir reconnu le complexe PF4-héparine, se fixent par leur fragment Fc aux récepteurs FcγRIIIa des plaquettes. Les plaquettes sont alors activées, ce qui entraîne leur agrégation et la production de microparticules plaquettaires [7].

De plus, les anticorps anti-PF4 vont déclencher la production de Facteur Tissulaire par les monocytes, protéine procoagulante qui va favoriser la survenue de thromboses [8].

Outre les plaquettes et les monocytes, les anticorps anti-PF4 peuvent activer les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles, contribuant au processus thrombotique [9].

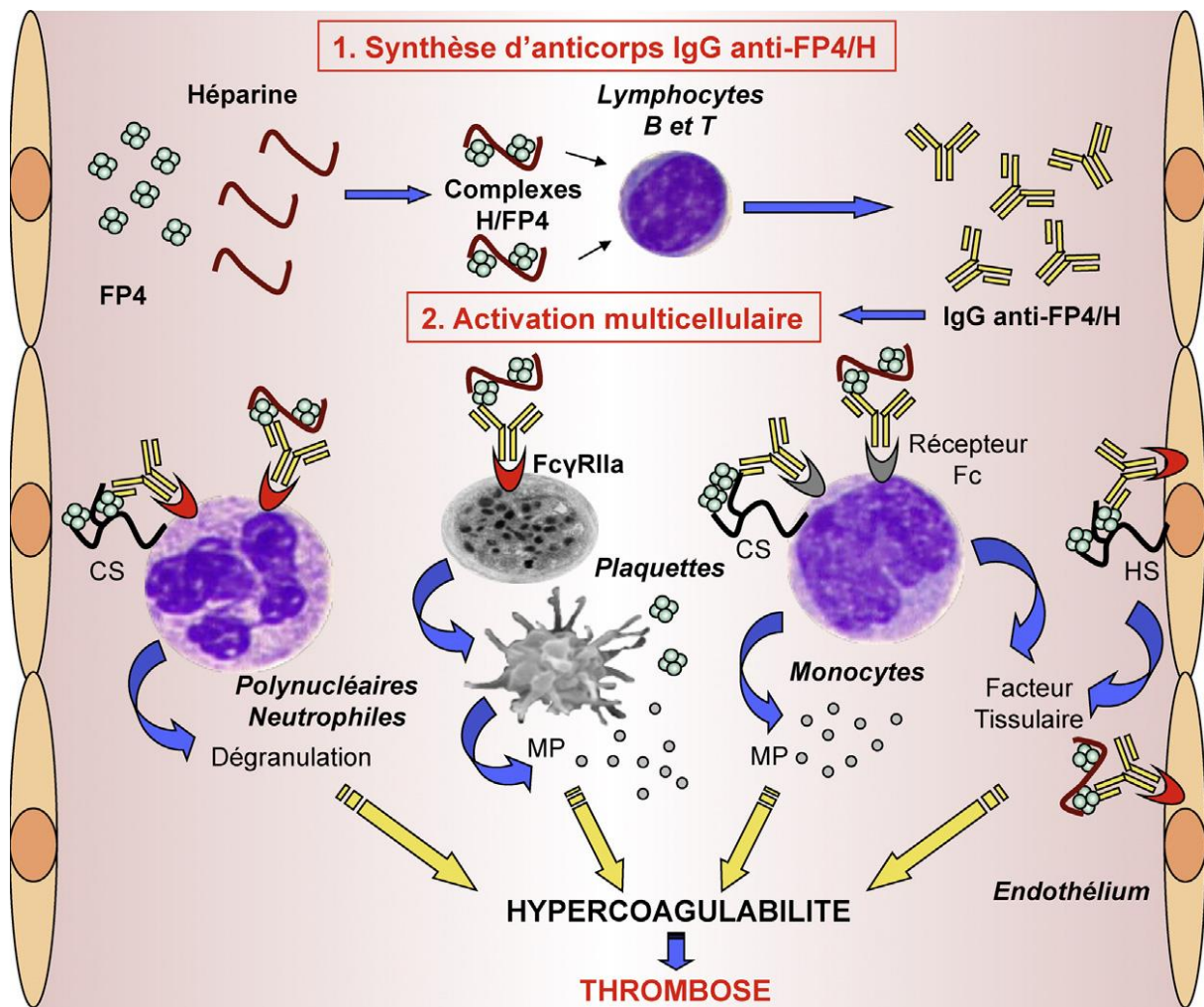


Figure 1. Physiopathologie des thrombopénies induites par l'héparine. FP4 : facteur plaquettaire 4 ; HS : héparane sulfate ; CS : chondroïtine sulfate (d'après Gruel et al., 2014) [9]

3. Démarche diagnostique :

Le diagnostic de la TIH doit être rapide pour permettre une prise en charge adaptée en urgence du fait des conséquences graves qu'elle peut engendrer.

La démarche diagnostique repose sur trois étapes :

1. L'évaluation de la probabilité que le patient présente une TIH : elle repose sur le score des 4T, qui a l'avantage d'être rapide et simple d'utilisation, mais qui peut être opérateur-dépendant et inadapté à certaines situations. Ce score est basé sur quatre critères : le temps d'apparition de la thrombopénie, la sévérité de la thrombopénie, la présence de thrombose

et la présence d'autres causes de thrombopénie. En fonction du score obtenu, la probabilité de TIH peut être déterminée :

- 0-3 : faible ;
- 4-5 : modérée ;
- 6-8 : élevée.

2. En cas de score modéré ou élevé, une recherche des anticorps anti-PF4 est pratiquée par un test immunologique : test immuno-enzymatique, agglutination de particules sur gel, immunoturbidimétrie... Ces tests ont une grande sensibilité, mais sont peu spécifiques [4].

Si la recherche d'anticorps anti-PF4 est négative, le diagnostic de TIH est exclu. S'il y a présence d'anticorps, il faut vérifier la fonction pro-agrégante de ces anticorps en présence d'héparine, en procédant à un test fonctionnel. En effet, les tests immunologiques sont également très sensibles à la détection d'anticorps anti-PF4/héparine cliniquement insignifiants, qui peuvent être présents de manière fortuite chez les patients atteints de thrombopénie causée par des facteurs autres que la TIH. Cela entraîne un risque de surdiagnostic de la TIH, en particulier chez les patients polyopathologiques et/ou de réanimation pour lesquels l'arrêt de l'héparine et la mise en place d'un autre traitement anticoagulant expose à la fois à un surrisque hémorragique et/ou thrombotique [10].

3. Il existe plusieurs tests fonctionnels dans la recherche de TIH : ce sont tous des tests indirects, c'est-à-dire qu'ils testent le sérum ou le plasma du patient avec des plaquettes normales issues de donneurs. Les anticorps de TIH présents dans le plasma du malade induisent une activation plaquettaire en présence d'héparine à faible concentration qui est inhibée par une forte concentration d'héparine [9].

Le test d'agrégation plaquettaire (TAP) utilisant du plasma riche en plaquettes (PRP) a été le premier test d'activation plaquettaire développé pour la TIH. Malheureusement, même lorsqu'il est optimisé par la sélection des donneurs de plaquettes, la sensibilité du test n'est que de 80 % environ. De plus, le plasma de patients ayant d'autres pathologies (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides...) peut entraîner des résultats faussement positifs [11].

À la différence du TAP qui utilise du PRP, le test HIMEA (Heparin Induced Multiple Electrode Aggregometry) évalue l'agrégation plaquettaire en utilisant le sang entier d'un donneur normal. La sensibilité et la spécificité de ce tests sont meilleures que celles du TAP [12].

Le test de libération de la sérotonine radiomarquée (SRA) est considéré comme le test de référence pour la TIH, en raison de sa grande sensibilité ($\approx 95\%$) et de sa spécificité ($\approx 95\%$). Il repose sur la mesure du pourcentage de libération de la sérotonine (préalablement radiomarquée) à partir des granules denses plaquettaires, qui permet de quantifier l'ampleur de l'activation plaquettaire en présence du sérum ou du plasma testé. Cependant, le test est techniquement exigeant (lavage des plaquettes) et nécessite des donneurs de plaquettes sélectionnés dont les plaquettes réagissent bien aux anticorps. En outre, l'utilisation de sérotonine radioactive limite le test aux laboratoires autorisés à utiliser des radiomarqueurs [13].

Le test HIPA (Heparin-induced platelet activation assay) est un autre test d'activation plaquettaire lavé qui utilise l'agrégation plaquettaire, lue visuellement, comme point final de l'activation plaquettaire. La sensibilité et la spécificité de ce test sont très élevées, équivalentes à celles du SRA [14].

D'autres tests fonctionnels, tels que la lumi-agrégométrie (mesure de libération d'ATP), ou la cytométrie en flux (expression de P-sélectine plaquettaire) ont été développés mais restent à ce jour peu validés [15].

II. Rappels sur l'argatroban :

1. Structure et propriétés physico-chimiques :

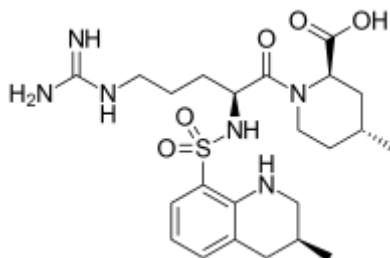


Figure 2. Formule développée de l'argatroban

L'argatroban est une petite molécule synthétique composée de trois groupes : l'acide 4-méthyl-2-pipéridinecarboxylique lié à un résidu arginine portant un groupe méthyltétrahydroquinoléine-sulfonyl sur sa fonction amine [16].

Quatre carbones asymétriques sont présents dans la molécule : la L-arginine optiquement pure et l'acide (2R,4R)-4-méthyl-2-pipéridinecarboxylique sont généralement utilisés comme éléments constitutifs conduisant à un dipeptide avec trois carbones asymétriques stéréochimiquement définis. Le quatrième stéréocentre est introduit dans l'étape finale de la synthèse et donne un mélange des diastéréoisomères 21R et 21S. L'argatroban consiste en un mélange de ces stéréo-isomères R et S selon un rapport de 64:36±2.

2. Indication thérapeutique :

L'argatroban est un anticoagulant parentéral disponible en France depuis 2009 grâce à des ATU nominatives. Il possède depuis 2010 l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication suivante : « anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement. » [17]

3. Présentation, préparation, posologie et mode d'administration :

L'argatroban est conditionné en flacon de 2,5 mL, à une concentration de 100 mg/mL ; un flacon contient 250 mg d'argatroban monohydraté [18].

L'argatroban est à diluer dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/mL (5 %) ou une solution pour perfusion intraveineuse de lactate de sodium pour obtenir une concentration finale de 1 mg/mL.

Chaque flacon de 2,5 mL est à diluer à 1/100 en mélangeant le contenu à 250 mL de solvant. Le flacon est à usage unique ; il faut donc utiliser 250 mg (2,5 mL) par 250 mL de solvant ou 500 mg (5 mL) par 500 mL de solvant. La solution ainsi préparée doit être mélangée par retournement répété de la poche ou du flacon de solvant pendant une minute. La solution diluée doit être limpide et pratiquement exempte de particules visibles. Une fois préparée, la solution peut présenter un trouble léger mais bref dû à la formation de microprécipités, qui se dissolvent rapidement en mélangeant. Le pH de la solution intraveineuse préparée selon les recommandations est compris entre 3,2 et 7,5.

La première étude prospective à avoir évalué l'efficacité et la sécurité de l'argatroban comme traitement anticoagulant chez des patients atteints de TIH (avec ou sans thrombose) a utilisé une dose de 2 µg/kg/min pour initier le traitement, avec un ajustement de dose ensuite pour maintenir un TCA compris entre 2 et 3 fois la valeur basale, sans dépasser 100 s. Sur les 304 patients inclus, la dose moyenne administrée pendant le traitement était de $2,0 \pm 0,1$ µg/kg/min dans le groupe TIH sans thrombose (160 patients) et $1,9 \pm 0,2$ µg/kg/min dans le groupe TIH avec thrombose (144 patients), pour une durée de $5,3 \pm 0,3$ jours et de $5,9 \pm 0,2$ jours respectivement [19].

L'argatroban étant éliminé par voie biliaire, sa clairance est diminuée et sa demi-vie est augmentée chez les patients ayant une dysfonction hépatique [20]. Par conséquent, une diminution de dose d'argatroban au quart est nécessaire pour les personnes souffrant d'une insuffisance hépatique modérée [21].

De même, il a été retrouvé qu'une dose initiale de 0,2 µg/kg/min chez les patients présentant un dysfonctionnement de plusieurs organes était suffisante et sûre pour obtenir une anticoagulation efficace [22].

Ainsi, la dose initiale standard recommandée chez l'adulte est de 2 µg/kg/min, mais elle est de 0,5 µg/kg/min chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), les patients ayant eu une chirurgie cardiaque et les patients dans un état critique (patients en unité de soins intensifs avec défaillance multi-viscérale).

4. Pharmacocinétique :

4.1. Distribution :

L'argatroban se lie à 54 % aux protéines sériques humaines (20% à l'albumine et 34% à la glycoprotéine acide α1). Le volume de distribution est évalué à environ 174 mL/kg [23].

4.2. Métabolisme :

In vitro, dans des préparations de microsomes hépatiques humains et des extraits de cellules entières, la présence de quatre métabolites a été détectée après oxydation par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, plus précisément les CYP3A4 et 3A5. *In vivo*, cependant, le métabolite M1 n'était pas quantifiable dans le plasma de volontaires ayant reçu de l'argatroban, ce qui porte à croire que la biotransformation par ces enzymes est négligeable, d'autant plus que l'érythromycine (un inhibiteur puissant des enzymes CYP3A4 et CYP3A5) a un effet nul sur la pharmacocinétique de l'argatroban [24].

4.3. Elimination :

La principale voie d'élimination de l'argatroban est fécale, probablement par sécrétion biliaire [23]. La clairance totale est d'environ 5 mL/min/kg (0,3 L/h/kg) pour des doses de perfusion variant jusqu'à 40 µg/kg/min [20], [24]. À l'arrêt de la perfusion, la concentration plasmatique d'argatroban diminue rapidement, avec une demi-vie d'élimination d'environ 40-50 minutes

[23]. Après 4 heures, la quantité d'argatroban présente dans le plasma est négligeable ou inexistante. La clairance plasmatique des stéréo-isomères R et S est comparable. L'insuffisance hépatique change les concentrations plasmatiques des stéréo-isomères R et S de façon équivalente ; leur rapport demeure identique à celui observé chez les sujets sains. Bien qu'étant présent en plus faible proportion, l'isomère S est environ 2 fois plus puissant que l'isomère R [23], [25].

En présence d'une dysfonction hépatique modérée, la clairance de l'argatroban est 4 fois plus lente, ce qui porte la demi-vie d'élimination à 2,5 heures [20].

En revanche, la présence d'insuffisance rénale ne modifie ni la pharmacocinétique, ni la pharmacodynamie de l'argatroban.

4.4. Pharmacodynamie :

La concentration plasmatique et l'effet anticoagulant atteignent l'état d'équilibre en 1 à 3 heures, et s'y maintiennent jusqu'à l'arrêt de la perfusion ou une modification de la dose [25]. La concentration plasmatique d'argatroban à l'équilibre est proportionnelle à la dose (doses allant jusqu'à 40 µg/kg/min, chez les sujets sains) et elle demeure en étroite corrélation avec l'effet anticoagulant à l'équilibre. Jusqu'à la dose de 40 µg/kg/min, le temps de céphaline activée (TCA), le temps de Quick (TQ), le rapport international normalisé (INR) et le temps de thrombine (TT) augmentent en fonction de la dose d'argatroban.

5. Mécanisme d'action :

5.1. Rôle biologique de la thrombine :

La thrombine est une sérine protéase glycosylée, générée à partir de la prothrombine par les facteurs Xa, Va, calcium et phospholipides du complexe prothrombinase. Le facteur Xa clive la prothrombine pour former les chaînes A et B de la thrombine, qui se combinent pour former l' α -thrombine [26].

La thrombine joue un rôle clé dans la coagulation. Sa principale action est de catalyser la transformation du fibrinogène en fibrine ; elle active en outre le facteur XIII pour réticuler la fibrine et stabiliser le caillot. Elle favorise et amplifie la formation de caillots en activant les facteurs V et VIII. En parallèle, elle déclenche des systèmes d'inhibition de la coagulation : en se liant à la thrombomoduline, elle active la protéine C qui se lie à la protéine S pour inactiver les facteurs Va et VIIIa. Elle stimule également la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, son antagoniste naturel, pour réguler davantage la thrombolyse endogène.

La thrombine joue également un rôle dans l'hémostase primaire par activation de l'agrégation plaquettaire.

La production de thrombine est contrôlée par l'amplification de la coagulation par des facteurs tels que le V et le VIII et par l'interaction avec la thrombomoduline, la protéine C et la protéine S.

5.2. Action anticoagulante de l'argatroban :

L'argatroban est une petite molécule qui inhibe directement la thrombine par liaison réversible à son site d'action, inhibant ainsi les réactions catalysées ou induites (formation de la fibrine, activation des facteurs de coagulation XIII, V et VIII et de la protéine C, agrégation plaquettaire, etc.). Il démontre une grande sélectivité pour la thrombine, sa constante d'inhibition (K_i) étant d'environ 39 nM [27]. Son action est rapide et de courte durée.

Contrairement à l'héparine, il ne nécessite pas la présence d'antithrombine pour exercer son effet antithrombotique.

L'argatroban peut inhiber efficacement l'activité de la thrombine adsorbée sur le thrombus de fibrine ainsi que celle de la thrombine libre en solution. En revanche, l'héparine est moins efficace pour inhiber la thrombine liée [24].

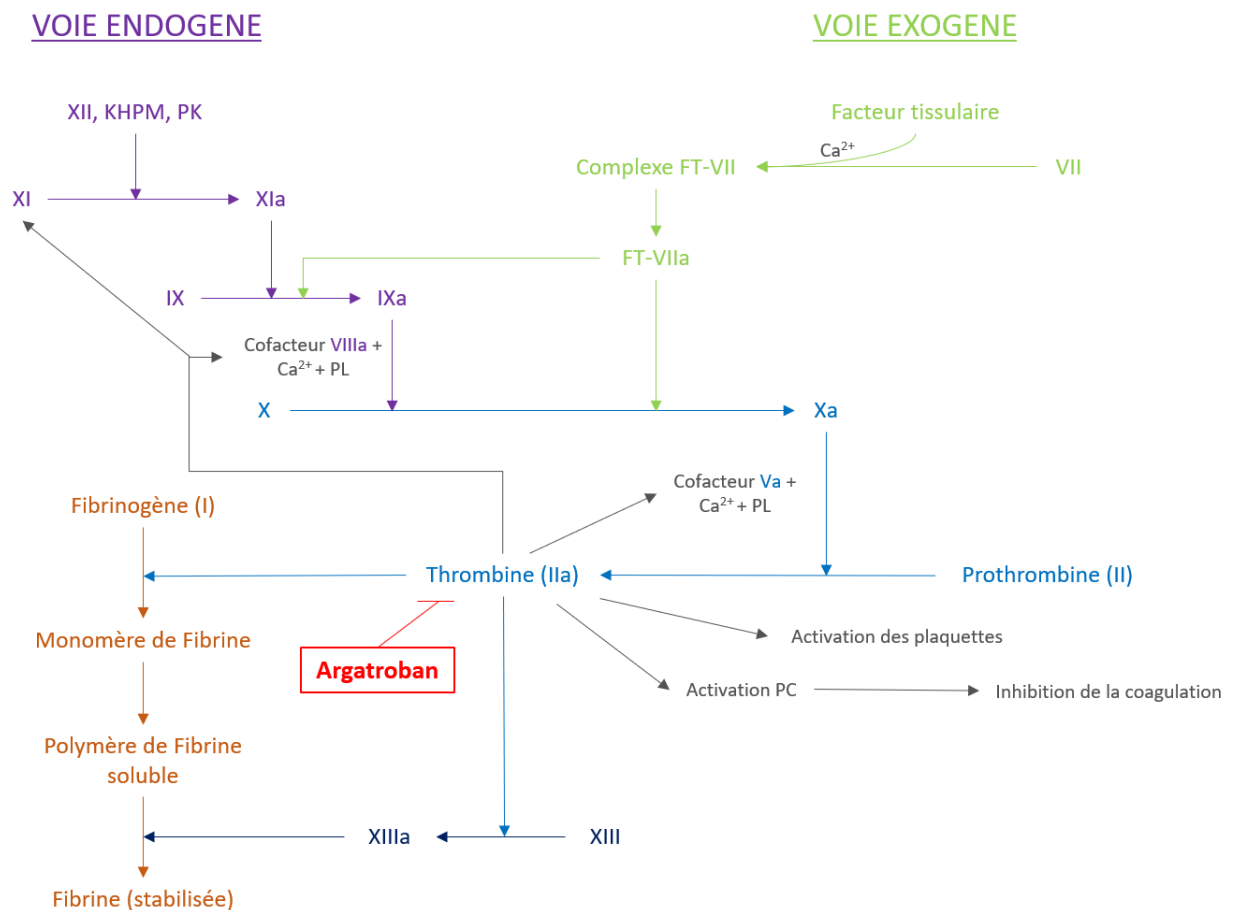


Figure 3. Mécanisme d'action de l'argatroban et rôle physiologique de la thrombine. KHPM : kininogène de haut poids moléculaire ; PK : prékallicréine ; PL : phospholipides ; PC : protéine C.

6. Effets indésirables :

Du fait de l'action anticoagulante de l'argatroban, les principales complications sont hémorragiques. Dans les études cliniques impliquant des patients ayant une TIH de type II et traités par argatroban, l'incidence d'évènements hémorragiques majeurs était de 31/568 (5,5 %) et celle des évènements hémorragiques mineurs de 221/568 (38,9 %) [18]. L'incidence des évènements hémorragiques majeurs était presque trois fois plus élevée chez les patients dont la valeur du TCA était supérieure à plus de trois fois la valeur de base par rapport aux patients pour qui le TCA se situait dans l'intervalle thérapeutique.

L'incidence des effets indésirables considérés comme possiblement liés à l'argatroban dans les études cliniques (568 patients atteints d'une TIH de type II) est présentée dans le Tableau 1.

Système - Organe	Fréquents (≥1/100, ≤1/10)	Peu fréquents (≥1/1000, ≤1/100)
<p>Infections et infestations</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Affections psychiatriques</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Affections oculaires</p> <p>Affections de l'oreille et du labyrinthe</p>	Anémie	<p>Infections, infection urinaire</p> <p>Coagulopathie, thrombopénie, leucopénie</p> <p>Anorexie, hypoglycémie, hyponatrémie</p> <p>Confusion</p> <p>Vertiges, céphalées, syncope, accident vasculaire cérébral, hypotonie, troubles de la parole</p> <p>Troubles visuels</p> <p>Surdité</p> <p>Fibrillation auriculaire, tachycardie, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, arythmie supraventriculaire, épanchement péricardique, tachycardie ventriculaire, hypertension, hypotension,</p>
<p>Affections cardiaques</p> <p>Affections vasculaires</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p>	Thrombose veineuse profonde, hémorragie	<p>Thrombose, phlébite, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle de membre inférieur, choc, ischémie périphérique, embolie périphérique</p> <p>Hypoxie, embolie pulmonaire, dyspnée, hémorragie pulmonaire, épanchement pleural, hoquet</p>
<p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Affections hépatobiliaires</p>	Nausées	<p>Vomissements, constipation, diarrhée, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, mélaena, dysphagie, affection de la langue</p>
<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémique</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p>	Purpura	<p>Fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie, insuffisance hépatique, hépatomégalie, ictère</p> <p>Eruption, hypersudation, dermatose bulleuse, alopecie, manifestations cutanées, urticaire</p> <p>Faiblesse musculaire, myalgie</p> <p>Hématurie, insuffisance rénale</p>
<p>Investigations</p> <p>Traumatisme, intoxication et complications liées aux procédures</p>		<p>Pyrexie, douleurs, fatigue, réaction au point d'application, réaction au point d'injection, œdème périphérique</p> <p>Taux du complexe prothrombique diminué, allongement du temps de coagulation, aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, phosphatases alcalines sanguines augmentées, lactate déshydrogénase sanguine augmentée</p> <p>Sécrétions de la plaie</p>

Tableau 1. Effets indésirables de l'argatroban (Source : Résumé des Caractéristiques du Produit [18])

7. Interactions médicamenteuses :

7.1. Interactions pharmacodynamiques :

Une utilisation concomitante de l'argatroban avec des anti-agrégants plaquettaires, thrombolytiques et autres anticoagulants peut augmenter le risque hémorragique [18].

L'association d'argatroban et d'AVK induit une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ; cependant le lien établi entre le TP ou l'INR et le risque de saignement ne s'applique plus. Ainsi, chez les patients recevant une bithérapie argatroban/warfarine et présentant un INR > 4, le risque de thrombose reste supérieur au risque de saignement [28]. L'argatroban étant un inhibiteur direct de la thrombine, lorsqu'il est administré simultanément avec la warfarine, il produit un effet additif sur l'INR. Toutefois, comparativement à la warfarine seule, l'association argatroban-warfarine n'a pas d'effet supplémentaire sur les taux de facteur X, dépendant de la vitamine K. Ainsi, un INR à 4 pendant l'association argatroban et warfarine correspond à un INR à 2 sous warfarine seule [29].

Lors du relais de l'héparine à l'argatroban, il faut attendre que l'effet de l'héparine non fractionnée sur le TCA ait diminué avant d'administrer l'argatroban. Comme la demi-vie de l'héparine non fractionnée est variable, le maximum étant de 2 heures, il est recommandé d'attendre l'équivalent d'au moins 2 demi-vies, soit 4 heures. Il est recommandé de contrôler le TCA avant d'amorcer le traitement par l'argatroban [18].

7.2. Interactions pharmacocinétiques :

L'argatroban se liant modérément aux protéines plasmatiques, aucune interaction avec les médicaments se liant fortement à l'albumine n'est à attendre.

L'érythromycine (à la fois substrat et inhibiteur puissant des cytochromes CYP3A4 et CYP3A5), administrée par voie orale (500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours), n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'argatroban (1 µg/kg/min pendant 5 heures) chez 10 volontaires sains [30].

Ce résultat permet de présumer *qu'in vivo*, l'oxydation de l'argatroban par ces cytochromes ne constitue pas une voie d'élimination importante ; il est alors peu probable que d'autres inhibiteurs de ces enzymes ralentissent son métabolisme. Le risque potentiel d'interaction entre l'argatroban et d'autres agents métabolisés par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 (antifongiques triazolés, antirétroviraux de type antiprotéases, macrolides, statines, ciclosporine, etc.) est donc inconnu.

7.3. Interactions liées aux excipients :

La spécialité Arganova* contenant de l'éthanol, une interaction avec le métronidazole ou le disulfirame ne peut être exclue [18].

8. Contre-indications :

En raison de son action anticoagulante et de son élimination biliaire, l'argatroban est contre-indiqué [18]:

- chez les patients ayant une hémorragie non contrôlée ;
- en cas d'hypersensibilité à l'argatroban ou à l'un des excipients ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh >11) [6].

9. Suivi biologique :

9.1. Risque hémorragique et thrombotique :

La TIH étant à haut risque thrombotique, toute suspicion de TIH chez un patient doit faire arrêter l'administration d'héparine et la remplacer par un traitement anticoagulant approprié, soit en France le danaparoiide ou l'argatroban [31].

La concentration d'argatroban circulant doit être suffisante pour pouvoir assurer une couverture anticoagulante. Cependant, l'argatroban peut entraîner des événements hémorragiques mineurs ou majeurs, notamment en cas de TCA > 90 s [32].

9.2. Recommandations :

L'ACCP recommande un suivi de l'argatroban par mesure du TCA, avec pour objectif un rapport de 1,5 à 3,0 fois la valeur de base initiale [33]. De plus, des études ont démontré que des valeurs de TCA >100 s ou un TCA moyen > 90 s pendant le traitement augmentaient le risque hémorragique ; il est donc recommandé de maintenir un TCA < 100 s [32], [34].

9.3. Alternatives au TCA :

Le TCA présente quelques limites d'utilisation. En effet, le résultat est sensible aux taux de facteurs de la coagulation, à la présence de lupus anticoagulant ou à l'inflammation, situations souvent rencontrées chez les patients de réanimation [35].

De nombreux tests alternatifs ont été développés afin de s'affranchir de ces interférences et de surveiller plus spécifiquement la concentration d'argatroban : temps d'écarine (avec réactifs chimiques humides ou secs), tests chromogéniques, temps de thrombine dilué... [36], [37] Le but recherché est de pouvoir réduire les risques hémorragique et thrombotique en cas de sous-dosage ou surdosage en argatroban devant un TCA faussement raccourci ou allongé. Parmi les tests disponibles, les plus spécifiques sont le test chromogénique à l'écarine (ECA) et le temps de thrombine dilué [38], [39].

Dans la méthode ECA, l'écarine convertit la prothrombine rajoutée en excès en une forme intermédiaire, la méizothrombine, qui à son tour catalyse par hydrolyse un substrat chromogène en un produit coloré, la *p*-nitroaniline. L'argatroban (ou autre inhibiteur direct de la thrombine) présent dans le plasma testé inhibe l'activité de la méizothrombine : la quantité de *p*-nitroaniline formée est inversement proportionnelle à la concentration d'argatroban dans le plasma [40].

La méthode HEMOCLOT™ Thrombin Inhibitors (HTI) est un test de coagulation basé sur le temps de thrombine dilué permettant de déterminer la concentration d'argatroban (ou d'autres inhibiteurs directs de la thrombine) dans le plasma. L'échantillon à tester est dilué puis mélangé à du plasma humain normal (réactif R1). La coagulation est ensuite déclenchée par l'ajout de thrombine humaine hautement purifiée, essentiellement sous la forme α -thrombine (réactif R2). Le temps de coagulation obtenu est lié à la concentration d'argatroban (ou autre DTI) dans le plasma testé [41].

**DEUXIÈME PARTIE – TRAVAIL PERSONNEL
(FORMAT ARTICLE)**

Introduction

L'argatroban est un anticoagulant synthétique dérivé de la L-arginine administré par voie parentérale dans le traitement de la thrombocytopénie induite par l'héparine de type II (TIH) avérée ou suspectée. Son action anticoagulante repose sur l'inhibition directe et spécifique du site catalytique de la thrombine. Du fait de sa demi-vie d'élimination courte (40-50 min) et de sa clairance qui n'est pas affectée par la fonction rénale, l'argatroban est une molécule de choix dans le traitement de la TIH chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs, dont l'état général est souvent instable, et qui présentent une altération de la fonction rénale. Il est principalement métabolisé par le foie avec une excrétion biliaire, ce qui le contre-indique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Ainsi, alors qu'une dose initiale de 2 µg/kg/min est recommandée dans l'AMM, une dose plus faible (0,5 µg/kg/min) est généralement requise pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de pathologie grave.

Les patients traités par argatroban sont à la fois exposés à un risque thrombotique et hémorragique. D'une part, au cours de la TIH, les anticorps dirigés contre les complexes facteur 4 plaquettaire (PF4)-héparine entraînent un état d'hypercoagulabilité dû à une activation globale de l'hémostase notamment en raison de l'activation des plaquettes, des neutrophiles, des monocytes et des cellules endothéliales. Il est donc nécessaire d'assurer une anticoagulation efficace chez ces patients. D'autre part, le risque de surdosage en argatroban existe. En effet, plusieurs cas de saignements mineurs et majeurs ont été rapportés.

En outre, la plupart des patients hospitalisés en réanimation sont à hauts risques thrombotique et hémorragique. Le risque de thrombose est le plus souvent lié à la pathologie du patient et est majoré par l'alitement, la survenue d'infections et l'état inflammatoire. Le risque hémorragique apparaît à la suite d'une diminution des facteurs de coagulation, par insuffisance de production (en cas d'altération de la fonction hépatique ou de la flore intestinale) ou par consommation (infections sévères, CIVD) et peut être majoré par la survenue d'une thrombopénie.

L'obtention d'une anticoagulation stable chez les patients traités par argatroban est difficile à obtenir en raison de l'état procoagulant induit par la TIH et des variations possibles de la coagulation (inflammation, taux de facteurs, infections, etc.). Un suivi biologique régulier est donc indispensable pour équilibrer ces patients sur le plan hémostatique.

Les directives de pratique clinique de l'American College of Chest Physicians (ACCP) recommandent de surveiller l'argatroban en utilisant le temps de céphaline activé (TCA), avec un objectif de 1,5 à 3 fois le TCA de base du patient. Certains tests spécifiques pour le dosage de l'argatroban sont également disponibles, tels que le test chromogène à l'écarine (ECA) ou le test Hemoclot Thrombin Inhibitors (HTI). Contrairement au TCA, ces tests ne sont pas influencés par les taux des facteurs de coagulation, la présence d'un lupus anticoagulant ou les états inflammatoires.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la corrélation entre le TCA et le dosage de l'argatroban (en utilisant le HTI) chez les patients traités par argatroban.

Matériel et Méthodes

Conception de l'étude

Dans cette étude rétrospective, les résultats biologiques de 58 patients ayant reçu de l'argatroban entre janvier 2015 et février 2020 ont été analysés. Tous les patients ayant eu au moins un dosage d'activité anti-IIa de l'argatroban ont été inclus. Dans 50 cas (86 %), l'argatroban a été administré pour une suspicion de TIH, parmi lesquels 23 (40 %) ont été confirmés et 27 (46 %) se sont finalement révélés être négatifs. Huit patients (14 %) ont été traités par argatroban parce qu'ils avaient un antécédent de TIH.

Le diagnostic de TIH a d'abord été établi à partir du score des 4T et d'un test immunologique, soit un test immuno-enzymatique (ELISA), soit un test d'immuno-chimioluminescence (Acustar® Hemosil PF4/héparine). Lorsque le résultat du test immunologique était positif ou que la probabilité basée sur le score de 4T était élevée, le diagnostic était alors confirmé par un test d'agrégation plaquettaire induite par l'héparine ou un test de libération de la sérotonine radiomarquée. Les données cliniques et biologiques ont été extraites à partir du logiciel Axigate, en accord avec les services cliniques impliqués.

Explorations de la coagulation

Au total, 503 prélèvements sanguins ont été recueillis dans des tubes contenant du citrate de sodium. La valeur médiane d'échantillons par patient était de 5,5 (moyenne 8,7, intervalle 1-43). La mesure de l'activité anti-IIa a été réalisée avec la trousse Hemoclot Thrombin

Inhibitors® (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France), selon les recommandations du fabricant. Dans ce test, le plasma testé est mélangé à du plasma humain normal et le temps de coagulation est mesuré après ajout d'alpha-thrombine humaine purifiée. L'activité anti-IIa ainsi mesurée est exprimée en microgramme d'argatroban par millilitre de plasma. Le taux de prothrombine (TP) a été déterminé avec le Neoptimal (Stago®, Asnières sur Seine, France) et le TCA avec le réactif Triniclot (Tcoag®, Bray, Co. Wicklow, Irlande). En raison du manque de TCA basal disponible pour la plupart de nos patients (51 sur 58, soit 88 %), le TCA a été exprimé en secondes et non en ratio comme préconisé dans les recommandations. La détermination du taux de fibrinogène a été réalisée par la méthode de Clauss utilisant le STA-Liquid Fib (Stago®, Asnières sur Seine, France). Tous ces tests ont été analysés sur des automates STAR-MAX (Stago®).

Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les données sont exprimées en moyenne \pm l'écart-type ou en médiane avec un intervalle interquartile. Les groupes ont été comparés en utilisant le test du chi carré ou le test exact de Fisher pour les caractéristiques catégorielles, et en utilisant le test-t de Student ou le test U de Mann-Whitney pour les caractéristiques continues, selon le cas. Pour comparer plus de deux échantillons indépendants, l'analyse de variance (ANOVA) a été utilisée ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis.

Une valeur p bilatérale inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques des patients

La population de l'étude comprenait 58 patients (32 hommes et 26 femmes), tous hospitalisés en réanimation. La moyenne d'âge était de 55 ± 19 ans (Tableau 1). La plupart de ces patients ($n = 42$, 72,4 %) ont été hospitalisés pour une pathologie cardiovasculaire. Les autres causes d'hospitalisation étaient des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ($n = 4$, 6,9 %), des polytraumatismes ($n = 3$, 5,2 %), des cancers ($n = 3$, 5,2 %), des infections ($n = 3$, 5,2 %), une double transplantation pulmonaire ($n = 1$, 1,7 %), un syndrome de fuite capillaire ($n = 1$, 1,7 %) et un traitement chirurgical d'un hématome du mollet ($n = 1$, 1,7 %). De l'héparine non fractionnée (HNF) a été administrée à la plupart des patients ($n = 43$, 74,1 %), tandis que de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a été utilisée pour 10 patients (19,0 %). L'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) a été utilisée pour 20 (34,5 %) patients, pendant une moyenne de $11,85 (\pm 5,76)$ jours (intervalle 4-30, médiane 11).

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients (n = 58)	Total
Âge, ans (moyenne \pm écart-type)	55 (± 19)
Sexe	
Féminin, n (%)	26 (44,8)
Masculin, n (%)	32 (55,2)
Motif d'hospitalisation	
Pathologie cardiovasculaire, n (%)	42 (72,4)
Avec chirurgie, n (%)	29 (50,0)
Sans chirurgie, n (%)	13 (22,4)
Autres (SDRA, Polytrauma, Cancer, Infection...), n (%)	16 (27,6)
Indication thérapeutique de l'argatroban	
TIH suspectée, n (%)	27 (46,6)
TIH confirmée, n (%)	23 (39,7)
Antécédent de TIH, n (%)	8 (13,8)
Antériorité de traitement par héparine	
HNF*, n (%)	43 (74,1)
HBPM*, n (%)	10 (17,2)
Non renseigné, n (%)	11 (19,0)
ECMO	
Oui, n (%)	20 (34,5)
Non, n (%)	38 (65,5)

Note. *Six (10,3%) patients ont reçu à la fois de l'HNF et de l'HBPM

Les doses initiales d'argatroban n'étaient disponibles que pour 51 (88 %) patients de la cohorte. Les patients ont été séparés en quatre groupes selon la dose d'argatroban initialement administrée (< 0,3, [0,3-0,5[, [0,5-1[et ≥ 1 µg/kg/min) (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et bilan biologique à l'instauration du traitement par argatroban (en fonction de la dose initiale)

Dose initiale (µg/kg/min)	< 0,3	[0,3-0,5[[0,5-1[≥ 1
Effectif	n=28	n=6	n=11	n=6
Âge (ans)*	56 (±18)	62 (±14)	51 (±21)	66 (±14)
Sexe				
Féminin, n (%)	13 (46)	2 (33)	4 (36)	3 (50)
Masculin, n (%)	15 (54)	4 (67)	7 (64)	3 (50)
Motif d'hospitalisation				
Pathologie cardiovasculaire, n (%)	26 (93)	2 (33)	6 (54)	5 (83)
Avec chirurgie, n (%)	19 (68)	0 (0)	5 (45)	2 (33)
Sans chirurgie, n (%)	7 (25)	2 (33)	1 (9)	3 (50)
Autres (SDRA, Polytraumatisme, Cancer, Infection...), n (%)	2 (7)	4 (67)	5 (45)	1 (17)
Indication thérapeutique de l'argatroban				
TIH suspectée, n (%)	15 (54)	3 (50)	4 (36)	2 (33)
TIH confirmée, n (%)	11 (39)	2 (33)	5 (45)	2 (33)
Antécédent de TIH, n (%)	2 (7)	1 (17)	2 (18)	2 (33)
Antériorité de traitement par héparine				
HNF, n (%)	24 (86)	3 (50)	8 (73)	3 (50)
HBPM, n (%)	3 (11)	2 (33)	1 (9)	3 (50)
Non renseigné, n (%)	3 (11)	2 (33)	2 (18)	2 (33)
ECMO				
Oui, n (%)	12 (43)	2 (33)	2 (18)	1 (17)
Non, n (%)	16 (57)	4 (67)	9 (82)	5 (83)
Hémogramme				
Hémoglobine (g/L)*	84,4 (±14,6)	90,8 (±14,2)	92,8 (±19,8)	109,5 (±18,1)
Plaquettes (G/L)*	91,2 (±91,3)	87,8 (±73,9)	131,5 (±116,7)	111,1 (±145,7)
Leucocytes (G/L)*	15,0 (±9,5)	13,6 (±5,75)	12,0 (±7,1)	10,0 (±6,4)
Polynucléaires neutrophiles (G/L)*	12,1 (±7,6)	12,5 (±6,47)	9,6 (±6,0)	8,1 (±6,74)
Hémostase				
Taux de Prothrombine (%)*	68,0 (±19,5)	70,2 (±8,4)	72,4 (±20,3)	64,7 (±17,0)
TCA (secondes)*	59,9 (±27,8)	53,8 (±26,3)	56,86 (±34,6)	44 (±0,3)
TCA (ratio)*	1,83 (±0,86)	1,63 (±0,78)	1,8 (±1,2)	1,35 (±0,1)
Fibrinogène (g/L)*	4,6 (±1,9)	4,0 (±0,41)	4,8 (±1,25)	3,8 (±1,7)
Fonction rénale				
Créatinine (µmol/L)*	130,5 (±55,9)	123,7 (±48,3)	87,0 (±50,9)	137,5 (±80,6)
DFG (mL/h)*	58,1 (±28,4)	50,9 (±15,6)	97,7 (±43,1)	57,2 (±48,6)
Fonction hépatique				
ASAT (U/L)**	58,5 (41,8-89)	44 (32,5-66,5)	35,5 (16,8-61,3)	33 (30-125)
ALAT (U/L)**	48,5 (23,8-76,8)	64 (31-164,5)	26 (15,3-57,5)	22 (18-70)
Bilirubine totale (µmol/L)**	11,6 (9-26,7)	18 (13,3-55,8)	9 (7-12)	19 (12,2-26)

*Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type.

**Valeurs exprimées en médiane et interquartile.

Les caractéristiques démographiques et médicales et biologiques avant l'instauration du traitement sont comparables. Les doses faibles ont surtout été utilisées dans les cas de suspicion de TIH, qu'ils soient confirmés ou infirmés ensuite, par opposition aux patients ayant eu des antécédents de TIH. Pour les patients ayant bénéficié d'une ECMO, une dose $< 0,3 \mu\text{g/kg/min}$ a été instaurée dans la majorité des cas (12 sur 16 soit 71 %), contrairement aux patients n'ayant pas eu d'ECMO (16 cas sur 34 soit 47 %). Il n'y a pas de différence notable au niveau hépatique, mais il est à noter que sur les 4 patients ayant une bilirubine totale $> 50 \mu\text{mol/L}$ à l'instauration du traitement, trois (75 %) ont eu une dose de départ $< 0,3 \mu\text{g/kg/min}$ et un (25 %) a reçu une dose comprise entre 0,3 et 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$.

Données biologiques

L'analyse des données de l'hémogramme à l'admission des patients met en évidence une discrète anémie et une leucocytose modérée due à une polynucléose. En revanche, il faut noter l'apparition d'une thrombopénie ($96,3 \pm 91,3 \text{ G/L}$) lors de l'instauration du traitement par argatroban (Tableau 3).

Les résultats des tests de coagulation obtenus lors de l'admission du patient et ceux obtenus au moment d'instaurer le traitement par argatroban sont comparables. Le TP était de $60,4 \pm 27,9 \%$ en moyenne à l'entrée et de $68,6 \pm 17,8 \%$ avant de débiter l'argatroban. À l'admission, seuls 27 (46,5 %) patients ont eu un TCA, alors que 27 (46,5 %) ont eu un temps de céphaline kaolin (TCK) et 4 (7 %) n'avaient ni TCA ni TCK. Parmi ces 27 TCA à l'admission, 17 (29 %) ont été réalisés chez des patients sous anticoagulant, 3 (5,2 %) chez des patients présentant une CIVD et 1 (1,7 %) était faussement élevé car le patient avait un hématokrite élevé, ne laissant que 6 (10 %) TCA utilisables pour établir un TCA de base.

Au total, 29 (50 %) des 58 patients étaient sous traitement anticoagulant à l'entrée. Avant l'administration de l'argatroban, 53 (93%) des 57 patients étaient sous HNF ou danaparoïde. Parmi les 4 (7 %) tests sans traitement, 2 (3,5 %) étaient des TCK, ne laissant que 2 (3,5 %) TCA utilisables. Au total, pour les 58 patients, seuls 7 (12 %) TCA étaient disponibles pour établir un TCA basal de référence.

La concentration moyenne de fibrinogène était également comparable entre les deux temps d'analyse : $4,2 \pm 1,8 \text{ g/L}$ à l'entrée et de $4,4 \pm 1,8 \text{ g/L}$ au moment d'instaurer l'argatroban.

La plupart des patients avaient une fonction hépatique normale ou sub-normale (ASAT, ALAT et bilirubine totale médianes : 36,0 U/L, 29,0 U/L et 10,0 µmol/L à l'entrée et 49,0 U/L, 42,5 U/L et 12,2 µmol/L à l'instauration) et rénale normale ou peu altérée (DFG moyen : 69,9 ± 32,8 mL/h à l'entrée et 65,2 ± 19,7 mL/h à l'instauration).

Tableau 3. Données biologiques (Résultats des bilans biologiques des patients à l'admission et avant l'administration d'argatroban)

Données biologiques	À l'admission		Avant l'administration d'argatroban	
	Moyenne (±SD)	n	Moyenne (±SD)	n
<i>Hémogramme</i>				
Hémoglobine (g/L)	118,6 (±24,9)	58	91,2 (±18,5)	57
Plaquettes (G/L)	226,4 (±97,3)	57	96,3 (91,3)	57
Leucocytes (G/L)	12,1 (±7,4)	51	14,1 (±9,8)	57
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	9,6 (±7,0)	51	11,3 (±7,5)	55
<i>Hémostase</i>				
Taux de Prothrombine (%)	60,4 (±27,9)	58	68,6 (±17,8)	51
TCA (secondes)	54,1 (±31,8)	27	58,3 (±27,3)	49
TCA (ratio)	1,7 (±1,1)	27	1,8 (±0,9)	49
Fibrinogène (g/L)	4,2 (±1,8)	46	4,4 (±1,8)	44
<i>Fonction rénale</i>				
Créatinine (µmol/L)	109,3 (±52)	57	118,3 (±23,0)	54
DFG (mL/h)	69,9 (±32,8)	49	65,2 (±19,7)	44
	Médiane (IQR)	n	Médiane (IQR)	n
<i>Fonction hépatique</i>				
ASAT (U/L)	36,0 (26,0-113,0)	53	49,0 (29,3-86,0)	48
ALAT (U/L)	29,0 (19,0-78,8)	52	42,5 (22,3-76,0)	48
Bilirubine totale (µmol/L)	10,0 (7,0-7,5)	53	12,2 (9,0-26,0)	47

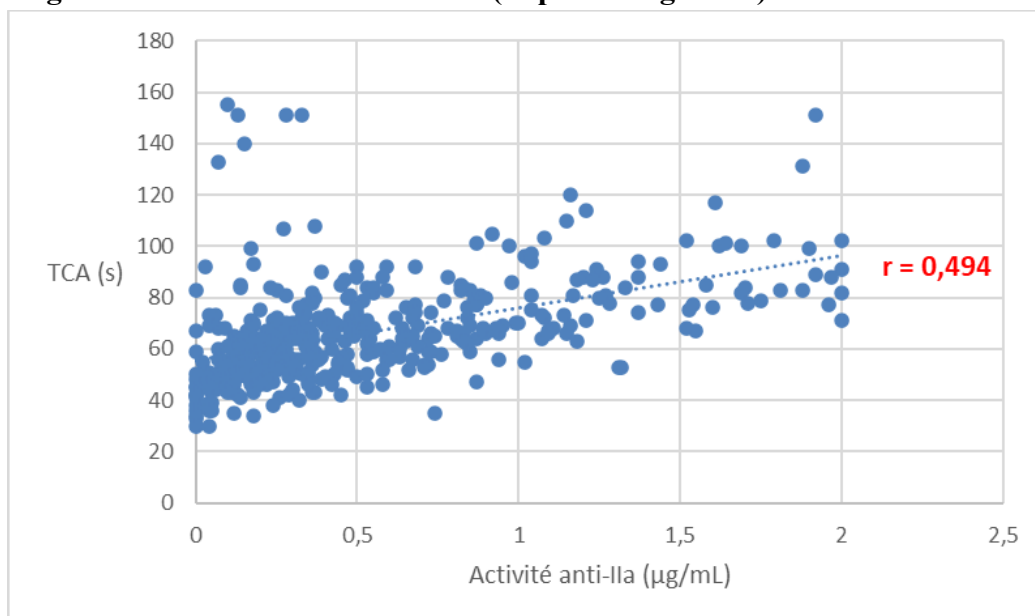
Pour quatre (6,9 %) patients, le bilan biologique à l'admission était également le dernier avant le début de l'argatroban. Un patient était déjà sous argatroban lors de son admission. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'était disponible que pour les patients de moins de 75 ans.

Corrélations entre TCA et test HTI

Population globale

Le TCA moyen pendant le traitement par argatroban était de 66,9 ± 19,9 secondes (intervalle 27-165, médiane 64) et la valeur moyenne du test HTI sur le STAR-MAX était de 0,508 ± 0,47 µg/mL (intervalle 0-2, médiane 0,34). Il y avait une corrélation significative mais modérée entre le TCA et les résultats du test HTI ($r = 0,494$, $p < 0,0001$) (Figure 1). Cependant, cette force de relation modérée suggère qu'il existe quelques discordances entre ces deux tests.

Figure 1. Corrélation TCA et HTI (Population globale)

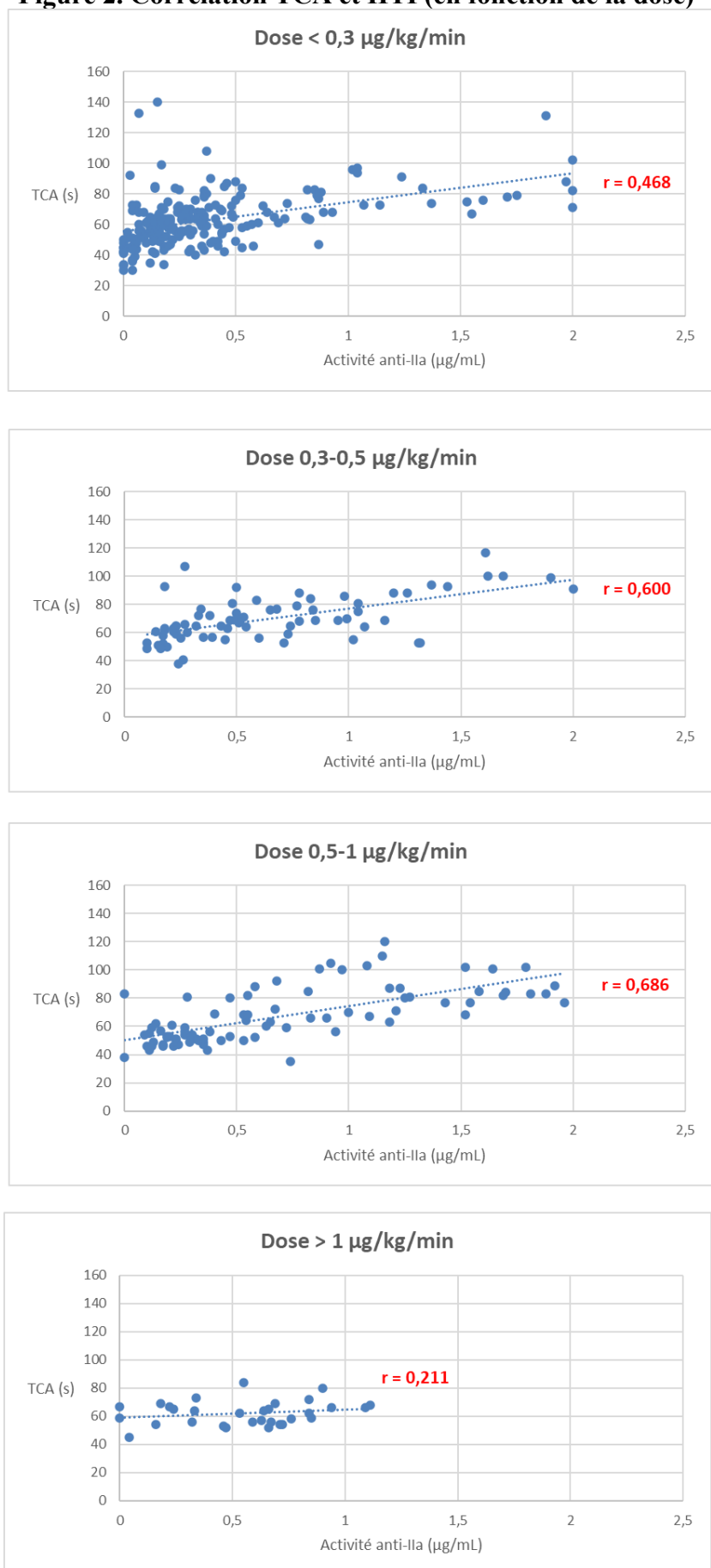


Huit valeurs, issues de 5 patients, correspondaient à un dosage d'argatroban $< 0,5 \mu\text{g/kg/min}$ pour un TCA $> 100 \text{ s}$. Parmi ces cinq patients, deux avaient un épisode de CIVD et un avait une cytolysé hépatique. Dix-sept autres valeurs très discordantes, issues de 6 patients, correspondaient à une concentration d'argatroban $> 1,5 \mu\text{g/kg/min}$ pour un TCA $< 90 \text{ s}$. Parmi ces six patients, deux avaient une cholestase et tous avaient des taux de fibrinogène $< 5 \text{ g/L}$.

Doses d'argatroban

Au cours du traitement, le débit de perfusion de l'argatroban a été adapté en fonction du contexte clinique et des résultats biologiques de chaque patient. Les données des patients ont été réparties en quatre groupes selon la dose administrée au cours du temps ($< 0,3$, $[0,3-0,5[$, $[0,5-1[$ et $\geq 1 \mu\text{g/kg/min}$), pour un total de 400 couples de valeurs TCA/anti-IIa (Figure 2). Il existe une corrélation entre les deux tests pour des débits de perfusion $< 1 \mu\text{g/kg/min}$, avec un coefficient de corrélation respectivement égal à 0,468, 0,600 et 0,686 pour les groupes $< 0,3$, $[0,3-0,5[$ et $[0,5-1[$. En revanche, la corrélation n'est pas retrouvée ($r = 0,211$) pour un débit $\geq 1 \mu\text{g/kg/min}$.

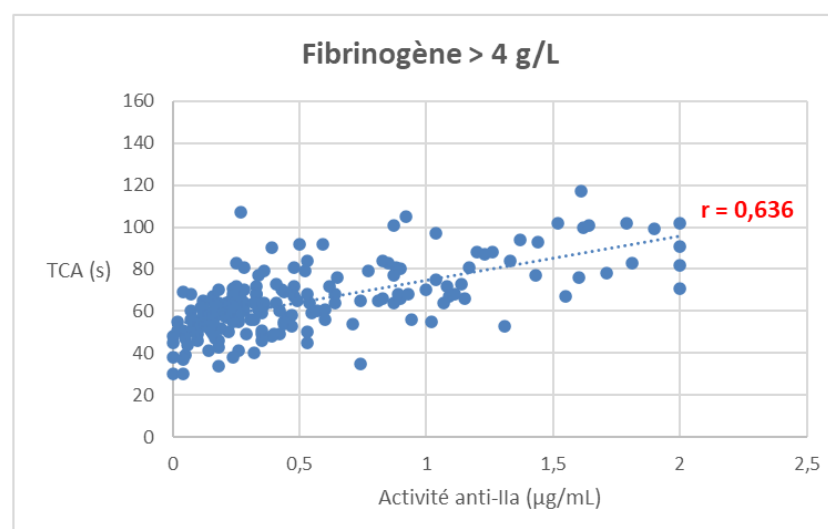
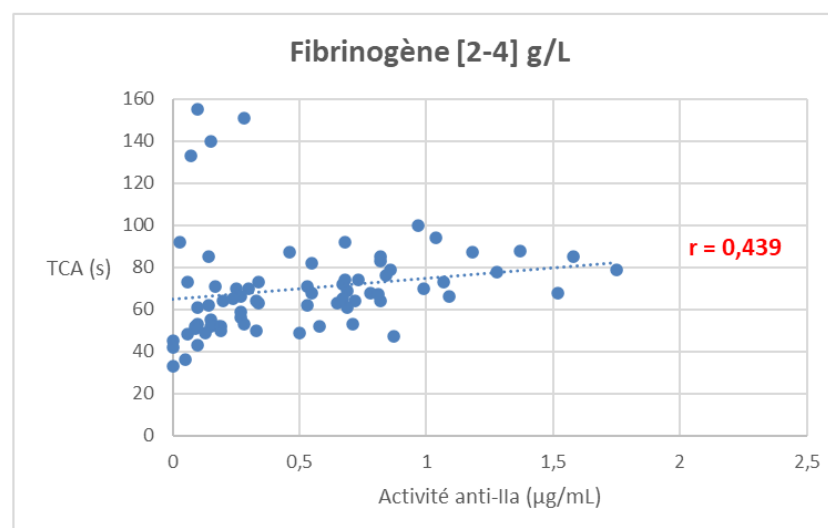
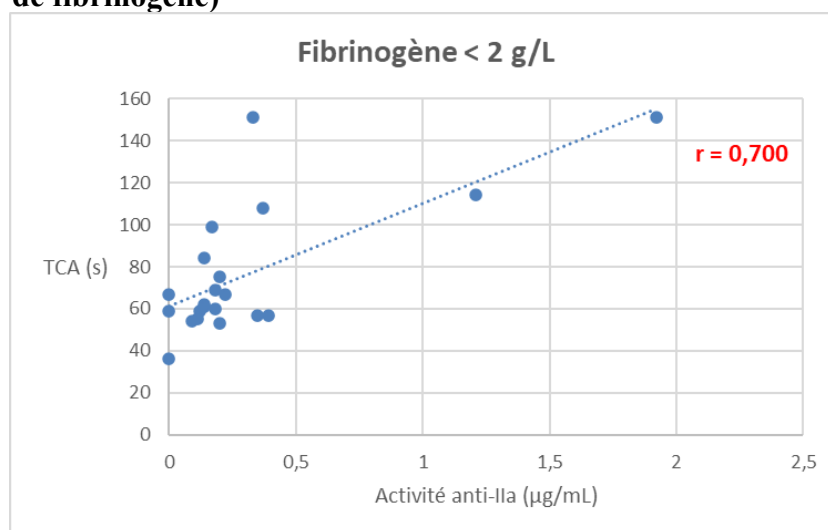
Figure 2. Corrélation TCA et HTI (en fonction de la dose)



Fibrinogène

En réanimation, la plupart des patients présentent un syndrome inflammatoire qui peut interférer avec le TCA et expliquer certaines des divergences observées. La corrélation entre le TCA et l'HTI n'était pas significative ($r = 0,700$, $p = 0,002$) pour les patients présentant des taux de fibrinogène diminués (< 2 g/L), en raison du faible nombre de valeurs ($n = 21$) (Figure 3). Il y avait des corrélations significatives entre le TCA et l'HTI chez les patients présentant des niveaux de fibrinogène normaux (2-4 g/L) et élevés (> 4 g/L), mais la corrélation était meilleure dans le groupe des taux élevés ($r = 0,636$, $p < 0,001$, $n = 190$) que dans le groupe des taux normaux ($r = 0,439$, $p < 0,001$, $n = 73$). Il est à noter que 5 patients sur 7 (71 %) du groupe des faibles taux de fibrinogène présentaient une CIVD, contre 9 patients sur 26 (35 %) et 6 patients sur 37 (16 %) respectivement dans les groupes de taux de fibrinogène normaux et élevés.

Figure 3. Corrélation entre TCA et HTI (en fonction des taux de fibrinogène)



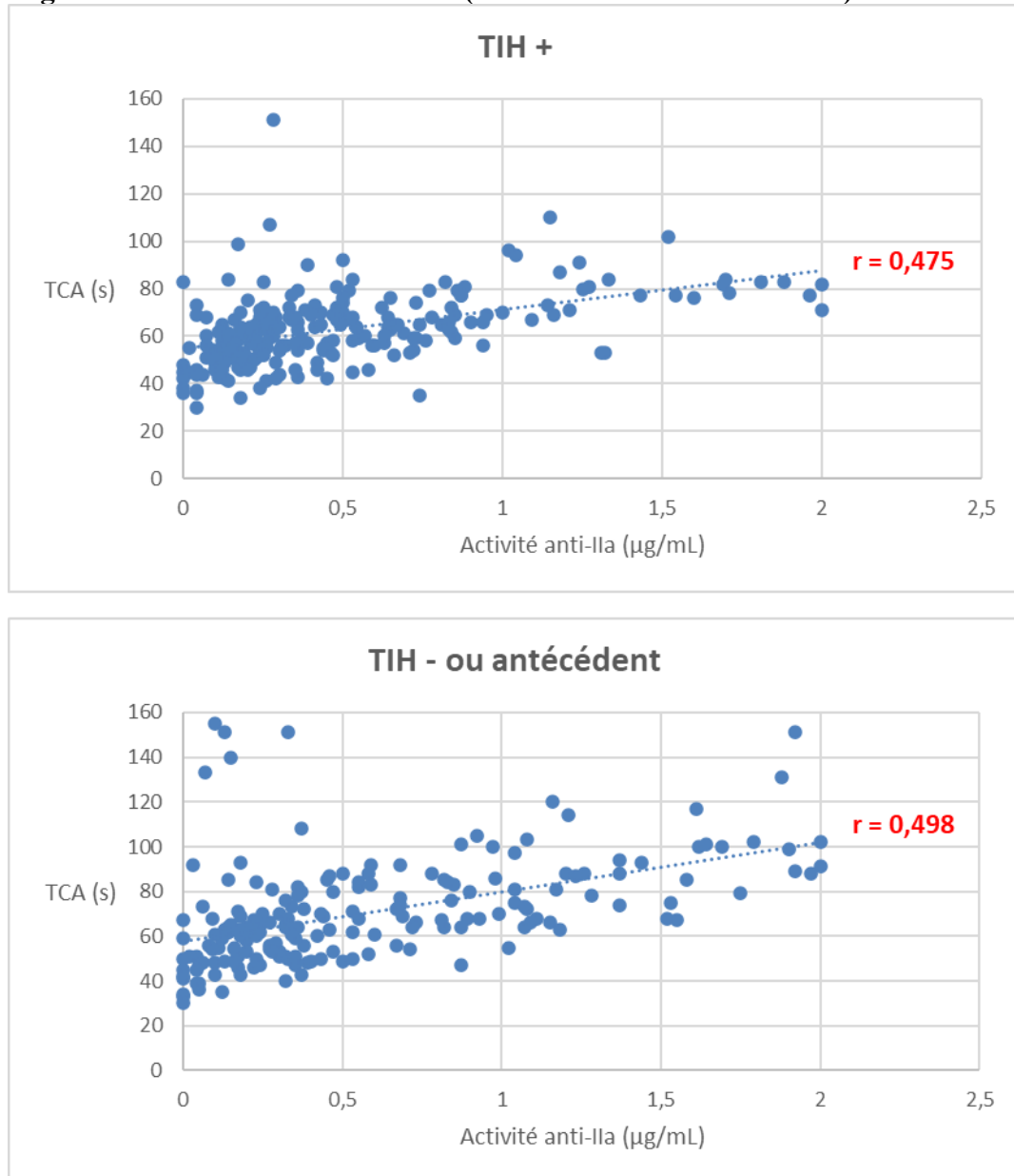
TIH + vs TIH- ou antécédent

Les patients ont été répartis en deux groupes : d'une part ceux avec une TIH avérée (« TIH+ »), comprenant 23 patients (234 échantillons), et d'autre part ceux avec une TIH suspectée, mais dont le diagnostic a finalement été rejeté ou ceux pour lesquels l'argatroban a été utilisé comme substitut à l'héparine en raison d'antécédents connus de TIH (« TIH- ou antécédent »), comprenant 35 patients (190 échantillons). Aucune différence notable n'a été retrouvée dans les caractéristiques entre les deux groupes (Tableau 4). De même, il n'y avait pas de différence de corrélation TCA/HTI entre le groupe « TIH+ » ($r = 0,475$) et celui « TIH- et antécédent » ($r = 0,498$) (Figure 4).

Tableau 4. Caractéristiques des patients (TIH+ vs TIH- ou antécédent)

	TIH+	TIH- ou antécédent
Taille	n=23	n=35
Âge, ans (moyenne \pm écart-type)	54 (± 19)	56 (± 20)
Sexe		
Féminin, n (%)	10 (43)	16 (46)
Masculin, n (%)	13 (57)	19 (54)
Raison de l'hospitalisation		
Pathologie cardiovasculaire	16 (70)	26 (74)
Avec chirurgie, n (%)	9 (39)	20 (57)
Sans chirurgie, n (%)	7 (30)	6 (17)
Autres (SDRA, Polytraumatisme, Cancer, Infection...), n (%)	7 (30)	9 (26)
Antériorité de traitement par héparine		
HNF, n (%)	19 (83)	24 (69)
HBPM, n (%)	7 (30)	9 (26)
Non renseigné, n (%)	1 (4)	3 (9)
ECMO		
Oui, n (%)	11 (48)	9 (26)
Non, n (%)	12 (52)	26 (74)
Dose initiale d'argatroban ($\mu\text{g/kg/min}$)		
< 0,3, n (%)	11 (48)	17 (49)
[0,3-0,5[, n (%)	2 (9)	4 (11)
[0,5-1[, n (%)	5 (22)	6 (17)
≥ 1 , n (%)	2 (9)	4 (11)
Non renseigné, n (%)	3 (13)	4 (11)

Figure 4. Corrélation TCA et HTI (TIH+ vs TIH- ou antécédent)



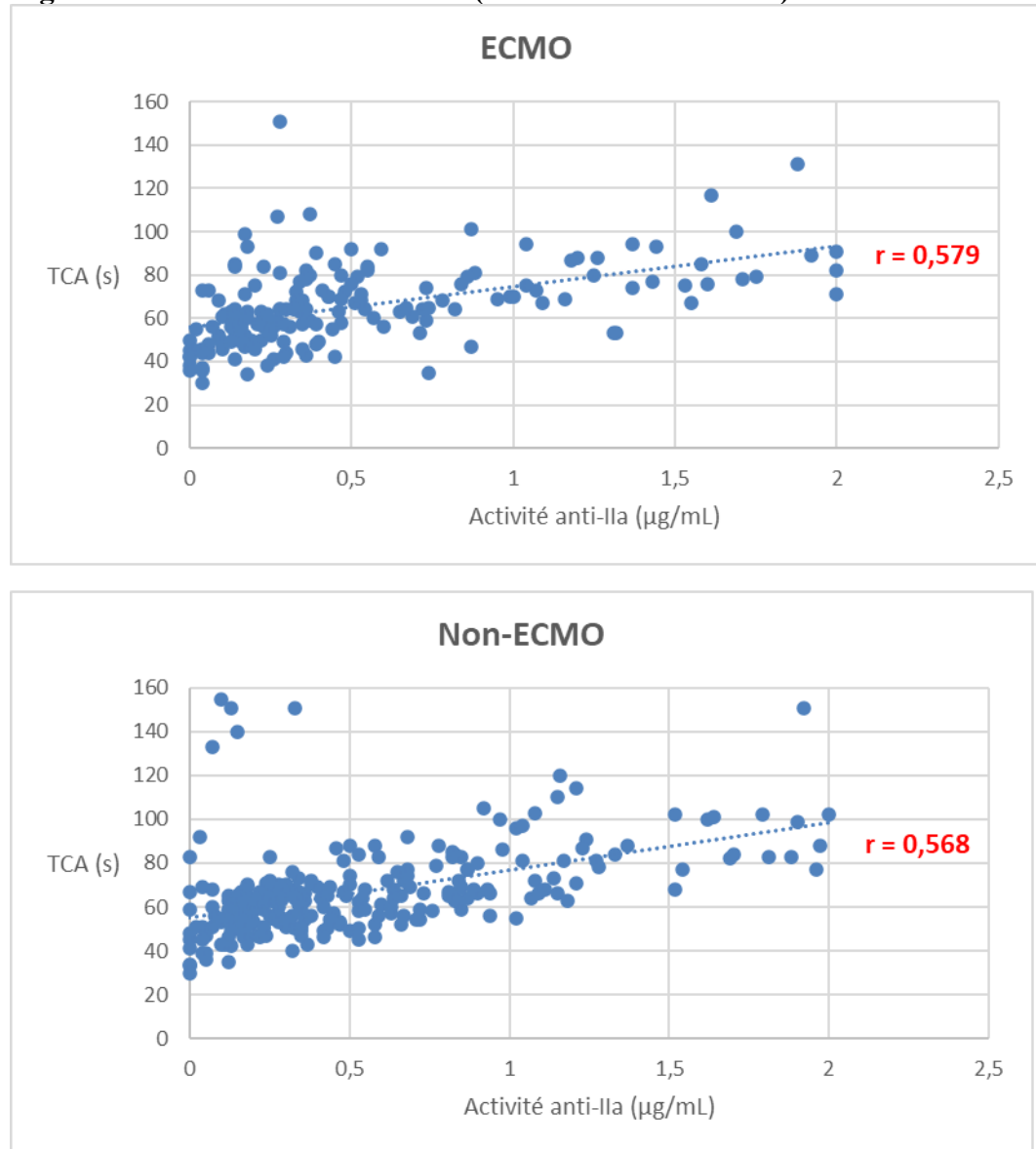
ECMO

Parmi les 58 patients, 20 (34%) ont bénéficié d'une ECMO (Tableau 5). Ces patients étaient majoritairement hospitalisés pour une pathologie cardiovasculaire (n = 18, 90 %) et avaient presque tous un traitement par HNF (n = 19, 95 % ; le patient restant n'ayant pas de traitement renseigné). La majorité des patients étaient des hommes (13 sur 20 soit 65 %). La dose d'argatroban administrée était plus faible chez les patients sous ECMO : 14 (82 %) patients sous ECMO (sur les 17 dont la dose était renseignée) ont reçu une dose < 0,5 µg/kg/min contre 20 (59 %) chez les non-ECMO (sur les 34 dont la dose était renseignée). Il n'y avait pas de différence de corrélation TCA/HTI entre les patients qui avaient bénéficié d'une ECMO (r = 0,579, p < 0,001, n = 167) et ceux qui n'en avaient pas eu (r = 0,568, p < 0,001, n = 257) (Figure 5).

Tableau 5. Caractéristiques des patients (ECMO vs non ECMO)

	ECMO	Non ECMO
Taille	n=20	n=38
<i>Age, ans (Moyenne ± écart-type)</i>	44 (±20)	61 (±17)
<i>Sexe</i>		
Féminin, n (%)	7 (35)	19 (50)
Masculin, n (%)	13 (65)	19 (50)
<i>Motif d'hospitalisation</i>		
Pathologie cardiovasculaire	18 (90)	24 (63)
Avec chirurgie, n (%)	10 (50)	19 (50)
Sans chirurgie, n (%)	8 (40)	5 (13)
Autres (SDRA, Polytraumatisme, Cancer, Infection...), n (%)	2 (10)	14 (37)
<i>Indication thérapeutique de l'argatroban</i>		
TIH suspectée, n (%)	8 (40)	19 (50)
TIH confirmée, n (%)	11 (55)	12 (32)
Antécédent de TIH, n (%)	1 (5)	7 (18)
<i>Antériorité de traitement par héparine</i>		
HNF, n (%)	19 (95)	24 (63)
HBPM, n (%)	2 (10)	8 (21)
Non renseigné, n (%)	1 (5)	9 (24)
<i>Dose initiale d'argatroban (µg/kg/min)</i>		
< 0,3, n (%)	12 (60)	16 (42)
[0,3-0,5[, n (%)	2 (10)	4 (11)
[0,5-1[, n (%)	2 (10)	9 (24)
≥ 1, n (%)	1 (5)	5 (13)
Non renseignée, n (%)	3 (15)	4 (11)

Figure 5. Corrélation TCA et HTI (ECMO vs non ECMO)



Evénements hémorragiques et thrombotiques

Pendant le traitement par argatroban, 3 (5 %) patients ont eu une nouvelle thrombose et 10 patients (17 %) ont présenté un événement hémorragique, dont 6 (10 %) saignements mineurs et 4 (7 %) saignements majeurs (Tableau 6). Les trois patients ayant thrombosé sous argatroban avaient une anti-IIa $\leq 0,4$ $\mu\text{g/mL}$. Parmi les dix patients ayant présenté un événement hémorragique, 2 (20 %) sont imputables à l'argatroban, pour des activités anti-IIa et des TCA respectifs de 1,64 $\mu\text{g/mL}$ et 101 s pour le premier patient et de 1,92 $\mu\text{g/mL}$ et 151 s pour le second. Ces deux surdosages en argatroban étaient responsables de la moitié des saignements majeurs observés.

Tableau 6. Evénements hémorragiques et thrombotiques sous argatroban (1/2)

Patient	Âge (ans)	Sexe	Type d'événement	TIH + ou TIH -	Dose argatroban (µg/kg/min)	TCA (s)	Anti-IIa (µg/mL)	Durée traitement argatroban (j)	Motif d'admission en réanimation
22	55	Masculin	Thrombotique	TIH -	0,217	71	0,17	13	Pathologie cardio-vasculaire
34	30	Féminin	Thrombotique	TIH -	0,053	64	0,4	31	Chirurgie cardiaque
54	57	Masculin	Thrombotique	TIH +	0,436	57	0,35	2	Pathologie cardio-vasculaire

Patient	Âge (ans)	Sexe	Type d'événement	TIH + ou TIH -	Dose argatroban (µg/kg/min)	TCA (s)	Anti-IIa (µg/mL)	Durée traitement argatroban (j)	Motif d'admission en réanimation
22	55	Masculin	Hémorragique	TIH -	0,233	71	NR	13	Pathologie cardio-vasculaire
34	30	Féminin	Hémorragique	TIH -	0,053	67	0,18	31	Chirurgie cardiaque
2	31	Masculin	Hémorragique	TIH -	0,781	82	0,55	2	Chirurgie cardiaque
21	76	Masculin	Hémorragique	TIH +	0,161	99	0,17	14	Chirurgie cardiaque
29	58	Masculin	Hémorragique	TIH -	0,336	69	NR	8	Pathologie cardio-vasculaire
31	67	Féminin	Hémorragique	TIH -	0,519	101	1,64	2	Cancer
35	31	Féminin	Hémorragique	TIH +	0,256	96	> 1,04*	5	Chirurgie cardiaque
40	64	Masculin	Hémorragique	TIH +	0,285	54	0,44	NR	Infection
45	70	Masculin	Hémorragique	TIH -	0,465	81	1,04	1	SDRA
49	28	Féminin	Hémorragique	TIH -	NR	151	1,92	1	Autre

NR : non renseigné ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

*Le dosage de l'activité anti-IIa, qui retrouvait une valeur de 1,04 µg/mL, a été effectué après l'arrêt de l'argatroban

Tableau 6. Evénements hémorragiques et thrombotiques sous argatroban (2/2)

Patient	ECMO	Durée ECMO (j)	Décès au cours du séjour	Décès à 3 mois	Evénement thrombotique	Action
22	Oui	30	Non	Non	Thrombus MIG	Augmentation dose ; objectif TCA 2,5
34	Oui	12	Non	Non	Thrombus OD	Augmentation dose ; objectif TCA 2,5
54	Oui	10	Oui	Oui	Thrombose du circuit	NR

Patient	ECMO	Durée ECMO (j)	Décès au cours du séjour	Décès à 3 mois	Evénement hémorragique	Action	Cause du saignement la plus probable
22	Oui	30	Non	Non	Saignement mineur	Transfusion fibrinogène	CIVD
34	Oui	12	Non	Non	Saignement majeur	Transfusion CGR et fibrinogène	CIVD
2	Oui	18	Oui	Oui	Saignement mineur	Chirurgie cardiaque	Contexte post- opératoire CIVD
21	Oui	8	Non	Non	Saignement mineur	Diminution dose argatroban	Ulcère gastro- duodénal Surdosage argatroban
29	Oui	13	Non	Non	Saignement majeur	Transfusion fibrinogène + CPA Arrêt argatroban + transfusion CGR	
31	Non	---	Non	Oui	Saignement majeur	Arrêt argatroban + transfusion CGR	
35	Oui	12	Non	Non	Saignement mineur	Diminution dose argatroban	CIVD
40	Non	---	Non	Non	Saignement mineur	Switch danaparoïde	Ulcère gastro- duodénal
45	Non	---	Non	Oui	Saignement mineur	Arrêt argatroban	Hypovitaminose K
49	Non	---	Non	Non	Saignement majeur	Arrêt argatroban + transfusion CGR	Surdosage argatroban

NR : non renseigné ; CGR : Culots de Globules Rouges ; CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse ; CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

Discussion

Corrélations entre TCA et HTI

Les résultats de notre étude mettent en évidence l'existence d'une corrélation entre le TCA et le HTI, notamment chez les patients ayant un fibrinogène normal ou augmenté et recevant des doses d'argatroban $< 1 \mu\text{g/kg/min}$.

Les données de la littérature concernant la corrélation entre le TCA et le dosage spécifique de l'argatroban révèlent des discordances. En effet, une étude a mis en évidence une absence de corrélation entre le TCA et l'ECA [1] alors que d'autres équipes obtiennent une faible corrélation entre le TCA et le temps de thrombine dilué [2], [3]. Nos résultats mettent en évidence une corrélation significative entre le TCA et le HTI.

Cependant, nous avons constaté certaines discordances entre le TCA et le HTI.

Chez trois patients présentant un dosage d'argatroban $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ et un TCA $> 100 \text{ s}$, des déficits acquis sévères en facteurs de la coagulation (deux épisodes de CIVD et une cytolyse hépatique), expliquant l'allongement important du TCA malgré une faible concentration d'argatroban, ont été observés. Pour deux autres patients, un couple de valeur avait été mesuré en début de perfusion ou en toute fin de perfusion d'argatroban. Il est possible qu'une contamination par un autre anticoagulant ait eu lieu, dans le cadre d'un relais.

Dix-sept autres valeurs très discordantes, issues de six patients, correspondaient à une concentration d'argatroban $> 1,5 \mu\text{g/mL}$ pour un TCA $< 90 \text{ s}$. Parmi ces six patients, deux avaient une cholestase, ce qui explique le taux élevé d'argatroban circulant mais pas la discordance avec le TCA. Le taux de fibrinogène était normal pour 3 patients et peu élevé pour les 3 autres, ne dépassant dans aucun cas les 5 g/L , excluant ainsi l'hypothèse d'un TCA peu allongé en raison d'un état inflammatoire. Il a déjà été rapporté un effet plateau du TCA avec l'argatroban, où l'on observe un TCA s'allongeant pas ou peu malgré les concentrations croissantes de médicament [4],[5],[6],[7]. Cet effet plateau a notamment été décrit à partir d'une concentration d'argatroban égale à $0,85 \mu\text{g/mL}$ [5] ou $1 \mu\text{g/mL}$ [7], [8], ce qui semble être retrouvé dans notre étude.

Nos résultats montrent que la corrélation entre les deux tests varie en fonction de la dose administrée. Lors de l'instauration du traitement par argatroban, des doses faibles ont été le plus souvent administrées aux patients qui étaient sous ECMO. Ce choix découle du risque

hémorragique lié à l'utilisation de doses classiques (1-2 $\mu\text{g/kg/min}$) chez les patients de réanimation, alors qu'une dose de 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ est suffisante pour assurer l'anticoagulation du circuit d'ECMO [9]. De même, de faibles doses ont été administrées chez les patients présentant une cholestase, en raison du risque accru de saignement dû au défaut d'élimination de l'argatroban [10], [11].

Pour des doses administrées inférieures à 1 $\mu\text{g/kg/min}$, on retrouve comme dans la population globale une corrélation entre le TCA et l'anti-IIa, ainsi que l'effet plateau sur le TCA pour des activités anti-IIa supérieures à 0,85-1 $\mu\text{g/mL}$ environ. Cette corrélation n'est cependant pas retrouvée pour des doses supérieures à 1 $\mu\text{g/kg/min}$, avec un TCA stable quelle que soit la concentration d'argatroban. Dans la littérature, l'effet plateau est décrit pour des débits de perfusion élevés, mais avec des concentrations d'argatroban parfaitement corrélées à la dose administrée [7]. Ainsi, il est surprenant de ne pas voir de linéarité entre le TCA et l'activité anti-IIa pour une concentration inférieure à 0,85 $\mu\text{g/mL}$, même avec un débit de perfusion supérieur à 1 $\mu\text{g/kg/min}$. Cette absence de corrélation peut toutefois résulter d'un faible nombre de données (31 échantillons pour 7 patients).

Nos résultats montrent l'absence de corrélation entre les deux tests pour des valeurs de fibrinogène < 2 g/L. L'argatroban peut faussement abaisser les taux de fibrinogène lorsqu'il est mesuré par la méthode Clauss [12],[13],[14]. En revanche, le taux de fibrinogène n'a que peu d'impact sur le dosage de l'argatroban en raison de la dilution de l'échantillon dans des plasmas de référence avant de mesurer le temps de thrombine [15]. Seuls des taux très élevés de fibrinogène peuvent entraîner une sous-estimation de la concentration en argatroban avec le test HTI [15], [16].

Lors d'un syndrome inflammatoire, le TCA peut être raccourci par des taux élevés de facteur VIII ou bien allongé en raison de l'interférence de la CRP ou d'un anticoagulant circulant de type lupique. Le test HTI, insensible aux lupus anticoagulants ou aux taux de facteurs, est plus robuste que le TCA en contexte inflammatoire. Par conséquent, la corrélation entre ces deux tests devrait être moins bonne en contexte inflammatoire qu'en condition normale. Or, la corrélation retrouvée est meilleure pour des taux de fibrinogène supérieurs à 4 g/L que pour des taux compris entre 2 et 4 g/L. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il y avait plus de patients présentant une CIVD dans le groupe [2-4] g/L que dans le groupe > 4 g/L. En contexte inflammatoire, notamment chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs, des taux normaux de fibrinogène peuvent s'observer en cas de CIVD. Dans ce cas, la consommation de

facteurs de la coagulation entraîne un allongement du TCA, sans impact sur le test HTI, perturbant la corrélation entre les deux tests.

Nous avons documenté des différences de corrélation entre les deux tests selon des critères biologiques et/ou les doses administrées. En revanche, les corrélations ne sont pas modifiées par l'existence d'une TIH active ou d'un antécédent de TIH. Il n'y avait pas de différence de dose d'argatroban à l'introduction du traitement entre les patients ayant une TIH vraie en cours et ceux n'en ayant pas. Ceci explique probablement l'absence de différence de corrélation entre le TCA et le test HTI pour ces deux groupes.

En revanche, en dépit de l'absence de corrélation TCA/HTI pour les doses d'argatroban ≥ 1 $\mu\text{g/kg/min}$, on retrouve des corrélations équivalentes dans le groupe ECMO et le groupe non-ECMO.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces variations de corrélation. L'argatroban est habituellement suivi avec le TCA, avec un rapport recommandé de 1,5 à 3,0 fois la valeur de base initiale, mais sans dépasser 100 s [17], [18]. En outre, le résumé des caractéristiques du produit recommande que le TCA ne dépasse pas 100 s, sur la base d'un essai précoce qui a inclus des patients ayant un TCA ratio de base allant jusqu'à 2 [19]. Une étude plus récente confirme que les taux de saignements importants augmentent avec le TCA (un TCA moyen pendant le traitement > 90 s ou un TCA maximum > 100 s), ce qui suggère que le TCA devrait être systématiquement surveillé et maintenu à une valeur < 90 secondes[20].

Bien qu'un TCA basal de référence soit nécessaire pour déterminer la valeur cible du TCA, elle n'est pas toujours disponible dans la pratique clinique de routine. Dans notre étude, seuls 6 patients sur 58 (10 %) avaient un TCA exploitable à l'admission, et un seul autre patient avait un TCA sans héparine résiduelle ou danaparoïde avant de commencer l'argatroban. Les patients dans notre étude ont été suivis avec un objectif de 1,5 à 3 fois un TCA témoin (30-33 s). Cette difficulté à obtenir un TCA de référence, pourtant nécessaire pour assurer le suivi de l'argatroban conformément aux recommandations, a déjà été rapportée [1], [4], [21].

Le TCA peut subir des variations liées au réactif utilisé ou aux paramètres biologiques des patients. Une étude a évalué l'effet de l'argatroban sur 21 réactifs de TCA, concluant à une sensibilité similaire, peu susceptible d'affecter de manière significative le suivi de l'argatroban [22]. Une autre étude a comparé la variabilité de plusieurs tests de suivi de l'argatroban (TCA, temps d'écarine – avec réactifs chimiques humide ou secs et test chromogénique anti-IIa) et a montré que le TCA donnait les résultats les plus reproductibles par rapport aux autres

méthodes [23]. Cependant, certaines études ont rapporté une forte variabilité entre les réactifs de TCA, ce qui peut conduire à sous-estimer ou à surestimer les concentrations d'argatroban [2], [24], [25].

Une autre limite du TCA pour le suivi de l'argatroban sont les interférences biologiques [21]. Pendant l'état inflammatoire, des taux élevés de facteur VIII et de protéine C réactive ou la présence de lupus anticoagulant pourraient influencer le TCA, rendant difficile le suivi de l'argatroban. Des taux élevés de facteur VIII peuvent réduire le TCA, conduisant à une augmentation des doses d'argatroban, ce qui pourrait provoquer des complications hémorragiques [26], [27]. À l'inverse, une fausse élévation du TCA due à l'interférence de la protéine C réactive chez les patients inflammatoires (probablement par perturbation de l'activité des phospholipides du réactif) a été décrite [28],[29]. Les lupus anticoagulants sont fréquents chez les patients gravement malades et peuvent induire un allongement du TCA [15], [30]. De même, un déficit en facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, souvent retrouvés chez les patients de réanimation, peut entraîner un allongement du TCA [15].

La plupart des patients traités par argatroban sont des patients complexes et instables. Dans notre étude, les patients étaient hospitalisés dans des services de réanimation. Ces patients pourraient avoir plusieurs interférences biologiques perturbant le TCA ; le TCA pourrait donc ne pas être approprié dans cette population.

Afin de pallier ces interférences, d'autres tests ont été mis au point pour le suivi de l'argatroban, en particulier le test chromogénique à l'écarrine (ECA) et le temps de thrombine dilué [1],[2],[31]. Le HTI est un test de coagulation (temps de thrombine dilué) permettant de déterminer la concentration des inhibiteurs directs de la thrombine dans le plasma. Le temps de thrombine dilué n'est pas affecté par les lupus anticoagulants ou les faibles taux de facteur vitamine K dépendants [15].

Événements hémorragiques et thrombotiques

Propositions d'intervalles thérapeutiques – revue de la littérature

Différentes propositions d'intervalle thérapeutique de l'argatroban sont retrouvées dans la littérature. Les valeurs de ces intervalles thérapeutiques ont été obtenues par extrapolation à partir des valeurs cibles du TCA, soit à partir de plasmas normaux spikés [2], [15], [22], [32],

[33], soit à partir de plasmas de patients traités par argatroban [4], [33], [34]. Ces différentes études ont utilisé des réactifs différents pour mesurer le TCA et la concentration d'argatroban. Sachant que les réactifs TCA ont une sensibilité différente à l'argatroban et que les différents tests de dosage spécifique de l'argatroban ne sont pas toujours parfaitement corrélés entre eux [3], ces résultats ne permettent que de donner un ordre de grandeur sur l'intervalle thérapeutique de l'argatroban. Quatre de ces études retrouvent des intervalles thérapeutiques égaux à 0,5-1,5 µg/mL, 0,4-1,1 µg/mL, 0,2-2,2 µg/mL et 0,6-1,8 µg/mL [4], [15], [32], [34]. Une étude retrouve, chez 20 patients traités par argatroban avec pour objectif un TCA de 1,5-3 fois le TCA basal sans dépasser 100 s, une activité anti-IIa moyenne de $0,34 \pm 0,16$ µg/mL avec le temps d'écarine et de $0,61 \pm 0,28$ µg/mL avec le temps de thrombine [33]. Cette même étude retrouve un intervalle de 0,25-1,5 µg/mL d'argatroban à partir de plasmas normaux spikés. Une étude ayant comparé 21 réactifs TCA différents retrouve une concentration en argatroban allant de 0,13 µg/mL à 0,25 µg/mL pour un TCA ratio à 1,5 et une concentration allant de 0,93 µg/mL à 2,29 µg/mL pour un TCA ratio à 3 [22]. Enfin, une étude ayant utilisé 4 réactifs différents pour le TCA retrouve une activité anti-IIa variant de 0,55 µg/mL à 0,90 µg/mL pour un TCA ratio à 1,5 et de 2,54 µg/mL à 3,59 µg/mL pour un TCA ratio à 3, ce qui est supérieur aux autres valeurs décrites [2]. Ainsi, au regard de toutes ces données, la borne inférieure varie de 0,13 µg/mL à 0,90 µg/mL, mais reste majoritairement proche de 0,5 µg/mL, tandis que la borne supérieure est très variable, allant de 0,93 µg/mL jusqu'à 3,59 µg/mL.

Evaluation du risque thrombotique

Dans la littérature, plusieurs cas de thromboses fatales ont été décrits survenant à la suite d'une anticoagulation par argatroban inefficace, due à des interférences entraînant un TCA supraphérogutique et un ajustement posologique inapproprié [35]–[37]. Ce phénomène de confusion due au TCA ou « aPTT confounding » est l'explication la plus probable de survenue de thrombose sous argatroban malgré un TCA dans les valeurs thérapeutiques [38]. Le risque thrombotique lié à une concentration trop basse d'argatroban par mésinterprétation du TCA est donc majeur, pouvant expliquer en partie les taux plus importants d'amputation de membres chez les patients ayant une TIH avec thrombose traités par argatroban que par ceux traités par lépirudine, danaparoïde et fondaparinux [36].

Dans notre étude, les trois patients ayant thrombosé sous argatroban avaient un test HTI $\leq 0,4$ $\mu\text{g/mL}$, pour un TCA compris dans la cible thérapeutique. Ces valeurs rejoignent celles rapportées plus haut, où la concentration minimale thérapeutique d'argatroban semble se situer vers $0,5$ $\mu\text{g/mL}$. Le risque thrombotique n'étant pas correctement reflété par le TCA, il semblerait que l'argatroban devrait être maintenu à concentration supérieure à $0,5$ $\mu\text{g/mL}$ pour assurer une anticoagulation efficace.

Evaluation du risque hémorragique

Les recommandations de ne pas dépasser un TCA à 100 s sont basées sur un essai précoce qui a étudié l'efficacité et la sûreté de l'argatroban dans le traitement de la TIH [19]. Dans cet essai, la dose d'argatroban administrée a été ajustée pour maintenir un TCA ratio égal à 1,5-3 fois le TCA basal, sans dépasser 100 s. Cet essai a démontré que, dans ces conditions, le traitement par argatroban chez les patients atteints de TIH réduisait de manière significative le risque combiné de décès, d'amputation ou de nouvelle thrombose, le risque de décès causé par une thrombose et le risque de nouvelle thrombose, sans augmentation du risque d'hémorragie, par rapport aux sujets témoins.

Une autre étude s'est intéressée au lien entre le risque de saignement majeur chez les patients atteints de TIH traités par argatroban et le TCA [20]. Une augmentation du risque hémorragique lié à l'argatroban a été retrouvée pour des valeurs de TCA supérieures à 100 s, ou pour un TCA moyen supérieur à 90 s. Cependant, l'argatroban n'a été suivi par aucun autre test dans cette étude ; il n'y a notamment pas eu de mesure de sa concentration. Les auteurs se sont basés sur le résultat d'études antérieures [7], [39] rapportant que la pharmacocinétique de l'argatroban est en corrélation linéaire avec le TCA, aux doses utilisées dans l'étude (médiane de $1,9$ $\mu\text{g/kg/min}$).

Cependant, comme rapporté plus haut, des patients avec un TCA supratherapeutique ont développé des thromboses, sans saignement associé, car le TCA, allongé par des interférences biologiques, n'était alors pas un bon reflet de l'anticoagulation et a conduit à administrer une posologie trop basse en argatroban. La concentration en argatroban serait peut-être alors un meilleur paramètre prédictif du risque hémorragique que le TCA.

Deux cas de patients ayant un TCA inférieur à la zone cible malgré de hautes doses d'argatroban ont été décrits [26], [27]. Dans la première étude, une patiente ayant une TIH a

été traitée par argatroban, qui a été initié à 2 µg/kg/min, puis augmenté jusqu'à 7 µg/kg/min pour atteindre un TCA de 53,1 s (objectif : 50-80 s), ce qui correspondait à une concentration en argatroban de 2,2 µg/mL (mesuré par un test chromogénique maison). L'argatroban a ensuite été suivi par mesure de sa concentration et non par le TCA (objectif : 0,4-1,2 µg/mL), puis rapidement remplacé par du fondaparinux. Dans la seconde étude, l'argatroban a été initié devant une suspicion de TIH à une dose de 1 µg/kg/min et a été augmenté jusqu'à 2,8 µg/kg/min, mais le TCA n'a varié que de 30,7 s à 39,8 s, pour un objectif de 50-75 s. La recherche d'anticorps anti-PF4 s'étant révélée négative, l'héparinothérapie a été réinstaurée. Aucun test pour mesurer la concentration d'argatroban n'a été utilisé, seul le TCA et le débit de perfusion ont été rapportés. Dans les deux cas décrits, le TCA subthérapeutique était associé à un taux élevé de facteur VIII (276 % et 265 %) et aucun événement thrombotique ou hémorragique n'a été rapporté, malgré le TCA inférieur à l'objectif thérapeutique ou les doses élevées d'argatroban. Cependant, l'absence de saignement dans ces deux cas ne signifie pas que des concentrations élevées d'argatroban n'entraînent pas de risque hémorragique si le TCA reste normal.

Dans notre étude, les deux événements hémorragiques majeurs liés à un surdosage en argatroban sont survenus pour des tests HTI et des TCA de 1,64 µg/mL et 101 s et de 1,92 µg/mL et 151 s respectivement. Ces deux valeurs de TCA étant supérieures à 100 s, les valeurs de concentration d'argatroban retrouvées ne peuvent pas forcément être désignées comme responsables du saignement.

La borne supérieure de l'intervalle thérapeutique de l'argatroban rapportée dans la littérature est très variable, allant de 0,93 µg/mL jusqu'à 3,59 µg/mL. Cependant, une majorité des auteurs situent cette valeur autour de 1-1,5 µg/mL.

Jusqu'à 1 µg/mL, le TCA est bien corrélé avec les concentrations d'argatroban. Entre 1 et 1,5 µg/mL, la relation n'est plus linéaire et les données de la littérature sont insuffisantes pour déterminer lequel de ces paramètres est le meilleur pour évaluer le risque hémorragique.

Une étude récente incluant 101 patients traités par bivalirudine ou argatroban a étudié la discordance entre TCA, temps de thrombine dilué (dTT) et test chromogène à l'écarrine (ECA) [31]. Trente-six patients étaient traités par argatroban, parmi lesquels seuls 14 (39%) avaient des tests concordants. Aucun test n'a prédit de manière fiable les événements hémorragiques et thrombotiques ; en revanche, un taux élevé d'ECA (intervalle défini : 0,5-1,5 µg/mL) a été

associé à une augmentation des saignements chez les patients sous argatroban ($p < 0,01$) et un faible dTT (intervalle défini : 40-80 s, soit 0,3-1,1 $\mu\text{g/mL}$ pour la bivalirudine et 0,5-1,8 $\mu\text{g/mL}$ pour l'argatroban d'après les corrélations avec la LC-MS/MS) a été associé à des thromboses pour tous les patients ($p < 0,01$). Ceci conforte l'idée que, pour l'argatroban, la concentration de 0,5 $\mu\text{g/mL}$ est à considérer comme le seuil d'anticoagulation efficace, et que le risque hémorragique semble plus élevé à partir de 1,5 $\mu\text{g/mL}$.

Ainsi, les valeurs thérapeutiques pour l'activité anti-IIa de l'argatroban seraient de [0,5-1,5] $\mu\text{g/mL}$. Cependant, la plupart des intervalles proposés dans la littérature reposent sur des extrapolations à partir du TCA ; or, ces données sont variables du fait des différents réactifs utilisés et de l'absence de linéarité entre le TCA et l'activité anti-IIa pour des concentrations d'argatroban $> 1 \mu\text{g/mL}$. Un intervalle de [0,5-1] $\mu\text{g/mL}$ serait alors plus sûr.

La littérature rapporte quelques exemples de patients ayant thrombosé malgré des taux élevés d'argatroban, et d'autres ayant présenté des épisodes hémorragiques à des doses faibles.

Vingt patients ont été inclus dans étude multicentrique française, parmi lesquels cinq ont eu un épisode de nouvelle thrombose ou d'extension de thrombose et quatre ont présenté cinq événements hémorragiques, dont trois saignements majeurs et deux saignements mineurs [33]. Les activités anti-IIa au moment du diagnostic de la thrombose allaient de 0,13 $\mu\text{g/mL}$ à 1,06 $\mu\text{g/mL}$, pour une anti-IIa moyenne avant le diagnostic de thrombose allant de 0,43 $\mu\text{g/mL}$ à 1,95 $\mu\text{g/mL}$. Avant l'épisode hémorragique, la dernière anti-IIa mesurée allait de 0,61 $\mu\text{g/mL}$ à 6,15 $\mu\text{g/mL}$, pour une anti-IIa moyenne avant le saignement allant de 0,43 $\mu\text{g/mL}$ à 1,52 $\mu\text{g/mL}$.

Chez une patiente ayant une TIH traitée par argatroban, une thrombose veineuse profonde a été découverte alors que le TCA était à 58 s pour un débit de perfusion de 4,5 $\mu\text{g/kg/min}$ [40]. La posologie d'argatroban a alors été augmentée jusqu'à atteindre 15,5 $\mu\text{g/kg/min}$, pour des valeurs de TCA à 58-90 s. Cette dose a été maintenue pendant sept jours, avant un relais par fondaparinux. Cette patiente a thrombosé malgré de très fortes doses d'argatroban, même si aucun dosage permettant d'évaluer la concentration d'argatroban n'a été réalisé. Il est à noter qu'un épisode d'épistaxis est survenu durant ce traitement à forte dose.

Ces cas illustrent le fait que l'activité anti-IIa n'est pas toujours un test plus fiable que le TCA pour évaluer l'état d'anticoagulation des patients traités par argatroban.

Conclusion

L'argatroban est un anticoagulant parentéral indiqué dans le traitement de la TIH de type II suspectée ou avérée, principalement utilisé chez les patients hospitalisés en service de réanimation, souvent en état critique et présentant une altération de la fonction rénale. Son délai d'action rapide et sa demi-vie courte sont des critères de choix de cette molécule chez ces patients, qui sont à haut risque thrombotique et hémorragique. Pour assurer l'efficacité du traitement sans risque de surdosage, la dose initiale recommandée est plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de pathologie grave ($0,5 \mu\text{g/kg/min}$) que la dose standard de $2 \mu\text{g/kg/min}$. De plus, un suivi biologique de l'argatroban régulier est recommandé, basé sur la mesure du TCA, qui doit être compris entre 1,5 et 3 fois la valeur basale du TCA, c'est-à-dire mesurée juste avant l'introduction du traitement, sans dépasser 100 s. Cependant, le TCA est sujet à diverses variabilités, qu'elles soient liées au réactif utilisé ou à des interférences biologiques, consécutives d'un état inflammatoire, infectieux ou d'un déficit acquis en facteurs de la coagulation, situations fréquentes chez les patients de réanimation. Pour pallier ces variations du TCA et le risque de mésinterprétation de l'état d'anticoagulation des patients, des tests spécifiques du dosage de l'argatroban ont été développés. Parmi ces tests, le réactif HTI est utilisé au CHU Timone.

Une corrélation entre le TCA et le test HTI est retrouvée dans notre population, notamment chez les patients ayant un fibrinogène normal ou augmenté et recevant des doses d'argatroban $< 1 \mu\text{g/kg/min}$. Cependant, certains patients présentaient des valeurs TCA/HTI très discordantes. Ainsi, parmi cinq patients ayant un test HTI $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ et un TCA $> 100 \text{ s}$, trois présentaient un déficit acquis sévère en facteurs de la coagulation. A l'inverse, six patients ont eu des valeurs de HTI $> 1,5 \mu\text{g/mL}$ pour un TCA $< 90 \text{ s}$, ce qui rejoint les situations d'effet plateau décrites dans la littérature pour des concentrations d'argatroban supérieures à $0,85\text{-}1 \mu\text{g/mL}$.

Les diverses données de la littérature tendent vers un intervalle thérapeutique de l'argatroban de $[0,5\text{-}1,5] \mu\text{g/mL}$. Parmi nos patients, les trois qui ont présenté un épisode thrombotique sous argatroban avaient une activité anti-IIa inférieure ou égale à $0,4 \mu\text{g/mL}$ avec des TCA situés dans l'objectif thérapeutique et les deux qui ont eu un événement hémorragique sans autre cause évidente que le traitement anticoagulant présentaient une activité anti-IIa

supérieure à 1,5 µg/mL et un TCA supérieur à 100 s. Ces données rejoignent l'intervalle thérapeutique proposé dans la littérature. Cependant, la plupart des intervalles proposés reposent sur des extrapolations à partir du TCA ; or, ces données sont variables du fait des différents réactifs utilisés et de l'absence de linéarité entre le TCA et l'activité anti-IIa pour des concentrations d'argatroban > 1 µg/mL. Un intervalle de [0,5-1] µg/mL serait alors plus sûr. Certains cas décrits dans la littérature, rapportant des patients ayant thrombosé pour des TCA peu allongés et des activités anti-IIa élevées, ne permettent toutefois pas de considérer le dosage de l'activité anti-IIa comme étant un test bien plus fiable que le TCA pour équilibrer ces patients sur le plan de l'anticoagulation. Ainsi, au regard de nos travaux, il nous paraît raisonnable de surveiller le traitement par argatroban avec un dosage quotidien du TCA et de l'activité anti-IIa, et d'évaluer au cas par cas la conduite à tenir, en attendant d'avoir plus de recul sur le dosage spécifique de l'argatroban.

Références

- [1] H. S. H.-J. Kolde, « Monitoring of Argatroban and Lepirudin: What is the Input of Laboratory Values in "Real Life"? » », *Clin Appl Thromb*, vol. 24, n° 2, p. 287–294, mars 2018, doi: 10.1177/1076029617699087.
- [2] S. Guy, S. Kitchen, R. Maclean, et J. J. V. Veen, « Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban » », *Int J Lab Hematol*, vol. 37, n° 6, p. 834–843, 2015, doi: 10.1111/ijlh.12414.
- [3] S. E. Lind, M. E. Boyle, S. Fisher, J. Ishimoto, T. C. Trujillo, et T. H. Kiser, « Comparison of the aPTT with alternative tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patient samples », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 141, n° 5, p. 665-674, mai 2014, doi: 10.1309/AJCPGTCEX7K4GXQO.
- [4] E. M. V. Cott, A. J. Roberts, et W. E. Dager, « Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors » », *Semin Thromb Hemost*, vol. 43, n° 3, p. 270–276, avr. 2017, doi: 10.1055/s-0036-1597297.
- [5] C. Keyl, E. Zimmer, M. J. Bek, M. Wiessner, et D. Trenk, « Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia », *Thromb. Haemost.*, vol. 115, n° 6, p. 1081-1089, 2016, doi: 10.1160/TH15-11-0847.
- [6] A. Alatri *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.*, vol. 129, n° 4, p. 426-433, avr. 2012, doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.041.
- [7] S. K. Swan, J. V. S. Peter, L. J. Lambrecht, et M. J. Hursting, « Comparison of Anticoagulant Effects and Safety of Argatroban and Heparin in Healthy Subjects », *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 20, n° 7, p. 756-770, 2000, doi: 10.1592/phco.20.9.756.35194.
- [8] S. Guy, J. V. Veen, et S. Kitchen, « More on the Limitations of the Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Argatroban Therapy », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 43, n° 06, p. 642-643, sept. 2017, doi: 10.1055/s-0037-1603356.

- [9] M. Beiderlinden, T. Treschan, K. Görlinger, et J. Peters, « Argatroban in Extracorporeal Membrane Oxygenation », *Artif. Organs*, vol. 31, n° 6, p. 461-465, 2007, doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00388.x.
- [10] B. Doepker, K. L. Mount, L. J. Ryder, A. T. Gerlach, C. V. Murphy, et G. S. Philips, « Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 34, n° 4, p. 491-498, nov. 2012, doi: 10.1007/s11239-012-0758-y.
- [11] R. L. Levine, M. J. Hursting, et D. McCollum, « Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction », *Chest*, vol. 129, n° 5, p. 1167-1175, mai 2006, doi: 10.1378/chest.129.5.1167.
- [12] A. N. Ajmeri, A. Al-Astal, et S. Singh, « Argatroban Treatment and Decreased Fibrinogen in a Septic Patient », *Cureus*, vol. 12, n° 4, doi: 10.7759/cureus.7573.
- [13] L. Zhang, J. Yang, X. Zheng, Q. Fan, et Z. Zhang, « Influences of argatroban on five fibrinogen assays », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 39, n° 6, p. 641-644, 2017, doi: 10.1111/ijlh.12719.
- [14] J. M. Walenga *et al.*, « Coagulation laboratory testing in patients treated with argatroban », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 25 Suppl 1, p. 61-66, 1999.
- [15] J. E. Love, C. Ferrell, et W. L. Chandler, « Monitoring direct thrombin inhibitors with a plasma diluted thrombin time », *Thromb Haemost.*, vol. 98, n° 7, p. 234-242, 2007, doi: 10.1160/TH06-10-0607.
- [16] J. M. Rhea *et al.*, « Development of a fast and simple liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of argatroban in patient plasma samples », *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, vol. 893-894, p. 168-172, avr. 2012, doi: 10.1016/j.jchromb.2012.02.041.
- [17] L.-A. Linkins *et al.*, « Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia », *Chest*, vol. 141, n° 2 Suppl, p. e495S-e530S, févr. 2012, doi: 10.1378/chest.11-2303.
- [18] « Argatroban 1 mg/ml Solution for Infusion. - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) ». <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10036/smpc> (consulté le avr. 16, 2020).
- [19] Lewis B. E. *et al.*, « Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia », *Circulation*, vol. 103, n° 14, p. 1838-1843, avr. 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.14.1838.
- [20] M. J. Hursting et C. N. Verme-Giboney, « Risk Factors for Major Bleeding in Patients With Heparin-induced Thrombocytopenia Treated With Argatroban: A Retrospective Study », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 52, n° 6, p. 561-566, déc. 2008, doi: 10.1097/FJC.0b013e3181926928.
- [21] C. Keyl, C. Lehane, E. Zimmer, et D. Trenk, « Monitoring anticoagulation with argatroban in critically ill patients: activated partial thromboplastin time versus diluted thrombin time », *Thromb. Haemost.*, vol. 116, n° 12, p. 1180-1181, 2016, doi: 10.1160/TH16-06-0468.
- [22] J. L. F. M. J. Hursting, « Effect of argatroban on the activated partial thromboplastin time: a comparison of 21 commercial reagents », *Blood Coagul Fibrinolysis*, vol. 16, n° 4, p. 251-257, juin 2005, doi: 10.1097/01.mbc.0000169217.15926.d0.
- [23] E. Gray, J. Harenberg, et The Isth Control of Anticoagulation Ssc Working Group on Thrombin Inhibitors, « Collaborative study on monitoring methods to determine direct thrombin inhibitors lepirudin and argatroban », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 3, n° 9, p. 2096-2097, sept. 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01577.x.
- [24] R. Siegmund, K. Boer, K. Poeschel, G. Wolf, T. Deufel, et M. Kiehntopf, « Comparison of the ecarin chromogenic assay and different aPTT assays for the measurement of argatroban concentrations in plasma from healthy individuals and from coagulation factor deficient patients », *Thromb. Res.*, vol. 123, n° 1, p. 159-165, janv. 2008, doi: 10.1016/j.thromres.2008.02.013.
- [25] R. C. Gosselin, J. H. King, K. A. Janatpour, W. E. Dager, E. C. Larkin, et J. T. Owings, « Comparing Direct Thrombin Inhibitors Using aPTT, Ecarin Clotting Times, and Thrombin Inhibitor Management Testing », *Ann Pharmacother*, vol. 38, n° 9, p. 1383-1388, sept. 2004, doi: 10.1345/aph.1D565.

- [26] D. M. Kennedy et C. Alaniz, « Apparent Argatroban Resistance in a Patient with Elevated Factor VIII Levels », *Ann. Pharmacother.*, vol. 47, n° 7-8, p. e29-e29, juill. 2013, doi: 10.1345/aph.1R745.
- [27] J. O. Poyant et A. M. Gleason, « Early Identification of Argatroban Resistance and the Consideration of Factor VIII », *J. Pharm. Pract.*, p. 0897190019885232, nov. 2019, doi: 10.1177/0897190019885232.
- [28] A. P. van Rossum, L. T. Vlasveld, L. J. M. van den Hoven, C. W. M. de Wit, et A. Castel, « False prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) in inflammatory patients: interference of C-reactive protein », *Br. J. Haematol.*, vol. 157, n° 3, p. 394-395, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08990.x.
- [29] J. Liu *et al.*, « The analysis of false prolongation of the activated partial thromboplastin time (activator: silica): Interference of C-reactive protein », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 32, n° 8, p. e22571, 2018, doi: 10.1002/jcla.22571.
- [30] C. Wenzel *et al.*, « Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions », *Crit. Care Med.*, vol. 30, n° 4, p. 763-770, avr. 2002.
- [31] J. T. Beyer, S. E. Lind, S. Fisher, T. C. Trujillo, M. F. Wempe, et T. H. Kiser, « Evaluation of intravenous direct thrombin inhibitor monitoring tests: Correlation with plasma concentrations and clinical outcomes in hospitalized patients », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 49, n° 2, p. 259-267, févr. 2020, doi: 10.1007/s11239-019-01961-3.
- [32] T. Fenyvesi, I. Jörg, et J. Harenberg, « Monitoring of anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 28, n° 4, p. 361-368, août 2002, doi: 10.1055/s-2002-34305.
- [33] B. Tardy-Poncet *et al.*, « Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial », *Crit. Care*, vol. 19, n° 1, p. 396, nov. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-1109-0.
- [34] J. Harenberg *et al.*, « Treatment of patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia and anti-lepirudin antibodies with argatroban », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 19, n° 1, p. 65-69, févr. 2005, doi: 10.1007/s11239-005-0942-4.
- [35] M. A. Smythe, L. L. Forsyth, T. E. Warkentin, M. D. Smith, J.-A. I. Sheppard, et F. Shannon, « Progressive, Fatal Thrombosis Associated With Heparin-Induced Thrombocytopenia After Cardiac Surgery Despite “Therapeutic” Anticoagulation With Argatroban: Potential Role for PTT and ACT Confounding », *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 29, n° 5, p. 1319-1321, oct. 2015, doi: 10.1053/j.jvca.2014.04.029.
- [36] T. E. Warkentin, « Agents for the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 24, n° 4, p. 755-775, août 2010, doi: 10.1016/j.hoc.2010.05.009.
- [37] L.-A. Linkins et T. E. Warkentin, « Heparin-Induced Thrombocytopenia: Real-World Issues », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 37, n° 06, p. 653-663, sept. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1291375.
- [38] A. Greinacher, K. Selleng, et T. E. Warkentin, « Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 15, n° 11, p. 2099-2114, 2017, doi: 10.1111/jth.13813.
- [39] S. K. Swan et M. J. Hursting, « The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Argatroban: Effects of Age, Gender, and Hepatic or Renal Dysfunction », *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 20, n° 3, p. 318-329, 2000, doi: 10.1592/phco.20.4.318.34881.
- [40] T. R. Hellwig, G. J. Peitz, et M. P. Gulseth, « High-dose argatroban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: A case report and review of laboratory considerations », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 69, n° 6, p. 490-495, mars 2012, doi: 10.2146/ajhp110147.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Pouplard Claire *et al.*, « Antibodies to Platelet Factor 4–Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin », *Circulation*, vol. 99, n° 19, p. 2530-2536, mai 1999, doi: 10.1161/01.CIR.99.19.2530.
- [2] T. E. Warkentin *et al.*, « Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin », *New England Journal of Medicine*, vol. 332, n° 20, p. 1330-1336, mai 1995, doi: 10.1056/NEJM199505183322003.
- [3] M. Trossaërt, A. Gaillard, P. L. Commin, J. Amiral, A.-M. Vissac, et E. Fressinaud, « High incidence of anti-heparin/platelet factor 4 antibodies after cardiopulmonary bypass surgery », *British Journal of Haematology*, vol. 101, n° 4, p. 653-655, 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00750.x.
- [4] G. M. Arepally, « Heparin-induced thrombocytopenia », *Blood*, vol. 129, n° 21, p. 2864-2872, mai 2017, doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.
- [5] B. Tardy-Poncet *et al.*, « Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial », *Critical Care*, vol. 19, n° 1, p. 396, nov. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-1109-0.
- [6] A. Alatri *et al.*, « Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy – A European Perspective », *Thrombosis Research*, vol. 129, n° 4, p. 426-433, avr. 2012, doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.041.
- [7] T. Lhermusier *et al.*, « The Syk-kinase inhibitor R406 impairs platelet activation and monocyte tissue factor expression triggered by heparin-PF4 complex directed antibodies », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 9, n° 10, p. 2067-2076, 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04470.x.
- [8] C. Pouplard *et al.*, « Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin–platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia », *Blood*, vol. 97, n° 10, p. 3300-3302, mai 2001, doi: 10.1182/blood.V97.10.3300.
- [9] Y. Gruel, J. Rollin, D. Leroux, et C. Pouplard, « Les thrombocytopénies induites par l'héparine : données récentes », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 35, n° 3, p. 174-182, mars 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2013.04.022.
- [10] T. E. Warkentin, A. Greinacher, Y. Gruel, R. H. Aster, et B. H. Chong, « Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 9, n° 12, p. 2498-2500, 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04536.x.
- [11] T. E. Warkentin, « Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia », *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 41, n° S1, p. 15-25, 2019, doi: 10.1111/ijlh.12993.
- [12] V. Galea, A. Khaterchi, F. Robert, G. Gerotziafas, M. Hatmi, et I. Elalamy, « Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: Confirmation in a prospective study », *Platelets*, vol. 24, n° 6, p. 441-447, sept. 2013, doi: 10.3109/09537104.2012.724736.
- [13] T. E. Warkentin, D. M. Arnold, I. Nazi, et J. G. Kelton, « The platelet serotonin-release assay », *American Journal of Hematology*, vol. 90, n° 6, p. 564-572, 2015, doi: 10.1002/ajh.24006.
- [14] M. Nagler et T. Bakchoul, « Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia », *Thromb Haemost*, vol. 116, n° 11, p. 823-834, nov. 2016, doi: 10.1160/TH16-03-0240.
- [15] C. Vayne, E.-A. Guery, Y. Gruel, et C. Pouplard, « Actualités sur le diagnostic et la prise en charge des thrombopénies induites par l'héparine », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2020, n° 520, p. 48-58, mars 2020, doi: 10.1016/S1773-035X(20)30098-8.

- [16] P. Ferraboschi *et al.*, « Crystallographic, Spectroscopic, and Theoretical Investigation of the Efficiently Separated 21R and 21S-Diastereoisomers of Argatroban », *Chirality*, vol. 25, n° 12, p. 871-882, 2013, doi: 10.1002/chir.22228.
- [17] « arganova_16-11-2011_avis_ct-112225.pdf ». Consulté le: sept. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/arganova_16-11-2011_avis_ct-112225.pdf.
- [18] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206030.htm> (consulté le sept. 30, 2020).
- [19] « Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia | Circulation ». <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.14.1838> (consulté le sept. 30, 2020).
- [20] S. K. Swan et M. J. Hursting, « The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Argatroban: Effects of Age, Gender, and Hepatic or Renal Dysfunction », *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 20, n° 3, p. 318-329, 2000, doi: 10.1592/phco.20.4.318.34881.
- [21] J. M. Walenga, « An Overview of the Direct Thrombin Inhibitor Argatroban », *PHT*, vol. 32, n° Suppl. 3, p. 9-14, 2002, doi: 10.1159/000069103.
- [22] M. Beiderlinden, T. A. Treschan, K. Görlinger, et J. Peters, « Argatroban Anticoagulation in Critically Ill Patients », *Annals of Pharmacotherapy*, déc. 2016, doi: 10.1345/aph.1H569.
- [23] L. M. Kondo, A. K. Wittkowsky, et B. S. Wiggins, « Argatroban for Prevention and Treatment of Thromboembolism in Heparin-Induced Thrombocytopenia », *Annals of Pharmacotherapy*, juin 2016, doi: 10.1345/aph.10301.
- [24] K. McKeage et G. L. Plosker, « Argatroban », *Drugs*, vol. 61, n° 4, p. 515-522, avr. 2001, doi: 10.2165/00003495-200161040-00005.
- [25] S. K. Swan, J. V. S. Peter, L. J. Lambrecht, et M. J. Hursting, « Comparison of Anticoagulant Effects and Safety of Argatroban and Heparin in Healthy Subjects », *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 20, n° 7, p. 756-770, 2000, doi: 10.1592/phco.20.9.756.35194.
- [26] Lefkovits J et Topol E J, « Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. », *Circulation*, vol. 90, n° 3, p. 1522-1536, sept. 1994, doi: 10.1161/01.CIR.90.3.1522.
- [27] M. J. Hursting *et al.*, « Novastan® (Brand of Argatroban): A Small-Molecule, Direct Thrombin Inhibitor », *Semin Thromb Hemost*, vol. 23, n° 06, p. 503-516, déc. 1997, doi: 10.1055/s-2007-996128.
- [28] M. J. Hursting, B. E. Lewis, et D. E. Macfarlane, « Transitioning from Argatroban to Warfarin Therapy in Patients with Heparin-induced Thrombocytopenia », *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, juin 2016, doi: 10.1177/107602960501100306.
- [29] S. B. Sheth, R. A. DiCicco, M. J. Hursting, T. Montague, et D. K. Jorkasky, « Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin », *Thromb. Haemost.*, vol. 85, n° 3, p. 435-440, mars 2001.
- [30] J. Q. Tran *et al.*, « Assessment of the Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Erythromycin and Argatroban », *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 39, n° 5, p. 513-519, 1999, doi: 10.1177/009127009903900512.
- [31] N. Despas *et al.*, « Heparin monitoring: clinical outcome and practical approach », *Annales de Biologie Clinique*, vol. 74, n° 6, p. 637-652, nov. 2016, doi: 10.1684/abc.2016.1198.
- [32] M. J. Hursting et C. N. Verme-Giboney, « Risk Factors for Major Bleeding in Patients With Heparin-induced Thrombocytopenia Treated With Argatroban: A Retrospective Study », *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 52, n° 6, p. 561-566, déc. 2008, doi: 10.1097/FJC.0b013e3181926928.
- [33] L.-A. Linkins *et al.*, « Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines », *CHEST*, vol. 141, n° 2, p. e495S-e530S, févr. 2012, doi: 10.1378/chest.11-2303.

- [34] Lewis B. E. *et al.*, « Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia », *Circulation*, vol. 103, n° 14, p. 1838-1843, avr. 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.14.1838.
- [35] N. Despas *et al.*, « Suivi biologique de l'héparinothérapie : intérêt clinique et aspects pratiques », *Annales de Biologie Clinique*, vol. 74, n° 6, p. 637-652, nov. 2016, doi: 10.1684/abc.2016.1198.
- [36] E. Gray et J. Harenberg, « Collaborative study on monitoring methods to determine direct thrombin inhibitors lepirudin and argatroban », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 3, n° 9, p. 2096-2097, 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01577.x.
- [37] S. Guy, S. Kitchen, R. Maclean, et J. J. V. Veen, « Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban », *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 37, n° 6, p. 834-843, 2015, doi: 10.1111/ijlh.12414.
- [38] J. T. Beyer, S. E. Lind, S. Fisher, T. C. Trujillo, M. F. Wempe, et T. H. Kiser, « Evaluation of intravenous direct thrombin inhibitor monitoring tests: Correlation with plasma concentrations and clinical outcomes in hospitalized patients », *J Thromb Thrombolysis*, vol. 49, n° 2, p. 259-267, févr. 2020, doi: 10.1007/s11239-019-01961-3.
- [39] H. Seidel et H.-J. Kolde, « Monitoring of Argatroban and Lepirudin: What is the Input of Laboratory Values in "Real Life"? », *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, mars 2017, doi: 10.1177/1076029617699087.
- [40] U. Lange, G. Nowak, et E. Bucha, « Ecarin Chromogenic Assay – A New Method for Quantitative Determination of Direct Thrombin Inhibitors Like Hirudin », *PHT*, vol. 33, n° 4, p. 184-191, 2003, doi: 10.1159/000081506.
- [41] « CK002K.pdf ». Consulté le: sept. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.coachrom.com/fileadmin/docs/hbm/en/CK002K.pdf>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

L'argatroban est un anticoagulant parentéral utilisé dans le traitement de la thrombocytopénie induite par l'héparine de type II avérée ou suspectée, le plus souvent chez des patients hospitalisés en réanimation. Ces patients étant à haut risque thrombotique et hémorragique, le traitement par argatroban est étroitement suivi par mesure du TCA, dont l'objectif thérapeutique est de 1,5-3 fois la valeur basale, sans dépasser 100 s. Le TCA étant toutefois sujet à de nombreuses variations d'origine technique ou biologique, d'autres tests, dosant spécifiquement l'argatroban, ont été développés, notamment le test Hemoclot Thrombin Inhibitors (HTI). L'objectif de notre étude est de comparer les performances du TCA et du test HTI dans le suivi biologique des patients traités par argatroban.

Notre étude porte sur 503 échantillons correspondant à 58 patients hospitalisés en réanimation à l'AP-HM entre 2015 et 2020. Nous avons comparé les valeurs de TCA et de dosage de l'activité anti-IIa par le test HTI. Une corrélation entre le TCA et le test HTI est retrouvée pour l'ensemble de la cohorte, notamment chez les patients ayant un fibrinogène normal ou augmenté et recevant des doses d'argatroban $< 1 \mu\text{g/kg/min}$. Nos résultats démontrent que le dosage de l'activité anti-IIa par le test HTI n'est pas toujours plus pertinent que le TCA pour prédire le risque hémorragique et/ou thrombotique chez les patients traités par argatroban. Il nous paraît nécessaire chez ces patients de pratiquer systématiquement ces deux tests et d'adapter dans le cadre d'une discussion clinico-biologique les doses à administrer.