



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

THROMBOCYTOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

Prise de position sur le traitement

Le **PGTM** est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 20 septembre 2007

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION	6
SECTION 2. PATHOLOGIE ET VARIABLES À ÉTUDIER	7
2.1 Pathologie	7
2.1.1. <i>Présentation de la TIH</i>	7
2.1.2. <i>Classification de la TIH</i>	8
2.2. Issues de traitement	8
2.3 Facteurs à considérer	9
2.3.1 <i>Méthodologie des études</i>	9
2.3.2 <i>But du traitement</i>	9
2.3.3 <i>Molécules non étudiées</i>	9
SECTION 3. PHARMACOLOGIE DES MOLÉCULES À L'ÉTUDE	11
3.1 Danaparoïde (Orgaran ^{md})	11
3.2 Lépirudine (Refludan ^{md})	12
3.3 Argatroban (Argatroban ^{md})	13
SECTION 4. ÉTAT DE LA LITTÉRATURE	14
4.1 Danaparoïde	14
4.1.1 <i>Études randomisées</i>	14
4.1.2 <i>Études prospectives</i>	14
4.1.3 <i>Études rétrospectives</i>	14
4.2 Lépirudine	15
4.2.1 <i>Études randomisées</i>	15
4.2.2 <i>Études non randomisées</i>	15
4.2.3 <i>Méta-analyse</i>	17
4.3 Argatroban	19
4.3.1 <i>Études randomisées</i>	19
4.3.2 <i>Études non randomisées</i>	19
4.3.3 <i>Méta-analyses</i>	21
4.4 Consensus d'experts	21
4.5 Évaluation de la qualité méthodologique	22
4.5.1 <i>Lépirudine</i>	22
4.5.2 <i>Danaparoïde</i>	23
4.5.3 <i>Argatroban</i>	23
4.6 Études retenues	24
SECTION 5. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES	27
5.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux	27
5.2 Données pharmacoéconomiques	27
SECTION 6. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS	29
SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS	32
SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	33
ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES	36
ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE	37
ANNEXE 3 ISSUES DE TRAITEMENT, FACTEURS À CONSIDÉRER, DÉFINITIONS	38

AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

RÉSUMÉ

Le Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM) a révisé la littérature afin d'émettre des recommandations sur les différents traitements parentéraux disponibles lors d'un diagnostic de thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH) chez l'adulte.

La TIH est une pathologie complexe faisant intervenir plusieurs mécanismes dont les conséquences peuvent être désastreuses, étant associée à un haut taux de morbidité et de mortalité. Suite à la révision de la littérature, il est important de mentionner que même si la nécessité de traiter cette condition est évidente et bien reconnue, il existe encore aujourd'hui beaucoup d'interrogations quant à la meilleure façon de traiter une TIH. Très peu de données probantes sont disponibles et la qualité méthodologique des études publiées est contestable. Le devis rétrospectif de plusieurs d'entre elles ne permet pas de contrôler certains biais significatifs.

Malgré tout, trois molécules ont été particulièrement étudiées soit le danaparoïde, l'argatroban et la lépirudine. Elles devraient constituer les alternatives à l'héparine à retenir en présence de TIH. Des études comparatives seront nécessaires afin de pouvoir statuer de façon claire sur le choix des molécules. À notre avis, aucune molécule ne se distingue nettement des autres au niveau de preuve de son efficacité selon les études mentionnées dans ce document. L'absence de données comparatives prospectives empêche toute comparaison directe entre celles-ci. Ainsi, en l'absence de données comparatives sérieuses, le choix de l'anticoagulant devrait se faire sur la base des comorbidités présentées par le patient, des différentes propriétés des molécules et du coût. Il est important de savoir que près de 70 % des patients produiront des anticorps à la lépirudine après une première exposition. Il est donc recommandé de ne pas utiliser cette molécule plus d'une fois.

Recommandation PGTM :

Nouvelle TIH suspectée :

- ◆ Arrêter toute source d'héparine y compris celle utilisée pour le rinçage de cathéter;
- ◆ Débuter un anticoagulant parentéral à dose thérapeutique dont le choix repose sur la condition clinique du patient;
- ◆ Utiliser des doses thérapeutiques pour tous les agents;
- ◆ Lorsque requis, l'initiation de la warfarine devrait se faire après le retour à la normale de la numération plaquettaire ($\geq 150 \times 10^9/L$).

Condition clinique :

Les recommandations suivantes ont été émises en fonction des caractéristiques propres à chacun des médicaments ainsi que sur leurs coûts.

- ◆ Si patient sans comorbidité significative : privilégier le danaparoïde en raison de son coût inférieur.

Il n'est pas nécessaire d'attendre un résultat de test de réaction croisée avec les anticorps à l'héparine avant de débiter. Continuer de suivre la numération plaquettaire et changer de molécule en l'absence d'amélioration après 3 jours;

- ◆ Si insuffisance rénale modérée à sévère (< 30 ml/min) : privilégier l'argatroban par rapport au danaparoïde; éviter la lépirudine. Le danaparoïde nécessite un ajustement de la dose.
- ◆ Si insuffisance hépatique : privilégier le danaparoïde. La lépirudine, quoique plus dispendieuse, est aussi un choix sécuritaire;
- ◆ Si multiples atteintes organiques : privilégier la lépirudine (si le patient n'a pas été exposé antérieurement) ou l'argatroban en raison de leurs courtes demi-vies. Les doses doivent être ajustées à la condition clinique et un monitoring étroit doit être assuré.

Histoire de TIH antérieure

- ◆ Éviter toute réexposition ultérieure à l'héparine, sauf pour des circonstances particulières (ex : circulation extracorporelle, intervention coronarienne percutanée) nécessitant une anticoagulothérapie de très courte durée pour laquelle l'efficacité d'agents alternatifs à l'héparine n'est pas bien démontrée et si les anticorps à l'héparine ne sont plus détectables.
- ◆ Éviter la réexposition à la lépirudine;
- ◆ Choisir l'agent en fonction de la situation clinique selon les recommandations ci-haut.

ADDENDUM

La durée de traitement de la TIH est extrêmement controversée et des données probantes justifiant des recommandations claires ne sont pas disponibles actuellement. Les renseignements suivants sont donnés à titre indicatif et sont basés sur des opinions d'experts (comité d'experts, décembre 2006) ainsi que sur une seule publication [1].

TIH sans thrombose : traiter au minimum jusqu'à un retour à la normale des plaquettes. Il serait plus prudent d'ajouter un mois de traitement supplémentaire avec de la warfarine.

TIH avec thrombose : Débuter un traitement parentéral et lorsque l'état clinique le permet, poursuivre avec un traitement à la warfarine pour une durée de 3 à 6 mois.

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

La thrombocytopénie induite par l'héparine de type immunitaire (TIH) est une complication rare mais grave. Elle nécessite une intervention rapide et efficace afin de diminuer la morbidité et la mortalité associées à cet état clinique. Il est maintenant bien établi que tous les types d'héparine peuvent précipiter ce syndrome selon un risque variable. Dans les dernières années, de nouvelles molécules ont été commercialisées et présentent maintenant des options thérapeutiques intéressantes pour le patient qui nécessite une anticoagulothérapie et qui a présenté antérieurement ou qui présente une TIH aiguë.

Ce document a pour but de réviser la littérature scientifique et d'analyser les données probantes disponibles afin de situer les différents traitements parentéraux disponibles lors d'un diagnostic de thrombocytopénie induite par l'héparine chez l'adulte.

2.1 Pathologie

L'héparine non fractionnée et les héparines de faible poids moléculaires sont fréquemment utilisées en prophylaxie ou traitement de troubles thromboemboliques. Bien que la thrombocytopénie induite par l'héparine soit un effet indésirable bien connu, le traitement optimal de patients présentant une histoire de TIH et nécessitant une anticoagulation n'est toujours pas très bien établi en raison du peu de données probantes actuellement disponibles et de l'absence d'études comparatives entre les différents agents.

Il existe deux types de thrombocytopénie induite par l'héparine [2, 3]:

- ◆ Le type 1 : forme non immunitaire, dont le mécanisme est encore obscur et qui ne cause pas de séquelles importantes. Celui-ci ne sera pas traité dans le présent document.
- ◆ Le type 2 : forme immunitaire, cliniquement beaucoup plus grave et qui est celui décrit dans ce document.

2.1.1. Présentation de la TIH

La TIH se définit comme étant une chute du décompte plaquettaire à un niveau inférieur à $150 \times 10^9/L$ (certaines études retiennent $100 \times 10^9/L$) ou par une **chute de 50% ou plus du nombre absolu de plaquettes**, ce dernier critère étant celui qui est le plus utilisé en clinique. Le début d'apparition de la thrombocytopénie varie en fonction de l'exposition antérieure ou non du patient à une héparine. Celle-ci survient usuellement dans un délai pouvant varier de cinq à quatorze jours après un début de traitement à l'héparine chez un patient n'ayant jamais été exposé. Cependant, en cas d'exposition dans les trois mois précédents, il est probable que cette chute apparaisse de façon plus précoce (parfois même dans les premières heures si des anticorps sont encore en circulation). Aussi, des TIH ont été rapportées plus tardivement, soit au cours d'une période variant entre neuf et trente jours après l'arrêt de la thérapie. [1, 4-6]

L'incidence de TIH peut varier selon le type d'héparine utilisée. Selon les références consultées, différentes incidences sont rapportées, mais on peut retenir qu'environ 3% des patients traités avec de l'héparine non fractionnée vont développer ce syndrome, alors que celui-ci est rapporté à une fréquence environ dix fois moindre chez des patients traités avec des héparines de faible poids moléculaire. [1, 7, 8] La TIH est plus fréquemment rencontrée chez la clientèle en post-chirurgie, particulièrement chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique par rapport à la clientèle de soins médicaux. [1, 6, 8] En obstétrique, en pédiatrie et chez les patients hémodialysés à long terme, cette condition est très peu rapportée. [1] Des cas de TIH ont aussi été décrits avec des doses aussi minimes que celles requises pour maintenir la perméabilité d'un cathéter. [1, 9]

La TIH est causée par le développement d'anticorps IgG qui se lient à des complexes formés par l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (FP4). L'interaction cause une destruction des plaquettes et le relâchement de microparticules thrombotiques. Ces microparticules ont des propriétés prothrombotiques et vont servir de support pour la conversion de la prothrombine en thrombine par le facteur Xa activé et ainsi contribuer à un état d'hypercoagulation, ce qui favorise la formation de thromboses. [10] D'autres facteurs contribuent aussi à l'état procoagulant observé lors de TIH dont l'activation des plaquettes et certains mécanismes impliquant les cellules endothéliales et les monocytes activés. [10] Il est rapporté que 20-50% des patients vont présenter un épisode thrombotique à l'arrêt de l'héparine, d'où la nécessité d'une anticoagulation convenable. [1, 11] Bien que non établi de façon certaine, des études rétrospectives rapportent deux facteurs de risque pouvant augmenter la survenue de thromboses : des taux élevés d'anticorps héparine-FP4 et une chute des plaquettes de plus de 70%. [1] Il est intéressant de mentionner que le taux de mortalité associée à la TIH est élevé, variant de 8-20% et ce, sans égard à la thérapie. [1, 10, 12] Les complications thrombotiques associées à la TIH ont été observées à la même fréquence, quel que soit le type d'héparine utilisé. [13] De plus, l'arrêt seul de l'héparine ne semble pas suffisant pour prévenir les complications reliées à la TIH. Chez les patients pour qui on arrête

seulement l'héparine sans débiter un autre traitement anticoagulant, 50% développeront une thrombose.^[10, 14] Il est à noter que certains patients peuvent être exposés à l'héparine, développer des anticorps sans cependant manifester de symptômes cliniques de TIH. À l'inverse, bien que possible, il est très rare qu'on ne retrouve pas d'anticorps chez un patient présentant des symptômes de TIH.^[1]

2.1.2. Classification de la TIH^[15]

Trois présentations distinctes de TIH nécessitant toutes une anticoagulation, peuvent être décrites :

- 1- TIH active ou aiguë: patient présentant une thrombocytopénie et la présence d'anticorps au niveau sanguin;
- 2- TIH récente ou subaiguë: patient présentant un décompte plaquettaire normal mais pour lesquels la présence d'anticorps est encore détectable au niveau sanguin;
- 3- TIH antérieure : patient présentant une histoire antérieure de TIH et pour qui les anticorps ne sont plus détectables.

De plus, deux situations cliniques précises doivent être distinguées :

- 1- Le malade présente une thrombocytopénie isolée;
- 2- Le malade présente une thrombocytopénie compliquée d'une thrombose veineuse ou artérielle (TIHT).

L'anticoagulation requise sera influencée par la présentation de la TIH et la situation clinique.

2.2. Issues de traitement

Dans les différentes études répertoriées, plusieurs issues ont été considérées pour évaluer l'efficacité des traitements anticoagulants proposés. Pour des raisons éthiques, aucune étude n'a pu être effectuée comparant une molécule à un placebo. De plus, il faut savoir que de nombreuses études réfèrent à des cohortes de contrôles historiques de patients afin d'évaluer l'efficacité du traitement et les différentes variables et ne sont pas des études contrôlées.

Les issues évaluées dans les études cliniques traitant de la TIH sont les suivantes :

- ◆ Numération plaquettaire
- ◆ Apparition de nouvelle thrombose
- ◆ Amputation
- ◆ Mortalité
- ◆ Temps de thromplastine partielle activée (TTPa)
- ◆ Hémorragie majeure
- ◆ Composite :

Plusieurs études ont considéré comme issue primaire un composite de plusieurs éléments : mortalité toute cause, amputation toute cause, apparition d'une nouvelle thrombose.

Les issues secondaires ont inclus des sous-analyses de chacun des éléments du composite ainsi que d'autres éléments tels le suivi du temps de prothrombine ou les hémorragies majeures.

2.3 Facteurs à considérer

2.3.1 Méthodologie des études

Il est étonnant de réaliser que la méthodologie des études publiées à ce jour ne permet pas d'émettre des recommandations basées sur des évidences scientifiques de haut niveau. En effet, sur le traitement de la TIH précisément, il n'y a pas encore d'essais cliniques prospectifs, randomisés et à double insu publiés. L'aspect éthique est toujours évoqué pour expliquer l'impossibilité d'essais cliniques comparant au placebo. Comme il n'existe pas de traitement comparateur bien reconnu, on retrouve souvent des devis prospectifs qui ont comme groupe contrôle, des cohortes historiques de patients. Il faut dire que ces contrôles rencontrent les mêmes critères d'inclusion que pour l'étude prospective, avec toute la subjectivité que cela peut impliquer. Quelques ré-analyses d'études prospectives effectuées à postériori sont disponibles ou encore des études ouvertes.

Une seule étude a comparé de façon randomisée et prospective deux molécules (dont le danaparoïde) pour le traitement de la TIH. Par contre, le comparateur dans cette étude était le dextran 70 qui n'est plus utilisé dans un tel contexte de nos jours étant donné sa faible efficacité. Ainsi, le choix de l'agent ne peut être guidé que sur des arguments indirects et donc discutables.

2.3.2 But du traitement

Le but du traitement de la TIH est de diminuer le risque thrombotique en réduisant l'activation plaquettaire ainsi que la génération de thrombine. La présence d'anticorps circulant est un facteur déterminant dans le choix des options thérapeutiques. En effet, plusieurs molécules doivent être éliminées d'emblée afin d'éviter des réactions croisées.

Ainsi, les héparines de faibles poids moléculaires ne peuvent remplacer l'héparine non fractionnée car celles-ci réagissent hautement au complexe héparine-FP4. Il est rapporté que dans 50% des cas il y aura une réaction croisée *in vivo*.^[5]

2.3.3 Molécules non étudiées

Ancrod

L'ancrod qui était utilisé antérieurement n'est plus un choix valide en raison de son manque d'activité anti-thrombine.^[10, 11]

Dextran

Le dextran est un faible agent antithrombotique et son efficacité est vraiment trop inférieure aux options actuellement disponibles pour maintenant faire partie de l'arsenal thérapeutique. Une étude^[16] publiée en 2001 a comparé le dextran 70 au danaparoïde. Les résultats de cette étude sont présentés dans la partie études cliniques.

Warfarine

La warfarine représente un danger réel lorsqu'administrée à des patients lors de TIH aiguë car celle-ci peut, par un effet paradoxal, empirer l'état thrombotique et mener à une gangrène veineuse.^[10, 15, 17, 18] Si celle-ci a été administrée et qu'une TIH est diagnostiquée, l'effet de celle-ci doit être rapidement renversé avec de la vitamine K.^[4, 19] Un relais oral avec la warfarine est possible uniquement lorsque le syndrome est maîtrisé soit lors du retour à la normale des plaquettes ($\geq 150 \times 10^9/L$) et doit s'effectuer selon des modalités reconnues.^[10, 15, 17]

Antiplaquettaires

L'utilisation concomitante d'antiplaquettaires est possible mais généralement non recommandé en raison d'un risque augmenté d'hémorragie.^[11]

Bivalirudine

La bivalirudine est un dérivé synthétique de l'hirudine. Son utilisation n'est pas approuvée pour le traitement de la TIH et il n'y a pas encore d'études publiées pour cette utilisation. Seuls deux résumés ont pu être recensés touchant la TIH, ce qui n'est pas suffisant pour permettre d'analyser cette molécule. Le premier résumé^[20] concernait une série de 45 patients exposés à la bivalirudine dans un contexte de TIH avec ou sans thrombose. L'objectif combiné de décès toute cause, amputation et nouvelle thrombose a été observée chez 15,5% des patients. Aucun saignement majeur n'a été rapporté par les auteurs.

Le deuxième résumé^[21] rapporte l'utilisation de bivalirudine dans une série de 15 patients. L'apparition de nouvelles thromboses a été observée. Six décès sont survenus mais aucun n'était relié à la bivalirudine selon les auteurs. Des saignements ont nécessité l'arrêt du traitement chez un patient.

Plusieurs publications recommandent son utilisation pour des patients présentant une TIH et nécessitant une chirurgie cardiaque.^[22-25] Cette condition plus particulière n'ayant pas été traitée dans le présent document, une analyse plus poussée touchant ce sujet devrait faire l'objet d'un document complémentaire.

Fondaparinux

Le fondaparinux est un inhibiteur indirect du facteur Xa qui s'administre par voie sous-cutanée. Les études *in vitro* ne rapportent pas de réaction croisée entre le fondaparinux et les anticorps associés à la TIH.

Aucune étude clinique n'a encore été publiée sur l'utilisation du fondaparinux pour le traitement de la TIH. Cependant, plusieurs rapports de cas démontrant une efficacité intéressante de ce produit sont disponibles. En raison de l'absence d'études cliniques, le PGTM n'a pu retenir cette molécule pour évaluation. Cependant ses caractéristiques prometteuses font en sorte qu'elle sera à surveiller.^[26, 27]

3.1 Danaparoïde (*Orgaran^{md}*)

Le danaparoïde est un héparinoïde. Sa préparation comprend de l'héparane-sulfate, du dermatane-sulfate et du chondroïtine-sulfate. Il ne contient pas d'héparine, ni de fragments d'héparine. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais il serait un inhibiteur du facteur Xa et à un degré moindre, un inhibiteur de la thrombine.^[5] Ce médicament est commercialisé au Canada et en Europe, mais n'est plus disponible aux États-Unis. Comme ce fut un des premiers agents de remplacement de l'héparine disponible, il a plutôt été comparé à la thérapie recommandée à l'époque, soit le dextran, qui n'est plus utilisé aujourd'hui. L'expérience clinique avec ce produit est intéressante, à la fois chez les patients présentant une TIH seule ou associée à une thrombose.^[15] Cependant, comme avec les autres agents, peu d'essais cliniques nous permettent de tirer des conclusions claires sur la place de celui-ci dans le traitement de la TIH.^[11] C'est le seul agent pour lequel il existe un essai randomisé, prospectif et ouvert comparant le danaparoïde au dextran dans le traitement de la TIH avec thrombose. Cette étude a démontré une supériorité significative du danaparoïde par rapport au dextran.^[16]

Même si dans environ 5% à 20% des cas, le danaparoïde démontre une réaction croisée *in vitro* aux anticorps associés à la TIH, il est plutôt rare de constater des réactions *in vivo*, bien que celles-ci demeurent possibles.^[5, 8, 13] C'est d'ailleurs une des principales raisons pour laquelle l'utilisation du danaparoïde semble moins intéressante, d'autres molécules ne présentant pas de réactions croisées étant maintenant disponibles. Les auteurs ne s'entendent pas sur la pertinence d'effectuer ou non un test de réaction croisée avant de débiter un traitement.

Des doses prophylactiques et thérapeutiques pour le danaparoïde ont été étudiées. Il existe une controverse quant à la dose appropriée car des études rapportent des résultats contradictoires. Deux études comprenant un petit nombre de patients arrivent à des résultats favorables pour de petites doses de danaparoïde.^[13, 28] Cependant, une étude avec une cohorte de patients plus importante conclut que les doses prophylactiques sont associées à un taux plus élevé d'événements thrombotiques que les hautes doses.^[29] Dans cette étude, les patients avec TIHT recevaient une haute dose de danaparoïde, alors que ceux avec TIH seule recevaient la dose prophylactique. Les consensus d'experts recommandent l'utilisation de doses thérapeutiques.^[15]

Les posologies usuelles pour le danaparoïde sont les suivantes :

Dose prophylactique : dose ajustée selon le poids :

- ◆ si patient < 90kg : 750 U SC bid
- ◆ si patient ≥ 90 kg : 750 U SC tid ou 1250U SC bid

Dose thérapeutique :

- ◆ IV : bolus IV en fonction du poids suivi d'une perfusion de 400U/h x 4h, 300U/h x 4h puis 200U/h;

Poids	Bolus recommandé
< 60kg	1 500 U
60-75 kg	2 250 U
75-90kg	3 000 U
> 90kg	3 750 U

- ◆ SC : 2 250U SC q 12h

Un suivi du facteur anti-Xa n'est pas impératif, mais si désiré, un niveau entre 0,5 à 0,8 U/ml devrait être visé. Le monitoring quotidien peut débuter le matin suivant et les doses adaptées en fonction du résultat. Il n'est pas clair si ce suivi apporte des informations cliniques utiles. L'opinion d'experts suggère un suivi chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou chez ceux ayant un poids corporel < 55kg ou > 90kg.^[5, 29]

Au point de vue cinétique, le danaparoiide a une longue demi-vie ($\approx 25h$)^[30] et une biodisponibilité de près de 100%.^[5] Peu de données sont disponibles pour l'ajustement des doses. Néanmoins, il est recommandé de diminuer la dose chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min. La posologie devra être modifiée pour que les niveaux d'activité anti-Xa demeurent semblables à ceux qu'on enregistre chez les personnes dont la fonction rénale est normale.^[31]

3.2 Lépirudine (Refludan^{md})

La lépirudine est un analogue recombinant de l'hirudine. Elle agit par une inhibition irréversible et directe de la thrombine libre et liée.^[1, 5, 11] Elle peut être utilisée dans le traitement de la TIH, mais elle est officiellement indiquée lorsque la TIH est associée à une thrombose.^[32] Il est à noter que la lépirudine ne présente pas de réaction croisée avec l'héparine.^[1]

Des anticorps à la lépirudine se développent chez approximativement 30% des patients après une exposition initiale et chez 70% des patients lors d'une exposition subséquente. Bien que peu fréquent, certains cas d'anaphylaxie ont été décrits suite à une sensibilisation à la lépirudine. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser cet agent plus d'une fois.^[1, 5] Tout comme pour l'héparine, la demi-vie de la lépirudine est relativement courte, soit d'environ 60 à 90 minutes. Cependant, la présence d'anticorps à la lépirudine peut prolonger son effet thérapeutique. Des auteurs ont proposé que le complexe lépirudine-anticorps serait trop gros pour permettre une élimination rénale adéquate. L'excrétion étant diminuée, il en résulte une prolongation de la demi-vie et par conséquent de l'activité de la molécule.^[33]

Une dose thérapeutique est recommandée pour la TIH isolée ou associée à une thrombose. La posologie de départ recommandée par la compagnie chez un patient présentant une fonction rénale normale est de 0,4mg/kg en bolus i.v. (ad un maximum de 110kg). Par la suite, une perfusion continue à raison de 0,15mg/kg/h (ad un maximum de 110kg) est débutée et sera ajustée en fonction des résultats de TTPa*. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la lépirudine.

Une relation entre le TTPa trop élevé et un risque de complications hémorragiques a été décrit. De même, il existerait une corrélation entre des TTPa élevés et les niveaux de créatinine et de lépirudine, confirmant que des précautions supplémentaires doivent être préconisées chez les patients présentant ou à risque d'insuffisance rénale.^[5, 7, 34]

Il est recommandé de maintenir un TTPa entre 1,5 et 2,5 fois la normale afin d'obtenir le maximum de bénéfices, tout en réduisant au minimum le risque d'effets indésirables.^[5, 34] Le TTPa doit être mesuré 4h après le début de la perfusion et après toute modification de dose. Par la suite, un suivi au moins une fois par jour est suggéré. Comme la lépirudine est excrétée environ à 50% par les reins, le suivi doit être plus étroit et la dose ajustée en présence d'insuffisance rénale. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, le bolus doit être diminué de 0,2mg/kg. Il est à noter que peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la lépirudine chez des patients atteints à la fois d'insuffisance rénale et de TIH. Les recommandations posologiques ont été extrapolées à partir de résultats d'études qui portaient sur l'emploi de doses uniques chez un petit nombre de patients. Chez cette clientèle, l'état d'équilibre n'est pas atteint aussi rapidement et un suivi du TTPa doit être évalué toutes les 6 à 8 heures.^[32, 35] En 2006, une analyse observationnelle rétrospective a été publiée dans laquelle les auteurs rapportent que les doses actuellement recommandées de lépirudine chez les patients présentant une TIH sont trop élevées. Des doses inférieures seraient plus sécuritaires, sans cependant affecter l'efficacité thérapeutique du médicament.^[7]

* Doses actuellement recommandées selon un consensus d'experts (décembre 2006) pour diminuer les risques d'hémorragie ou d'anaphylaxie:
Bolus 0,4mg/kg (optionnel)
Perfusion : débiter à 0,05-0,1mg/kg/h

3.3 Argatroban (*Argatroban^{md}*)

L'argatroban est indiqué comme traitement anticoagulant chez les patients qui présentent une TIH et qui nécessitent un tel traitement.^[36]

L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine. Il se lie de façon sélective et réversible au site catalytique de la thrombine, agissant ainsi comme inhibiteur compétitif.^[37] Il ne présente pas de réaction croisée avec l'héparine.^[12, 18] Contrairement à l'héparine, l'argatroban a la capacité d'inhiber la thrombine liée au thrombus.^[37] Contrairement à la lépirudine, il ne semble pas y avoir de production d'anticorps pouvant altérer l'activité anticoagulante qui se développent chez les patients recevant de l'argatroban après une TIH.^[18]

La demi-vie de l'argatroban se situe entre 40 et 50 minutes. Le produit doit donc être administré sous forme de perfusion intraveineuse continue. L'argatroban augmente le temps de céphaline activée, le temps de coagulation activé, le temps de Quick, le rapport normalisé international (RNI) et le temps de thrombine. Il est métabolisé au foie mais sa voie principale d'élimination est la sécrétion biliaire.^[36, 37] Aucun ajustement de dose n'est nécessaire selon l'âge, le sexe ou la présence d'insuffisance rénale (même en présence d'hémodialyse). Des ajustements de dose pourraient toutefois être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Le fabricant recommande de débiter la perfusion à un débit de 0,5µg/kg/minute chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, on estime que la demi-vie de l'argatroban est environ 4 fois supérieure aux valeurs observées chez les sujets sains. A ce jour, aucun antidote à l'argatroban n'est connu.^[36, 37]

L'état d'équilibre est généralement atteint entre 1 et 3 heures suivant le début de la perfusion. A l'arrêt de la perfusion le TTPa et le TCA retournent à leur valeur normale en 1 à 2 heures chez les sujets sains recevant une perfusion de 1 µg/kg/minute. Des temps de normalisation plus longs ont été rapportés chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou chez les patients présentant de l'angine instable ou ceux recevant une plus grande dose.^[37]

Comme l'argatroban modifie le RIN, des précautions particulières doivent être prises chez les patients qui reçoivent de la warfarine de façon concomitante. Un RIN de 4 chez un patient recevant l'argatroban et la warfarine serait équivalent à un RIN entre 2 et 3 chez un patient recevant la warfarine seule. Cette relation a été vérifiée pour les patients recevant une perfusion standard de 2µg/kg/minute et semble moins précise lorsque la dose utilisée est supérieure. Pour les patients recevant une perfusion de 2µg/kg/minute, on pourra cesser le traitement lorsque le RIN sera supérieur à 4. On mesure de nouveau le RIN 4 à 6 heures après la cessation de l'argatroban. Après 4 heures, la quantité d'argatroban présente dans le plasma est négligeable. Si le RIN est inférieur aux valeurs visées, on devra reprendre la perfusion d'argatroban. Pour les patients recevant des perfusions à des débits plus élevés, on suggère de diminuer la vitesse de perfusion à 2µg/kg/minute pour 4 heures et de révéifier le RIN à ce moment.^[37]

Dans la monographie, on suggère les doses suivantes : 2µg/kg/min en l'absence d'atteinte hépatique à ajuster pour TTPa 1.5-3 fois la normale

Doses de départ actuellement recommandées selon les experts : 0,5 – 1µg/kg/min et titrer selon le TTPa

4.1 Danaparoïde

4.1.1 Études randomisées

La revue de littérature a permis d'identifier une étude ouverte prospective randomisée. Chong et coll. ont comparé l'utilisation du danaparoïde et du dextran 70 chez 42 patients atteints de TIHT.^[16] Les patients randomisés devaient avoir une TIH et une condition thrombotique nécessitant de poursuivre un anticoagulant suite à l'arrêt de l'héparine.

A noter que les patients de chaque groupe recevaient aussi de la warfarine qui était débutée à 10mg die pour 2 jours puis 5mg die pour une dose et ensuite ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 4. Les résultats ont été analysés selon l'intention de traiter.

L'objectif primaire de l'étude était la proportion d'événements thromboemboliques initiaux ayant eu une résolution complète au moment du congé de l'hôpital. Comparativement au Dextran 70, le danaparoïde a permis une réduction de l'objectif primaire (56% vs 14% OR 10,53 p=0,02).

4.1.2 Études prospectives

Schenk et coll.^[28] ont évalué 45 patients avec une TIH ou TIHT ayant reçu du danaparoïde. Parmi les patients inclus, 24 patients avec TIH ont reçu une dose prophylactique de danaparoïde et les 21 patients avec TIHT ont reçu une dose thérapeutique. Aucun groupe comparateur n'a été utilisé. Parmi les 45 patients ayant reçu le danaparoïde pour une durée moyenne d'environ 17 jours, aucun décès, nouvelle amputation ou nouvelle thrombose n'ont été rapportés. Les patients ayant reçu une dose thérapeutique de danaparoïde ont présenté une augmentation plus rapide de leur décompte plaquettaire et une normalisation plus rapide que ceux ayant reçu la dose prophylactique. Aucune complication liée à un saignement n'a été rapportée. Les auteurs concluent que les doses thérapeutiques devraient être utilisées pour tous les patients, même ceux ne présentant pas de thrombose active.

4.1.3 Études rétrospectives

L'étude de Tardy-Poncet et coll. en 1999^[13] a évalué de façon rétrospective l'utilisation du danaparoïde chez 42 patients d'une unité de soins intensifs atteints de TIH. Ces 42 patients ont reçu un total de 46 traitements avec le danaparoïde (4 patients ont reçu le danaparoïde à deux reprises). Parmi ces traitements, 26 ont été administrés pour une TIHT. Aucune nouvelle thrombose ou progression de la thrombose initiale n'a été documentée dans ce sous-groupe de patients. Les auteurs rapportent un taux d'échec au traitement d'une complication thrombotique de 7,6%. Deux décès secondaires au processus thrombotique ont été rapportés.

Magnani et coll.^[38] ont procédé à une revue des données disponibles pour 1478 cas d'utilisation du danaparoïde chez 1418 patients ayant reçu ce médicament dans le contexte d'une TIH. 1291 épisodes consistaient en une TIH actuelle et une thrombose (TIHT) était présente dans 39,4% des cas. Les auteurs rapportent un taux de survie de 83,8% chez les patients traités avec le danaparoïde. 64,6% des épisodes de traitement se sont terminés sans complication majeure (*free of an efficacy or safety event*). Finalement, la prévalence du composite d'efficacité (événements thromboemboliques fatals ou non fatals, amputation, persistance ou nouvel épisode de décompte plaquettaire bas) est survenue dans 17,2% des cas. Malheureusement, aucune comparaison avec un groupe contrôle n'a été faite.

Farner et coll.^[39] ont comparé l'utilisation du danaparoïde avec la lépirudine chez les patients atteints de thrombocytopénie. Les patients inclus dans les études HAT 1 et HAT 2 composaient le groupe lépirudine. Les patients n'ayant pas été inclus dans les études d'efficacité de la lépirudine et ayant reçu du danaparoïde entre 1994 et 1996 ont été choisis pour faire partie du groupe danaparoïde (groupe rétrospectif). Au total, 126 patients traités avec le danaparoïde et 175 avec la lépirudine ont été inclus dans l'analyse. Le danaparoïde était utilisé à dose prophylactique chez 34,9% des patients, à dose thérapeutique chez 42,9% des patients et cette information était manquante ou les deux doses ont été utilisées dans 22,2% des cas. Dans le groupe lépirudine, la dose prophylactique a été utilisée dans 34,3% des cas et la dose thérapeutique dans 65,7% des cas. Parmi les patients recevant les doses thérapeutiques de chacun des agents, les nouvelles complications thromboemboliques ont été répertoriées chez 9,4% des patients recevant le danaparoïde vs 7,9% des patients traités avec la lépirudine ($p = 0,738$). Pour les doses prophylactiques, les complications thromboemboliques ont été répertoriées chez 18,6% des patients sous danaparoïde vs 8,6% des patients sous lépirudine ($p=0,138$).

Les auteurs ont également observé que pour les patients avec TIH isolée sans thrombose initialement, le danaparoïde semblait moins efficace que la lépirudine (RR objectif combiné 2,9 $p = 0,027$), principalement suite à une augmentation de l'incidence des nouvelles complications thromboemboliques (20% danaparoïde vs 6,3% lépirudine $p = 0,087$). Par contre, aucune différence entre le danaparoïde et la lépirudine n'a été observée chez les patients présentant une TIHT initialement pour lesquels des doses plus élevées de danaparoïde ont été administrées. Selon les auteurs, ces données suggèrent que les doses prophylactiques de danaparoïde utilisées dans le contexte de TIH isolée sont trop faibles étant donné le fort risque thrombotique associé à ce contexte.

Finalement, notons que les saignements majeurs ont été rapportés significativement plus souvent dans le groupe lépirudine par rapport au danaparoïde (10,4 vs 2,5% $p=0,009$).

Lubenow et coll.^[40] ont comparé de façon rétrospective le traitement de la TIH avec le danaparoïde ou l'ancrod. Les auteurs ont vérifié chez 118 patients (62 danaparoïde vs 56 contrôle) l'objectif combiné de thrombose nouvelle, progressive ou récurrente, décès et/ou amputation à 35 jours. Cet objectif primaire a été observé chez 19,4% des patients sous danaparoïde vs 42,9% des patients sous ancrod ($p = 0,0088$). Au niveau de l'innocuité, les saignements majeurs ont été observés chez 33,9% des patients sous ancrod vs 12,9% des patients sous danaparoïde ($p = 0,0084$). Il est à noter que les patients du groupe ancrod ont débuté la warfarine beaucoup plus précocement que ceux du groupe danaparoïde, alors que le décompte plaquettaire n'était pas retourné à des valeurs normales.

4.2 Lépirudine

4.2.1 Études randomisées

Aucune étude randomisée vérifiant l'efficacité de la lépirudine dans la TIH n'a été répertoriée.

4.2.2 Études non randomisées

Deux études non randomisées vérifiant l'efficacité de la lépirudine dans la TIH ont été répertoriées (HAT-1, HAT-2).^[41, 42] Il s'agit d'études prospectives, multicentriques, ayant comme comparateur un groupe contrôle historique de patients atteints de TIH.

Dans la première étude de Greinacher et coll.^[41], on a administré la lépirudine chez 82 patients présentant une TIH (n=18), une TIHT (n=56) ou lors d'une chirurgie avec circulation extra-corporelle (n=8). Parmi les 56 patients avec TIHT, 5 ont aussi reçu un thrombolytique. Les posologies de la lépirudine ont varié selon le groupe assigné :

A1 (n=51, TIHT sans thrombolytique) : bolus de 0,4 mg/kg suivi d'une perfusion à 0,15 mg/kg/h

A2 (n=5, TIHT avec thrombolytique) : bolus de 0,2 mg/kg suivi d'une perfusion à 0,1 mg/kg/h

B (n=18, TIH seule) : 0,1mg/kg/h

C (n=8, chirurgie avec circulation extra-corporelle) : bolus de 0,25mg/kg suivi de bolus de 5mg prn

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la lépirudine pour traiter une TIH. On a comparé l'incidence de complications thrombotiques, de décès, d'amputations et de saignements entre le sous-groupe de patients traités avec la lépirudine et le groupe contrôle historique. Pour s'assurer de la comparabilité des groupes, les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués. Ainsi, 71 des 82 patients inclus ont été comparés à 120 patients constituant le groupe contrôle historique (11 patients ont été exclus car ils répondaient à des critères d'exclusion). Les différentes issues ont été évaluées à 7 et 35 jours. On a observé une incidence inférieure de l'issue combinée décès, nouvelle thrombose et amputation (25,4% vs 52,1% à 35 jours p=0,014). Pour cette analyse combinée, 70 patients du groupe lépirudine et 99 patients du groupe contrôle ont été considérés. Des patients ont dû être éliminés en raison de différents facteurs (ex : durée de traitement trop courte, temps de survenue de l'événement non évaluable). Le risque qu'un patient présente une complication associée à la TIH était réduit de 72% (p<0,001) durant un traitement à la lépirudine. Le taux de saignement était comparable dans les 2 groupes.

Dans la deuxième étude de Greinacher et coll.^[42], le protocole est grandement inspiré de la première évaluation. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de la lépirudine chez des patients atteints de TIH. Les doses de lépirudine utilisées ont été réparties en groupe A1 (n=65), A2 (n=4), B (n=43) tel que décrit dans l'étude précédente. Les bolus et perfusions ont été ajustés selon la fonction rénale des patients, estimée à partir de la créatinine sérique. Le TTPa était le test permettant d'ajuster les doses de lépirudine (un résultat variant entre 1,5 et 2,5 ou entre 1,5 et 3 fois la normale était recherché, selon le réactif utilisé). La première issue considérée était la réponse à la lépirudine et celle-ci était évaluée selon deux tests de laboratoire soit les résultats de TTPa et un décompte plaquettaire. Ce décompte devait être augmenté de 30% par rapport au résultat le plus faible et être supérieur à $100 \times 10^9/L$ au jour 10 de traitement chez les patients thrombocytopéniques, ou être maintenu à un niveau de base normal aux jours 3 et 10.

Les autres issues d'efficacité clinique évaluées incluaient un décès, une amputation et un nouvel événement thrombotique. Un monitoring quotidien a été effectué jusqu'à quatorze jours après la fin du traitement. L'innocuité de la molécule a été évaluée quant à elle selon les saignements survenus, particulièrement les saignements majeurs, les réactions allergiques ou tout autre effet secondaire associé à la lépirudine. La durée de traitement moyenne était similaire dans les deux groupes (lépirudine : 15,2 jours; groupe contrôle : 14,9 jours).

Comme dans l'étude précédente, les auteurs ont comparé pour les patients ayant reçu de la lépirudine (n=95) avec le groupe contrôle historique (n=120), l'incidence cumulative combinée de décès, amputations et nouvel événement thrombotique. Une supériorité de la lépirudine a été notée pour cette dernière analyse, sans toutefois obtenir de résultats statistiquement significatifs (à 5 semaines, l'incidence était de 30,9% pour la lépirudine vs 52,1%; RR 0,71; p=0,12). Des résultats similaires ont été observés lors d'analyse individuelle de décès (10,5% vs 22,3%; p=0,21) ou de complications thromboemboliques (17,4% vs 32,1%; p=0,26). Aucune différence dans l'incidence d'amputation n'est rapportée (10% vs 8,2%; p=0,43).

Au niveau des saignements, un risque significativement augmenté a été rapporté avec la lépirudine à 35 jours (44,6% vs 27,2%; RR 2,57; p=0,0001). Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour des saignements majeurs nécessitant une transfusion (12,9% vs 9,1%; RR 1,66; p=0,23). L'incidence d'autres saignements majeurs spontanés était faible dans les deux groupes.

Les auteurs concluent à une efficacité de la lépirudine à prévenir les décès, amputations et événements thromboemboliques, tout en présentant un profil de sécurité acceptable.

En conclusion, les données de l'étude HAT-1 ont démontré une diminution statistiquement significative des issues combinées. Bien que les résultats de l'étude HAT-2 aient démontré une tendance similaire, les résultats n'étaient pas significatifs, ce qui a créé une confusion dans leur interprétation. C'est pourquoi une troisième étude a été publiée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la lépirudine chez des patients atteints de TIH.^[43] Cette étude (HAT-3) combine une analyse de toutes les données des deux premières études HAT-1 et HAT-2 en plus d'inclure celles de nouveaux patients. Cette étude sera décrite avec les méta-analyses.

Lépirudine petite dose :

Une étude observationnelle, multicentrique et rétrospective a été effectuée par Tardy et coll.^[7] chez 181 patients atteints de TIH pour tenter d'identifier les facteurs prédictifs de complications thrombotiques et de saignements. La médiane d'âge se situait à 67 ans. Une perfusion de lépirudine à une dose moyenne de 0,06mg (+/- 0,04mg) /kg/h a été administrée; un ajustement du TTPa de 1,5-2,5 fois le témoin était recherché. Même si la dose utilisée était inférieure à celle recommandée, celle-ci correspond aux recommandations récentes d'organismes qui suggèrent d'utiliser des doses plus faibles de lépirudine. Dans cette étude, il en est ressorti que la dose moyenne de lépirudine n'est pas un facteur prédictif significatif de thrombose. Par contre, une dose moyenne > 0,07mg/kg/h, une durée de traitement prolongée et une insuffisance rénale modérée à grave sont tous des facteurs significativement reliés à un risque de saignements majeurs.

Lépirudine S/C : étude pilote :

Huhle et coll.^[44] ont voulu évaluer l'efficacité et l'innocuité de la lépirudine SC lors de TIH. Cette étude pilote effectuée chez 15 patients n'apporte pas vraiment d'information puisque les patients ont reçu des doses de lépirudine SC dans une phase post traitement IV. Les conclusions de cette étude ne suggèrent des recommandations qu'au regard de la thromboprophylaxie, ce qui n'est pas directement le sujet de cette évaluation. Elle ne sera donc pas abordée plus en détails.

4.2.3 Méta-analyse

Les données de 2 études publiées par Greinacher et coll.^[41, 42] ont été regroupées dans une méta-analyse.^[34] Dans cette méta-analyse, les données de 113 patients ayant reçu la lépirudine ont été comparées aux données de 91 patients composant un groupe contrôle historique. Cette méta-analyse a été élaborée dans le but d'évaluer l'efficacité de la lépirudine chez des patients qui présentaient un diagnostic confirmé de TIH et une complication thromboembolique (associée ou non à la TIH). Encore une fois, l'issue primaire évaluée était l'incidence combinée de décès, de nouvelles complications thromboemboliques et d'amputations. Les patients du groupe contrôle étaient traités selon les meilleurs soins disponibles à l'époque du diagnostic et certains ont reçu du danaparoiide.

Les objectifs de l'étude étaient de :

- 1- comparer les issues cliniques des patients du groupe contrôle historique avec ceux présentant une TIH et une complication thromboembolique traités avec la lépirudine;
- 2- évaluer l'intervalle thérapeutique du TTPa à rechercher pour la lépirudine;
- 3- identifier des cofacteurs pouvant potentiellement influencer les issues de ces patients (ex : âge, sexe, patients médicaux ou chirurgicaux, comédication).

Résultats vs objectif 1 :

Du groupe contrôle historique, 75 patients se sont qualifiés pour permettre une comparaison avec le groupe traité. On a observé une incidence inférieure des issues combinées chez les patients ayant été traités avec la lépirudine par rapport au groupe contrôle ($p=0,004$). Ce résultat s'explique par une diminution du nombre de nouveaux événements thromboemboliques observés (10,1% vs 27,2%; $p= 0,005$). Les incidences cumulatives de décès et d'amputations étaient elles aussi inférieures, mais non statistiquement significatives.

Résultats vs objectif 2 :

Un TTPa entre 1,5 et 2,5 fois la normale a été associé à une diminution cliniquement et statistiquement significative de l'incidence des issues combinées. Au regard de la sécurité, plus les ratios de TTPa augmentaient, plus les risques de saignements augmentaient aussi.

Résultats vs objectif 3 :

Une comédication avec un thrombolytique ou dérivé coumarinique permet d'observer une tendance pour une réduction des issues combinées, alors qu'une administration concomitante d'aspirine a été associée avec une tendance plus élevée d'événements.

L'incidence cumulative de saignements était significativement plus marquée dans le groupe traité à la lépirudine (42% vs 23,6%; $p=0,001$). Aussi, plus de patients traités ont dû avoir recours à des transfusions suite à des saignements (18,8% vs 7,1%; $p=0,02$). Outre des TTPa élevés, aucune autre covariable n'a pu être associée à un risque accru de saignements.

En conclusion, les auteurs mentionnent que puisque cette méta-analyse repose sur un groupe contrôle historique, la présence de biais ne peut être exclue. C'est pourquoi la prudence s'impose dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, les issues observées chez les patients traités avec la lépirudine sont de loin supérieurs à ce qui a été observé dans les études antérieures. Malheureusement, le nombre de patients traités avec le danaparoiide ($n=24$) dans le groupe contrôle est nettement insuffisant pour permettre de comparer l'efficacité de ces deux agents et de conclure de façon intéressante.

2^{ème} méta-analyse :

Le même groupe d'investigateurs a voulu évaluer de façon plus approfondie l'efficacité et la sécurité de la lépirudine chez des patients présentant une TIH dans une étude prospective (HAT-3), tout en analysant de façon combinée les résultats des trois études HAT.^[43] Encore une fois, un groupe contrôle historique a été utilisé pour fins de comparaison et les patients traités ont été répartis pour recevoir les dosages de lépirudine suivants :

A1 (TIHT sans thrombolytique): bolus IV de 0,4mg/kg suivi d'une perfusion à 0,15mg/kg/h

A2 (TIHT + agent thrombolytique): bolus IV 0,2 mg/kg suivi d'une perfusion à 0,1 mg/kg /h

B (TIH isolée) : 0,1mg/kg/h en perfusion IV continue

C (chirurgie avec circulation extra-corporelle) : 0,2mg/kg pour l'appareil, bolus de 0,25mg/kg suivi d'une perfusion ajustée selon le temps d'écarine. Les patients ont pu recevoir par la suite le dosage du groupe B, à la discrétion du médecin.

Il est à noter qu'un ajustement à la baisse des doses a été fait selon la fonction rénale. Toutes les perfusions ont été ajustées selon le TTPa.

Issues évaluées :

Les incidences cumulatives des issues isolées et combinées ont été évaluées pour : mort, amputation, nouvelle complication thromboembolique et ce, à différents moments pour s'assurer d'une analyse complète ; pendant toute la période de l'étude ainsi que pour les périodes séparées: pré-traitement, en cours de traitement et post traitement (i.e. 2 semaines après l'arrêt de la lépirudine).

Résultats :

Aucune donnée de « p » n'est présentée avec les résultats de HAT-3. Un total de 205 patients ont été inclus dans HAT-3. La durée médiane de traitement a été de 10 jours. 403 patients ont servi pour l'analyse combinée, alors que 120 ont fait partie du groupe contrôle historique.

Pour HAT-3, l'issue combinée a été rapportée à une incidence de 21%. L'incidence de chacune des issues évaluées séparément est la suivante : mort (14,6%), amputation (4,9%), nouvelle complication thromboembolique (5,4%), saignements majeurs (19,5%).

L'analyse combinée des trois études (n=403) rapporte les incidences suivantes :

Issue combinée : 20,3% ; mort (11,7%), amputation (5,5%), nouvelle complication thromboembolique (7,4%) et saignements majeurs (17,6%). On a noté un risque accru de saignements majeurs chez les patients traités à la lépirudine présentant une créatinine sérique > 90 µmol/l. Les auteurs mentionnent qu'il serait préférable d'éviter les bolus chez cette clientèle ainsi que de débiter avec une dose de perfusion réduite à 0,1mg/kg/h.

Si on compare au groupe contrôle (n=120), il en ressort une réduction de l'issue combinée (29,7% vs 52,1% ; p=0,0008). L'incidence de saignements majeurs était supérieure dans le groupe traité à la lépirudine (29,4% vs 9,1% ; p=0,0148). Une diminution statistiquement significative de l'incidence d'apparition de nouvelles complications thromboemboliques est observée dans le groupe traité à la lépirudine alors que le risque de mortalité ou d'amputation n'est pas modifié.

3^{ème} méta-analyse :

Les mêmes auteurs ont repris les données disponibles de HAT-1,2 et 3 mais ont cette fois, évalué l'efficacité et l'innocuité de la lépirudine en prophylaxie de la thrombose chez des patients présentant une TIH aiguë isolée.^[35] Les auteurs attirent l'attention sur un suivi étroit de la fonction rénale ainsi que sur le TTPa à viser afin de diminuer les risques de complications associées aux saignements. Cette analyse n'apporte rien de très nouveau et conclut que la lépirudine est un médicament efficace et sécuritaire pour cette indication clinique.

Note :

À la lumière des différentes études décrites ci haut, il est important de souligner que les données disponibles doivent être interprétées avec prudence. En effet, la majorité des publications relèvent d'un même groupe d'auteurs, qui réfèrent constamment aux mêmes cohortes de patients (groupe contrôle historique ou groupe expérimental plus ou moins modifié). Ces chercheurs utilisent les données déjà publiées pour les analyser avec des objectifs légèrement différents ou incluent quelques autres patients, ce qui apporte peu de nouveauté sur le sujet.

4.3 Argatroban

4.3.1 Études randomisées

Aucune étude randomisée vérifiant l'efficacité de l'argatroban dans la TIH n'a été répertoriée.

4.3.2 Études non randomisées

Deux études majeures (ARG 911 et 915) ont été répertoriées pour l'utilisation de l'argatroban chez les patients atteints de TIH.^[12, 18] Ces deux études n'étaient pas randomisées et avaient comme groupe contrôle un groupe historique de patients également atteints de TIH. Le traitement du groupe historique dans les deux études consistait essentiellement à cesser l'héparine ou à débiter une anticoagulothérapie orale. À noter que ces études ont été réalisées avant 1998.

L'étude ARG 911 était une étude ouverte, multicentrique non randomisée. Dans cette étude, 304 patients atteints de TIH ont reçu l'argatroban à une dose de 2µg/kg/minute et ajustée pour maintenir un TTPa entre 1,5 et 3 fois la normale. La durée moyenne de traitement était de 6 jours. Parmi les 304 patients inclus, 144 avaient une TIH compliquée d'une thrombose (TIHT) et 160 avaient une TIH seule. Ces 304 patients ont été comparés à 193 patients composant le groupe contrôle historique. Parmi les 160 patients avec TIH seule du groupe argatroban, 31 patients n'avaient pas de thrombocytopénie à l'inclusion mais seulement une histoire de TIH avec des anticorps positifs et nécessitant une anticoagulation. Dans le groupe contrôle, 8 des 147 patients du groupe TIH n'avaient pas de thrombocytopénie mais seulement une histoire de TIH. Ainsi, 19,4% des patients du groupe argatroban et 5,4% des patients du groupe contrôle n'avaient pas de TIH active. L'objectif primaire de l'étude était la combinaison de mortalité toutes causes, amputations toute cause et nouvelle thrombose. Les objectifs secondaires étaient les objectifs primaires pris séparément, la mortalité causée par une thrombose, une anticoagulation adéquate et la résolution de la thrombocytopénie.

Les résultats ont été analysés selon les sous-groupes préspecifiés selon que les patients présentaient une TIH accompagnée ou non de thrombose (TIH ou TIHT). Une différence statistiquement significative a été observée dans le sous-groupe sans thrombose pour l'objectif primaire (25,6% vs 38,8% p=0,014). Dans le sous-groupe avec thrombose (TIHT), l'argatroban n'a pas permis de réduire de façon significative l'objectif primaire (43,8% vs 56,5% p=0,13). Parmi les objectifs secondaires étudiés, on note une diminution statistiquement significative de tous les nouveaux épisodes thrombotiques (8,1% vs 22,4% p < 0,001 et 19,4% vs 34,8% p=0,044) et des décès reliés à une thrombose (0% vs 4,8% p=0,005 et 0,7% vs 15% p < 0,001) et ce, autant dans le groupe avec TIH isolée et avec TIHT respectivement.

L'étude ARG 915^[18] était aussi une étude multicentrique prospective avec un devis similaire à celui de l'étude ARG 911. 418 patients avec une TIH ou TIHT ont reçu l'argatroban à une dose de 2µg/kg/minute et ajustée pour maintenir un TTPa entre 1,5 et 3 fois la normale pour une durée moyenne de 5 à 7 jours. Les données ont été comparées à une cohorte historique de 185 patients. À quelques exceptions près, cette cohorte historique était composée des mêmes patients que ceux du contrôle historique de l'étude ARG 911. Notons toutefois que seulement 185 des 191 patients du groupe contrôle de l'étude ARG 911 ont été utilisés. Les auteurs ne mentionnent pas les raisons d'exclusion de ces 6 patients.

L'objectif primaire était la combinaison de la mortalité toutes causes confondues avec les amputations toutes causes confondues et les nouvelles thromboses après une période de 37 jours. Les objectifs secondaires étaient les mêmes que ceux de l'étude ARG 911. Parmi les 418 patients ayant reçu l'argatroban, 189 avaient une TIH seule et 229 avaient une TIHT. Dans le groupe contrôle composé de 185 patients, 139 avaient présenté une TIH isolée et 46 avaient présenté une TIHT.

Dans le groupe TIH seule, la durée moyenne de traitement avec l'argatroban a été de 5,1 jours et les patients ont reçu une dose moyenne de 1,7µg/kg/minute. Dans le groupe TIHT, la durée de traitement moyenne a été de 7,1 jours et la dose moyenne utilisée était de 1,9 µg/kg/minute.

Comme dans l'étude ARG 911, les résultats ont aussi été analysés selon les sous-groupes préspecifiés selon que les patients présentaient une TIH accompagnée ou non de thrombose (TIH ou TIHT).

Dans le groupe TIH, l'objectif primaire a été réduit de façon statistiquement significative (28% vs 38,8% p=0,04). L'argatroban a aussi permis de diminuer les décès dus à une cause thrombotique (0,5% vs 4,3% p=0,04) et les nouvelles thromboses (5,8% vs 23% p<0,001).

Dans le groupe TIHT, l'argatroban a réduit l'objectif primaire (41,5% vs 56,5%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,07). Une diminution a été observée au niveau des décès reliés à la thrombose (2,6% vs 15,2% p=0,002) et des nouvelles thromboses (13,1% vs 34,8% p<0,001).

Les auteurs ont aussi mesuré l'incidence des saignements majeurs et mineurs dans chacun des groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les saignements majeurs (5,3% argatroban vs 8,6% contrôle pour le groupe TIH $p = 0,27$ et 6,1% argatroban vs 2,2% contrôle pour le groupe TIHT $p = 0,48$). Aucune mention de la puissance statistique liée à ces données n'a été faite par les auteurs.

Matthai et coll.^[45] ont évalué l'argatroban chez des patients avec une histoire antérieure de TIH et qui devaient être anticoagulés pour un événement aigu (principalement des thromboses veineuses ou embolies pulmonaires et des douleurs rétro-sternales ou syndromes coronariens aigus). Il s'agit en fait d'une série de cas de patients provenant des études ARG 911 et 915. Au total, 37 traitements ont été répertoriés par les chercheurs. Aucune complication due à une thrombose artérielle ou veineuse n'a été observée suite à l'administration d'argatroban.

4.3.3 Méta-analyses

Dans l'étude de LaMonte et coll.^[46], on a évalué particulièrement les patients ayant présenté un AVC comme épisode initial ou lors des 37 premiers jours de suivi parmi les patients inclus dans les études ARG 911 et ARG 915 (argatroban vs contrôle historique utilisé dans l'étude ARG 911). Parmi les 960 patients avec TIH inclus dans les 2 études (767 argatroban vs 193 contrôle), les auteurs ont répertorié 26 patients ayant présenté un AVC après leur inclusion dans l'étude (15 du groupe argatroban (2%) vs 9 dans le groupe contrôle (4,7%) $p=0,040$). Un seul AVC hémorragique a été répertorié dans le groupe argatroban et celui-ci s'est produit après la perfusion d'argatroban. Pendant les 37 jours de suivi, la mortalité associée aux AVC a été de 1% dans le groupe argatroban vs 3,1% dans le groupe contrôle ($p = 0,044$). Les auteurs concluent que l'argatroban permet de réduire la survenue d'un nouvel AVC et la mortalité liée chez les patients avec TIH.

Lewis et coll. ont évalué de façon rétrospective l'effet de l'argatroban chez les patients avec une TIH confirmée dans les études 911, 915 et 915x (qui était une extension de l'étude 915).^[47] L'analyse comprenait 697 patients ayant reçu l'argatroban et 185 patients composant le contrôle historique. Comparativement au contrôle historique, l'argatroban a permis de diminuer le composite de décès reliés à une thrombose, amputation reliée à une thrombose ou nouvel événement thrombotique chez les patients avec TIH (HR 0,33 IC95 [0,2-0,54]) et chez ceux avec TIHT (HR 0,39 IC95 [0,25-0,62]). Les saignements étaient similaires dans les deux groupes (6 vs 7% $p = 0,74$).

Séries de cas :

Begelman et coll.^[17] ont évalué l'issue des patients dont le diagnostic initial était une embolie pulmonaire ou une thrombophlébite profonde et qui ont reçu l'argatroban en remplacement de l'héparine immédiatement après le développement d'une TIH parmi les patients des études ARG 911 et 915. 145 patients ont été inclus dans l'analyse. L'issue primaire composée de décès, nouvelle thrombose ou amputation à 37 jours a été rapportée chez 28,3% des patients. 11,7% des patients ont présenté une nouvelle thrombose pendant leur traitement avec l'argatroban et 4,8% des patients ont présenté un saignement qualifié de majeur par les auteurs. Aucun groupe comparateur n'était utilisé dans cette étude.

4.4 Consensus d'experts

Un chapitre complet des lignes directrices sur les thérapies antithrombotiques et thrombolytiques (CHEST)^[48] est consacré au diagnostic et au traitement de la TIH. Dans les cas de TIH confirmée ou fortement suspectée et peu importe la présence ou l'absence de thrombose, les auteurs recommandent la cessation de l'héparine et l'utilisation d'une alternative soit la lépirudine (recommandation niveau 1C+), l'argatroban (recommandation niveau 1C), la bivalirudine (recommandation niveau 2C) ou le danaparoiide (recommandation niveau 1B). Aucune recommandation d'utiliser le fondaparinux dans un tel contexte n'a été faite. La sensibilité croisée *in vivo* n'est pas prévisible *in vitro*, donc aucun test de sensibilité croisée avec le danaparoiide n'est recommandé avant son utilisation.

La British Society for Haematology a aussi émis des recommandations pour la prise en charge des cas de TIH.^[5] Ces recommandations ne traitent pas de l'utilisation de l'argatroban puisque cette molécule n'est pas commercialisée au Royaume-Uni. En présence de TIH, les auteurs recommandent une anticoagulation avec la lépirudine ou le danaparoiïde à pleine dose (recommandation niveau B). Le danaparoiïde à forte dose (intraveineuse) est équivalent à la lépirudine pour la TIH et la TIHT (recommandation niveau B). Les doses prophylactiques de danaparoiïde ne sont pas recommandées en présence de TIH ou de TIHT (recommandation niveau B).

Un autre groupe d'experts européen a aussi émis des recommandations concernant le traitement et la prévention des thromboembolies veineuses.^[6] Une partie de ces recommandations touche les patients atteints de TIH. En présence de TIH, l'héparine ou l'héparine de faible poids moléculaire devraient être cessées et un traitement à l'aide d'un anticoagulant alternatif devrait être entrepris pour tous les patients étant donné l'état d'hypercoagulation et le fort risque thrombotique associé à la TIH. Toutefois, aucune recommandation favorisant une molécule par rapport à l'autre n'a été faite. Les auteurs recommandent d'utiliser l'argatroban, la lépirudine ou le danaparoiïde. Le choix devrait s'effectuer selon chaque cas particulier en tenant compte des différences entre les molécules (vs insuffisance rénale ou hépatique, l'exposition préalable du patient à la lépirudine, la possibilité de réaction croisée etc.). Pour le danaparoiïde, les auteurs recommandent de vérifier la possibilité de réaction croisée si le décompte plaquettaire ne s'est pas amélioré après trois jours.

La société française d'anesthésie et de réanimation a aussi publié des lignes directrices sur la conduite à tenir en présence de TIH.^[49] Différentes situations cliniques y sont décrites.

Pour les contextes de thromboprophylaxie, le danaparoiïde est recommandé. Pour les cas de TIHT, la société recommande l'utilisation de danaparoiïde ou de lépirudine. Les auteurs mentionnent que l'efficacité de ces deux agents est probablement similaire tout en mentionnant que le risque hémorragique serait possiblement supérieur avec la lépirudine bien qu'il n'existe pas de comparaison directe randomisée entre ces deux médicaments.

Il est à noter qu'au moment où ce consensus d'experts a été publié, l'argatroban n'était pas commercialisé en France. De plus, ce document portait principalement sur des considérations chirurgicales, tel le recours à l'anticoagulation requise pour des circulations extracorporelles.

4.5 Évaluation de la qualité méthodologique

4.5.1 Lépirudine

L'étude de Lubenow et coll^[35] regroupe les principales études sur cette molécule et représente encore aujourd'hui la référence principale. Celle-ci sera donc retenue pour fins de critique.

Malheureusement, plusieurs failles méthodologiques majeures peuvent être identifiées. Tout d'abord, cette étude n'est pas randomisée et est ouverte, ce qui peut apporter des biais importants dans l'analyse des résultats. Un groupe contrôle historique sert de comparateur ce qui rend les comparaisons difficiles avec le groupe traité pour plusieurs raisons. Les patients servant de contrôle ont été traités entre 1989 et 1993, années pendant lesquelles les connaissances sur la TIH étaient bien différentes. La prise en charge de ces patients a grandement changé depuis. Lors de l'analyse des données démographiques et des caractéristiques des patients des deux groupes, des différences statistiquement significatives ressortent pour des aspects ayant un impact direct sur le pronostic des malades atteints de TIH. Le groupe historique était plus âgé et présentait un niveau de base de plaquettes inférieur au groupe traité (60 vs 79; p=0,03), ce qui peut laisser croire à une TIH plus grave dans le groupe contrôle. Les patients de chacun des groupes ne provenaient pas des mêmes secteurs médicaux. En effet, près du tiers des patients de la cohorte historique ont subi une chirurgie orthopédique (vs 16% pour le groupe traité) et 19,2% étaient suivis en traumatologie (vs 7,4%). Il est aussi difficile de valider certaines analyses et les résultats obtenus par les auteurs.

Ceux-ci rapportent 120 patients dans le groupe contrôle historique. Cependant, pour quelques sous-analyses, des patients ont été exclus pour des raisons parfois obscures ou non expliquées. Ceci pourrait avoir influencé les résultats finaux, sans toutefois qu'il ne soit possible de quantifier cette influence.

La médication concomitante prise par les patients est rapportée pour certaines molécules, mais il n'y a pas de précision quant à la consommation de ces médicaments selon les groupes. Or, ces molécules peuvent influencer positivement ou négativement les issues évaluées (ex : phenprocoumon, AAS, etc.).

En conclusion, les différents éléments énoncés, particulièrement l'absence d'insu et de groupe contrôle direct nous obligent à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats de cette étude.

4.5.2 Danaparoïde

L'étude de Chong et coll.^[16] est la seule étude randomisée publiée. Il s'agit d'une étude ouverte et prospective, ce qui, à l'instar des autres études sur ce sujet, entraînent des biais non négligeables. Un petit nombre de patients a pu être inclus dans cette étude (n=42).

Les issues cliniques analysées étaient très subjectives et laissaient une très grande latitude aux investigateurs sur la façon de les évaluer. Seul le jugement clinique permettait de coter l'efficacité globale du traitement selon différents degrés de gravité, lesquels n'étaient pas définis selon des critères précis. Aucun guide n'était disponible pour orienter les investigateurs dans cette évaluation. Il est à noter que certains patients ont été inclus dans l'étude malgré un test d'anticorps TIH négatif. Si les patients présentaient des signes cliniques hautement suggestifs de TIH, ceci suffisait pour être inclus dans l'étude. Ce point peut-être discutable dans le cadre d'un essai clinique. Les résultats obtenus ont permis de démontrer une supériorité marquée du danaparoïde comparativement au dextran. Encore une fois, l'absence de double-insu doit nous inciter à la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

4.5.3 Argatroban

L'étude retenue pour évaluation méthodologique pour l'argatroban est l'étude de Lewis et coll.^[18] Cette étude prospective avec un contrôle rétrospectif a inclus 418 patients ayant reçu de l'argatroban qui ont été comparés à 185 patients répondant aux mêmes critères d'inclusion mais dont le traitement a été limité à cesser l'héparine ou à débiter un anticoagulant oral. Le devis de l'étude présente quelques lacunes. D'abord, l'utilisation d'un contrôle historique dont l'épisode de TIH s'est déroulé 5 ans avant la phase prospective de l'étude a pu mener à des différences notables dans les traitements concomitants étant donné l'évolution des connaissances de la maladie sur cette période. À ce sujet, notons entre autres que le transfert à la warfarine effectué pour les patients dans chacun des groupes peut avoir eu une influence sur les résultats selon le moment où il a été effectué. Le contrôle rétrospectif est aussi sujet à des biais de détection de certaines complications. Ce biais important est toutefois difficilement quantifiable.

L'analyse des caractéristiques de base des patients inclus révèle une différence au niveau du décompte plaquettaire initial (85 argatroban vs 103 contrôle $p < 0.001$). Cette différence favorise toutefois le groupe contrôle. Il est aussi à noter que le décompte plaquettaire initial était absent pour 13.5% des patients du groupe contrôle. Les autres données démographiques sont similaires entre les groupes.

L'analyse des résultats de l'étude permet de calculer un nombre de patients à traiter respectivement de 9 ou 7 patients selon qu'il s'agit d'une TIH avec ou sans thrombose.

Tout comme pour les deux études citées précédemment, l'absence de randomisation et le groupe contrôle historique de l'étude incitent à la prudence dans l'interprétation des résultats.

4.6 Études retenues

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. ^[43]	120 + 403	Ouvert, prospectif, multicentrique	Groupe contrôle historique+ regroupement de la population des trois études HAT Patients adultes avec TIH confirmée nécessitant une thérapie ou prophylaxie parentérale antithrombotique.	A1 (TIHT) lépirudine IV : bolus : 0,4mg/kg + perfusion: 0,15mg/kg/h A2 (TIHT) avec thrombolyse bolus : 0,2mg/kg + Perfusion : 0,1mg/kg/h B (TIH isolée) 0,1mg/kg/h C (CEC) : 0,2mg/kg (appareil) bolus : 0,25mg/kg perfusion selon temps d'écarine Doses ajustées selon la fonction rénale Traitement poursuivi ad passage à la voie orale avec un anti Vit K (RNI >2) Durée médiane = 10 jours	Objectifs combinés : p=<0,0001 Traité : 82 (20,3%) Contrôle : 52 (43,3%) Mort : p= 0,095 Traité : 47 (11,7%) Contrôle : 21 (17,5%) Amputation : p=0,618 Traité : 22 (5,5%) Contrôle : 8 (6,7%) Nouvelle thrombose : p=<0,0001 Traité : 30 (7,4%) Contrôle : 30 (25%) Saignement majeur : p=0,0015 Traité : 71(17,6%) Contrôle (5,8%)	

CEC : circulation extra-corporelle

RNI : rapport normalisé international

Auteurs- année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, et coll. ^[16]	42	Randomisé Ouvert prospectif	Patients avec diagnostic clinique hautement probable de TIHT.	Danaparoïde : (n=25) Bolus : 2400 U suivi de Perfusion : 400U/h x 2h, 300U/h x 2h, 200U/h x 5jours Pas d'ajustement selon les anti- Xa. OU Dextran 70 : (n=17) Perfusion : 1000 ml jour 1 500 ml/jour x 4 jours Pour tous : Warfarine : 10 mg jour 1-2 5 mg jour 3 puis selon RNI (entre 2-4)	Selon « intention de traiter » Proportion d'événements thromboemboliques initiaux ayant eu : - une résolution complète : Danaparoïde : 56% Dextran : 14% - une résolution partielle ou complète : Danaparoïde : 86% Dextran : 53%	

Auteurs-année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Lewis BE, Wallis DE, Leya F et coll. 2003 ^[18]	418 argatroban 185 cohorte historique	Multicentrique, prospectif, non randomisé avec groupe contrôle historique	Patients avec TIH ou TIHT	Argatroban 2mcg/kg/min pour atteindre un TTPa de 1.5-3 Durée moyenne de 5-7 jrs	<p>Analyse selon l'intention de traiter</p> <p>1) Objectif primaire : Décès, amputation et nouvelle thrombose combinés à 37 jours :</p> <p>-patients avec TIH isolée : 28% Argatroban vs 38.8% contrôle p = 0.04</p> <p>-patients avec TIHT : 41.5% Argatroban vs 56.5% contrôle p = 0.07</p> <p>2) Nouvelle thrombose :</p> <p>-patients avec TIH isolée : 5.8% Argatroban vs 23% contrôle p < 0.001</p> <p>-patients avec TIHT : 13.1% Argatroban vs 34.8% contrôle p < 0.001</p>	<p>Saignements majeurs :</p> <p>-patients avec TIH isolée : 5.3% Argatroban vs 8.6% contrôle p = 0.27</p> <p>-patients avec TIHT : 6.1% Argatroban vs 2.2% contrôle p = 0.48</p>

5.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux

Les coûts comparatifs pour une durée de traitement de 10 jours pour une TIHT ont été calculés pour un patient moyen de 70kg selon les doses recommandées dans les monographies. À noter que ces coûts ne tiennent pas compte des ajustements de doses qui peuvent être nécessaires dans certaines situations. Le tableau suivant présente ces coûts.

	Argatroban	Danaparoïde	Lépirudine
Posologie	2 µg/kg/min	Bolus 2500 U puis 400 U/h X 4hres puis 300 U/h X 4hres puis 200 U/h	Bolus 0,4mg/kg puis 0.15mg/kg/h
Coût par format unitaire	633\$ / fiole 250mg	19.25\$ / ampoule 750 U	102\$ / fiole 50mg
Coût pour une durée de 10 jours	5100\$	1250\$	5200\$

Les doses utilisées en clinique sont usuellement inférieures à celles recommandées dans les monographies. Les coûts suivants reflètent probablement mieux la réalité, bien que toutes ces doses sont approximatives et doivent être ajustées selon des résultats de laboratoire (anti-Xa ou TTPa) :

Danaparoïde : bolus : 2 250 U puis perfusion 400 U/h x 4h, 300 U/h x 4h, 200 U/h : 1200\$

Argatroban : 1 µg/kg/min : 2 550\$

Lépirudine : bolus 0,4mg/kg puis perfusion de 0,05-0,1mg/kg/h : 1700\$-3400\$

5.2 Données pharmacoéconomiques

Une seule étude publiée de pharmacoéconomie a pu être répertoriée.^[50] Le coût-efficacité d'un traitement à l'argatroban pour la TIH a été évalué. L'auteur a d'abord évalué le coût moyen par patient qui présente une TIH isolée et le coût moyen par patient qui présente une TIHT. Pour chaque groupe, une évaluation a été faite comparant le coût de traitement pour le patient recevant de l'argatroban vs le coût par patient qui ne reçoit aucun inhibiteur direct de la thrombine et pour qui seul l'arrêt de l'héparine est préconisé. L'impact économique associé à un traitement précoce (i.e. < 48h après le début de la TIH) vs un traitement retardé (i.e. > 48h après le début de la TIH) a aussi été adressé dans cette étude, tout comme le coût par nouvelle thrombose évitée (Rapport coût-efficacité).

Les données cliniques ont été obtenues à partir des données publiées dans la littérature, notamment d'essais cliniques sur l'argatroban. Ont été considérés pour cette analyse les coûts suivants :

Coûts médicaux directement reliés au séjour hospitalier, tests diagnostiques, traitement à l'héparine, traitement à l'argatroban, événements hémorragiques majeurs et autres issues tels amputation, nouvelle thrombose, accident vasculaire cérébral, mort. Les coûts médicaux indirects n'ont pas été considérés.

Les résultats de cette étude supportent les recommandations déjà reconnues, i.e. qu'il est coût-efficace de traiter avec l'argatroban, de débiter un traitement rapidement et qu'un traitement retardé augmente à la fois les risques cliniques pour le patient mais aussi les coûts associés.

Les autres études n'ont pas directement évalué les molécules utilisées pour le traitement de la TIH dans un contexte de pharmacoéconomie. L'étude de Creekmore et coll.^[51] avait comme but d'évaluer si un avantage pharmacoéconomique est démontré avec l'utilisation de l'héparine de faible poids moléculaire par rapport à l'héparine non fractionnée en regard de l'incidence de TIH et des coûts associés à une telle complication.

De même, dans la publication de Frame^[52], le modèle proposé avait pour but de plutôt tenter d'améliorer la qualité des soins aux patients atteints de TIH et de diminuer les risques de développer une TIH. Ainsi les coûts annuels associés à la TIH ont été évalués, mais dans un contexte de soins américains, difficilement exportables au Canada. L'aspect global des coûts est décrit, sans toutefois comparer les traitements disponibles, si ce n'est au niveau du coût d'acquisition de chacune des molécules utilisées.

La TIH est une pathologie complexe faisant intervenir plusieurs mécanismes dont les conséquences peuvent être désastreuses. Son traitement repose d'abord sur l'arrêt de l'exposition à toute héparine. Cette mesure à elle seule ne peut être suffisante pour les patients présentant une thrombose active et l'emploi d'un anticoagulant alternatif est alors nécessaire. Même pour les patients ne présentant pas de thrombose initialement, le simple arrêt de l'exposition à l'héparine semble une stratégie insuffisante. Chez ces patients, plus de 50% développent une thrombose dans les 30 jours suivant le diagnostic de TIH, la majorité de ces thromboses survenant dans les 10 à 12 premiers jours.^[9] Le haut taux de complication thrombotique relié au développement d'une TIH et le risque thrombotique augmenté lors de TIH a incité certains auteurs à recommander d'emblée les doses thérapeutiques des anticoagulants alternatifs et ce, peu importe la présence ou l'absence d'une complication thromboembolique identifiée au moment du diagnostic ou de la suspicion de la TIH.^[5, 48, 53]

L'ensemble des études réalisées avec les diverses molécules démontre un bénéfice dans le traitement de la TIH. Toutefois, plusieurs lacunes méthodologiques dans ces études ont été identifiées. Le devis rétrospectif de plusieurs d'entre elles ne permet pas de contrôler certains biais significatifs. Par contre, la faible incidence de la TIH rend difficile la conduite d'études contrôlées prospectives. De plus, considérant les bénéfices identifiés dans les études rétrospectives, le contrôle par placebo devient peu justifiable au niveau éthique. Trois molécules ont été particulièrement étudiées (danaparoïde, argatroban et lépirudine) et devraient constituer les alternatives à l'héparine à retenir en présence de TIH. Des études comparatives entre ces diverses alternatives seraient certainement nécessaires. A notre connaissance, aucune étude de ce type n'est actuellement en cours.^[54]

Niveau des évidences :

Quant au niveau des évidences dans la littérature, le danaparoïde est à première vue la molécule dont le niveau de preuve est le plus élevé. Le devis prospectif et randomisé de l'étude de Chong et coll. est supérieur au devis avec contrôle rétrospectif utilisé dans les autres études avec l'argatroban et la lépirudine. Malgré cette force au niveau du devis, il est important de mentionner que quelques éléments de cette étude sont à interpréter avec précaution, notamment le degré de subjectivité de l'objectif primaire. Ainsi, à notre avis, aucune molécule ne se distingue nettement des autres au niveau du degré d'évidence de son efficacité selon les études qui ont été mentionnées dans ce document. L'absence de données comparatives prospectives empêche toute comparaison directe entre les différentes molécules. Le choix de l'anticoagulant devrait donc se faire sur la base des comorbidités présentées par le patient et des différentes propriétés des molécules.

Choix de l'agent à utiliser :

Tel que mentionné ci-haut, l'absence de données d'efficacité comparatives rend difficile la sélection d'un agent à utiliser préférentiellement. Compte tenu qu'aucune molécule n'a été prouvée supérieure aux autres, le coût des agents nous apparaît un facteur à considérer. À ce niveau, le danaparoïde se distingue des deux autres molécules par un coût représentant environ le tiers de celui des autres agents pour un traitement à dose thérapeutique. Le profil d'effets indésirables est un autre aspect à prendre en considération. Chacune des trois molécules augmente le risque de saignements mais encore à ce niveau, aucune donnée comparative fiable ne permet d'évaluer si un des agents présente un avantage. Parmi les autres effets indésirables propres à chaque molécule qui pourraient permettre de les distinguer, notons que la lépirudine semble présenter un risque significatif de réaction allergique pour les patients qui y sont réexposés. Le développement d'anticorps à la lépirudine est rapporté chez environ 50% des patients après dix jours de traitement. Des réactions très graves, incluant des réactions anaphylactiques s'étant soldées par un décès ont été décrites lors de réexposition à ce produit.^[6] Le danaparoïde quant à lui peut présenter une réaction croisée avec l'héparine chez un faible pourcentage des patients, ce qui peut se traduire par un échec au traitement. Certaines données laissent croire que cette réaction croisée *in vivo* est difficilement prévisible par les tests utilisés *in vitro*. L'ACCP recommande à cet effet de ne pas utiliser le test de sensibilité croisée d'emblée avant de débiter le danaparoïde.

Magnani HN et coll.^[55] recommandent d'effectuer un test de réaction croisée, sans cependant attendre le résultat de celui-ci avant d'initier la thérapie. Si le test de réaction croisée s'avérait positif, les auteurs recommandent de cesser le danaparoïde et de choisir un autre agent. Finalement, en l'absence d'amélioration du décompte plaquettaire après 48-72 heures du début du danaparoïde, on devrait vérifier la possibilité de réaction croisée à l'aide d'un test approprié.^[6]

Compte tenu des résultats d'études, le danaparoïde **en dose prophylactique** ne devrait pas être utilisé pour le traitement de la TIH ou TIHT.

Histoire antérieure de TIH :

Pour tout patient présentant une TIH, avec un niveau de plaquettes revenu à la normale mais avec présence d'anticorps toujours détectable, une thérapie à l'héparine devrait être évitée.

Pour les patients avec histoire de TIH, avec un niveau de plaquettes revenu à la normale et des anticorps qui ne sont plus détectables (généralement après 3 mois, ad six mois), il n'y a pas de consensus sur les risques d'une réexposition à l'héparine. Des exemples ont clairement décrit des récurrences de TIH ou TIHT dans cette population. Afin de diminuer les risques de récurrences et de complications, les recommandations sont que l'utilisation d'un agent autre que l'héparine serait préférable chez tout patient requérant une anticoagulation de longue durée. La réexposition à l'héparine semble justifiée pour une situation d'exception. Lors d'anticoagulation pendant une circulation extracorporelle, l'héparine pourrait être administrée à ces patients, généralement pour une courte durée. Dans cette situation, le manque de données cliniques ne permet pas actuellement de pouvoir suggérer une anticoagulation alternative à l'héparine qui soit sécuritaire, d'où le maintien de son utilisation.^[5, 15]

En résumé, pour un patient chez qui une nouvelle TIH est fortement suspectée, l'arrêt de toute source d'héparine constitue la première mesure à prendre. On devra ensuite débiter un anticoagulant alternatif à dose thérapeutique. Pour les patients qui ne présentent pas d'autre comorbidité significative, le danaparoïde nous apparaît un bon premier choix. En présence d'insuffisance rénale modérée à grave, l'élimination du danaparoïde risque d'être perturbée et l'argatroban apparaît alors comme alternative plus avantageuse dans ce contexte. Lorsque requis, le passage à la warfarine devra alors se faire en tenant compte que l'argatroban modifie le RNI.^[9] En présence d'insuffisance hépatique, la lépirudine peut alors représenter un choix justifié. La courte demi-vie ainsi que le monitoring facile de l'argatroban ou de la lépirudine peuvent aussi en faire des choix intéressants chez des patients présentant de multiples atteintes organiques, à condition que la dose soit ajustée en fonction de l'état clinique du patient et qu'un monitoring étroit soit assuré. Il est cependant important que le patient n'ait pas été antérieurement exposé à la lépirudine.^[15, 29]

Recommandation PGTM :

Nouvelle TIH suspectée :

- ◆ Arrêter toute source d'héparine y compris celle utilisée pour le rinçage de cathéter;
- ◆ Débuter un anticoagulant parentéral à dose thérapeutique dont le choix repose sur la condition clinique du patient;
- ◆ Utiliser des doses thérapeutiques pour tous les agents;
- ◆ Lorsque requis, l'initiation de la warfarine devrait se faire après le retour à la normale de la numération plaquettaire ($\geq 150 \times 10^9/L$).

Condition clinique :

Les recommandations suivantes ont été émises en fonction des caractéristiques propres à chacun des médicaments ainsi que sur leurs coûts.

- ◆ Si patient sans comorbidité significative : privilégier le danaparoïde en raison de son coût inférieur.

Il n'est pas nécessaire d'attendre un résultat de test de réaction croisée avec les anticorps à l'héparine avant de débiter. Continuer de suivre la numération plaquettaire et changer de molécule en l'absence d'amélioration après 3 jours;

- ◆ Si insuffisance rénale modérée à sévère (< 30 ml/min) : privilégier l'argatroban par rapport au danaparoïde; éviter la lépirudine. Le danaparoïde nécessite un ajustement de la dose.
- ◆ Si insuffisance hépatique : privilégier le danaparoïde. La lépirudine, quoique plus dispendieuse, est aussi un choix sécuritaire;
- ◆ Si multiples atteintes organiques : privilégier la lépirudine (si le patient n'a pas été exposé antérieurement) ou l'argatroban en raison de leurs courtes demi-vies. Les doses doivent être ajustées à la condition clinique et un monitoring étroit doit être assuré.

Histoire de TIH antérieure

- ◆ Éviter toute réexposition ultérieure à l'héparine, sauf pour des circonstances particulières (ex : circulation extracorporelle, intervention coronarienne percutanée) nécessitant une anticoagulothérapie de très courte durée pour laquelle l'efficacité d'agents alternatifs à l'héparine n'est pas bien démontrée et si les anticorps à l'héparine ne sont plus détectables.
- ◆ Éviter la réexposition à la lépirudine;
- ◆ Choisir l'agent en fonction de la situation clinique selon les recommandations ci-haut.

ADDENDUM

La durée de traitement de la TIH est extrêmement controversée et des données probantes justifiant des recommandations claires ne sont pas disponibles actuellement. Les renseignements suivants sont donnés à titre indicatif et sont basés sur des opinions d'experts (comité d'experts, décembre 2006) ainsi que sur une seule publication [1].

TIH sans thrombose : traiter au minimum jusqu'à un retour à la normale des plaquettes. Il serait plus prudent d'ajouter un mois de traitement supplémentaire avec de la warfarine.

TIH avec thrombose : Débuter un traitement parentéral et lorsque l'état clinique le permet, poursuivre avec un traitement à la warfarine pour une durée de 3 à 6 mois.

SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteurs principaux :

Marie-Claude Michel, B.Pharm., M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Martin Turgeon, B.Pharm, M.Sc., Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseur :

Dre Chantal Séguin, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (CHUSJ)
Jean-François Bussièrès, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine (CHUSJ)
Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document

Titre du document :

Trombocytopénie induite par l'héparine
Prise de position sur le traitement

Version du :

20 septembre 2007

Approbation par le comité scientifique :

20 septembre 2007

Disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

1. Arepally, G.M. and T.L. Ortel, *Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2006. 355(8): p. 809-17.
2. Koster, A., et al., *Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban*. Anesthesiology. Vol. 94(2)(pp 245-251), 2001.
3. Fabris, F., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia*. Haematologica, 2000. 85(1): p. 72-81.
4. Bartholomew, J.R., *Transition to an oral anticoagulant in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Chest, 2005. 127(2 Suppl): p. 27S-34S.
5. Keeling, D., S. Davidson, and H. Watson, *The management of heparin-induced thrombocytopenia*. Br J Haematol, 2006. 133(3): p. 259-69.
6. *Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence)*. Int Angiol, 2006. 25(2): p. 101-61.
7. Tardy, B., et al., *Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin*. Blood, 2006. 108(5): p. 1492-6.
8. Gruel, Y., S. Regina, and C. Pouplard, [*Heparin-induced thrombocytopenia*]. Rev Prat, 2006. 56(7): p. 710-8.
9. Rice, L., *Cases of heparin-induced thrombocytopenia elucidate the syndrome*. Chest, 2005. 127(2 Suppl): p. 21S-6S.
10. Kelton, J.G., *The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment*. Chest, 2005. 127(2 Suppl): p. 9S-20S.
11. Hirsh, J., N. Heddle, and J.G. Kelton, *Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review*. Archives of Internal Medicine, 2004. 164(4): p. 361-9.
12. Lewis, B.E., et al., *Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Circulation, 2001. 103(14): p. 1838-43.
13. Tardy-Poncet, B., et al., *Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia*. Chest, 1999. 115(6): p. 1616-20.
14. Wallis, D.E., et al., *Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Chest, 1999. 116(5): p. 1333-8.
15. Hassell, K., *The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy*. Chest, 2005. 127(2 Suppl): p. 1S-8S.
16. Chong, B.H., et al., *Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study*. Thromb Haemost, 2001. 86(5): p. 1170-5.
17. Begelman, S.M., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia from venous thromboembolism treatment*. Journal of Internal Medicine, 2005. 258(6): p. 563-72.
18. Lewis, B.E., et al., *Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Arch Intern Med, 2003. 163(15): p. 1849-56.
19. Warkentin, T.E., *Should vitamin K be administered when HIT is diagnosed after administration of coumarin?* J Thromb Haemost, 2006. 4(4): p. 894-6.

20. Francis JL, D.A., Gage G, Moroosse R, Bivalirudin, a Direct Thrombin Inhibitor, Is a Safe and Effective Treatment for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood*, 2003. 102(11): p. résumé 571.
21. Berilgen JE, N.P., Baker KR, Rice L, Bivalirudin Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood*, 2003. 102(11): p. résumé 1969.
22. Dyke, C.M., et al., Preemptive use of bivalirudin for urgent on-pump coronary artery bypass grafting in patients with potential heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg*, 2005. 80(1): p. 299-303.
23. Warkentin, T.E. and A. Koster, Bivalirudin: a review. *Expert Opin Pharmacother*, 2005. 6(8): p. 1349-71.
24. Spiess, B.D., Update on heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular interventions. *Semin Hematol*, 2005. 42(3 Suppl 3): p. S22-7.
25. Koster, A., et al., Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83(5): p. 1865-7.
26. Spinler, S.A., New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis*, 2006. 21(1): p. 17-21.
27. Efird, L.E. and D.R. Kockler, Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*, 2006. 40(7-8): p. 1383-7.
28. Schenk, J.F., et al., On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Orgaran) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*. Vol. 9(1)(pp 25-32), 2003.
29. Farner, B., et al., A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. [see comment]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2001. 85(6): p. 950-7.
30. Thomson, *micromedex healthcare series*. 2007.
31. Organon, *Orgaran - monographie de produit*. 2007.
32. Berlex Canada, *Refludan - Monographie de produit*. 2007.
33. Eichler, P., et al., Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood*, 2000. 96(7): p. 2373-8.
34. Greinacher, A., et al., Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*, 2000. 96(3): p. 846-51.
35. Lubenow, N., et al., Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3072-7.
36. Laboratoires Abbott, *Argatroban - Monographie de produit*. 2006.
37. Yeh, R.W. and I.K. Jang, *Argatroban: update*. *Am Heart J*, 2006. 151(6): p. 1131-8.
38. Magnani, H.N. and A. Gallus, Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thrombosis & Haemostasis*, 2006. 95(6): p. 967-981.
39. Farner, B., et al., A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis & Haemostasis*. Vol. 85(6)(pp 950-957), 2001.
40. Lubenow, N., et al., Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thrombosis Research*, 2006. 117(5): p. 507-15.

41. Greinacher, A., et al., *Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study*. *Circulation*. Vol. 99(1)(pp 73-80), 1999.
42. Greinacher, A., et al., *Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators*. *Circulation*, 1999. 100(6): p. 587-93.
43. Lubenow, N., et al., *Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - Results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3*. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. Vol. 3(11)(pp 2428-2436), 2005.
44. Huhle, G., et al., *A new therapeutic option by subcutaneous recombinant hirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: A pilot study*. *Thrombosis Research*. Vol. 99(4)(pp 325-334), 2000.
45. Matthai, W.H., Jr., et al., *Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia*. *Thrombosis Research*, 2005. 116(2): p. 121-6.
46. LaMonte, M.P., P.M. Brown, and M.J. Hursting, *Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy*. *Critical Care Medicine*. Vol. 32(4)(pp 976-980), 2004.
47. Lewis, B.E., et al., *Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia*. *Chest*, 2006. 129(6): p. 1407-1416.
48. Warkentin, T.E.M.D.C. and A.M.D. Greinacher, *Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. 2004: p. 311S-337S.
49. Societe francaise d'anesthesie et de r., et al., *[Heparin induced thrombocytopenia].[see comment]*. *Annales Francaises d Anesthesie et de Reanimation*, 2003. 22(2): p. 150-9.
50. Arnold, R.J., R. Kim, and B. Tang, *The cost-effectiveness of argatroban treatment in heparin-induced thrombocytopenia: the effect of early versus delayed treatment*. *Cardiol Rev*, 2006. 14(1): p. 7-13.
51. Creekmore, F.M., et al., *Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism*. *Pharmacotherapy*, 2006. 26(10): p. 1438-45.
52. Frame, J.N., *The heparin-induced thrombocytopenia task force model: implementing quality improvement and economic outcome initiatives*. *Semin Hematol*, 2005. 42(3 Suppl 3): p. S28-35.
53. Rice, L.M.D., *Heparin-Induced Thrombocytopenia: Myths and Misconceptions (That Will Cause Trouble for You and Your Patient)*. 2004: p. 1961-1964.
54. National library of medicine, *clinical trials.gov*. 2007.
55. Magnani, H.N. and A. Gallus, *Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004*. *Thromb Haemost*, 2006. 95(6): p. 967-81.

Question de recherche :

Présenter quels sont les traitements médicamenteux parentéraux disponibles pour des patients adultes présentant un diagnostic de TIH ou TIHT.

Études cliniques :

Études cliniques les plus pertinentes, dans un contexte où des essais cliniques randomisés prospectifs et à double-insu sont inexistant pour le traitement de la TIH ou TIHT.

Études sur les molécules ayant démontré une efficacité reconnue pour le traitement de la TIH, TIHT.

Exclusion :

Études de prophylaxie

	Inclusion	Exclusion
Méthodologie	Études prospectives randomisées Méta-analyses Consensus d'experts	Rapport de cas Études observationnelles Études rétrospectives
Patients	Patients adultes présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine isolée ou compliquée d'une thrombose	
Type d'intervention	Anticoagulation avec les agents alternatifs à l'héparine reconnus pour le traitement de la TIH	Anticoagulation prophylactique Circulation extracorporelle
Langue	Français Anglais	

Des articles de révision de la pharmacologie des molécules et de la pathologie, des lignes directrices ainsi que des études cliniques, méta-analyse et publications pharmacoéconomiques ont été consultées pour la rédaction de ce document.

Les articles retenus pour ce document comprennent, les articles complets d'études randomisées, lignes directrices publiées par des organismes reconnus et des méta-analyses. Ces documents ont été identifiés par une recherche systématique des bases de données électroniques et par une revue des références des articles retenus.

- ◆ La stratégie de recherche a été effectuée le 6 février 2006, à l'aide d'Ovid et PubMed dans la base de données MEDLINE. Les bases de données de Cochrane (CCRCT, CDSR) ont été consultées sans y trouver de références directement reliées au traitement de la TIH. EMBASE a aussi été utilisé pour la recherche de littérature.

Les mots-clés suivants ont été utilisés :

- ◆ Thrombocytopenia
- ◆ Heparin
- ◆ Heparin induced thrombocytopenia
- ◆ Heparin associated thrombocytopenia
- ◆ White clot syndrome
- ◆ Danaparoid
- ◆ Argatroban
- ◆ Lepirudin
- ◆ Side effects
- ◆ Adverse drug reaction

La stratégie de recherche a été appliquée pour les années de 1996 à 2006

Dans Pub med, une recherche a été faite pour chacune des molécules listées plus bas AND (heparin [MeSH] or heparin) and (Thrombocytopenia [MeSH] or thrombocytopenia or HIT).

Limites inscrites :

- ◆ Clinical trial, randomized controlled trial, meta-analysis et Humans

Molécules cherchées:

- ◆ Fondaparinux [substance name] or arixtra
- ◆ Dextrans [MeSH] or dextran
- ◆ Danaparoid [substance name] or orgaran
- ◆ Bivalirudin [substance name] or angiomax
- ◆ Lepirudin [substance name] or refludan
- ◆ Hirudins [MeSH]
- ◆ Hirulog [MeSH]
- ◆ Argatroban [substance name]

Une recherche de la littérature à partir d'OVID a aussi été effectuée afin d'identifier les données pharmacoéconomiques disponibles pour l'utilisation des différents agents dans le traitement de la TIH. La limite « clinical queries » a été appliquée à la stratégie de recherche « exp thrombocytopenia/ » et le filtre « economics (optimized) » a été sélectionné.

Dans les différentes études répertoriées, plusieurs issues ont été considérées pour évaluer l'efficacité des traitements anticoagulants proposés. Pour des raisons éthiques, aucune étude n'a pu être effectuée comparant une molécule à un placebo. De plus, il faut savoir que de nombreuses études réfèrent à des cohortes de contrôles historiques de patients afin d'évaluer l'efficacité du traitement et les différentes variables et ne sont pas des études contrôlées.

Issues évaluées :

Numération plaquettaire

Selon les études, il existe des différences dans la définition de la thrombocytopénie induite par l'héparine. Certaines vont considérer qu'une diminution en deçà de $100 \times 10^9/L$ du nombre absolu de plaquettes est nécessaire, alors que d'autres ont plutôt retenu $150 \times 10^9/L$ comme valeur cible. Cependant, tous les auteurs s'entendent pour dire qu'une diminution relative de la numération plaquettaire de 40-50% ou plus de la valeur de base est un critère adéquat.^[8]

Un suivi quotidien de la numération plaquettaire jusqu'à correction de la thrombocytopénie est recommandé.^[8]

Nouvelle thrombose

Dans la littérature il est très bien décrit que l'arrêt seul de l'héparine n'est médicalement pas acceptable. En effet, un risque important de développer de nouvelles thromboses existe en raison de l'état d'hypercoagulation des patients. Ce risque thrombotique est d'environ trente fois supérieur à une population contrôle^[1]. On rapporte que 1% des patients exposés à cinq jours ou plus d'héparine non fractionnée vont développer une TIH associée à une thrombose^[37]. Cependant, bien que diminué, ce risque demeure présent malgré une anticoagulation. Les événements thrombotiques surviennent plus fréquemment au niveau veineux chez des patients de soins médicaux ou de chirurgie orthopédique. Des complications artérielles ou veineuses se produisent à une fréquence équivalente chez des patients de chirurgie vasculaire ou cardiaque. Ces dernières peuvent mener à des infarctus du myocarde ou à des atteintes aux membres^[1, 12]. Une ischémie aux membres associée à une TIH se traduit par une amputation chez 5-10% des patients. La durée de suivi des patients dans les études est variable mais se situe souvent aux alentours d'un mois après la fin du traitement.

Amputation

Le risque d'amputation est aussi une complication de la TIH bien documentée. Comme pour le risque de thromboses, l'amputation est une issue souvent évaluée dans les études pour une période variable, souvent d'environ 30 jours après la fin du traitement.

Mortalité

Dans les études la mortalité est toujours évaluée, toute cause confondue. Parfois, la mortalité reliée directement à une thrombose fait l'objet d'une sous-analyse^[18]. Il faut mentionner que le taux de mortalité associé à la TIH demeure élevé (environ 8-20%), et ce sans égard à la thérapie.

Temps de thromboplastine partielle activée (TTPa)

L'efficacité des molécules sur l'anticoagulation est évaluée par un suivi du TTPa. Selon les études, les cibles visées varient selon le médicament évalué. Pour l'argatroban, le TTPa est ajusté pour maintenir un temps de 1,5-3 fois la valeur de base. Pour la lépirudine, ce temps est plutôt ajusté pour obtenir des valeurs de 1,5 à 2,5 fois le témoin.

Composite

Plusieurs études ont considéré comme issue primaire un composite de plusieurs éléments :

- ◆ mortalité toute cause
- ◆ amputation toute cause
- ◆ apparition de nouvelles thromboses pour une période prédéterminée

Les issues secondaires ont inclus des sous-analyses de chacun des éléments du composite ainsi que d'autres éléments tels le suivi du temps de prothrombine ou les hémorragies majeures.

Hémorragie majeure

Une hémorragie majeure se définit dans les études comme étant associée à une diminution d'hémoglobine $\geq 2\text{g/dL}$, menant à une transfusion de 2 unités ou plus de sang, ou par un saignement survenant au niveau intracrânien, rétropéritonéal ou dans une prothèse articulaire.