

La thrombopénie induite par l'héparine

Introduction

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un syndrome prothrombotique grave d'origine immune caractérisé par une diminution significative des plaquettes suite à l'administration d'une héparine⁽¹⁻³⁾. La TIH représente la cause la plus importante et la plus fréquente de thrombopénie chez les patients hospitalisés^(4,5). Environ 3 à 5 % des patients exposés à l'héparine non fractionnée (HNF) présentent une thrombopénie induite par l'héparine alors que ce syndrome touche seulement 0,5% des patients exposés aux héparines de faible poids moléculaire (HFPM)⁽⁵⁾. La TIH est un sujet d'intérêt puisque, en plus d'être associée à une morbidité et une mortalité importante, les patients qui développent ce syndrome sont à risque de présenter des complications sévères telles que des événements thrombotiques ou des nécroses cutanées^(2,5). En effet, environ 20 à 50% des patients qui présentent ce syndrome et qui ne sont pas traités, manifestent, dans les 30 jours suivant le diagnostic de TIH, un événement thrombotique qui peut mener à l'amputation d'un membre voire au décès des patients^(2,3,6).

Étiologie / Pathophysiologie / Diagnostic

D'abord, il existe 2 types de thrombopénie induite à l'héparine soit la TIH de type I (non immune) et celle de type II (immune)⁽⁵⁾. La TIH type I apparaît rapidement après le début de l'héparine soit dans les 12 à 24 premières heures⁽⁵⁾. Le

présent texte ne traitera pas de la TIH type I puisqu'elle est à la fois bénigne et réversible et qu'elle ne nécessite aucun traitement^(1,5). La TIH type II est un processus immunologique qui survient après la formation d'anticorps suite à l'administration d'héparine^(5,7). Le principal antigène est le complexe formé entre l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (FP4)^(5,6). La liaison entre ce facteur et l'héparine déclenche un changement de conformation du FP4 rendant ainsi l'association héparine-FP4 étrangère pour l'organisme^(5,6). L'affinité de l'héparine pour le FP4 dépend entre autres du poids moléculaire de l'héparine, de la longueur de sa chaîne ainsi que du degré de sulfatation de celle-ci^(5,6,7). La formation d'anticorps dit « héparine-dépendants », principalement composée d'immunoglobulines G (IgG), est responsable des complications reliées à la TIH⁽⁵⁾. La liaison du complexe héparine/FP4 avec les anticorps active les plaquettes ce qui cause la libération d'une quantité importante de microparticules procoagulantes ainsi que d'une plus grande quantité de FP4, ce qui augmente la génération de thrombine^(1,3,5,6).

Actuellement, aucune donnée claire n'est disponible quant aux doses et aux modes d'administration les plus susceptibles d'induire ce genre de réaction auto-immune. Cependant, de très faibles doses d'héparine employées pour le rinçage des cathéters ont été impliquées dans ce type de réaction⁽¹⁾. Les femmes semblent davantage prédisposées à présenter une TIH en comparaison aux hommes^(1,6,7). Les individus avec des polymorphismes impliquant certains récepteurs à la surface des plaquettes pourraient être génétiquement

prédisposés à développer une TIH⁽⁸⁾. Enfin, certaines situations cliniques prédisposent les patients au développement d'anticorps contre l'héparine (contexte chirurgical > médical > obstétrical)^(1-3,7).

Bien qu'il n'existe aucun critère clinique simple et rapide pour permettre de confirmer ou d'exclure avec certitude le diagnostic d'une TIH, il existe quatre caractéristiques permettant aux cliniciens de suspecter une TIH^(6,7). L'évaluation médicale et clinique de ces quatre caractéristiques, à l'aide d'un score d'imputabilité, appelé le score des 4T, permet d'estimer la probabilité (faible, intermédiaire, élevée) d'une TIH^(2,6,7,9). Le diagnostic repose sur une collecte d'informations détaillées. L'apparition d'une **Thrombopénie** absolue c'est-à-dire d'une diminution du décompte plaquettaire à un niveau inférieur à $150 \times 10^9/L$ ou bien l'apparition d'une thrombopénie relative c'est-à-dire une chute des plaquettes supérieure ou égale à 50% de la valeur initiale est généralement le premier signe clinique de l'apparition d'une TIH. Le **Temps** écoulé entre le début de l'administration de l'héparine et la diminution du décompte plaquettaire est l'une des caractéristiques importantes permettant de mettre en évidence le développement d'une TIH. Généralement, la TIH apparaît entre le jour 5 et le jour 14, ce que l'on appelle une TIH typique. Ce syndrome peut parfois apparaître très rapidement après le début de l'héparine soit dans les heures ou les jours suivant son initiation, c'est ce que l'on appelle la TIH précoce. Cette dernière se développe généralement chez les patients ayant été récemment exposés à l'héparine c'est-à-dire ayant reçu des doses d'héparine dans les cent jours précédant l'événement. Il existe

également une TIH tardive, quoique beaucoup plus rare, qui se manifeste entre le jour 9 et le jour 40 après l'arrêt de l'héparine^(1,2,7,10). L'apparition de **Thromboses** ou d'autres manifestations cliniques atypiques telles que des lésions ou des nécroses cutanées au site d'injection et/ou d'une réaction systémique aiguë post-injection d'un bolus IV d'héparine (fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées, hypertension, tachycardie, etc.) ou bien la survenue d'une gangrène sont souvent caractéristiques du développement d'une TIH^(1-3,10). Ces différentes manifestations peuvent être découvertes avant ou parfois en même temps que la mise en évidence de la TIH^(1,2,10). La dernière caractéristique permettant aux cliniciens de suspecter une TIH est l'absence de toutes **autres** causes autant médicales que médicamenteuses pouvant entraîner l'apparition d'une thrombopénie^(1,2,6). Lorsque la probabilité de présenter une TIH, déterminée à l'aide du score des 4T, est intermédiaire ou élevée, des tests biologiques tels que des tests immunoenzymatiques et parfois même des tests fonctionnels peuvent être demandés afin de venir renforcer ou réfuter le diagnostic suspecté^(2,5-7). Le test ELISA, un test immunoenzymatique, est le test le plus accessible et le plus fréquemment utilisé dans les établissements de santé du Québec⁽²⁾. Ce test, en plus d'être facile à utiliser, a une très bonne sensibilité mais une piètre spécificité en raison de la détection à la fois des IgG, des IgM et des IgA^(2,5,6). Les tests fonctionnels comme le test d'agrégation plaquettaire ou le test de libération de la sérotonine radiomarquée sont plus rarement utilisés en clinique puisqu'ils ne sont disponibles que dans certains laboratoires spécialisés. Ces tests offrent par contre, une très grande spécificité^(2,5).

Traitement / Pharmacologie

Tout d'abord, qu'il y ait présence ou non de complications thrombotiques, lorsqu'une TIH est modérément ou fortement suspectée ou que le diagnostic est confirmé, le principe fondamental est de cesser toute forme d'héparine^(2,3,6,7,9-11). Le changement d'une héparine non fractionnée pour une héparine de faible poids moléculaire ou à l'inverse n'est pas recommandé, puisqu'il existe un risque significatif de réaction croisée entre ces deux types d'héparine^(1,2,5,6,9). Le simple fait de cesser l'héparine n'enraye pas la « génération de thrombine » ni le risque thromboembolique associé à la TIH^(3,5-7,9,11). Le risque thrombotique persiste plusieurs jours, voire semaines, après l'arrêt de l'héparine et ce, malgré la normalisation du décompte plaquettaire⁽²⁾. Ainsi, plusieurs accidents thrombotiques surviennent dans les 30 jours suivant le diagnostic de TIH et ce, malgré l'arrêt de toute forme d'héparine ainsi que le retour à la numérisation normale des plaquettes^(2,4,7,11). Au cours de la phase aiguë de la TIH, la warfarine peut exacerber l'état d'hypercoagulabilité de la TIH par son inhibition sur la protéine C et prédispose au développement de thromboses microvasculaires qui occasionnent de la nécrose cutanée et des gangrènes veineuses des membres, c'est pourquoi elle est contre-indiquée^(5-7,9,12). Si la warfarine est déjà débutée au moment de l'apparition de la TIH, son effet doit être immédiatement renversé à l'aide de son antidote, la vitamine K^(1,7). Une anticoagulation systémique alternative à dose thérapeutique doit être débutée le plus rapidement possible afin de réduire la production de thrombine et ainsi diminuer les risques d'apparition de thrombose ainsi que la mortalité/morbidité subséquente^(1-3,5,6,9-12). Il n'est donc pas

nécessaire d'attendre le résultat du test ELISA avant de débiter l'anticoagulant alternatif.

Au Canada, quatre médicaments sont actuellement approuvés comme alternative à l'héparine lors d'apparition d'une TIH soit la danaparoïde, la lépirudine, l'argatroban et la bivalirudine. Compte tenu qu'aucune étude prospective comparative entre les différentes molécules n'est disponible à ce jour, le choix de l'anticoagulation de substitution repose sur l'évaluation des caractéristiques cliniques du patient (recours possible à une procédure invasive, dysfonction de certains organes, risque de saignement, présence de thrombose), de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de ces différents agents, de la disponibilité et du coût de ceux-ci ainsi que de l'expérience du prescripteur avec ces molécules^(1,2,9). Les principales caractéristiques de ces différents anticoagulants alternatifs sont présentées dans le tableau I.

Danaparoïde

Le danaparoïde, un héparinoïde de faible poids moléculaire, est un puissant inhibiteur du facteur Xa et est, à un degré moindre, un inhibiteur de la thrombine^(1,2). Bien que l'apparition d'une réaction croisée entre le danaparoïde et les anticorps « héparine dépendants » soit possible, la probabilité d'apparition de cette réaction reste malgré tout faible (environ 3%) et se présente généralement au cours de la première semaine de traitement avec le danaparoïde^(1,2,6,13).

Un dosage de l'anti-Xa doit être effectué rapidement après l'administration des perfusions accélérées afin de déterminer si

des bolus supplémentaires doivent être administrés au patient⁽¹⁾. Les perfusions accélérées doivent être suivies d'une perfusion de maintien qui sera ajustée en fonction des résultats obtenus des niveaux sanguins de l'anti-Xa⁽¹⁾. Il est recommandé d'effectuer un dosage de l'anti-Xa à toutes les 24 heures au cours de l'administration de la perfusion de maintien afin d'ajuster adéquatement la dose de cette perfusion⁽¹⁾. La formule sanguine complète ainsi que la créatinine doivent également être dosées étant donné les risques possibles de saignements et l'élimination rénale de cette molécule^(1,14). Les doses de danaparotide doivent être ajustées en insuffisance rénale en raison de l'élimination rénale de cette molécule. Lorsque l'anticoagulation avec le danaparotide est stable, c'est-à-dire que les résultats de l'anti-Xa se retrouvent à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique, les doses subséquentes peuvent être données par injection sous-cutanée deux fois par jour plutôt que par voie IV (188U/h en perfusion IV équivaut à 2250U deux fois par jour par voie sous-cutanée)⁽¹⁾.

Le danaparotide, lorsque donné à dose thérapeutique, semble, aussi efficace que les inhibiteurs directs de la thrombine pour réduire les risques de complications thromboemboliques reliés à la TIH^(1,9). Cette molécule permet de réduire le nombre d'apparition de nouvelles complications thrombotiques, d'amputation et permet également de diminuer la mortalité sans augmentation significative des saignements majeurs^(1,5,9). Le danaparotide est l'alternative à privilégier lorsqu'une TIH est suspectée chez un patient pour lequel aucune procédure invasive n'est envisagée en raison

de son long temps de demi-vie et de son coût inférieur⁽⁹⁾.

Inhibiteurs directs de la thrombine

La lépirudine, un analogue recombinant de l'hirudine, l'argatroban ainsi que la bivalirudine sont tous des inhibiteurs directs de la thrombine qui inhibent à la fois la thrombine libre et celle liée au caillot rendant ainsi inactive la thrombine du caillot^(1-7,9,15,16). L'argatroban et la bivalirudine inhibent la thrombine de façon réversible^(1-4,6,9). À l'inverse, le lépirudine inhibe plutôt la thrombine de manière irréversible^(1,2,4,7,9). Le caractère irréversible de sa liaison avec la thrombine augmente le risque théorique de saignement associé à la lépirudine^(2,7). Cependant, le risque de saignement à la fois mineur ou majeur est un effet secondaire possible avec tous les inhibiteurs directs de la thrombine, quoique de loin plus fréquent avec la lépirudine^(1,3,14-17). Un suivi étroit de la formule sanguine complète et des saignements sont conseillés pour tous les patients qui reçoivent un inhibiteur direct de la thrombine^(10,17). Le temps de céphaline activée (TCA), une mesure de l'intensité de l'anticoagulation, doit également être suivi pour tous les inhibiteurs directs. Cependant, la fréquence des suivis ainsi que les valeurs de TCA visées varient entre les différentes molécules. Contrairement au danaparotide, les inhibiteurs directs de la thrombine ne possèdent pas de réaction immunologique croisée avec l'héparine^(2,6,13).

Lépirudine

Étant donné l'élimination rénale de cette molécule, la vitesse de perfusion doit être réduite lorsque la créatinine est supérieure à 90µmol/L et celle-ci doit être suivie

régulièrement^(1,9). Le TCA doit être suivi 2 à 4 heures après l'administration de la première dose de lépirudine ainsi qu'après chaque changement de dose^(1,3,7,9,11,16). Le TCA doit également être mesuré à toutes les quatre heures jusqu'à stabilisation puis une fois par jour par la suite^(1,3,7,9,16). L'administration de lépirudine génère, chez environ 30% des patients, une formation d'anticorps antihirudine dès le quatrième jour de traitement ce qui rend critique une seconde administration de lépirudine chez un patient ayant été exposé antérieurement à ce médicament^(2,9,16). Bien que la production d'anticorps antihirudine n'affecte pas l'efficacité de la lépirudine et ne semble pas corrélée avec l'apparition de toxicité, cette production d'anticorps semble parfois prolonger son effet thérapeutique et occasionner une augmentation du TCA lors d'une durée de traitement supérieure à cinq jours^(2,9,13,16). La lépirudine ne doit, en aucun cas, à moins de thrombose menaçant un membre ou la vie du patient, être administrée par bolus IV étant donné la possibilité de réaction anaphylactique, quoique très peu fréquente^(1,2,9). L'immunogénicité associée avec l'administration de lépirudine ainsi que sa difficulté d'emploi en cas d'insuffisance rénale même très légère représentent les problèmes majeurs reliés à son utilisation^(4,6,7,9). L'administration de ce médicament lors d'une TIH suspectée ou confirmée, permet de réduire la survenue de nouveaux événements thrombotiques, le risque d'amputation ainsi que la mortalité associés à la TIH^(2,4,5-7,9).

Argatroban

L'élimination hépatique de l'argatroban en fait un agent plus sécuritaire lors

insuffisance rénale⁽¹⁾. Le temps de céphaline activée doit être mesuré entre deux heures et quatre heures après le début de la perfusion initiale puis après chaque changement de doses par la suite^(9,11,18). Le début d'action très rapide de l'argatroban ainsi que son court temps de demi-vie permet donc d'obtenir une anticoagulation rapide et flexible^(1,17). L'argatroban abaisse de façon significative le taux de mortalité, le taux d'amputation ainsi que le nombre de nouveaux événements thrombotiques^(2,4,6).

Bivalirudine

La bivalirudine est une molécule intéressante chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance rénale et hépatique puisque cette molécule possède un court temps de demi-vie ainsi qu'une faible élimination rénale⁽³⁾. En effet, la bivalirudine est éliminée à 80% par clivage protéolytique au niveau sanguin et à 20% par les reins^(3,5,9,11,15).

Prise en charge de la TIH

La durée de traitement avec l'anticoagulant alternatif ainsi que l'utilisation subséquente d'un anticoagulant oral varie selon que le patient ait ou non présenté un événement thrombotique^(2,9). Bien que le risque thrombotique reste élevé pour 2 à 4 semaines après le début du traitement alternatif, lorsque les patients ont présenté une thrombopénie isolée, l'anticoagulant alternatif à dose thérapeutique doit être administré au moins jusqu'au retour du décompte plaquettaire à sa valeur de base ou jusqu'à un niveau normal ($>150 \times 10^9/L$)^(1,2,9). Un traitement supplémentaire d'un mois avec la warfarine serait sans doute plus sécuritaire⁽²⁾. Lorsque les patients ont présenté, en plus de la diminution de

plaquettes, un événement thrombotique, l'anticoagulant alternatif doit être suivi d'une transition vers la warfarine lors du retour du décompte plaquettaire aux valeurs normales ($>150 \times 10^9/L$)^(1,2,5-7,9,12,13). La warfarine doit alors être débutée à faible dose et doit chevaucher, pour un minimum de 5 jours, l'anticoagulant alternatif jusqu'à ce que le rapport normalisé international (RNI) soit thérapeutique pour au moins 48 heures^(1,2,5,9,12). Bien que la durée optimale de l'anticoagulation ne soit pas clairement établie, la warfarine doit généralement être poursuivie pour une durée de 3 à 6 mois lorsque les patients ont présenté un événement thromboembolique^(2,9). Bien que tous les inhibiteurs directs de la thrombine puissent provoquer une élévation du RNI, cet effet est de loin plus fréquent et plus important avec l'argatroban^(7,18). Cependant, malgré une augmentation importante du RNI avec l'argatroban, aucune augmentation de l'activité anticoagulante systémique n'a été notée et il ne semble pas y avoir d'interaction réelle avec la prise de warfarine^(7,9). Par contre, lorsque l'argatroban est administré de façon concomitante avec la warfarine, un RNI à 4 a été démontré équivalent à un RNI entre 2 et 3 avec la warfarine seule⁽¹⁸⁾. Il est donc recommandé d'attendre l'obtention d'une INR à 4 avant de cesser l'argatroban⁽¹²⁾. Cependant, contrairement aux inhibiteurs directs de la thrombine, le danaparoiide n'a aucun effet sur l'RNI⁽¹⁾.

Peu importe l'anticoagulant alternatif utilisé, un suivi des plaquettes est requis afin de s'assurer d'un retour du décompte plaquettaire à un niveau normal (généralement apparent entre le jour 4 et le jour 14 suivant l'arrêt de l'héparine)^(2,5).

Cependant, en l'absence d'amélioration après trois jours de traitement avec un anticoagulant alternatif, un changement de molécule est recommandé.

Prévention

Bien que plusieurs études démontrent que le risque de développer une TIH est inférieur avec les HFPM comparativement à HNF, aucun guide de pratique ne recommande l'utilisation universelle d'un type d'héparine puisque le choix de l'une ou l'autre des héparines repose sur plusieurs considérations cliniques⁽¹⁾. Ainsi, la façon la plus simple et efficace de prévenir les complications importantes secondaires à l'apparition d'une TIH est d'effectuer une mesure des plaquettes de base et un suivi étroit des plaquettes chez tous les patients qui débutent une héparine et ce, peu importe le type d'héparine administré^(5,6,10). De plus, limiter la durée du traitement héparinique en réévaluant régulièrement la nécessité de poursuivre la thromboprophylaxie ou le traitement à l'héparine est un autre moyen de prévenir ou du moins de réduire le risque d'apparition d'une TIH⁽⁵⁾. De plus, un diagnostic rapide ainsi qu'une prise en charge adéquate est nécessaire afin de réduire les répercussions désastreuses autant sur le plan médical que financier liées à un mauvais diagnostic ou à une prise en charge tardive ou inadéquate⁽⁶⁾.

Conclusion

La thrombopénie induite par l'héparine est une réaction médicamenteuse indésirable grave qui peut occasionner d'importantes complications qui elles, peuvent menacer un

membre ou la vie du patient^(1,2,5,11). Bien que le diagnostic soit parfois complexe à poser étant donné la subtilité de la présentation clinique de cette complication ainsi que des multiples causes cliniques pouvant entraîner une thrombopénie, la rapidité avec laquelle le diagnostic est envisagé ainsi qu'une prise en charge rapide et adéquate sont essentielles afin de minimiser les complications reliées à la TIH⁽⁶⁾. Les inhibiteurs directs de la thrombine ainsi que le danaparoïde sont utilisés comme traitement alternatif à l'héparine en fonction des différentes caractéristiques cliniques du patient et des différentes particularités propres à chacun de ces agents. Par contre, des études comparatives sont nécessaires afin de pouvoir statuer de façon claire sur le choix des molécules. Dans le futur, il serait également souhaitable que d'autres études viennent clarifier la durée de traitement avec ces agents afin de préciser davantage le traitement et d'assurer une couverture optimale des patients présentant une TIH puisque peu de données sont disponibles jusqu'à maintenant sur le sujet.

Préparé par

Krystel Poitras-Saulnier, B.pharm., M. Sc.*
**Mme Poitras-Saulnier était résidente au CHUQ - Hôpital St-François d'Assise au moment de la rédaction.*

Révisé par

François Brouillette, B.Pharm., M.Sc.,
pharmacien au CHUQ - Hôpital St-François
d'Assise

Références

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et coll. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008;133:340-80.
2. Arepally GM, Ortel TL. Heparine-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med Aug 2006;355:809-17.
3. Seybert AL, Coons JC, Zerumsky K. Treatment of Heparine-Induced Thrombocytopenia: Is There a Role for Bivalirudine? Pharmacotherapy 2006;26(2):229-41.
4. Deitcher SR., Traitements anti-agrégant, anticoagulant et fibrinolytique. Dans: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A et coll. Harrison Principes de médecine interne. 16ième édition. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 2006;103;688-9.
5. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. Postgrad Med J 2007;83:575-82.
6. Castelli R, Cassinerio E, Cappellini MD et coll. Heparin Induced Thrombocytopenia : Pathogenetic, Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. Cardiovascular and Haematological Disorders-Drugs Targets 2007;7:153-62.
7. Warkentin TE. Heparine-Induced Thrombocytopenia. Dis Mon 2005;51:141-8.
8. Gruel Y, Pouplard C, Lasne D, et coll. The homozygous FcgammaRIIIa-158V genotype is a risk factor for heparin-induced

- thrombocytopenia in patients with antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes. *Blood* 2004;104:2791-3.
9. Dager WE, Dougherty JA, Nguyen PH, et coll. Heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):564-87.
 10. Spinler SA. New Concepts in Heparin-Induced Thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):17-21.
 11. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of Treatment with Direct Thrombin Inhibitors in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006; 26(4):461-8.
 12. Bartholomeu JR. Transition to an Oral Anticoagulant in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest* 2005;127(Suppl 2):27S-34S.
 13. Hassell K. The Management of Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Who Require Anticoagulant Therapy. *Chest* 2005;127(2 Suppl):1S-8S.
 14. Organon. Monographie du danaparoi de (Orgaran^{MD}). 2007.
 15. Oryx Pharmaceuticals Inc. Monographie de la bivalirudine (Angiomax^{MD}). Mississauga, Ontario; 2008.
 16. Bayer Inc. Monographie de la lépirudine (Refludan^{MD}). Toronto, Ontario; 2007.
 17. Laboratoire Abbott. Monographie de l'argatroban (Novastan^{MD}). 2006.
 18. Yeh RW, Jang IK Argatroban : Update. *Am Heart J* 2006;151(6) :1131-8.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de la publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonateur du Centre d'information sur le médicament.

Tableau I

Tableau comparatif des anticoagulants alternatifs à l'héparine^(1,3,6,11,14-18)				
	Danaparoïde	Lépirudine	Argatroban	Bivalirudine
Indication officielle au Canada	Oui	Oui	Oui	Oui (ICP)
Mécanisme d'action	Anti-Xa	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct de la thrombine (réversible)
Début d'action	2-5 heures	15-30 minutes	Immédiatement	Immédiatement
Temps de demi-vie	24 heures	75 à 80minutes	40-50minutes	25 minutes
Voie d'élimination majoritaire	Rénale	Rénale	Hépto-biliaire	Clivage protéolytique et métabolisme rénale
Suivi	Anti-Xa : 0,5 à 0,8 U/mL	TCA : 1,5 à 2,5 fois la valeur normale	TCA : 1,5 et 3 fois la valeur normale	TCA : 1,5 à 2,5 fois la valeur normale
Influence sur RNI	Non	Augmentation possible	Augmentation importante	Augmentation possible
Voie d'administration et doses	IV <ul style="list-style-type: none"> • Bolus selon le poids* • 400 U/h x4 heures • 300 U/h x4 heures • 200 U/h (perfusion de maintien ajustée en fonction de l'anti-Xa S/C : Voir texte	IV seulement <ul style="list-style-type: none"> • Perfusion continue • 0.10 mg/kg/h (créatinine <90 µmol/L) • 0.05 mg/kg/h (créatinine >90 µmol/L) 	IV seulement <ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale de 2 µg/kg/min en perfusion continue • Dose de départ de 0,5 µg/kg/min en IH modérée • Doses moyennes entre 0,5 et 1,2 µg/kg/min 	IV seulement <ul style="list-style-type: none"> • 0,15 à 0,20 mg/kg/h en perfusion continue
Réaction croisée avec l'héparine	Oui (faible)	Non	Non	Non
Immunogénicité	Oui	Oui	Non	Non
Antidote	Non mais effet partiellement neutralisé par la protamine	Non	Non	Non
Coût/jour	150\$	250\$	650\$	400-800\$

*<60kg : 1500 U, 60-75kg : 2250 U, 75-90kg : 3000 U et >90kg : 3750 U, ICP : intervention coronarienne percutanée