

Temps de coagulation par l'écarine

Référence (2017.03.001)

Transmission au ministre : 20 avril 2018

Publication officielle : 19 juin 2018

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

TEMPS DE COAGULATION PAR L'ÉCARINE (RÉFÉRENCE 2017.03.001)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 **Demandeur : Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, IUCPQ.**

1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre : 20 avril 2018**

1.3 **Date de publication de l'avis : 19 juin 2018**

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Le D^r François Rousseau n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Louis P. Perrault, chirurgien cardiovasculaire et thoracique, Institut de Cardiologie de Montréal
- D^r Sylvain Bélisle, anesthésiologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

2 RÉSUMÉ

Contexte et justification de l'évaluation

Le temps de coagulation par l'écarine (TCE) évalue l'effet anticoagulant de la bivalirudine. La bivalirudine est notamment utilisée comme anticoagulant alternatif à l'héparine pour les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et qui doivent subir une chirurgie cardiaque d'urgence avec une circulation extracorporelle (CEC). Actuellement, le temps de coagulation activé (TCA) est utilisé pour évaluer la réponse à la bivalirudine, mais il est moins précis que le TCE à des concentrations de bivalirudine élevées, comme celles qui sont utilisées pour l'anticoagulation pendant la période de CEC.

Pertinence clinique

Le TCE a démontré une meilleure corrélation avec la concentration plasmatique de bivalirudine comparativement au TCA pendant le pontage aorto-coronaire avec CEC [Zucker *et al.*, 2005; Koster *et al.*, 2004] ou pendant l'intervention coronarienne percutanée [Carroll *et al.*, 2006; Casserly *et al.*, 2004]. Le TCE-PD (utilisant le sang avec citrate dilué avec du plasma) était mieux corrélé avec les concentrations plasmatiques de bivalirudine que le TCE-PN (non dilué avec du plasma); par contre les deux tests ont eu une excellente reproductibilité [Koster *et al.*, 2008]. Le TCE maintenu à plus de 400 secondes [Koster *et al.*, 2008] ou entre 400 et 500 secondes a permis d'atteindre une concentration cible de bivalirudine entre 10 à 15 µg/ml pendant la CEC [Koster *et al.*, 2004].

Impacts budgétaires et autres enjeux

L'ajout de l'analyse permettant d'évaluer le TCE pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 29 000 \$ pour le total des trois premières années, et ce, selon la perspective de l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec.

Positions ou orientations d'organisations d'intérêt

Plusieurs organisations d'intérêt concernant le TCE soulignent que cette analyse présente une corrélation plus forte que le TCA avec les concentrations thérapeutiques de bivalirudine chez les patients avec TIH qui subissent une chirurgie cardiaque d'urgence avec CEC. Cependant, le TCE n'est pas disponible habituellement dans les points de services, comme c'est le cas du TCA, avec qui il présente une corrélation acceptable. Ces organisations sont : la Société des chirurgiens thoraciques, la Société des anesthésistes cardiovasculaires et la Société américaine de technologie extracorporelle [Shore-Lesserson *et al.*, 2018], le Collège américain des chirurgiens thoraciques [Linkins *et al.*, 2012] et l'Agence européenne de médicaments [Pagano *et al.*, 2018].

Selon un de nos experts consultés, une corrélation acceptable n'est pas la démonstration de l'interchangeabilité de 2 tests selon la mesure du biais. Le TCA et

le TCE mesurent des facettes différentes de l'hémostase et il reste à démontrer pour chacun de ces tests quelles sont les valeurs des seuils minimal et optimal.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le temps de coagulation par l'écarine (TCE) évalue l'effet anticoagulant de la bivalirudine. La bivalirudine représente une anticoagulation alternative à l'héparine pour les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et qui doivent avoir une chirurgie cardiaque d'urgence avec une circulation extracorporelle (CEC).

3.2 Description de la méthode

Principe de la méthode :

L'écarine est une enzyme extraite du venin de serpent (*Echis carinatus*), qui transforme la prothrombine en meizothrombine, qui peut ensuite agir sur le fibrinogène pour se transformer en fibrine. La bivalirudine se lie à la meizothrombine et inhibe la cascade de la coagulation déclenchée par l'écarine. La réponse à la bivalirudine est reflétée par des augmentations linéaires du temps de coagulation activé (TCA) qui a tendance à être moins précis que le TCE à des concentrations élevées de bivalirudine, comme celles qui sont utilisées pour l'anticoagulation pendant la CEC [Zucker *et al.*, 2005; Cho *et al.*, 2003; Nowak, 2003]. Le temps de coagulation obtenu est en fonction de la concentration de bivalirudine dans le plasma à tester.

Modalité d'administration du test selon le demandeur

Une courbe de calibration doit être générée afin d'établir la corrélation entre la concentration plasmatique de bivalirudine et le TCE. À ce titre, un premier prélèvement effectué par ponction veineuse, est acheminé au laboratoire d'hématologie pour effectuer la courbe de calibration en préopératoire. Lors de la chirurgie, la mesure du TCE est faite 5 minutes après le bolus initial, 5 minutes après tout changement de débit de perfusion de la bivalirudine et aux 30 minutes pendant toute la période de circulation extracorporelle. Le débit de la perfusion de la bivalirudine est ajusté selon les valeurs du TCE pour obtenir un taux sérique entre 10 et 15 µg/ml pendant la CEC. Selon le protocole opératoire normalisé suivi par le demandeur, si la concentration sérique de la bivalirudine est supérieure à 15 µg/ml, le débit de perfusion de bivalirudine est diminué de 0,25 mg/kg/h. Tandis que, si la concentration sérique de la bivalirudine est inférieure à 10 µg/ml, un bolus de 0,25 mg/kg/h est administré, suivi d'une augmentation de la perfusion de bivalirudine de 0,25 mg/kg/h.

3.3 Société ou concepteur

Il s'agit d'une analyse « maison » développée par le demandeur. Le test est fait en salle d'opération sur un appareil portatif BCS XP (Siemens).

3.4 Homologation

Cette analyse n'est pas homologuée par Santé Canada ni par la Food and Drug Administration (FDA).

3.5 Valeur pondérée : 212,59.

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients en phase aiguë de thrombopénie induite par l'héparine et qui doivent subir une chirurgie cardiaque en urgence avec une circulation extracorporelle (CEC).

4.2 Description de la maladie visée : thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

La TIH est une réaction indésirable post-héparinothérapie caractérisée par une thrombopénie et un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle. Ce trouble prothrombotique est induit par l'héparine qui provoque la formation d'anticorps IgG dirigés contre des complexes formés par l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (FP-4) présents à la surface des plaquettes. Le complexe IgG-FP-4-héparine active les plaquettes, ce qui entraîne la production de grandes quantités de thrombine et peut provoquer une thrombopénie ou un syndrome de thrombose veineuse ou artérielle. La TIH complique la prise en charge des patients qui doivent subir une chirurgie cardiaque d'urgence, particulièrement ceux qui ont besoin d'une circulation extracorporelle. Parmi les 25–50 % patients qui ont développé des anticorps après l'héparinothérapie pour une chirurgie cardiaque, 1–3 % développent une TIH. Chez ces patients, le risque de thrombose artérielle et veineuse observé est de 81 %, avec un risque de mortalité associé de 38–43 % en absence d'un arrêt immédiat de l'héparine et d'une thérapie anticoagulante non héparinique [Kamata *et al.*, 2017; Grubb *et al.*, 2010; Dyke *et al.*, 2007; Murphy et Marymont, 2007; Warkentin, 2004; Warkentin et Greinacher, 2003].

La bivalirudine, un inhibiteur direct de la thrombine, présente une demi-vie biologique¹ courte d'environ 25 minutes. L'élimination est principalement extrarénale (80 %) par des enzymes protéolytiques. Elle est entre autres utilisée comme anticoagulant alternatif pour une chirurgie cardiaque d'urgence avec une CEC chez les patients avec TIH [Gatt *et al.*, 2017; McNair *et al.*, 2016; Warkentin *et al.*, 2008].

4.3 Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Selon le demandeur, le nombre de patients visés serait de 2 à 3 par année, pour lesquels entre 13 et 17 analyses du TCE seraient effectuées par patient.

¹ Demi-vie biologique : le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique ou la quantité du médicament dans l'organisme diminue de 50 %.

4.4 Situation actuelle

Selon le protocole opératoire normalisé transmis dans la demande, pour les patients avec une thrombopénie induite par l'héparine qui ont besoin d'une chirurgie cardiaque d'urgence avec une circulation extracorporelle (CEC), le TCE serait effectué simultanément avec le TCA dans la salle d'opération. Cependant, selon une correspondance récente avec le demandeur², ils ne peuvent pas utiliser le TCA, car les niveaux plasmatiques de bivalirudine sont trop élevés et le TCA plafonne, il n'est donc pas indicatif.

4.5 Données médico-administratives

Aucune procédure du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*), ne permet présentement l'évaluation du TCE.

Selon les bases de données du MSSS, l'analyse proposée n'a fait l'objet d'aucun envoi hors Québec entre 2014 et 2016.

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Le TCE permet d'évaluer avec une meilleure précision la concentration plasmatique de la bivalirudine, donc le degré d'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle. Cette précision est essentielle, car si l'anticoagulation est excessive (à plus 15 µg/ml), ceci peut causer un saignement grave compliquant la chirurgie cardiaque. Inversement, si l'anticoagulation est insuffisante (à moins de 10 µg/ml), il y a un risque de formation de caillots dans le circuit extracorporel et d'embolisation systémique chez le patient.

4.7 Assurance qualité

Deux contrôles de concentration connue en bivalirudine (10 µg/ml et 20 µg/ml) sont constitués à partir d'un pool de plasma normal. Ces contrôles sont exécutés une fois que la courbe est effectuée pour vérifier celle-ci la veille de la chirurgie. Le matin de la chirurgie, les contrôles sont effectués une fois en pré-op et 3 à 4 fois au cours de la journée de 24 heures selon les besoins. Comme la stabilité de ceux-ci est d'environ 2 heures, de nouvelles dilutions doivent être faites à chaque fois que les contrôles sont requis³.

Actuellement, il n'y a pas de processus d'assurance qualité externe mis en place, parce qu'il n'en existe pas pour cette analyse.

² Communication électronique personnelle avec Dre Stéphanie Cloutier, hématologue, IUCPQ (23 février 2018).

³ Communication électronique personnelle avec Mme Kathleen Deschênes T.M. RT, assistante chef du laboratoire d'hématologie, IUCPQ (7 février 2018).

5 DONNÉES PUBLIÉES

5.1 Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif d'établir ou de préciser un diagnostic.

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

5.3.1 Corrélation du TCE avec la concentration de bivalirudine pendant un pontage aorto-coronaire avec CEC

Étude de Koster et ses collaborateurs [2008]

Pour surveiller la concentration plasmatique de la bivalirudine pendant et après la circulation extracorporelle (CEC)⁴, les auteurs ont conçu et évalué un nouveau test du temps de coagulation par l'écarine (TCE) effectué avec thromboélastographie, sur le système Haemoscope TEG^{MC} 5000⁵.

Pour réaliser l'objectif de cette étude, 15 patients qui ne présentaient pas le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ont été recrutés à partir d'une plus grande étude conçue pour évaluer l'élimination de la bivalirudine après un pontage aorto-coronarien avec une CEC.

Dans des études préliminaires *in vitro* [Koster *et al.*, 2000], deux types de tests du TCE avaient été évalués : un test utilisant le sang avec citrate et non dilué par le plasma humain (TCE–ND) et un test utilisant le sang avec citrate dilué par le plasma humain (TCE–PD) à 1 : 1, pour avoir une concentration élevée de prothrombine. Différentes concentrations d'écarine ont été utilisées pour avoir des concentrations de bivalirudine de 5, 10, 15 et 20 µg/ml. Un nombre total de 142 échantillons ont été prélevés de 15 patients à l'étude après le bolus initial de bivalirudine, à des intervalles de 30 minutes pendant la CEC (n = 37 échantillons) et de 15 à 120 minutes après la CEC (n = 105 échantillons).

⁴ La détermination de la concentration de la bivalirudine a été réalisée sur des échantillons de plasma des patients, par la chromatographie liquide à grande performance.

⁵ Haemoscope Corp., Niles, IL, USA, tandis que le demandeur utilise un appareil portatif BCS XP (Siemens).

Dans cette étude, la cible du TCE était une prolongation du temps-R⁶ de coagulation à plus de 400 secondes corrélée à une concentration de bivalirudine de 15 µg/ml, reflétant la concentration cible durant la CEC (tableau 1). Ceci a été réalisé avec une concentration finale d'écarine de 1,4 U/ml pour le TCE-ND et de 0,47 U/ml pour le TCE-PD.

Tableau 1 Corrélation du temps de coagulation par l'écarine avec les concentrations plasmatiques de bivalirudine durant la CEC

	CEC	R ² -CEC
TCE-ND (s)	380-600	0,920
TCE-PD (s)	380-500	0,961
Bivalirudine (µg/ml)	12-18	-

Source : Koster *et al.*, 2008. Abréviations : CEC : circulation extracorporelle; R²-CEC : corrélation entre les temps des tests de coagulation et les concentrations plasmatiques de bivalirudine; (s) : secondes.

En résumé, les deux essais ont révélé une bonne corrélation entre le temps de coagulation et les concentrations plasmatiques de la bivalirudine. Cependant, le test TCE-PD, a montré une meilleure corrélation surtout dans l'intervalle cible de bivalirudine de 12 à 15 µg/ml.

Selon les auteurs, l'utilisation du TCE-PD à un temps-R de coagulation de 400 secondes, qui correspond à une concentration sérique de bivalirudine de 15 µg/ml, apparaît comme un effet d'anticoagulant adéquat pendant la période de CEC. Toutefois, les résultats cliniques ne sont pas mentionnés dans cette étude. Les auteurs ajoutent que d'autres études sont nécessaires, notamment afin de démontrer comment le suivi de la concentration de bivalirudine et l'ajustement de la dose influencent les résultats cliniques des chirurgies cardiaques avec CEC [Koster *et al.*, 2008].

Étude de Koster et ses collaborateurs [2004]

Cette étude prospective avait comme objectif d'évaluer l'innocuité, le schéma posologique, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et les dosages de surveillance de l'utilisation de la bivalirudine pendant la circulation extracorporelle (CEC) chez 20 patients subissant un pontage aorto-coronarien.

Les paramètres d'évaluation primaires de l'étude visaient à mesurer : l'incidence de décès, d'une revascularisation coronarienne d'urgence, d'un infarctus du myocarde à onde Q ou d'un accident vasculaire cérébral au cours de l'hospitalisation. Les paramètres d'évaluation secondaires visaient à déterminer : la perte de sang peropératoire et totale (jusqu'à 12 heures postopératoires), l'incidence et le nombre de transfusions sanguines, l'hémorragie persistante nécessitant une opération exploratoire subséquente, l'anticoagulation adéquate à un TCE cible supérieure à

⁶ Temps-R : le temps-R du TEG-indique le début de la formation d'un thrombus détectable.

400 secondes avant la CEC et les profils du temps de coagulation par l'écarine (TCE) et du temps de coagulation activé (TCA).

Le TCE a été utilisé pour guider le dosage de la bivalirudine à une concentration cible de 10 à 15 µg/ml pendant la CEC. Ainsi, la bivalirudine a été administrée au patient selon une dose bolus de 1,5 mg/kg et en perfusion continue de 2,5 mg/kg/heure, ajustée pour maintenir le TCE dans l'intervalle cible de 400 à 500 secondes. La mesure du TCE a été réalisée sur du sang total avec citrate dilué 1:1 avec du plasma humain standard. Des échantillons de sang pour mesurer le TCE, le TCA⁷ et la bivalirudine ont été prélevés 5 minutes après le bolus, toutes les 15 minutes pendant la perfusion et toutes les 30 minutes, pendant 2 heures suivant l'arrêt de la bivalirudine.

Le bolus de bivalirudine a permis d'obtenir une prolongation du TCE jusqu'à une médiane de 540 secondes (de 447 à 700). Pendant la procédure, le TCE cible de plus de 400 secondes a été maintenu par l'ajustement de la vitesse de perfusion de la bivalirudine. La formation de thrombus n'a été observée dans aucune des CEC effectuées.

Bien que l'étude ait inclus 7 patients ayant une insuffisance rénale modérée, la demi-vie d'élimination de la bivalirudine n'était pas significativement prolongée chez ceux-ci ($p = 0,26$).

Les concentrations de bivalirudine ont été significativement corrélées ($p < 0,001$) avec les deux tests, TCE ($R^2 : 0,91$) et TCA plus ($R^2 : 0,83$). Considérant les concentrations de bivalirudine utilisées durant la période de circulation extracorporelle (10,5 à 20,2 µg/ml), les auteurs ont déterminé que les valeurs du TCE corrélaient mieux que celles obtenues par la mesure du TCA, soit de 410 à 750 secondes ($R^2 = 0,60$) et de 380 à 450 secondes ($R^2 = 0,36$), respectivement.

L'un des éléments d'évaluation primaire a été observé chez 2 des 20 patients (10 %) : un patient présentait un infarctus du myocarde (IDM) asymptomatique avec onde Q en périopératoire et l'autre avec des enzymes cardiaques positives pour un IDM précédant la chirurgie. Un seul patient a perdu un total de 1 850 ml de sang, résolu avec une transfusion de plasma frais congelé.

En résumé, pendant la période de CEC, les concentrations plasmatiques de bivalirudine ont été mieux corrélées avec le TCE comparativement au TCA. La pharmacocinétique d'élimination de la bivalirudine ne semblait pas être influencée par l'insuffisance rénale modérée [Koster *et al.*, 2004].

⁷ TCA-plus : un test TCA qui a été modifié avec l'ajout des phospholipides à l'activateur de contact.

5.3.2 Corrélation du TCE avec la concentration de bivalirudine pendant une intervention coronarienne percutanée

- Étude de Casserly et ses collaborateurs [2004]

Le but de cette étude était d'examiner la corrélation du test TIM–ECT⁸ avec la concentration de bivalirudine chez des patients subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP), et comparer la performance de ce test à celle du temps de coagulation activé (TCA) standard [Casserly *et al.*, 2004].

Cette étude, menée dans quatre centres médicaux, incluait 170 patients subissant une ICP non urgente et utilisait la bivalirudine comme anticoagulant. Les critères d'exclusion comprenaient l'utilisation d'inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa⁹ ou des IDT (inhibiteurs directs de la thrombine) dans les 72 heures avant l'ICP, d'héparine fractionnée dans les 24 heures et d'héparine non fractionnée dans les 12 heures avant l'ICP. Tous les patients ont reçu de l'aspirine en préopératoire. La bivalirudine a été administrée sous la forme d'un bolus de 0,75 mg/kg, suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h, dans trois des quatre sites d'étude, et d'un bolus de 1 mg/kg suivi d'une perfusion de 2,5 mg/kg/h dans l'autre site. Les inhibiteurs de la GP IIb/IIIa ont été administrés à 80 patients à la discrétion de l'opérateur.

Des échantillons de sang ont été prélevés à six moments prédéfinis : (1) au début de l'étude, (2) après le bolus de bivalirudine, (3) suivant le bolus de la GP IIb/IIIa et le début de la perfusion, (4) pendant l'intervention, (5) après l'arrêt de l'administration de bivalirudine et (6) avant le retrait de la ligne artérielle. Pour chaque échantillon de sang, des aliquotes avec et sans citrate ont été préparées. Les tests du TCA et du TIM–ECT ont été effectués immédiatement sur les aliquotes sans citrate. Le test TIM – ECT a été effectué sur les aliquotes avec citrate et la portion résiduelle a été centrifugée et le plasma a été congelé pour la détermination de la concentration plasmatique de la bivalirudine par dosage chromogène¹⁰. Les relations entre les variables d'étude ont été évaluées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

Considérant tous les 784 échantillons, le coefficient de corrélation (r) avec la concentration de bivalirudine était plus élevé avec le TIM – ECT avec citrate (r = 0,96), comparativement au TIM – ECT sans citrate (r = 0,93) ou au TCA (r = 0,90).

Par contre, considérant seulement les échantillons prélevés pendant les périodes 2, 3 et 4 de l'ICP (n = 381), la corrélation (r) était plus faible, avec une plus grande disparité entre les tests et les concentrations plasmatiques de bivalirudine. Cependant, la corrélation du TIM–ECT avec citrate restait la plus élevée (r = 0,75)

⁸ TIM-ECT : un test au point de service sur le suivi de l'inhibiteur de la thrombine (TIM : Thrombin inhibitor management) basé sur le temps de coagulation par l'écarine.

⁹ GP IIb/IIIa : sont des agents thérapeutiques antiplaquettaires utilisés chez les patients avec un syndrome aigu coronarien [McFadyen *et al.*, 2018].

¹⁰ La concentration de la bivalirudine a été déterminée indirectement par la mesure de l'activité du Facteur IIa, en utilisant la méthode chromogène.

avec les concentrations plasmatiques de bivalirudine, comparativement au TIM–ECT sans citrate ($r = 0,59$) et au TCA ($r = 0,37$).

Le tableau 2 présente les temps de coagulation moyens évalués par le TCA et le TIM–ECT des 165 échantillons prélevés pendant l'intervention chirurgicale (période 4) chez les patients recevant de la bivalirudine à dose faible ou élevée.

Tableau 2 Temps de coagulation mesurés par TIM – ECT ou TCA en fonction de la dose de bivalirudine

	BIVALIRUDINE-DOSE DE PERFUSION		VALEUR P
	DOSE FAIBLE* MOY ± ET (N)	DOSE ÉLEVÉE [§] MOY ± ET (N)	
Bivalirudine (µg/ml)	6,0 ± 1,8 (116)	7,9 ± 2,3 (40)	< 0,001
TIM-TCE avec citrate	227 ± 54 (121)	272 ± 56 (42)	< 0,0001
TIM-TCE sans citrate	230 ± 40 (122)	272 ± 44 (42)	< 0,0001
TCA	359 ± 69 (118)	359 ± 36 (42)	0,96

Source : Casserly *et al.*, 2004. Abréviations : MOY ± ET: moyenne et écart-type; N : nombre des échantillons. *Bivalirudine : bolus de 0,75 mg/kg, suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h

§Bivalirudine : bolus de 1 mg/kg suivi d'une perfusion de 2,5 mg/kg/h

Ces résultats ont démontré que le test TIM–ECT (avec ou sans citrate) peut faire la différence entre les schémas posologiques de bivalirudine à dose faible et élevée, alors que le test TCA ne le permettait pas. Au-delà de 300 – 350 secondes, le test du TCA ne semble pas répondre de manière cohérente à l'augmentation des doses de bivalirudine, ce qui pourra augmenter le degré d'anticoagulation et le risque d'hémorragies.

En conclusion, pendant l'intervention coronarienne percutanée nécessitant l'atteinte de niveaux plasmatiques élevés de bivalirudine, le test TIM–ECT montre une meilleure corrélation que le TCA [Casserly *et al.*, 2004].

5.4 Validité analytique

5.4.1 Reproductibilité du temps de coagulation par l'écarine (TCE) et comparaison entre le TCE et le temps de coagulation activé (TCA) pendant un pontage aorto-coronaire avec CEC

Étude de Koster et ses collaborateurs [2008]

Cette étude présentée dans la section de valeur thérapeutique a aussi évalué la reproductibilité de ce nouveau test du temps de coagulation par l'écarine, (TCE)¹¹ après la circulation extracorporelle (CEC).

¹¹ TCE : effectué sur le système Haemoscope TEG^{MC} 5000, Haemoscope Corp., Niles, IL, USA.

Pour évaluer la reproductibilité des deux tests, le TCE-ND (test utilisant le sang avec citrate et non dilué par le plasma humain) et le TCE-PD (test utilisant le sang avec citrate dilué par le plasma humain), des mesures sériées ont été effectuées chez 4 des 15 patients à l'étude, après la CEC (tableau 3).

Tableau 3 Reproductibilité des résultats des tests

PATIENT	TEMPS APRÈS CEC	TCE-PD (s)	CV (%)	TCE-ND (s)	CV (%)
1	15 minutes	360	5,7	305	< 1
		325		305	
		360		305	
	30 minutes	290	< 1	250	8,7
		290		230	
		290		275	
2	15 minutes	310	3,8	275	< 1
		335		275	
		320		275	
	30 minutes	-	-	-	-
3	15 minutes	375	< 1	330	< 1
		375		330	
		375		330	
	30 minutes	320	8,9	315	< 1
		380		315	
		335		315	
4	15 minutes	310	< 1	250	1,9
		310		260	
		310		255	
	30 minutes	290	2,6	220	< 1
		300		220	
		285		220	

Source : Koster *et al.*, 2008.

Abréviations : CEC : circulation extracorporelle; CV : coefficient de variation; TCE-ND : temps de coagulation par l'écarine avec du sang non dilué; TCE-PD : temps de coagulation par l'écarine avec du sang dilué avec du plasma dans une proportion de 1 : 1.

Les coefficients de variation des mesures de ces deux tests ont montré des valeurs inférieures à 8,9 % pour l'ECT-PD (pour une moyenne de 3 %) et inférieures à 8,7 % pour l'ECT-ND (moyenne de 1,7 %).

En résumé, les deux essais ont révélé une excellente reproductibilité. Basé sur la performance des tests TEG–TCE (- PD et – ND), les auteurs soulignent la rapidité, la facilité de réalisation et la fiabilité de cette analyse pour le dosage de la bivalirudine pendant une chirurgie cardiaque avec une CEC [Koster *et al.*, 2008].

Étude de Zucker et ses collaborateurs [2005]

Dans le cadre d'une étude pilote, les auteurs ont évalué la faisabilité d'utilisation de la bivalirudine lors d'une chirurgie cardiaque avec une circulation extracorporelle (CEC). Comme objectifs secondaires, ils ont évalué la corrélation entre le profil d'anticoagulation de la bivalirudine et les variantes du test du TCA (TCAT [temps de coagulation activé transformé ou modifié par plasma], TCA-célite, TCA-kaolin, TCA+) et du TCE.

Ainsi, 10 patients successifs qui se sont présentés pour un pontage aorto-coronarien électif nécessitant une CEC ont reçu une anticoagulation à la bivalirudine à la place de l'héparine. Le dosage de la bivalirudine a été fixé à 1 mg/kg, comme bolus et à 2,5 mg/kg/heure pendant la perfusion continue. La CEC a été initiée 10 à 15 minutes après le bolus et la perfusion a été interrompue 15 minutes avant la fin de la CEC. Des échantillons de sang ont été prélevés avant le bolus et à toutes les 15 minutes, commençant 5 minutes après le bolus.

Tous les tests ont montré des temps de coagulation significativement prolongés après le bolus de bivalirudine et pendant toute la période de perfusion, puis ont diminué après la fin de la perfusion. Le TCA–célite, le TCA–kaolin et le TCA + n'ont pas augmenté autant que le TCAT et le TCE en réponse à l'augmentation du niveau plasmatique de la bivalirudine, qui variait entre 12 et presque 14 µg/ml.

Pendant la période de perfusion le TCE variait entre environ 480 à 550 secondes, tandis que le TCAT, entre environ 520 à 650 secondes. Le TCA–kaolin (d'environ 320 à 420 secondes), célite (d'environ 320 à 400 s) et le TCA plus (de 380 à 420 s) n'ont pas augmenté autant que le TCE et le TCAT en réponse à l'augmentation des taux plasmatiques de bivalirudine. Après la fin de la perfusion de bivalirudine, tous les temps de coagulation ont diminué de manière constante (Figure 1).

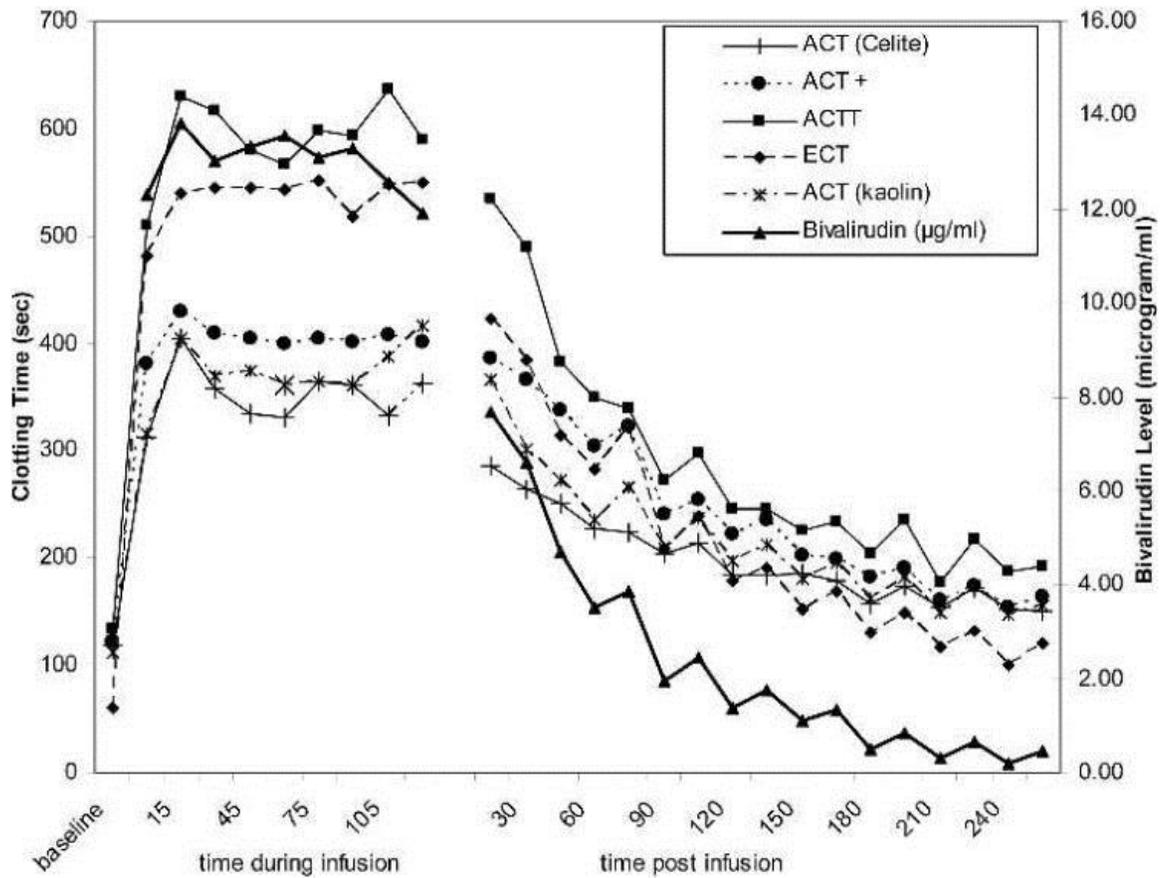


Figure 1 Évolution temporaire des temps moyens de coagulation et niveaux de bivalirudine

Source : Zucker *et al.*, 2005. L'axe gauche : les valeurs des temps de coagulation exprimées en secondes, qui s'étalent de 0 à 700 secondes. L'axe horizontal : indique le temps de bolus de bivalirudine et les intervalles de 15 minutes pendant et après la perfusion de bivalirudine, pour les 5 types de temps de coagulation (TCA-célite, TCA-plus, TCAT (transformé), TCA-kaolin et le TCE) et les concentrations plasmatiques de bivalirudine observées. L'axe droit : indique les concentrations plasmatiques de bivalirudine, exprimées en $\mu\text{g/ml}$.

Tous les tests de coagulation ont montré une bonne corrélation, par régression linéaire, à la concentration plasmatique de la bivalirudine (tableau 4).

Tableau 4 Corrélation avec la concentration de bivalirudine mesurée – échantillons de tous les patients combinés

TEST	N	PENTE [†]	R
TCA-célite	85*	13,5	0,875
TCA-kaolin	171	14,8	0,817
TCA +	172	15,0	0,870
TCAT	172	28,4	0,896
TCE	172	28,8	0,951

Source : Zucker *et al.*, 2005. Abréviations : N : nombre d'échantillons; R : coefficient de corrélation; TCA : temps de coagulation activé; TCAT : temps de coagulation activé transformé; TCE : temps de coagulation par l'écarine.

* : Les échantillons obtenus de seulement 5 de 10 patients ont été testés avec le TCA-célite

† : Changement du temps de coagulation par rapport à la concentration plasmatique en bivalirudine (par µg/ml).

La plus grande corrélation était observée avec le TCE. Le TCA-célite, le TCA-kaolin et le TCA + ont montré une réponse réduite à la bivalirudine comme en témoigne la pente (13,5 à 15,0) comparativement au TCE (pente = 28,8) ou au TCAT (pente = 28,4). Ces observations sont similaires tant pour les échantillons des 10 patients combinés (tableau 4) que pour les échantillons analysés individuellement (tableau 5).

Tableau 5 Corrélation avec la concentration de bivalirudine mesurée – résumé des patients individuels (n = 10)

TESTS	PENTE [†] Moy ± É.T; (INTERVALLE)	R Moy ± É.T. (INTERVALLE)
TCA-célite*	13,8 ± 3,7 (10,7 – 20,0)	0,930 ± 0,22 (0,909 – 0,966)
TCA-kaolin	14,9 ± 4,1 (10,5 – 24,4)	0,896 ± 0,067 (0,729 – 0,963)
TCA+	15,7 ± 2,9 (12,4 – 21,1)	0,897 ± 0,038 (0,810 – 0,947)
TCAT	28,8 ± 4,2 (23,8 – 37,0)	0,920 ± 0,049 (0,794 – 0,960)
TCE	29,7 ± 3,2 (26,4 – 35,3)	0,958 ± 0,017 (0,919 – 0,978)

Source : Zucker *et al.*, 2005.

Abréviations : Moy ± É.T. : moyenne, plus ou moins écart-type; R : coefficient de corrélation; TCA : temps de coagulation activé; TCAT : temps de coagulation activé transformé; TCE : temps de coagulation par l'écarine.

* : des échantillons de 5 des 10 patients ont été testés avec le TCA-célite.

† : Changement du temps de coagulation par rapport à la concentration plasmatique en bivalirudine.

Le TCAT et le TCE ont tous les deux montré une plus grande corrélation que les autres tests TCA aux concentrations plasmatiques de bivalirudine ciblées (de 10–15 µg/ml) pour une anticoagulation optimale pendant la CEC. Ainsi, le TCAT et le TCE variaient entre environ 500 à 600 secondes contre environ 300 à 400 secondes pour les autres variantes de TCA. De plus, la corrélation entre le TCAT et le TCE a révélé une pente de 0,97 et un coefficient de corrélation de 0,930.

En résumé, le TCAT comme le TCE ont montré une plus grande corrélation que les autres tests TCA, aux concentrations plasmatiques de bivalirudine attendues pour une anticoagulation optimale pendant la période de CEC d'une chirurgie cardiaque [Zucker *et al.*, 2005].

5.4.2 Comparaison entre le temps de coagulation par l'écarine (TCE) et le temps de coagulation activé (TCA) pendant une intervention coronarienne percutanée

• Étude de Carroll et ses collaborateurs [2006].

Cette étude a comparé les corrélations entre les concentrations plasmatiques de bivalirudine, le TCA standard et le test TEG–ECT¹² chez 80 patients subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP).

Les patients ont été exclus s'ils avaient des antécédents de coagulopathies, d'hypersensibilité au médicament ou de diminution de la fonction hépatique ou rénale. Un échantillon de sang a été prélevé sur citrate de sodium, avant l'administration de la bivalirudine et un autre dans le cathéter artériel à 10 min ± 5 min (en moyenne) après l'administration de la bivalirudine (bolus à 0,75 mg/kg, suivi d'une perfusion à 1,75 mg/kg/heure). En même temps que l'échantillon prélevé sur citrate de sodium, une petite quantité de sang non anticoagulé a été prélevée pour la réalisation du TCA standard¹³. La détermination des concentrations plasmatiques de bivalirudine a été réalisée par une méthode chromogène (Diagnostica Stago)¹⁴ sur le plasma isolé des échantillons de sang avec citrate congelé. Le temps de réaction jusqu'à la formation d'un thrombus détectable (temps-R) a été choisi comme paramètre TEG–ECT comparatif.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques de bivalirudine et les temps de coagulation mesurés par TEG–ECT ou TCA est présentée dans le tableau 6.

¹² TEG-ECT : test du temps de coagulation Thromboelastograph^{MC} (TEG^{MC}) – *ecarin clotting time*, suggéré comme méthode alternative de surveillance de l'anticoagulation à la lépirudine (IDT) pendant un pontage aorto-coronarien [Pivalizza, 2002].

¹³ Le dosage du TCA standard a été effectué en utilisant un Hemochrom 801.

¹⁴ Diagnostica Stago : méthode qui mesure l'activité résiduelle de la thrombine (après l'ajout en excès de la thrombine et antithrombine III, en utilisant un substrat chromogène spécifique à la thrombine) qui est proportionnellement inverse avec la concentration plasmatique de bivalirudine.

Tableau 6 Temps de coagulation mesurés par TEG–ECT ou TCA avant et après l’administration de la bivalirudine

	AVANT* (Moy ± É.T)	APRÈS† (Moy ± É.T)	R
TCA (s)	127 ± 27	289 ± 34	0,306 (p< 0,0001)
TEG–ECT (s)	144 ± 109	557 ± 105	0,746 (p< 0,0001)
Bivalirudine (µg/ml)‡	-	6,5 ± 1,5	-

Source : Carroll *et al.*, 2006.

Abréviations : Moy ± É.T. : moyenne, plus ou moins écart-type; R : coefficient de corrélation; TCA : temps de coagulation activé; TEG-ECT: temps de coagulation ThromboelastographMC - ecarin clotting time; s : secondes.

* : Valeurs moyennes des temps de coagulation avant le début de la bivalirudine;

† : Valeurs moyennes des temps de coagulation après le bolus et pendant la perfusion de bivalirudine;

‡ : Valeurs moyennes des concentrations plasmatiques de bivalirudine après le bolus et pendant la perfusion.

En conclusion, le TCA a montré une corrélation moindre avec les concentrations plasmatiques de bivalirudine, par rapport au test TEG–ECT. Selon les auteurs, le dosage de la bivalirudine par le TEG–ECT ou une analyse similaire pourrait procurer une anticoagulation thérapeutique comparativement à l’ajustement de la dose selon le poids du patient [Carroll *et al.*, 2006].

5.4.3 Comparaison entre le temps de coagulation par l’écarine (TCE) et le temps de thromboplastine partiellement activé (TTPa) *in vitro*

Étude de Gosselin et ses collaborateurs [2004]

L’objectif de cette étude était de comparer, entre autres, le temps de coagulation par l’écarine (TCE) et le test de suivi des inhibiteurs de thrombine (TIM, de l’anglais, *thrombin inhibitor management test*). À cet effet, des échantillons de plasma normal¹⁵ ont été fortifiés avec des inhibiteurs directs de la thrombine (IDT): argatroban, bivalirudine ou lépirudine et testés.

Les IDT ont été ajoutés au plasma normal pour atteindre des concentrations allant de 0,1 à 8,0 µg/ml.

Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé afin de déterminer la relation entre les mesures du TCE ou du TIM et les concentrations plasmatiques des IDT.

Une forte corrélation linéaire a été observée entre les valeurs des tests TCE et TIM lorsque les concentrations des IDT étaient croissantes, soit :

- lépirudine : r = 0,99 et r = 0,99, respectivement,
- bivalirudine : r = 0,98 et r = 0,95 respectivement,
- argatroban : r = 0,98 et r = 0,96 respectivement.

¹⁵ Échantillons de plasma normal : mélange de plasma d’au moins 20 donneurs en santé, prélevé sur citrate de sodium.

La pente¹⁶ calculée entre le TCE et le TIM et chaque IDT a montré des valeurs semblables : 1,34 pour l'argatroban, 1,24 pour la lépirudine et 1,03 pour la bivalirudine. Par ailleurs, la différence entre les tests TIM et TCE était non significative pour chacun de ces IDT.

Selon les résultats de cette étude, les ratios¹⁷ du TCE étaient entre 1,2 à 3,0 pour des concentrations faibles de la bivalirudine, de 0,1 à 1,2 µg/ml. Par contre, les ratios du TCE pour les concentrations élevées jusqu'à 8 µg/ml ne sont pas communiqués.

En résumé, une forte corrélation a été observée entre les valeurs de TCE et de TIM et les concentrations plasmatiques des trois IDT, et ce, jusqu'à 8 µg/ml. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les mesures par le TCE et le TIM pour chaque IDT. Selon les auteurs, pour des interventions cardiaques avec circulation extracorporelle pendant lesquelles des concentrations plasmatiques élevées des IDT sont nécessaires, l'usage du TCE serait requis [Gosselin *et al.*, 2004].

5.4.4 Données fournies par le demandeur

Des courbes de calibration qui montrent la corrélation entre le temps de coagulation par l'écarine et la concentration plasmatique de la bivalirudine pendant la circulation extracorporelle ont été fournies par le demandeur (voir l'annexe 1).

¹⁶ Pente : changement du temps de coagulation par rapport à chaque microgramme d'IDT par millilitre.

¹⁷ Ratio du temps de coagulation : ce ratio est calculé selon la croissance de la concentration plasmatique des IDT, à un moment donné de la procédure chirurgicale, par rapport à sa valeur à la base.

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant d'évaluer le temps de coagulation par l'écarine (TCE). Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective de l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (tableau 7).

Tableau 7 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant d'évaluer le temps de coagulation par l'écarine (TCE)

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Analyses TCE	45	45	45	135
Impact net	9 567 \$	9 567 \$	9 567 \$	28 701 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			16 582 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			32 526 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant d'évaluer le TCE pourrait générer des coûts supplémentaires d'environ 29 000 \$ pour le total des trois premières années, et ce, selon la perspective de l'IUCPQ.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Selon l'American College of Cardiology Foundation, l'accessibilité au test, qui doit être effectué en temps réel, constitue un enjeu non négligeable. Le test d'anticoagulation basé sur le TCE n'est pas largement disponible et le TCA peut être utilisé comme une alternative sécuritaire, malgré le fait qu'il est moins précis à des concentrations plasmatiques élevées de bivalirudine, comme celles observées pendant la chirurgie cardiaque [Salter *et al.*, 2016].

Selon un de nos experts consultés, il faut reconnaître les 50 ans d'empirisme dans le monitoring durant la CEC avec le TCA. Malheureusement, les mêmes cibles thérapeutiques sont appliquées, peu importe le type de moniteur, dont le résultat n'est pas interchangeable. Actuellement au Québec, des milliers de patients sont suivis avec ce genre d'approche.

Pour la dizaine de patients annuellement exposés à la bivalirudine per CEC, le TCE est moins imprécis que le TCA. Malgré cette situation, le seuil minimal pour démarrer la CEC, la valeur optimale à viser pendant la CEC ou le seuil toxique du TCE, restent mal validés. L'état de la littérature actuelle ne permet pas de suggérer ces valeurs seuils du TCE pour minimiser l'activation hémostatique et ses complications cliniques. Toutefois, si l'on demande au TCE de démontrer son bénéfice clinique, il faut aussi et impérativement le faire pour le test classique qu'est le TCA.

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

La Société des chirurgiens thoraciques, la Société des anesthésistes cardiovasculaires et la Société américaine de technologie extracorporelle ont récemment publié conjointement des lignes directrices concernant l'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle. Ils soulignent notamment que le TCE présente une corrélation :

- forte avec les concentrations thérapeutiques de la bivalirudine chez les patients qui ont une chirurgie cardiaque avec CEC, mais habituellement il n'est pas disponible dans les points de services;
- acceptable¹⁸ avec le temps de coagulation activé (TCA) qui est disponible [Shore-Lesserson *et al.*, 2018].

Le Collège américain des chirurgiens thoraciques affirme que :

- chez les patients avec une thrombopénie aiguë induite par l'héparine et qui demandent une chirurgie cardiaque urgente, l'usage du TCE est préféré au TCA, s'il est disponible, pendant la thérapie anticoagulante avec la bivalirudine [Linkins *et al.*, 2012].

L'Agence européenne de médicaments, dans le Précis d'anesthésie cardiaque, mis à jour en 2017, affirme que :

- lorsqu'un patient souffre de thrombopénie induite par l'héparine et qu'il doit avoir une chirurgie cardiaque d'urgence avec CEC, il faut utiliser comme anticoagulant la bivalirudine si la fonction rénale est normale;
- le test le plus fiable à utiliser pour le suivi de cette thérapie anticoagulante est le TCE, mais il n'est pas réalisable dans tous les laboratoires [Pagano *et al.*, 2018].

¹⁸ Selon D^r Sylvain Bélisle, anesthésiologiste au CHUM, une corrélation acceptable n'est pas la démonstration de l'interchangeabilité de 2 tests avec la mesure du biais (comparaison de méthodes Bland-Altman permet de comparer une méthode à une référence ou à une autre méthode). Il apparaît clairement que le TCA et le TCE mesurent des facettes différentes de l'hémostase. Il reste à démontrer pour chacun de ces tests quelles sont les valeurs des seuils minimal et optimal.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Temps de coagulation par l'écarine

La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

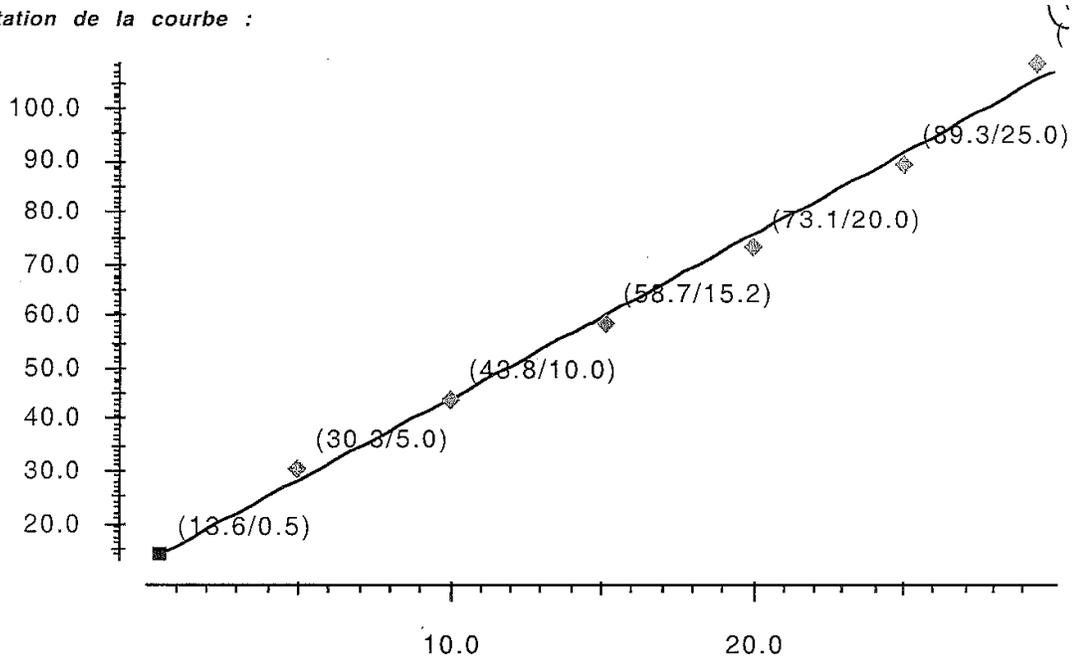
- ✓ L'utilité clinique de l'analyse proposée ainsi que l'expertise du centre demandeur sont reconnues.
- ✓ Il est suggéré de recueillir davantage d'information clinique concernant le seuil :
 - minimal pour démarrer la CEC,
 - optimal durant la CEC
 - correspondant à un surdosage durant la CEC entraînant des conséquences cliniques
- ✓ Il est également suggéré au centre demandeur de recueillir des données analytiques pendant la CEC afin de compléter la validation et de mettre en place un mécanisme de contrôle de qualité externe (exemple : vérification de la méthode avec un autre laboratoire).

ANNEXE 1

Exemples de courbes de calibration

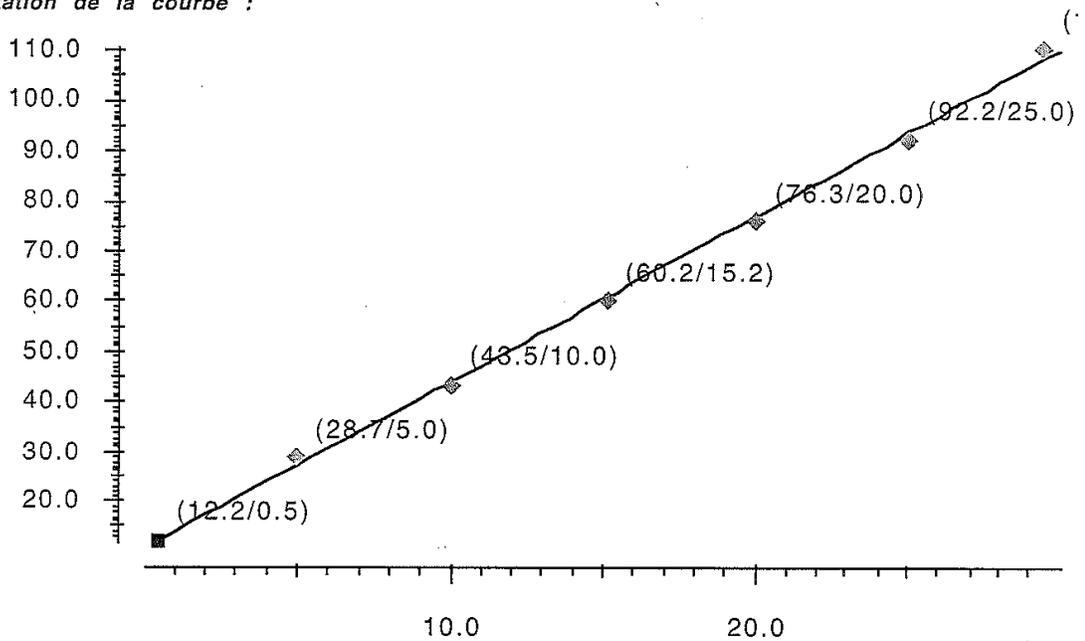
A)

Orientation de la courbe :



B)

Orientation de la courbe :



L'axe des «x » exprime la concentration de la bivalirudine en µg/ml

L'axe des «y», exprime le temps en secondes, de 0 à 100 secondes pour lequel l'appareil donne un résultat de TCE.

RÉFÉRENCES

- Carroll RC, Chavez JJ, Simmons JW, Snider CC, Wortham DC, Bresee SJ, Cohen E. Measurement of patients' bivalirudin plasma levels by a thrombelastograph ecarin clotting time assay: A comparison to a standard activated clotting time. *Anesth Analg* 2006;102(5):1316-9.
- Casserly IP, Kereiakes DJ, Gray WA, Gibson PH, Lauer MA, Reginelli JP, Moliterno DJ. Point-of-care ecarin clotting time versus activated clotting time in correlation with bivalirudin concentration. *Thromb Res* 2004;113(2):115-21.
- Cho L, Kottke-Marchant K, Lincoff AM, Roffi M, Reginelli JP, Kaldus T, Moliterno DJ. Correlation of point-of-care ecarin clotting time versus activated clotting time with bivalirudin concentrations. *Am J Cardiol* 2003;91(9):1110-3.
- Dyke CM, Aldea G, Koster A, Smedira N, Avery E, Aronson S, et al. Off-pump coronary artery bypass with bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia or antiplatelet factor four/heparin antibodies. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):836-9.
- Gatt P, Galea SA, Busuttill W, Grima C, Muscat J, Farrugia Y. Bivalirudin as an alternative anticoagulant for cardiopulmonary bypass during adult cardiac surgery—A change in practice. *J Extra Corpor Technol* 2017;49(1):49-53.
- Gosselin RC, King JH, Janatpour KA, Dager WE, Larkin EC, Owings JT. Comparing direct thrombin inhibitors using aPTT, ecarin clotting times, and thrombin inhibitor management testing. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1383-8.
- Grubb KJ, Salehi P, Chedrawy EG. Bivalirudin: Alternative anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010;5(1):20-4.
- Kamata M, Sebastian R, McConnell PI, Gomez D, Naguib A, Tobias JD. Perioperative care in an adolescent patient with heparin-induced thrombocytopenia for placement of a cardiac assist device and heart transplantation: Case report and literature review. *Int Med Case Rep J* 2017;10:55-63.
- Koster A, Buz S, Krabatsch T, Dehmel F, Hetzer R, Kuppe H, Dyke C. Monitoring of bivalirudin anticoagulation during and after cardiopulmonary bypass using an ecarin-activated TEG system. *J Card Surg* 2008;23(4):321-3.
- Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambeur L, DeAnda A, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93(3):356-9.
- Koster A, Loebe M, Hansen R, Bauer M, Mertzlufft F, Kuppe H, Hetzer R. A quick assay for monitoring recombinant hirudin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: Adaptation of the ecarin clotting time to the act II device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(6):1278-83.
- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia:

Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S.

- McFadyen JD, Schaff M, Peter K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(3):181-91.
- McNair E, Marcoux JA, Bally C, Gamble J, Thomson D. Bivalirudin as an adjunctive anticoagulant to heparin in the treatment of heparin resistance during cardiopulmonary bypass-assisted cardiac surgery. *Perfusion* 2016;31(3):189-99.
- Murphy GS et Marymont JH. Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(1):113-26.
- Nowak G. The ecarin clotting time, a universal method to quantify direct thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(4):173-83.
- Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(1):79-111.
- Pivalizza EG. Monitoring of hirudin therapy with the Thrombelastograph. *J Clin Anesth* 2002;14(6):456-8.
- Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(21):2519-32.
- Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, Hammon JW. The Society of Thoracic Surgeons, the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and the American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical practice guidelines—Anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2018;105(2):650-62.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnosis and management. *Circulation* 2004;110(18):e454-8.
- Warkentin TE et Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):2121-31.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008;99(5):830-9.
- Zucker ML, Koster A, Prats J, Laduca FM. Sensitivity of a modified ACT test to levels of bivalirudin used during cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005;37(4):364-8.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

