

**PROPOSITIONS SUR LE MANIEMENT DE L'ARGATROBAN, SON SUIVI THERAPEUTIQUE ET
LA QUESTION PARTICULIÈRE DES « VACCINE-INDUCED IMMUNE THROMBOTIC
THROMBOCYTOPENIA » (VITT) sous l'égide du GFHT**

Version V2, le 11/06/2021

Auteurs coordonnateurs : Virginie Siguret et Thomas Lecompte

Co-auteurs : Elodie Boissier, Emmanuel de Maistre, Isabelle Gouin-Thibault, Chloé James, Dominique Lasne, Christine Mouton, Philippe Nguyen sous l'égide du GFHT

Relecteurs : Nadine Ajzenberg, Anne Bouters, Isabelle Crassard, Bouhadjar Dahmani, Céline Desconclois, Claire Flaujac, Corinne Frère, Yves Gruel, Nathalie Hézard, Georges Jourdi, Charlène Kuadjovi, Mathieu Laurichesse, Vincent Mémier, Guillaume Mourey, Peggy Reiner, Brigitte Tardy, Marie Toussaint-Hacquard

Points essentiels

- L'argatroban (Arganova®), anticoagulant anti-IIa direct administré en perfusion intra-veineuse (IV) continue, a été récemment proposé comme **anticoagulant de première intention** pour la prise en charge des complications thrombotiques des patients présentant une **Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)** ; la thrombopénie doit être prise en charge en parallèle (par immunoglobulines IV, et éventuellement corticostéroïdes).
- Pour la VITT, la dose initiale proposée est de **1,0 µg x kg⁻¹ x min⁻¹** à ajuster en fonction des résultats de laboratoire **en liaison avec un praticien expérimenté en hémostase**. **Premier contrôle : 4h après le début de la perfusion** puis contrôles réguliers toutes les 4h jusqu'à l'obtention de l'équilibre, puis au moins une fois par jour. L'obtention d'une anticoagulation efficace doit être rapide en cas de thrombose étendue.
- Pour le suivi biologique d'un patient avec VITT, il est **préférable d'estimer par l'activité anti-IIa la concentration plasmatique de l'argatroban**, avec une **zone cible comprise entre 0,5 et 1,5 µg/mL**, à adapter en fonction des facteurs de risque hémorragique et thrombotique, et à réévaluer fréquemment, notamment en fonction de l'évolution clinique, de l'imagerie, et de la numération plaquettaire.
- Concernant le suivi avec le TCA, un TCA ratio compris entre 1,5 et 2,5 est proposé dans la VITT, en tenant compte de la sensibilité du réactif à l'argatroban ; prendre en compte aussi des anomalies sous-jacentes susceptibles de faire varier le TCA et mesurer en parallèle l'activité anti-IIa correspondante dans un centre de recours, le cas échéant.
- Les **ajustements posologiques** sont effectués **par paliers de 0,1 à 0,2 µg x kg⁻¹ x min⁻¹** en fonction de la posologie initiale, des résultats biologiques et du contexte, en s'aidant des nomogrammes pour régler le débit de perfusion (réglette disponible).
- **Surveiller régulièrement l'hémogramme (Hb, plaquettes), le fibrinogène et la fonction hépatique**, en tenant compte de l'évolution clinique, surtout si le patient est instable.

Contexte

L'argatroban (Arganova®) est un anticoagulant anti-IIa direct administré par voie intra-veineuse continue (IV) ayant une autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis pour la prévention et le traitement des thromboses associées aux thrombopénies induites par l'héparine (TIH) (1-5). Il a été récemment proposé comme **anticoagulant de première intention dans la prise en charge des Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)** (propositions SFNV, SMNV, GFHT) (6). Cette complication très rare de certains vaccins contre la COVID-19 survient dans les 28 jours suivant l'injection et associe thrombopénie et thromboses, le plus souvent de localisation atypique (thromboses veineuses cérébrales, splanchniques...) (7-11). Des anticorps anti-PF4 détectés par méthode ELISA avec certains réactifs ont été mis en évidence chez ces patients, permettant d'évoquer un mécanisme immunologique proche, mais non identique à celui des TIH (9,12). C'est ce

qui a conduit plusieurs sociétés professionnelles à choisir l'argatroban, anticoagulant non héparinique, dans les situations d'urgence (6,13-15). Du fait du risque hémorragique (risque de transformation hémorragique secondaire des thromboses veineuses cérébrales, thrombopénie marquée), **un anticoagulant d'action immédiate et de demi-vie courte comme l'argatroban semble préférable** à d'autres médicaments (fondaparinux, danaparoiide, anticoagulants oraux directs) à la phase aiguë des VITT (6). Compte tenu du maniement délicat et rare de l'argatroban en pratique, **le traitement doit être conduit par une équipe pluridisciplinaire, impliquant un praticien expérimenté en hémostase au plan régional, et s'appuyer sur un document de référence établi selon un processus formalisé de l'établissement de soin.**

En sus du RCP et des données éparses de la littérature, ces propositions prennent en compte les publications antérieures du GFHT et le partage d'expériences sur le terrain concernant le maniement de l'argatroban.

Comment l'argatroban agit-il ?

L'argatroban est un inhibiteur sélectif direct de la thrombine libre ou liée au caillot. Dérivé synthétique de la L-arginine, cette petite molécule (527 Da) se fixe de façon non covalente et réversible au site actif de la thrombine (16).

Quelles sont les propriétés pharmacocinétiques de l'argatroban ?

Il est caractérisé par un délai d'action rapide, avec une atteinte de l'équilibre 4 heures après le début de la perfusion IV continue (17). La fraction liée aux protéines plasmatiques est estimée à 54 %. Il est métabolisé par le foie (cytochrome P450 3A4/5) en différents métabolites dont l'un est actif. Il présente l'avantage de ne pas être éliminé par le rein. Sa demi-vie d'élimination est courte, d'environ 50 min en l'absence d'altération de la fonction hépatique. La variabilité interindividuelle de la réponse est faible et dépend de l'âge, du sexe et de la fonction rénale (17).

Quelles sont les contre-indications de l'argatroban ?

Hémorragie non contrôlée.

Insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C).

Hypersensibilité à l'argatroban ou à ses excipients (sorbitol, éthanol) ; contre-indication chez les intolérants au fructose (1)

Quelles sont les différentes présentations de l'argatroban ?

Arganova® **1 mg/mL** : solution pour perfusion prête à l'emploi (1)

Arganova® **100 mg/mL** : solution à diluer pour perfusion – flacon multidoses (1)

Attention à une possible confusion.

A quelle posologie d'argatroban faut-il débiter le traitement et comment adapter ?

- en cas de TIH à la phase aiguë

Le RCP propose une posologie initiale de $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ qui conduit le plus souvent à une anticoagulation excessive. C'est pourquoi, dans les recommandations GFHT/GIHP/SFAR (2019), il est proposé que la posologie initiale soit de $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ en perfusion continue, **réduite à $0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ chez les patients de réanimation, de chirurgie cardiaque et en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B)**, ceci afin d'éviter un surdosage (accord fort) (3-4). **La zone cible des concentrations plasmatiques d'argatroban est comprise entre 0,5 et 1,5 $\mu\text{g/mL}$ ou pour le TCA, un ratio compris entre 1,5 et 3,0 sans dépasser 100 secondes (vide infra) (3-4).** Compte tenu de la demi-vie courte de cette molécule, l'équilibre peut être obtenu en quelques heures après ajustement posologique (18).

- en cas de VITT

La prescription est **hors AMM** et repose sur des avis d'experts et de sociétés professionnelles (6,13-15) ; les choix de posologies doivent être argumentés en fonction du profil du patient. Le contexte

particulier des VITT diffère de celui de la TIH dans la mesure où **la thrombopénie observée peut être très marquée et s'accompagner ou aggraver un syndrome hémorragique, en particulier lorsque la thrombopénie est inférieure à 50 Giga/L** ; la fibrinogénémie doit aussi être prise en considération, en prenant en compte le risque d'interférence analytique variable en fonction des réactifs (*vide infra*) (7-11).

Il est proposé de **débuter à la posologie de 1,0 µg x kg⁻¹ x min⁻¹**, avec une **zone cible de concentrations comprises entre 0,5 et 1,5 µg/mL**, à **atteindre le plus rapidement possible afin d'éviter l'extension des thromboses** (*vide infra*), à **adapter en fonction du profil du patient** : en cas de profil thrombotique, viser la partie supérieure de la zone cible (*i.e.* 1,0 à 1,5 µg/mL); en cas de profil hémorragique, viser la partie inférieure de la zone cible (*i.e.* 0,5 à 1,0 µg/mL).

S'agissant des thromboses veineuses cérébrales associées aux VITT, souvent graves, extensives et d'emblée associées à des lésions hémorragiques, l'obtention rapide d'une anticoagulation efficace est un enjeu majeur. L'évolution clinique et celle de l'imagerie, la nécessité éventuelle d'un acte neuro-chirurgical, guideront la conduite thérapeutique et la zone cible optimale des concentrations (19). **L'évolution de la numération plaquettaire** (récupération d'autant plus rapide que des **immunoglobulines par voie intraveineuse et éventuellement un corticostéroïde** ont été administrés) doit également être considérée dans l'adaptation posologique de l'argatroban (6,10).

Cas particulier de l'insuffisant rénal

L'argatroban peut être utilisé chez l'insuffisant rénal sévère, et en hémodialyse (peu de données) (17,20-21).

Cas particulier de l'insuffisant hépatique

L'argatroban doit être utilisé avec prudence (posologie : *vide supra*). En effet, en cas d'**insuffisance hépatique** (Child-Pugh B), **l'exposition au médicament est multipliée par trois** et la demi-vie est d'environ 2h30 (17,22). **La présence d'une cholestase s'accompagne très rapidement d'un surdosage en argatroban.** Il convient de surveiller la fonction hépatique chez les patients instables.

Comment réaliser le suivi biologique de l'argatroban au laboratoire ?

- **Prélèvement** : conditions pré-analytiques habituelles en hémostase (recommandations du GFHT)(23)
- **Avec quels tests ?**

Prendre contact avec les biologistes du laboratoire. Il y a de nombreux arguments pour privilégier la réalisation d'une mesure de l'activité anti-IIa de l'argatroban par rapport au TCA pour l'ajustement des posologies (24-27). **Dans l'enquête menée par le GFHT du 14/04 au 20/04/2021, sur les 45 réponses des centres utilisant l'argatroban, 26 utilisent l'activité anti-IIa et 30 utilisent le TCA ; 16 utilisent les deux.**

Néanmoins, nous ne disposons pas d'essais cliniques avec l'argatroban permettant de déterminer précisément des zones adaptées en concentration massique (µg/mL) (méthode de référence : LC/MS-MS), prenant en compte l'efficacité et la sécurité du médicament dans des situations cliniques diverses, y compris celles rencontrées lors de TIH ou de VITT (24-27).

→ Temps de céphaline + activateur (TCA)

Avantages : le TCA est disponible dans tous les laboratoires

Inconvénients :

-il existe de nombreuses causes possibles d'allongement du TCA, de significations cliniques diverses, particulièrement en soins intensifs ou en réanimation (CRP élevée, anticoagulant lupique, déficit en facteurs, allongements artéfactuels liés au prélèvement) ou de raccourcissement du TCA (FVIII élevé) ;

le TCA ne peut être facilement interprété que s'il n'existe pas d'anomalies associées de la coagulation ou d'interférences sous-jacentes ; dans le cas contraire, il n'y a pas de corrélation entre l'allongement du TCA et les concentrations en argatroban (24-30) ;

- la sensibilité à l'argatroban varie largement en fonction des réactifs de TCA imposant de déterminer localement une zone adaptée propre à chaque système et à chaque lot à l'aide de plasmas surchargés en argatroban et correspondant à des concentrations croissantes de 0,5 à 2 µg/mL (pour exemple, dans une étude *ex vivo* et *in vitro*, l'Actin FS a une sensibilité supérieure à celles de l'Actin FSL, et de l'aPTT SynthasIL et l'aPTT SP qui sont proches) (pour une revue de la littérature sur les réactifs, se référer à Guy et al. 2015) (25) ; même si la zone cible est définie *in vitro* pour un réactif donné, un même résultat du TCA ratio peut correspondre à des concentrations variables en µg/mL du fait de possibles anomalies sous-jacentes de la coagulation ;

- pour les concentrations élevées d'argatroban (> 2 µg/mL), il existe un fort infléchissement de la courbe du TCA ratio en fonction des concentrations du médicament : il existe alors un risque important de sous-estimer une anticoagulation excessive, exposant le patient à un risque hémorragique accru (24-28).

→ **Estimation de la concentration plasmatique déduite de l'activité anti-IIa :**

▪ *Temps de thrombine en plasma dilué*

- Principe : mesure chronométrique de l'activité anti-IIa fondée sur l'inhibition d'une quantité définie de thrombine. Un mélange du plasma à étudier préalablement dilué en tampon et d'un pool de plasma normal est réalisé. La coagulation est déclenchée par l'ajout de thrombine humaine. L'allongement du temps de coagulation est proportionnel à la concentration en argatroban (anti-IIa) dans l'échantillon. Un étalonnage en 5 points à l'aide de plasmas calibrants commerciaux titrés en argatroban, permet d'exprimer les résultats en µg/mL d'argatroban (18,25-26).

Limite de quantification : 0,1 µg/mL.

Domaine de mesure : 0,1-2,0 µg/mL (dilutions possibles si > 2,0 µg/mL).

- Avantages : méthode adaptable sur différents automates ; insensible aux anomalies sous-jacentes de la coagulation ; durée de stabilité satisfaisante (7 j) des contrôles dédiés après reconstitution ; stabilité en sang total pendant 24h (31).
- Inconvénients : durée de stabilité courte du réactif après reconstitution (cf. spécificités techniques).

▪ *Test chronométrique à l'écarine*

- Principe : mesure chronométrique de l'activité anti-IIa fondée sur l'inhibition de l'activité de la meizothrombine vis-à-vis du fibrinogène (32). Le plasma à étudier préalablement dilué en pool de plasma normal est incubé en présence d'écarine, protéase purifiée extraite du venin de la vipère *Echis carinatus* qui transforme la prothrombine en meizothrombine. La coagulation est déclenchée par l'ajout d'ions calciques. La meizothrombine, comme la thrombine, est sensible à l'action inhibitrice de l'argatroban, et l'allongement du temps de coagulation est proportionnel à la concentration en argatroban dans l'échantillon. Un étalonnage en 5 points à l'aide de plasmas calibrants commerciaux titrés en argatroban, permet de rendre les résultats en µg/mL d'argatroban (18,33).
- Domaine de mesure : 0,1 à 2,0 µg/mL (dilutions possibles si > 2,0 µg/mL).
- Avantage : insensibilité aux anticoagulants antithrombine-dépendants en particulier l'héparine lors des relais.
- Inconvénient : réactif non marqué CE. Nécessite une validation locale.

- *Test chromogénique à l'écarine*
 - Principe : le plasma dilué est mélangé à un réactif contenant de la prothrombine humaine. L'écarine transforme la prothrombine en meizothrombine, laquelle clive un substrat chromogène. La meizothrombine, comme la thrombine, est sensible à l'action inhibitrice de l'argatroban. L'étalonnage en 4 points est réalisé à l'aide de plasmas calibrants commerciaux titrés en argatroban (0,5 à 2,0 µg/mL), permettant de rendre les résultats en µg/mL d'argatroban (28-29, 32).
 - Domaine de mesure : 0,1 à 2,0 µg/mL
 - Avantage : insensibilité aux anticoagulants antithrombine-dépendants en particulier l'héparine lors des relais. Stabilité 3 jours dans l'appareil après reconstitution, 28 jours entre 2°C et 8°C
 - Inconvénient : réactif non marqué CE. Nécessite une validation locale.

→ **Activated clotting time en sang total**

- Contexte : utilisé uniquement lors d'angioplastie / changement de valve par voie percutanée (28) ; ne pas utiliser dans le contexte de TIH ou VITT.

• **Quelles sont les cibles souhaitées ?**

Contexte de TIH :

→ **TCA** : la zone thérapeutique mentionnée dans le RCP, à savoir un ratio du TCA entre 1,5 et 3,0 sans dépasser 100 secondes, a été établie d'après les études pivots historiques des années 90 sans précisions sur les réactifs utilisés. En pratique, les zones cibles observées plus récemment dans la littérature et dans notre expérience sont soit un **ratio du TCA de 1,5 à 3,0 (sans dépasser 100 secondes)**, soit un **TCA entre 50-80 secondes, selon la sensibilité du réactif (3,4)**.

→ **concentration plasmatique de l'argatroban déduite de l'activité anti-IIa : 0,5 à 1,5 µg/mL**, à moduler en fonction du risque hémorragique et thrombotique (3,4).

Contexte de VITT :

Compte tenu de la localisation atypique des thromboses (cérébrales et digestives), avec un risque de transformation hémorragique, potentiellement majoré par une thrombopénie sévère associée, il est particulièrement important d'éviter une anticoagulation excessive.

→ Pour la mesure de l'activité anti-IIa d'argatroban, une zone cible comprise entre 0,5 et 1,5 µg/mL est proposée, à **affiner en fonction des facteurs de risque hémorragique et thrombotique du patient, et à réévaluer en fonction de l'évolution clinique, de la numération plaquettaire et du fibrinogène** (en l'absence d'interférence analytique majeure) (*vide infra*). **En cas de thromboses cérébrales, les données de l'imagerie devront également être prises en compte.**

→ Pour le TCA ratio, il est proposé de viser la limite inférieure de la zone thérapeutique en cas de risque hémorragique accru, à savoir un TCA ratio compris entre 1,5 et 2,5 (sous réserve que le TCA à l'état basal soit normal).

A noter qu'en l'absence d'évolution notable de la situation clinique, les concentrations circulantes sont stables quand l'équilibre est atteint.

→ Une option est de conjuguer les deux approches, notamment si l'activité anti-IIa n'est pas immédiatement disponible : mesurer le TCA ratio et adresser en parallèle une aliquote pour mesurer l'activité anti-IIa afin d'établir la correspondance entre les deux, fréquemment en début de traitement, en espaçant ensuite la surveillance si la situation clinique est stable.

Comment adapter le traitement en fonction des résultats de laboratoire ?

→ **Premier contrôle : 4 h** après le début de la perfusion, cette évaluation précoce ayant pour objectif d'éviter toute anticoagulation excessive

→ **2^e contrôle : 2 à 4 h** après le premier contrôle

→ **Contrôles ultérieurs :**

- **2 à 4h** après chaque modification posologique ;
- A l'équilibre dans la zone cible : au moins un contrôle par 24 h

Les **ajustements posologiques** sont effectués **par paliers de 0,1 à 0,2 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** en fonction de la posologie initiale, des résultats biologiques et du contexte, en s'aidant des nomogrammes pour régler le débit de perfusion (réglette disponible)(1).

En cas d'anticoagulation excessive asymptomatique ($> 1,5 \mu\text{g}/\text{mL}$), le traitement sera arrêté : la demi-vie étant de 50 min, la durée de l'arrêt est à définir en fonction de la cible anti-IIa souhaitée, de la valeur anti-IIa mesurée et d'une possible insuffisance hépatique associée ; puis, le traitement sera repris à posologie réduite, avec une surveillance dont la fréquence sera adaptée en fonction des résultats biologiques.

Quels autres examens biologiques doivent être prescrits ?

Réaliser une surveillance régulière de l'hémogramme (Hb, plaquettes), du fibrinogène et de la fonction hépatique selon l'évolution clinique.

Quels sont les effets de l'argatroban sur les examens usuels d'hémostase de laboratoire ?

Il est important de savoir que l'argatroban **allonge le temps de Quick de manière concentration-dépendante** (interférence analytique à l'origine d'une sous-estimation du TP et d'une **surestimation de l'INR notamment en cas de relais par les AVK**). Les concentrations en facteurs II, V, VII, X peuvent également être sous-estimées en présence d'argatroban à forte concentration (réaliser les mesures des facteurs après plusieurs dilutions pour lever l'interférence). S'agissant d'un anti-IIa direct, de très faibles concentrations d'argatroban allongent le temps de thrombine. La **concentration en fibrinogène peut être largement sous-estimée**, si la concentration en thrombine du réactif est faible : il appartient au biologiste d'évaluer ce point. L'argatroban n'interfère ni avec la mesure des D-Dimères, ni celle des monomères de fibrine.

Que faire en cas de saignement ?

En cas d'hémorragie grave (critères HAS), arrêt de la perfusion d'argatroban et mise en place de mesures spécifiques d'hémostase locale. Mesurer le niveau d'anticoagulation en urgence. Conditions de reprise du traitement après avis collégial.

En cas d'hémorragie non grave (critères HAS), mesurer le niveau d'anticoagulation en urgence. Si surdosage, arrêt de la perfusion d'argatroban jusqu'à ce que sa concentration soit ramenée à une concentration inférieure à $1 \mu\text{g}/\text{mL}$. Recourir aux gestes hémostatiques locaux.

CONCLUSION

L'argatroban, utilisé depuis deux décennies dans le traitement de la TIH, est un anticoagulant non héparinique à demi-vie courte. Sa prescription s'intègre dans les recommandations proposées pour la prise en charge des patients présentant une VITT. La conduite du traitement nécessite une **adaptation individuelle de la posologie et de la surveillance biologique en fonction de la balance bénéfices/risques**. Une **réévaluation pluri-disciplinaire régulière de l'évolution clinico-biologique du patient**, incluant l'évolution de la numération plaquettaire, est indispensable. Les valeurs cibles de concentration plasmatique de l'argatroban déduite de l'activité anti-IIa seront affinées en fonction du profil du patient ; le TCA ratio doit être interprété avec prudence, en tenant compte de la sensibilité du réactif utilisé, des anomalies éventuellement associées de la coagulation et de possibles interférences.

Les propositions pour l'utilisation de l'argatroban dans le contexte des VITT sont appelées à évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

REFERENCES

1.Argatroban (Arganova®) - Résumé des caractéristiques du produit

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65905051>

2. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016 Sep;23(5):462-70. doi: 10.1097/MOH.0000000000000273. PMID: 27380556.
- 3 Diagnosis and management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). 2019; <http://site.geht.org/app/uploads/2020/03/propositions-tih-gihp-gfht-sfar-.pdf>
4. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, Blais N, Le Gal G, Vincentelli A, Lasne D, Lecompte T, Albaladejo P, Godier A; Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Apr;39(2):291-310.
5. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, Migliorini F. Superior outcomes with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021 Mar 28. doi: 10.1007/s11096-021-01260-z. Epub ahead of print. PMID: 33774764.
6. SFNV, SNMV, GFHT. Prise en charge SARS-CoV-2 Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia - Version du 27/04/2021. <https://site.geht.org/docutheque/>. Consulté le 11/06/2021.
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
8. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print.
9. Vayne C, Rollin J, Gruel Y, Pouplard C, Galinat H, Huet O, Mémier V, Geeraerts T, Marlu R, Pernod G, Mourey G, Fournel A, Cordonnier C, Susen S. PF4 Immunoassays in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021 May 19;NEJMc2106383. doi: 10.1056/NEJMc2106383. Epub ahead of print. PMID: 34010527; PMCID: PMC8174029.
10. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, Al Maqrashi ZAA, Shroff A, Lessard MC, Blais N, Kelton JG, Nazy I. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021 Jun 9. doi: 10.1056/NEJMoa2107051. Epub ahead of print. PMID: 34107198.
11. Bersinger S, Lagarde K, Marlu R, Pernod G, Payen JF. Using Nonheparin Anticoagulant to Treat a Near-Fatal Case With Multiple Venous Thrombotic Lesions During ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination-Related Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Crit Care Med.* 2021 Jun 1. doi: 10.1097/CCM.00000000000005105. Epub ahead of print. PMID: 34049307.
12. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 2008 Jul;121(7):632-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.012. PMID: 18589060.
13. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, Ahlen MT, Sharma R, Grace RF, Bakchoul T. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC

Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021, 19, 1585-1588. Doi:10.1111/jth15341.

14. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (<https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>) London, United Kingdom: British Society of Haematology; 2021 April 20,2021.

15. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481. Epub ahead of print. Erratum in: *Hamostaseologie*. 2021 May 12; PMID: 33822348.

16. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.

17. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20:318-29. doi: 10.1592/phco.20.4.318.34881.

18. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, Morange PE, Biron-Andréani C, Gruel Y, Morel J, Wynckel A, Grunebaum L, Villacorta-Torres J, Grosjean S, de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. 2015;19:396. doi: 10.1186/s13054-015-1109-0.

19. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24:1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20.

20. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J, Tang I, Hursting MJ, Shamp TR, Swan SK. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004 Dec;66(6):2446-53. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66022.x. PMID: 15569338.

21. Alatri A, Armstrong AE, Greinacher A, Koster A, Kozek-Langenecker SA, Lancé MD, Link A, Nielsen JD, Sandset PM, Spanjersberg AJ, Spannagl M. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res*. 2012 Apr;129(4):426-33. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.041. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178575.

22. Keyl C, Zimmer E, Bek MJ, Wiessner M, Trenk D. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2016;115:1081-9. doi: 10.1160/TH15-11-0847.

23. Recommandations pré-analytiques en hémostase, <https://site.geht.org/>

24. Francis JL, Hursting MJ. Effect of argatroban on the activated partial thromboplastin time: comparison of 21 commercial reagents. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:251-7. doi: 10.1097/01.mbc.0000169217.15926.d0.
25. Guy S, Kitchen S, Maclean R, Van Veen JJ. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:834-43. doi: 10.1111/ijlh.12414.
26. Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Further evidence of the limitations of Activated Partial Thromboplastin Time to monitor Argatroban. *Br J Haematol*. 2018;180:594-597. doi: 10.1111/bjh.14397.
27. Vu N, Jaynes E, Chan C, Dorsch M, Pipe S, Alaniz C. Argatroban monitoring: aPTT versus chromogenic assay. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(6):E303-4. doi: 10.1002/ajh.24344. Epub 2016 Apr 24. PMID: 26928078.
28. Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory monitoring of parenteral direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Apr;43(3):270-276. doi: 10.1055/s-0036-1597297.
29. Seidel H, Kolde HJ. Monitoring of argatroban and lepirudin: what is the input of laboratory values in "real life"? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Mar;24(2):287-294. doi: 10.1177/1076029617699087.
30. Kennedy DM, Alaniz C. Apparent argatroban resistance in a patient with elevated factor VIII levels. *Ann Pharmacother*. 2013 Jul-Aug;47(7-8):e29. doi: 10.1345/aph.1R745.
31. Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Argatroban is stable in citrated whole blood for 24 hours. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:484-487. doi: 10.1111/ijlh.12844.
32. Gosselin RC, Douxfils J. Ecarin based coagulation testing. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):863-869. doi: 10.1002/ajh.25852. Epub 2020 May 30. PMID: 32350907.
33. Nowak G. The Ecarin Clotting Time, a Universal Method to Quantify Direct Thrombin Inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/04;33:173–183