

**Journées de printemps de l'ATR
Juin 2012**

THROMBOPENIE INDUITE

PAR L'HEPARINE :

TIH

**Trifi A. Abdellatif S. Ben Lakhal S.
Réanimation médicale la Rabta Tunis**

Historique

- **1948 : Observation de baisse des plaquettes sous héparine non fractionnée**

Fidlar E et Jacques LB

- **1958 : Embolies artérielles sous ttt IV par héparine**

Weissman RE et Tobin RW

- **1994 : Découverte des anticorps dirigés contre le complexe facteur plaquettaire 4 - héparine**

Amiral J et al.

- **1996 : Gangrène veineuse et rôle AVK**

Warkentin et al.

Introduction

Les héparines:

- **Polysaccharides qui font partie des glycosaminoglycanes**
- **Mécanisme d'action: active l'antithrombine puissant inhibiteur des protéases de coagulation**
(facteurs XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa)
- **Largement prescrits par les cliniciens**

Introduction

- **Héparines non fractionnées : HNF**

(Héparine sodique®, Calciparine®)

–Durée d'action et demi-vie courte (2-4H en IV)→ perfusion en continue

–Utilisation plutôt curative

–Peu coûteux

→ Utilisation hospitalière importante

- **Héparines de Bas Poids Moléculaire : HBPM**

(Lovenox®, Innohep®, Fraxiparine®)

–Durée d'action et demi-vie plus longue (12-18H en SC)→ 1-2 injections/j

–Utilisation plutôt préventive

–Plus coûteux

→ Utilisation en ville

Effets indésirables des héparines:

- **Risque hémorragique en cas de surdosage**
 - **Surveillance du TCA pour les HNF**
 - **Surveillance de l'activité anti-Xa pour les HBPM**
- **Diminution des plaquettes : TIH**
 - **Numération plaquettaire préalable puis 2 fois par semaine**

	TIH type 1	TIH type 2
Incidence	fréquente (10-20%)	plus rare (1-5%)
Délai	1 à 2 jours	5 à 10 jours
Mécanisme	Interaction directe de l'héparine avec les plaquettes	Mécanisme immuno-allergique
Manifestations cliniques	asymptomatique	Thromboses veineuses>>> artérielles
Thrombopénie	modérée : plaquettes > 100G/L	Brutale et profonde > 40%
Arrêt du ttt	non	indispensable

TIH type 2



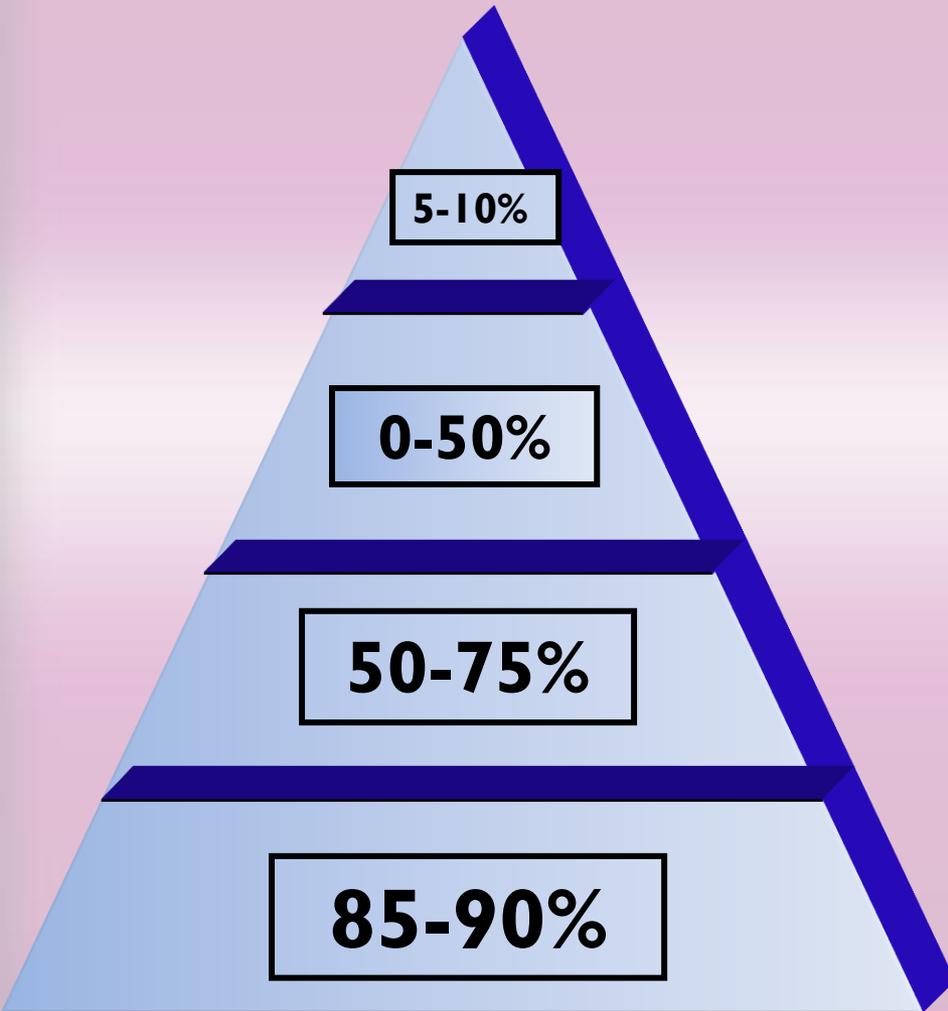
Définition

Désordre auto-immun transitoire prothrombotique induit par l'héparine qui provoque la formation d'anticorps IgG dirigés contre des complexes Héparine-Facteur plaquettaire 4

Etat d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune

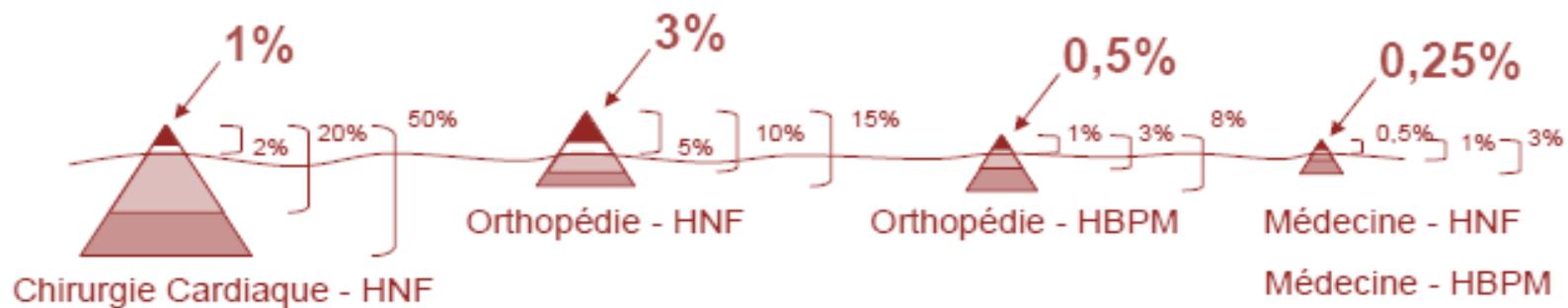
Thrombopénie paradoxalement thrombosante

Accidents thrombotiques



- **Multithromboses**
- **Présence d'anticorps**
- **Thrombose isolée :
Veineuse > artérielle**
- **Thrombopénie
asymptomatique**

INCIDENCE CONTEXTUELLE DES TIH



Warkentin 2004

**L'estimation de cette incidence s'avère
fondamentale**

**Dualité : Phénomène jugé relativement rare
Conséquence potentiellement grave**

⇒ Recommandations variables.

➤ Variabilité :

✓ Héparinothérapie

HNF bovine >> porcine >> HBPM

TABLEAU I. INCIDENCE DE LA TIH DE TYPE II SELON LE TYPE DE PRÉPARATION ET LE DOSAGE DES HÉPARINES (8).

Type d'héparine	Dose d'héparine (UI/24 heures)	Fréquence TIH II
Bovine, HNF	Dose thérapeutique : 25.000 à 40.000	5 % à 10 %
Porcine, HNF	Dose thérapeutique : 25.000 à 40.000	5%
Porcine, HNF	Dose intermédiaire : 15.000	2% à 3%
Porcine, HBPM	Dose intermédiaire : 60 mg	Moins de 1%

✓ **Contexte clinique**

- **Chirurgical>>médical (chirurgie orthopédique et cardiovasculaire++++)**

✓ **Facteurs individuels**

- **ATCD thrombotiques, ttt préalable**
- **Polymorphisme du récepteur FcγRIIa (CD32).**

Physiopathogénie des TIH

The background is a light purple gradient with a dark purple border at the top and bottom. It features decorative elements: a large white circle on the right, a smaller one on the bottom left, and a butterfly in the bottom center. There are also several stylized leaves and stems scattered throughout.

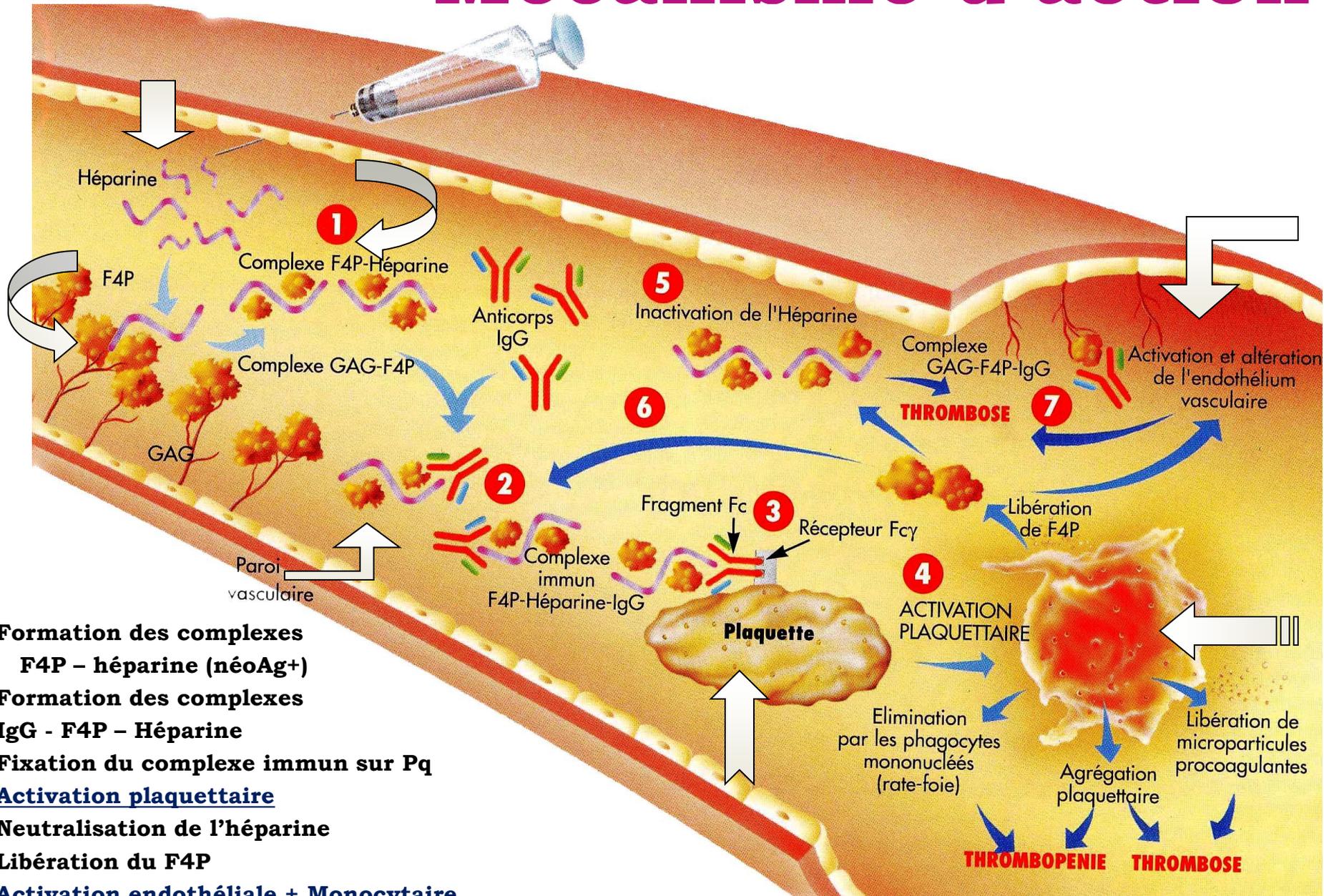
Phénomènes inflammatoires liés au contexte clinique

+ héparine

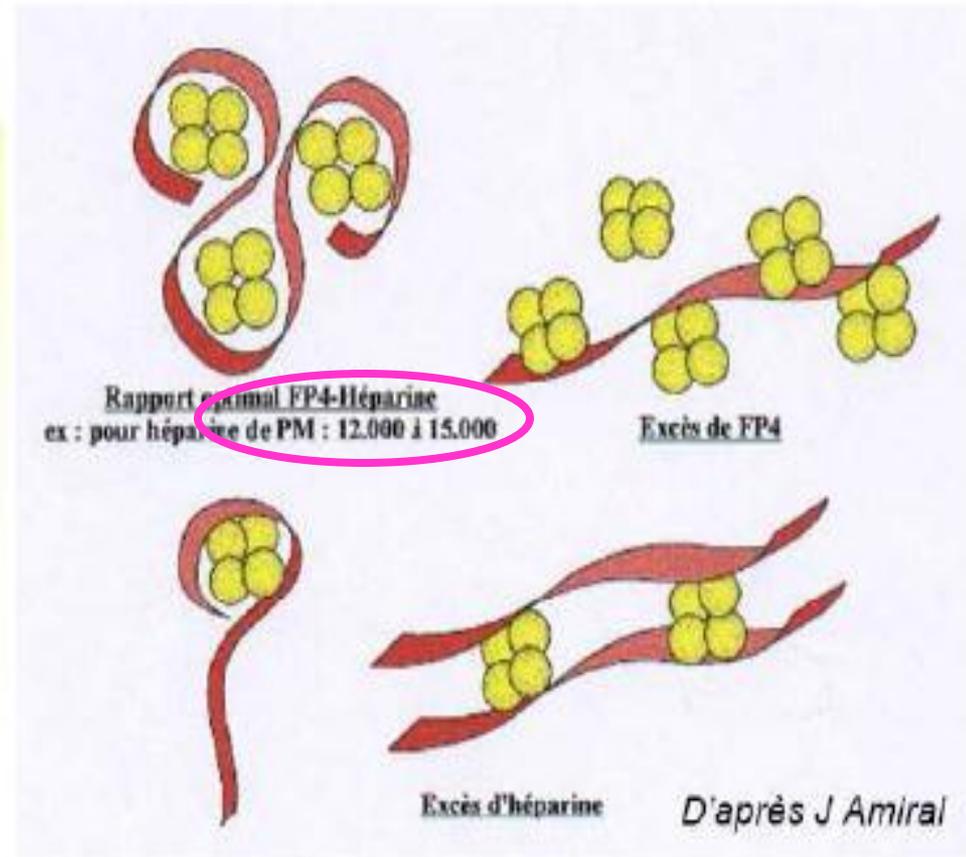
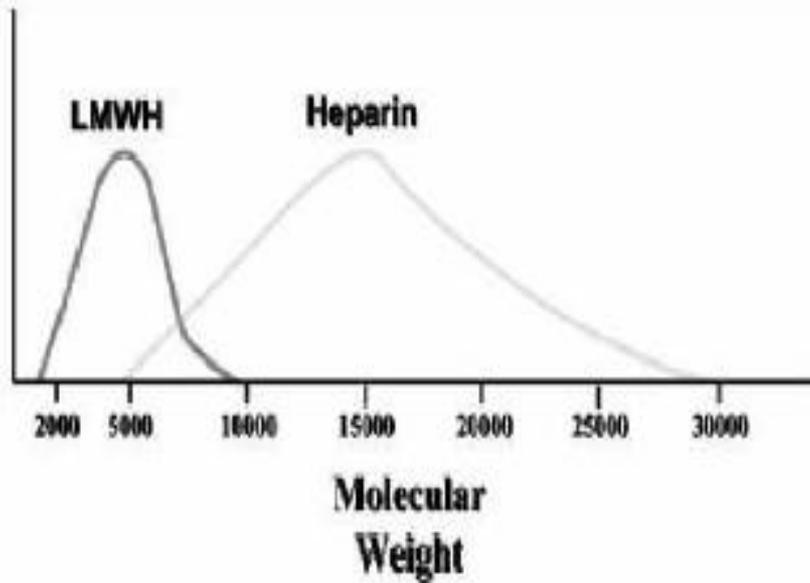
→ libération de PF4 plaquettaire



Mécanisme d'action



Un rapport Héparine/PF4 optimal est nécessaire pour la formation des complexes qui fixent les anticorps anti Hép/PF4



Thrombopénie périphérique immune et retardée



**Ac dirigés contre le complexe
macromoléculaire**

Héparine/facteur 4 plaquettaire (F4P)

Ac dirigés contre l'interleukine-8

Anti-IL-8

Plus RAREMENT

Ac dirigés contre le *neutrophil-activating peptide*

Anti-NAP-2

→ **Activation massive des plaquettes avec agrégation des plaquettes**

→ **Élimination des plaquettes sensibilisées par les anticorps par le système des phagocytes mononucléés.**



Thrombopénie d'apparition brutale

- **Etat d'hypercoagulabilité systémique: manifestations cliniques.**
 - **Accidents thrombo-emboliques, veineux>>> artériels +++**
 - **Complications d'origine hémorragique: exceptionnelles.**
- 

FDR de thrombose au cours d'une TIH:

- ***Nadir plaquettaire faible,***
- ***Contexte chirurgical,***
- ***Taux élevé d'anticorps,***
- ***ATCD de TV ou artérielle***
- ***ttt inadéquat***

Diagnostic de la TIH

The background is a light purple gradient with a dark purple border at the top and bottom. It features several decorative elements: a large white circle on the right side, a smaller white circle at the bottom left, and a butterfly in the lower center. There are also several stylized leaves and stems scattered throughout the design.

Diagnostic de la TIIH

- ✓ ***Thrombopénie***
- ✓ ***Thrombose***
- ✓ ***Autres complications***
- ✓ ***Chronologie***

Chute des Pq > 40%:

- **Entre 5^{ème} et 10^{ème} jour après initiation de l'héparinothérapie**
- **Ou les 1^{ères} H si exposition à l'héparine dans les 3 mois précédents**
- **Si chute des Pq > 50%, risque thrombotique x 6 à 12**

HYPERCOAGULABILITÉ ACQUISE

RISQUE DE THROMBOSE

TIH	
avec thrombopénie <150G/L	36.9
avec chute des plaquettes > 50% de la valeur de référence	12.4
avec chute des plaquettes >50% et plaquettes > 150G/L	6.0
Anticoagulant de type lupus	5.4
Syndrome des antiphospholipides	9.0
Age	2.0
Obésité	1.5 à 2.0
Antécédents de TV	3.0
Cancer	3.0 à 7.0
Chirurgie	3.0 à 6.0
Contraception oestroprogestative	4.0 à 6.0
Traitement hormonal substitutif	2.0
Grossesse	4.0
Post-partum	14.0
Immobilisation prolongée	11.0
Insuffisance Cardiaque Congestive	2.0
Infection Sepsis	2.5

Quand suspecter une TIH?

- « **Cassure** » dans la courbe de la cinétique plaquettaire et ttt héparinique concomitant ou récent
- **Complication thromboembolique** survenant sous héparine
- **Apparition d'un signe clinique insolite ou suspect** sous héparine (flush, prurit, érythème au point de ponction...)

Les comorbidités (sepsis, cancer) et les traitements multiples associés (ATB, chimiothérapie) peuvent masquer l'imputabilité de l'héparinothérapie ++

THROMBOSE VEINEUSE

- **TVP** : De novo, aggravation ou récurrence : 50% des cas.
MI+++ , MS KT.
- **Gangrène veineuse**
- **Embolie pulmonaire** :
25% des cas avec ou sans TV des CD
- **Infarctus des surrénales** :
Hémorragique +++ / uni ou bilatéral
- **Thrombose cérébrale**
- **CIVD** : 10 à 20% +++
- **Localisations multifocales** à distance d'un foyer initial
- **Extension** de thrombose.

THROMBOSE ARTÉRIELLE :

- **Aorte et / ou carrefour ilio-fémoral :**

Ischémie aigue des membres.

Infarctus viscéral

Potentiel embolique 5 à 10% des cas.

- **AVC ischémique :** 3 à 5% des cas.

- **Atteintes diverses :**

Rein, mésentère, mbres, médullaire....

- **Atteinte microvasculaire :**

Ischémies digitales

Nécrose cutanée centrale.



➤ Réactions systémiques aiguës :

Fièvre, détresse respiratoire, douleurs abdominales, troubles digestifs

Caractère multifocal de l'atteinte microcirculatoire par les thrombi plaquettaires ++

➤ Résistance à l'héparine

CEC +++

Mais également...

➤ **Atteintes cutanées:**

érythème induré, exanthème diffus, livedo, nécrose cutanée

➤ **Hémorragies: <10%**

*Saignement aux pts de ponction,

*ecchymoses +/- étendues,

*+ rarement des hématomes profonds

➤ **Thrombopénie asymptomatique+++++**

Réactions cutanées sous héparine



- Erythème induré
- Eczéma ou urticaire localisés ou diffus
- Exanthème diffus
- Erythème localisé prurigineux

P Hainaut www.md.ucl.ac.be

Réactions cutanées sous héparine



- Plaque érythémateuse, douloureuse bien délimitée
- Extension centrifuge
- Purpura violacé, décollement hémorragique, nécrose centrale

P Hainaut www.md.ucl.ac.be

TIH et accidents ischémiques



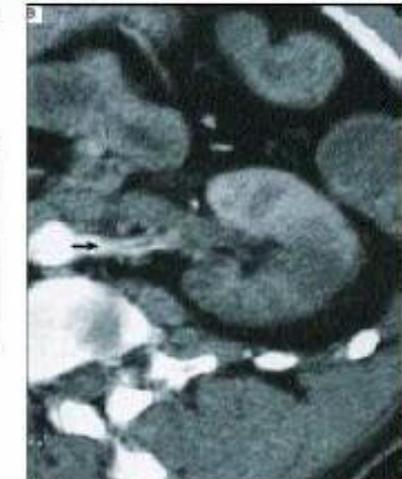
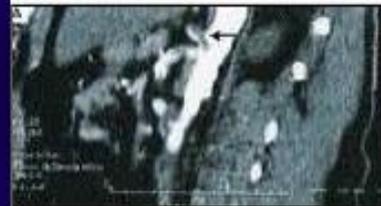
Purpura et nécrose



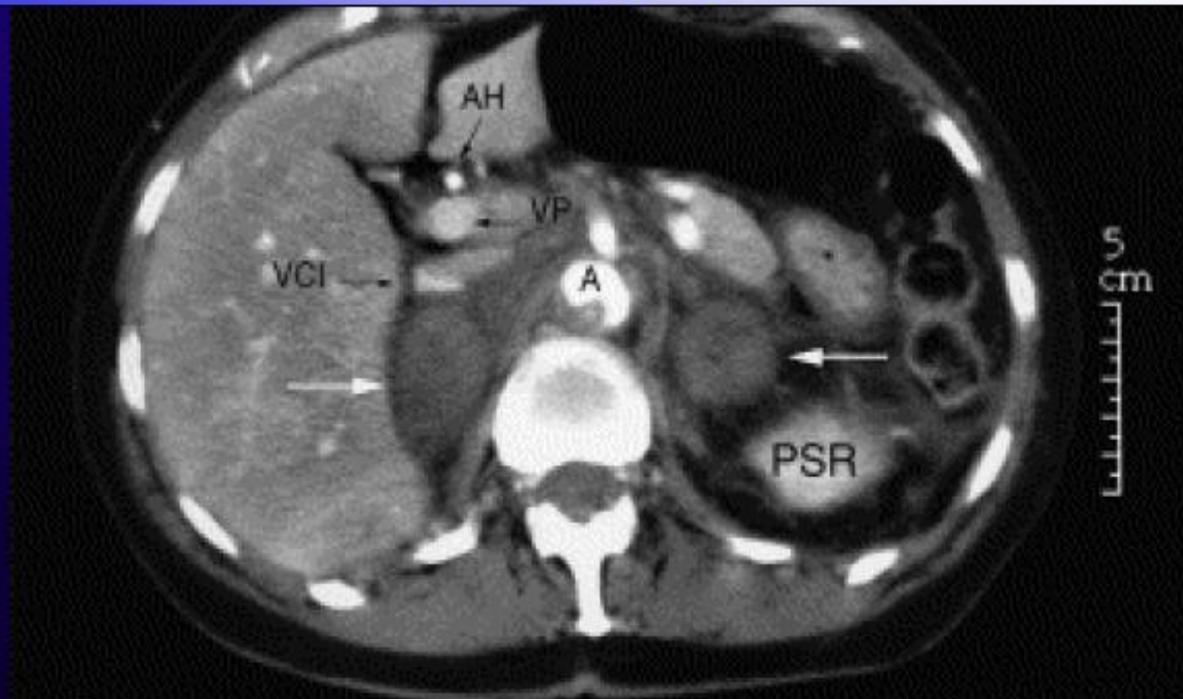
- Plaque érythémateuse, douloureuse bien délimitée
- Extension centrifuge
- Purpura violacé, décollement hémorragique, nécrose centrale

Thrombose artérielle

Atteinte du tronc coeliaque,
de l'artère mésentérique et
de l'artère rénale



Infarctus hémorragique des surrénales



a

Schneider F Annfar 2003

Patient VIH douleurs abdominales,
choc hypovolémique, fuite hydrosodée
absence d'épanchement et de perforation
hypertrophie surrénalienne bilatérale (flèches)
thrombus aortique mural postérieur (A)

TIH: DIAGNOSTIC DIFFICILE

- Confirmation de la réalité de la thrombopénie
- Absence de gold standard ➡ Faisceaux de présomptions

Cliniques



Score d'imputabilité

Biologiques



Tests fonctionnels

Tests immunologiques



PROBABILITE DE TIH

Confirmer la thrombopénie +++

- ✓ **Contrôle sur tube citrate et/ou**
- ✓ **Examen du frottis**

- ✓ **Éliminer la pseudothrombopénie à l'EDTA**

**Rôle du biologiste+++
Bonne collaboration entre clinicien et biologiste**

Pseudo TTH: thrombopénie + thrombose

1. Complication thrombotique dans un contexte paranéoplasique :

2. SAPL

- thrombopénie,
- complications thrombotiques,
- Fréquente exposition à l'héparine.

3. Syndrome d'activation macrophagique (SAM) :

bicytopenie, fibrinopenie, élévation de TG et de la ferritinémie

4 .Autres:

- **Prise médicamenteuse** (diurétiques, ATB..)
- **CIVD**
- **Purpura post transfusionnel** lié à une alloimmunisation
- **PTT** avec thrombopénie, schizocytes et marqueurs d'hémolyse

Score des 4 T proposé par Warkentin et al.

points	2	1	0
T hrombopénie	Diminution supérieure à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/l	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/l	Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/l
T iming de survenue de la thrombopénie	Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement par héparine ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombopénie survenue après le 10 ^{ème} jour de traitement par héparine	Thrombopénie survenue dans les 5 premiers jours de traitement par héparine mais sans sensibilisation préalable par une héparinothérapie récente (c'est à dire dans les 100 jours précédents)
T hromboses ou autres complications	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique après bolus IV	Thrombose récidivante ou en aggravation Lésions cutanées érythémateuses Thrombose suspectée	Pas de complication thrombotique
Au T re cause de la thrombopénie (médicaments...)	Pas d'autre cause évidente	Autre cause possible	Autre cause effective

-élevée 6-8

Probabilité pré test :

-intermédiaire 4-5

-Faible 0-3

Mais ...

Score d'imputabilité des 4T

- **Non validé**
- **Réalisation requiert de l'expérience**
Item « autre cause » difficile à évaluer
Co-morbidité fréquente en USI

Diagnostic biologique

The background is a light purple gradient with a dark purple border at the top and bottom. It features several decorative elements: a large white circle on the right side, a smaller white circle at the bottom left, and a white butterfly in the lower center. There are also several stylized white leaves and stems scattered throughout the design.

Diagnostic biologique

**Détection de la réaction
immune dépendante de
l'héparine**

The background features a light purple gradient with decorative elements: a large white circle on the right, a smaller white circle at the bottom left, and a butterfly at the bottom center. There are also stylized leaf and branch motifs in white and light purple.

Test spécifique

Pas de « gold standard »

➤ Test fonctionnel :

- Test d'agrégation plaquettaire: TAP (bonne spécificité, mais mauvaise sensibilité)

➤ Test immunologique :

- ELISA : mis en évidence d'Ac anti F4P-héparine (peu sensible et peu spécifique)
- « Gel-test »

➤ Test de libération de sérotonine marquée (si discordance)

Test d'agrégation plaquettaire : TAP

Détection d'IgG capables d'activer les plaquettes de façon dépendante de l'héparine

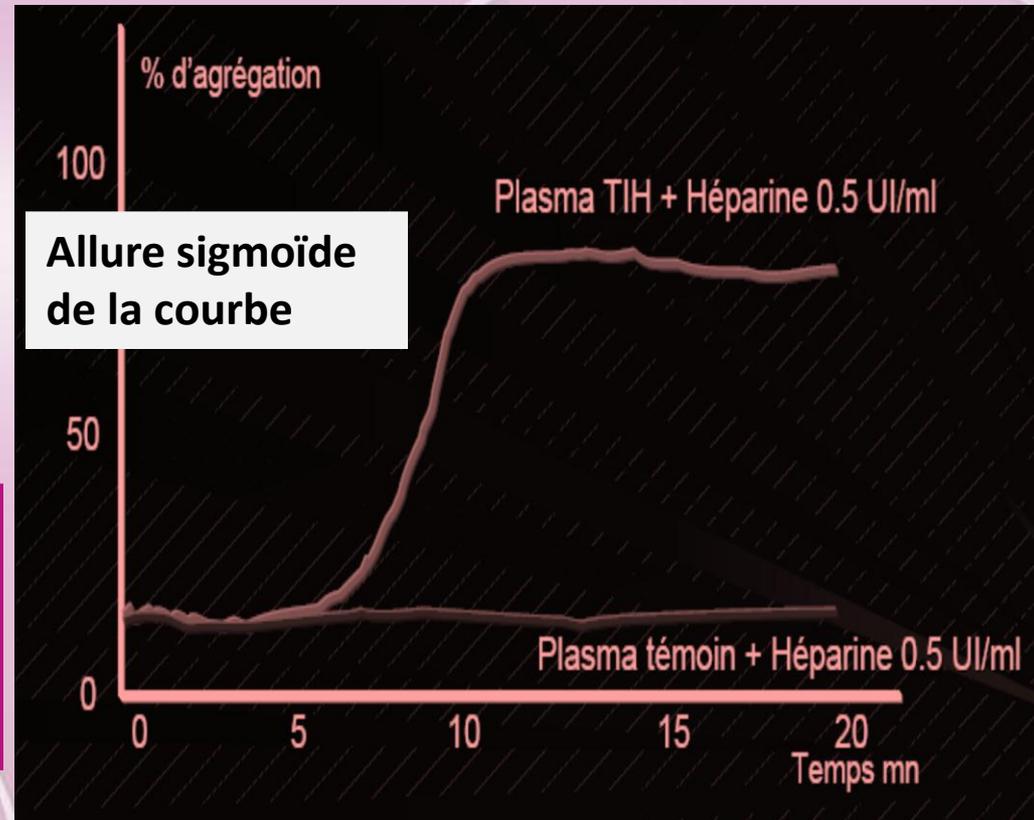
Donc

Tests mettant en évidence l'activation plaquettaire

➤ **le plus utilisé par les laboratoires spécialisés**

- **Bonne spécificité: > 90%**
- **Rares faux positifs.**

- **Sensibilité variable (40-90%)**
- **Faux négatifs: faible taux d'AC, AC de type IgM ou IgA.**



Tests ELISA

- **Fixation des Ac sur le complexe F4P-Héparine**
- **Ne détecte que les Ac dirigés contre le complexe F4P-Héparine**

-**Excellente Sensibilité $\approx 90\%$**

-**Bonne VPN**

-**Standardisation**

-**Pas de plaquettes témoins**

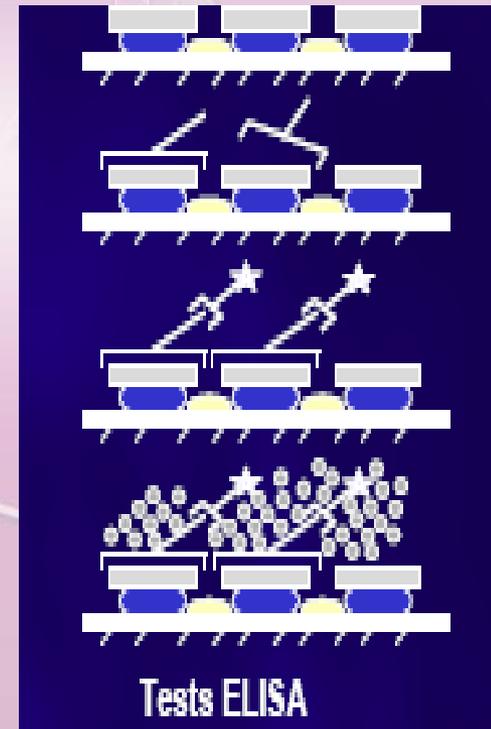
-**Mauvaise spécificité (surtout dans certains contextes/ chirurgie cardiaque sous CEC)**

-**Mauvaise VPP**

-**Réalisation difficile en urgence**

-**Ne détecte pas les AC anti-IL-8 ou anti-NAP-2**

-**Kits commerciaux non unitaires**



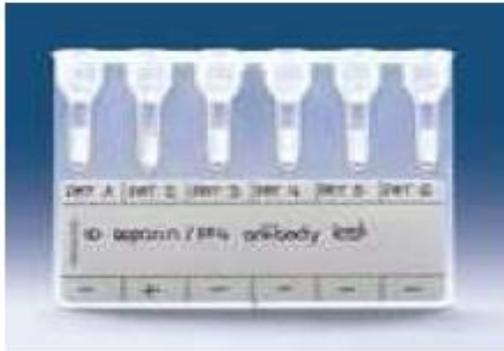
Usefulness of anti-PF4/heparin antibody test for intensive care unit patients with thrombocytopenia

Sang Hyuk Park¹, Seongsoo Jang¹, Hyeon Shim¹, Geum-Borae Park², Chan-Jeoung Park¹, Hyun-Sook Chi¹, Sang-Bum Hong³

Departments of ¹Laboratory Medicine, ³Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, ²Department of Laboratory Medicine, Eulji University Daejeon Hospital, Daejeon, Korea

suggested by ISTH 2001 criteria [13]. Our results showed that only D-dimer was significantly different between patients with antibody and those without antibody. This indicates that the most commonly performed coagulation tests are of limited value for differentiating between DIC and HIT. Therefore, it is proposed that the PF4/heparin antibody test should be performed for the diagnosis of HIT in thrombocytopenic ICU patients receiving heparin.

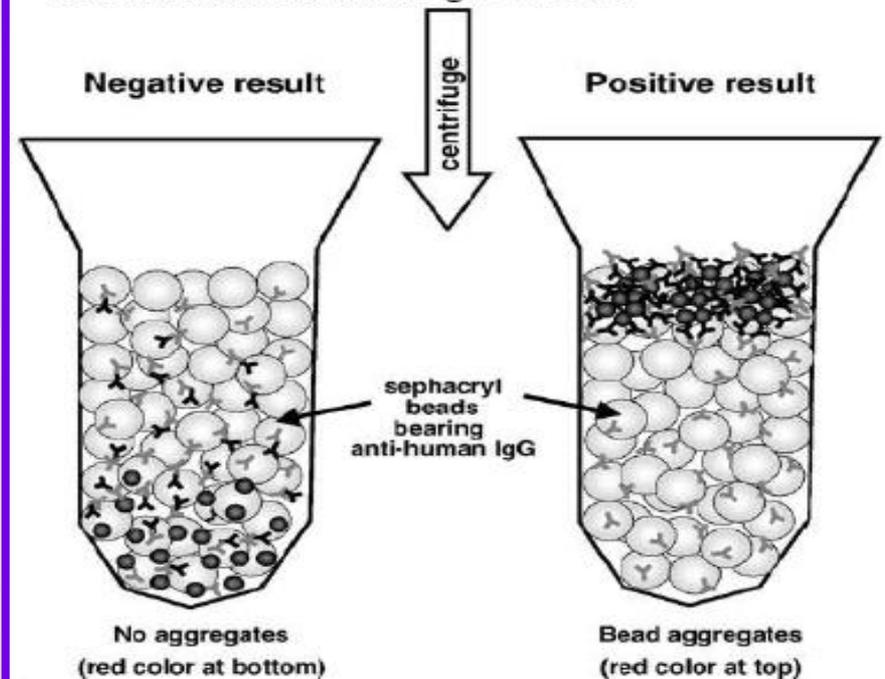
Test d'immunodiffusion en gel: « gel test »



Diamed® ID-PaGIA
Heparin/PF4 antibody test

- Test rapide à réaliser en urgence(15 min)
- Test unitaire accessible à toute heure
- Test qualitatif détectant l'isotype IgG
- Spécificité de 97%
- Sensibilité de 86% VPN ≈ 100%

Sérum à tester contenant IgG anti-PF4/Hep 
+
Billes rouges polystyrène coatées PF4/Hép 
↓
Dépôt à la surface des billes sephacryl
contenant des Ac anti-IgG humain 



Test de la libération de la sérotonine radiomarquée (SRA)

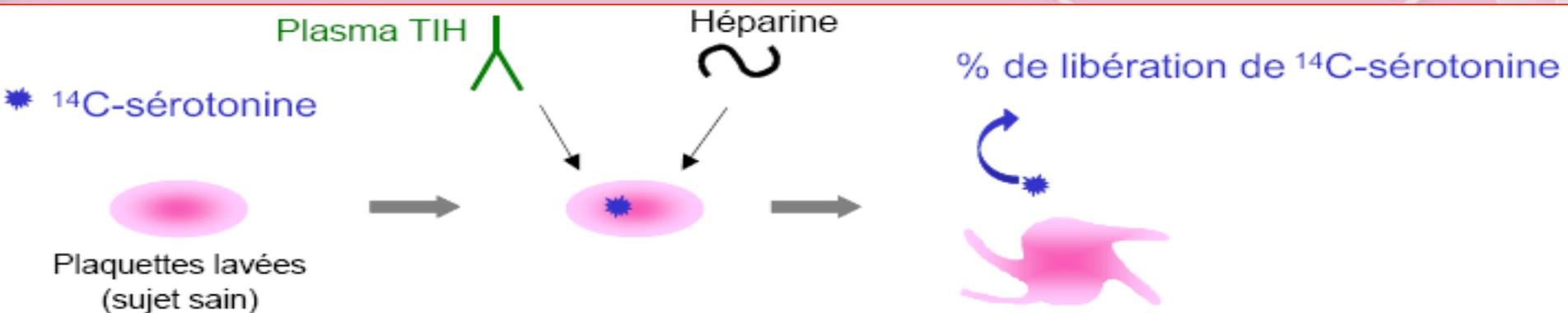
-test considéré de référence;

-Sensibilité: 65-95% / Spécificité: 90-100% / VPP \approx 100%

-Technique longue;

-Utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées;

-Test réservé à de rares centres spécialisés.



Discordance possible+++

- clinique fortement suspecte
- Tests biologiques négatifs

La négativité des tests fonctionnels et immunologiques ne permet pas d'exclure une TIH évolutive compte tenu de la possibilité d'autres types de cibles antigéniques et de l'isotype des Ac générés.

COMPLEXES	TAP	ELISA
IgG / F4P-héparine	+	+
IgA ou IgM / F4P-héparine	-	+
IgG / ?-héparine	+	-
IgA ou IgM / ?-héparine	-	-

Prise en charge thérapeutique

The background is a light purple gradient with a dark purple border at the top and bottom. It features decorative elements: a large white circle on the right, a smaller white circle on the bottom left, and a white butterfly in the bottom center. There are also several stylized white leaves scattered throughout the design.

TIH « Time Is Horror »

Règle des 4 S

- **S...uspicion de TIH**
- **S...uspension de l'héparine**
- **S...ubstitution anti-thrombotique**
- **S...urveillance biologique**

- **Urgence thérapeutique**
- **Ne doit pas être différée dans l'attente des résultats des tests du laboratoire**
- **Recherche systématique d'une complication thromboembolique par écho-doppler : thrombose infra-clinique**

A la phase aiguë

5 mesures indispensables

- **Arrêt immédiat de toute héparinothérapie**
- **Débuter une thérapie anticoagulante alternative**
- **Échodoppler systématique des MI**
- **Hospitalisation en USI**
- **Surveillance clinique pluriquotidienne**

Ce qu'il ne faut pas faire!!!!

- **Arrêt de l'héparine sans substitution**
 - **-Traitement AVK d'emblée**
 - **-Substitution HNF-HBPM**
 - **-Transfusions des plaquettes**
- 

Les anti-thrombotiques de substitution

- **Danaparoïde sodique Orgaran®**
- **Lépirudine Refludan®**
- **Fondaparinux**
- **Bivalirudine**
- **Argatroban →**

AMM en France

**AMM aux Etats-Unis,
Japon**

Relais par AVK (conditions)

Danaparoïde sodique

Orgaran®

- Héparinoïde de faible poids moléculaire
- Activité antithrombotique identique à celle de l'héparine
- Activité anticoagulante ciblé sur le facteur Xa (anti IIa±)
- Faible réactivité plaquettaire
- 1/2 vie 25H, élimination rénale
- SC: 2 à 3 inj/j
- IV à débit continu précédé d'un bolus
- Surveillance biologique: activité anti-Xa
(0,5 et 0,8 U anti-Xa/ml) + numération plaquettaire

Protocole d'anticoagulation par l'Orgaran

Traitement prophylactique				
TIH aiguë sans thrombose	Poids \leq 90 kg	750 UI	Toutes les 8 h en SC	7 à 10 jours
	Poids \geq 90 kg	1.250 UI	Toutes les 8 h en SC	7 à 10 jours
Antécédents de TIH	Poids \leq 90 kg	750 UI	Toutes les 12 h en SC	7 à 10 jours
	Poids \geq 90 kg	1.250 UI	Toutes les 12 h en SC	7 à 10 jours
Traitement curatif : complications thrombo-emboliques dues à une TIH aiguë ou à des antécédents de TIH				
Dose de charge	Poids \leq 55 kg Poids 55 – 90 kg Poids \geq 90 kg		1.250 UI en IV 2.500 UI en IV 3.750 UI en IV	
Dose d'entretien	IV (de préférence si risque élevé de thrombose et surpoids) : 400 UI/heure pendant 4h puis 300 UI/heure pendant 4h puis 150 à 200 UI/heure		SC (toutes les 12h au niveau de 2 sites d'inj. distincts) : < 55 kg : 1.500 UI 2 x/j 5-90kg : 2.000 UI 2 x/j > 90 kg : 1.750 UI 3 x/j	
Surveillance biologique: dosage anti-Xa	IV - 0,5 à 0,7 U/ml 5 à 10 min après le bolus - Toujours \leq 1 U/ml pendant la phase d'ajustement - 0,5 à 0,8 U/ml pendant le traitement d'entretien		SC au 3 ^{ème} jour, à mi-temps entre deux injections : 0,4 à 0,6 UI/ml	

Lépirudine Refludan®

- **Hirudine recombinante.**
- **Inhibiteur direct de la thrombine**
- **Deuxième anti-thrombotique utilisable**
- **Voie IV, $\frac{1}{2}$ vie 0,8 à 1,7h, élimination rénale.**
- **Risque hémorragique majoré en cas d'insuffisance rénale, d'obésité ou de petit poids.**
- **Surveillance biologique: TCA**
- **Relais par AVK s'impose mais plus difficile dans la mesure où le Réfludan® allonge l'INR.**

Protocole d'anticoagulation par le Refludan®

Posologie	0,4 mg/kg en bolus IV puis 0,15 mg/kg/h en IV continue (pas de bolus car risque d'hémorragies).
Surveillance	Adapter les doses selon le TCA (2 fois le témoin).

D'autres agents antithrombotiques potentiellement intéressants :

- **Argatroban**: antithrombine directe utilisée au Japon et en Amérique du Nord
- **Ximelagatran** antithrombine directe active par voie orale
- **Fondaparinux sodium (Arixtra®)** molécule de synthèse ayant une action anti-Xa pure et indirecte

HIT SUSPICION

Expert Advice

SCORING SYSTEM 4 T's

Low

Intermediate

High

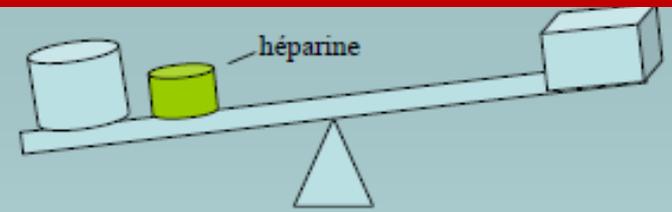
No testing
Continue Heparin

Testing
Hospitalization
Alternative Treatment

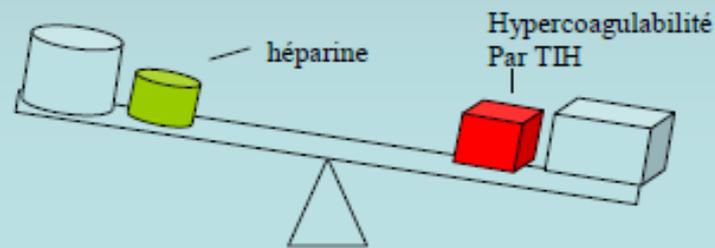
*LO et al, J Thromb Haemost 2006
BCSH Guidelines, Br J Haematol 2006*



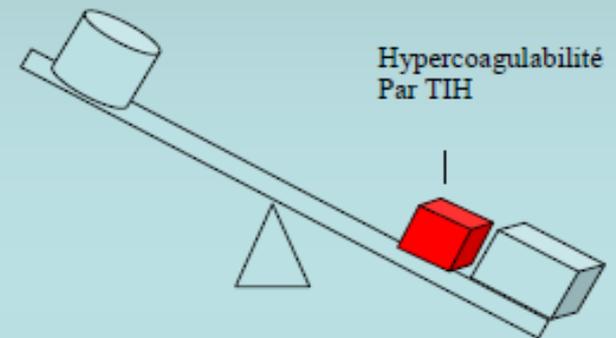
1. Hémostase à l'équilibre



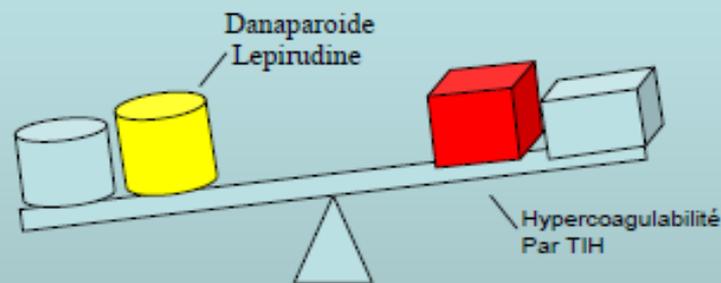
2. Patient sous héparine



3. Patient-TIH (sous héparine)



4. Patient -TIH (héparine arrêtée)



5. Patient-TIH aigüe (arrêt héparine, anticoagulant de substitution)

Prévention des TIH

The background is a light purple gradient with a dark purple border at the top and bottom. It features decorative elements: a large white circle on the right, a smaller white circle on the bottom left, and a butterfly in the bottom center. There are also several stylized white leaves scattered throughout the design.

Prévention primaire

- **Durée d'exposition courte aux héparines et relais précoce par AVK**
- **Numération plaquettaire régulière :**
 - Une numération initiale avant l'instauration du ttt;
 - Surveillance bihebdomadaire du 5^{ème} au 21^{ème} jour de ttt
 - Dès les 1ère heures de ttt chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents
- **Limiter les indications de HNF : Préférer les HBPM à l'HNF**

Prévention secondaire

- Aucune réintroduction d'héparine après dg de TIH +
- Certificat d'immunoallergie aux héparines

-Chirurgie cardiaque avec CEC: la seule dérogation à l'utilisation de HNF en contexte de TIH

+ Après disparition des Ac, associée à un antiplaquettaire l'illoprost (analogue de la prostacycline) ou le tirofiban (anti GPIIbIIIa).

+ Strictement réservée à la phase opératoire et est normalement neutralisée par la protamine.

+ En période pré ou post opératoire: danaparoiide ou lépirudine



Conclusion

- **TIH: complication clinique sérieuse qui peut avoir une évolution fatale.**
- **Toutes les héparines (Incidence + fréquente avec l'HNF)**
- **Absence de diagnostic de certitude pour TIH**
- **Les tests biologiques sont complémentaires**
- **La numération plaquettaire reste un paramètre-clé de la stratégie diagnostique**
- **Le score d'imputabilité diagnostique renforce l'analyse dans la stratégie thérapeutique**
- **Le danaparoiide sodique ou Orgaran® constitue l'alternative thérapeutique de 1^{ère} intention.**