

LES VENDREDIS DE LA REANIMATION

Coordinateur : Pr Ag Sami ABDELLATIF
Service de Réanimation Médicale. H. LA RABTA

Programme du Vendredi 26 Novembre 2010 à 15 H

« IATROGENIE EN REANIMATION »

Coordinateur : Dr N.KOURAICHI

Présidents de la séance : Pr.N.BEN ROMDHANE – Pr.S.BEN LAKHAL

1) Thrombopénie induite par l'héparine
Dr Ben Romdhane Neila (Chef de Service d'Hématologie. H.LA RABTA)

2) Accidents transfusionnels
Dr Mahjoub Sonia (H.LA RABTA)

Pause : Cocktail offert par les laboratoires *Médis*

3) Troubles trophiques en réanimation
Dr Mokline Amel (Centre de traumatologie et des grands brûlés)

4) Complications ORL en réanimation
Dr Elghord Hatem (CAMU)

Lieu : Siège des laboratoires Médis (médiathèque Médis). 26 Rue du Lac Léman. Imm. Herthoma, les berges du lac Tunis. A 15 H.

Renseignement : contacter Dr Sami ABDELLATIF. Service de Réanimation Médicale. Hôpital la RABTA.
Tél : 71 57 88 30. 98 30 77 50. e.mail : abdellatif.sami@rns.tn ou bien drabdellatifsami@yahoo.fr

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Neila Ben Romdhane

Héla Baccouche

Service Hématologie Hôpital la Rabta

26/11/2010

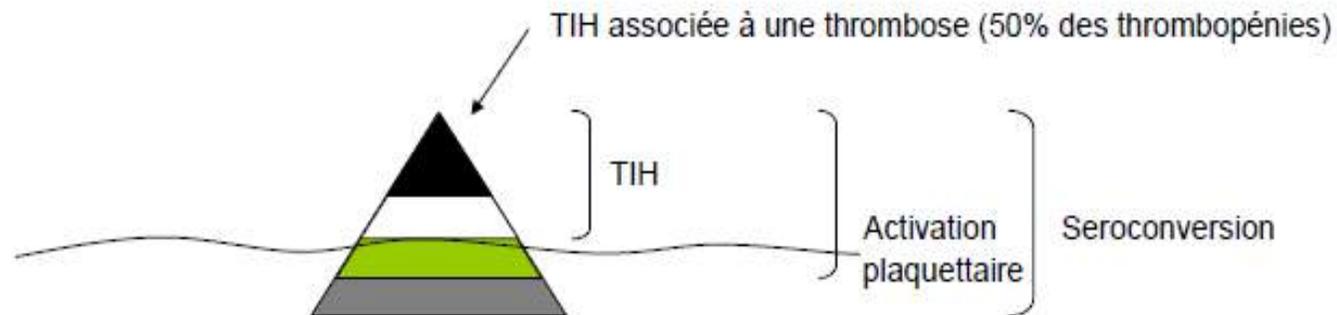
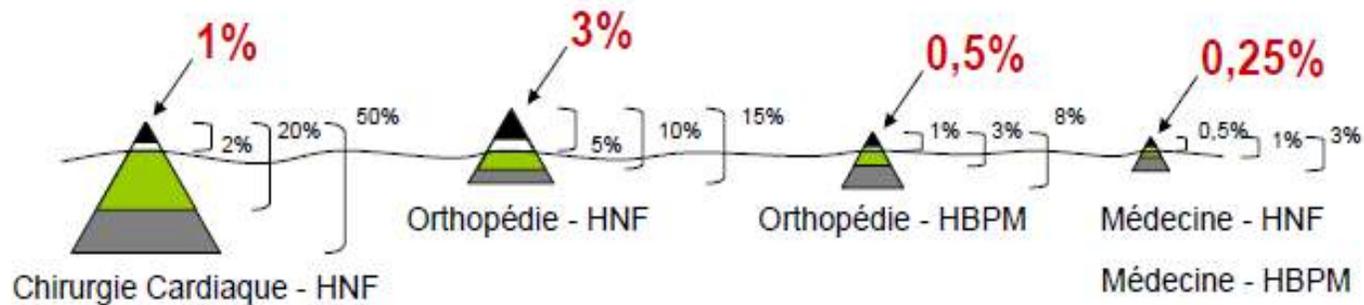
Thrombopénie Induite par l'Héparine

	TIH type 1	TIH type 2
Thrombopénie	Modérée	Brutale et profonde ↳ plaq. > 40 %
Délai	1 - 2 jours	5 - 12 jours
Manifestations cliniques	Aucune	Thromboses veineuses >>> artérielles
Incidence	Fréquente	< 0,1% à 3%
Mécanisme	Effet direct	Immun
Arrêt du traitement	Non	INDISPENSABLE

Etat d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune

Thrombopénie paradoxalement thrombosante

INCIDENCE CONTEXTUELLE DES TIH



Warkentin 2004

➤ Incidence de la TIH: estimée inf à 10%,

➤ hétérogénéité DC, autres sources de variabilité :

✓ Héparinothérapie

HNF bovine>>porcine>>HBPM

✓ Contexte clinique

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

✓ Facteurs individuels

➤ ATCD thrombotiques, ttt préalable

➤ Polymorphisme du récepteur Fc RIIa (CD32). *Gruel, blood 2004*

	HNF			HBPM	
	Chir cardiaque	Chir ortho	Médecine	Chir ortho	Médecine
séroconversion	50 %	15 %	3 %	8 %	3 %
TIH	2 %	5 %	0,5 %	1 %	0,5 %
TIH + thrombose	1 %	2,5 %	0,25 %	0,5 %	0,25 %

Warkentin and Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia. 2nd edition, Marcel Dekker 2001

L'estimation de cette incidence s'avère fondamentale

Dualité : Phénomène jugé relativement rare

Conséquence potentiellement grave

⇒ **Recommandations variables.**

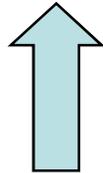
Physiopathogénie des TIH

Activation plaquettaire

Activation monocytaire

Activation endothéliale

Thrombopénie périphérique immune et retardée



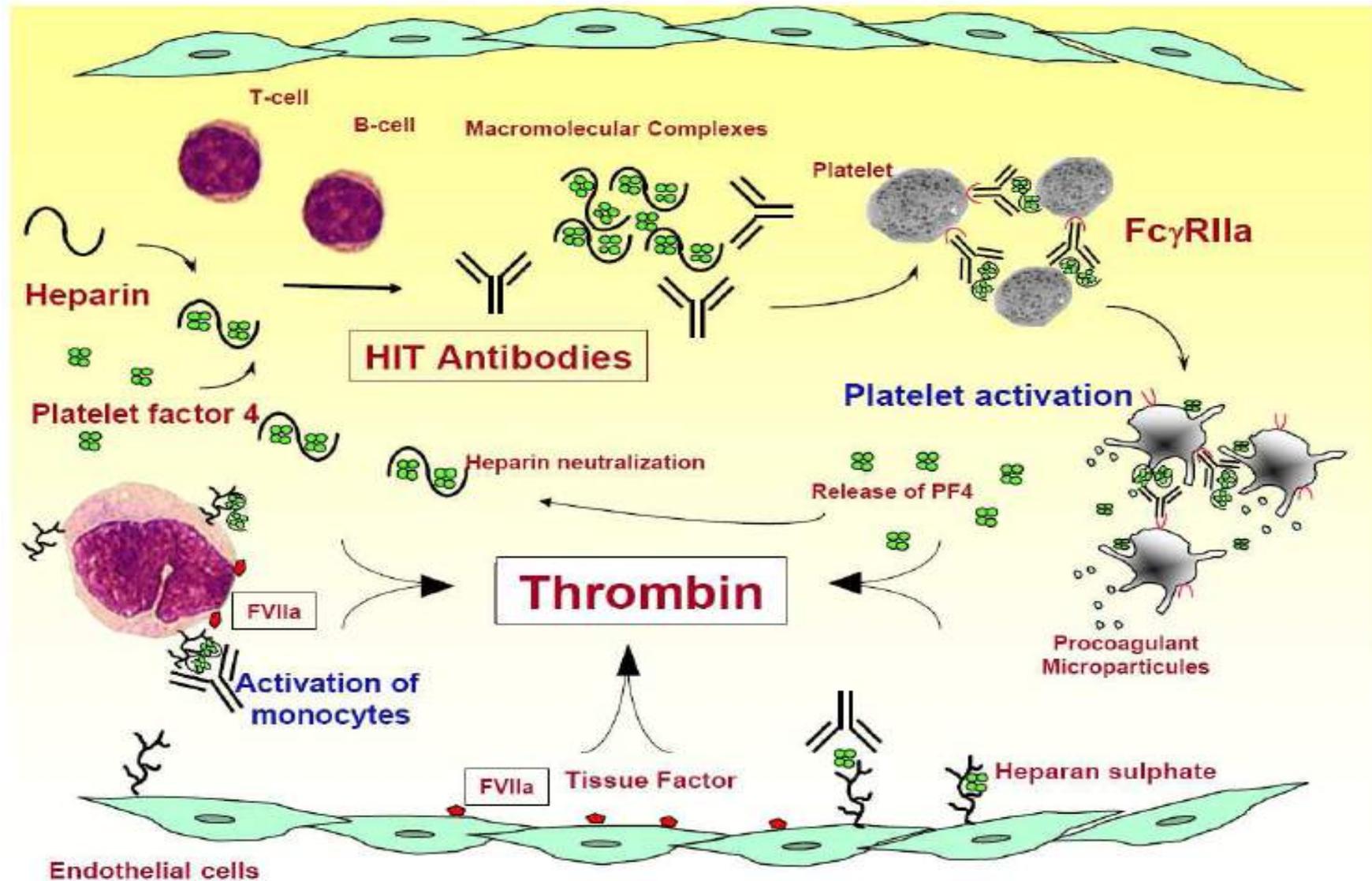
**AC dirigés contre le complexe macromoléculaire
Héparine/facteur 4 plaquettaire (F4P)**

Ac dirigés contre l'interleukine-8
Anti-IL-8

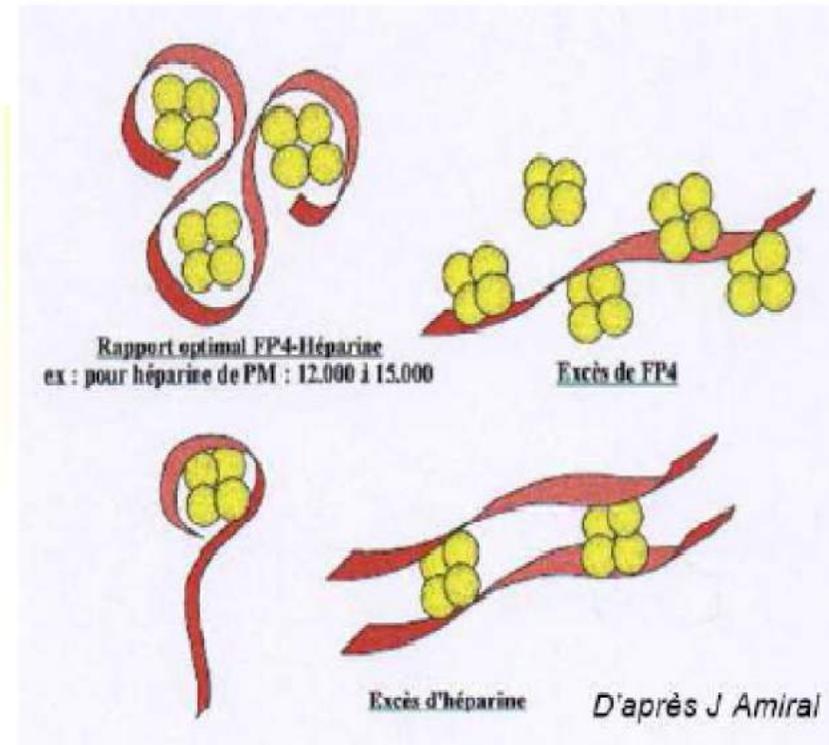
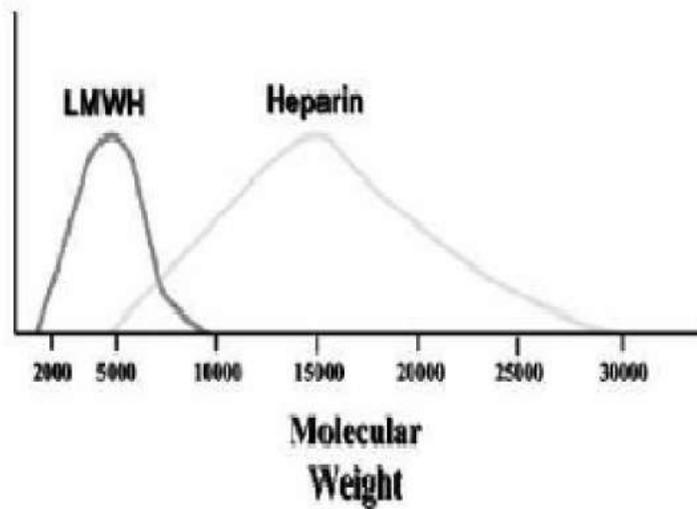
Plus RAREMENT

Ac dirigés contre le *neutrophil-activating peptide*
Anti-NAP-2

Phénomènes inflammatoires liés au contexte clinique → libération de PF4 plaquettaire



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



Aspects cliniques et risque thrombotique des TIH

Thrombopénie

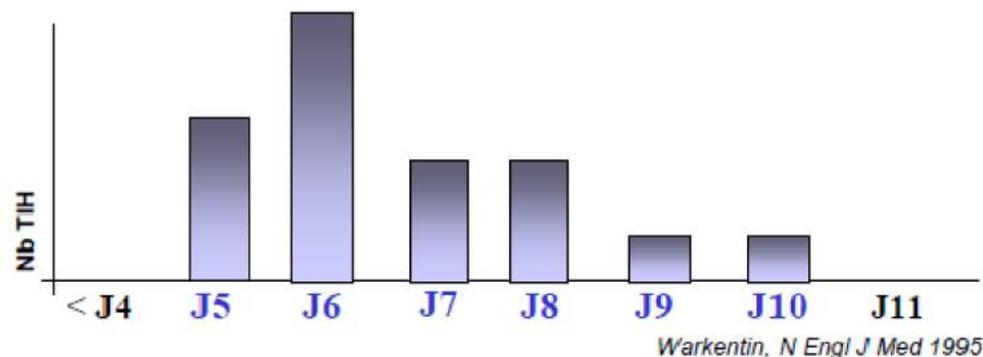
Thrombose

Autres complications

Chronologie

Chute des plaquettes >40%

- ✓ Entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour après initiation de l'héparinothérapie
- ✓ ou les premières heures si exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents
- ✓ si chute des plaquettes > 50 %, risque thrombotique × 6 à 12



Quand suspecter une TIH?

- « Cassure » dans la courbe de la cinétique plaquettaire et traitement 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 (antibiothérapie, chimiothérapie) peuvent masquer l'imputabilité de l'héparinothérapie

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

ASPECTS CLINIQUES :

THROMBOSE INDUITE PAR L'HÉPARINE

Situation de thrombose paradoxale sous
héparinothérapie bien conduite
associée ou non
à une thrombopénie

THROMBOSE VEINEUSE

- **TVP** : De novo, aggravation ou récurrence : 50% des cas.
Membres inférieurs +++, Membres supérieurs si KT.
- **Gangrène veineuse** :
- **Embolie pulmonaire** :
25% des cas avec ou sans thrombose veineuse des cavités droites.
- **Infarctus des surrénales** :
Hémorragique +++ / uni ou bilatéral
- **Thrombose cérébrale** :
Sinus longitudinal
- **CIVD** :
10 à 20% / défaillance d'organe +++.
- **Localisations multifocales** à distance d'un foyer initial
- **Extension** de thrombose.

THROMBOSE ARTÉRIELLE :

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

Ischémie aiguë des membres.

Infarctus viscéral

Potentiel embolique 5 à 10% des cas.

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

Thrombus intra cardiaque : rare

➤ **Atteintes diverses :**

Rein, méésentère, mbres, médullaire....

➤ **Atteinte microvasculaire :**

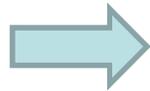
Ischémies digitales

Gangrène veineuse avec nécrose distale

Nécrose cutanée centrale.

Réactions systémiques aiguës :

Fièvre, détresse respiratoire, douleurs abdominales, trb digestifs
Bolus d'héparine



Surveillance Num plaquettaire



Signes d'alarmes

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%**

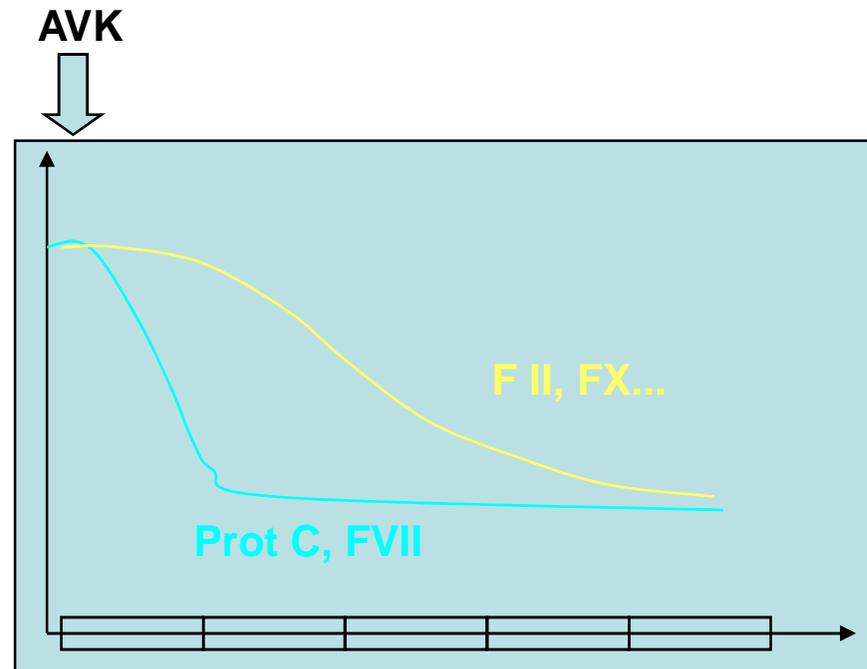
saignement aux point de ponction, ecchymoses plus ou moins étendues, et plus rarement des hématomes profonds

- **Thrombopénie asymptomatique+++++**

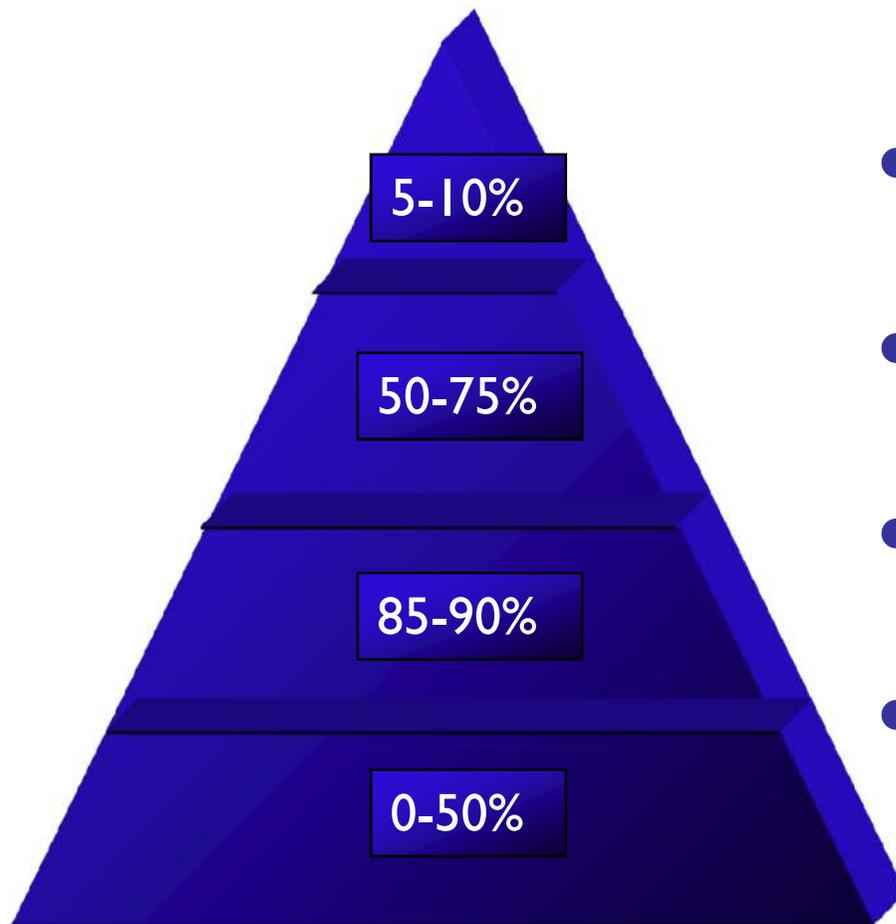
TIH : complications protéine C dépendantes

- Gangrène veineuse des membres inférieurs
 - gangrène M.I. ;
 - pouls artériels +
 - après induction AVK
 - INR moyen élevé :
 - 6,1 vsus 3,2 ($p < 0,001$) dans une série de Warkentin
 - Equivalent d'une dose de charge
 - patients atteints d'un déficit en protéine C par consommation

- Nécrose cutanée sous AVK



Accidents thrombotiques



- Multithromboses :
 - activation cellulaire, CIVD...
- Thrombose isolée :
 - Veineuse > artérielle
- Thrombopénie asymptomatique
- Présence d'anticorps

Phlegmatia Coerulea Dolens



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

Purpura et nécrose



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

TIH et accidents ischémiques



TIH et accidents ischémiques

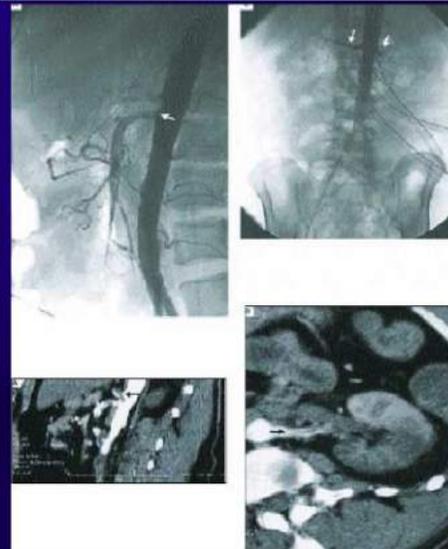


Livedo Reticularis et nécrose débutante du pied compliquant une TIH associée à une CIVD

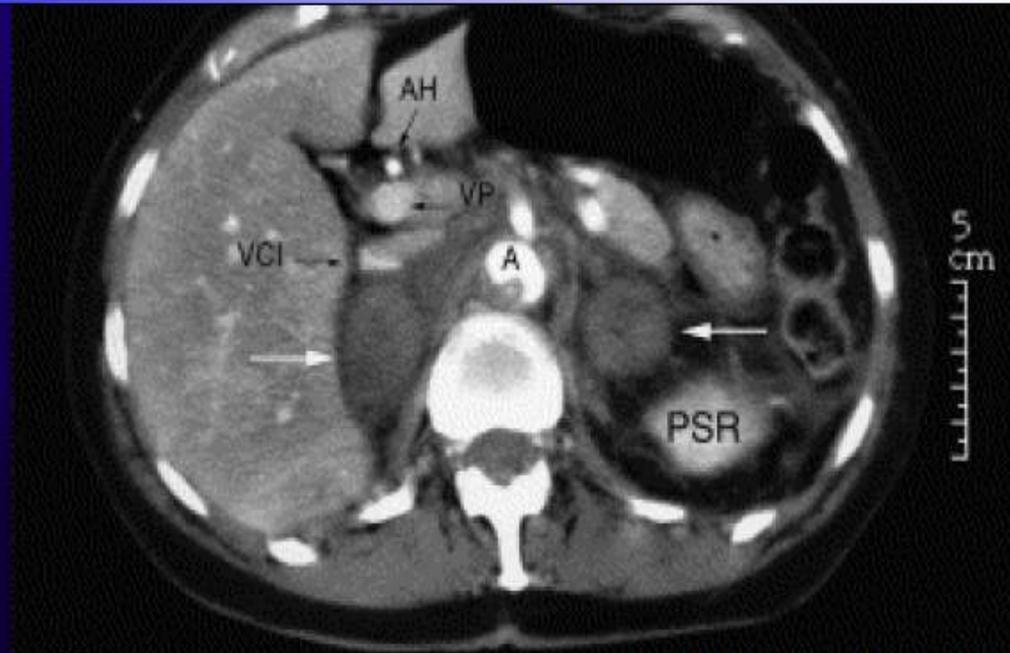
Warkentin TE, 2004

Thrombose artérielle

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



Infarctus hémorragique des surrénales



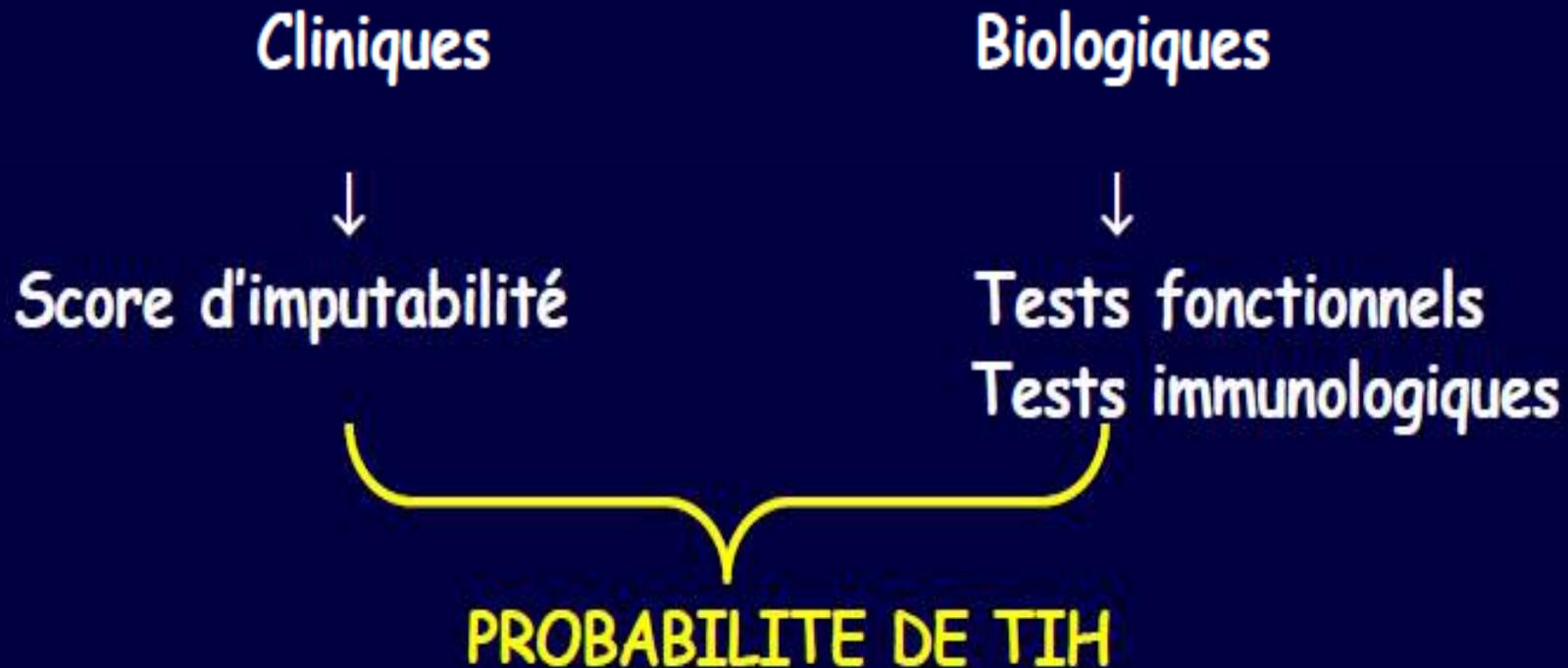
a

Schneider F Annfar 2003

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

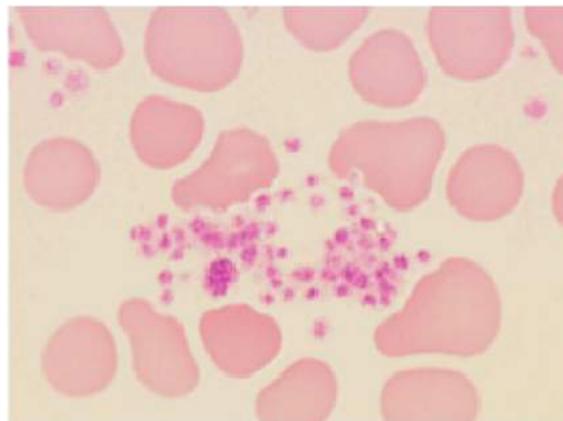
TIH : DIAGNOSTIC DIFFICILE

- Confirmation de la réalité de la thrombopénie
- Absence de Gold Standard => faisceaux de présomptions



Confirmer la thrombopénie Éliminer pseudothrombopénie à l'EDTA

Rôle du biologiste +++
bonne collaboration entre biologiste et clinicien
Contrôle sur tube citrate
Contrôle Unopette
Examen du frottis



Score des 4 T proposé par Warkentin et al.

Thrombopénie relative	
> 50 % ou nadir \geq 20 G/L	2
relative 30–50 % ou nadir 10–19 G/L	1
relative < 30 % ou nadir < 10 G/L	0
Temps de survenue de la thrombopénie	
J5-J10 ou \leq J1 si exposition \leq 30 jours	2
> J10 ou \leq J1 si exposition 31–100 jours ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible TIH	1
< J4 sans exposition récente	0
Thrombose ou autre manifestation clinique	
nouvelle thrombose documentée; nécrose cutanée ou réaction systémique aiguë après bolus IV HNF	2
extension ou récurrence de thrombose ou thrombose suspectée non prouvée; plaques érythémateuses	1
aucune	0
Autre cause de thrombopénie	
aucune évidente	2
possible	1
définie	0

Probabilité pré-test:

-élevée 6-8

-intermédiaire 4-5

-Faible 0-3

Probabilité pré-test : élevée 6 – 8; intermédiaire 4 – 5; faible 0 – 3; J = jour

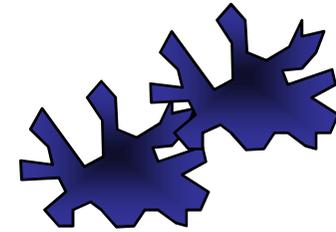
SCORE D'IMPUTABILITE... DES 4 T

- Pré-test (Anamnèse+++)
- Non validé
- Réalisation requiert de l'expérience
- Item « autre cause » difficile à évaluer
- Co-morbidité fréquente en USI

Diagnostic biologique:

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

Tests fonctionnels



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

Donc

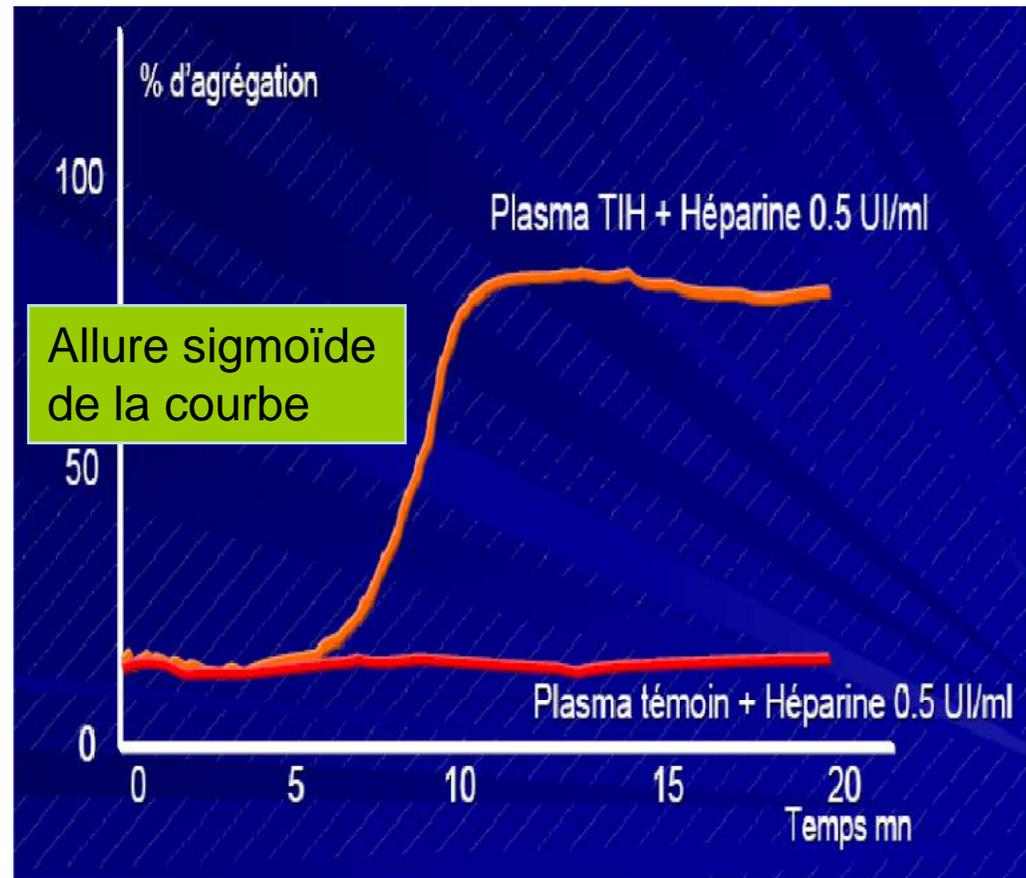
Tests mettant en évidence l'activation plaquettaire

1. Technique agrégométrique

- le plus utilisé par les laboratoires spécialisés;
- **Principe**: Incuber le plasma du patient en présence d'héparine et de plaquettes témoins (PRP témoin) à 37°C sous agitation.

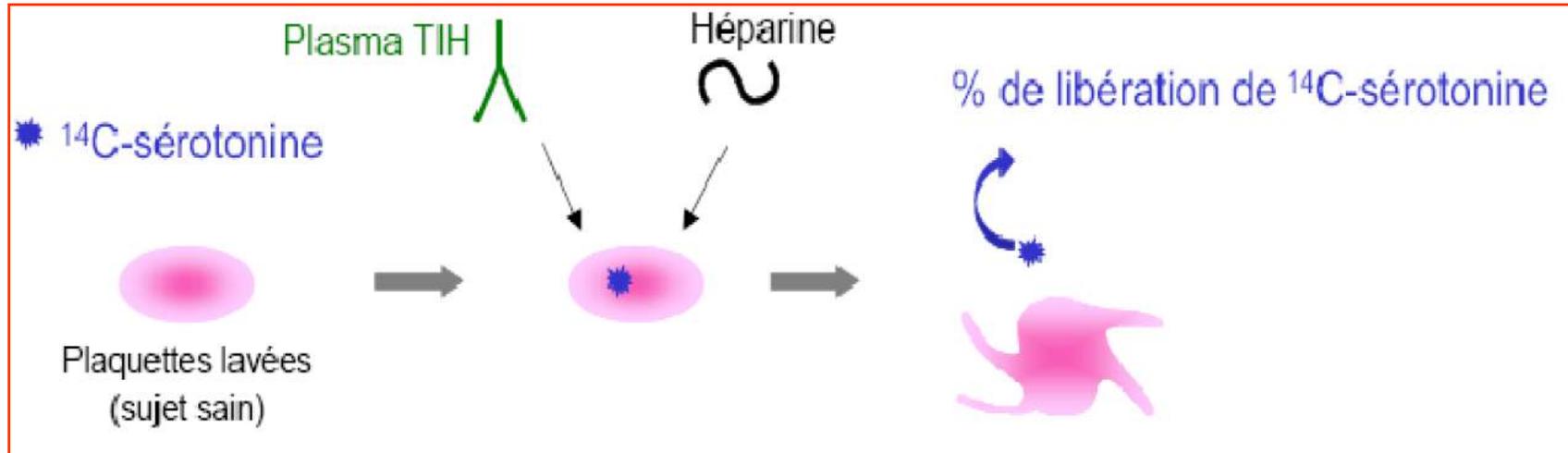
Une augmentation de la transmission lumineuse > 20% par rapport à la ligne de base et en présence d'héparine: **réponse positive.**

- Bonne spécificité: > 90%
- Rares faux positifs.
- Tester différents types d'héparine et l'oragaran.



- Sensibilité variable (40-90%) en fonction du choix des plaquettes témoin et des conditions de réalisation du test.
- Faux négatifs: mauvais témoin, faible taux d'anticorps libres, AC de type IgM ou IgA.

2. Test de la libération de la sérotonine radiomarquée (SRA)



SRA

+

-test considéré de référence;
-Sensibilité: 65-95% / Spécificité: 90-100% / VPP 100%

-

-Technique longue;
-Utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées;
-Test réservé à de rares centres spécialisés.

1. Tests ELISA

- méthode qualitative et semi-quantitative des isotypes IgG, IgA et IgM.
- Technique en phase solide détectant le complexe F4P/Polyanion

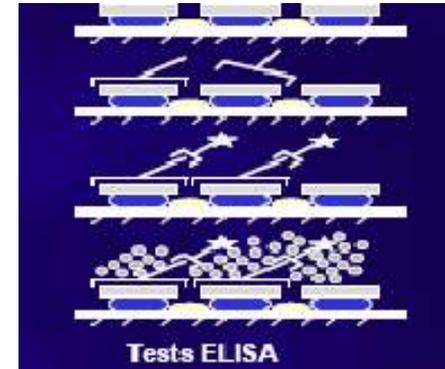
Principe
général

- Support + Complexe F4P-polyanion
- Ajout du sérum du patient
- Fixation des Ac sur le complexe F4P-polyanion
- Fixation d'Ac anti Ig sur lesquels sont fixés des peroxydases
- Transformation d'un chromogène en produit coloré
- Coloration mesurée par spectrophotométrie

ELISA

+

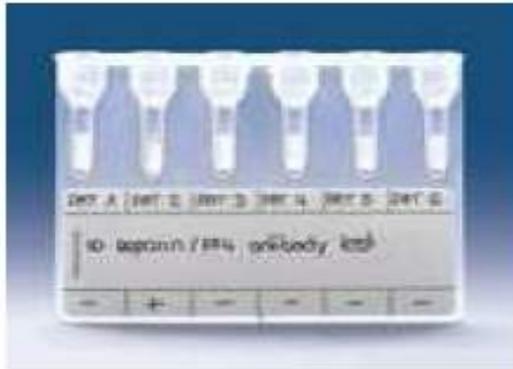
- Excellente Sensibilité 90%
- Bonne VPN
- Standardisation
- Pas de plaquettes témoins



—

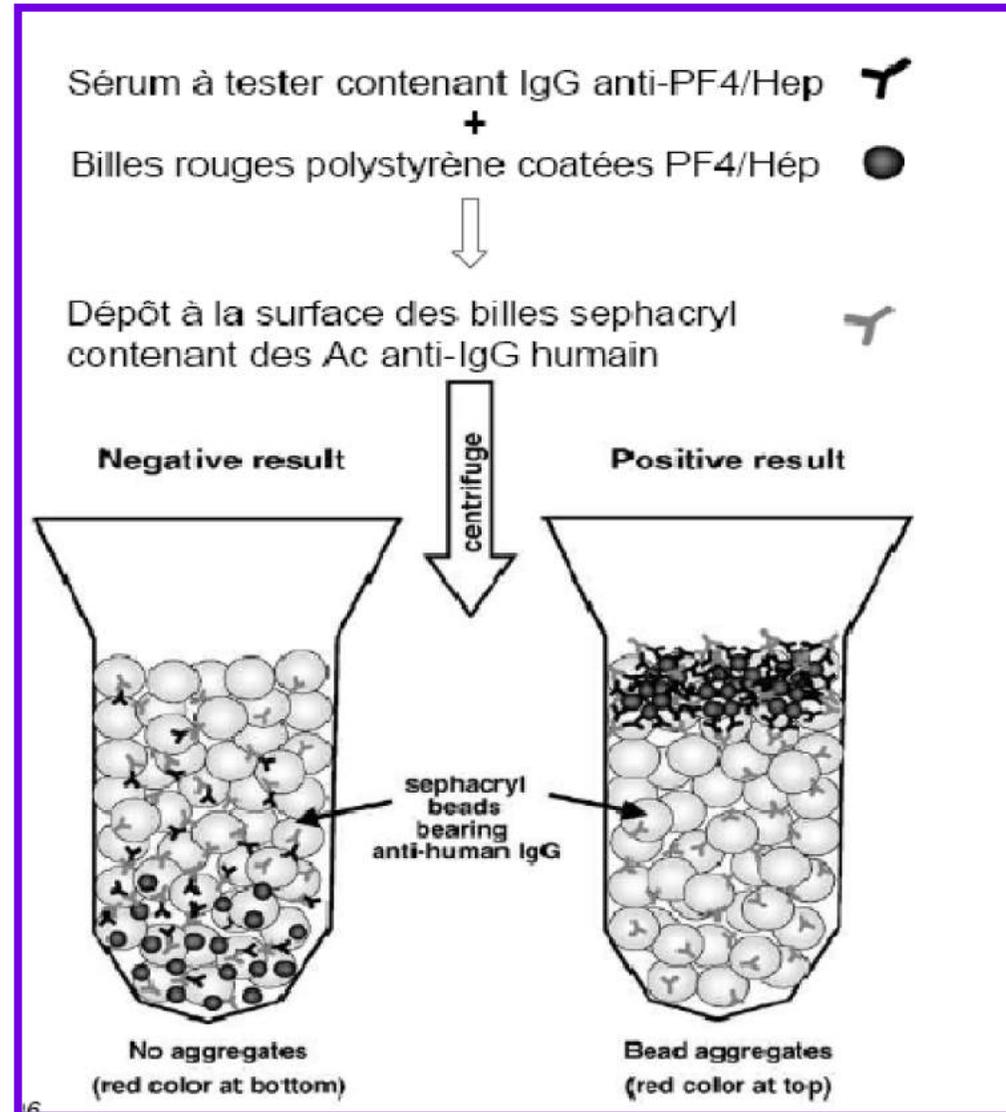
- Mauvaise spécificité (surtout dans certains contextes/ chirurgie cardiaque sous CEC)
- Mauvaise VPP
- Résultats au bout de 3h
- Réalisation difficile en urgence
- Ne détecte pas les AC anti-IL-8 ou anti-NAP-2
- Kits commerciaux non unitaires

2. Test d'immunodiffusion en gel

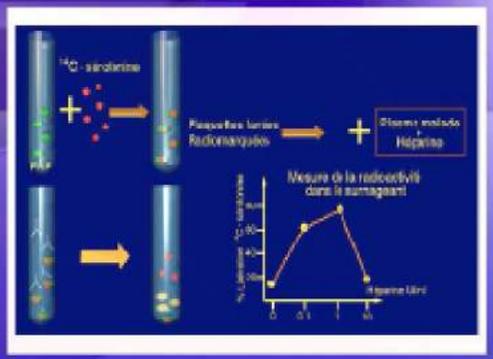


Diamed® ID-PaGIA
Heparin/PF4 antibody test

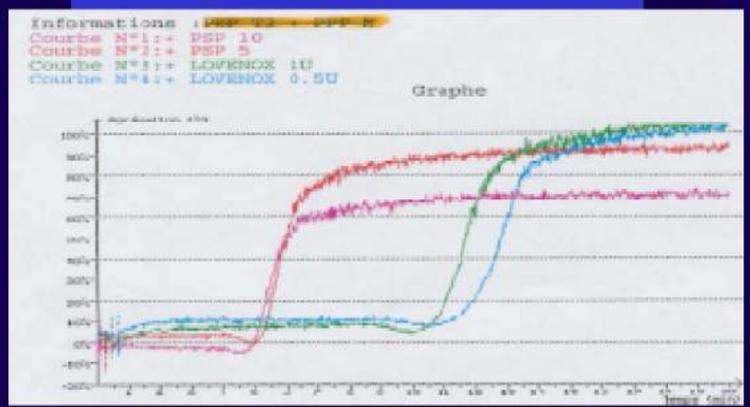
- Test rapide à réaliser en urgence (15 min)
- Test unitaire accessible à toute heure
- Test qualitatif détectant l'isotype IgG
- Spécificité de 97%
- Sensibilité de 86% VPN 100%



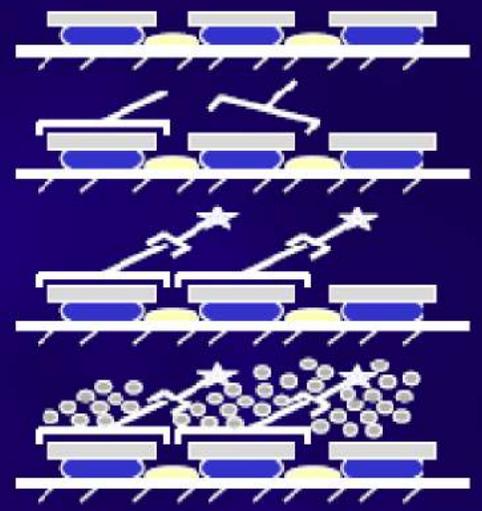
LES TESTS FONCTIONNELS (2.2)



Test de libération de sérotonine



Test d'agrégation plaquettaire



Tests ELISA
 HPIA (Stago)
 HAT (GTI)



Test d'immunodiffusion en gel
 Pa GIA (DiaMed)

Bonne VPN
 Limites de spécificité
 Absence de gold standard

Discordances possibles

- clinique fortement suspecte
- Tests biologiques négatifs

- Anticorps anti-complexes F4P/héparine positifs
- sans thrombopénie et/ou signe clinique

La négativité des tests fonctionnelles 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	-	-

La concordance négative des deux types de tests biologiques, fonctionnel et immunoenzymatique

- A- Eliminent l'éventualité d'une TIH
- B- N'est pas observée en cas de TIH
- C- Peut être observée en cas de TIH
- D- Fait répéter les tests en cas de suspicion forte

?

La concordance négative des deux types de tests biologiques, fonctionnel et immunoenzymatique

- A- Eliminent l'éventualité d'une TIH
- B- N'est pas observée en cas de TIH
- C- Peut être observée en cas de TIH
- D- Fait répéter les tests en cas de suspicion forte

?

C – D

Le diagnostic de TIIH est certain en cas de

A- Positivité isolée d'un test ELISA

B- Positivité isolée d'un test fonctionnel plaquettaire

C- Positivité combinée des deux types de tests

D- Il n'y a de certitude dans aucun cas de TIIH

Le diagnostic de TIIH est certain en cas de

A- Positivité isolée d'un test ELISA

B- Positivité isolée d'un test fonctionnel plaquettaire

C- Positivité combinée des deux types de tests

D- Il n'y a de certitude dans aucun cas de TIIH

Réponse: D

Pseudo T1H: thrombopénie +thrombose

Parmi toutes les causes de thrombopénie, certaines situations peuvent effectivement se rapprocher d'une réelle T1H avec une chronologie compatible des numérations plaquettaires et du tt par héparine et exceptionnellement la survenue d'une thrombose

1. Complication thrombotique dans un contexte paranéoplasique :

La thrombopénie rentre alors dans le cadre d'une CIVD

Le tableau néoplasique = Orage thrombotique

2. SAPL

- thrombopénie,
- complications thrombotiques,
- activation plaquettaire via le récepteur CD32.
- Fréquente exposition à l'héparine.
- **Présence d'Ac anti héparine-PF4 détectée par ELISA dans 30% des cas décrite chez des patients avec APL et parfois même en dehors de toute exposition à l'héparine..**

3. Autres:

- **Prise médicamenteuse** (nécessité d'une enquête pharmacologique)
- CIVD avec baisse du fibrinogène
- **syndrome d'activation macrophagique** avec bicytopenie, fibrinopénie, élévation de TG et de la ferritinémie
- **Purpura post transfusionnel** lié à une alloimmunisation avec thrombopénie 1 semaine après transfusion sanguine
- **PTT** avec thrombopénie, schizocytes et marqueurs d'hémolyse

Prise en charge thérapeutique d'une TIH

Règle des 4 S

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

La prise en charge du patient est une urgence et 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

À la phase aiguë de la TIH

5 mesures indispensables

- ✓ Arrêt immédiat de toute héparinothérapie
- ✓ Débuter une thérapie anticoagulante alternative
- ✓ Hospitalisation en Unité de Soins Intensifs
- ✓ Surveillance clinique pluri-quotidienne (incidence des complications = 10% / J)
- ✓ EchoDoppler systématique des membres inférieurs

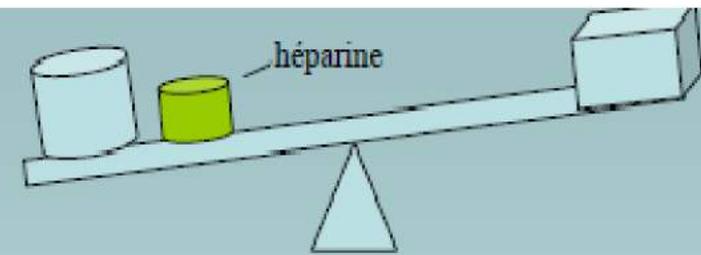
Relais héparine-AVK: Corriger le déficit en vit K

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

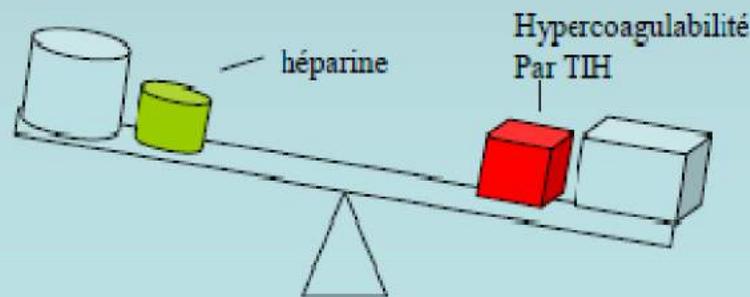
- Arrêt de l'héparine sans substitution
- Traitement AVK d'emblée
- Substitution HNF-HBPM
- Transfusions des plaquettes



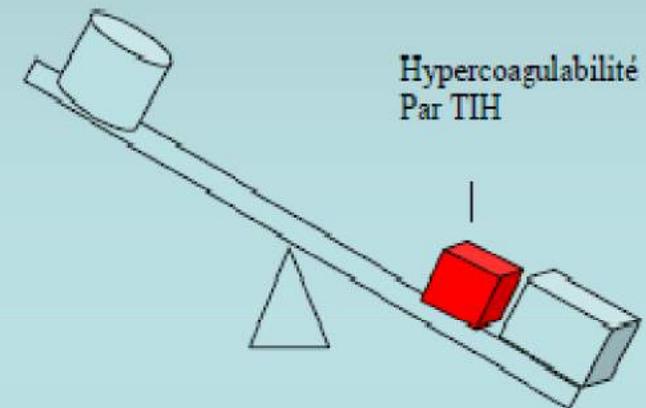
1. Hémostase à l'équilibre



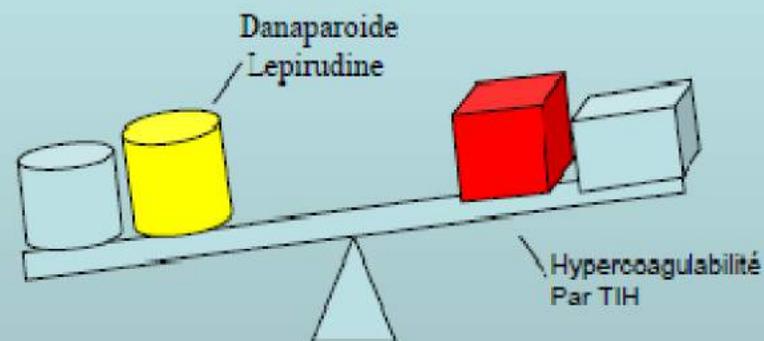
2. Patient sous héparine



3. Patient-TIH (sous héparine)



4. Patient -TIH (héparine arrêtée)



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

Les anti-thrombotiques de substitution

- Danaparoïde

- Lépirudine

- Bivalirudine

- Argatroban →

- Fondaparinux

 - Relais par
AVK

AMM en France

AMM aux Etats-Unis, Japon

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*

Prévention des TIH

Prévention primaire

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

Prévention secondaire

- Aucune réintroduction d'héparine après diagnostic de TIH

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

Le geste chirurgical est envisagé après disparition des Ac
En cas d'urgence, la HNF associée à un antiplaquettaire
l'illoprost (analogue de la prostacycline) ou le tirofiban (anti
GPIIb/IIIa).

L'héparine est alors strictement réservée à la phase
opératoire et est normalement neutralisée par la protamine.

En période pré ou post opératoire, la substitution par le
danaparoïde ou la lépirudine se fait dans les conditions classiques
d'utilisation.

« T...I...H... »

Thrombopénie Induite par l'Héparine

Thrombine Induite par l'Héparine

Thrombose Induite par l'Héparine

Traitement Immédiat Hypocoagulant

ATTENTION ... TIH

- Effets indésirables rares mais potentiellement dangereux
- A ne pas ignorer +++
- Une urgence thérapeutique
- Manifestations régressives si efficacité du traitement
- Mieux connaître « **CECI** »
 - C**irconstances
 - E**xistence
 - C**onséquences
 - I**ncidence

Conclusion

- TIH: Syndrome hétérogène
- 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

- En raison du risque thrombotique accru, la prise en charge est spécialisée et pluridisciplinaire (cliniciens et biologiste)