

La Thrombopénie induite par l'héparine



M.M. Samama, I. Elalamy
Hôtel Dieu, Paris

La thrombopénie induite par l'héparine

- ❖ Un mot d'Histoire
- ❖ Définition et classification
- ❖ Physiopathologie
- ❖ Fréquence et caractères clinique

→ **Exemple**

Situations particulières

- ❖ Diagnostic clinique et biologique
- ❖ Médicaments disponibles et
Aspects thérapeutiques

Thrombopénies induites par l'héparine

Un mot d'Histoire

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

Fidlar E et Jacques LB

- **1958** : Embolies artérielles, "caillots blancs" pendant traitement IV d'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.

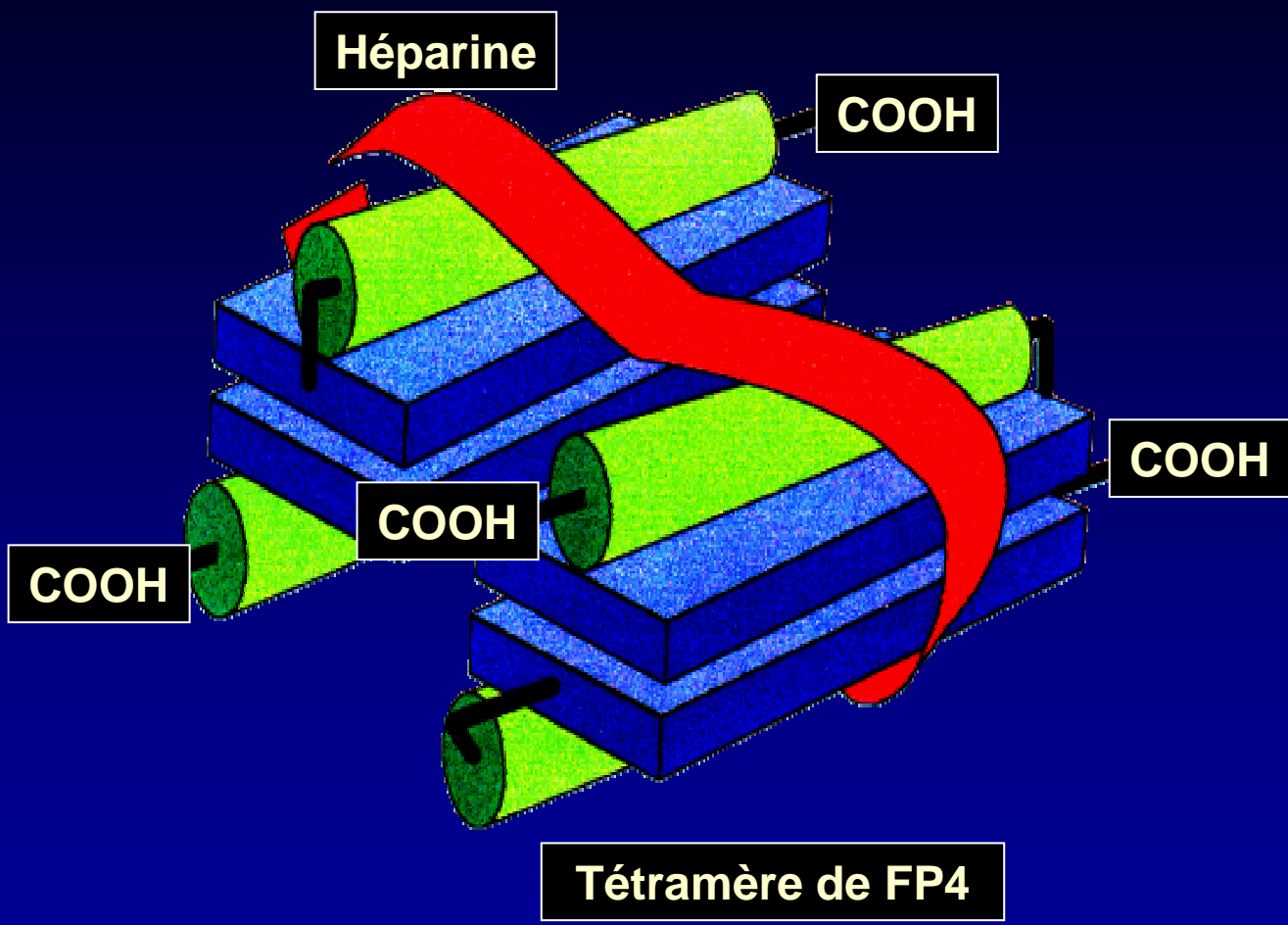
Thrombopénies induites par l'héparine

❖ Définition

- Désordre auto-immun (TIH) transitoire prothrombotique induit par l'héparine qui provoque la formation d'anticorps (immunoglobulines) IgG dirigés contre des complexes Héparine-Facteur plaquettaire 4. Le PF4 est présent dans les plaquettes (**granules α plaquettaires**). Il est lié à l'héparane sulfate à la surface **de l'endothélium**.

Thrombopénies induites 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	Rare ?	< 0,1% à 3%
Mécanisme	Effet direct	Auto-immun
Arrêt du traitement	Non	INDISPENSABLE



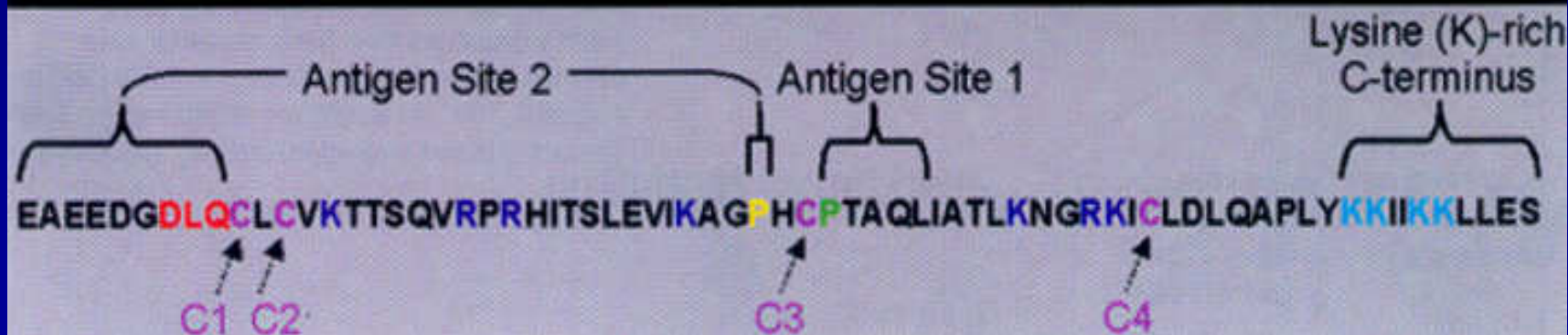
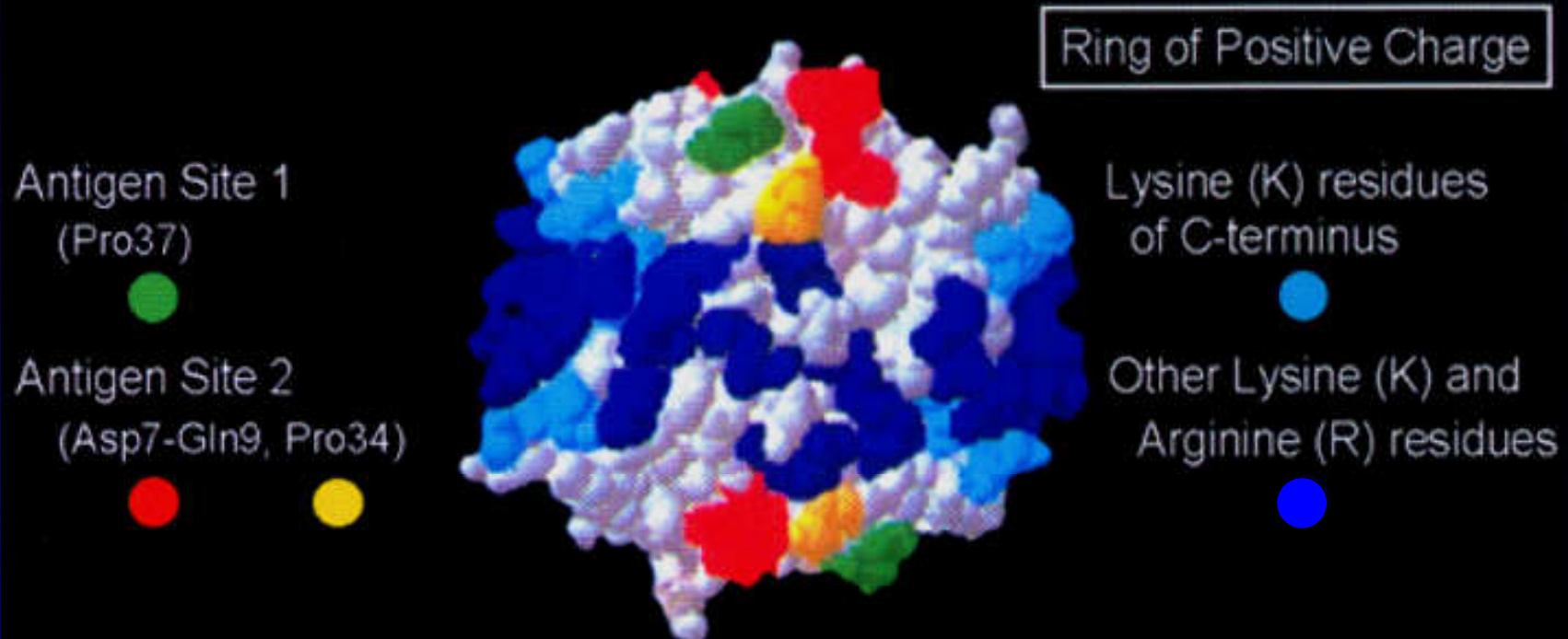
L'héparine est enroulée autour du FP4 qui subit un changement conformationnel



Néoantigènes

D'après Jean Amiral

PF4 Tetramer (Front View)



Représentation 3D du Tétramère PF4 avec les 2 néoépitopes et les charges positives

From Li et al, Blood 2002;99:1230-1236

Thromboses

Libération du facteur tissulaire

Paroi vasculaire

Heparine

6. Activation monocytaire

5. Atteinte endothéliale

F4P

1. Formation de complexes F4P-Heparine

GAG

IgG

4. Libération du F4P

microparticules procoagulantes

2. Formation de complexes immuns

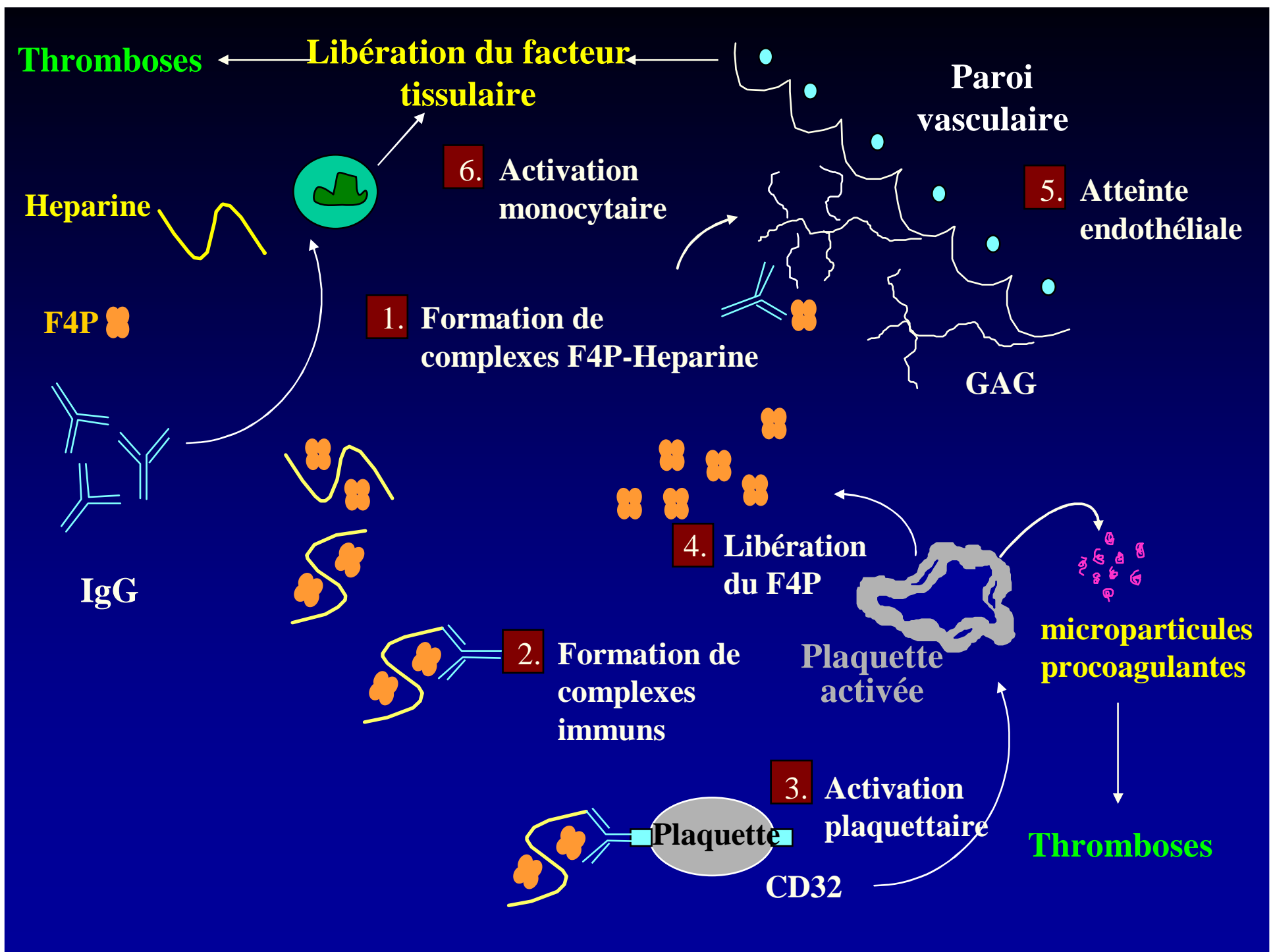
Plaquette activée

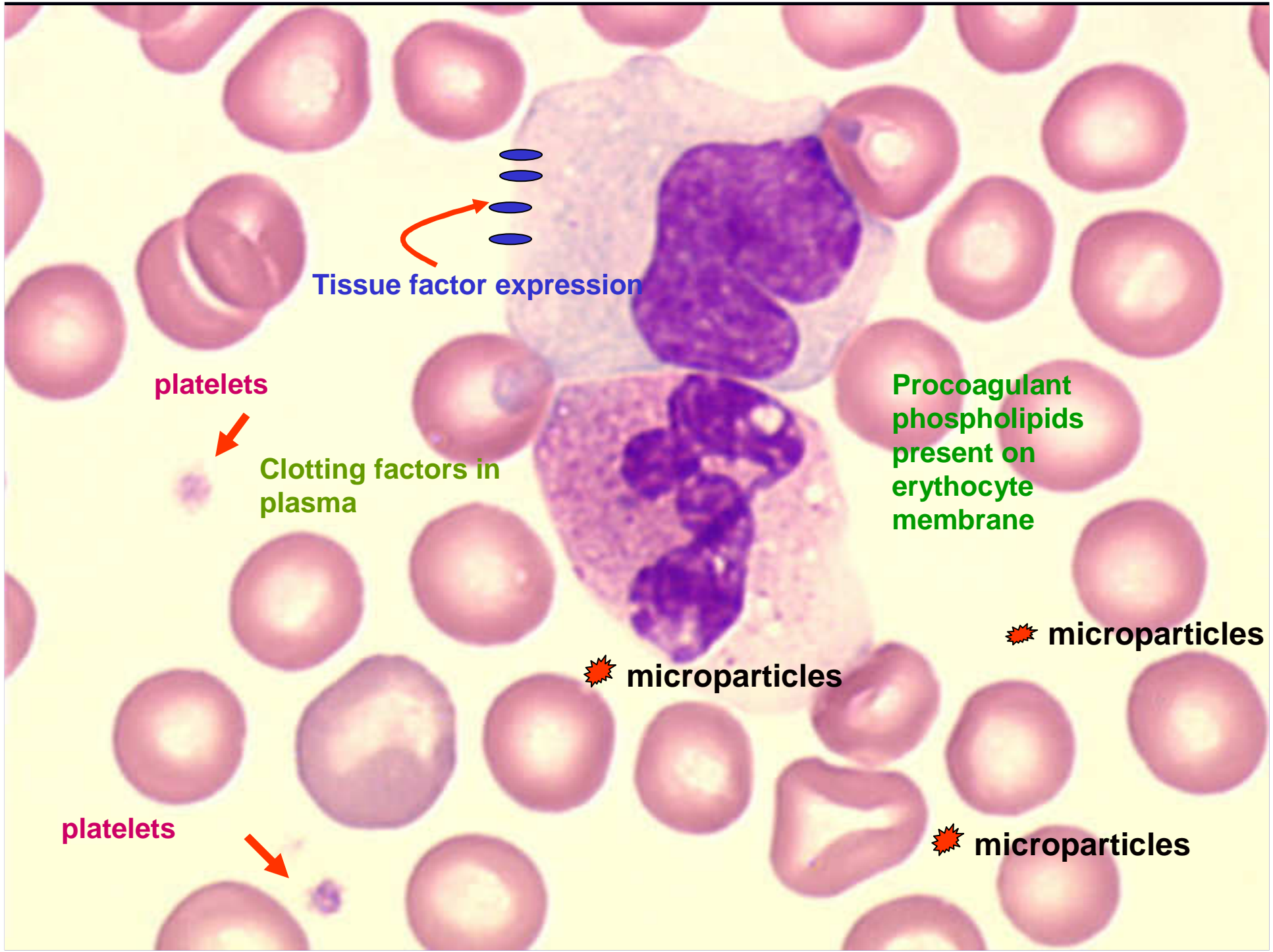
3. Activation plaquettaire

Thromboses

Plaquette

CD32





Tissue factor expression

platelets

Clotting factors in plasma

Procoagulant phospholipids present on erythrocyte membrane

microparticles

microparticles

platelets

microparticles

Thrombopénies induites par l'héparine

- Les anticorps activent les plaquettes sanguines, les cellules endothéliales, les macrophages et monocytes

→ *Formation in vivo de thrombine*

- Syndrome de CIVD dans de rares cas

TIH : Thrombose Induite par Héparine

- ***Thromboses veineuses +++***

TVP et/ou EP

gangrène veineuse sous AVK

infarctus des surrénales

- ***Thromboses artérielles (terrain+++)***

artériopathie périphérique, IDM, AVC

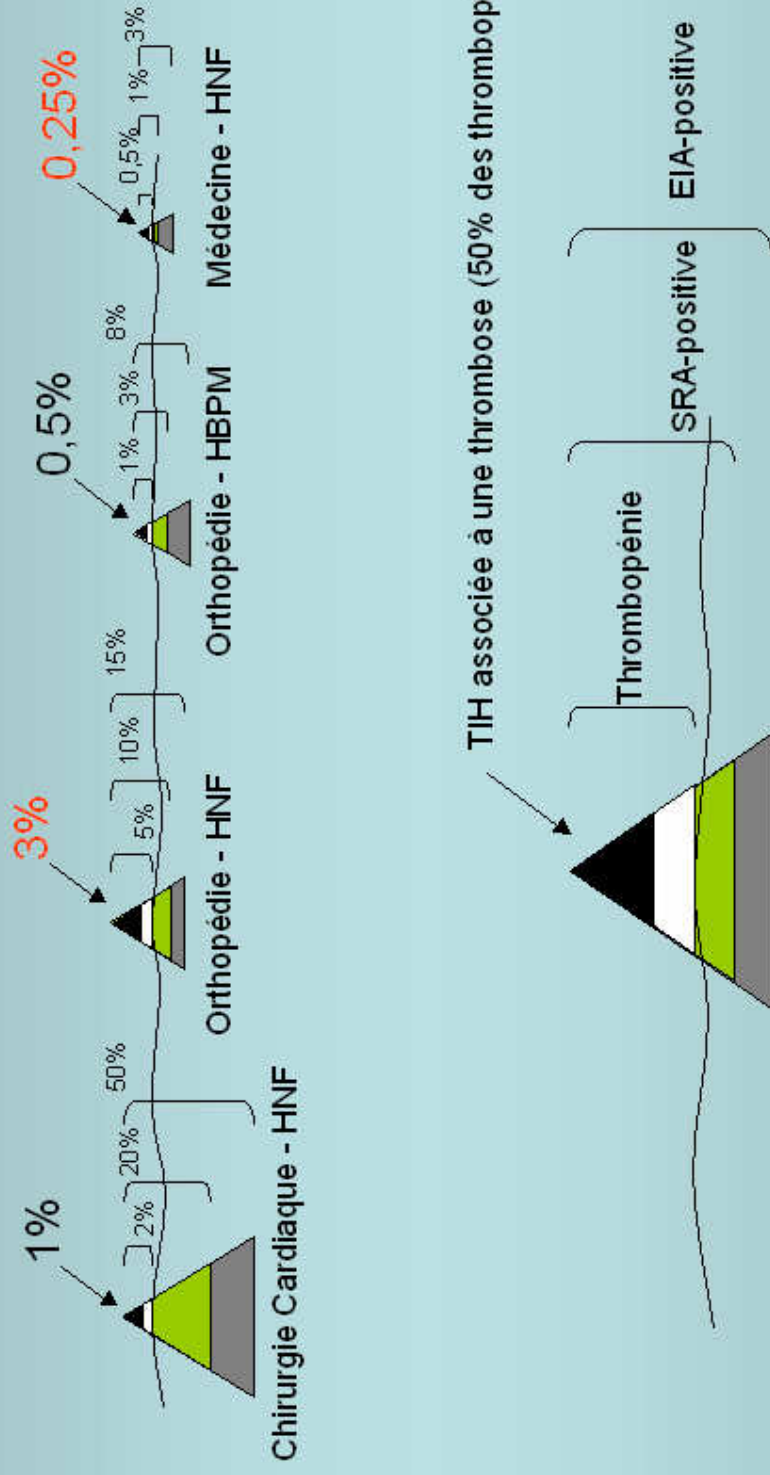
- ***Hyperagrégabilité plaquettaire***

flush, AIT, détresse respiratoire...

- ***Atteinte cutanée***

érythème, nécrose aux sites d'injections

Fréquence des TIH



TIH : DIAGNOSTIC DIFFICILE

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

Cliniques



Score d'imputabilité

Biologiques



Tests fonctionnels

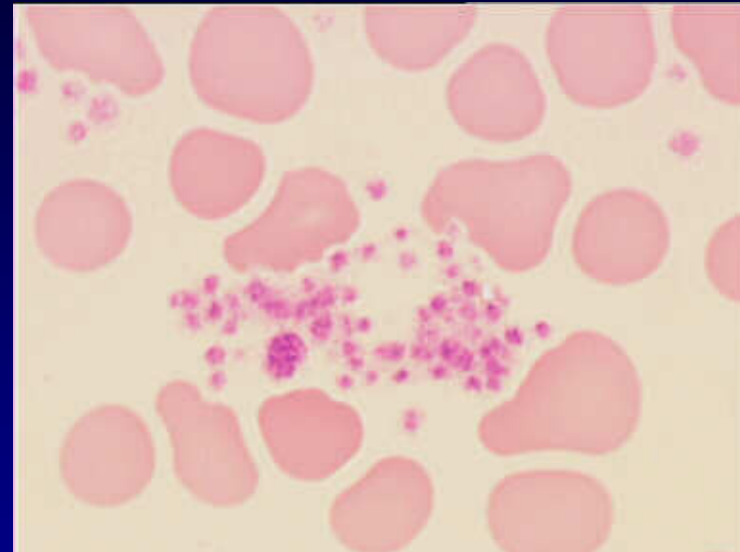
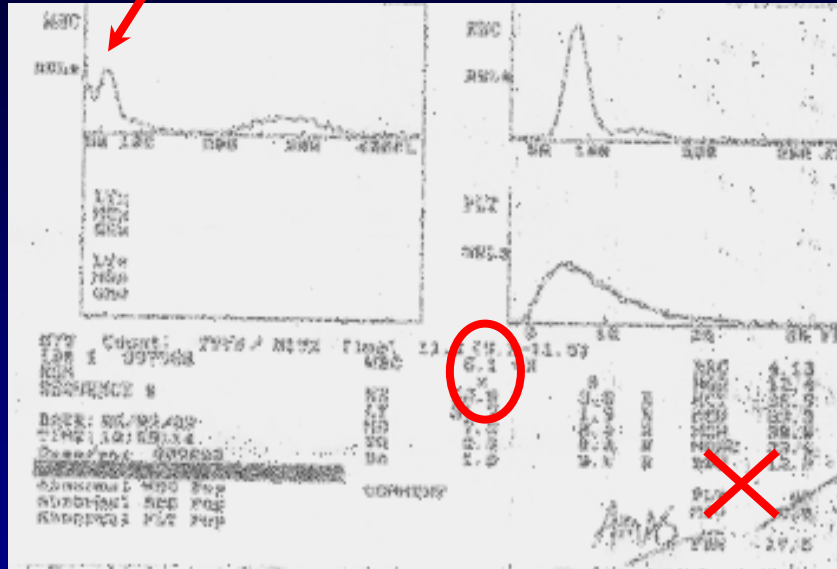
Tests immunologiques



PROBABILITE DE TIH

Samama, Elalamy et al, Bull Acad Natl Med, 1998

Confirmer la thrombopénie Éliminer pseudothrombopénie à l'EDTA



Rôle du biologiste +++

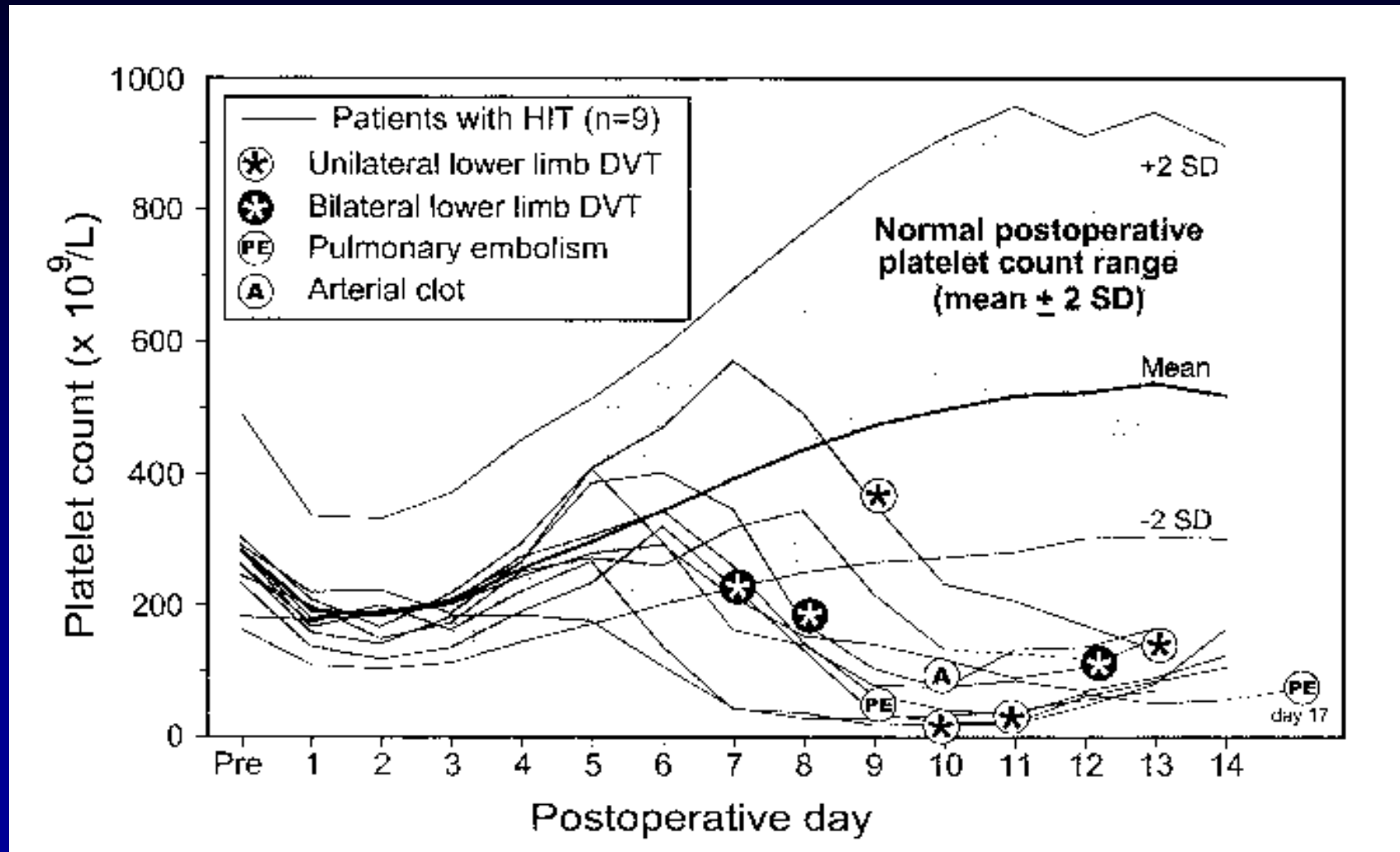
bonne compréhension entre biologiste et clinicien

Pré-opératoire : amas
143 G/L

Contrôles NP suivants (EDTA) :
87 G/L (+ amas)

Bonne utilisation du tube citrate

Evolution de la NP au cours d'une PTH



Warkentin et coll. NEJM 1995

Cas n°1

- Etude multicentrique en double aveugle
- Comparaison de 2 HBPM en prophylaxie anti-thrombotique
- 499 patients ayant une PTH
- Numération plaquettaire : J-1, J1-2, J5-6, J10-14
- Phlébographie entre J10 et J14

Elalamy et al, Blood Coag Fibrinol, 1996

Cas n°1

- Femme âgée de 68 ans
- Aucun antécédent chirurgical
- Aucun antécédent de traitement héparinique
- Thrombopénie sévère à J9 : 40 giga/l
- Douleurs abdominales, choc aseptique
- TIH confirmée par agrégométrie à J9
- Décès à J11 :
 - Infarctus hémorragique bilatéral des surrénales
 - Thrombose de la veine rénale gauche
 - Embolie pulmonaire bilatérale massive

« Time Is Horror »

Jour	Plaquettes giga/l	ELISA DO	Conclusion
-1	304	0.08	négatif
+1	202	0.05	négatif
+6	194	3.00	positif
+9	40	7.00	positif
+11	39	NE*	NE*

** non évalué*

TIH : DIAGNOSTIC DIFFICILE

- **Confirmation de la réalité de la thrombopénie**
- **Tests fonctionnels :**
 - Test de libération de la sérotonine radiomarquée (SRA)
 - Test d'Agrégation Plaquettaire (TAP) : le plus utilisé
- **Tests immunologiques :** mise en évidence des Ac
anti-F4P/héparine (HPIA[®], Stago)
(HAT[®], Diagast)
- **Score rétrospectif d'imputabilité clinico-biologique**

TAP/ELISA

**Score > 6
n=87**

**Score < 1
n=66**

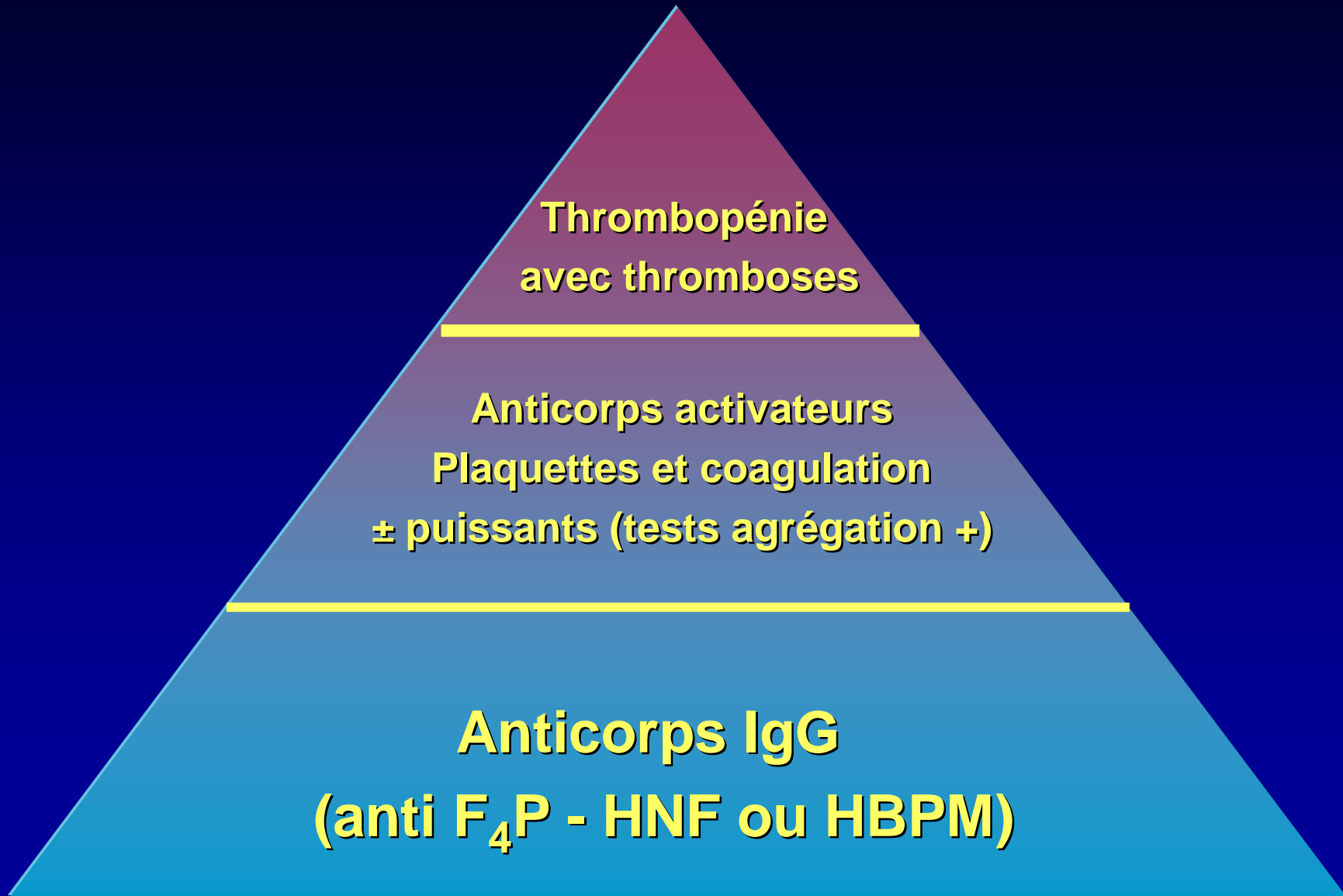
+/+	56	4
-/-	5	52
+/-	19	8
-/+	7	2

Limites des diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine

- ❖ Absence de « **gold standard** » clinique ou biologique
 - Faisceau de présomptions
- ❖ Différents scores disponibles
- ❖ Recherche biologique indispensable même différée
- ❖ Conservation d'un échantillon de plasma congelé et certificat médical + déclaration phramacovigilance

La thrombopénie induite par l'héparine

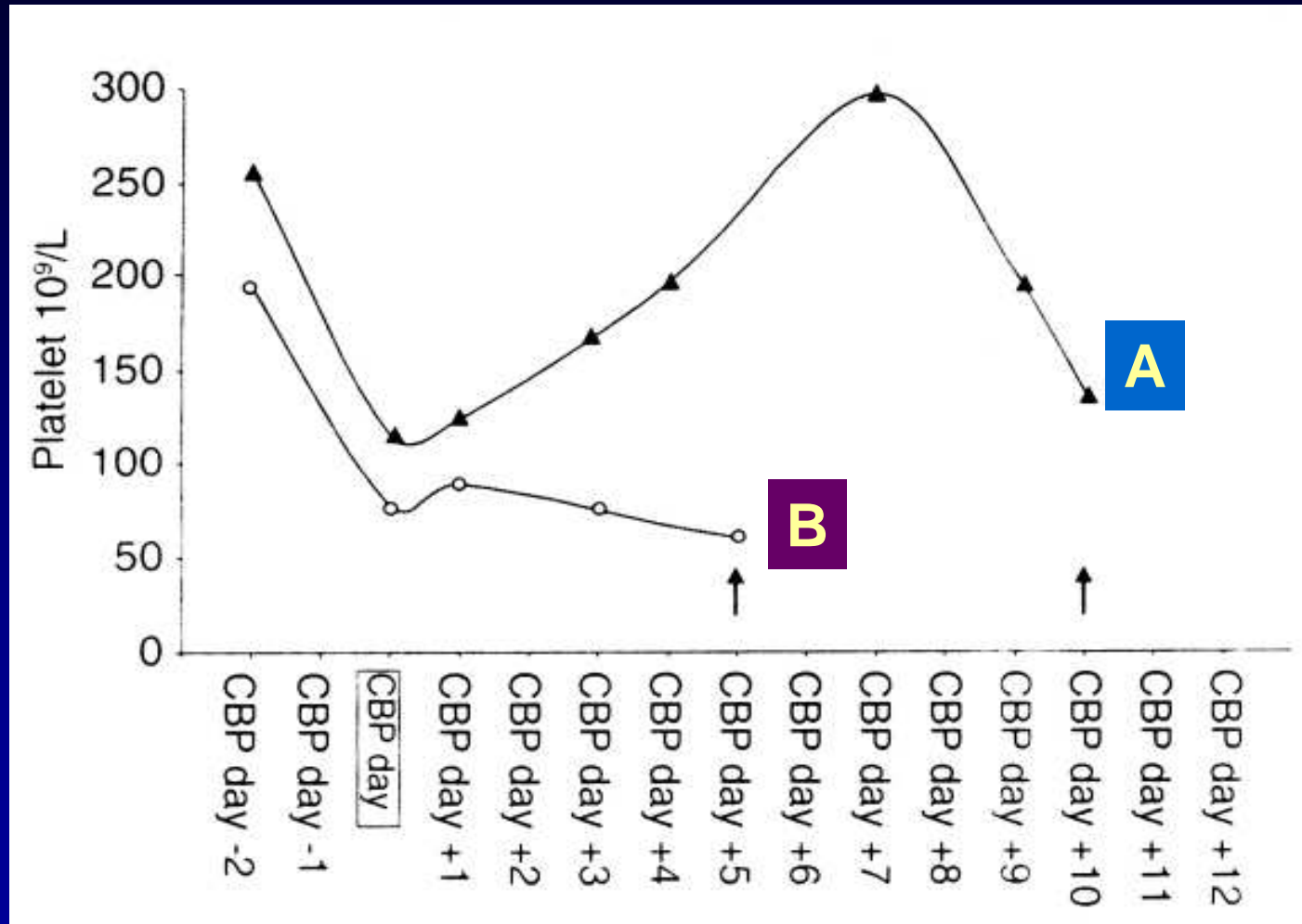
« *Le Modèle de l'Iceberg* »



Situations particulières

- ❖ **Chirurgie cardio-pulmonaire avec CEC**
 - patients avec ATCD de TIH
 - apparition d'une thrombopénie
- ❖ **Survenue d'une TIH pendant une grossesse**

Exemple de la numération plaquettaire chez deux sujets



A. Lillo-Le Louët et al,

Critères du score en chirurgie cardiopulmonaire

- Évolution antérieure de la N plaquettaire au moment du diagnostic

Courbe type A : 2 points

Courbe type B : 1 point

- Thrombopénie < 5 jours post op 0 ≥ 5 jours 2
- Durée chirurgie ≤ 118 min \rightarrow 1
 ≥ 118 min \rightarrow 2

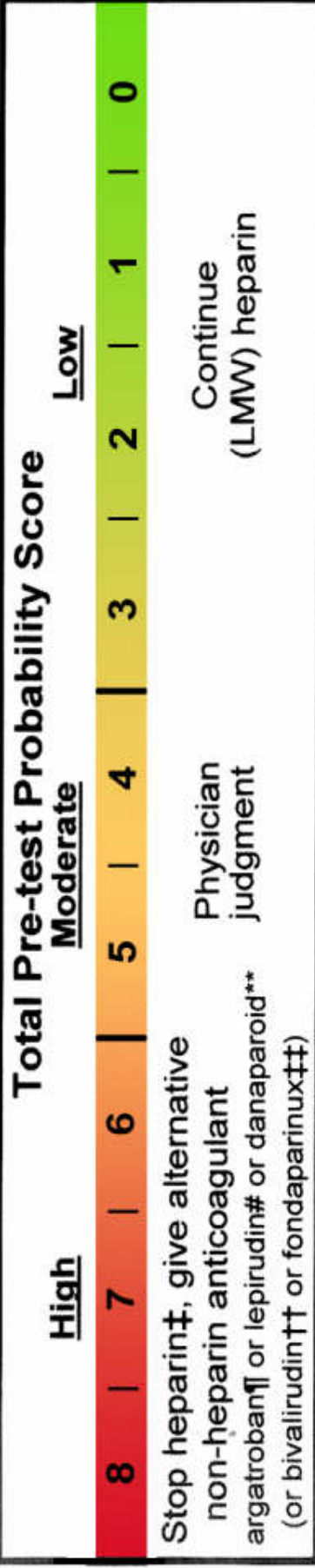
Score positif ≥ 2

(valeur prédictive positive 62%)

(valeur prédictive négative 95%)

Suspicion of HIT based upon the "4 T's" Score Pre-test Probability Score Criteria 0

- Thrombocytopenia
 - Timing of onset of platelet fall
 - Thrombosis or other sequelae
 - Other cause of platelet fall
- Total Pre-test Probability Score



Positive test for HIT antibodies
 Continue non-heparin anticoagulant until platelet count recovery

HIT Test

Negative test for HIT antibodies
 Consider continuing or switching back to (LMW) heparin ##

DANAPAROIDE (ORGARAN®)

- Faible poids moléculaire : **6 000 daltons**
- Inhibition sélective du facteur Xa (**anti-Xa / anti-IIa > 20**)
- Respect des fonctions plaquettaires
- Absence de modification des temps de coagulation
 - faible augmentation du risque hémorragique
 - rapport bénéfique / risque élevé

Ueber die
Verwendung von Blutegeextract
bei der Transfusion des Blutes.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,
welche

nebst beigefügten Thesen
mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät
der Königlichen Universität zu Greifswald
am

Sonnabend, den 26. September 1891,
nachmittags 1 Uhr
öffentlich verteidigen wird

Erich Schultze
aus Berlin.

Opponenten:

Herr Drd. med. C. Böttcher.
Herr cand. med. G. E. Molien.

4120
Greifswald.

Druck von Julius Abel.
1891.

Greifswald. MD 1891 JA 59



Danaparoiide

Lépirudine

Origine	extrait biologique	recombinant
PM daltons	6000	6979
Action inhibitrice	Xa >>> IIa	IIa
	indirecte (AT)	directe
Demi-vie	7 à 20 h	1,5 h
Elimination	rénale	rénale
Surveillance biologique	anti-Xa, plq	TCA ??
Neutralisation	non	non
Effets immuns	+	++

LEPIRUDINE (REFLUDAN®)

Traitement des TH avec ou sans Thrombose

0,10 mg/kg/h en perfusion continue

(Bolus 0,4 mg/kg : uniquement si pronostic vital en jeu)

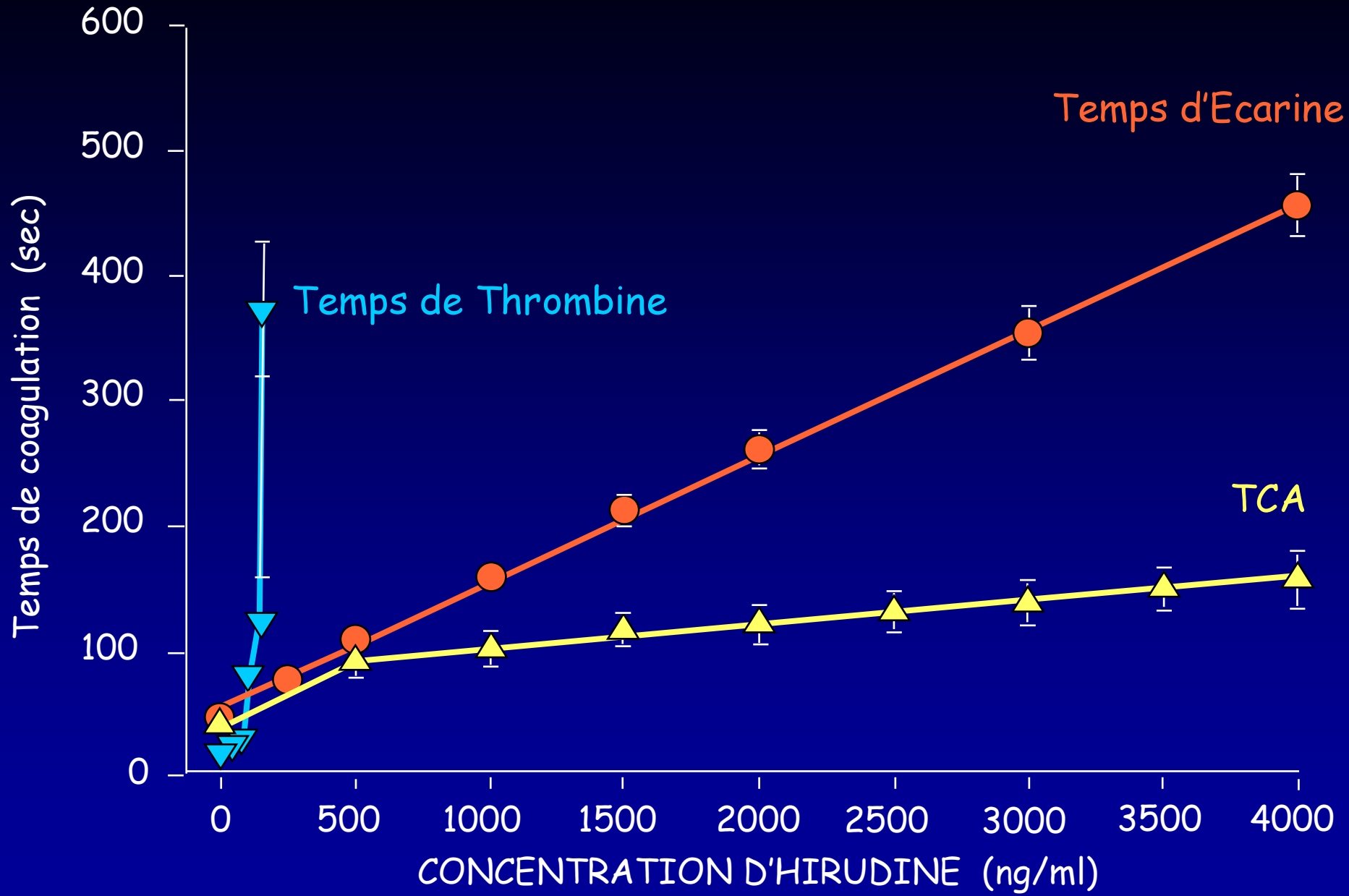
Surveillance du TCA (1,5 à 2,5 le témoin)

Risque de surdosage (insuffisance rénale ...)

Anticorps anti-hirudine (interférence TCA)

Attention relais AVK (interférence TQ)

Absence de réaction croisée (#héparinoïdes)



PROBABILITE FORTE DE TIH



**Demande de Diagnostic biologique
Arrêt de l'héparinothérapie**



Recherche de TV évolutive



**Danaparoïde
ou
Lépirudine**



Danaparoïde

Absence de réaction croisée in vitro du fondaparinux avec les plasmas des patients atteints d'une TIH

Méthode : aggrégation plaquettaire

	HNF	HBPM (enoxaparin)	Fondaparinux
Tests positives; n (%)	25 (100%)	19 (76%)	0 (0%)

Elalamy I et al; Thromb Haemost 1995 ; 74 : 1384-1385

Confirmation par

Walenga et al Clin Appl Thromb Haemost 1996,

Amiral et al Blood Coag Fibrinol 1997;8-117-117

Thrombopénies induites par l'héparine

Une complication redoutable

Gangrène veineuse d'un membre inférieur

- Liée à des thromboses microvasculaires avec hypercoagulabilité, génération exagérée de thrombine (TAT). Non abolition des pouls
- Favorisée ou provoquée par administration prématurée d'AVK (↓ Protéine C)
- Facilitée par INR faussé par Hirudine ou Mélagatran
- Apparition parfois de nécrose cutanée (poitrine, abdomen, hanche...)



Risque de gangrène veineuse



Demi-vie courte de l'antithrombotique de substitution

Délai d'action nécessaire de l'AVK

Interférence sur le TQ et l'INR = hypocoagulation mal estimée

Déséquilibre balance hémostatique (\downarrow PC/PS) : \uparrow hypercoagulabilité

Correction de l'hypovitaminose K?

Début de l'AVK après correction plaquettaire stable (> 5 j)

Posologie modérée sans dose de charge en AVK

Relais avec un biseau prolongé (>5 j)

Warkentin & Greinacher, Chest 2004

Thrombopénies induites par l'héparine

Prévention

- Ne pas administrer AVK avant remontée des plaquettes à 100 ou mieux 150 000 pendant traitement anticoagulant actif de substitution à l'héparine.

- Arrêt de ce traitement quand INR cible 2,5 (extrêmes 2 à 3) est atteint pendant 2 jours consécutifs

- Possibilité d'interférence sur l'INR :

Hirudine – Argatroban

Absence d'interférence : Danaparoïde - Fondaparinux

Thrombopénies induites par l'héparine

Situations particulières

- **Chirurgie cardio-vasculaire :**
 - ✓ intervention chez patient ayant anticorps
 - ✓ TIH post-opératoires : interprétation résultat
- **Insuffisance rénale Préférer Argatroban – Réduction importante de posologie (Hirudine) modérée (Danaparoïde)**
- **TIH pendant une grossesse**
 - Hirudine – Argatroban contre indiqués
 - Utilisation possible Danaparoïde-Fondaparinux ?

REGLE DES 4 S

● **S**...uspicion

● **S**...uspension

● **S**...ubstitution

● **S**...urveillance

Conclusion I

TIH et TIH.Ts*

- **Précocité essentielle du diagnostic fondé sur la surveillance des plaquettes**
- **Difficultés du diagnostic clinique et apport complémentaire du laboratoire**
Interprétation moderne des résultats
- **Existence de scores**
(Hôtel-Dieu et autres "4T" etc)
- **Diagnostic fondé sur faisceau de présomptions**

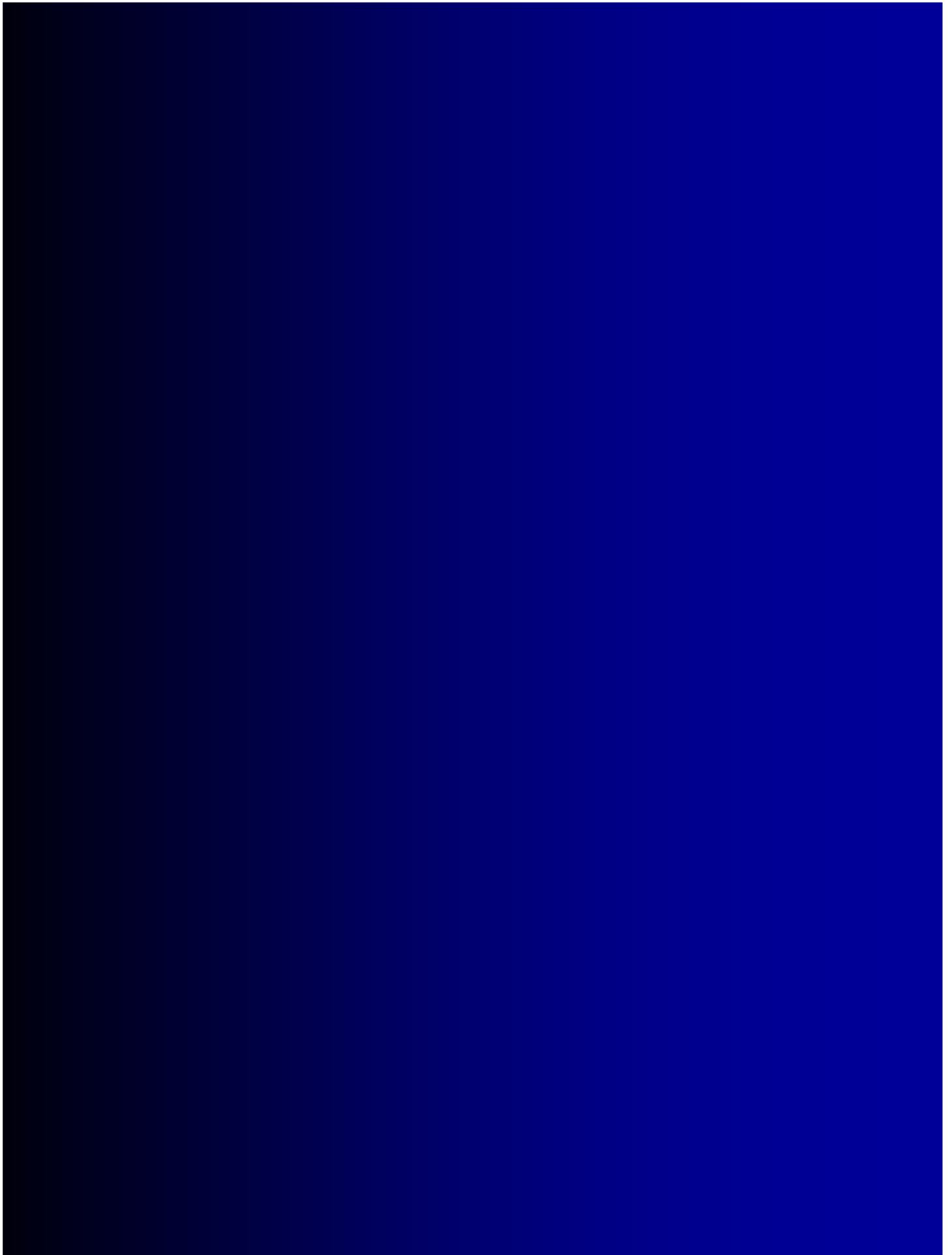
*Ts : Thrombose

Conclusion II

TIH et TIH.Ts*

- Traitement excluant passage aux HBPM et AVK prématurés – Recommandations SFAR-ACCP
→ Ogaran[®] - Refludan[®] - Argatroban[®] - Arixtra[®]
- Traitements : effets indésirables rares mais potentiellement dangereux
A ne pas ignorer++

*Ts : Thrombose



Suspicion of HIT based upon the "4 T's"

Pre-test Probability Score Criteria

Score 2 1 0

Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/>	nadir 20-100, or >50% platelet fall	nadir 10-19, or 30-50% platelet fall	nadir <10, or <30% platelet fall
Timing of onset of platelet fall	<input type="checkbox"/>	day 5-10, or <day 1 with recent heparin*	>day 10 or timing unclear (but fits with HIT)	<day 1 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	<input type="checkbox"/>	proven thrombosis, skin necrosis, or ASRT	progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	none
Other cause of platelet fall	<input type="checkbox"/>	none evident	possible	definite

Total Pre-test Probability Score

Total Pre-test Probability Score

High	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Low
	Stop heparin‡, give alternative non-heparin anticoagulant argatroban¶ or lepirudin# or danaparoid** (or bivalirudin†† or fondaparinux††)			Physician judgment			Continue (LMW) heparin			

Positive test for HIT antibodies
 Continue non-heparin anticoagulant until platelet count recovery

Thrombosis*** ←

If HIT, continue non-heparin anticoagulant until platelet count recovery, then **cautious coumarin overlap ¶¶¶**

HIT Test

Negative test for HIT antibodies
 Consider continuing or switching back to (LMW) heparin ##

→ **No Thrombosis**

If HIT, consider anticoagulating until platelet count recovery, even if no thrombosis apparent (± coumarin ¶¶¶)

Imaging studies for lower-limb DVT †††

CONCLUSION

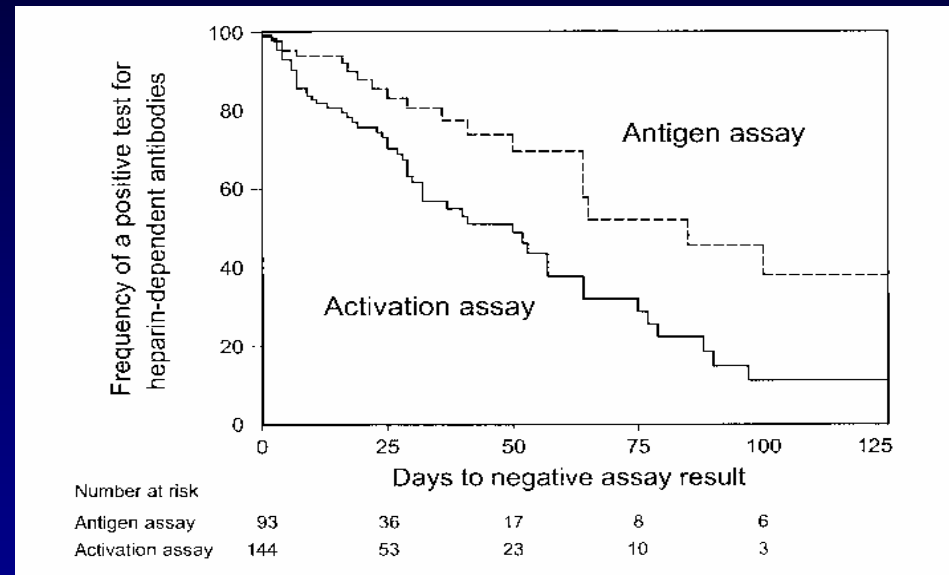
- Effets indésirables rares mais potentiellement dangereux
- A ne pas ignorer +++
- Certains sont une urgence thérapeutique
- Manifestations régressives à l'arrêt du traitement
- Déclaration à la Pharmacovigilance +++
- Mieux connaître : → TIH, TIHT et pseudo TIH

Durée du traitement en cas de TIH asymptomatique

Hypercoagulabilité liée à la persistance des anticorps?
Notion de TIH à expression retardée?

SRA médiane = 50 jours
(IC 95% : 32-64)

Elisa médiane = 85 jours
(IC 95% : 64-124)



Traitement Systématique par Danaparoïde à doses au moins prophylactiques jusqu'à la correction de la numération plaquettaire et envisager le relais AVK en cas de prévention prolongée nécessaire...

Surveillance de la numération plaquettaire lorsque le risque de TIH est rare (< 0,1%)

1.1.6. Pour les patients en médecine/obstétrique, traités seulement par HBPM ou les patients médicaux recevant seulement des rinçures d'HNF de leur cathéter intravasculaire (risque de TIH < 0,1 %), nous suggérons aux praticiens de ne pas surveiller en routine la numération plaquettaire (**Niveau 2C**).

Cette recommandation privilégie la contrainte et au coût de la surveillance de la numération plaquettaire au rare diagnostic et au traitement précoce d'une TIH pour prévenir les conséquences.

Sévérité des TIH

Analyse rétrospective de 408 patients TIH

Prédominance de thrombose veineuse 2,4 : 1

EP dans 40% des cas

Prédominance de thrombose artérielle post-chirurgie CV 1 : 8,5

Membres inf > AVC > IDM

Thrombopénie avec chute > 50% lors du diagnostic 85%

Thrombose apparue lors de la chute plaquettaire >50% 60%

Principaux facteurs de risque de thrombose

Chirurgie orthopédique OR 5.3 (IC95% : 2.7-10.7)

Profondeur de la thrombopénie

Greinacher et al, Thromb Haemost 2005

Neutralisation de l'hypocoagulation par AVK

2.2.2. Pour les patients recevant un traitement AVK au moment du diagnostic de TIH nous recommandons la prescription de vitamine K (Niveau 2C).

Warkentin & Greinacher, Chest 2004

Ne jamais utiliser les AVK seuls à la phase aiguë d'une TIH. Le relais AVK sera instauré si le risque thromboembolique est bien contrôlé (5 à 7 j) et remontée des plaquettes > 100 G/L. Arrêt de si INR stable sur 2 jours.

Réanimation 2003

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

Probabilité pré test : **6 – 8 haute** ; **4 – 5 intermédiaire** ; **0 – 3 faible**

TIH aiguë ou subaiguë et chirurgie cardiaque

3.2.1. Chez les patients avec une TIH aiguë (thrombopénie, anticorps TIH positifs) nécessitant une chirurgie cardiaque, nous recommandons l'une de ces alternatives anticoagulantes (par ordre de préférence) :

Différer l'intervention (si possible) jusqu'à la disparition des anticorps TIH
Utiliser la bivalirudine pour l'anticoagulation per-opératoire durant la CEC (si le temps d'écarine est disponible) (**Niveau 1C**) ou durant la chirurgie cardiaque off-pump (**Niveau 1C+**).

Utiliser la lépirudine pour l'anticoagulation per-opératoire (si le temps d'écarine est disponible et que le patient a une fonction rénale normale) (**Niveau 1C**).

Utiliser l'HNF en association avec un antiplaquettaire, l'époprosténol (si la surveillance par le temps d'écarine n'est pas possible et qu'une insuffisance rénale empêche l'utilisation de la lépirudine) (**Grade 2C**).

Utiliser l'HNF en association avec un antiplaquettaire, le tirofiban (**Niveau 2C**)

Utiliser le danaparotide pour l'anticoagulation per-opératoire (si la surveillance de l'anti-Xa est possible) (**Niveau 2C**).

Patients avec TIH aiguë ou subaiguë et ayant une chirurgie cardiaque

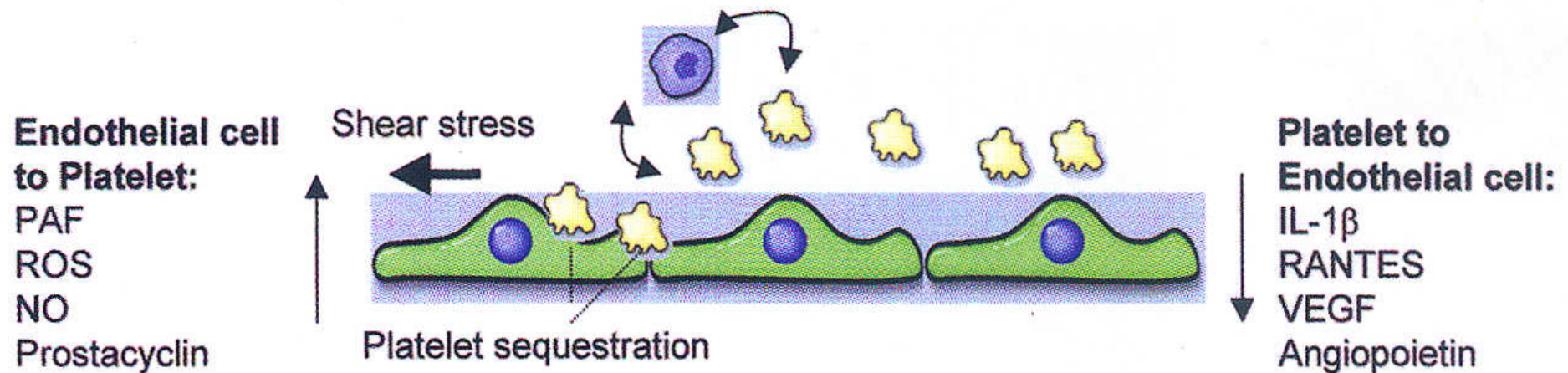
3.2.2. Chez les patients avec une TIH subaiguë (numération plaquettaire corrigée mais anticorps TIH encore positifs), nous recommandons de différer l'intervention (si possible) jusqu'à la disparition des anticorps TIH puis d'utiliser de l'héparine (voir recommandation 3.1.1) (Niveau 1C).

Alternativement, nous suggérons l'utilisation la prescription d'un anticoagulant non héparinique (voir recommandation 3.2.1) (Niveau 2C).

Procédures Cardiaques Interventionnelles (PCI)

3.3. Chez les patients avec un antécédent de TIH ou une TIH aiguë devant bénéficier d'un cathétérisme cardiaque ou PCI, nous recommandons la prescription d'un anticoagulant de substitution, tel que l'argatroban (**Niveau 1C**), la bivalirudine (**Niveau 1C**), la lépirudine (**Niveau 1C**) ou le danaparotide (**Niveau 2C**) plutôt que l'héparine.

Schéma des interactions des plaquettes et des cellules endothéliales :



Cellular receptors involved in mediating platelet-endothelial interactions:

Platelet: GP1b, GPIIb/IIIa, CD40L, P-selectin, CD47, CD36

Endothelial: E-selectin, P-selectin, PECAM-1, ICAM-1, $\alpha v \beta 3$, TSP-1, CD40

- Des plaquettes et un monocyte sont représentés pour indiquer le dialogue **plaquettes/leucocytes**
- **PAF** = Platelet Activating Factor
- **ROS** = Reactive Oxygen Species
- **PECAM 1** = Platelet Endothelium Adhesion Molecule 1
- **ICAM 1** = Intracellular Adhesion Molecule 1

Frequency of HIT type II

Author	n	Disease	Antibodies +%	HIT%
Lindhoff-Last et al 2002	388	DVT	2,8	0
	374		7,5	0,53
Girolami et al 2002	598			0,8
Warkenkin et al 2000		general Surgery		0,1 - 1
		Orthopedic surgery (UFH) cardiac intervention	14,1 7,5 50	4,9 0,9 1
Bauer		Antibodies present in, 20% of patients before exposure		

Fréquence des TIH HNF versus HBPM

2005		HNF	HBPM
Prandoni et al	Malades en médecine	1754 patients	0,80%
Martel et al	15 études	7287 patients	2,6% 0,2%

COMPLEXES

TAP

ELISA

IgG / F4P - héparine

IgA ou IgM / F4P - héparine

IgG / ? - héparine

IgA ou IgM / ? - héparine

+

-

+

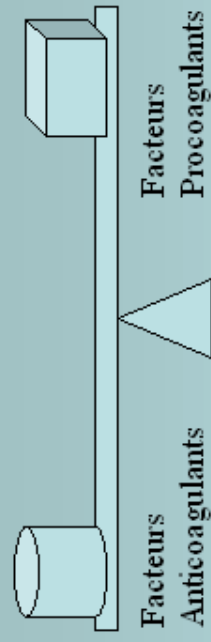
-

+

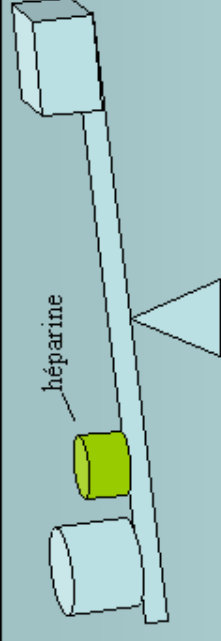
+

-

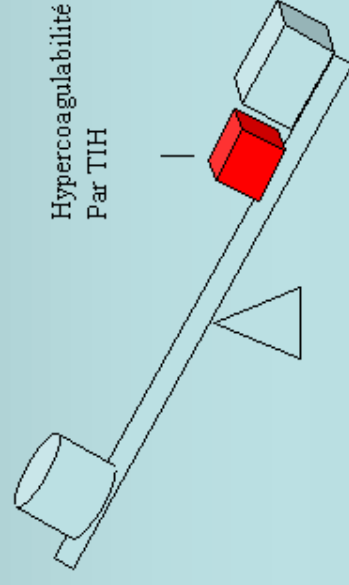
-



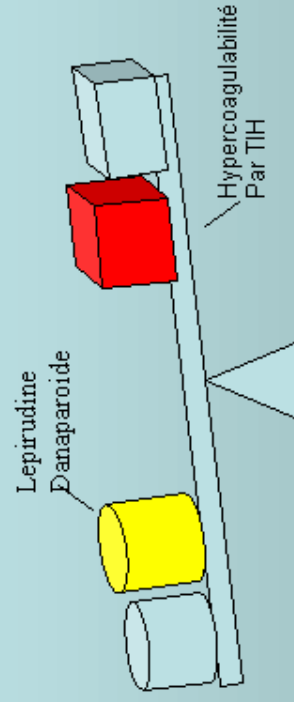
1. Hémostase à l'équilibre



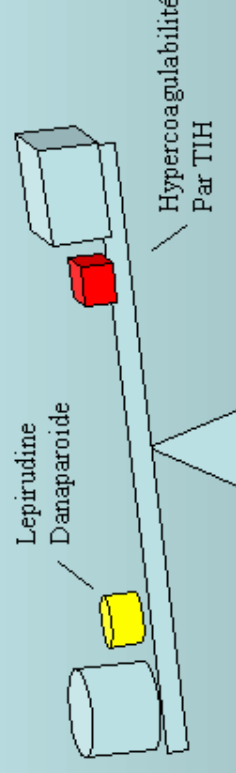
2. Patient sous héparine



3. Patient-TIH (sous héparine)



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



6. Patient-TIH subaigüe (arrêt héparine, anticoagulant de substitution)

ET...VIGILANCE...

- **Evolution de la numération plaquettaire**
- **Attention à l'héparinisation des voies d'abord**
- **Relais progressif par AVK**
- **Déclaration à la pharmacovigilance**
- **Certificat au patient**
- **Sérothèque**