

Conduite à tenir devant une suspicion de Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)

Quand suspecter une Thrombopénie Induite par l'Héparine ?

Devant toute baisse du nombre de plaquettes > 50% de la numération plaquettaire initiale et survenant de façon inexplicée après 5 à 21 jours de traitement par une Héparine Non Fractionnée (HNF) ou une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM).

En pratique il importe :

- D'éliminer une fausse thrombopénie (contrôler la numération sur tube citraté en cas d'agrégats détectés sur tube EDTA)
- De rechercher une thrombose qui peut être frustrée dans ce contexte : il est donc fortement conseillé d'effectuer un echo-doppler des membres inférieurs à la recherche d'une thrombose veineuse infra-clinique.
- D'évaluer la probabilité clinique de TIH en utilisant le score pré-test ci-dessous (Tableau 1), score dit des 4T's. Ce score n'est applicable qu'en dehors d'un contexte de chirurgie cardiaque avec CEC

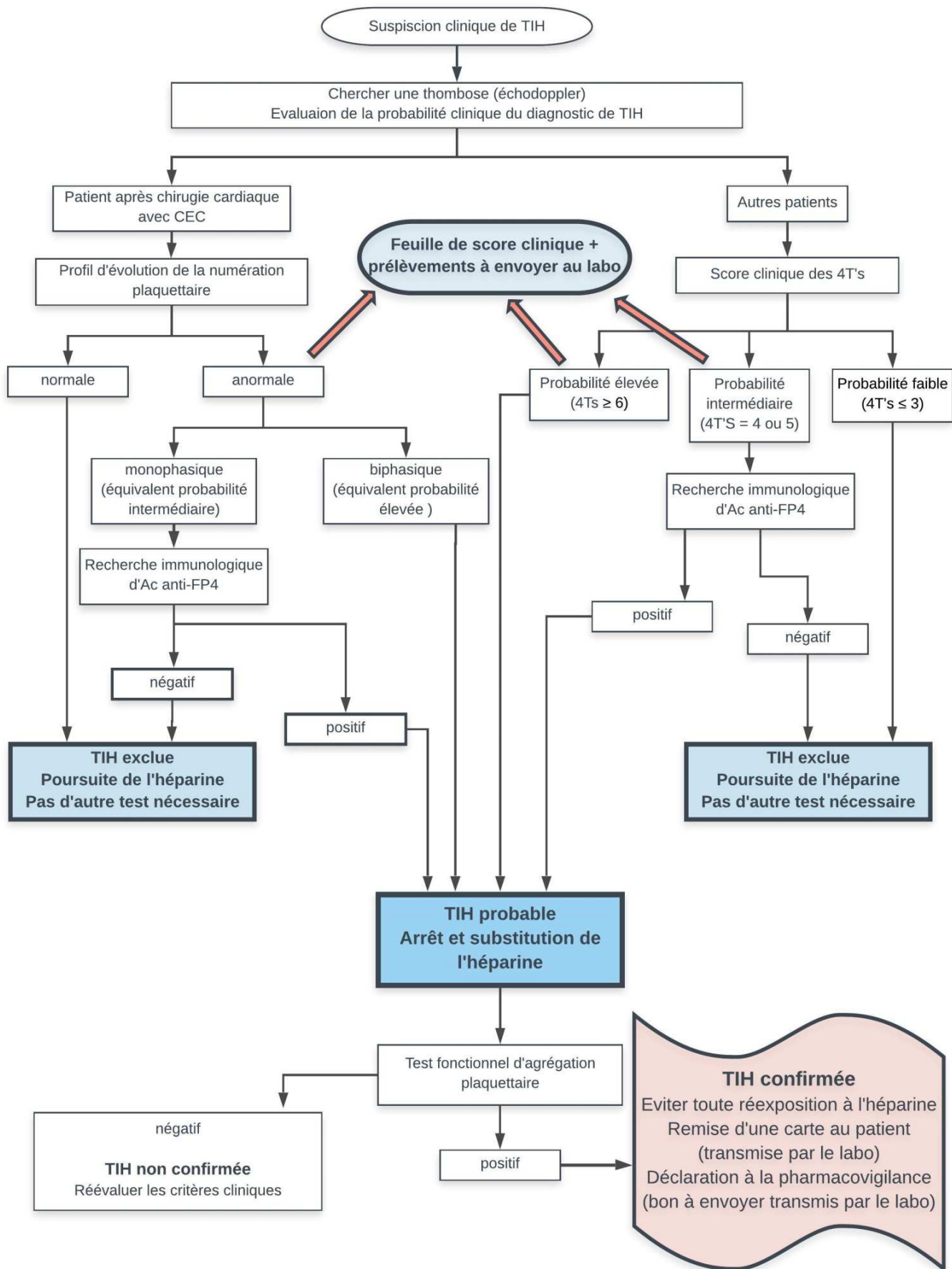
Tableau 1 : Score pré-test de TIH (d'après Linkins et al, Chest 2012), dit des 4T's

Nombre de points attribués	2	1	0
<i>Thrombopénie</i>	Diminution > 50 % de la numération plaquettaire et plaquettes nadir > 20G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire Ou plaquettes entre 10 et 19 G/L Ou diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie récente (3 derniers jours)	Diminution de moins de 30 % de la numération plaquettaire Ou plaquettes < 10G/l
<i>Délai de survenue de la thrombopénie</i>	Thrombopénie (ou thrombose) survenue 5 à 10 jours après le début du traitement Ou dans un délai de 24 h s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 5 à 30 jours précédents	Chute de la numération plaquettaire après plus de 10 jours de traitement Ou dans un délai de 24 h si héparinothérapie semi récente (31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement et sans héparinothérapie dans les 100 jours précédents
<i>Thromboses ou autres complications</i>	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'héparine en bolus (HNF) ou hémorragie des surrénales	Récidive ou extension de la thrombose existante Ou suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation Ou érythème cutané après injection d'héparine	Aucun événement
<i>Autre cause de thrombopénie (médicament, sepsis...)</i>	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Autres causes possibles de thrombopénie : - Sepsis sans confirmation microbiologique - Thrombopénie associée à une ventilation mécanique - Autres	Autres causes probables de thrombopénie : - Chirurgie dans les 72 h - Infection confirmée - Chimio ou radiothérapie dans les 20 jours précédents - CIVD due à une autre cause - Purpura post transfusionnel - Plaquettes < 20G/L probablement d'origine médicamenteuse

Score:

- **0 à 3 : probabilité faible**
- **4 à 5 : probabilité intermédiaire**
- **6 à 8 : probabilité élevée**

Algorithme diagnostique devant une suspicion de TIH



3 situations envisageables en dehors d'un contexte de Circulation Extra Corporelle (CEC)

1^{ère} Situation : La probabilité clinique est faible (score pré-test = 0 à 3)

Le diagnostic de TIH peut être exclu (après discussion avec le service d'hématologie-hémostase) : le traitement par héparine peut être poursuivi et une autre étiologie de la thrombopénie doit être recherchée.

2^{ème} Situation : La probabilité clinique est intermédiaire (score pré-test = 4 à 5) OU la probabilité clinique est forte (score pré-test = 6 à 8)

Le diagnostic de TIH est probable ou reste possible

- **Prélever 3 tubes citratés à envoyer au service d'hémostase du CBPE (bon de demande gris pour l'hémostase spécialisée)
+ Feuille de score clinique 4T's (cf Biobook)**

- **Probabilité clinique intermédiaire** → un dosage immunologique des Ac anti-PF4 sera réalisé
 - **Dosage négatif**

Le diagnostic de TIH peut être exclu (après discussion avec le service d'hématologie-hémostase) : le traitement par héparine peut être poursuivi et une autre étiologie de la thrombopénie doit être recherchée.

- **Dosage positif**

Le diagnostic de TIH reste probable : arrêt du traitement par héparine et substitution par un autre traitement anti-thrombotique (Cf partie « Après arrêt de l'héparine, quel médicament antithrombotique prescrire ?) même si la thrombopénie est modérée car le risque de thrombose reste élevé.

Un test d'agrégation plaquettaire sera réalisé pour confirmer ou non le diagnostic de TIH.

- **Probabilité clinique forte** → un dosage immunologique des Ac anti-PF4, ainsi qu'un test d'agrégation plaquettaire seront réalisés d'office

Le diagnostic de TIH reste probable : arrêt du traitement par héparine et substitution par un autre traitement anti-thrombotique (Cf partie « Après arrêt de l'héparine, quel médicament antithrombotique prescrire ?) même si la thrombopénie est modérée car le risque de thrombose reste élevé.

Dans un contexte de Circulation Extra Corporelle (CEC)

Le score pré-test des 4T's ne doit pas être utilisé (partie CEC spécifique sur la fiche clinique).

Deux profils anormaux d'évolution de la numération plaquettaire en post CEC sont associés à une possible TIH :

- **1^{er} profil** : Le profil le plus évocateur est un profil **biphasique** (après une augmentation préalable, diminution d'au moins 40% de la numération plaquettaire comparée à la valeur post opératoire la plus haute)

→ prise en charge équivalente à une probabilité clinique forte : dosage immunologique des Ac anti-PF4 + agrégation plaquettaire

- **2^{ème} profil** : Le profil le moins spécifique est **monophasique** (thrombopénie persistante après le 5^{ème} jour post opératoire)

→ prise en charge équivalente à une probabilité clinique forte : dosage immunologique des Ac anti-PF4 et agrégation plaquettaire si résultats du dosage positifs

Après arrêt de l'héparine, quel médicament antithrombotique prescrire ?

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) et l'argatroban (Arganova®) sont utilisables dans une TIH à la phase aiguë. L'Orgaran® est plus simple à utiliser mais a une demi-vie longue et n'est donc pas conseillé si une chirurgie est programmée ou vraisemblable. L'argatroban est à privilégier en cas de thromboses.

Attention : le fondaparinux (Arixtra®) n'est pas autorisé dans cette indication et n'est pas recommandé (sauf dans le cas exceptionnel d'une grossesse et si le danaparoïde n'est pas disponible).

- **Le danaparoïde sodique, anti-Xa non-sélectif** (faible activité anti-thrombine), utilisable dans les TIH avec ou sans thrombose – **CONTRE-INDIQUE en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30mL/min)**

- <u>BOLUS</u>	Poids < 55 Kg	1 250 UI en IV
	Poids 55 – 90 Kg	2 500 UI en IV
	Poids > 90 Kg	3 750 UI en IV

- DOSE D'ENTRETIEN

En IV	400 UI / heure pendant 4 heures	
	puis 300 UI / heure pendant 4 heures	
	puis 150 à 200 UI / heure	
En SC	Poids < 55 Kg	1 500 UI 2 fois/jour
	Poids 55 – 90 Kg	2 000 UI 2 fois/jour
	Poids > 90 Kg	1 750 UI 3 fois/jour

- Diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale modérée (pas de bolus et 100 UI/h) ou privilégier l'argatroban
- Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30 mL/min).
- Surveiller l'activité anti Xa (notamment si insuffisance rénale, obésité, cachexie), maintenir entre 0,5 - 0,8 U/mL :
 - o voie SC : 1er prélèvement à effectuer au 3ème jour de traitement à mi-distance entre 2 injections
 - o voie IV : 1er prélèvement à effectuer 2 h après initiation de la perfusion continue avec 150 à 200 UI/h.
- **Surveiller les plaquettes**, 2 fois par jour au début du traitement.

➔ Si la thrombopénie s'aggrave ou ne se corrige pas en 72 heures, une réactivité croisée des anticorps avec le danaparoïde sodique doit être évoquée et ce médicament doit être remplacé par l'argatroban.

- **L'argatroban, anti-thrombine sélective**, de demi-vie courte (40-50 min) est le **seul médicament utilisable (voie IV) en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30 mL/min), en l'absence d'insuffisance hépatique sévère**

- <u>BOLUS</u>	NON
- <u>DOSE INITIALE ET D'ENTRETIEN</u>	≤ 1µg/kg/minute en IVSE* dans la majorité des cas

* : Attention, la posologie de 2µg/kg/minute recommandée par le RCP est souvent trop élevée mais peut être prescrite chez des patients présentant une thrombose grave avec une adaptation rapide par le TCA ou sur le test de thrombine dilué (TTd).

L'argatroban est **contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C)**, il convient donc de calculer le score de Child Pugh avant d'initier le traitement :

Calcul des points :	1	2	3	} Si TOTAL =	Posologie argatroban		
Bilirubine (µmol/L)	<35	35-50	>50			5 à 6	1 à 2 µg/kg/min
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28			7 à 9	posologie initiale de 0,5 µg/kg/min,
Ascite	-	facile à contrôler	constante			10 à 15	CONTRE-INDIQUE
TP	>54%	44-54%	<44%			Classe A	
Encéphalopathie	absente	contrôlée médicalement	mal contrôlé médicalement			Classe B	
				Classe C			

Mise en place d'un traitement par l'argatroban :

- Flacon de 250 mg sous 2,5 mL soit une solution mère à 100mg/mL et à diluer au 1/100ème avant la perfusion de façon à obtenir une solution à 1 mg/mL
- Effectuer un TCA ou un Temps de Thrombine dilué (TTd) :
 - avant de débiter la perfusion
 - 2 heures après le début de perfusion (valeur cible TCA : 1,5 à 3 x le Témoin, TTd compris entre 0,5 et 1,5 µg/mL) et après chaque changement de dose
- Dose initiale chez le sujet sans insuffisance hépatique et à risque non majoré de saignement : de préférence 1 µg/kg/min (et non pas 2µg/kg/min, souvent trop élevée). Cette dose initiale s'applique également **chez le sujet âgé**.
- Pour les patients ayant un score de Child Pugh B, une chirurgie cardiaque ou dans un état critique la dose initiale doit être diminuée jusqu'à 0,5 µg/kg/min
- Débit de perfusion (mL/h) :

Poids corporel (kg)	2µg/kg/min	1µg/kg/min	0,5 µg/kg/min
50	6	3	1,5
60	7	3,5	1,8
70	8	4	2,1
80	10	5	2,4
90	11	5,5	2,7
100	12	6	3,0
110	13	6,5	3,3
120	14	7	3,6
130	16	8	3,9
140	17	8,5	4,2

• Informations complémentaires :

→ Sous danaparöide sodique ou argatroban, un relais par un AVK ne doit être débuté que si la numération plaquettaire est supérieure à 150 G/L.

→ Le suivi biologique du traitement par argatroban et du relais par un AVK doit être effectué en relation avec le laboratoire d'hémostase.

→ **Attention ! les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) ne doivent pas être utilisés dans cette indication (absence de données)**

→ Le traitement anti-thrombotique doit être poursuivi 4 semaines en l'absence de complication thrombotique et 3 mois en cas de TIH avec complication thrombotique

→ Une consultation en hématologie doit être prévue 3 mois après la phase aigüe afin de contrôler la disparition des anticorps.

Cas particuliers

TIH et grossesse

Cette situation est exceptionnelle. En raison du risque hémorragique accru avec l'argatroban, il faut utiliser le danaparoïde sodique ou à défaut le fondaparinux, qui sera prescrit à doses curatives comme pour le traitement d'une Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV).

TIH récente et chirurgie cardiaque avec Circulation Extra Corporelle (CEC)

L'Héparine Non Fractionnée ne peut pas être injectée seule durant la chirurgie :

1. Si la chirurgie est non urgente, elle doit être différée jusqu'à disparition des anticorps (3 mois sont en règle générale nécessaires).
2. Si la chirurgie est urgente, le traitement recommandé en priorité repose sur l'injection concomitante durant la CEC d'héparine selon les modalités usuelles et de tirofiban (Agrastat®), anti-GPIIb/IIIa de synthèse inhibant l'agrégation des plaquettes induite par les anticorps FP4/H.

L'anticoagulation durant la CEC est assurée par un bolus d'HNF de 300 UI/kg injecté juste après un bolus de 10 µg/kg de tirofiban, suivi d'une perfusion IV de 0,15 µg/kg/min arrêtée 1h avant la fin de la CEC.

Le suivi de l'hémostase (coagulation et tests d'agrégation) doit être assuré en collaboration avec le laboratoire d'Hématologie-Hémostase.

Antécédent documenté de TIH et traitement anticoagulant indispensable

Dans tous les cas, rechercher des anticorps anti FP4/H (prélèvement sur tube citraté à adresser au service d'Hémostase du CBPE)

➤ **La TIH est récente (< 100 jours)**

→ **Si le traitement anticoagulant doit être débuté en urgence**

- Discuter le danaparoïde sodique ou le fondaparinux selon le contexte clinique
- L'argatroban peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale

→ **Si le traitement anticoagulant peut être différé**

Récupérer le résultat du test immunologique :

a) **Absence d'anticorps anti FP4/H**

L'utilisation d'une héparine (de préférence une HBPM) est possible pour une durée brève (moins de 5 jours), avec un relais rapide par AVK. Une autre option est le fondaparinux (Arixtra®)

b) **Présence d'anticorps anti H-FP4**

- danaparoïde sodique si traitement anticoagulant préventif
- argatroban ou danaparoïde sodique IV en cas de thrombose

➤ **La TIH est ancienne (>100 jours)**

L'utilisation d'une héparine (de préférence une HBPM) est possible pour une durée brève (moins de 5 jours), avec un relais rapide par AVK. Une autre option est le fondaparinux.

Références

1. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of **heparin**-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S.
2. Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzlufft F, Loebe M, Hetzer R, Kuppe H. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with **heparin**-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using **heparin** and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban. Anesthesiology. **2001** Feb;94(2):245-51.