



Procédure

Thrombopénie induite par l'héparine

Code :

Version :

Date d'application:

Service émetteur:

Page 1 sur 9

PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE DE LA THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE EST OPPOSABLE

1 GENERALITES

On parlera ici de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, d'origine immuno-allergique. C'est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps (AC) de type IgG qui reconnaissent le facteur 4 plaquettaire (FP4) modifié par l'héparine et qui entraînent une activation plaquettaire d'où une génération de thrombine pouvant conduire à des thromboses artérielles ou veineuses. La thrombopénie résulte de cette activation plaquettaire ainsi que d'une augmentation de leur élimination par le système macrophagique.

Le diagnostic peut être difficile dans un contexte péri-opératoire, de réanimation, de sepsis. Il faut retenir une suspicion clinique puis une confirmation biologique.

2 TROIS STADES ET TROIS NIVEAUX DE RISQUE

2.1 3 stades

TIH aiguë	TIH subaiguë	Antécédent de TIH
< 1 mois	1 à 3 mois	> 3 mois
Présence d'AC anti-FP4 le plus souvent <i>Risque thrombotique élevé</i>	Présence d'AC anti-FP4 avec titre bas	Absence d'AC anti-FP4

2.2 3 niveaux de risque

Contexte d'anticoagulation			Risque de TIH		
Héparine	Pathologie / indication	Schéma	Faible < 0,1 %	Intermédiaire 0,1 à 1 %	Elevé > 1 %
HNF	Chirurgicale (dont césarienne)	Prophylactique ou curatif			X
	Médicale / obstétricale	Curatif			X
	Circulation extracorporelle (CEC, EER)				X
	Médicale / obstétricale	Prophylactique		X	
HBPM	Chirurgicale (dont césarienne)	Prophylactique ou curatif		X	
	Cancer	Prophylactique ou curatif		X	
	Médicale / obstétricale	Prophylactique ou curatif	X		

→ Surveillance biologique

Numération plaquettaire (NP) avant le début du traitement ou au plus tard avant le 4^e jour.

Pas de contrôle au-delà d'un mois de traitement.

Niveau de risque	Surveillance
Faible	Pas de surveillance des plaquettes
Intermédiaire	NP 1 à 2 x par semaine de J1 à J14 NP 1 x par semaine de J15 à J30 si héparinothérapie poursuivie
Élevé	NP 2 à 3 x par semaine de J1 à J14 NP 1 x par semaine de J15 à J 30 si héparinothérapie poursuivie

3 CIRCONSTANCES FAISANT EVOQUER UNE SUSPICION DE TIH

Quel que soit le niveau de risque de TIH, il faut systématiquement contrôler la NP chez un patient traité par héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) si un événement clinique inattendu survient tel que thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle (surtout aortique), nécrose cutanée, réaction à l'injection (frissons, hypotension artérielle, dyspnée, troubles neurologiques...)

Chronologie de la thrombopénie par rapport à l'administration de l'héparine : on doit retrouver une thrombopénie ou une diminution nette d'au moins 50 % du taux de plaquettes initial entre le 4^e et le 14^e jour de traitement. Le délai peut être plus court, à partir de J1 si le patient avait été exposé à l'héparine dans les 3 mois précédents. La thrombopénie survient plus rarement entre le 15^e et le 30^e jour de traitement.

La thrombopénie est le plus souvent modérée entre 30 et 70 G/l mais est parfois associée à un contexte difficile tel que coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), sepsis sévère, hémorragie postopératoire, transfusion...

Les thrombopénies suite à une allo-immunisation post transfusionnelle antiplaquettaire doivent être évoquées en cas de transfusion de produit sanguin labile récente.

Les autres thrombopénies médicamenteuses (diurétiques, antibiotiques...) sont souvent plus profondes et responsables d'hémorragies et non de thromboses.

On utilise le **SCORE 4T** en cas de suspicion (en dehors du contexte de chirurgie cardiaque) pour définir la probabilité clinique réelle. Ce score repose sur 4 critères majeurs cotés de 0 à 2.

Thrombopénie: intensité de la chute des plaquettes	Diminution de la NP >50% ET pas de chirurgie dans les 3 j précédents ET nadir ≥ 20 G/L	2
	Diminution de la NP >50% MAIS chirurgie dans les 3 j précédents Diminution de la NP entre 30 et 50% Nadir entre 10 et 19 G/L	1
	Diminution de la NP <30% Nadir <10 G/L	0
Timing de la chute des plaquettes	5 à 10 j après le début de l'héparine OU dans un délai de 24h si exposition à l'héparine dans les 5-30j précédents	2
	Probablement dans les 5 à 10 j après le début de l'héparine OU dans un délai de 24h si exposition à l'héparine dans les 30-100j précédents	1
	≤ 4 j sans exposition à l'héparine dans les 100 j précédents	0
Thrombose ou évènement clinique	Nouvelle thrombose confirmée artérielle ou veineuse Nécrose cutanée Réaction systémique après injection d'HNF (bolus IV)	2
	Extension d'une thrombose existante ou récurrence sous traitement anticoagulant Suspicion de thrombose non confirmée Erythème cutané non nécrotique après injection d'héparine	1
	Aucun de ces événements	0
Autres causes possibles de Thrombopénie	Aucune autre cause	2
	Autre cause possible	1
	Autre cause certaine	0
NP: numération plaquettaire		Score
* 4T moins fiable après chirurgie cardiaque avec CEC → préférer l'analyse de l'évolution post-opératoire des plaquettes		

→ 3 niveaux de probabilité :

- Score < 3 = probabilité faible
- Score entre 4 et 5 = probabilité intermédiaire
- Score > 6 = probabilité élevée

4 QUELS AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES ?

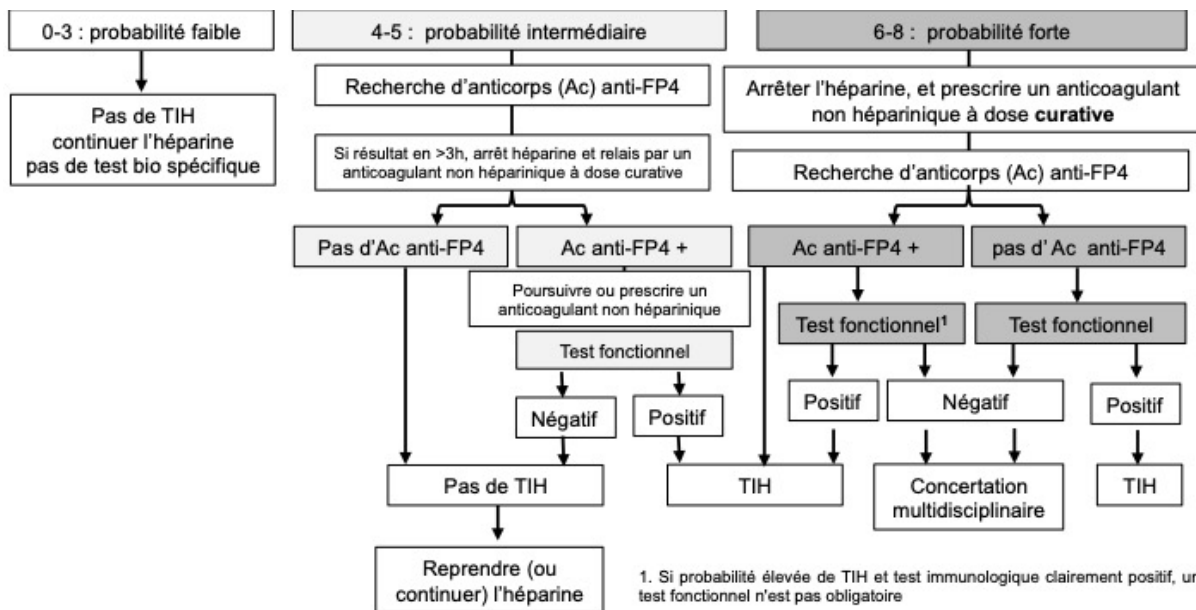
En cas de thrombopénie, il faut la contrôler sur tube citraté pour éliminer une fausse thrombopénie.

Il faut demander une crase (TP, TCA, fibrinogène, D-Dimères) pour rechercher une CIVD, la présence de celle-ci ne permettant cependant pas exclure le diagnostic de TIH.

Recherche d'AC anti-FP4 le plus rapidement possible. Valeur prédictive négative excellente mais spécificité moins bonne car peuvent être présents sans TIH dans un contexte de chirurgie cardiaque avec CEC. Il faudrait dans ces cas particuliers rechercher spécifiquement les IgG et faire un dosage pondéral des AC pour plus de spécificité.

Test fonctionnel ou d'activation plaquettaire qui met en évidence dans le plasma des AC capables d'activer des pools de plaquettes témoin en présence d'héparine.

Algorithme de diagnostic clinique et biologique d'une TIH.



5 ANTICOAGULANTS DE SUBSTITUTION EN CAS DE TIH

5.1 TIH à la phase aiguë

Chez un patient stable sans insuffisance rénale ni insuffisance hépatique, sans risque hémorragique (pas de comorbidité, pas de geste invasif envisagé), tous les anticoagulants non hépariniques peuvent être utilisés : Danaparoïde, Argatroban, Fondaparinux et anticoagulants oraux directs (AOD). En pratique, on préférera le Fondaparinux ou un AOD pour des raisons de simplicité d'utilisation pratique, bien que ces deux classes médicamenteuses ne soient pas autorisées officiellement. Ils doivent être utilisés à *dose curative* pendant au moins 4 semaines en l'absence de thrombose.

En cas d'insuffisance rénale, le Danaparoïde est contre-indiqué. Si la clairance est inférieure à 30 ml/min/m², seul l'Argatroban peut être utilisé.

L'Argatroban est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ; dans ce cas on utilise le danaparoïde ou le fondaparinux.

Chez un patient instable ou à risque hémorragique (contexte péri-opératoire, geste invasif envisagé) il faut utiliser un anticoagulant injectable à demi-vie courte avec surveillance biologique rapprochée. En pratique, on utilise l'Argatroban car la Bivalirudine n'est plus commercialisée en France.

Il n'y a pas de place pour les antivitamine K (AVK) à la phase aiguë d'une TIH, car ils peuvent aggraver les thromboses et favoriser leur extension et les nécroses cutanées. On pourra utiliser la Warfarine une fois le patient stabilisé et le taux de plaquettes consolidés au-dessus de 150 G/l et seulement en relais d'un autre anticoagulant à dose efficace qui sera arrêté quand l'INR sera supérieur à 2 pour un traitement par Danaparoïde ou Fondaparinux, ou un INR supérieur à 4 pour l'Argatroban.

En cas de TIH chez un patient sous AVK, il faut arrêter de suite ce traitement, prescrire de la vitamine K et commencer immédiatement un autre anticoagulant.

En cas d'absence de correction de la thrombopénie ou d'apparition d'une thrombose sous Danaparoïde, passer à un autre anticoagulant après avoir vérifié que l'activité anti-Xa est bien en zone thérapeutique.

En cas de thrombose sévère (embolie pulmonaire massive, thrombose extensive, thrombose artérielle, gangrène, CIVD), le traitement initial repose sur l'Argatroban avec surveillance biologique stricte. Une fois la phase aiguë passée et le patient stabilisé, un autre anticoagulant pourra être utilisé pour une durée totale de 3 à 6 mois.

Il n'y a pas de place à la phase aiguë pour la transfusion de plaquettes en dehors d'un saignement menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. De même, les immunoglobulines polyvalentes, la plasmaphérèse, et le filtre cave ne sont pas indiqués.

Les antiagrégants plaquettaires seront discutés au cas par cas en cas de thromboses artérielles en fonction du risque hémorragique. Chez un patient traité habituellement par antiagrégant plaquettaire pour une maladie athéromateuse et présentant une TIH, celui est à poursuivre en tenant compte du risque hémorragique.

Les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa sont à utilisés en cas d'occlusion coronaire aiguë post angioplastie au cours d'une TIH.

5.2 Prise en charge périopératoire d'un patient aux antécédents de TIH

TIH aiguë inférieure à un mois

Report de toute chirurgie qui ne menace pas le pronostic vital ou fonctionnel majeur. Si la chirurgie est urgente, il faudra discuter au cas par cas en tenant compte de la demi-vie d'élimination de l'anticoagulant pris, du risque hémorragique chirurgical, du risque thrombotique. Compte tenu de la demi-vie longue du Fondaparinux et du Danaparoïde, un relais préopératoire par l'Argatroban pourra être envisagé si le risque thrombotique est jugé important.

Anticoagulant	Demi-vie	Dernière injection
Fondaparinux	17 h	H-36
Danaparoïde	24 h	H-36
Argatroban	50 min	Arrêt de la perfusion à H-4

Si TIH plus ancienne et patient sous AVK ou AOD

Arrêt selon les règles habituelles avec un relais préopératoire seulement si embolie ou thrombose de moins de 3 mois, valve mécanique ou fibrillation auriculaire compliquée d'évènement thromboembolique, par Argatroban qui sera arrêté à H-4.

Cas particulier de l'anesthésie locorégionale rachidienne

Il faut vraiment qu'elle soit justifiée.

Antioagulant	Dernière prise / injection	Dosage plasmatique
Argatroban	H-8	
AOD	J-5	< 30 ng/ml
Danaparoïde	H-48	Activité anti-Xa < 0,1U/ml
Fondaparinux	H-48	< 0,1mg/ml

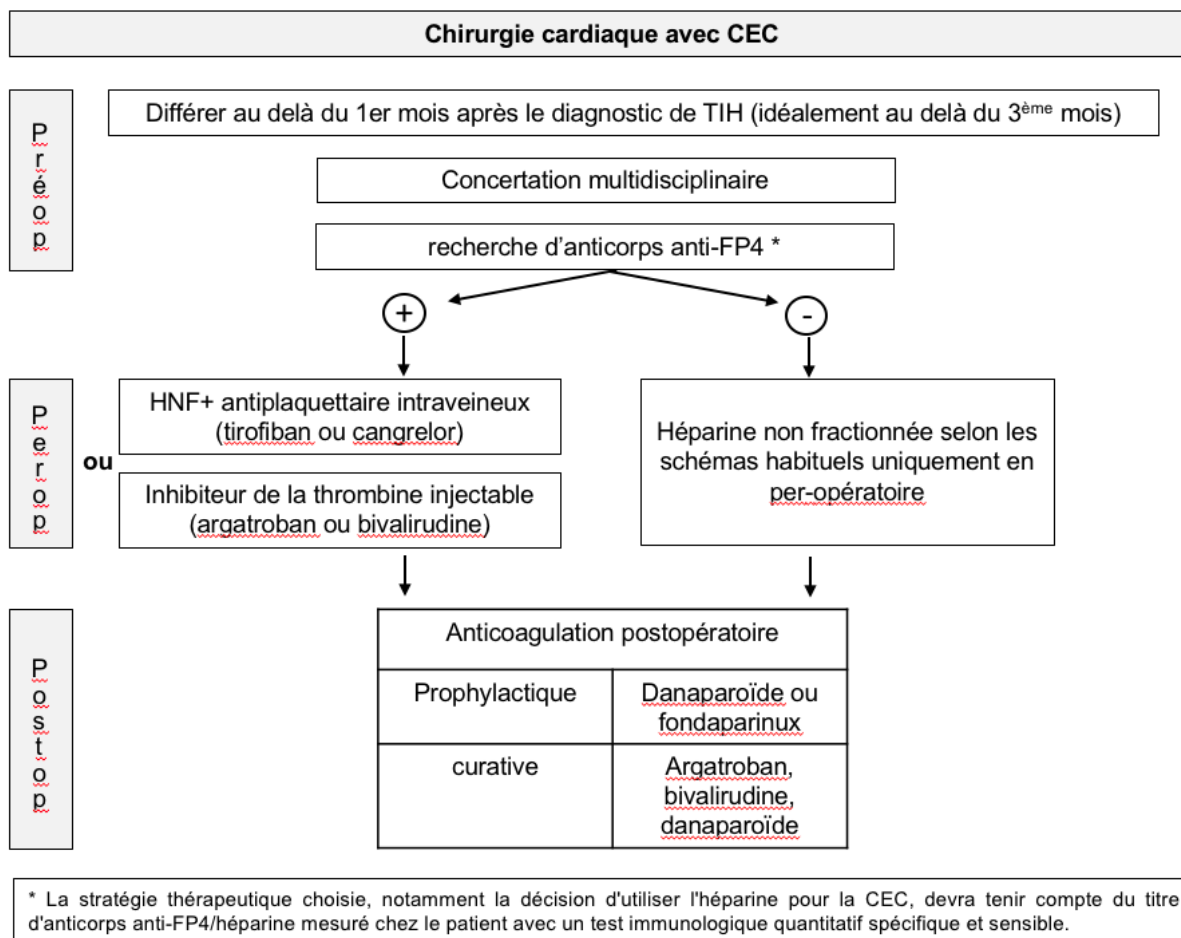
Anticoagulation peropératoire

Si une anticoagulation est nécessaire en peropératoire et que le délai le permet, il convient de faire un dosage des AC anti-FP4. S'ils sont négatifs, une exposition à l'héparine est possible en peropératoire. Si les AC sont positifs, on aura recours à l'Argatroban, au Danaparoïde ou au Fondaparinux selon le terrain rénal et hépatique.

En postopératoire

L'anticoagulation pourra être reprise à partir de H+6 selon le risque hémorragique. Si le risque hémorragique est important, on privilégiera l'Argatroban en continu (demi-vie de 50 min). Sinon on aura recours au Danaparoïde ou au Fondaparinux. Il faudra faire une surveillance biologique adaptée. En cas de TIH inférieure à un mois, le Danaparoïde en IV à dose curative est prescrit de préférence en maintenant l'activité entre 0,5 et 0,8 U/ml. Si une anticoagulation au long cours est nécessaire, dans la mesure où l'Argatroban et le Danaparoïde sont soumis à une prescription hospitalière, il paraît plus judicieux de prescrire le Fondaparinux ou un anticoagulant par voie orale (AOD ou AVK).

Cas particulier de la chirurgie cardiaque



TIH et Cell Saver®

Il est possible d'utiliser l'HNF à distance d'une TIH dès lors que les AC anti FP4 sont négatifs. Dans le cas contraire, il faudra utiliser le Danaparoïde (4000 U).

6 RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

Danaparoïde = Orgaran®

Extrait de l'intestin de porc. Il a une action anti-Xa d'une durée d'environ 25 h et une plus faible activité anti IIa d'une durée de 7 h environ mais qui s'allonge en cas d'insuffisance rénale.

La posologie en IV à dose curative à la phase aiguë est la suivante :

	Poids < 55 kg	55 < poids < 90 kg	Poids > 90 kg
Dose de charge	1250 U	2500 U	3750 U

Puis entretien de 400 U/h pendant 4 h, 300 U/h les 4 h suivantes puis 150 à 200 U/h

La voie sous cutanée à dose curative peut être utilisée dans les cas moins graves selon le schéma suivant :

	Poids < 55 kg	55 < poids < 90 kg	Poids > 90 kg
Posologie	1500 U x 2/j	2000 U x 2/j	1750 U x 3/j

Surveillance par l'activité anti-Xa plasmatique : la première est faite à H+4 puis une fois par jour à la phase aigüe. Elle doit être entre 0,5 et 0,8 U/ml. Il faut également surveiller la créatinine et les plaquettes (réactivité croisée *in vitro*, mais en général, pas d'interaction *in vivo*). Néanmoins, si la thrombopénie ne se corrige pas et après avoir vérifié que l'activité anti-Xa est bien en zone thérapeutique, il faudra changer d'anticoagulant.

La voie sous cutanée à dose prophylactique sera utilisée en cas d'antécédent de TIH à la posologie suivante :

	Poids < 90 kg	Poids > 90 kg
Posologie	750 U x 2/j	1250 U x2/j

En cas de surdosage, arrêt transitoire.

En cas d'hémorragie grave, pas d'indication de la Protamine. Plasmaphérèse éventuellement en cas d'hémorragie incontrôlable.

Argatroban = Arganova®.

Inhibiteur spécifique de la thrombine libre ou liée au thrombus.

Demi-vie courte inférieure à 1 h, taux plasmatique à l'équilibre obtenu en 2 à 4 h.

Métabolisme hépatique essentiellement, donc molécule contre-indiquée en cas de cirrhose stade Child C. Pour un patient classé Child B, la clairance est réduite d'un facteur 4 et la demi vie est multipliée par 3, il faudra donc diminuer la dose initiale et être très prudent.

Chez l'obèse, le calcul des doses se fait sur le poids réel.

Sur le plan biologique, on notera un allongement du temps de Quick (donc de l'INR) et du TCA. Il faut vérifier que le TCA est normal avant le début du traitement (sinon paramètre impossible à utiliser pour le suivi) puis on cherchera à obtenir un taux entre 1,5 et 3 x le témoin. Il sera possible de mesurer également la concentration circulante de la molécule dans le plasma avec des tests spécifiques (test à l'écarine et temps de thrombine dilué), celle-ci doit se situer entre 0,5 et 1,5 µg/ml. Il existe des abaques pour déterminer la posologie à prescrire en fonction de la gravité de l'état du patient selon les différents scores utilisés en réanimation.

Score APACHE II	Argatroban ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Score SOFA	Argatroban ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	SAPS	Argatroban ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
15	1,25	10	1,28	30	1,16
16	1,19	11	1,19	32	1,10
17	1,13	12	1,10	34	1,04
18	1,07	13	1,01	36	0,98
19	1,01	14	0,92	38	0,92
20	0,95	15	0,83	40	0,86
21	0,89	16	0,74	42	0,82
23	0,77	17	0,65	44	0,74
25	0,65	18	0,56	46	0,68
27	0,53	19	0,47	50	0,56
29	0,41	20	0,38	55	0,41
32	0,23	21	0,29	60	0,26

Du fait de l'allongement du temps de Quick, le relais avec un AVK est délicat. L'Argatroban ne sera arrêté que lorsque l'INR sera supérieure à 4.

Le Fondaparinux = Arixtra®

Inhibiteur spécifique du facteur Xa, c'est un pentasaccharide de synthèse.

Il n'a pas l'AMM dans la TIH mais beaucoup de patients ont été traités avec succès et on retrouve un certain nombre d'études rétrospectives dans la littérature.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$. De même, il ne sera pas utilisé en cas d'état instable à cause du risque de saignement.

Il ne modifie ni le TCA ni le temps de Quick.

La posologie en fonction du poids :

	Poids $< 50 \text{ kg}$	$50 < \text{poids} < 100 \text{ kg}$	Poids $> 100 \text{ kg}$
Posologie	5 mg	7,5 mg	10 mg

	Dates	Nom / Fonction / Groupe de travail ou commission
Rédaction	30/07/2019	DR Florence ROMAIN
Validation		
Document approuvé le par		
HISTORIQUE		
Date	Nature des modifications/révisions	
Diffusion	<u>Destinataires :</u>	
Mots-clés		