



Diagnostic et traitement des thrombopénies induites par l'héparine (*Propositions du GIHP/GFHT*)

Yves Gruel & Claire Pouplard

Biarritz, 23 Juin 2019

Unité d' hémostase clinique et biologique
EA 7501- Equipe « Anticorps, récepteurs Fc et réponse clinique »
Hôpital Trousseau (CHU de Tours) et Université François Rabelais - Tours

Conflits d'intérêts

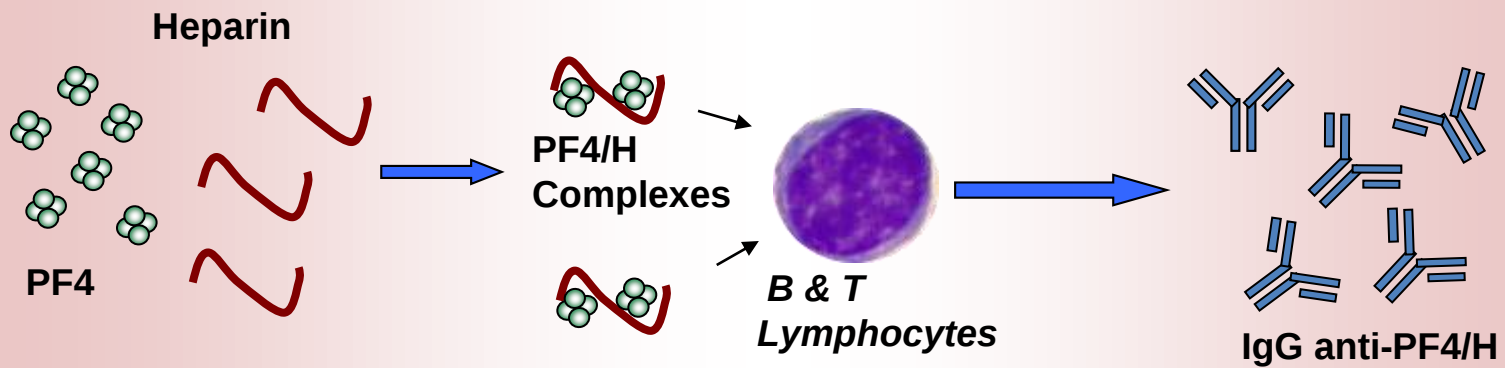
Pr Yves Gruel, déclare avoir reçu des honoraires en tant que consultant ou conférencier de la part de Roche, Sobi, Octapharma, Sanofi, LFB et avoir reçu une aide à la recherche, payée à son institution de la part de CSL, Stago.

Pr Claire Pouplard, déclare avoir reçu des honoraires en tant que consultant ou conférencier de la part de Roche, Sobi, Shire, LFB et avoir reçu une aide à la recherche, payée à son institution de la part de CSL, Stago.

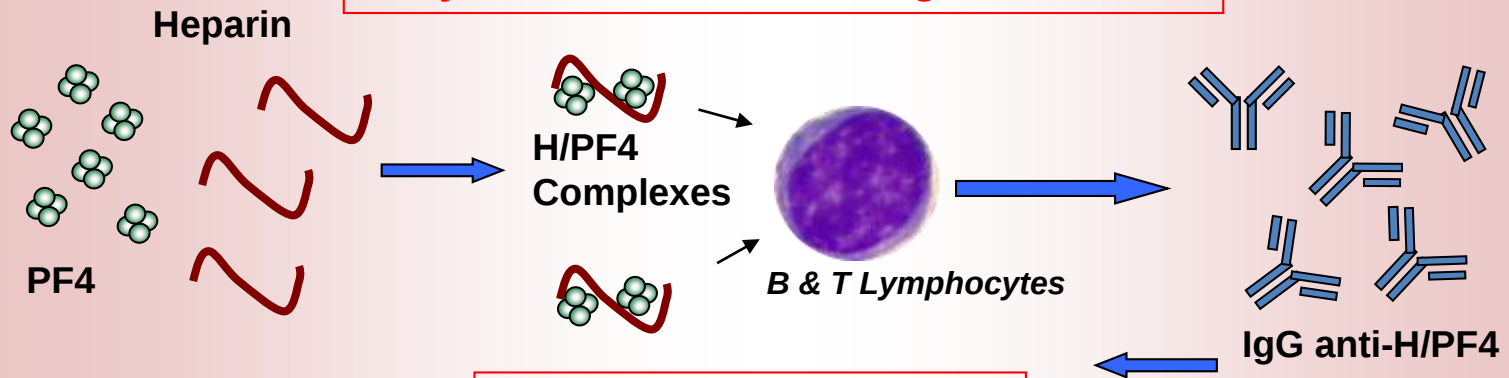
Objectifs de la présentation

- Connaître les mécanismes expliquant la survenue d'une TIH
- Connaître les patients pour lesquels une surveillance de la numération plaquettaire sous héparine est indispensable
- Savoir dépister une TIH et demander les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic
- Connaître les anticoagulants utilisables à la phase aiguë d'une TIH

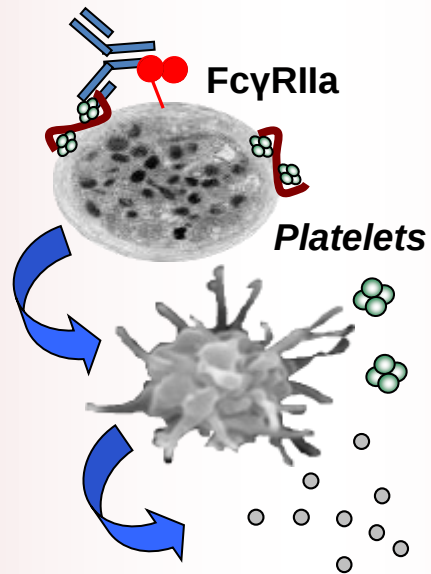
1. Synthesis of anti-PF4/H IgG antibodies



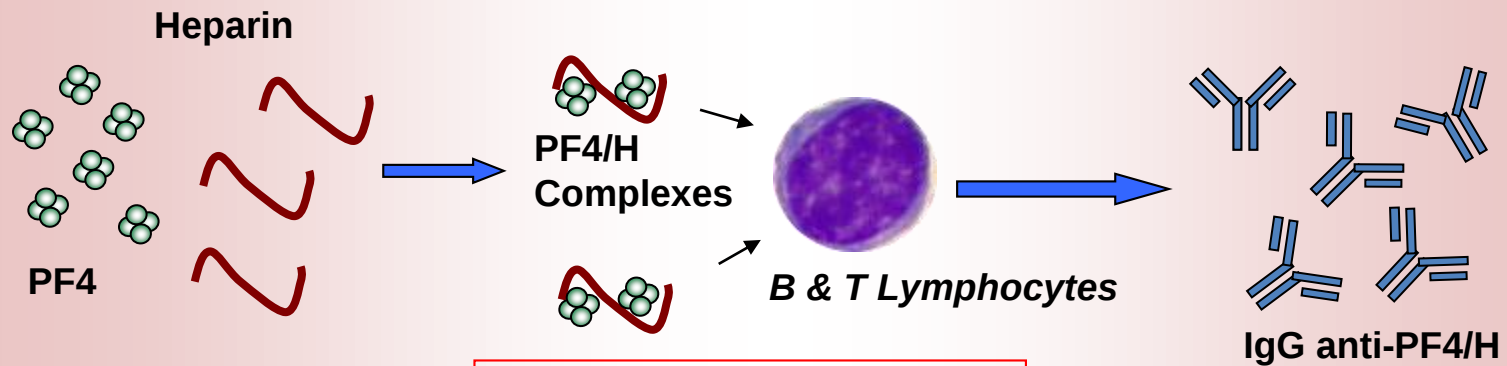
1. Synthesis of anti-PF4/H IgG antibodies



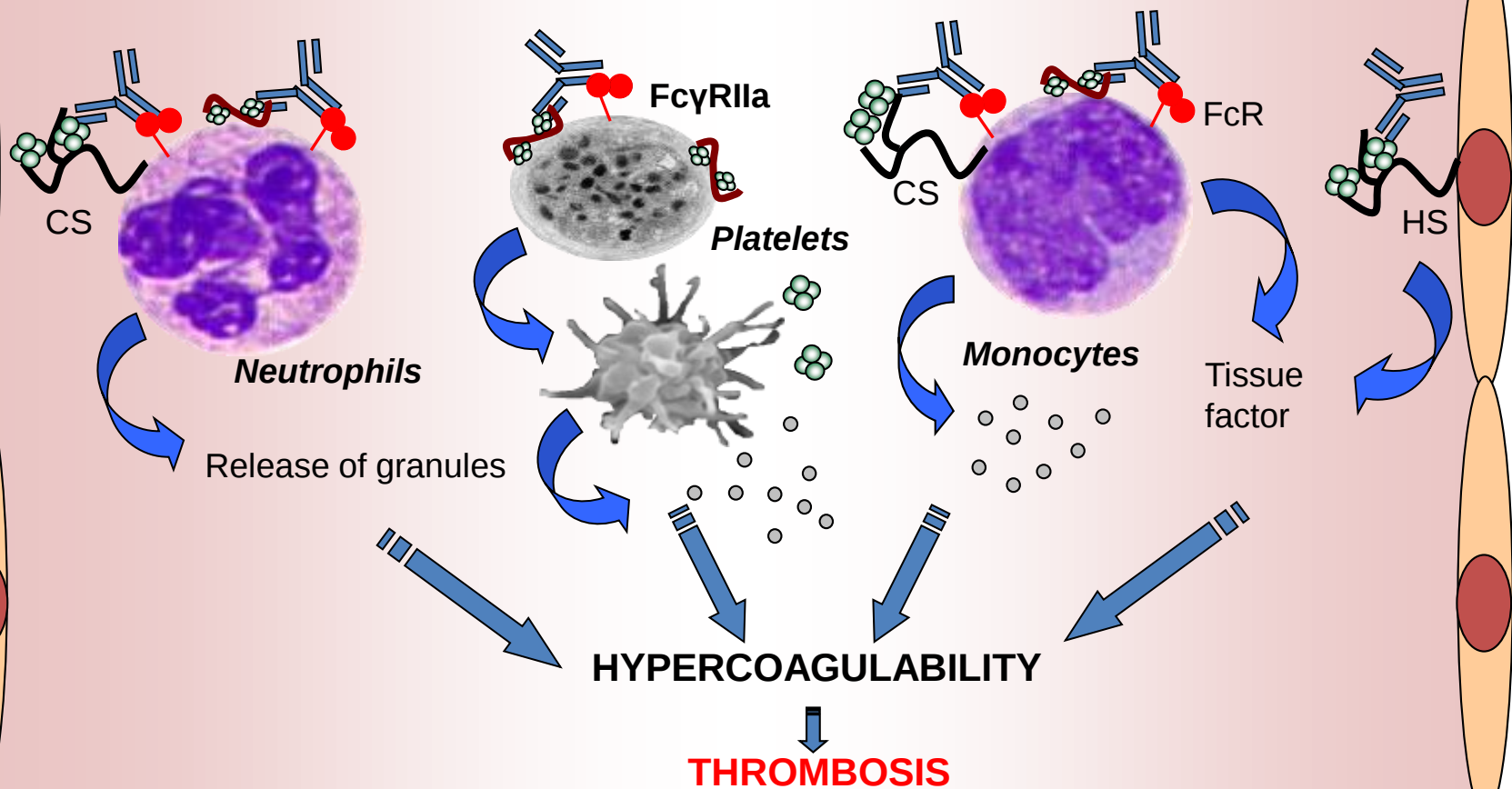
2. Multicellular activation



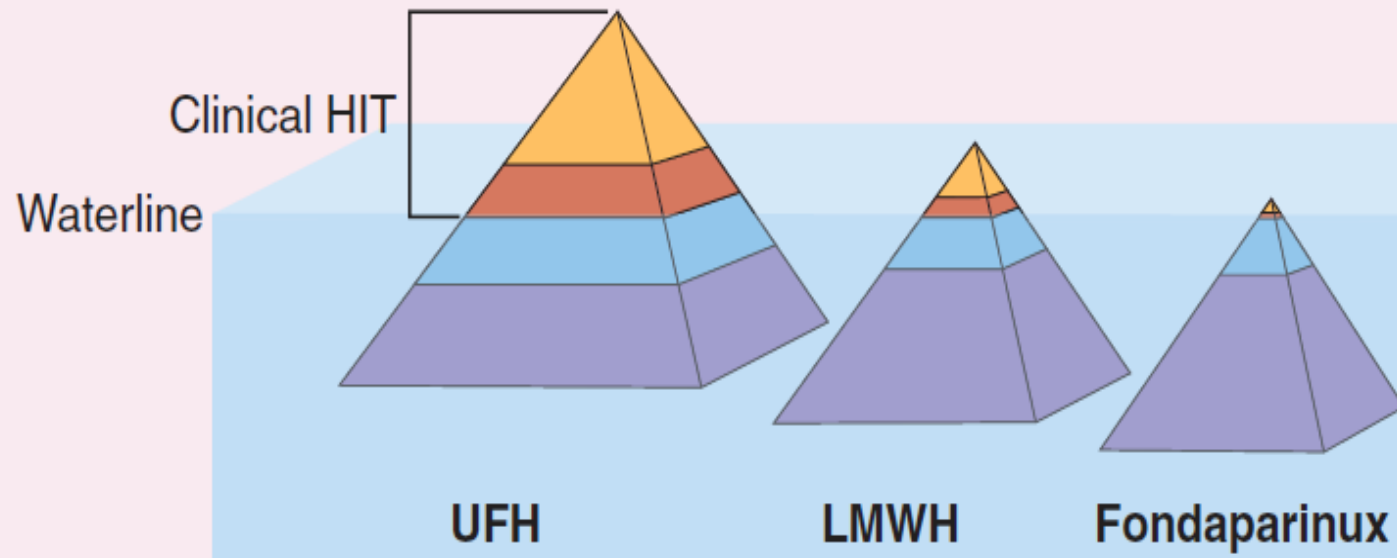
1. Synthesis of anti-PF4/H IgG antibodies



2. Multicellular activation



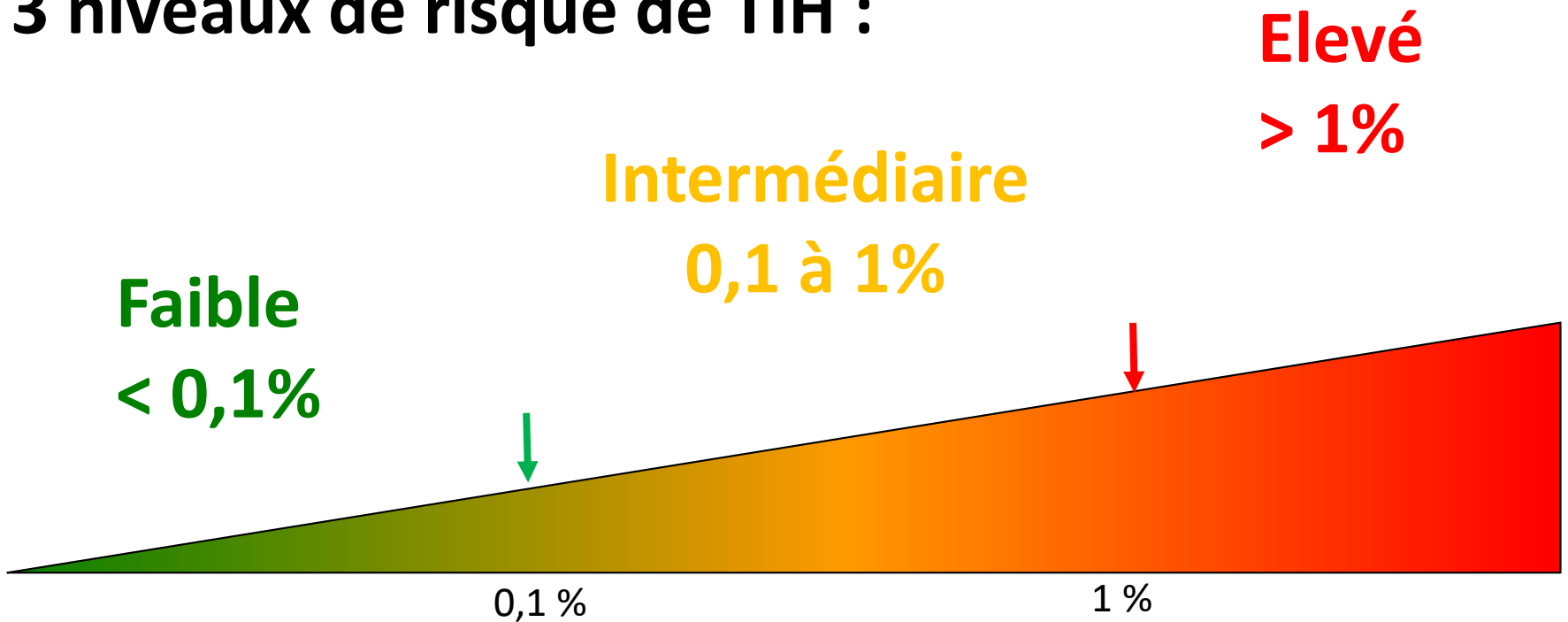
Le risque de TIH varie selon le terrain et le traitement



Postoperative anticoagulant	Estimated risk of clinically evident HIT
Unfractionated heparin	0.5–5% (~1 in 100)
Low-molecular-weight heparin	0.05–0.5% (~1 in 1000)
Fondaparinux	?0.0005–0.005% (~1 in 10,000 to 1 in 100,000)

Warkentin, 2010

3 niveaux de risque de TIH :



Risque de TIH selon le contexte et le type d'héparine administré (GIHP/SFAR 2019)

	Patients	Schéma	Faible	Intermédiaire	Elevé
HNF	Chirurgicaux y compris césarienne	Prophylactique			+
		Curatif			+
	Médicaux/Obstétrique	Curatif			+
	CEC, EER, ECMO, CPIA				+
HBPM	Chirurgicaux y compris césarienne	Prophylactique			
	Chirurgicaux y compris césarienne	Curatif			
	Médicaux/Obstétrique	Curatif			
	CEC, EER, ECMO, CPIA				
Fondaparinux					

Quelle surveillance de la numération plaquettaire pour le dépistage d'une TIH ?

Il est proposé de réaliser systématiquement **chez tous les patients** traités par une héparine, qu'elle soit non fractionnée ou de bas poids moléculaire, **une numération plaquettaire (NP)** avant l'initiation du traitement (ou à défaut **le plus tôt possible après la première injection (soit avant J4)**

(GIHP/SFAR 2019 Accord fort).



En pratique, Il n'est pas nécessaire de surveiller les plaquettes

- Sous **HBPM** en **médecine** et chez la **femme enceinte**
- Chez un patient traité par le **fondaparinux**

Risque faible



En pratique, Il est proposé de surveiller les plaquettes

- 1 à 2 fois entre le 4^{ème} et 14^{ème} jour,
 - Puis 1 fois/semaine pendant un mois, puis arrêt
- Traitement **préventif** par **HNF** en médecine
- Tout traitement** par **HBPM** en chirurgie et chez le patient cancéreux

Risque intermédiaire

En pratique, Il est proposé de surveiller les plaquettes



- 2 à 3 fois par semaine entre le 4^{ème} et 14^{ème} jour +++
- Puis 1 fois/semaine pendant un mois, puis arrêt
 - Tout traitement par HNF en chirurgie
 - Traitement curatif par HNF en médecine
- ECMO

Risque élevé

Propositions GIHP/GFHT 2019 Accord professionnel FORT

Un syndrome et un diagnostic clinico-biologique: 2 étapes

SUSPICION CLINIQUE

- Diminution de la numération plaquettaire
+/- Thromboses, CIVD, nécrose cutanée ...

ET CONFIRMATION BIOLOGIQUE

- Détection d' anticorps anti-FP4 capables d' activer les plaquettes

2 Buts: → Identifier les VRAIES TIH
 → Eviter les faux diagnostics de TIH

Un syndrome et un diagnostic clinico-biologique: 2 étapes

SUSPICION CLINIQUE

- Diminution de la numération plaquettaire
+/- Thromboses, CIVD, nécrose cutanée ...

ET CONFIRMATION BIOLOGIQUE

- Détection d' anticorps anti-FP4 capables d' activer les plaquettes

2 Buts: → Identifier les VRAIES TIH
 → Eviter les faux diagnostics de TIH

En cas de suspicion de TIH, il est proposé de définir la probabilité clinique de TIH à l'aide du score des 4T (GIHP/GFHT 2019; accord fort)

	2	1	0
Thrombopénie	- Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir ≥ 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents	- Diminution de 30 à 50% 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 nadir < 10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	- Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine - OU dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (5 à 30 jours)	- Chute de la numération plaquettaire (après plus de 10 jours d'héparine - Ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	- Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) OU nécrose cutanée OU réaction systémique après injection d'HNF OU hémorragie des surrénales	- Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante - OU suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation - OU érythème cutané après injection d'héparine.	Aucun événement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Autre cause possible de thrombopénie : - Sepsis sans confirmation microbiologique - Thrombopénie associée à une ventilation mécanique - Autres	Autre cause probable : - Chirurgie dans les 72 heures - Infection confirmée - Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours - CIVD due à autre cause - Purpura post transfusionnel - Plaquettes < 20 G/L probablement d'origine médicamenteuse

*Linkins et al
Chest 2012*

Le 1^{er} T

2

1

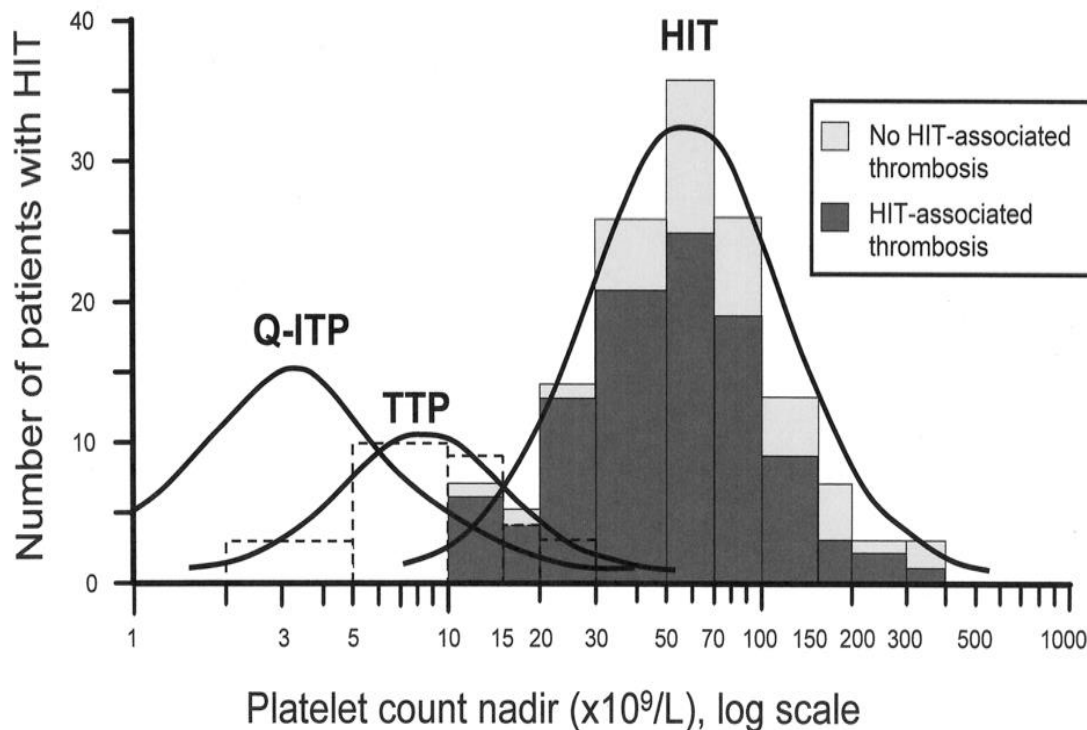
0

Thrombopénie

- Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir ≥ 20 G/L
Sans chirurgie dans les 3 jours précédents

- Diminution de 30 à 50% 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 nadir < 10 G/L



Think of HIT

Theodore E. Warkentin

ASH 2006

Le 2ème T

2

1

0

Thrombopénie

- Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir ≥ 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents

- Diminution de 30 à 50% 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 nadir < 10 G/L

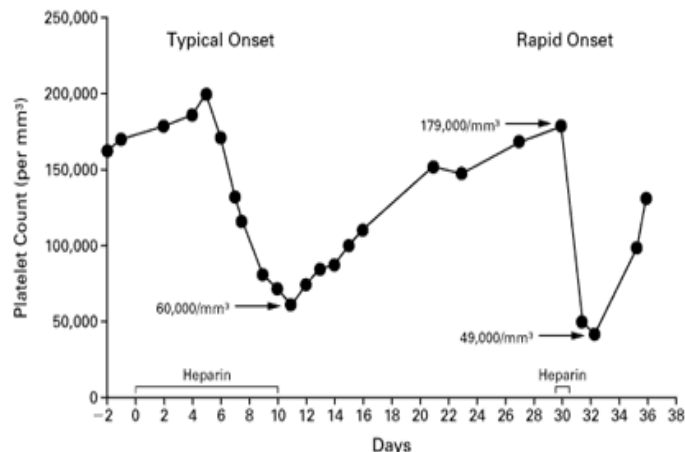
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)

- Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine
- OU dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (5 à 30 jours)

- Chute de la numération plaquettaire (après plus de 10 jours d'héparine
- Ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours)

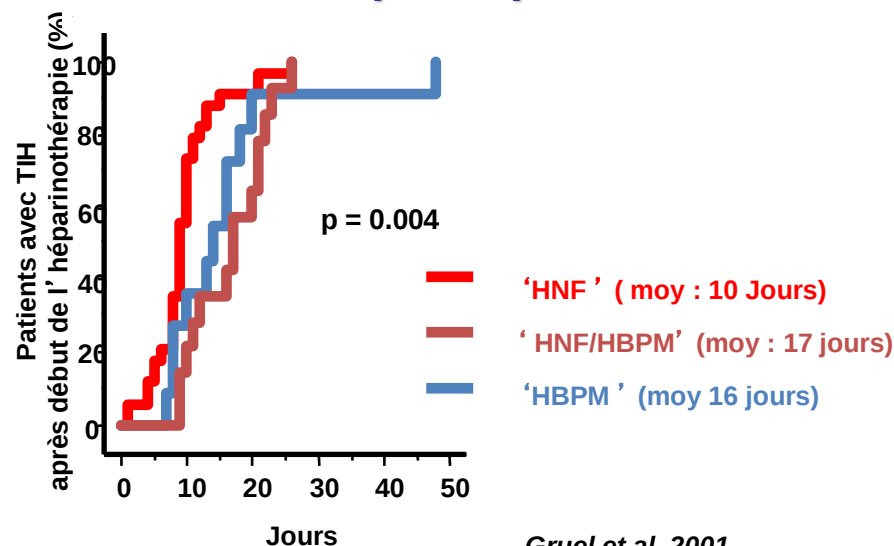
Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours

La thrombopénie peut être précoce



Warkentin et al, New Engl J Med, 2001

La thrombopénie peut être tardive



Gruel et al, 2001

Le 3^{ème} T pour Thromboses

Thromboses et autres complications

2

- Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée)
- OU nécrose cutanée
- OU réaction systémique après injection d'HNF
- OU hémorragie des surrénales

1

- Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante
- OU suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation
- OU érythème cutané après injection d'héparine.

0

Aucun événement

Ischemic Limb Syndromes in HIT



White clot syndrome

Limb artery thrombosis
Acral necrosis



Parfois, manifestations cliniques atypiques:
collapsus, dyspnée après injection d'héparine, Insuffisance surrénale aiguë

Le 4^{ème} T pour auTres causes de thrombopénie

2

1

0

AuTres causes de thrombopénies

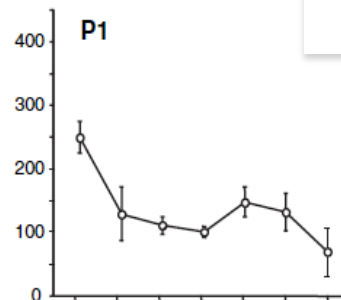
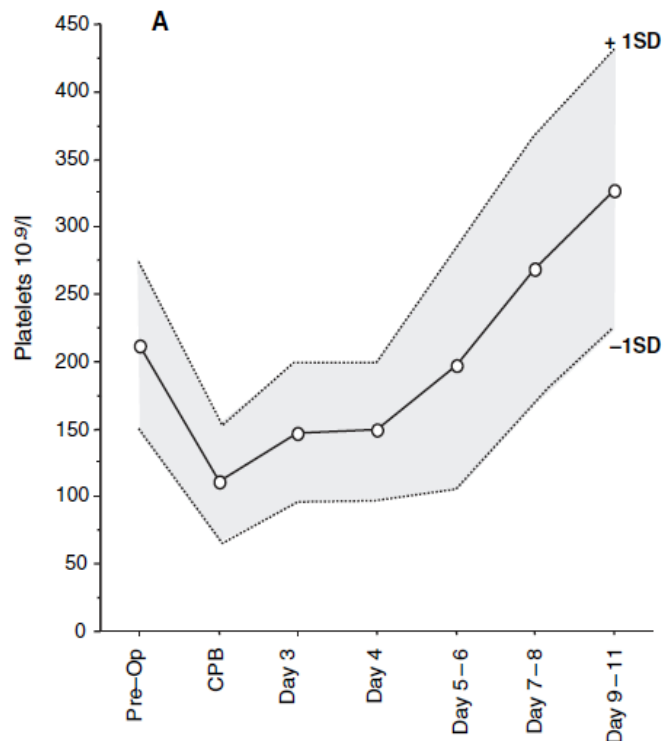
Aucune autre cause possible de thrombopénie

Autre cause possible de thrombopénie :

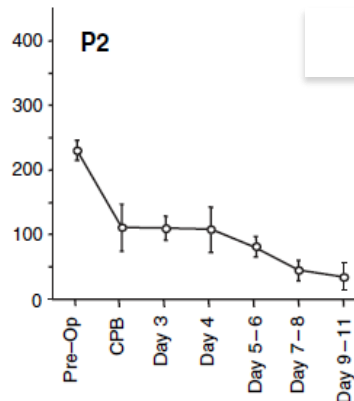
- Sepsis sans confirmation microbiologique
- Thrombopénie associée à une ventilation mécanique
- Autres

Autre cause probable :

- Chirurgie dans les 72 heures
- Infection confirmée
- Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours
- CIVD due à autre cause
- Purpura post transfusionnel
- Plaquettes < 20G/L probablement d'origine médicamenteuse



Profil biphasique
TIH vraisemblable



Thrombopénie persistante
TIH possible

Pouplard C et al Circulation 1999

Pouplard et al, Brit J Haematol 2005

Gruel & Pouplard, J Thromb Haemost, 2010

Proposition N° 9 (GIHP/GFHT)

En cas de suspicion, il est proposé de rechercher le plus rapidement possible des anticorps anti-FP4 si la probabilité clinique de TIH est intermédiaire ou élevée. (Accord fort).

Suspicion de TIH (hors chirurgie cardiaque)

Score de 4T

≤ 3

Risque Bas

Si la probabilité pré test est faible ($4T \leq 3$), le diagnostic de TIH peut être exclu et le traitement par héparine peut être poursuivi, sans réaliser de tests biologiques spécifiques (GIHP/GFHT 2019; accord fort)

- Continuer l'héparine
- Autres tests spécifiques inutiles

Suspicion de TIH (hors chirurgie cardiaque)

Score de 4T

Si la probabilité clinique est intermédiaire et le test immunologique négatif, le diagnostic de TIH est exclu et le traitement par héparine peut être poursuivi ou repris.
(GIHP/GFHT 2019; accord fort)

R Intermédiaire

Test Immuno
(Ac anti-FP4/H ?)

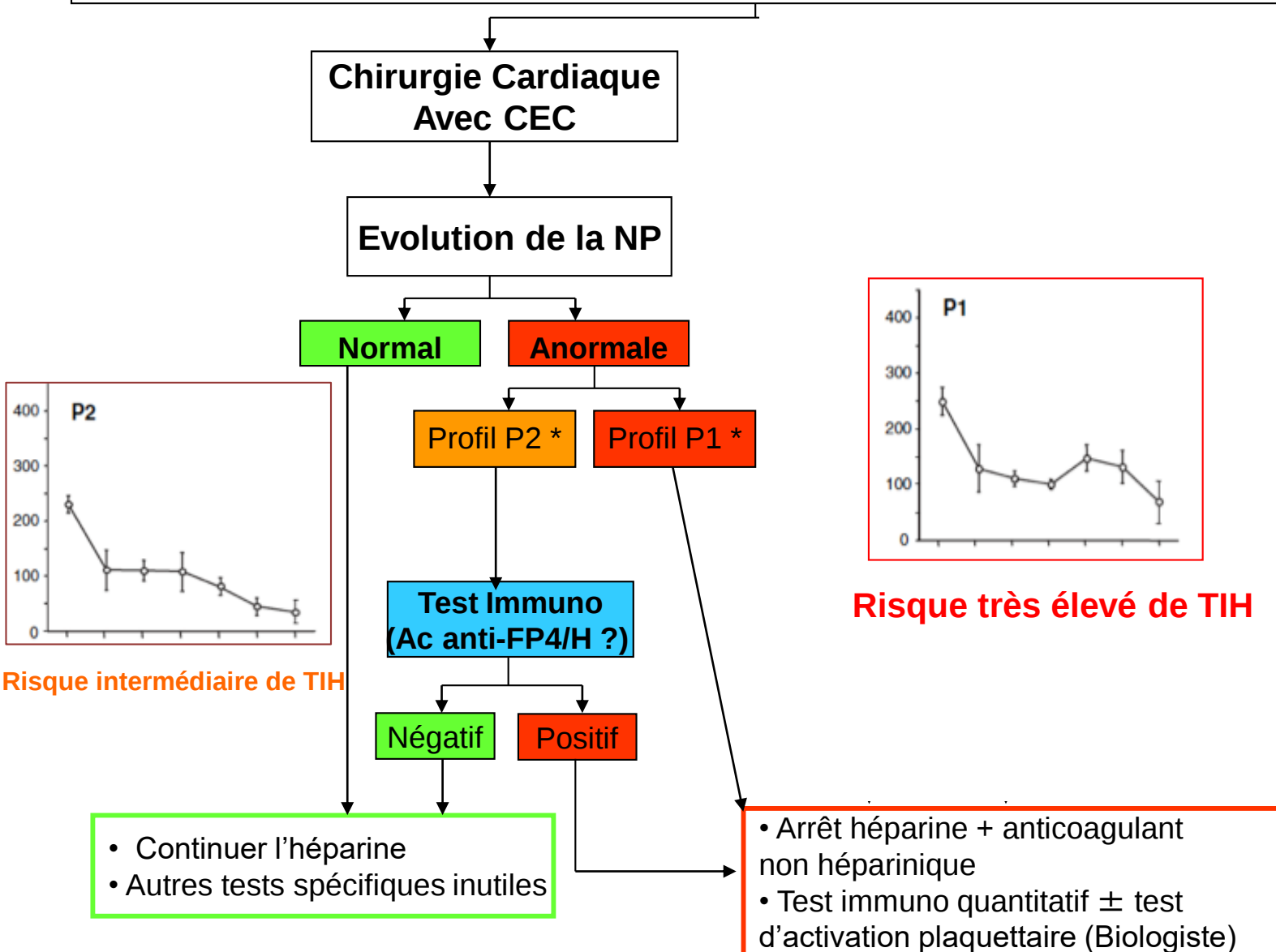
Positif

Négatif

- Continuer l'héparine
- Autres tests spécifiques inutiles

- Arrêt héparine + anticoagulant non héparinique
- Test immuno quantitatif ± test d'activation plaquettaire (Biologiste)

Suspicion de TIH en chirurgie cardiaque



Traitement d'une TIH

Il est proposé d'adapter la prise en charge à l'ancienneté de la TIH, en distinguant :

- **Une TIH aiguë**, qui correspond à une TIH récente, diagnostiquée depuis moins d'un mois, et les patients ont souvent des anticorps anti-FP4 activateurs et un risque thrombotique élevé.
- **Une TIH subaiguë**, qui correspond à une TIH diagnostiquée depuis 1 à 3 mois, délai au-delà duquel les anticorps anti-FP4 ont le plus souvent disparu ou sont présents avec un titre bas.
- **Un antécédent de TIH**, qui correspond à une TIH ancienne, de plus de 3 mois. Les patients ont rarement des anticorps anti-FP4 résiduels en circulation, mais cette éventualité est possible.

Les anticoagulants utilisables à la phase aiguë d'une TIH sont l'argatroban, la bivalirudine, le danaparoïde, le fondaparinux, et les anticoagulants oraux directs.

	Danaparoïde sodique	Argatroban	Bivalirudine	Fondaparinux	AOD
Synthèse	Intestin porc	chimique	chimique	chimique	chimique
½ vie	24 h	40-50 min	25 min	17-20 h	7-12h
Élimination	Rénale	Hépatobiliaire	Enzym 80% Rénale 20%	Rénale	Rénale
Administration	SC, IV	IV	IV	SC	PO
Surveillance	Anti-Xa	TCA, ACT	TCA, ACT, ECT	Anti-Xa	Tests spécifiques (urgence)
Réactivité avec Ac anti-FP4/heparine	5%	0	0	?	0
Antidote	Non	Non	Non	Non	Oui (dabigatran)
AMM pour TIH	Oui	Oui	Non	Non	Non

Concernant le danaparoïde...

1. **Le danaparoïde n'est pas recommandé** en première intention pour le traitement d'une TIH **en cas d'insuffisance rénale.**
2. Des **doses curatives** administrées par voie IV sont plus efficaces. Son utilisation n'est donc possible que dans une structure spécialisée.
3. **L'absence de correction de la numération des plaquettes, l'apparition ou l'extension d'une thrombose sous danaparoïde** doivent conduire à le remplacer par un autre anticoagulant (argatroban, bivalirudine, fondaparinux ou AOD)

Concernant l'argatroban...

1. Cet anticoagulant est **contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère** (Child-Pugh C). Il doit être utilisé dans une structure spécialisée.
2. La **posologie initiale d'argatroban** est de 1 $\mu\text{g/kg/min}$ et réduite à 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ chez les patients de réanimation, de chirurgie cardiaque et en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B).
3. La **surveillance biologique** d'un traitement par l'argatroban doit être quotidienne. Elle peut reposer sur le TCA (s'il est normal avant traitement) à maintenir entre 2 et 3 fois le témoin, ou de préférence sur d'autres tests plus spécifiques comme le temps de thrombine diluée (fenêtre thérapeutique proposée = 0.5 à 1.5 $\mu\text{g/mL}$).

Concernant les autres anticoagulants...

1. Il est proposé d'**utiliser préférentiellement la bivalirudine (ou l'argatroban) en cas de TIH instable**, avec augmentation du risque hémorragique ou avec un risque élevé de procédure invasive ou de chirurgie urgente
2. Il est proposé d'utiliser **préférentiellement la bivalirudine chez les patients avec une TIH aigue ou subaigue qui nécessitent une intervention coronarienne percutanée**. Si la bivalirudine n'est pas disponible, ou en l'absence d'expérience avec cette molécule, l'argatroban est une alternative.
3. Le **fondaparinux** (à dose curative) est une option thérapeutique à privilégier au cours de la **grossesse**, en cas de non disponibilité du danaparoïde sodique.
4. **Les anticoagulants oraux directs de type Xabans** (rivaroxaban ou apixaban) à doses curatives sont une option thérapeutique possible à la phase aigue d'une TIH, chez les patients stables.
5. Il est recommandé de **ne prescrire un AVK à la phase aiguë d'une TIH que lorsque la numération plaquettaire est corrigée (> 150**

En pratique, à la phase aiguë d'une TIH...

- 1. Chez un patient stable**, sans insuffisance rénale ou hépatique sévère, et sans risque hémorragique (absence de comorbidité ou de procédure invasive récente ou prévue à court terme), il est possible de prescrire tous les anticoagulants non hépariniques disponibles mais la simplicité d'emploi du fondaparinux et des AOD (sans surveillance biologique spécifique) justifie que ces anticoagulants puissent être proposés en première intention.
- 2. Chez un patient instable**, ou à risque hémorragique (comorbidité ou procédure invasive récente ou prévue à court terme), ou en unité de soins intensifs, il est proposé de prescrire en priorité un anticoagulant injectable de $\frac{1}{2}$ vie courte, argatroban ou bivalirudine, associé à une surveillance biologique stricte
- 3. Chez un patient avec une thrombose sévère** (EP massive, thrombose extensive ou artérielle, gangrène, coagulopathie de consommation), il est proposé de prescrire en priorité un traitement injectable par l'argatroban ou la bivalirudine associé à une surveillance biologique stricte.
- 4. Chez un patient avec une insuffisance rénale sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min), seul l'argatroban peut être utilisé.
- 5. Chez un patient avec une insuffisance hépatique sévère** (Child-Pugh C), la bivalirudine, le danaparoiide ou le fondaparinux peuvent être utilisés.

Conclusions

- **La TIH est rare mais grave et doit être diagnostiquée et traitée en urgence**
- **Le dépistage est clinique avec le score de 4T et l'évolution des plaquettes sous héparine**
- **La confirmation du diagnostic est presque toujours indispensable, imposant la recherche d'anticorps anti-FP4/héparine activant les plaquettes**
- **Il est indispensable de bien connaître les modalités d'utilisation des antithrombotiques ayant l'AMM pour traiter une TIH, argatroban, et danaparotide sodium, notamment.**

Clinical Guidelines

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia

Adam Cuker, Gowthami M. Arepally, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Andreas Greinacher, Yves Gruel, Lori A. Linkins, Stephen B. Rodner, Sixten Selleng, Theodore E. Warkentin, Ashleigh Wex, Reem A. Mustafa, Rebecca L. Morgan, and Nancy Santesso

CLINICAL GUIDELINES

blood advances

AS[®] American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia

Adam Cuker,¹ Gowthami M. Arepally,² Beng H. Chong,³ Douglas B. Cines,⁴ Andreas Greinacher,⁵ Yves Gruel,⁶ Lori A. Linkins,⁷ Stephen B. Rodner,⁸ Sixten Selleng,⁹ Theodore E. Warkentin,¹⁰ Ashleigh Wex,¹⁰ Reem A. Mustafa,^{11,12} Rebecca L. Morgan,¹¹ and Nancy Santesso¹¹

¹Department of Medicine, Department of Pathology, and Department of Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC; ³Department of Hematology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁴Institute of Immunology and Transfusion Medicine, University of Greifswald, Greifswald, Germany; ⁵Department of Hematology Hemostasis, Trousdale Hospital, Tours, France; ⁶Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ⁷Pfizer, New York, NY; ⁸Department of Anesthesiology, University of Greifswald, Greifswald, Germany; ⁹Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ¹⁰Washington Prime Group Inc, Columbus, OH; ¹¹Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; and ¹²Department of Medicine, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, MO

Background Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an adverse drug reaction mediated by platelet-activating antibodies that target complexes of platelet factor 4 and heparin. Patients are at markedly increased risk of thromboembolism.

Objective These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and other health care professionals in their decisions about diagnosis and management of HIT.

Methods ASH formed a multidisciplinary guideline panel balanced to minimize potential bias from conflicts of interest. The McMaster University GRADE Centre supported the guideline development process, including updating or performing systematic evidence reviews. The panel prioritized clinical questions and outcomes according to their importance for clinicians and patients. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was used to assess evidence and make recommendations, which were subject to public comment.

Results The panel agreed on 32 recommendations. The recommendations address screening of asymptomatic patients for HIT, diagnosis and initial management of patients with suspected HIT, treatment of acute HIT, and special situations in patients with acute HIT or a history of HIT, including cardiovascular surgery, percutaneous cardiovascular intervention, renal replacement therapy, and venous thromboembolism prophylaxis.

Conclusions Strong recommendations include use of the 4Ts score rather than a gestalt approach for estimating the pretest probability of HIT and avoidance of HIT laboratory testing and empiric treatment of HIT in patients with a low-probability 4Ts score. Conditional recommendations include the choice among non-heparin anticoagulants (argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, direct oral anticoagulants) for treatment of acute HIT.

Summary of recommendations

These guidelines are based on updated and original systematic reviews of evidence conducted under the direction of the McMaster University Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Centre with international collaborators. The panel followed best practice for guideline development recommended by the Institute of Medicine and the Guidelines International Network.¹⁻⁴ The panel used the GRADE approach⁵⁻¹¹ to assess the certainty in the evidence and formulate recommendations.

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic adverse drug reaction, mediated in most cases by immunoglobulin G antibodies that target complexes of platelet factor 4 (PF4) and heparin.¹² Unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH) are the most widely used

Submitted 9 August 2018; accepted 14 September 2018. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024489.
Resources for implementing these guidelines, including apps, patient decision aids, and teaching slide sets, may be accessed at the ASH web page hematology.org/guidelines.

The full-text version of this article contains a data supplement.
© 2018 by The American Society of Hematology



Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR).

To be published in 2019

Merci à Anne Godier, Sophie Susen, Claire Pouplard, Emmanuel De Maistre, François Mullier, Pierre Albaladejo et ... Au GIHP

