

TIH et chirurgie cardiaque

C Mouton
Laboratoire d'hématologie

Concepts sur la physiopathologie de la Thrombopénie Induite par l'héparine (TIH)

La TIH

- réaction immune (RI) aux héparines
- caractérisée par une thrombopénie et fréquemment des thromboses
- RI : production transitoire d'anticorps IgG activateurs des plaquettes
- les AC reconnaissent des complexes multimoléculaires de facteur 4 plaquettaire PF4 lié à l'héparine.

La TIH induit un état hyper coagulable responsable de thromboses veineuses ou artérielles

La réaction immune en présence d'héparine

Auto (néo)-antigène :

Tétramère de PF4 après complexation à l'héparine PF4/h ou à un GAG PF4/P (polyanions)

-Pathologic ratio PF4/P optimum
Dégranulation plaquettaire +++ et HNF/P +++ (solution ou surfaces cellulaires)

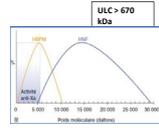
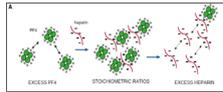
-Affinité liaison PF4/P dépendante : degré de sulfatation du polyanion et longueur de la chaîne.

-HNF > HBPM > Pentasaccharide (1700 D)

-ULC : rôle immunogène et une affinité majorée pour les AC de la TIH

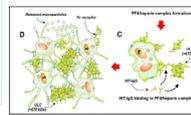
Amiral J TH 1992

Rauova L Blood 2005.



GAGS	DS par unité glucosaminide
Ac Hyaluronique	0
Keratan Sulfate	0,6
Dansaparine	0,5-0,7
Chondroïtine Sulfate	0,8
A et C	
Dermatan Sulfate	1,4
Pentasaccharide	1,8
Héparan Sulfate	0,8-1,6
HBPM	2,2-5
HNF	2-2,5

GARCIA B. Surface Proteoglycans as Mediators in Bacterial Pathogen Infections. Front Microbiol. 2016



Etat hyper-coagulation : thrombose et thrombopénie



Adapté de Chong BH. Evolving concepts of pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia : Diagnostic and therapeutic implications. Int J Lab Hematol 2020

TIH une réaction immune atypique

Qu'observe-t-on ?

- IgG précoces J 4 sans IgM, pas de switch isotypique
- IgG transitoires < 3-4 mois
- Réaction anamnestique non prouvée
- Séroconversions sous hep sans TIH : PO CC (30-60%), autres chirurgies (8 à 17%)
- Présence d'anticorps dans la pop générale non exposée à l'hep

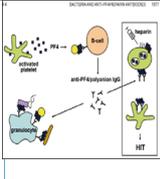
Profils atypiques

- Delayed-onset HIT : TIH retardée J30 après arrêt héparine
- Spontaneous HIT : AC sans exposition à hep

Comment l'expliquer ?

Un changement conformationnel du PF4

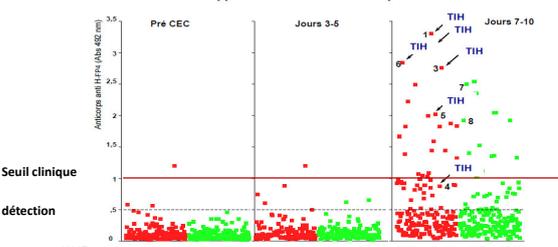
- Fréquence AC antiPF4/h dans la parodontite (Lipopolysaccharides lipides et acides teichoïques => Complexe lipoteichoïques) Greinacher A Blood 2011
- AC anti PF4/GAGS
- Auto immune HIT (aHIT) : AC anti PF4, PF4/P ou H, forces de liaisons conditionnant la pathogénicité avec ou sans héparine Nguyen, TH et al. Nat Commun 2017

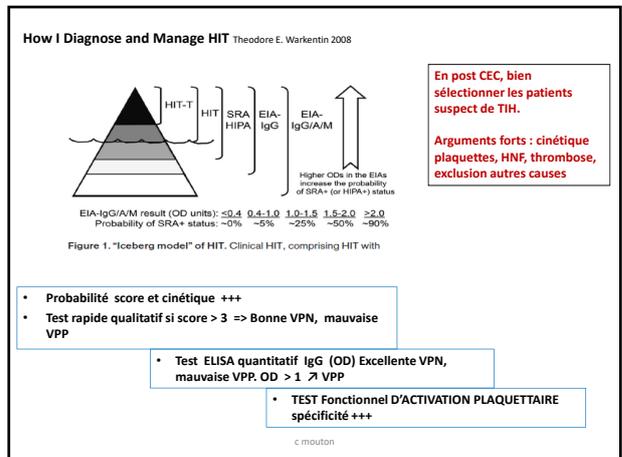
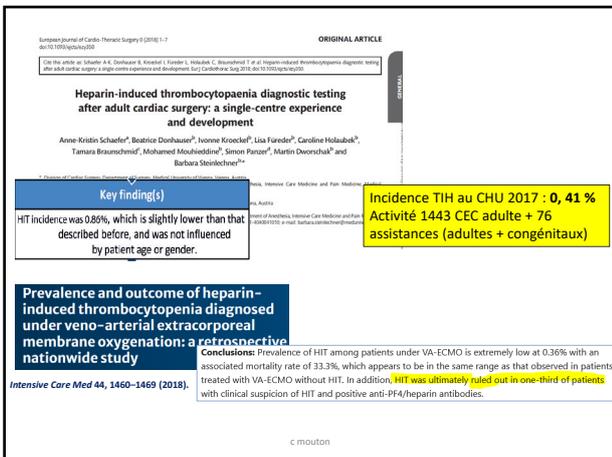
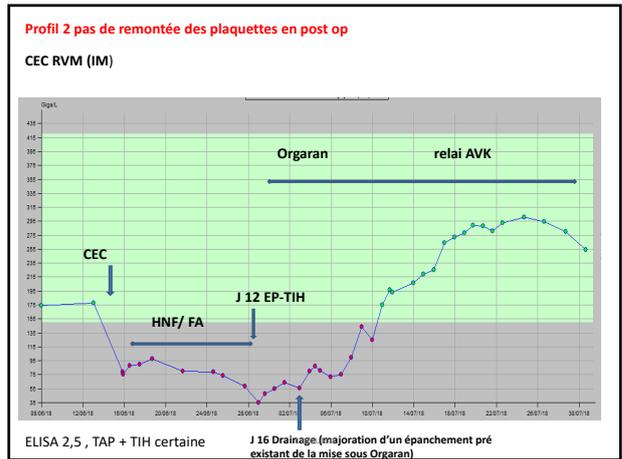
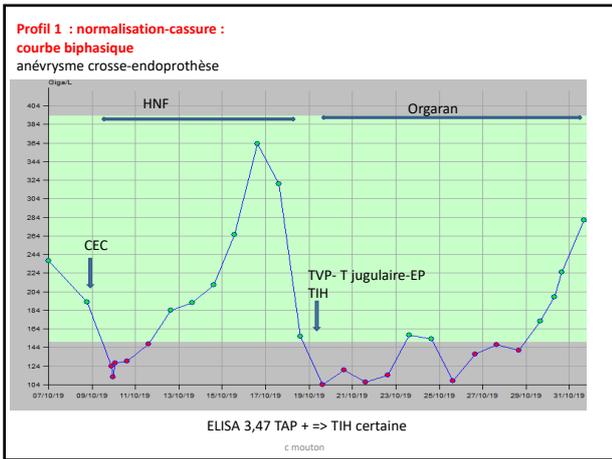
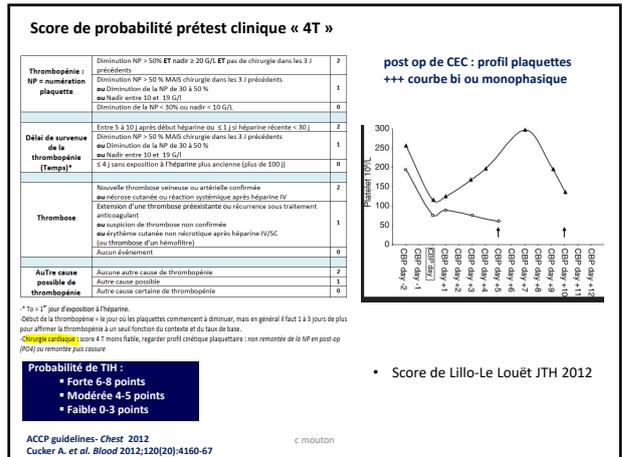
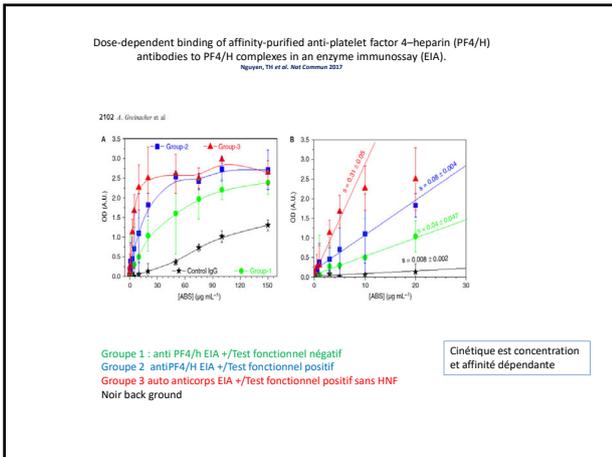


Approximately 27-50% of patients undergoing CPB who receive unfractionated heparin develop HIT antibodies detectable by EIA [7-11]. However, only approximately 2% of these patients develop HIT [8-14]. Commercial EIAs either exclusively detect

A.-K. Schaefer et al. / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery

Développement des Ac anti H-FP4 après une CEC





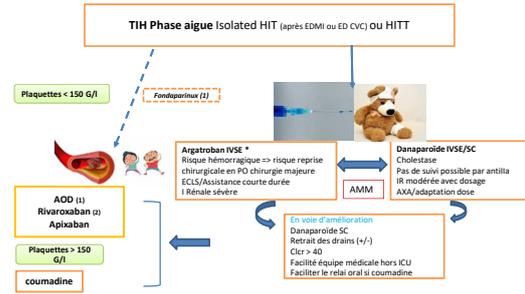
2 MOLECULES ONT L'AMM EN FRANCE POUR LE TRAITEMENT DE LA TIH

	Danaparoiide sodique	Argatroban
Origine	Mélange de GAG (dermatane, héparane et chondroïtine sulfate)	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine
Action	Indirecte, dépendant de l'antithrombine : anti-Xa et anti-thrombine	Anti-thrombine direct Se lie à la thrombine libre et liée
Élimination	rénale	hépatique
½ vie	25 h = activité anti-Xa 7 h = activité anti-IIa	40-50 mn
Surveillance biologique	cible CHU Bdx Activité anti-Xa Préventif < 0,40 Curatif 0,4 - 0,7 UI/ml	Activité anti IIa (cible CHU Bdx) 0,5 à 1,2 préventif 1,2 à 2 ug/ml curatif (rTCA 2,5- < 3)
Inconvénients	½ vie longue (majorée si IR)	Rapidement réversible Durée de vie courte <u>sauf</u> <u>litésra/cytochrome</u> IV strict Allonge TQ +++ . Interfère avec l'INR (relais AVK délicat). F2 F5 ininterprétables
Avantages	Surveillance biologique simple	

RCP Danaparoiide sodique
RCP Argatroban

c mouton

Prise en charge : arrêt Héparine-substitution



*0,5 µg/kg/min

1 ASH Guidelines 2018
2 L. A. Linkins et al JTH, 2016
3 Warkentin et al. Blood, 2017

14

Posologie

Recommandation 3.2
In patients with acute HIT or acute isolated HIT, the ASH guideline panel recommends treatment with a non-heparin anticoagulant at therapeutic intensity (strong recommendation, very low certainty in the evidence about effects (⊕○○○)).

Recommandation 2.4.b
The ASH guideline panel suggests initiation of a non-heparin anticoagulant at **prophylactic intensity** if the patient is at high risk of bleeding and at therapeutic intensity if the patient is not at high risk of bleeding (conditional recommendation, moderate certainty in the evidence about effects (⊕⊕○○)).

Score test de dépistage ?
-an intermediate-probability 4Ts score
-no other indication for therapeutic-intensity
-high risk for bleeding

AOD
With respect to the choice of DOAC, most of the published experience in HIT with rivaroxaban. Various dosing regimens have been reported. For patients with acute HIT, rivaroxaban at a dose of 15 mg twice per day for 3 weeks followed by 10 mg once per day is preferred. For patients with acute isolated HIT, rivaroxaban 15 mg twice per day until platelet count recovery (usually a platelet count of $\geq 150 \times 10^9/L$) followed by 10 mg twice per day is preferred if there is an indication for ongoing anticoagulation.

évaluer quotidiennement la situation, tests complémentaires de TIH, ED, dosages, surveillance plaquettes/clinique... facile de monter ou d'abaisser la posologie

ASH Guidelines 2018

Dr Christine Mouton

15

Choix produit/posologie

- fonction rénale et hépatique
 - risque hémorragique : chirurgical précoce versus médical
 - présence ou non d'une thrombose
 - FR sous jacents en l'absence de thrombose objectifs : FA, MTEV, ..
- Le passage d'un produit à l'autre en cours d'hospitalisation est possible

Surveillance/adaptation :

ED si TIH confirmé,
activité anti IIa Argatroban +/- rTCA
activité antiXa danaparoiide, plaquettes

Cibles locales :

Danaparoiide SC ou IV : curatif 0,4-0,6 UI/ml. Ne pas dépasser 0,8. Risque hémorragique prév 0,3-0,4 UI/ml. Le suivi est réalisé par l'activité anti Xa Organan

Argatroban : rTCA entre 1,5-2,5- activité anti IIa 0,5-2 ug/ml

ARGATROBAN : cibles pour le suivi ?

- Pas d'essais cliniques sur l'Argatroban déterminant précisément des zones thérapeutiques de l'activité antilla.
- La plupart des publications rapportent des surveillances avec le ratio du TCA ou le temps : ratio 1.5-3 ou TCA < 90 sec ou TCA entre 50-80 sec.
- A ce jour, recommandations : GIHP GFHT

-rTCA 1,5-3 (sans dépasser 100 sec)
-Activité anti IIa ARG : 0,5-1,5 µg/ml

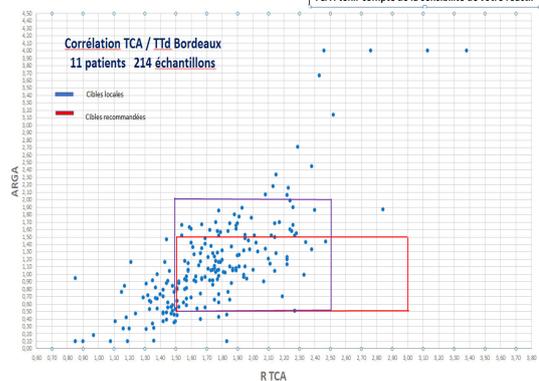
Seuil local

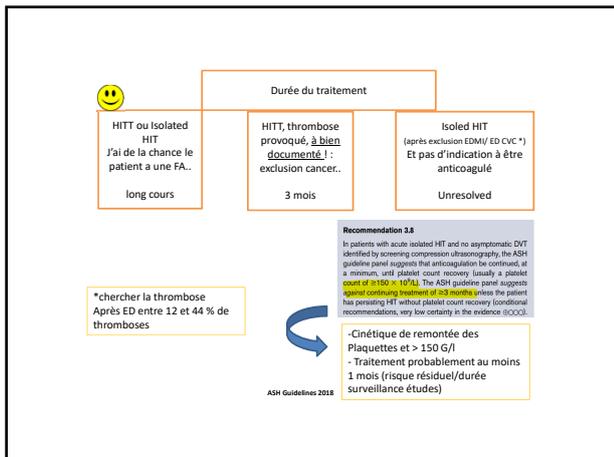
Argatroban rTCA entre 1,5-2,5
Activité anti IIa 0,5-2 ug/ml (0,5-1,2 zone basse/prev et 1,2 à 2 zone haute/cur)

Exemple de surveillance et de cible selon circonstances clinique	Moyenne Activité antiIIa	ET	Situation clinique
Patient 3	0,64	0,34	Post opératoire de CC, pas de thrombose
Patient 1	0,8	0,22	Post op de CEC, pas de thrombose
Patient 4	0,99	0,33	Polytraumatisé thrombose
Patient 2	1,3	0,42	Rés médicale EP + thrombose de filtre
Patient 5	1,84	1,38	Rés COVID 19
Patient 6	2,12	0,43	Médical Thrombose multiples : EP thrombus atrial et rénal bilatéral

Suivi avec antilla ARG préférable

TCA : tenir compte de la sensibilité de votre réactif





TIH aigue, sub-aigue, ATCD de TIH et chirurgie cardiaque avec CEC

c. mouton

	Guidelines ACCP 2012 (4) 1 st choice	ACCP 2012 (4) 2 nd choice	Guidelines ASH 2018 (1)	Expert opinion GHF/GFHT 2019 (5)
Acute HIT (thrombocytopenia, anti-PF4/h antibodies with aggregative capacity).	Bivalirudin	Héparine avec antiplaquet agent	Bivalirudin or PLEX or HEPARIN with antiplaquet agent	Bivalirudin or argatroban or heparin with antiplaquet agent (tirofiban or cangrelor)
Subacute HIT type A (no thrombocytopenia, anti-PF4/h antibodies with aggregative capacity)	Bivalirudin	Héparine avec antiplaquet agent	Bivalirudin or PLEX or heparin with antiplaquet agent	Bivalirudin or argatroban or heparin with antiplaquet agent (tirofiban or cangrelor)
Subacute HIT type B (no thrombocytopenia, anti-PF4/h antibodies without aggregative capacity)	Bivalirudin	Héparine avec antiplaquet agent	Héparine	The choice will consider the anti-PF4/h antibody level
Previous HIT (no thrombocytopenia, no anti-PF4/h antibodies)	Héparine	Héparine	Héparine	Héparine

Table 2: Antithrombotic propositions for bypass in cardiac surgery with HIT, adapted from Koster et al. (2)
 ACCP: American College of Chest Physicians, ASH: American Society of Hematology, GHF/GFHT: Group of Interest in Perioperative Haemostasis/ and French Study Group on Haemostasis and Thrombosis

Clinical Focus Review

Jemil H. Levy, M.D., FAHA, FCCM, Editor

Argatroban and Bivalirudin for Perioperative Anticoagulation in Cardiac Surgery

Andreas Koster, M.D., David Faraoni, M.D., Ph.D., FAHA, Jemil H. Levy, M.D., FAHA, FCCM.

Intraoperative Use **Déconseillé**

Argatroban
 There are scant data with regard to the use of argatroban during cardiac surgery, particularly when CPB is employed. While several articles described the successful use of argatroban in patients undergoing OPCAB surgery, several publications also report catastrophic bleeding when argatroban was used for anticoagulation during CPB.¹⁻⁵ In the largest case series published, argatroban was used in seven HIT patients undergoing left ventricular assist device (LVAD) implantation with arterio-venous ECMO support. Major complications ranged from one intraoperative device thrombosis to uncontrollable bleeding in four patients; in one patient it was lethal.²²

Because of the high rate of reported perioperative bleeding, we advocate against the use of argatroban for anticoagulation during cardiovascular surgery. In nonsurgical and postoperative settings, the use of argatroban appears to be reasonable

c. mouton Revelly E. J Clin Med. 2023 Jan 18;12(3):786.

BIVALIRUDINE

Seule drogue étudiée en essais cliniques prospectifs multicentriques :

- EVOLUTION ON (plus de 150 revascularisations myocardiques ou chirurgie valvulaire isolée) sous CEC en dehors de la TIH
- CHOOSE ON (Prothèses de valves et/ou revascularisation myocardiques avec TIH) (Koster 2018 anesthesiology DTI in cardiac surgery).

Les résultats de ces 2 essais et notamment de CHOOSE ON avec des patients à plus haut risque péri-opératoire, montrent un profil de sécurité et d'efficacité même si dans ce dernier essai l'exposition transfusionnelle est significativement augmentée.

Malgré l'absence d'antidote et l'absence d'AMM dans cette indication, la bivalirudine est le traitement de substitution de première intention pour l'ensemble des recommandations, nationale et internationale.

Petit peptide Inhibiteur direct de la thrombine par liaison sur le site actif et exosite I (site pour AT) le binding entraîne un changement de la protéine et un clivage protéolytique

- réversible
- demi-vie courte 20 à 30 minutes.
- Sauf si IR sévère => 3,5 h
- Catabolisée en ses acides aminés par des protéases, notamment la thrombine (80%), pas de métabolites actifs.
- 20% de la bivalirudine sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Bivalirudine/CEC

Des précautions sont à prendre lors de la procédure de CEC, il faut éviter toute zone de stase (Sharma G. J Cardiac Critical Care 2022)

Pas de stase au niveau des réservoirs notamment en limitant le volume de sang et en le mobilisant (si pas de pompe centrifuge)
 Aspiration régulière du sang dans le thorax

Circuit sans coating par héparine, pas HNF ni dans la poche de purge du cathéter artériel, ni celle du cell saver
 Pas d'hémofiltration pendant le bypass
 Cell saver mieux de réservoir

Normothermie
 Une vigilance s'impose au moment du réchauffement et du sevrage de la CEC

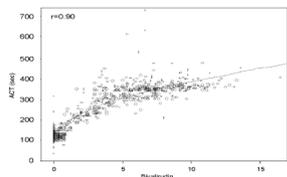
c. mouton

Protocole CEC/bivalirudine (Koster A. Ann Thorac Surg 2007, Koster A Anesthesiology 2018)

	Bolus patient (mg/kg)	Perfusion continue (mg/kg/h)	Bolus circuit (mg/kg)	ACT
Avant la CPB	1	2,5	50	>400 s ou au min > 2,5 fois ACT de base.
Pendant la CPB		arrêt 15 min avant le sevrage		Toutes les 15 min Ne pas dépasser 450 s Si < 400 s refaire un bolus de 0,1 à 0,5

la relation entre le temps de coagulation de l'ACT et la concentration de bivalirudine à forte concentration n'est plus linéaire

Ivan P. Casserly Thrombosis Research (2004)



c. mouton

Administration simultanée d'héparine et d'antiagrégant plaquettaire par voie parentérale pendant la CEC pour atténuer l'activation plaquettaire induite par la TIH

(iloprost, cangrelor)

ou inhiber l'agrégation par un antiGPIIb/IIIa (tirofiban).

Tirofiban

T1/2 : 1.5 à 2 h

Elimination rénale +++

Le tirofiban empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa. Le degré de cette inhibition évolue en parallèle à la concentration plasmatique du tirofiban. La fonction plaquettaire revient à son niveau initial dans les 6 à 8 h après l'arrêt. En cas de surdosage, la transfusion plaquettaire est inefficace.

	Bolus patient (µg/kg)	Perfusion continue (µg/kg/min)	ACT
CPB 5 à 10 min avant héparine	10	0,15	Héparine protocole habituel

Pas de suivi biologique.
Timing de l'arrêt ?

Limitation : complications hémorragiques, produit dangereux en cas d'IR sévère. Recherche sur pubmed presque zéro

Koster A. One-year experience with the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban and heparin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. J Thorac Cardiovasc Surg 2001

c. mouton

Cangrelor (anti P2 Y12) :

Analogue synthétique de l'ATP. Inhibiteur parentéral (voie IV) du récepteur P2Y12
Effet ON (2 min)/OFF (4 à 6 min).
Elimination indépendante du rein et du foie.
Pas de prodrogue, pas de transformation hépatique
Pharmacocinétique non affectée par sexe, âge, rein, foie

Protocole Cangrelor

	Bolus IV patient (µg/kg)	Perfusion continue (µg/kg/min)	ACT
Avant la CPB avant l'héparine dose standard	30	4	Monitoring de l'héparine habituel Arrêt 10 minutes avant la protamine

Monitoring possible par VerifyNow cartoucheP2Y12 (PRU avant et après cangrelor, seuil PRU < 180 ? Girgis et al.
Les fonctions plaquettaires se normalisent dans l'heure.
Critiques sur l'utilisation du cangrelor Revelly E J Clin Med. 2023
Ajout d'lg polyvalentes ? Warkentin EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY 2019

Koster A. Res Pract Thromb Haemost 2020. Girgis AM. A A Pract 2019;con

Echanges plasmatiques

Les EP ont déjà montré leur capacité à séronégativer partiellement ou complètement les anticorps anti-F4P/h.

Les protocoles d'échanges décrits dans la littérature sont différents en termes de délai par rapport à la chirurgie et de volume échangé

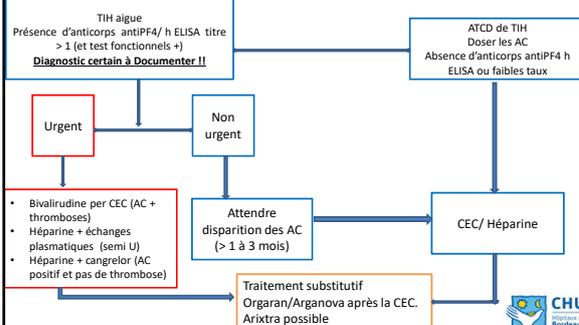
Pré opératoire. 11 patients avec TIH aigue ou antécédents de TIH et anti-F4P/h positif a montré que la réalisation d'un seul EP pré opératoire permet de réduire le taux d'anti-F4P/h de 50 à 84 %. Six patients ont même éliminé complètement leur taux d'anticorps après l'échange. Aucune complication liée aux EP ou à la TIH n'a été observée.

Welsby U. Anesth Analg 2010.

• 24 patients, EP péri-opératoire a diminué de 35 à 85 % le taux d'anticorps avec disparition totale de l'anticorps chez 7 patients. Les suites opératoires ont été marquées dans cette seconde étude par 3 décès mais aucun n'a été relié à la TIH. 3 événements thromboemboliques post op, 2 de ses événements pourraient être reliés à la TIH.

Moreno-Duarte I. Vox Sang, févr 2021
Koster A. Cardiothorac Vasc Anesth, juin 2021.

CAT pour la CEC Suspicion de TIH aigue, TIH subaigue ou ATCD de TIH



c. mouton

Key messages

collaboration cliniciens
biologistes



La TIH est déjà latrogène
on screene

C'est RARE

On distingue la
suspicion de TIH et le
diagnostic de TIH

On s'adapte au patient
et à la situation
clinique