TIH et chirurgie cardiaque

Victor-Emmanuel BRETT
victor.brett@chu-bordeaux.fr
Laboratoire d’hématologie

Physiopathologie de la Thrombopénie Induite par l'héparine (TIH)

La **TIH :**

Thrombopénie médicamenteuse atypique

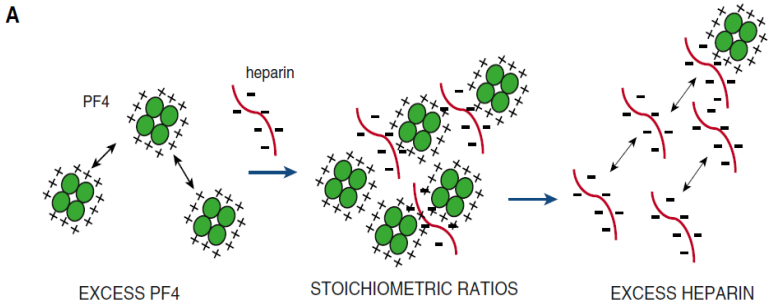
1. Survient dans la plupart des cas après 5 à 10 jours de traitement par l'héparine
2. Réaction immune : anticorps dirigés contre une protéine du soi, le facteur plaquettaire 4 (PF4)
3. Saignements rares et complications thrombotiques paradoxales fréquentes

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)

Les complexes H/FP4 se forment à des rapports stœchiométriques bien définis



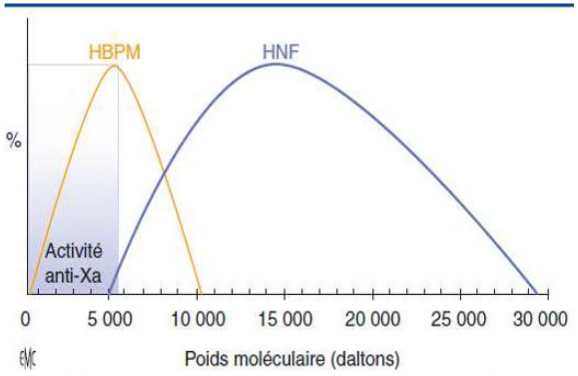
Ratio PF4/héparine optimal pour le rôle pathologique

- Affinité liaison PF4/h dépendante : **degré de sulfatation** (DS) du polyanion et longueur de la chaine.

- HNF > HBPM > Pentasaccharide (1700 D)

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

Amiral J JTH 1992
Rauova L Blood 2005.



ULC > 670 kDa

GAGS	DS par unité disaccharide
Ac Hyaluronique	0
Keratan Sulfate	0,6
Danaparoide	0,5-0,7
Chrondroitine Sulfate A et C	0,8
Dermatan Sulfate	1,4
Pentasaccharide	1,6
Heparan Sulfate	0,8-1,8
HBPM	2-2,5
HNF	2-2,5

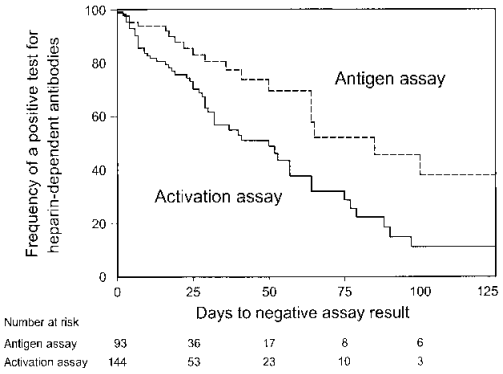
GARCIA B. Surface Proteoglycans as Mediators in Bacterial Pathogens Infections. Front Microbiol . 2016

La TIH, une réaction immune atypique

Qu'observe-t-on ?

- **IgG précoces J4 sans IgM, pas de switch isotypique**
- **IgG transitoires <3 - 4 mois**

Warkentin N Engl J Med 2001,344:1286)



- **Séroconversions sous héparine sans TIH : chirurgie cardiaque (30-60%), autres chirurgies (8 à 17 %)**

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 teichnoiques => Complexe lipoteichoiques)**

Greinacher A Blood 2011

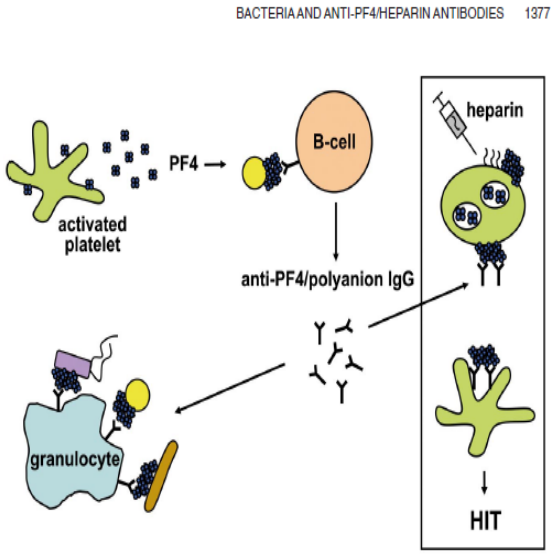
- **Pré Immunisation : sepsis**

(Krauel K Blood 2011-Krauel K Blood 2012)

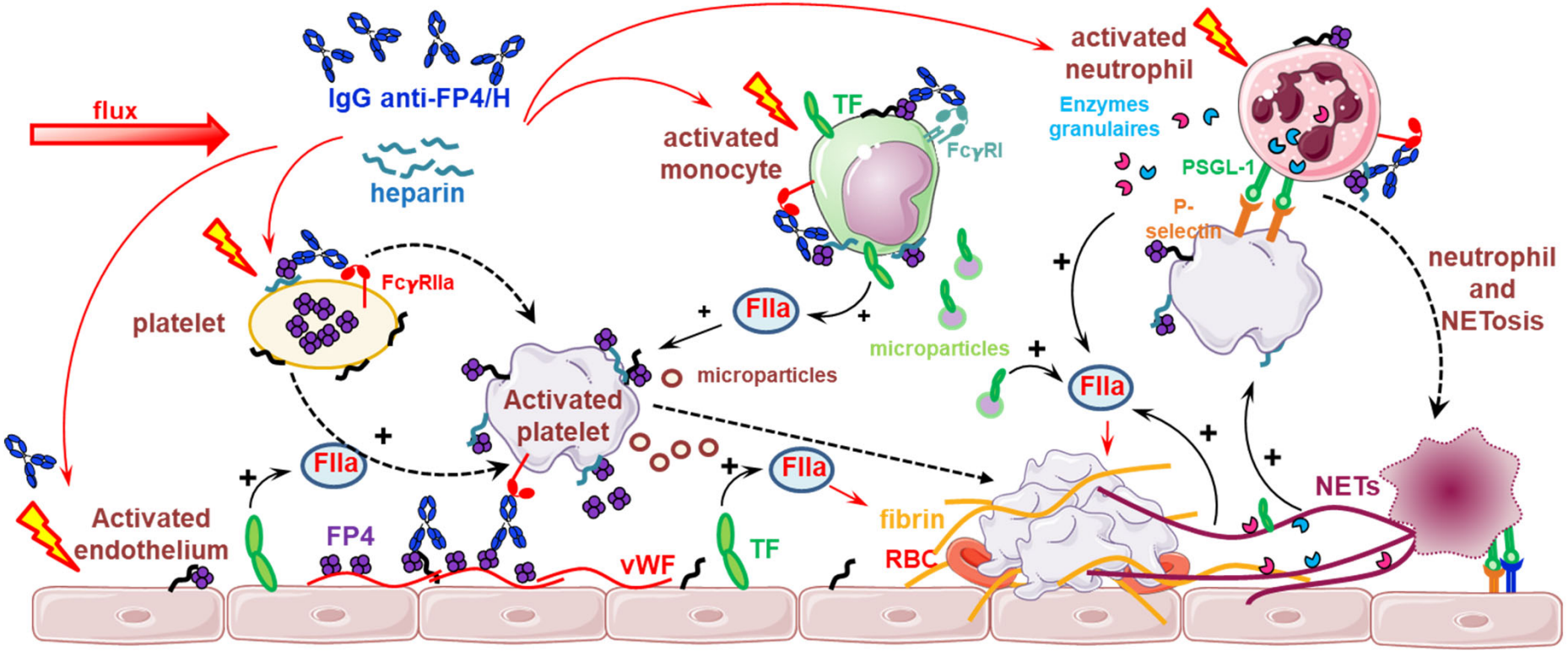
- **Chrondroitine hypersulfatés (héparine contaminée)**
- **ADN : le PF4 peut se lier aux acides nucléiques Jaax ME Blood 2013**
- **AC anti PF4/GAGS**

- **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



Un état d'hyper-coagulation cellulaire multifactoriel



Pouplard C Blood 2001.

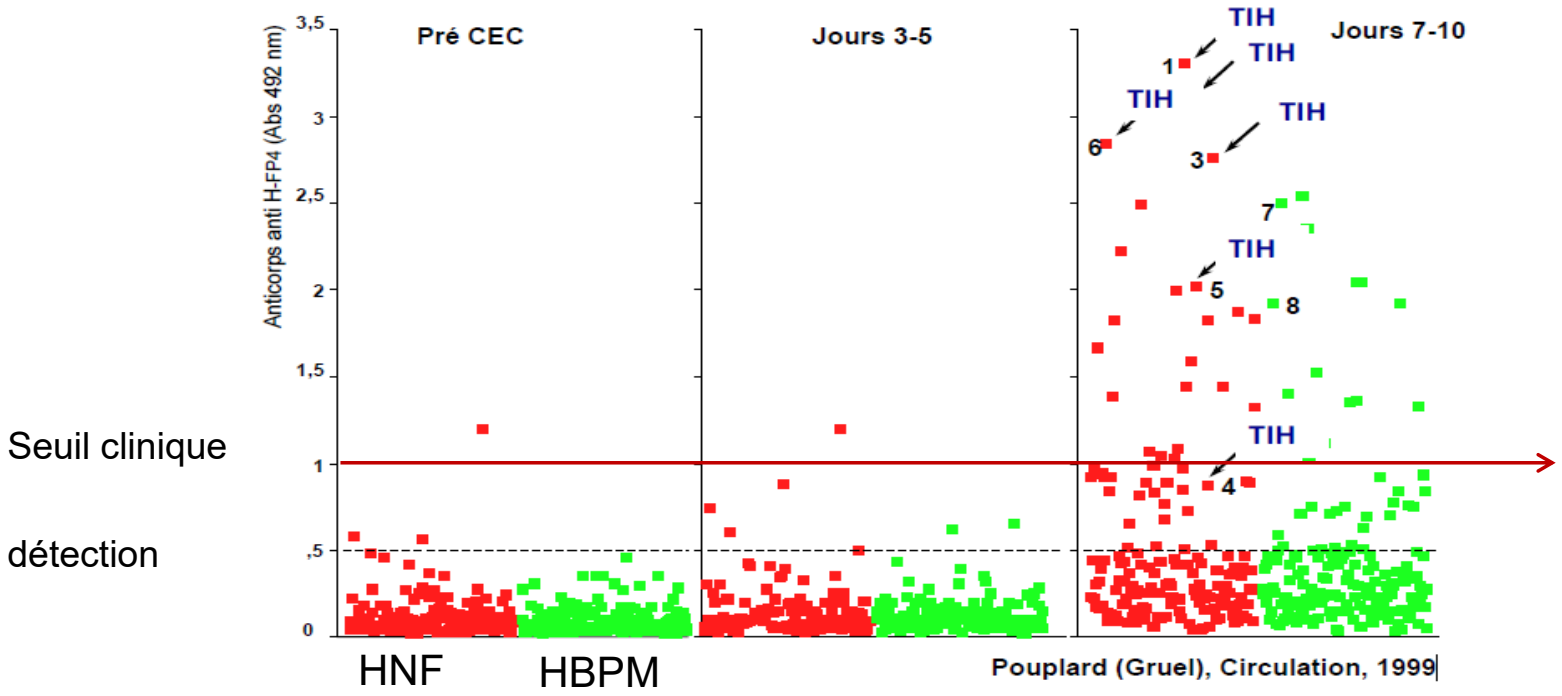
Adapté de Chong BH. Evolving concepts of pathogenesis of heparin-induced thro
Diagnostic and therapeutic implications. Int J Lab Hematol 2020

Développement des anticorps anti PF4-héparine après une CEC

27-50% des patients après une CEC développent des anticorps anti PF4-h détectables

→ seuls 2% d'entre eux développeront une TIH

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



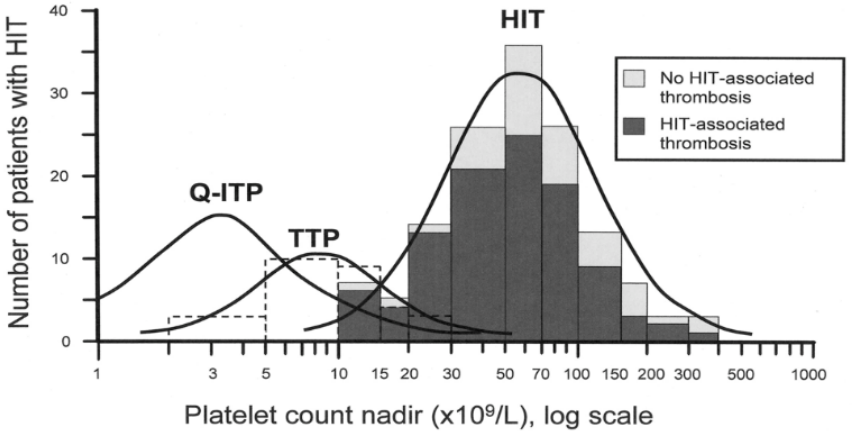
Score de probabilité prétest clinique « 4T »

Thrombopénie : NP = numération plaquette	Diminution NP > 50% **ET** nadir ≥ 20 G/L **ET** pas de chirurgie dans les 3 J précédents	**2**
	Diminution NP > 50 % MAIS chirurgie dans les 3 J précédents **ou** Diminution de la NP de 30 à 50 % **ou** Nadir entre 10 et 19 G/l	**1**
	Diminution de la NP < 30% ou nadir < 10 G/L	**0**
Délai de survenue de la thrombopénie (Temps)*	Entre 5 à 10 j après début héparine ou ≤ 1 j si héparine récente < 30 j	**2**
	Diminution NP > 50 % MAIS chirurgie dans les 3 J précédents **ou** Diminution de la NP de 30 à 50 % **ou** Nadir entre 10 et 19 G/l	**1**
	≤ 4 j sans exposition à l'héparine plus ancienne (plus de 100 j)	**0**
Thrombose	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle confirmée **ou** nécrose cutanée ou réaction systémique après héparine IV	**2**
	Extension d'une thrombose préexistante ou récurrence sous traitement anticoagulant **ou** suspicion de thrombose non confirmée **ou** érythème cutanée non nécrotique après héparine IV/SC (ou thrombose d'un hémofiltre)	**1**
	Aucun événement	**0**
AuTre cause possible de thrombopénie	Aucune autre cause de thrombopénie	**2**
	Autre cause possible	**1**
	Autre cause certaine de thrombopénie	**0**

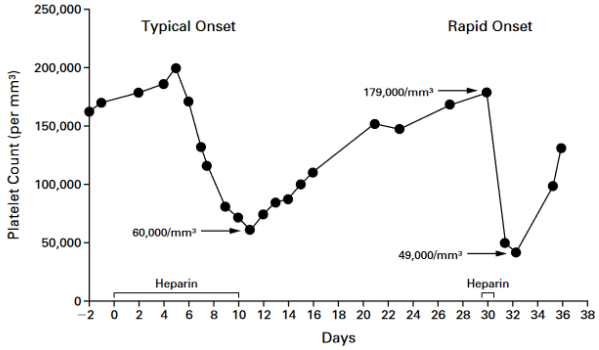
-* To = 1er jour d'exposition à l'héparine.
-Début de la thrombopénie = le jour où les plaquettes commencent à diminuer, mais en général il faut 1 à 3 jours de plus pour affirmer la thrombopénie à un seuil fonction du contexte et du taux de base.

Probabilité de TIH :
- **Forte 6-8 points**
- **Modérée 4-5 points**
- **Faible 0-3 points**

ACCP guidelines- Chest 2012
Cucker A. et al. Blood 2012;120(20):4160-67



La thrombopénie est modérée, voire absente



The New England Journal of Medicine

TEMPORAL ASPECTS OF HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

THEODORE E. WARKENTIN, M.D., AND JOHN G. KELTON, M.D.

TIH et Thromboses Veineuses

Maladie thromboembolique et TIH : jusqu'à 50% des évènements sont veineux

Evènement *de novo* ou récidive ± extension dune thrombose préexistante
Embolie pulmonaire fréquente

Quelques particularités ...

- **Parfois, la thrombose précède la thrombopénie**
- **Thromboses veineuses cérébrales possibles**
- **Thromboses veineuses des membres supérieurs (sur cathéter +++)**
- **Gangrène veineuse des membres inférieurs**

TIH et Thromboses artérielles

Plus rares que les thromboses veineuses

<u>Peuvent concerner tous les troncs artériels :</u>

- **Aorte et branches → ischémie aiguë des membres inférieurs**
- **Artères cérébrales → accident vasculaire cérébral**
- **Coronaires → infarctus du myocarde**

<u>Particularités des thromboses :</u>

- <u>Angiographiques</u> : atteinte des gros vaisseaux (aorte ++)

- <u>Anatomopathologiques</u> : «caillot blanc» (leucocytes, plaquettes++)

TIH : les thromboses sont parfois « retardées »

Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis **2001**

Theodore E. Warkentin, MD, and John G. Kelton, MD

12 cas de TIH « retardées » dont 6 survenues après la sortie du malade de l'hôpital.
Titres élevés d'anticorps et activation plaquettaire héparine-indépendante

Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia **2002**

Lawrence Rice, MD; Walid K. Attisha, MD; Alane Drexler, MS, RN; and John L. Francis, PhD

14 cas de TIH « retardées » et sévères (thromboses ++), avec une diminution modérée des plaquettes, mais aggravée ++ sous héparine

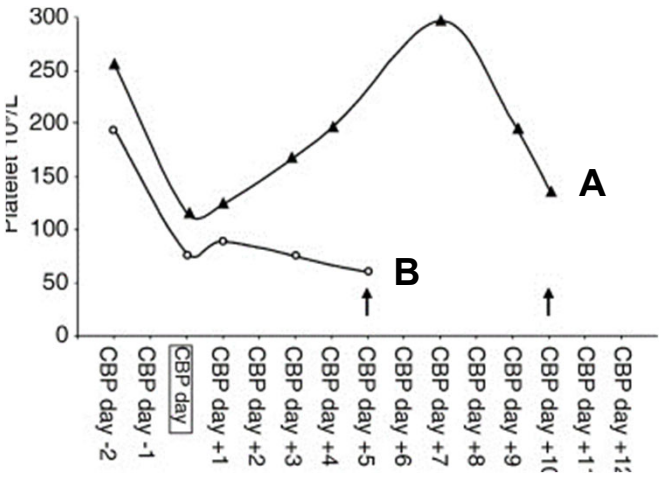
En pratique: toujours y penser si thromboses chez un malade récemment hospitalisé et traité par héparine, a fortiori si plaquettes < 150 G/l

TIH et manifestations cliniques atypiques

- Lésions cutanées
  - Plaques érythémateuses
  - Nécroses cutanées
- Amnésie transitoire
- Douleurs abdominales et des membres inférieurs
- Frissons, dyspnée après bolus d'héparine
- Insuffisance surrénale aiguë : infarctus hémorragique de surrénales

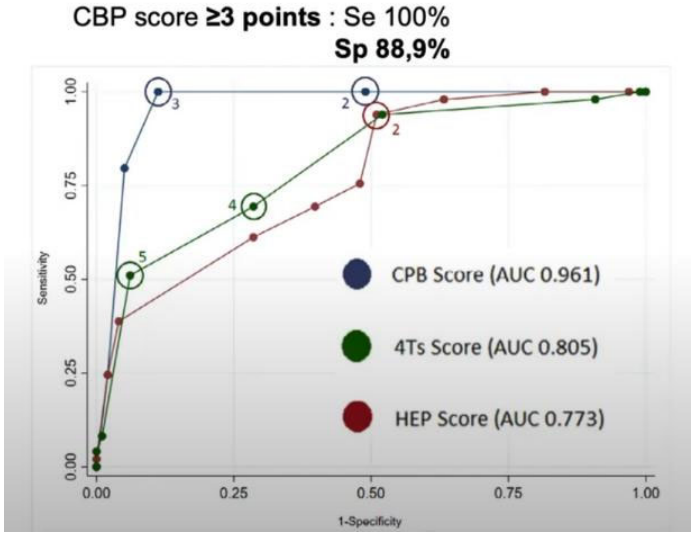
Le cas particulier du post-op de chirurgie cardiaque

Score 4T moins fiable : profil de la cinétique plaquettaire <u>primordial</u> +++
Profil A :courbe biphasique
Profil B: monophasique, non remontée des plaquettes



Variables	Score
Platelet count time course	
Pattern A	2
Pattern B	1
Time from CPB to index date	
≥ 5 days	2
< 5 days	0
CPB duration	
≤ 118 min	1
> 118 min	0
	Total score
Classification	
High probability of HIT	≥ 2
Low probability of HIT	< 2

VPN 97% (28/ 29)
VPP 62% (34/55).



Score de Lillo-Le Louët JTH 2012

DIAGNOSTIC d'une TIH

SUSPICION CLINIQUE

- Diminution de la numération plaquettaire

+/- Thromboses, CIVD, nécrose cutanée …

ET CONFIRMATION BIOLOGIQUE

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

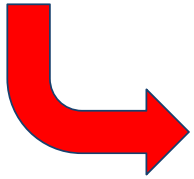
2 Buts: → Identifier les VRAIES TIH

→ Eviter les faux diagnostics de TIH

Rechercher la présence des anticorps anti-PF4/H

Tests immunologiques

Rechercher la pathogénicité des anticorps anti-PF4/H



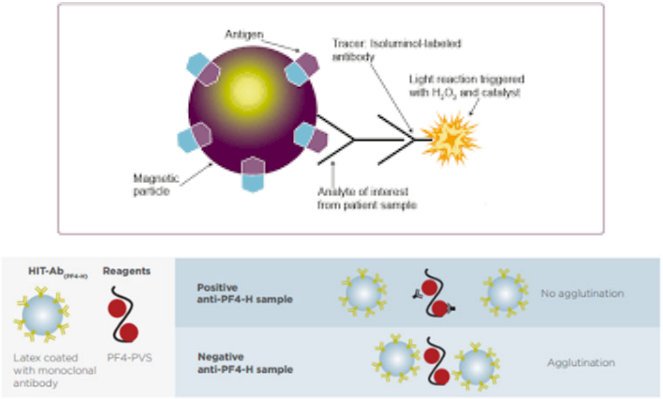
Tests fonctionnels

Les tests immunologiques

STIC (Stago©)

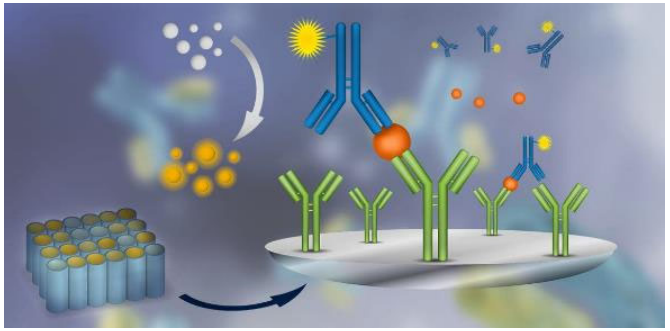
Rapide qualitatif

Accustar



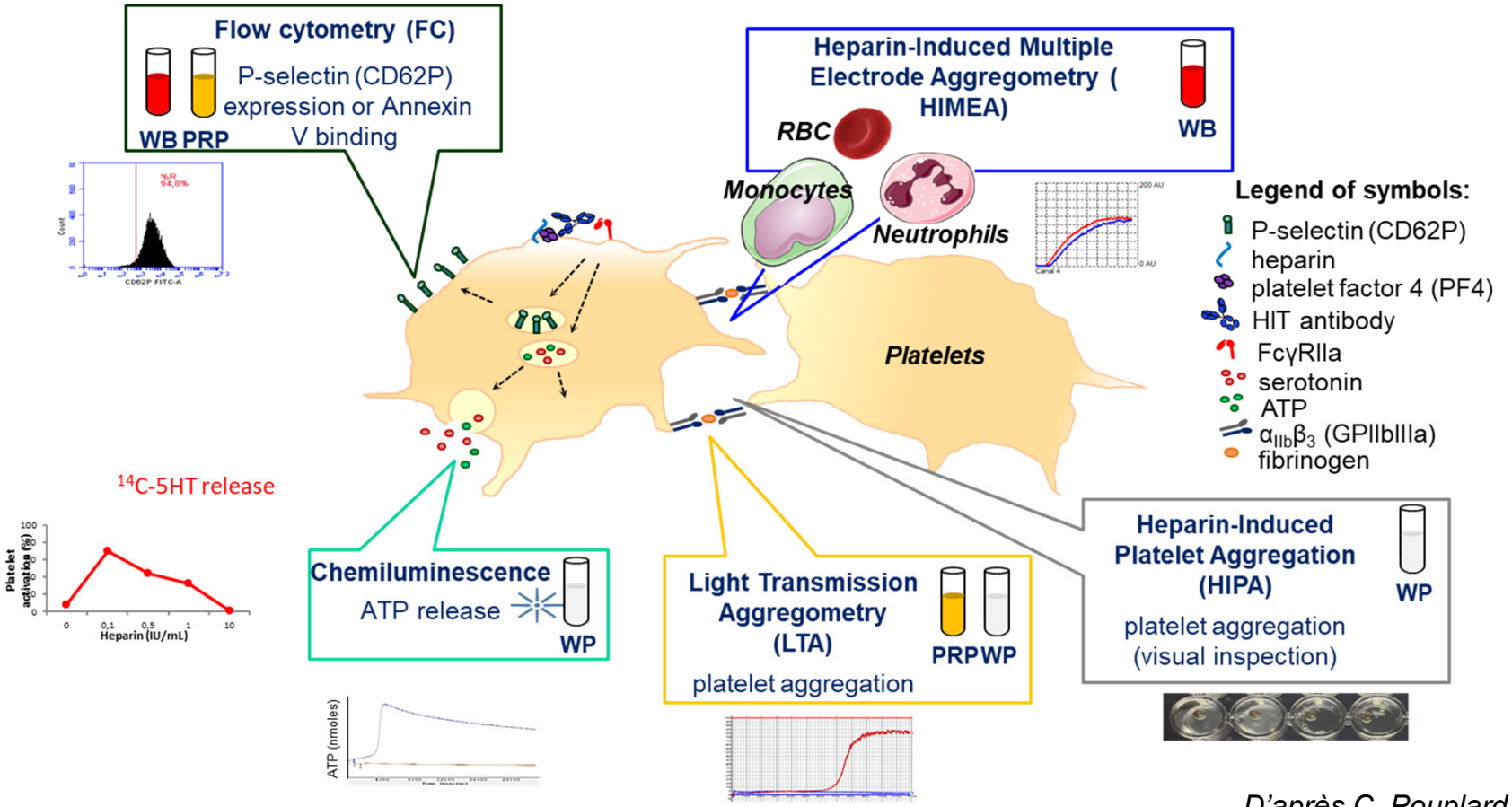
Rapide semi quantitatif

Tests ELISA



Semi quantitatif

Les tests fonctionnels



D'après C. Pouplard

La TIH reste un évènement rare

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 0 (2018) 1–7
doi:10.1093/ejcts/ezy350

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Schaefer A-K, Donhauser B, Kroeckel I, Füreder L, Holaubek C, Braunschmid T *et al.* Heparin-induced thrombocytopaenia diagnostic testing after adult cardiac surgery: a single-centre experience and development. Eur J Cardiothorac Surg 2018; doi:10.1093/ejcts/ezy350.

GENERAL

Heparin-induced thrombocytopaenia diagnostic testing after adult cardiac surgery: a single-centre experience and development

Anne-Kristin Schaefer[a], Beatrice Donhauser[b], Ivonne Kroeckel[b], Lisa Füreder[b], Caroline Holaubek[b], Tamara Braunschmid[c], Mohamed Mouhieddine[b], Simon Panzer[d], Martin Dworschak[b] and Barbara Steinlechner[b,*]

[a] Division of Cardiac Surgery, Department of Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[b] Division of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia and Intensive Care, Department of Anesthesia, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[c] Department of Surgery, Division of General Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[d] Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

* Corresponding author. Division of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia and Intensive Care, Department of Anesthesia, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Medical University of Vienna, Spitalgasse 23, 1090 Wien, Austria. Tel: +43-1-4040041090; fax: +43-1-4040041010; e-mail: barbara.steinlechner@meduniwien.ac.at (B. Steinlechner).

Received 5 June 2018; received in revised form 6 September 2018; accepted 11 September 2018

Key finding(s)

HIT incidence was 0.86%, which is slightly lower than that described before, and was not influenced by patient age or gender.

Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective nationwide study

Conclusions: Prevalence of HIT among patients under VA-ECMO is extremely low at 0.36% with an associated mortality rate of 33.3%, which appears to be in the same range as that observed in patients treated with VA-ECMO without HIT. In addition, HIT was ultimately ruled out in one-third of patients with clinical suspicion of HIT and positive anti-PF4/heparin antibodies.

Intensive Care Med 44, 1460–1469 (2018).

Au CHU de Bordeaux (2023) :
incidence TIH : 0,99 %
Activité 1301 CEC adulte

How I Diagnose and Manage HIT

(Theodore E. Warkentin 2008)

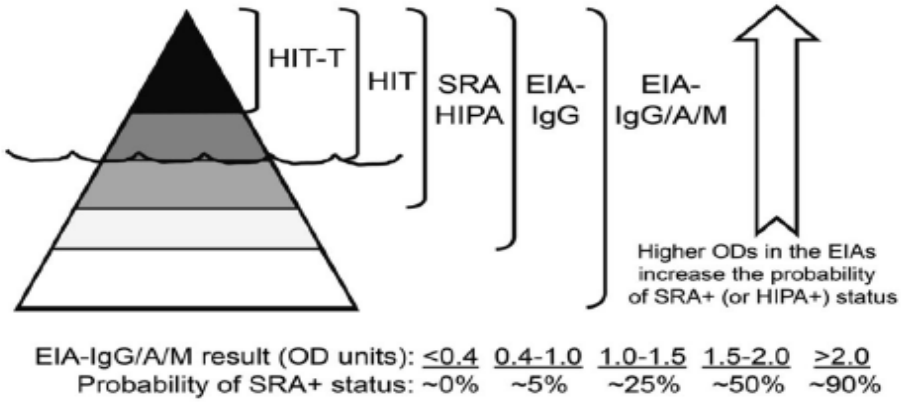


Figure 1. "Iceberg model" of HIT. Clinical HIT, comprising HIT with

En post CEC, bien sélectionner les patients suspects de TIH.

Arguments forts : cinétique plaquettes, HNF, thrombose, exclusion autres causes

- Probabilité score et cinétique +++
- Test rapide qualitatif si score > 3 => Bonne VPN, mauvaise VPP

- Test ELISA quantitatif IgG (OD) Excellente VPN, mauvaise VPP. OD > 1 ↗ VPP

- TEST Fonctionnel D'ACTIVATION PLAQUETTAIRE spécificité +++

2 molécules ont l'AMM en France pour le traitement de la TIH

	Danaparoïde sodique (ORGARAN©)	Argatroban (ARGANOVA©)
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
Elimination	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 0,5-0,7 UI/ml	Activité anti IIa (cible CHU Bdx) 0,5 à 1,2 préventif 1,2 à 2 µg/ml curatif (rTCA 2,5-< 3)
Inconvénients Avantages	½ vie longue (majorée si IR) Surveillance biologique simple	Rapidement réversible Durée de vie courte sauf ictère/cytolyse IV strict Allonge TQ +++. Interfère avec l'INR (relais AVK délicat). F2 F5 ininterprétables

Prise en charge : arrêt Héparine→ substitution

TIH Phase aigue Isolated HIT (après EDMI ou ED CVC) ou HITT

Plaquettes < 150 G/l

Fondaparinux (1)

AOD (1)
Rivaroxaban (2)
Apixaban

Plaquettes > 150 G/l

coumadine

Argatroban IVSE *
Risque hémorragique => risque reprise chirurgicale en PO chirurgie majeure
ECLS/Assistance courte durée
I Rénale sévère

AMM

Danaparoïde IVSE/SC
Cholestase
Pas de suivi possible par antilla
IR modérée avec dosage AXA/adaptation dose

En voie d'amélioration
Danaparoïde SC
Retrait des drains (+/-)
Clcr > 40
Facilité équipe médicale hors ICU
Faciliter le relai oral si coumadine

*0,5-1 µg/kg/min

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

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 objectivés : FA, MTEV, ..

Le passage d'un produit à l'autre en cours d'hospitalisation est possible

Surveillance/adaptation :

ED si TIH confirmé,
Suivi
activité anti IIa Argatroban +/- rTCA

activité anti-Xa Danaparoïde
Cibles **locales** :
Danaparoïde SC ou IV :

- Curatif 0,5-0,7 UI/ml. Ne pas dépasser 0,8 : risque hémorragique
- Préventif : 0,2-0,4 UI/ml. Le suivi est réalisé par l'activité anti Xa Orgaran

ARGATROBAN : quelles cibles pour le suivi ?

- Pas d'essais cliniques sur l'Argatroban déterminant précisément des zones thérapeutiques de l'activité anti-IIa.

- La plupart des publications rapportent des surveillances avec le ratio du TCA ou le temps : ratio 1,5-3 ou TCA < 90s ou TCA entre 50-80 sec.

- A ce jour, recommandations GIHP GFHT

  -rTCA 1,5-3 (sans dépasser 100s)

  -Activité anti IIa ARG : 0,5-1,5 µg/ml

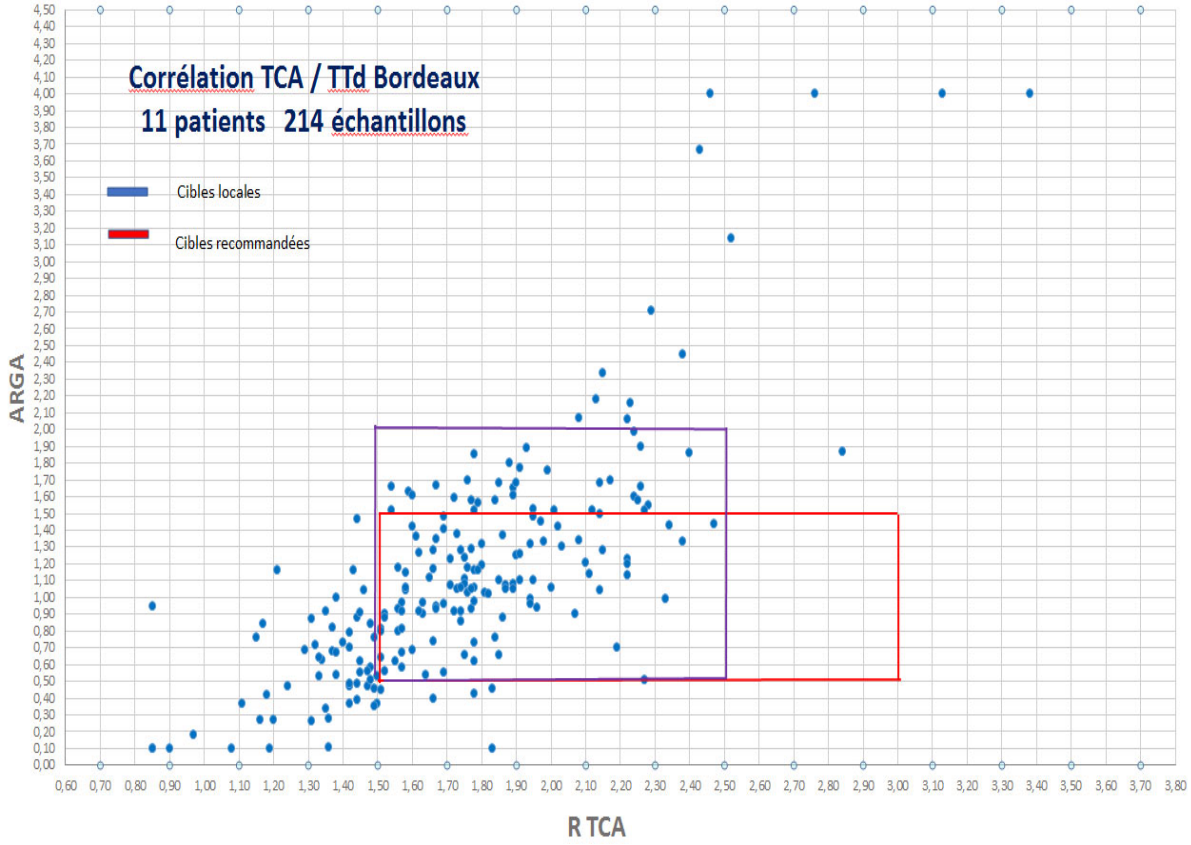
Seuil local :

- rTCA entre 1,5-2,5
- Activité anti IIa : 0,5-2 µg/ml (0,5-1,2 zone basse/préventive et 1,2-2 zone haute/curative)

Exemple de surveillance et de cible selon circonstances clinique	Moyenne Activité antilla	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**	Réa médicale EP + thrombose de filtre
Patient 5	**1,84**	1,38	Réa COVID EP
Patient 6	**2,12**	0,43	Médical Thrombose s multiples : EP thrombus atrial et rénal bilatéral

Corrélation entre l'activité anti-IIa Arganova et le TCA

- **Suivi avec l'activité anti-IIa Arganova préférable**
- **Si suivi sur le TCA : tenir compte de la sensibilité du réactif.**



Durée de l'anticoagulation post TIH

TIH isolée avec ou sans thrombose
ET indication d'anticoagulation au long cours

Long cours

TIH avec thrombose : caractère provoqué, à bien documenter ! : exclusion cancer..

3 mois

TIH isolée sans thrombose
(après exclusion EDMI/ ED CVC *)
Et pas d'indication à être anticoagulé

??

*chercher la thrombose
Après écho-doppler entre 12 et 44 % de thromboses

Recommendation 3.8

In patients with acute isolated HIT and no asymptomatic DVT identified by screening compression ultrasonography, the ASH guideline panel *suggests* that anticoagulation be continued, at a minimum, until platelet count recovery (usually a platelet count of ≥150 × 10^9/L). The ASH guideline panel *suggests against* continuing treatment of ≥3 months unless the patient has persisting HIT without platelet count recovery (conditional recommendations, very low certainty in the evidence ⊕◯◯◯).

-Cinétique de remontée des Plaquettes et > 150 G/l
- Traitement probablement au moins 1 mois (risque résiduel/durée surveillance études)

ASH Guidelines 2018

Modalités de relais Arganova-AVK

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33 (2014) 514–523

ELSEVIER MASSON

SFAR
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Unlabelled image

Mise au point

L'argatroban, nouvel antithrombotique pour la thrombopénie induite par l'héparine en chirurgie cardiaque de l'adulte : utilisation en chirurgie cardiaque et en réanimation

Argatroban, a new antithrombotic treatment for heparin-induced thrombocytopenia application in cardiac surgery and in intensive care

B. Rozec [a,*], E. Boissier [b], A. Godier [c], R. Cinotti [a], F. Stephan [d], Y. Blanloeil [a]

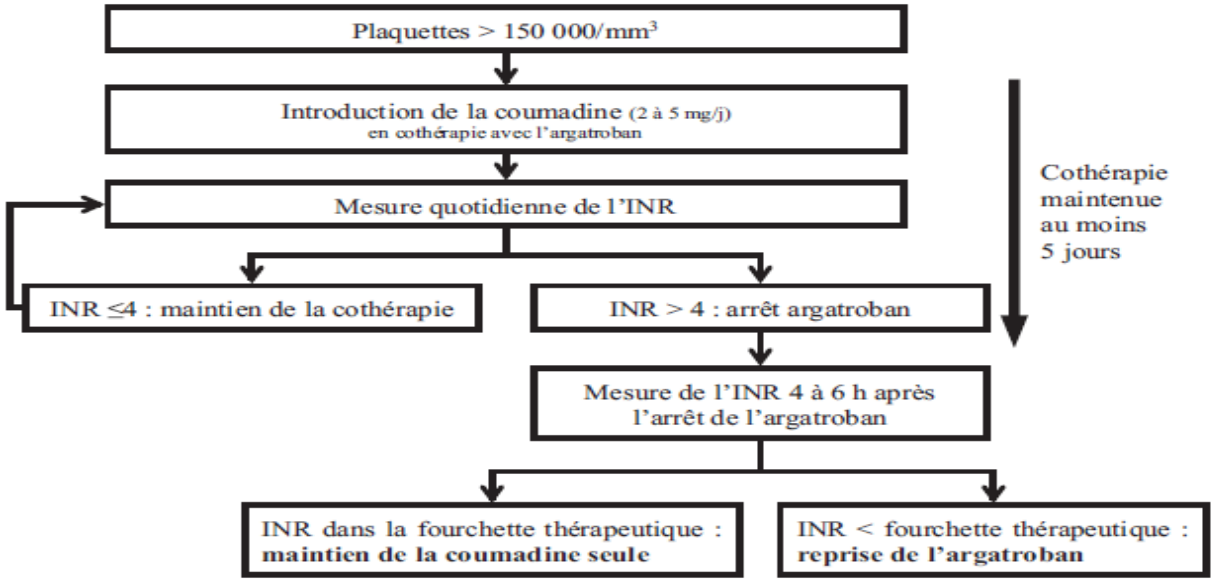
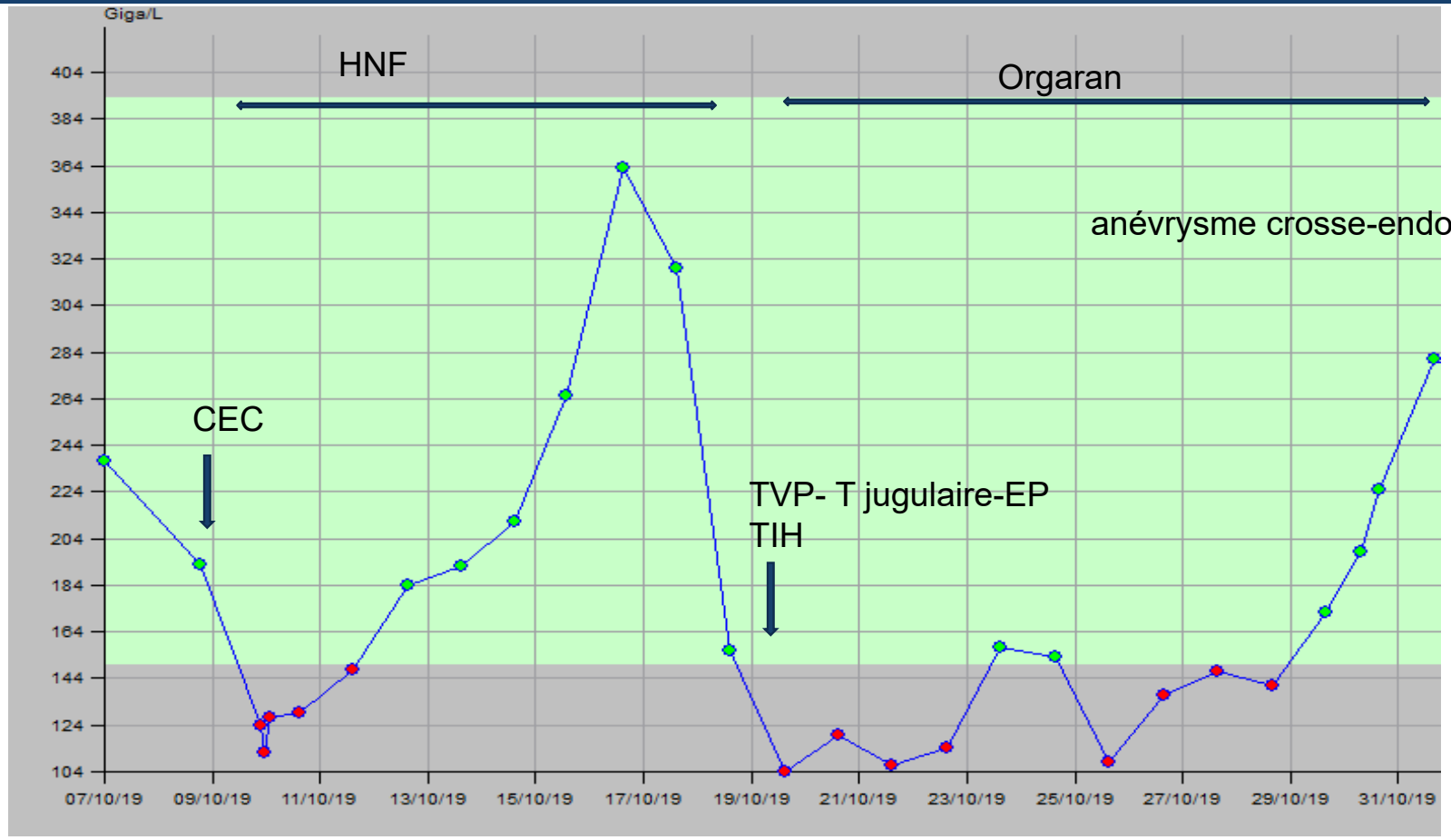


Fig. 2. Modalités de réalisation du relais argatroban-antagoniste de la vitamine K (AVK). Adapté d'après Rice et al. [1].

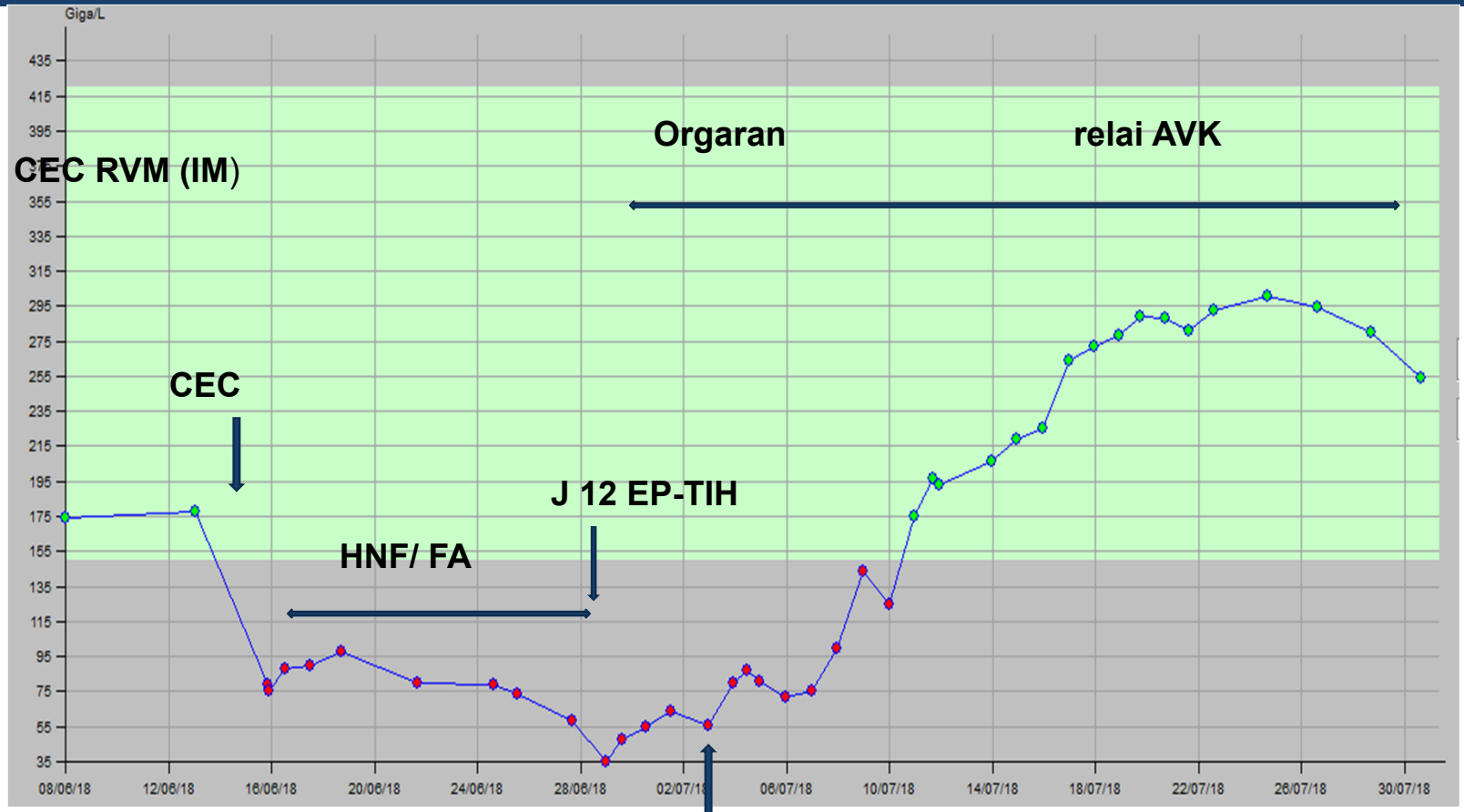
Quelques exemples

Profil A : normalisation-cassure : courbe biphasique



ELISA 3,47 TAP + => TIH certaine

Profil B : pas de remontée des plaquettes en post op



ELISA 2,5 , TAP + TIH certaine

J 16 Drainage (majoration d'un épanchement pré existant de la mise sous Orgaran)

TIH aigue, subaiguë, ATCD de TIH et chirurgie cardiaque avec CEC

Propositions du GFHT et GIHP

Proposition N°31

Avant toute chirurgie cardiaque chez un patient ayant un antécédent documenté de TIH, il est proposé de rechercher systématiquement en ELISA des anticorps anti-FP4. (Accord fort)

Proposition N°32

Avant toute chirurgie cardiaque avec CEC chez un patient ayant une TIH aiguë ou subaiguë (<3 mois), il est proposé de définir le protocole d'anticoagulation péri-opératoire dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire. (Accord fort)

Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine

2019

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)

En collaboration avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)

Yves Gruel, Emmanuel De Maistre, Claire Pouplard, François Mullier, Sophie Susen, Stéphanie Roullet, Normand Blais, Grégoire Le Gal, A Vincentelli, Dominique Lasne, Thomas Lecompte, Pierre Albaladejo, Anne Godier.

Chirurgie cardiaque sous CEC et TIH

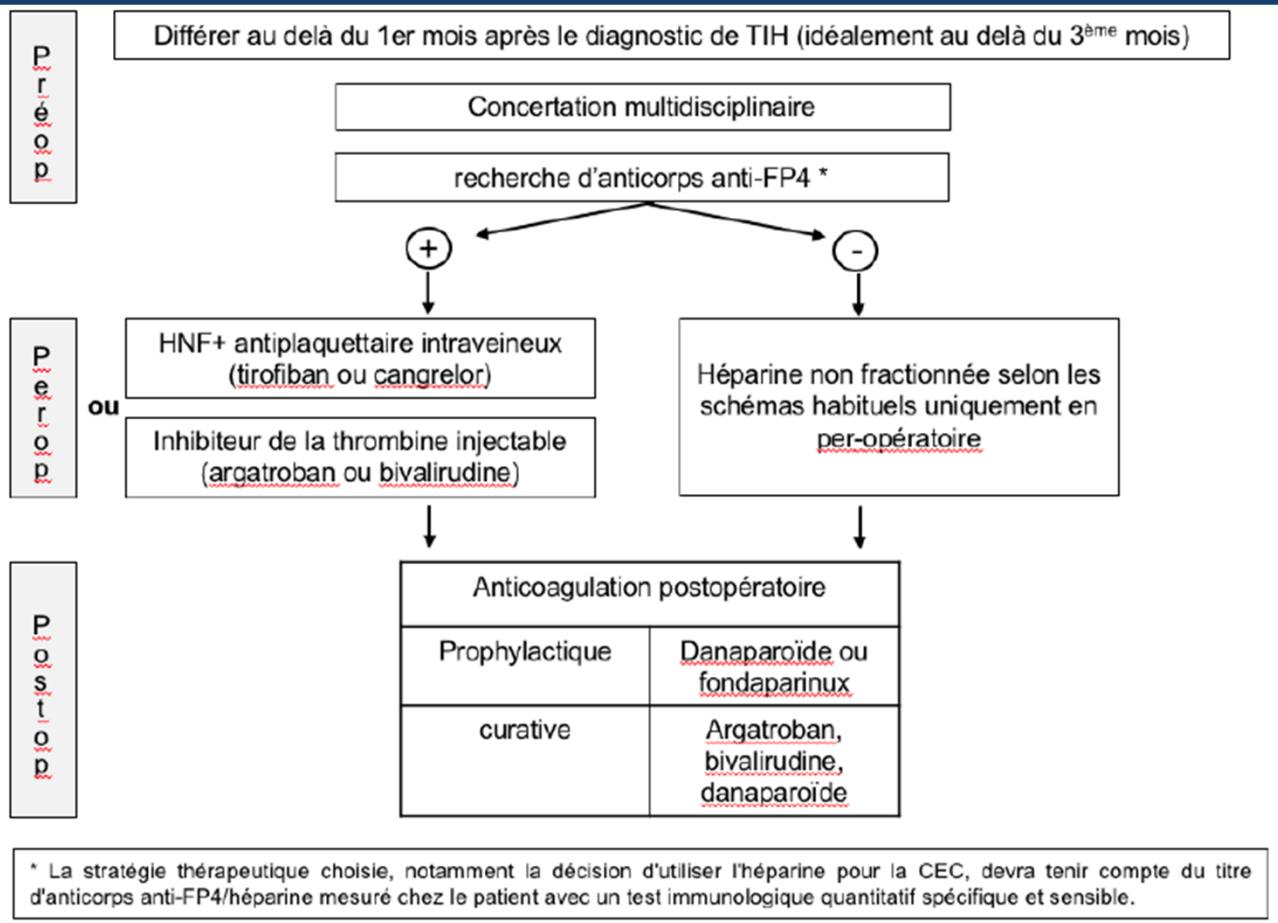


Figure 4 : Stratégies thérapeutiques pour une chirurgie cardiaque en cas de TIH

	Guidelines ACCP 2012 (4) 1st choice	ACCP 2012 (4) 2nd choice	Guidelines ASH 2018 (1)	Expert opinion GIHP/GFHT 2019 (5)
Acute HIT (thrombocytopenia, antiPF4/h antibodies with aggregative capacity).	Bivalirudin	Heparin with antiplatelet agent	Bivalirudin or PLEX or HEPARIN with antiplatelet agent	Bivalirudin or argatroban or heparin with antiplatelet agent (tirofiban or cangrelor)
Subacute HIT type A (no thrombocytopenia, anti-PF4/h antibodies with aggregative capacity)	Bivalirudin	Heparin with antiplatelet agent	Bivalirudin or PLEX or heparin with antiplatelet agent	Bivalirudin or argatroban or heparin with antiplatelet agent (tirofiban or cangrelor)
Subacute HIT type B (no thrombocytopenia, anti-PF4/h antibodies without aggregative capacity)	Bivalirudin	Heparin with antiplatelet agent	Heparin	The choice will consider the anti-PF4/h antibody level
Previous HIT (no thrombocytopenia, no anti-PF4/h antibodies)	Heparin	Heparin	Heparin	Heparin

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, GIHP/GFHT: Group of Interest in Perioperative Haemostasis/ and French Study Group on Haemostasis and Thrombosis

Stratégie de substitution de l’héparine

L'Argatroban est déconseillé lors de la CEC

CLINICAL FOCUS REVIEW

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M., Editor

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.[20,21] 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]

Argatroban and Bivalirudin for Perioperative Anticoagulation in Cardiac Surgery

Andreas Koster, M.D., David Faraoni, M.D., Ph.D., F.A.H.A., Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M.

- **Peu de données**
- **Protocoles multiples**
- **Evénements mixtes thrombo-embolique (caillotages dans réservoir et l'oxygénateur) et hémorragiques** Revue de Rozec et coll (AFAR 2014, 33: 514)
- **Non cité dans recos internationales**

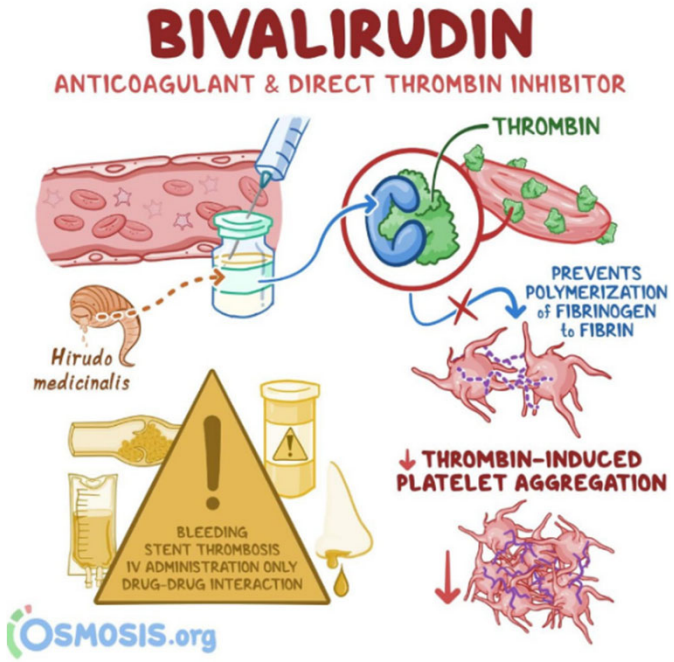
Because of the high rate of reported perioperative bleeding, we advocate against the use of argatroban for anticoagulation during cardiovascular surgery. In nonsurgical and postoperative settings, the use of argatroban appears to be reasonable

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

La BIVALIRUDINE

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

- 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.



Seul médicament étudié 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.**

Data	All (n = 49)	Renally Impaired (CrCl 30–60 mL/min) (n = 10)
Intraoperative blood loss in mL (mean ± SD [range])	575 ± 524 (50–1,900)	325 ± 150 (200–500)
24-hour blood loss in mL (mean ± SD [range])	998 ± 595 (100–3,200)	1012 ± 630 (370–2,160)
Any transfusion at day 7	41 (83.7%)	10 (100.0%)
Red blood cells	38 (77.6%)	9 (90.0%)
Platelets	17 (34.7%)	4 (40.0%)
Fresh frozen plasma	24 (49.0%)	6 (60.0%)
Red blood cells (mean ± SD [range])	5.6 ± 3.8 (1–16)	5.9 ± 4.6 (1–14)
Platelets (mean ± SD [range])	8.6 ± 7.2 (1–23)	14.2 ± 8.1 (5–23)
Fresh frozen plasma (mean ± SD [range])	6.0 ± 4.7 (1–20)	7.7 ± 6.8 (1–20)

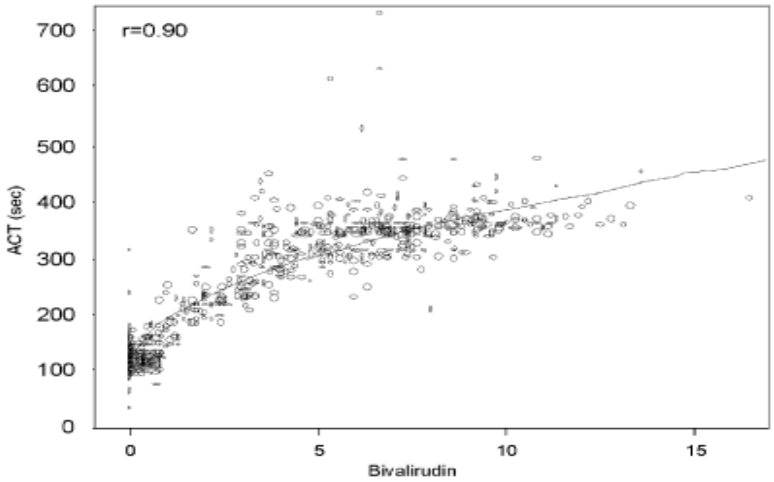
Koster A Anesthesiology, 2018

Protocole CEC/bivalirudine

	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

Relation entre le temps de coagulation de l'ACT et la concentration de bivalirudine à forte concentration <u>non linéaire</u>

Ivan P. Casserly Thrombosis Research (2004)



Koster A. Ann Thorac Surg, 2007
Koster A Anesthesiology, 2018

Précautions sont à prendre lors de la procédure de CEC

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
(Sharma G. J Cardiac Critical Care 2022)

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

Normothermie

Cas particulier de l'angioplastie coronaire

Proposal # 34

In the case of acute HIT, it is proposed to treat patients requiring transluminal angioplasty for acute coronary syndrome, preferably with bivalirudin or an analogue, or failing that with argatroban.

(STRONG AGREEMENT)

Recommendation 5.2

In patients with subacute HIT B or remote HIT who require PCI, the ASH guideline panel *suggests* treatment with bivalirudin rather than UFH (conditional recommendation, very low certainty in the evidence ⊕◯◯◯).

Remarks: Heparin is an acceptable alternative for patients with subacute HIT B or remote HIT if a suitable non-heparin anticoagulant is not available or clinician experience is lacking. If heparin is used, exposure should be limited to the intraprocedural setting and should be avoided before and after the procedure.

If bivalirudin is not available or if there is a lack of institutional experience, argatroban might be a suitable substitute. Choice of drug may be influenced by drug availability, cost, ability to monitor the anticoagulant effect, and clinician experience.

Protocoles disponibles:

-bivalirudine: bolus 0,75 mg/kg

puis perfusion IV 1,75 mg/kg/heure

Lewis Catheter Cardiovasc Interv 2002, 57: 177

-argatroban: bolus 350 µg/kg

puis perfusion IV 25 µg/kg/minute

Mahaffey I Intensive Cardiol 2003, 15: 611

Stratégie d'administration simultanée d'héparine et d'antiagrégant plaquettaire par voie parentérale

Le Tirofiban (Agrastat©)

$T_{1/2}$: 1,5 à 2 h
Elimination rénale +++
Empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GpIIb/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 mg/kg/min	ACT
CPB 5 à 10 min avant héparine	10	0,15	Héparine protocole habituel

Pas de suivi biologique.
Timing de l'arrêt ?

Limitations : complications hémorragiques, produit dangereux en cas d'IR sévère.
Très peu de littérature et ancienne ++

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

Cangrelor (Kengrexal©)

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 (µ/kg)	Perfusion continue µ/kg/min	ACT
Avant la CPB avant l'héparine dose standard	30	4	Monitorage de l'héparine habituel Arrêt 10 minutes avant la protamine

Monitorage possible par VASP (seuil efficace compris entre 20-50% d'activité plaquettaire) (ou VerifyNow cartouche P2Y12 (PRU avant et après cangrelor, seuil PRU < 180 ?)
Girgis et al.

Après arrêt, les fonctions plaquettaires se normalisent dans l'heure.
Critiques sur l'utilisation du cangrelor *Revelly E J Clin Med. 2023*

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

Cangrelor for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia: it is not so easy

Godier, Annea; Boucebci, Karim-John; Delhaye, Nathalie; Gendron, Nicolas, Achouh, Pauld; Hamada, Sophie Rym

Patiente de 70 ans → chirurgie # col → HBPM → EP → TIH → thrombectomie CEC → cangrelor: 30 µg/kg IVD + 4 µg/kg/minIVSE HNF IVSE 350 UI/kg ACT>400 sec transfusion plaq → ↕cangrelor protamine → argatroban

plaquettes 225 x10^9/L

plaq: 22 x10^9/L
score 4T : 7
anti-PF4 OD 3,2
SRA+

- Dose de cangrelor ? Adaptée des recommandations de cardiologie interventionnelle mais appropriées à l'activation plaquettaire des TIH ?
- Demi-vie courte : quid de la stase dans le Cell saver ?
- Citrate dans le Cell Saver ?
- Rebond héparinique post CEC ?
- Pertinence et risque thrombotique des transfusions plaquettaires ?

Immunoglobulines

Mécanisme proposé: inhibition compétitive des anticorps anti PF4/héparine par les IgIV sur les récepteurs Fc plaquettaires et leucocytaires

Persistance de la positivité des tests immunologiques et fonctionnels

Dose : 1g/kg/ 2 jours consécutifs

+/- associations avec échanges plasmatiques et/ou cangrelor

! Risque thrombotique des IgIV

Warkentin. EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY 2019
Onuona C. Transfusion 2020

Echanges plasmatiques

Les EP ont montré leur capacité à séronégativer partiellement ou complètement les anticorps anti-PF4/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 reliée aux EP ou à la TIH n'a été observé.

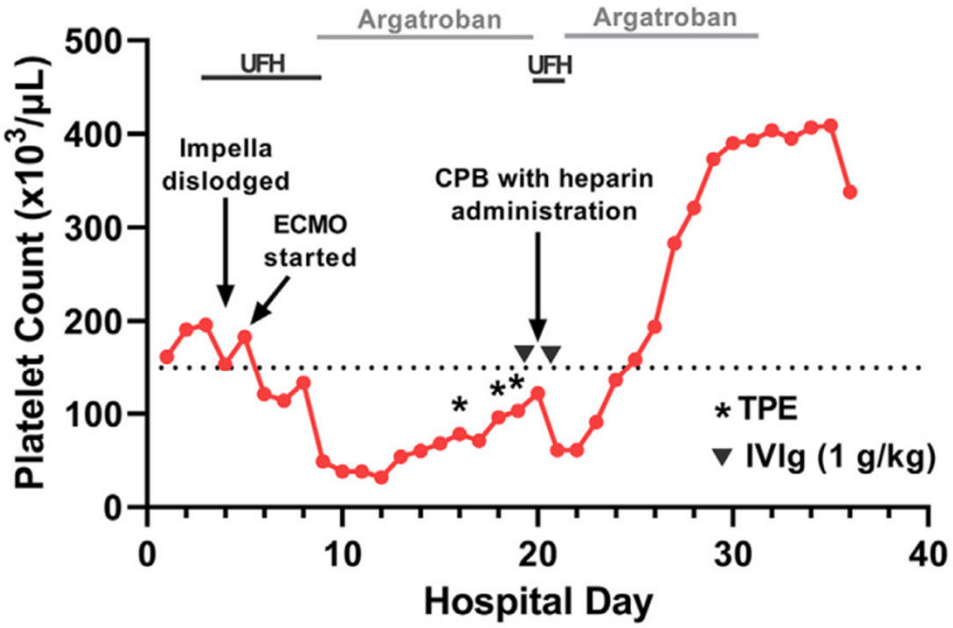
Welsby IJ. Anesth Analg.2010.

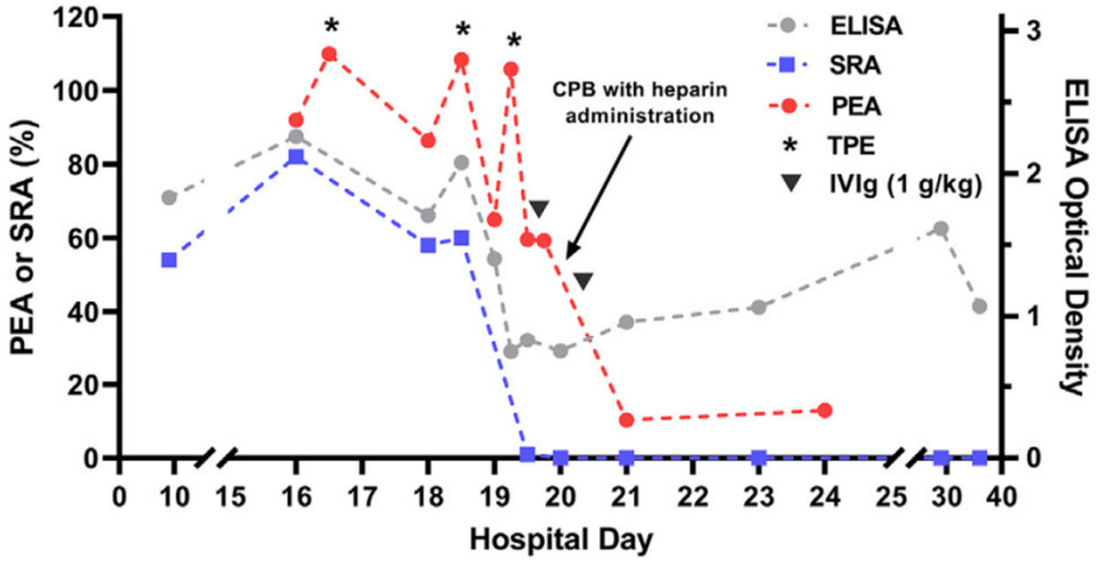
- Péri-opératoire : 24 patients, diminution de 35 à 85 % du taux d'anticorps avec disparition totale de l'anticorps chez 7 patients. Les suites opératoires ont été marquées dans cette seconde étude par 3 décès mais aucun n'a été relié à la TIH. 3 évènements thromboemboliques post op, 2 de ses évènements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

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

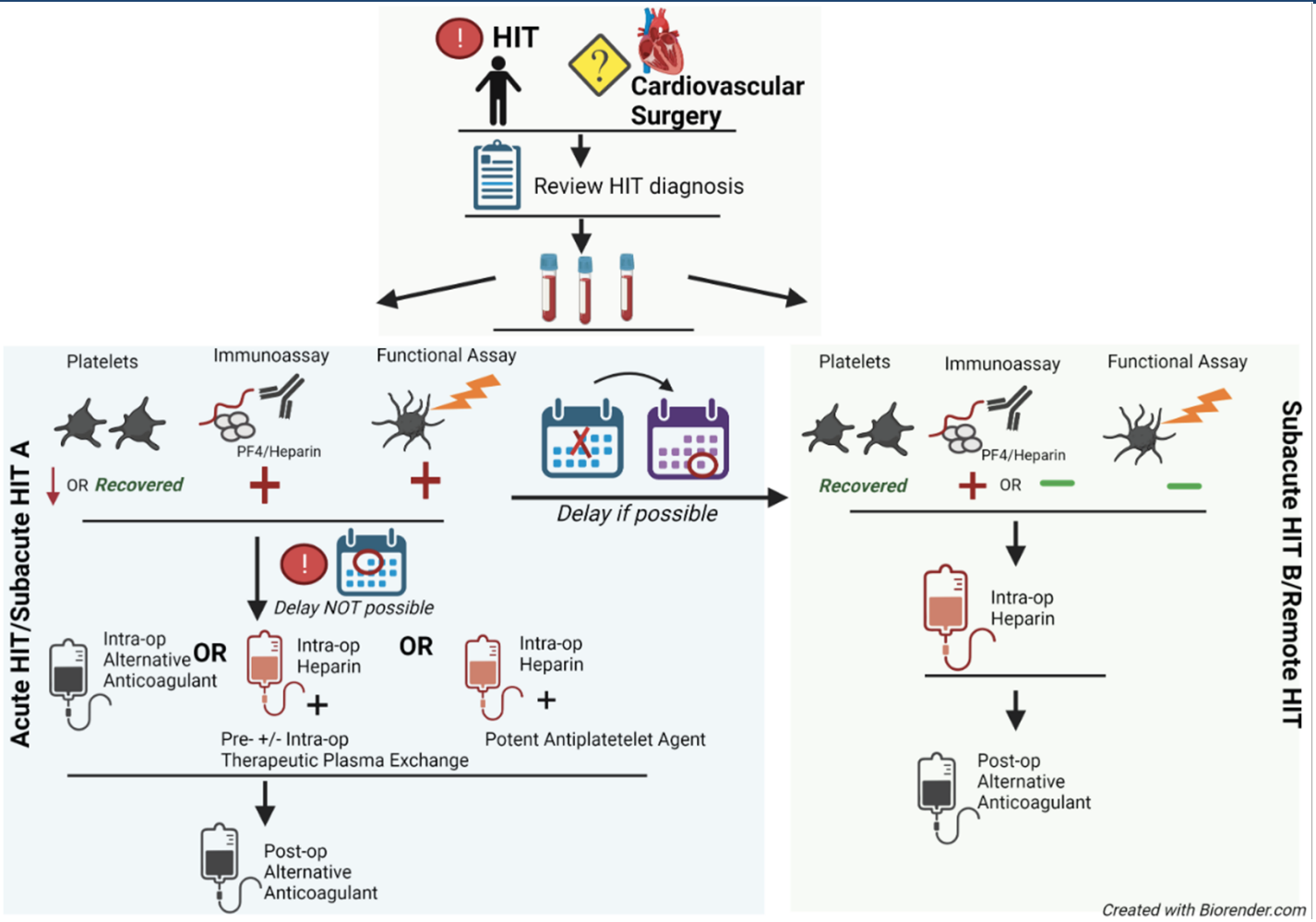
Cardiac surgery in acute heparin-induced thrombocytopenia managed with therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin

Alison Grazioli , Noah P Splinter , Michael E Plazak , Bartley P Griffith , Siamak Dahi , Allison H Bathula , Nora H Cheung , Anand Padmanabhan





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



Pishko et al. Blood, 2021

ALTHE-PRO
(ALTernatives HEparine seule – procédures)

Alternatives au traitement anticoagulant conventionnel en situation de contre-indication à l'Héparine seule lors d'une chirurgie cardiaque ou vasculaire, d'une implantation percutanée de valve cardiaque, d'une procédure endovasculaire ou neuro-vasculaire ou d'une ablation de FA. (Promoteur CHU de Lille)

L'objectif principal de l'étude est de **colliger les dossiers cliniques** de recours à une alternative au traitement anticoagulant *par héparine seule* suite à une TIH

Lors d'une chirurgie cardiaque ou vasculaire, d'une implantation percutanée de valve cardiaque, d'une procédure endovasculaire ou neuro-vasculaire ou d'une ablation de FA.

Tous les évènements hémorragiques et thrombotiques en lien avec la chirurgie sont recueillis.

Merci de votre attention