Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Aix*Marseille université

COPACAMU 2019

Thrombopénie induite par l'héparine : un problème en Médecine d'Urgence ?

Thibaut MARKARIAN – Vanessa HO
Urgences - TIMONE

Laurence CAMOIN
Hématologie-CHU TIMONE

Madame O. 87 A

Dr Thibaut MARKARIAN
Dr Vanessa HO
SAU Timone 2
Marseille

- **Entrée le 22/10/2018**

Motif d'entrée : dyspnée

ATCD :

- HTA
- Diabète
- Prothèse Totale Hanche gauche

Traitement :

- LOVENOX 4000 UI
- ATACAND 4 mg
- TRULICITY 1,5 mg
- AMAREL 1 mg
- KARDEGIC 75 mg

Madame O.

Constantes IAO :

- FC : 96 bpm
- TA : 100/70 mmHg
- SpO2 AA : 100% sous 9L
- Température 36°5

Anamnèse :

- adressée de SSR / PTH il y a 15 jours
- malaise sans Pci
- désaturation 80% AA + hypotension 80/60 mmHg

→ Transfert BOX

Madame O.

Clinique :

- Neurologique : GCS 15 consciente et orientée
- Hémodynamique : hypotension TAS = 75 mmHg sans signes de choc ; FC 90 bpm
- Respiratoire : polypnée à 25/min sans cyanose, crépitants bi-basaux
- Reste de l'examen sans particularités

❖ détresse hémodynamique

❖ détresse respiratoire

→ Transfert SAUV

Madame O.

Hypothèse Diagnostique

- **Embolie Pulmonaire**
- **8 points**
- **Probabilité moyenne**

Score de Genève Modifié EP

- ☑ Age > 65 ans
- ☐ Antécédents de TVP ou EP
- ☑ Chirurgie < 1 mois
- ☐ Cancer actif
- ☐ Douleur unilatérale membre inférieur
- ☐ Hémoptysie
- ☐ Douleurs palpation trajet veineux MI et œdème unilatéral
- Fréquence cardiaque
  - ☐ > 75
  - ☐ 75 – 95
  - ☑ > 95

Le Gal et al. Ann Intern Med 2006

Madame O.

Examens paracliniques:

1. ECG: RSR, aspect Q3

2. Radio thorax: NON

3. GDS sous masque simple 9L:
   - pH 7,45
   - pCO2 28 mmHg
   - pO2 101 mmHg
   - HCO3 19,5 mmol/L
   - Lactates 3,5
   - Hémoglobine 10,2

4. Echo cœur et 4 points par urgentiste (mauvaise échogénicité):
   - Cœur pulmonaire aigu (PAPS < 60 mmHg)
   - Septum paradoxal
   - Signe de Mc Connell
   - Pas de visualisation de thrombus intra cavitaire
   - Echo 4 points négative

GLOBULES BLANCS		9,7	Giga/L	4,0 - 10
GLOBULES ROUGES	B	3,93	Tera/L	4,00 - 5,00
Hémoglobine	B	98	g/L	115 - 150
Téléphoné				
Hématocrite	B	0,31	L/L	0,37 - 0,45
VGM	B	79,1	fL	80,0 - 100,0
TCMH	B	24,9	pg	27,0 - 32,0
CCMH		315	g/L	310 - 365
CVGR	H	17,3	%	11,0 - 15,0
PLAQUETTES	B	37	Giga/L	150 - 400
Téléphoné				
		Résultat vérifié		
VPM	H	13,4	fL	8,0 - 12,0

TP

Tx PROTHROMBINE	82	%	> 70
TQ Patient	15,0	s	
TQ Témoin	13,7	s	

INR

INR	1,12		

Risque standard : INR cible : 2 - 3
Risque élevé : INR cible : 3 - 4,5
(Recommandations ANSM)

TCK

TCK Patient	30	s	30 - 39
TCK Témoin	30	s	
Ratio P/T	1,0		< 1,2

FIBRINE

FIBRINOGENE	2,72	g/L	1,80 - 4,00

D-Di

D-Dimères	>4,00	µg/mL	
Téléphoné			

0,5 µg/ml est le seuil statistique permettant d'exclure une thrombose veineuse

Monomères de fibrine	H	>150,00	µg/mL	< 6,00
Téléphoné				

Na,k,cl,co2,pt				
Sodium	B	133	mmol/L	136 - 145
Potassium	H	4,96	mmol/L	3,40 - 4,50
Chlorures		99	mmol/L	98 - 107
Bicarbonates	B	18,8	mmol/L	22,0 - 29,0
Protéines	B	65,8	g/L	66,0 - 87,0
Urée		7,70	mmol/L	2,86 - 8,21
CKD-EPI				
Créatinine		59,0	µmol/L	45,0 - 84,0
Bilan hépatique				
Bilirubine totale		19	µmol/L	0 - 21
Go,Gp				
ASAT (TGO)	H	125	UI/L	0 - 35
ALAT (TGP)	H	70	UI/L	0 - 35
Phosphatase alcaline	H	267	UI/L	35 - 105
Résultat vérifié.				
GGT	H	196	UI/L	0 - 40
Glucose	H	18,07	mmol/L	4,56 - 6,38
Résultat vérifié.				
Albumine	B	34,0	g/L	35,0 - 52,0
CPK		79	UI/L	0 - 170
Lipase		35	UI/L	13 - 60
Protéine C-réactive	H	15,4	mg/L	0,0 - 5,0
Marqueurs cardiaques				
Troponine Ic US	H	1,90	µg/L	0,000 - 0,050

Madame O.

Thrombopénie Induite à l Héparine

1. chronologie
2. sémiologie
3. biologie
4. normalisation à l'arrêt héparine

Au total :

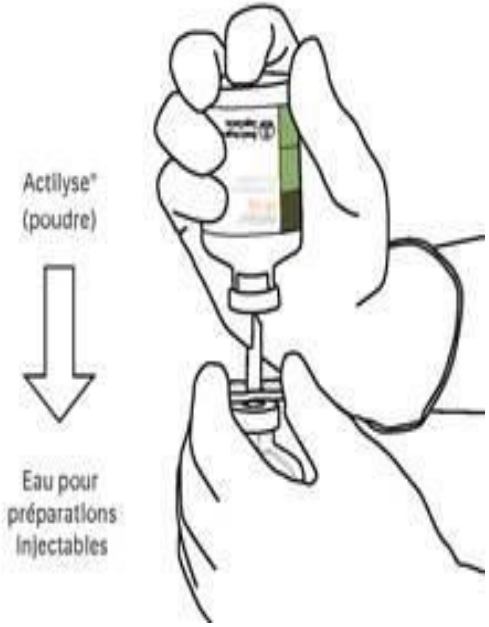
- Patiente de **87a**
- **Embolie Pulmonaire probable**
- considérée à **Haut Risque**

Thérapeutique :

- altéplase ACTILYSE
- bolus 10 mg sur 1 à 2 minutes
- perfusion 90 mg sur 2 heures

Problématique :

- Confirmation diagnostique (Angio-TDM Thoracique)
- Thrombopénie (TIH)



Embolie pulmonaire bilatérale avec signes de gravité

Madame O.

Evolution :

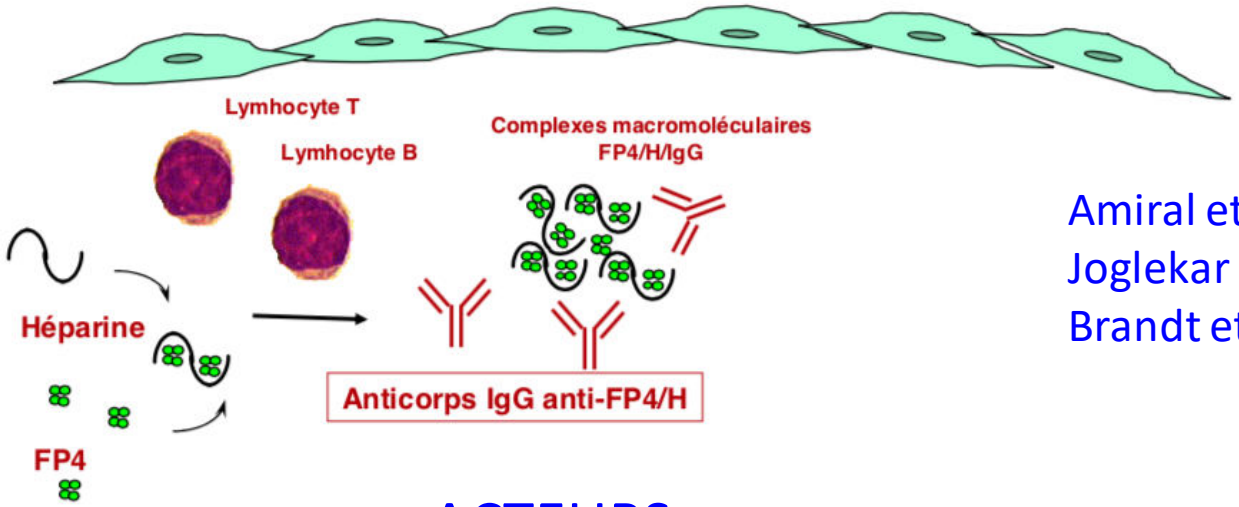
- Reperfusion primaire au retour du TDM
- Hospitalisation USC
- Anticoagulation curative par argatroban (ARGANOVA) et relais AVK
- Amélioration clinique et biologique
- Amélioration échographique:
  - FeVG 60%, VG hypertrophié de manière concentrique + bourrelet septal
  - Absence de valvulopathie mitro-aortique significative
  - OG non dilatée
  - Bon VD (TAPSE 24mm et onde S 15cm/s) non dilaté, PAPs 30 + 8 mmHg sur IT minime
  - Absence d'épanchement péricardique
- TIH de type 2 confirmée : anticorps antiPF4 positifs
- Sortie USC J2 > transfert SIC
- Echo Doppler Veineux MI le 25/10/18 : normal
- Sortie SSR J21

Thrombopénie Induite par Héparine

- **Thrombopénie médicamenteuse atypique**
- **Survient dans la plupart des cas après 5 à 10 jours de traitement par l'héparine**
- **Anticorps dirigés contre une protéine du soi, le facteur plaquettaire 4**
- **Saignements rares et complications thrombotiques fréquentes**

Greinacher et al, 2015
Prechel et al, 2013

Physiopathologie de la TIH



Amiral et al, 1992
Joglekar et al, 2015
Brandt et al, 2014

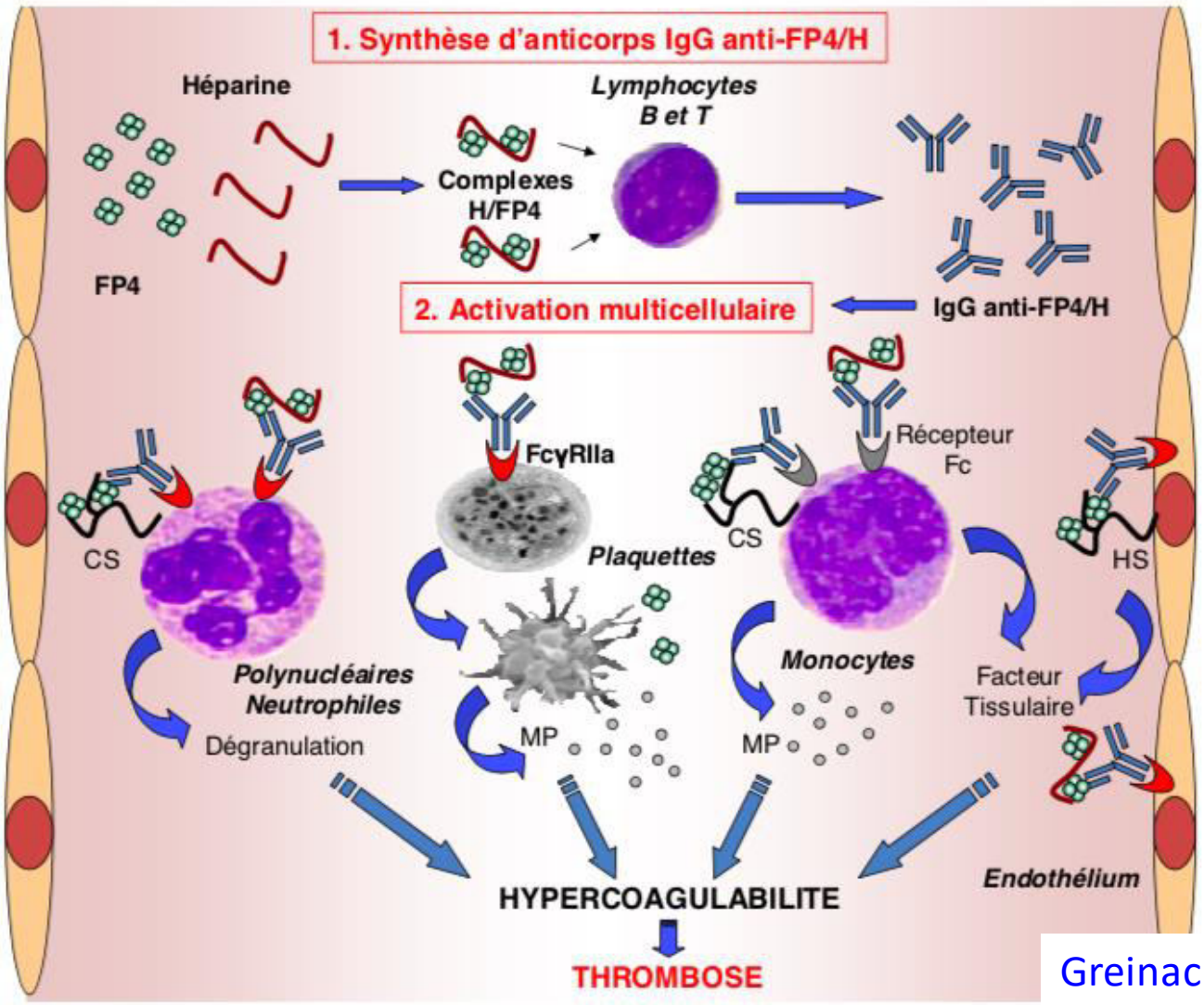
ACTEURS

HEPARINE : Mélanges hétérogènes de glycosaminoglycanes avec une charge électrique **négative** qui dépend du nombre de groupements sulfate

FP4 plaquettaire :
Chemokine stockée dans les granules plaquettaires
Circule sous forme de tétramères
Charge positive
Modifié par héparine
Forte affinité pour héparine

Ratio PF4/héparine optimal (chirurgie): inflammation
Formation de complexes immuns PF4-Héparine

Pourquoi un tel risque thrombotique ?

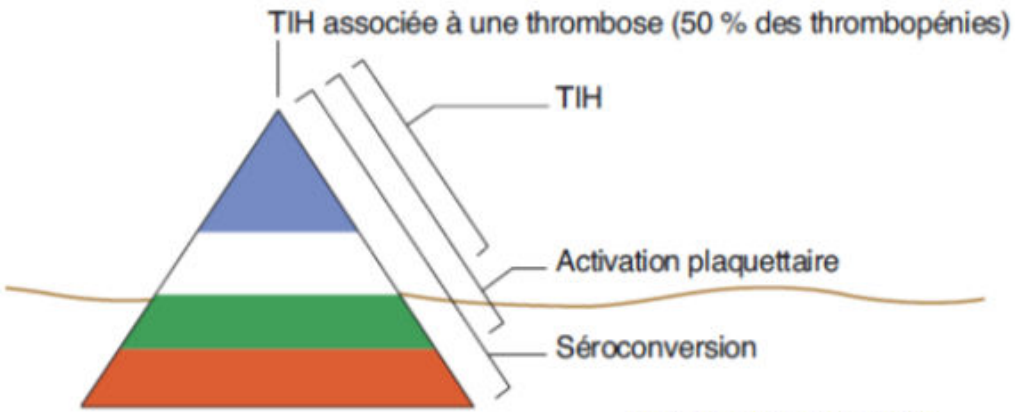


Greinacher et al, 2015
Tutwiler et al , 2016

Une situation thrombotique explosive

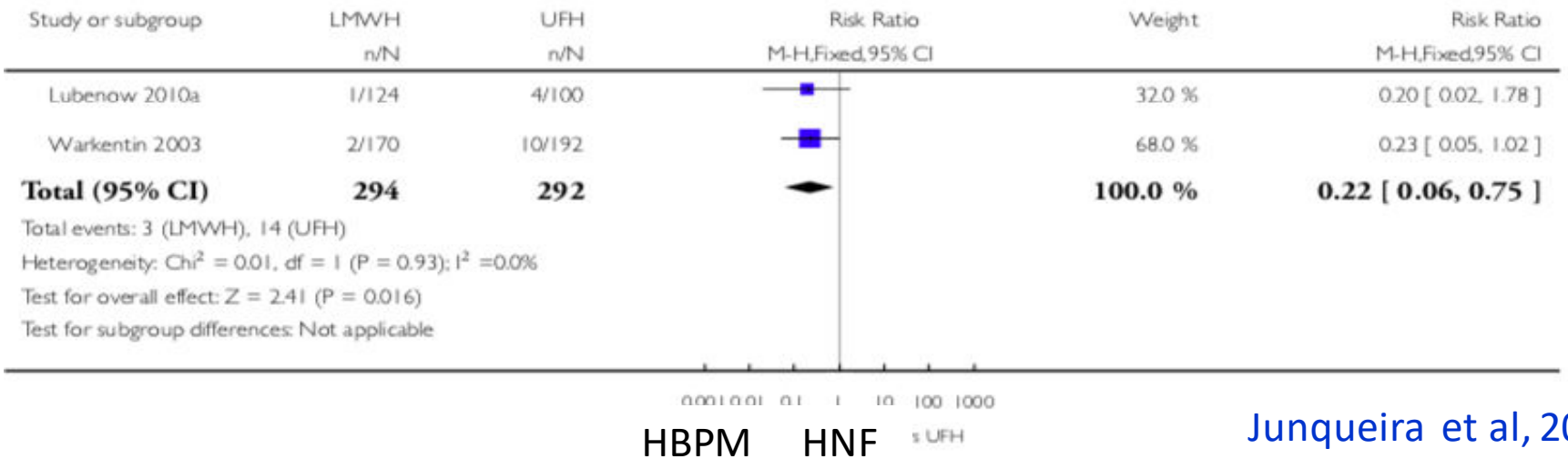
TIH	
avec thrombopénie <150G/L	36.9
avec chute des plaquettes > 50% de la valeur de référence	12.4
avec chute des plaquettes >50% et plaquettes > 150G/L	6.0
Anticoagulant de type lupus	5.4
Syndrome des antiphospholipides	9.0
Age	2.0
Obésité	1.5 à 2.0
Antécédents de TV	3.0
Cancer	3.0 à 7.0
Chirurgie	3.0 à 6.0
Contraception eostroprogestative	4.0 à 6.0
Traitement hormonal substitutif	2.0
Grossesse	4.0
Post-partum	14.0
Immobilisation prolongée	11.0
Insuffisance Cardiaque Congestive	2.0
Infection Sepsis	2.5

Tous les anticorps anti-FP4/H ne sont pas pathogènes



D'après Warkentin, 2008

Risque majoré si:
- Anticorps d'isotype IgG, de titre élevé
- **Traitement par HNF >> HBPM**



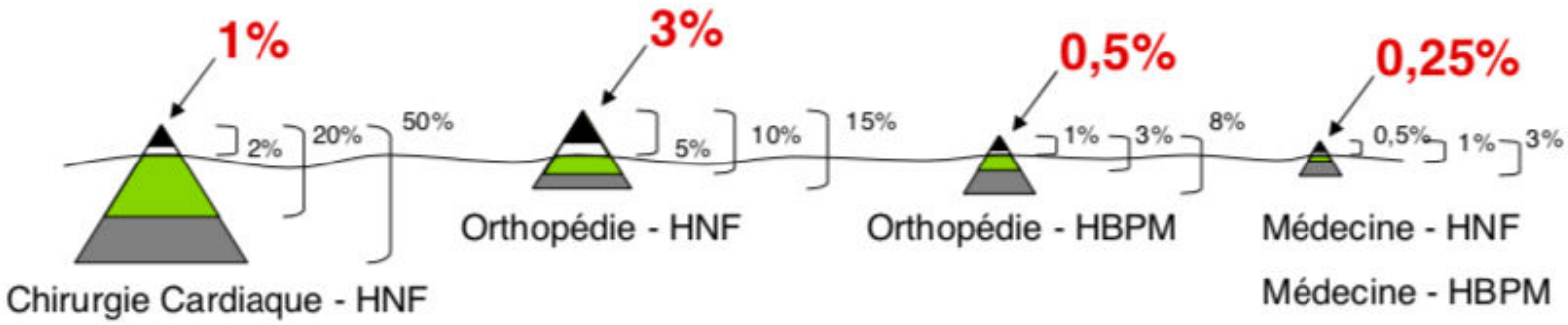
Junqueira et al, 2017

Incidence des TIH

HBPM	Population N=1754	Incidence TIH
ATCD Héparine	N= 598 – 34 %	1.7 %
Pas d'ATCD héparine	N = 1156 - 66 %	0.3 %

X6

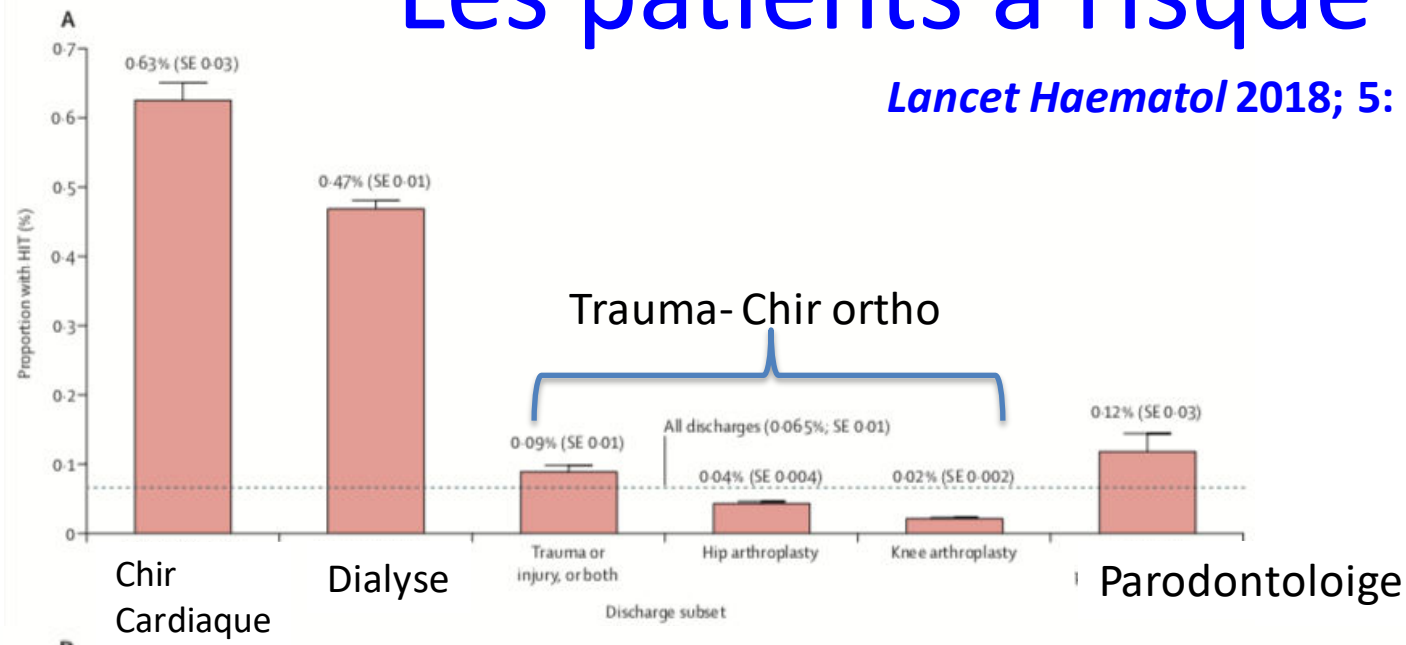
Prandoni et al, Blood 2005

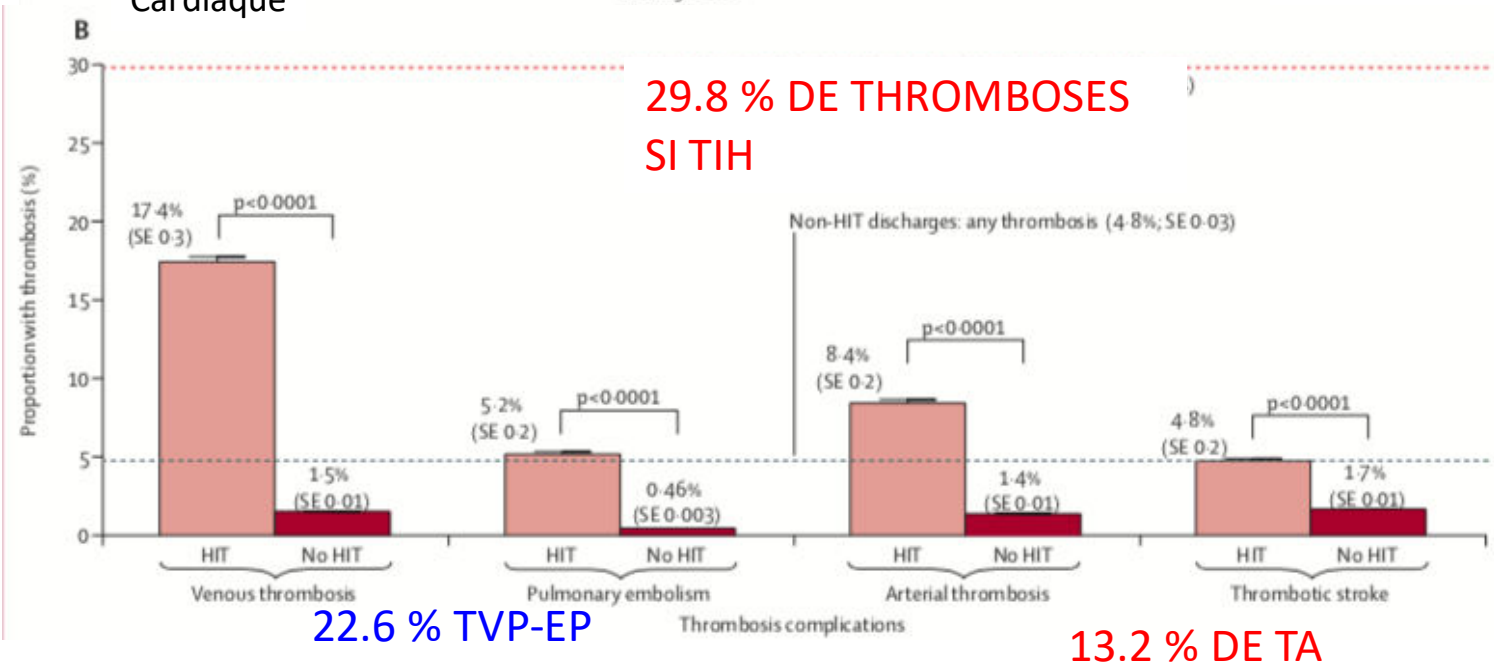


Warkentin Br J Hematol 2003, 121: 535

Les patients à risque

***Lancet Haematol* 2018; 5: e220–31**





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

Low-risk patients

- Medical and obstetrical patients receiving LMWH
- Patients receiving LMWH after minor surgery or minor trauma,
- Any patients receiving fondaparinux

Intermediate-risk patients

- Medical and obstetrical patients receiving UFH
- Patients receiving LMWH after major surgery or major trauma

High-risk populations

- Surgical and trauma patients receiving postoperative **UFH.**
- Some patients may receive a combination of **UFH** and LMWH or **UFH** and fondaparinux; these patients should be considered to belong to the UFH group

Quand suspecter une TIH ?

- « Cassure » dans la courbe de la cinétique plaquettaire et ttt héparinique concomitant ou récent
- Complication thromboembolique survenant sous héparine
  - **Thrombose veineuse: (17-55%)**
  - **Thrombose artérielle (3-10%), surtout après chirurgie cardiaque**

Chest 2012

- Apparition d'un signe clinique insolite ou suspect sous héparine (flush, prurit, érythème au point de ponction...)

Diagnostic d'une TIH

Confirmation de la thrombopénie

Score CLINICO-BIOLOGIQUE

CLINIQUE

IMPUTABILITÉ

Score 4T

BIOLOGIQUE

Tests immunologiques

Tests de confirmation

Score 4T

	2 points	1 point	0 point
Thrombopénie	Diminution > 50% de la numération plaquettaire et plaquettes nadir ≥ 20G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19G/L Ou Diminution > 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie dans les 3 jours	Diminution < 30% de la numération plaquettaire ou plaquettes nadir < 10G/L
Délai de survenue de la thrombopénie	5 à 10 jours après le début de l'héparine Ou Dans un délai de 24h si héparinothérapie récente documentée (5 à 30 jours)	Après > 10 jours Ou Dans un délai de 24h si héparinothérapie semi-récente (31 à 100 jours)	Avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle Ou Nécrose cutanée Ou réaction systémique après injection d'HNF Ou hémorragie des surrénales	Extension ou récidive d'une thrombose pré-existante Ou Suspicion d'une nouvelle thrombose Ou Erythème cutané après injection d'héparine	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible	Autre cause possible: Sepsis sans confirmation microbiologique Thrombopénie associée à une ventilation mécanique Autre	Autre cause probable: Chirurgie dans les 72 h Infection confirmée Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours CIVD due à une autre cause Purpura post-transfusionnel Plaquettes < 20 G/L d'origine médicamenteuse

Diagnostic d'une TIH

SCORE 4T

- Réalisation requiert de **<u>l'expérience</u>**
- Item « autre cause « difficile à évaluer
- Mauvaise reproductibilité inter-évaluateur

Tests biologiques

- Hétérogénéité des performances des tests
  - Différence de VPP
- Tests immunologiques
  - Tests de dépistage : Oui/Non
  - Tests quantitatifs
- Tests fonctionnels

Prise en charge thérapeutique

Situation à probabilité forte ou modérée
SCORE 4T ≥3
(Sans attendre la biologie)

- **EchoDoppler membres inférieurs**

Tardy et al,1999

- **Arrêt du traitement et de toute source d'héparine**
- **Mise en place rapide d'un ttt de remplacement**
  - **Arrêt de l'héparine insuffisant pour stopper l'activation plaquettaire**

- Traitement substitutif à DOSE CURATIVE
  - Danaparoide : Orgaran®
  - Argatroban : Arganova®

Traitement par Orgaran®

- **Protocole d'anticoagulation « pleine »**

55<Poids (kg)< 90

  - Toujours un Bolus IV :
    - 2500 U IV 55-90 Kg
  - Administration IV continue
  - Phase d'adaptation
    - 400 U/h pendant 4h,
    - 300 U/h pendant 4h,

  - Phase d'entretien : 150-200 U/h

Surveillance de l'activité anti-Xa

  - Phase d'entretien : 0,5-0,8 U/ml

Contre-indication si I Rénale sévère

- **Protocole d'anticoagulation préventif :**
  - Poids <= 90 Kg
    - 750 U sc x 2-3 / j
  - Poids > 90 Kg
    - 1250 U SC x 2-3 / j
  - AXa : 0,2 - 0,4 U/mL à mi temps d'injection
  - Surveillance biologique facultative.

n Indications :

- è TIH avec thrombose, antécédent de TIH avec indication de traitement anticoagulant curatif.
- è TIH sans thrombose, antécédent de TIH en prophylaxie

9th ACCP Conference Chest 2012

Traitement par Arganova®

- **Protocole d'anticoagulation « pleine »**
- **Démarrage à 0,5 microg/kg/min**
- **Réanimation**, **post-chirurgie**, sinon 2 microg/kg/min

Surveillance biologique =+++++++++

TCA : 2-4h après début et changement dose

Contre-indication : Insuffisance hépatique:

- Contre-indication si Child C
- Prudence si Child B)
- Grossesse

MTEV

Embolie Pulmonaire

TIH ???????

HEPARINE

THROMBOPENIE
THROMBOPENIE
RELATIVE

Take home message

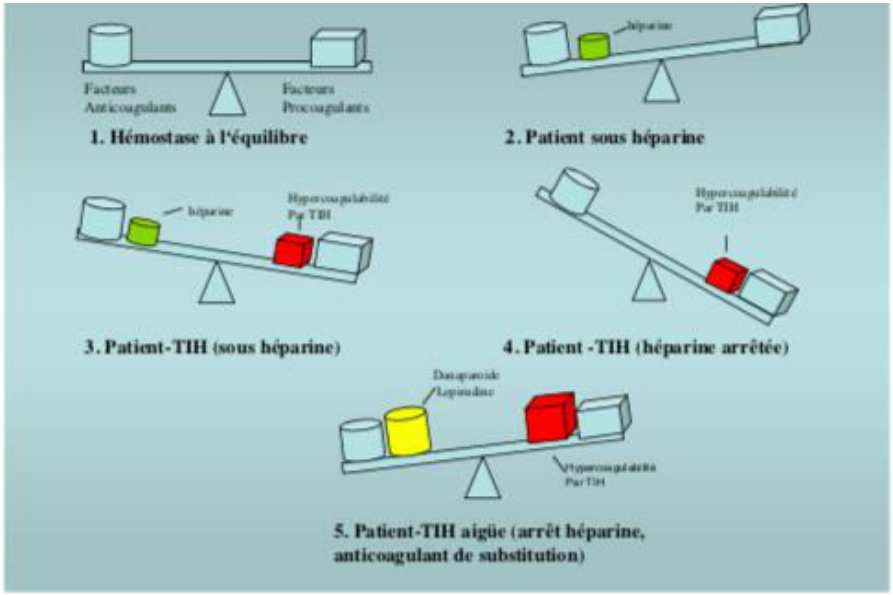
TIH : toujours d'actualités!

Y penser = sauver le patient

- Situation explosive sur le risque thrombotique

- Arrêter l'héparine
- Relai par Orgaran à dose curative

- Penser à prescrire la surveillance de la numération plaquettaire si instauration d'un traitement par héparine
- Informer le patient de l'importance de la numération plaquettaire



Recommandations 2011 de l'Afssaps

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical / non traumatique *(sauf patients à risque)*
Surveillance plaquettaire	systématique	non systématique
Dosage plaquettaire	• avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, • puis 2 fois par semaine pendant 1 mois • puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé	• avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, • en cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.

DOCTEUR VANESSA HO

PROTOCOLE URGENCE II TIMONE

Prise en charge d'une Thrombopénie Induite par l'Héparine

CRITERES CLINIQUES

Thrombopénie et/ou thrombose survenant sous traitement héparinique
- Délai de survenue : 5 à 14 jours après instauration d'une héparinothérapie ou < 5 jours si exposition récente à l'héparine
- Chute brutale et inattendue des plaquettes de 30 à 50% et/ou numération < 100 G/L

EVALUATION PROBABILITE/ SCORE 4T

Probabilité Forte ou modérée de TIH:
Score > ou = 3

Allo

CRITERES BIOLOGIQUES

Dosage Ac anti PF4-Héparine
CHU Timone : 1 tube citraté
Examen réalisable du lundi au samedi 14h
Tel : 84843 si urgence

Positif

Négatif

Arrêt de l'héparine
Substitution Orgaran

Maintien Héparine

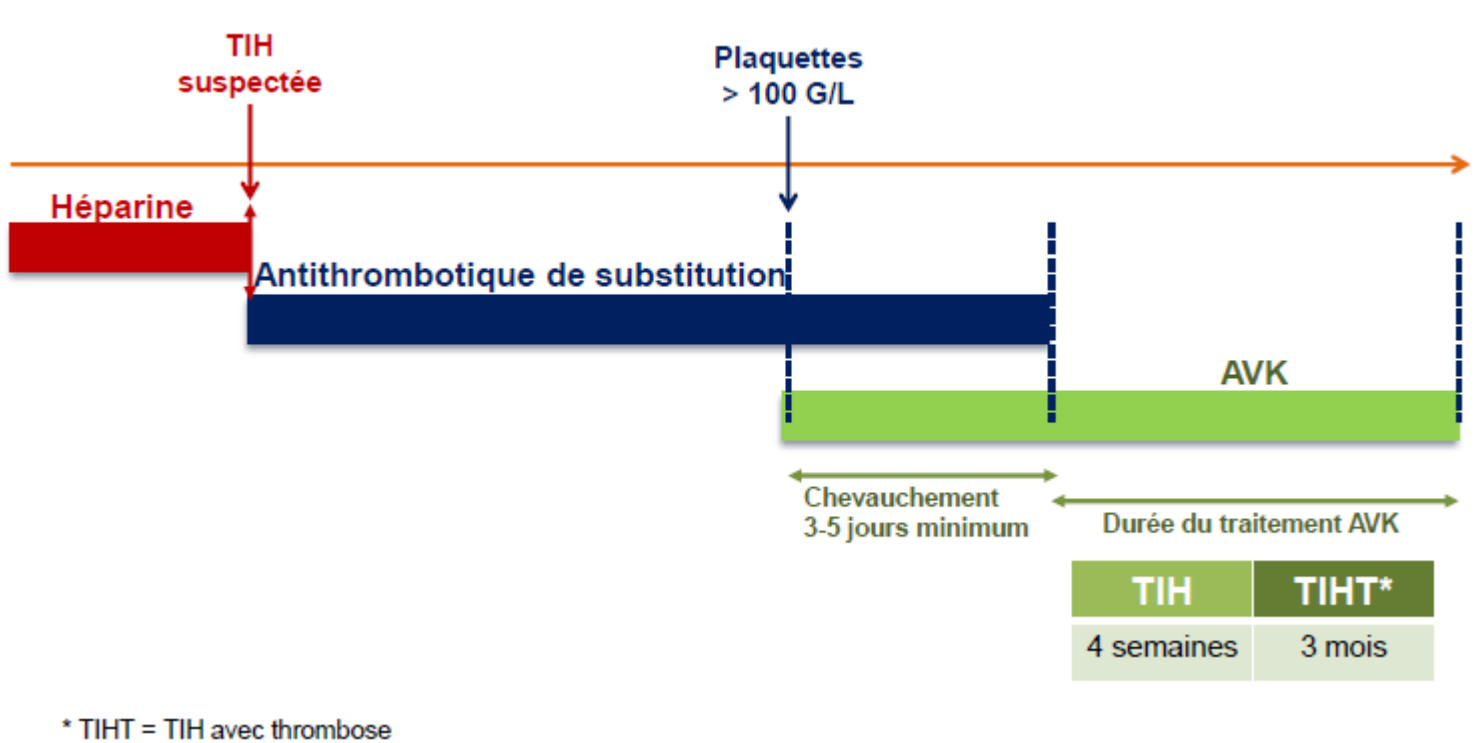
Prise en charge d'une Thrombopénie Induite par l'Héparine

TRAITEMENT

- **Arrêt immédiat de toute forme d'héparine**
- **Substitution anti thrombotique immédiate**
  - **Danaparoide (Orgaran)**
  - **Argatroban (Arganova)**

! TIH = urgence thérapeutique

- Validation biologique **après** arrêt de l'héparine et Interprétation non dissociable de la clinique
- Proscrire les AVK en phase aigue
- Pas de transfusion plaquettaire
- Déclaration au centre régional de pharmacovigilance
- Remettre au patient un certificat d'immuno-allergie aux héparines après confirmation biologique



Prise en charge d'une Thrombopénie Induite par l'Héparine

Score 4 T:

	2 points	1 point	0 point
Thrombopénie	Diminution > 50% de la numération plaquettaire et plaquettes nadir ≥ 20G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19G/L Ou Diminution > 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie dans les 3 jours	Diminution < 30% de la numération plaquettaire ou plaquettes nadir < 10G/L
Délai de survenue de la thrombopénie	5 à 10 jours après le début de l'héparine Ou Dans un délai de 24h si héparinothérapie récente documentée (5 à 30 jours)	Après > 10 jours Ou Dans un délai de 24h si héparinothérapie semi-récente (31 à 100 jours)	Avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle Ou Nécrose cutanée Ou réaction systémique après injection d'HNF Ou hémorragie des surrénales	Extension ou récidive d'une thrombose pré-existante Ou Suspicion d'une nouvelle thrombose Ou Erythème cutané après injection d'héparine	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible	Autre cause possible: Sepsis sans confirmation microbiologique Thrombopénie associée à une ventilation mécanique Autre	Autre cause probable: Chirurgie dans les 72 h Infection confirmée Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours CIVD due à une autre cause Purpura post-transfusionnel Plaquettes < 20 G/L d'origine médicamenteuse

Prise en charge d'une Thrombopénie Induite par l'Héparine

TRAITEMENT : Antithrombotique de substitution (ORGARAN[R])

- Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques (TIH aigue sans thrombose ou ATCD de TIH): pdt 7 à 10 jours où jusqu'à diminution du risque thromboembolique

Poids	TIH aigue sans thrombose	ATCD de TIH
≤ 90 kg	750 UI x 3 par jour	750 UI x 2 par jour
≥ 90 kg	1250 UI x 3 par jour	1250 UI x 2 par jour

- Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez des patients atteints de TIH

Pdt 5 à 7 jours		
Bolus	Poids ≤ 55 kg	1250 UI en IV
	55 < Poids ≤ 90 kg	2500 UI en IV
	Poids > 90 kg	3750 UI en IV
Entretien	Schéma intra-veineux	
	400 UI / h	Pdt 4 heures
	Puis 300 UI / h	Pdt 4 heures
	Puis 150 à 200 UI / h	Pdt 5 à 7 jours
	Schéma sous-cutané	
	Poids ≤ 55 kg	1500 UI x 2 par jour
	55 < Poids ≤ 90 kg	2000 UI x 2 par jour
	Poids > 90 kg	1750 UI x 3 par jour