



**Société française d'anesthésie et de réanimation**

**Groupe d'étude hémostasie et thrombose  
de la Société française d'hématologie**

**Société française de cardiologie**

**Société de réanimation de langue française**

## **Thrombopénie induite par l'héparine**

**Conférence d'experts**

**2002**

**Texte court**

## **Comité d'organisation**

*Coordonnateur* : Y. Blanloeil (Nantes)

### **Groupe d'experts**

C. Baufreton (chirurgie cardiovasculaire, Angers), Y. Blanloeil (anesthésie-réanimation, Nantes), PL. Commin (anesthésie-réanimation, Nantes), JL. Diehl (réanimation médicale, Paris), I. Elalamy (hémostase, Paris), JC. Farkas (anesthésie-réanimation, Reims), Y. Gruel (hémostase, Tours), G. Janvier (anesthésie-réanimation, Bordeaux), D. Lasne (hémostase, Necker, Paris), T. Lecompte (hémostase, hématologie biologique Nancy), G. Lesèche (chirurgie cardiovasculaire, Beaujon, Paris), D. Longrois (anesthésie-réanimation, Nancy), P. Nguyen (hématologie, Reims), C. Pouplard (Hémostase, Tours), CM. Samama (anesthésie-réanimation, Bobigny), F. Schiele (cardiologie, Besançon), C. Soubrié (pharmacovigilance, Paris), F. Stephan (anesthésie-réanimation, Créteil), B. Tardy (médecine interne, Saint-Etienne), B. Tardy-Poncet (hémostase, Saint-Etienne), M Trossaert (hémostase, Nantes)

### **Groupe de lecture**

M. Aiach (héματο-biologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), MC. Alessi (hématologie, Marseille), J. Barré (anesthésie, Reims), B. Boneu (hématologie, Toulouse), H. Bounameaux (médecine interne, Genève), JY. Borg (héματο-biologie, Rouen), P. Colson (anesthésie, Montpellier), JJ. Corbeau (anesthésie, Angers), E. De Maistre (hémostase, hématologie biologique Nancy), Ph. De Moerloose (médecine interne, Genève), G. Helft (cardiologie, Pitié-Salpêtrière, Paris), MH. Horellou (héματο-biologie, Hôtel-Dieu, Paris), B. Jude (laboratoire d'hématologie, Lille), JJ. Lehot (anesthésie, Lyon), JL. Lorenzini (héματο-biologie, Dijon), MA. May (anesthésie, Tours), P. Mismetti (pharmaco-clinique, Saint-Etienne), N. Nathan (anesthésie, Limoges), P. Nurden (laboratoire d'hémostase, Bordeaux), B. Pollack (héματο-biologie, Grenoble), C. Ternissien (hématologie, Angers), JF. Schved (laboratoire d'hématologie, Montpellier), P. Toulon (héματο-biologie, Cochin, Paris).

### **Bibliographie**

B. Rozec (anesthésie-réanimation, Nantes)

## INTRODUCTION

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie rare. Malgré de nombreuses publications, peu de grandes séries de patients ont été publiées et encore moins d'études randomisées ont comparé les différentes approches thérapeutiques. De ce fait, le niveau de preuve des études est faible et la force des recommandations en médecine factuelle, en particulier concernant le traitement, est du niveau le plus bas. Les experts ont donc estimé inutile d'assortir chaque proposition d'un grade de recommandation. Néanmoins la gravité potentielle, les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie justifient complètement les recommandations d'une conférence d'experts.

Depuis 1980, il est distingué deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par héparines (héparine non fractionnée ou HNF et héparine de bas poids moléculaire ou HBPM) et pour lesquelles la responsabilité des héparines est retenue :

- 1- la thrombopénie de type I, bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;
- 2- la thrombopénie de type II, potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive.

**- Le terme de THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (TIH) est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.**

- La TIH est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps, souvent d'isotype IgG, qui reconnaissent dans la plupart des cas le facteur 4 plaquettaire (F4P) modifié par l'héparine, avec une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation pouvant aboutir à des thromboses veineuses et/ou artérielles.

- La thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes *in vivo* et d'autre part de l'élimination par le système des phagocytes mononucléés des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

- Les thromboses sont la conséquence d'une activation pluricellulaire impliquant les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes.

- La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical, environ 3% en moyenne, qu'en milieu médical, environ 1% en moyenne. Elle est plus élevée en chirurgie cardiaque et orthopédique pouvant atteindre une valeur de 5%. Les TIH chez les patients traités par HBPM sont plus rares mais possibles.

- Le diagnostic de TIH est difficile lorsqu'il existe d'autres causes potentielles de thrombopénies, notamment en période postopératoire ou chez les patients de réanimation. Dans ces situations l'arrêt

systematique de l'héparine devant toute thrombopénie peut poser des problèmes thérapeutiques. Le diagnostic de TIH doit donc intégrer les circonstances cliniques et les traitements associés.

- Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement au diagnostic de TIH. A ce titre, le diagnostic biologique est essentiel et doit être conduit de manière rigoureuse. En pratique le diagnostic ne peut être établi que plusieurs jours après la suspicion. Il ne doit jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution à action immédiate.

## QUESTION 1

### Quelles sont les circonstances qui doivent faire évoquer le diagnostic de TIH ?

#### 1- Deux particularités caractérisent les TIH :

- la chronologie de la thrombopénie par rapport à l'administration de l'héparine;
- La rareté des manifestations hémorragiques et la fréquence des accidents thrombotiques veineux et/ou artériels.

**2- Le délai de survenue** de la thrombopénie est typiquement de 5 à 8 jours, après le début de l'héparinothérapie. Cependant, ce délai peut être plus court (avant le 5<sup>ème</sup> jour, voire dès le premier jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents. Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM, pouvant excéder 3 semaines.

**3- Le diagnostic doit être évoqué devant une numération plaquettaire < 100 G·l<sup>-1</sup> et/ou une diminution de la numération plaquettaire initiale > 40%.** La thrombopénie est comprise entre 30 et 70 G·l<sup>-1</sup> chez 80% des patients.

- Une coagulopathie de consommation (CIVD) est rapportée dans 10% à 20 % des cas suivant les critères diagnostiques. Elle n'exclut pas le diagnostic de TIH. Elle aggrave la thrombopénie.
- Dans le contexte particulier de la réanimation ou de la période postopératoire, la coexistence d'autres pathologies (sepsis, hémorragies, transfusions massives, CIVD...) peut aboutir à une thrombopénie plus profonde.
- Plus rarement, des complications thrombotiques peuvent survenir en l'absence d'une thrombopénie vraie.

#### 4- L'existence d'accidents thrombotiques veineux et/ou artériels est très évocatrice

- Les thromboses veineuses profondes peuvent concerner 50% des patients avec une TIH ce qui justifie leur recherche systématique ; une embolie pulmonaire survient dans 10 à 25% des cas.

- La gangrène veineuse des membres est une entité rare. Elle peut compliquer une TIH quand un traitement par antivitamine K (AVK) a été institué sans autre antithrombotique.
- La résistance à l'héparinothérapie avec une extension du processus thrombotique initial est une circonstance de découverte à ne pas méconnaître.
- Les thromboses artérielles sont les plus typiques, quoique moins fréquentes que les thromboses veineuses. Tous les territoires peuvent être touchés, avec une plus grande fréquence pour l'aorte abdominale et ses branches.
- Les complications neurologiques surviennent chez 9,5% des patients et comprennent par ordre de fréquence décroissante des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des thromboses veineuses cérébrales, des états confusionnels ou des amnésies transitoires.

### **5- D'autres complications sont plus rarement observées**

- Les lésions dermatologiques dont les plus typiques sont des nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine. Elles peuvent être inaugurales, précédant la thrombopénie.
- Les nécroses hémorragiques des surrénales.
- Les complications hémorragiques sont rares, favorisées par une CIVD et associées à une mortalité élevée.

## **QUESTION 2**

### **Quels sont les examens complémentaires nécessaires pour établir le diagnostic biologique ?**

**1- La confirmation de la thrombopénie est indispensable, urgente, et exige un prélèvement sur tube citraté et/ou par prélèvement capillaire et un contrôle sur lame.**

**2- Une CIVD doit être recherchée systématiquement.**

**3- Deux types de tests permettent de mettre en évidence les anticorps associés aux TIH, avec des avantages et des inconvénients spécifiques.**

*Les tests immunoenzymatiques (ELISA)*

Ils détectent des anticorps (IgG, IgM, IgA) dirigés contre le F4P en présence d'héparine ; ils sont simples et ont une sensibilité de l'ordre de 95%. Les anticorps anti-F4P-héparine peuvent apparaître sans être associés à une TIH notamment au décours d'une CEC.

Dans de rares cas, le test ELISA F4P-héparine est négatif car le F4 P n'est pas la cible antigénique des anticorps.

### *Les tests d'activation plaquettaire*

Ces tests fonctionnels montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes et donc provoquant l'agrégation.

Dans la plupart des laboratoires spécialisés, ces tests reposent sur une méthode dite d'agrégation plaquettaire (AP), avec des plaquettes de volontaires sains en suspension dans le plasma. Ces tests sont de réalisation longue et délicate. Si tous les contrôles nécessaires sont effectués, les tests d'AP possèdent une spécificité pouvant atteindre 80%. La sensibilité du test est améliorée et peut atteindre 91% avec les plaquettes de plusieurs sujets témoins.

Les plaquettes témoins lavées améliorent les performances des tests d'activation plaquettaire. Ainsi, la sensibilité du test de libération de **sérotonine radiomarquée (SRA)** est supérieure à celle de l'AP mais n'atteint pas 100%. De plus, le SRA a une meilleure spécificité voisine de 100%. Ce test utilise un réactif radiomarqué et n'est donc réalisé que dans quelques laboratoires.

## QUESTION 3

### Quelle est la conduite pratique pour établir le diagnostic de TIH ?

#### 1- Ce diagnostic doit reposer sur un ensemble d'arguments :

- chronologiques : reconstitution de l'évolution de la numération plaquettaire par rapport à l'administration ou la réadministration de l'héparine ;
- séméiologiques : recherche d'accidents thromboemboliques veineux et artériels ;
- biologiques : recherche d'anticorps héparine-dépendants ;
- et après une recherche rigoureuse et approfondie d'une autre cause de thrombopénie ;
- la normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément capital du diagnostic malgré son caractère rétrospectif. La ré-ascension des plaquettes débute dès la 48<sup>e</sup> heure et le temps moyen de correction au-dessus de 150 G·l<sup>-1</sup> est de 4 à 7 jours. Chez des patients avec une thrombopénie très marquée et/ou en présence d'une CIVD, cette correction peut être plus lente jusqu'à 2 semaines.

2- La réalité de la thrombopénie doit être confirmée en éliminant une pseudothrombopénie. Certaines thromboagglutinations persistent avec le tube citraté ; il faut dans ce cas contacter le service d'hématologie biologique.

3- Une authentique TIH peut être observée sans thrombopénie. Seule une diminution des plaquettes de plus de 40% est objectivée par rapport à une numération de référence, obtenue le plus souvent avant traitement.

4- L'interrogatoire et l'étude anamnestique rigoureuse fournissent les premiers éléments de réflexion. Le plus souvent, les patients présentent des pathologies et des traitements associés (antibiotiques, diurétiques...) potentiellement thrombopéniants.

5- Une autre pathologie hématologique aiguë doit toujours être recherchée et l'analyse rigoureuse de l'hémogramme est nécessaire. Une allo-immunisation antiplaquettaire doit également être évoquée dans le cas d'une administration récente de produits sanguins labiles.

**6- La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès suspicion de la TIH.**

7- Le prélèvement sanguin pour la détection des anticorps héparine-dépendants doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine.

8- Le délai de réalisation des tests de détection des anticorps héparine-dépendants et d'obtention de leurs résultats doit être le plus court possible (de façon optimale entre 48 à 72 h). Le résultat de cette démarche biologique ne conditionne pas la prise en charge précoce des patients.

9- Les deux types de tests (ELISA et activation plaquettaire) sont complémentaires et permettent d'améliorer le diagnostic de TIH. Il est donc nécessaire d'effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-F4P et un test fonctionnel (AP ou SRA) :

- **si les 2 tests sont positifs**, le diagnostic de TIH est très probable ;

- **si les deux tests sont négatifs le diagnostic de TIH est peu probable.** Cependant si la probabilité clinique de TIH est assez élevée, le diagnostic de TIH ne peut être formellement exclu ;

- **plus rarement, dans une authentique TIH un seul des tests peut être positif. Si seul le test ELISA est positif**, il peut s'agir d'une vraie TIH liée à la présence d'anticorps de classe IgA ou IgM qui n'activent pas in vitro les plaquettes. Toutefois après chirurgie cardiaque avec CEC un résultat positif du seul test Elisa n'est pas suffisant pour retenir la diagnostic de TIH.

10- Au terme de l'épisode, il est important d'aboutir à une conclusion diagnostique claire qui prenne en compte tous les éléments y compris l'évolution de la numération plaquettaire.

11- Il est obligatoire de déclarer au centre régional de **pharmacovigilance** toute suspicion de TIH.

**En conclusion, le diagnostic de TIH nécessite une concertation entre cliniciens et biologistes compte tenu notamment des enjeux immédiats (choix du traitement antithrombotique) et secondaires (possibilité d'une prescription ultérieure d'un traitement antithrombotique) très importants pour le malade.**

#### QUESTION 4

**Quels sont les autres étiologies d'une thrombopénie chez un patient traité par héparine ?**

##### **1- En rapport avec l'héparine**

Une thrombopénie précoce, dans les deux premiers jours, et modérée peut résulter de l'effet proagrégant de l'HNF. Elle peut aussi témoigner d'une TIH de survenue précoce après réintroduction d'héparine chez un patient sensibilisé.

##### **2- D'autres diagnostics sont possibles et doivent être confirmés**

L'hémodilution dans un contexte postopératoire, la consommation des plaquettes dans les circuits extracorporels ou la contre-pulsion par un ballonnet intra-aortique sont des circonstances cliniques le plus souvent faciles à identifier.

Le purpura post-transfusionnel, lié à une allo-immunisation, ne doit pas être méconnu (typiquement baisse majeure, brutale des plaquettes, et contexte hémorragique). Le diagnostic de cette thrombopénie allo-immune est indispensable compte tenu de l'attitude différente à envisager et de l'urgence de cette décision.

L'utilisation de plus en plus fréquente des inhibiteurs des glycoprotéines GPIIb-IIIa dans les syndromes coronaires aigus a révélé la survenue possible de thrombopénie précoce et majeure.

La responsabilité de certaines chimiothérapies antimétaboliques est aussi à évaluer chez les patients cancéreux qui présentent des circonstances favorisant intriquées et pour qui l'établissement du diagnostic formel de TIH reste délicat.

## QUESTION 5

### Quels sont les moyens de prévention de la TIH ?

**1- La prévention primaire** des TIH s'articule essentiellement autour de trois grands axes :

- utilisation des héparines uniquement dans les indications validées ;
- durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK ;
- utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées.

**2- La prévention secondaire** passe par l'établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.

## QUESTION 6

### Quels sont les moyens de diagnostic précoce de TIH chez le patient traité par héparine ?

**1-** Ces moyens doivent être appliqués à tous les patients recevant de l'héparine quels que soient son poids moléculaire, sa dose et sa voie d'administration (intraveineuse, sous-cutanée, purge de cathéter, cathéter ou circuit pré-enduit d'héparine).

**2-** Le diagnostic précoce repose sur la surveillance de la numération plaquettaire. Un comptage des plaquettes doit être fait avant le début du traitement par héparine, puis, à partir du 5<sup>e</sup> jour, au moins 2 fois par semaine pendant au minimum le premier mois du traitement par héparine.

**3-** Chez les patients chirurgicaux, les numérations plaquettaires en périodes préopératoire et postopératoire immédiates servent de référence ; elles permettent de détecter l'absence de ré-ascension des plaquettes ou leur diminution de 40 % après leur ré-ascension

**4-** Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, une surveillance des plaquettes dès les premières heures après la réintroduction de l'héparine s'impose.

**5-** La recherche d'une TIH doit être faite quelle que soit l'évolution du compte plaquettaire chez tous les patients présentant une thrombose ou une aggravation symptomatique d'une thrombose préexistante sous traitement héparinique.

## QUESTION 7

### Quels sont les médicaments de substitution de l'héparine utilisables lors de TIH ?

#### **DANAPAROÏDE SODIQUE (Orgaran®)**

1- Le danaparoïde sodique est un héparinoïde dont l'activité antithrombotique semble principalement liée à son activité anti-Xa, associée à une faible activité anti-IIa.

2- La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 25 heures et celle de l'activité anti-IIa est plus courte, environ 7 heures.

3- Malgré un risque de réactivité croisée **in vitro** de 5 à 10%, la faible fréquence des conséquences cliniques permet de proposer le danaparoïde sodique comme traitement antithrombotique substitutif pour les patients présentant une TIH.

**- Si le traitement par danaparoïde sodique peut être débuté sans attendre les résultats d'une recherche de réactivité croisée in vitro, en revanche il convient de surveiller la numération plaquettaire de manière au moins quotidienne jusqu'à la normalisation de la numération plaquettaire. La surveillance est au moins bihebdomadaire pendant les deux premières semaines du traitement.**

- Si la numération des plaquettes ne remonte pas, à fortiori si le malade présente une thrombopénie et/ou une thrombose sous danaparoïde sodique, il faut évoquer la présence d'une réactivité croisée et envisager la prescription de lépirudine.

4- Le danaparoïde sodique peut être administré par voie sous-cutanée (2 ou 3 injections par jour) ou intraveineuse continue le plus souvent précédée d'un bolus.

5- La posologie varie en fonction de la situation clinique médicale ou chirurgicale ; des protocoles adaptés à chaque situation ont été établis et sont à respecter.

Le danaparoïde sodique est indiqué à la fois dans le traitement prophylactique et le traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH.

Lorsque le danaparoïde sodique est prescrit en remplacement d'une héparine administrée à titre *prophylactique de la thrombose veineuse* la posologie recommandée **est différente selon que l'on se trouve à la phase aiguë d'une TIH ou à distance de celle-ci :**

- **A la phase aiguë de la TIH :**            750 U SC 3 fois /jour si le poids  $\leq$  90 kg  
    1250 U SC 3 fois/jour si le poids  $>$  90 kg
- **A distance de la TIH :**                750 U SC 2 fois/jour si le poids  $\leq$  90 kg  
    1250 U SC 2 fois/jour si le poids  $>$  90 kg

Lorsque le danaparoïde sodique est prescrit *comme traitement d'une thrombose artérielle et/ou veineuse*, la posologie recommandée **est identique que l'on se trouve à la phase aiguë d'une TIH ou à distance de celle-ci :**

- La dose de charge varie selon le poids :    1250 U IV si poids  $\leq$  55kg  
    2500 U IV si  $55 < \text{poids} \leq 90$   
    3750 U IV si  $> 90$  kg
- La dose d'entretien par voie intraveineuse : 400 U·h<sup>-1</sup> pendant 4 heures, 300 U·h<sup>-1</sup> pendant 4 heures suivantes, puis 150 à 200 U·h<sup>-1</sup> pendant la durée du traitement à ajuster en fonction de l'activité anti-Xa plasmatique.
- La dose d'entretien par voie sous-cutanée varie selon le poids : 1500 U SC 2 fois/j si poids  $\leq$  55 kg, 2000 U SC 2 fois/j si  $55 < \text{poids} \leq 90$  kg, 1750 U SC 3 fois /j si  $> 90$  kg

En pédiatrie, les doses de danaparoïde sodique prescrit pour une thrombose constituée sont les suivantes : 30 U·kg<sup>-1</sup> en bolus intraveineux suivi d'une dose d'entretien de 1,2 à 2,0 U·kg<sup>-1</sup>· h<sup>-1</sup>.

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) fourni par le dictionnaire Vidal sont détaillés les protocoles adaptés aux situations cliniques suivantes : cathétérisme cardiaque, angioplastie coronaire, embolectomie artérielle, pontage vasculaire périphérique, chirurgie cardiopulmonaire, hémodialyse périodique, dialyse quotidienne, hémofiltration continue.

6- La surveillance du traitement lorsqu'elle est nécessaire se fait par la mesure de l'activité anti-Xa par une méthode de dosage adaptée à cette molécule. Selon le RCP l'activité anti-Xa souhaitée pour les traitements d'une thrombose constituée est comprise entre 0,5 et 0,8 U·ml<sup>-1</sup>.

7- Ce médicament est principalement éliminé par le rein. La réduction des posologies en cas d'insuffisance rénale doit être guidée par la mesure de l'activité anti-Xa.

8- L'association du danaparoïde sodique à l'aspirine conduira à la prudence compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique qu'elle peut induire.

9- Le relais danaparoïde sodique-AVK n'est institué que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoïde sodique (soit 5 à 7 jours de traitement) et quand les plaquettes sont remontées au-delà de  $100 \text{ G}\cdot\text{l}^{-1}$ . Il est recommandé de n'arrêter le danaparoïde sodique que lorsque l'INR se situe dans la zone thérapeutique 2 jours de suite et après un minimum de 72 heures d'AVK.

10- La conduite à tenir en cas de surdosage n'est pas clairement définie et les experts ne peuvent recommander de solution sinon que le danaparoïde sodique doit être arrêté. Selon le RCP, l'usage de la protamine ne peut être recommandé bien qu'elle neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoïde sodique. En cas d'hémorragie grave le recours à la transfusion de plasma frais ou de plaquettes s'impose. Si l'hémorragie devient incontrôlable une plasmaphérèse peut être envisagée.

11- L'AMM (RCP) concerne le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique et les traitements prophylactiques et curatifs des manifestations thromboemboliques des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents documentés de TIH.

## **HIRUDINES**

### **La lépirudine (Refludan®)**

1- Il s'agit d'une hirudine recombinante, inhibiteur direct de la thrombine humaine, qui bloque tous les effets de la thrombine, notamment la transformation du fibrinogène en fibrine, et l'activation plaquettaire, d'où ses propriétés antithrombotiques.

2- La demi-vie d'élimination est comprise entre 0,8 et 1,7 h et l'élimination est essentiellement rénale.

3- La posologie recommandée est de  $0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de poids corporel en bolus intraveineux suivi de  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  en perfusion intraveineuse continue. En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire le bolus et le débit de perfusion en fonction de la clairance de la créatinine mesurée ou calculée systématiquement et d'ajuster la posologie en fonction des tests biologiques. Certaines équipes préconisent de diminuer systématiquement de moitié le bolus initial de lépirudine.

4- L'adaptation de la posologie est essentielle étant donné une grande variabilité intra et inter-individuelle de l'action anticoagulante. Elle se fait en fonction du résultat de tests biologiques reflétant la concentration plasmatique de la lépirudine. Dans la majorité des cas, il faut réduire dès les premières heures le débit de perfusion intraveineuse.

5- La voie d'administration est uniquement intraveineuse.

6- La surveillance biologique standard repose sur le TCA mais les experts émettent des réserves, car dans certains cas, le TCA n'est pas le test le mieux adapté pour dépister un surdosage. Certains auteurs ont proposé d'utiliser le temps d'écarine (ECT) sur plasma ou sur sang total, ou l'activité antithrombine plasmatique par méthode chromogénique.

**7- Le risque majeur est l'hémorragie. Il dépend principalement de la posologie utilisée et du contexte clinique : il est majoré lors d'insuffisance rénale, de traitement thrombolytique associé, de chirurgie ou de cathétérisme récents.**

8- Compte tenu de l'importance et des difficultés de la surveillance biologique des malades traités par la lépirudine, **il est recommandé de transférer les patients nécessitant ce type de traitement dans des centres spécialisés ayant l'expérience de ces traitements.**

9- Le relais lépirudine-AVK n'est institué que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par la lépirudine. L'AVK n'est commencé qu'après avoir réduit progressivement la dose de lépirudine pour obtenir un TCA à peine supérieur à 1,5 fois le temps du témoin. Dès que l'INR atteint 2, le traitement par lépirudine est arrêté (voir RCP).

10- La conduite à tenir en cas de surdosage n'est pas clairement définie et les experts ne peuvent recommander de solution sinon que la lépirudine doit être arrêtée. Selon le RCP en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations excessives de lépirudine des cas cliniques et des données obtenues in vitro suggèrent qu'une hémofiltration ou une hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux ayant une limite de filtration de 50 000 daltons, comme la membrane " Polysulfon F60S ", " Polyamid/polyflux 11" ou " AN/69 HF ") peut être utile dans cette situation.

11- L'AMM (RCP) concerne le traitement des patients adultes atteints d'une TIH et de maladie thromboembolique.

### **Désirudine (Revasc®)**

1- C'est une hirudine recombinante utilisable uniquement par voie sous-cutanée.

2- La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures et l'élimination urinaire atteint 40 à 50% de la dose administrée ; le TCA est surveillé en cas d'insuffisance rénale (TCA ratio <2 au pic, c'est-à-dire 1 à 3 heures après l'injection sous-cutanée).

3- La désirudine est indiquée (AMM) dans la prévention de la thrombose veineuse après prothèse de hanche et de genou.

4- La posologie est de 15 mg deux fois par jour sans adaptation au poids. Des précautions doivent être prises lors de risque accru de complications hémorragiques et/ou sur certains terrains ( voir RCP).

5- Ce médicament n'a pas été étudié pour les TIH en phase aiguë. Il pourrait être proposé dans la prévention en chirurgie orthopédique pour un patient ayant des antécédents de TIH.

### COMPARAISON DANAPAROIDE SODIQUE-LEPIRUDINE

1- Il n'existe aucune étude comparative directe entre ces deux molécules. On ne peut rigoureusement comparer ces deux médicaments ni en terme d'efficacité ni en terme de tolérance.

2- Il n'existe aucun antagoniste pharmacologique pour ces deux médicaments.

### QUESTION 8

#### Quelles sont les thérapeutiques dangereuses lors de la phase aiguë de TIH ?

1- **LES HBPM SONT FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUEES en cas de TIH avec l'HNF.**

2- **La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée car elle peut favoriser la survenue de thromboses ou le processus de consommation.** Les hémorragies associées aux TIH sont exceptionnelles, mais des transfusions plaquettaires sont envisageables en cas de saignement grave.

3- Les AVK ne doivent **jamais être utilisés seuls.**

### QUESTION 9

#### Quelles sont les autres médicaments ou traitements utilisables chez un patient suspect de TIH ?

**1-Antagonistes de la vitamine K (AVK)**

- Ils ne doivent **jamais être utilisés seuls** à la phase aiguë.

- Ils sont introduits au plus tôt, lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée.
- Ils doivent être mis en route sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparoïde sodique ou hirudine).
- Les relais danaparoïde sodique-AVK et lépirudine-AVK nécessitent des précautions explicitées par le RCP (cf. supra).

## **2- Agents antiplaquettaires**

### **Les agents antiplaquettaires ne peuvent être utilisés seuls.**

L'intérêt de l'association d'agents antiplaquettaires et d'anticoagulants peut être discuté dans certains cas de TIH avec complications thrombotiques artérielles.

L'association de l'aspirine à un anticoagulant augmente le risque hémorragique. L'efficacité d'une telle association n'a pas été validée.

L'iloprost (Ilomédine®) et l'époprosténol (Flolan®) comportant des risques d'hypotension sévère, ne sont pas indiqués en dehors de la chirurgie cardiovasculaire.

Les antagonistes des récepteurs GPIIb-IIIa ont été utilisés avec succès dans de rares cas d'occlusion coronaire aiguë post-angioplastie au cours de TIH et le tirofiban (Agrastat®) pour la réalisation de CEC en chirurgie cardiaque.

## **3- Thrombolytiques**

Ils peuvent être une indication de la prise en charge des complications thrombotiques graves survenant au cours des TIH.

## **4- Immunoglobulines, plasmaphérèses**

Ces thérapeutiques ont été exceptionnellement utilisées.

## **5- Interruption cave**

L'interruption cave par la pose d'un filtre peut être proposée en cas d'embolie pulmonaire grave associée à un risque hémorragique élevé mais avec un risque d'oblitération thrombotique aiguë.

## **6- Chirurgie**

La thromboembolctomie chirurgicale appartient à l'éventail thérapeutique, mais sa pratique est exceptionnelle et se justifie lorsque l'ischémie menace le pronostic fonctionnel du ou des membre(s) et/ou le pronostic vital.

7- D'autres agents antithrombotiques, non encore disponibles en France, sont **potentiellement intéressants et utilisables au cours des TIH** :

- l'**argatroban** est une antithrombine directe utilisée au Japon et en Amérique du Nord, qui a déjà obtenu l'autorisation d'utilisation dans ces pays pour la prise en charge des TIH ;
- le **ximelagatran**, est une autre antithrombine directe active par voie orale dont l'utilisation thérapeutique dans les TIH n'a pas encore été rapportée.

**8- Le pentasaccharide ou fondaparinux sodium** (Arixtra®) est une molécule de synthèse ayant une action anti-Xa pure et indirecte. Son utilisation thérapeutique dans les TIH n'a pas encore été rapportée.

### Principes généraux de prise en charge

#### 1- Patients présentant des antécédents de TIH et nécessitant un traitement anticoagulant

- D'une façon générale, il convient d'éviter la réintroduction d'héparine sous quelque forme ou dose que ce soit en particulier dans les 3 premiers mois après une TIH et s'il persiste des anticorps détectables en Elisa. Exceptionnellement pour une CEC en chirurgie cardiaque un traitement par HNF seule, en l'absence d'anticorps détectable, ou sous couvert d'un traitement antiplaquettaire (iloprost ou époprostenol) s'il persiste des anticorps détectables est envisageable uniquement pendant la période péroperatoire.

- Le danaparoïde sodique est recommandé par voie sous-cutanée pour la prophylaxie médicale ou chirurgicale, à l'exception possible de la chirurgie de la prothèse de hanche et du genou où la désirudine peut être préférée.

#### 2- Patients à la phase aiguë d'une TIH

**Pour tous les patients il convient dès la suspicion de TIH**

- D'arrêter immédiatement toute administration d'héparine y compris sous forme de purge de cathéter.
- De supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine.
- D'hospitaliser le patient dans une unité de soins intensifs.
- De contacter un laboratoire d'hémostase spécialisé.
- De rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde.
- De rechercher par l'examen clinique quotidien une complication thromboembolique artérielle ou veineuse.

**Si le patient ne présente pas d'indication de traitement anticoagulant à doses dites curatives**

- Il convient de mettre en route **DE FAÇON SYSTEMATIQUE UN TRAITEMENT PAR DANAPAROÏDE SODIQUE A DOSES AU MOINS PROPHYLACTIQUES au minimum jusqu'à correction de la numération plaquettaire et d'envisager le relais par AVK en cas de prévention prolongée.**

- La lépirudine, étudiée dans cette situation chez un nombre moins important de patients semble être aussi efficace. Bien qu'il n'existe pas de comparaison directe randomisée le risque hémorragique serait plus grand avec la lépirudine qu'avec le danaparoïde sodique. La lépirudine ne dispose pas en France d'AMM dans cette indication.

**Si le patient présente une thrombose artérielle ou veineuse**

- Il convient de mettre en route un traitement par danaparoïde sodique ou lépirudine à doses dites curatives. Ces 2 médicaments semblent avoir une efficacité voisine. Bien qu'il n'existe pas de comparaison directe randomisée le risque hémorragique serait plus grand avec la lépirudine qu'avec le danaparoïde sodique.

- Pour les deux médicaments il est fondamental de prendre en compte la fonction rénale et d'adapter la dose en fonction de la surveillance biologique.

- Si le pronostic fonctionnel du membre et/ou le pronostic vital sont engagés, une thrombolyse médicamenteuse ou un geste chirurgical ou radiologique sous danaparoïde sodique ou lépirudine peuvent être réalisés.

## QUESTION 10

### Quelles stratégies thérapeutiques peuvent être proposées en milieu médical en présence d'une TIH ?

#### 1- Traitement anticoagulant à visée curative dans le cadre de la maladie thromboembolique d'origine veineuse, de l'insuffisance coronaire aiguë et des cardiopathies avec arythmie.

La lépirudine ou le danaparoïde sodique sont prioritairement utilisés en prenant en compte le terrain (en particulier le risque hémorragique et l'existence éventuelle d'une insuffisance rénale) ainsi que les possibilités locales de surveillance biologique.

#### 2- Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse

L'usage préférentiel du danaparoïde sodique est recommandé.

#### 3- Radiologie interventionnelle

La lépirudine est recommandée. L'utilisation du danaparoïde sodique est possible.

#### 4- Epuration extra-rénale : hémodialyse séquentielle

Chez un patient relevant de l'hémodialyse séquentielle, on peut utiliser le danaparoïde sodique, avec une surveillance biologique étroite ; l'activité anti-Xa résiduelle non négligeable en fin de séance et la longue demi-vie du danaparoïde sodique, favorisent les complications hémorragiques pendant plusieurs heures après la fin de l'hémodialyse.

L'usage de la lépirudine dans cette indication est envisageable à la condition d'utiliser des membranes de faible perméabilité mais avec un risque hémorragique augmenté.

L'utilisation du citrate de sodium ou de la prostacycline est envisageable dans des centres expérimentés.

#### 5- Hémofiltration

L'utilisation du danaparoïde sodique paraît la solution la plus logique, avec les mêmes limitations que pour l'hémodialyse séquentielle.

La lépirudine est préconisée en seconde intention, malgré une expérience limitée dans ce cadre.

Les contraintes techniques liées à l'utilisation du citrate de sodium et le risque d'instabilité hémodynamique inhérent à la prostacycline paraissent des facteurs limitant majeurs.

## 6- Héparinisation des cathéters

L'arrêt de toute héparinisation des cathéters, de même que l'ablation éventuelle des matériels imprégnés d'héparine sont impératifs.

La perméabilité des cathéters est maintenue sans médicament ou avec du citrate de sodium. La coumadine à dose fixe de  $1 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$  pourrait être une alternative.

**Pour les chambres implantables l'absence d'anticoagulation peut être proposée, sinon le citrate de sodium ou le danaparoïde sodique peuvent être utilisés.**

## 7- Femme enceinte

Le danaparoïde sodique ne passant pas la barrière placentaire est recommandé. La lépirudine est contre-indiquée.

## 8- Enfant

Le danaparoïde sodique ou la lépirudine sont utilisables en adaptant les doses et sous réserve d'une surveillance biologique adaptée.

En première intention il existe 2 possibilités : HNF associée à un antiplaquettaire puissant ou lépirudine. Le choix est basé sur la disponibilité des médicaments et des moyens de surveillance biologique, sur l'expérience de l'équipe médicochirurgicale et sur les morbidités associées du patient (insuffisance rénale, risque important en cas d'hypotension artérielle prolongée...).

## QUESTION 11

### Médicaments utilisables et spécificités liées a la CEC

#### 1- Utilisation conjointe d'héparine non fractionnée et d'inhibiteurs puissants des fonctions plaquettaires pour l'anticoagulation per-CEC

Les doses d'HNF sont celles habituellement utilisées pour l'anticoagulation per-CEC. Les inhibiteurs des fonctions plaquettaires utilisés sont les suivants :

L'iloprost (Iloméline ®) : il est débuté dès l'induction de l'anesthésie à des doses de  $3 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  augmentées par paliers afin d'obtenir l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (maximum de  $30\text{-}50 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Il est recommandé de vérifier l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'aide d'un test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine in vitro. Lorsque l'effet inhibiteur plaquettaire souhaité est atteint, l'HNF ( $300 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) est injectée. A la fin de la CEC, la perfusion d'iloprost est diminuée à  $6 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , la protamine est administrée et l'iloprost est arrêté. Dans la majorité des cas rapportés,

l'augmentation des doses d'iloprost entraîne une hypotension artérielle dont la correction fait appel à la perfusion continue de noradrénaline à des doses parfois élevées.

L'époprostenol (Flolan®) peut être utilisé en remplacement de l'iloprost.

## 2- Lépirudine

La posologie de lépirudine pour l'anticoagulation per-CEC est la suivante : bolus au patient de  $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  suivi d'une injection de  $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  dans le volume d'amorçage de la CEC puis d'une perfusion continue (dans le réservoir de cardiectomie de préférence) de  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ .

La surveillance per-CEC fait appel à l'ECT (temps de coagulation par l'écarine du sang total citraté) mesuré toutes les 15 minutes et nécessite le plus souvent de déplacer une équipe d'hémostase au bloc opératoire. Il n'est pas raisonnable d'assurer une anticoagulation par lépirudine pour une chirurgie cardiaque réglée sans monitoring par ECT.

L'administration d'aprotinine est possible.

Avant et après la CEC, le monitoring de l'effet anticoagulant de la lépirudine peut faire appel au TCA en se rappelant que le TCA n'est pas le test le mieux adapté pour ajuster les posologies de lépirudine (question 7).

La demi-vie de la lépirudine est prolongée chez les patients ayant une insuffisance rénale et l'incidence des épisodes de saignement excessif est élevée dans cette situation. Dans ce cas, une hémofiltration veino-veineuse, sans anticoagulant, jusqu'à la thrombose du filtre peut être proposée pour l'élimination de la lépirudine circulante.

## 3- Le tirofiban

L'expérience clinique avec le tirofiban (Agrastat®) en administration conjointe avec l'HNF chez des patients nécessitant une CEC et ayant une TIH est limitée.

Le protocole d'anticoagulation per-CEC est le suivant: 5 minutes avant l'héparine, le tirofiban est administré en bolus de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  suivi d'une perfusion continue de  $0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  arrêtée lors du déclampage aortique. L'HNF  $400 \text{ UI}\cdot\text{kg}^{-1}$  est administrée en bolus avant la CEC suivi d'injections supplémentaires pour maintenir un ACT supérieur à 480 secondes.

L'aprotinine est souvent associée à ce protocole.

L'HNF est neutralisée par la protamine.

Cette technique est recommandée pour les patients ayant une insuffisance rénale préopératoire qui augmente le risque de saignement excessif de la lépirudine. Le choix du tirofiban par rapport aux autres médicaments inhibiteurs des fonctions plaquettaires est justifié par l'absence d'effet hémodynamique du tirofiban et une récupération des fonctions plaquettaires dans les 8 heures suivant l'arrêt du médicament.

#### 4- Danaparoïde sodique

Compte tenu de la demi-vie longue (environ 25 heures pour l'activité anti-Xa), de la fréquence élevée des saignements postopératoires excessifs rapportés lors de son utilisation, de l'existence d'alternatives thérapeutiques dont le risque de saignement postopératoire est moindre, le danaparoïde sodique n'est pas recommandé en première intention pour l'anticoagulation per-CEC des patients ayant une TIH. Si aucune autre alternative ne peut être envisagée, les recommandations figurant dans le RCP doivent être suivies.

### ANTICOAGULATION POSTOPERATOIRE

1- Après antiplaquettaires et HNF : le relais est effectué avec le danaparoïde sodique par voie sous-cutanée ou intraveineuse en cas de bas débit cardiaque ou la lépirudine.

2- Après lépirudine : le relais est effectué avec la lépirudine ou le danaparoïde sodique. L'anticoagulation postopératoire par lépirudine peut être assurée à la dose  $0,05-0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  qui doit être adaptée aux résultats du test utilisé pour la surveillance biologique.

3- Après danaparoïde sodique : ce médicament est continué.

### CIRCUITS PRE-HEPARINES

Lorsque l'anticoagulation de la CEC est réalisée avec HNF et un médicament antiplaquettaire, le choix d'un circuit pré-hépariné ne modifie pas les problèmes liés à la TIH.

Lorsque l'anticoagulation de la CEC est réalisée avec un anticoagulant autre que l'HNF, les circuits pré-héparinés ne doivent pas être utilisés.

### STRATEGIES

#### 1- Stratégie chez le patient présentant une TIH

**L'HNF seule est interdite.**

*Chirurgie non urgente* : attendre la disparition des anticorps (cf. infra).

*Chirurgie non différable* : il existe plusieurs possibilités à choisir en fonction de l'expérience du centre, des possibilités de surveillance biologique disponibles et de l'existence ou non d'une insuffisance rénale :

- fonction rénale normale : HNF et antiplaquettaire puissant, ou lépirudine, voire danaparoïde sodique ;
- fonction rénale altérée : HNF et antiplaquettaire puissant, voire lépirudine avec hémofiltration.

Pour une *chirurgie réglée* il peut être souhaitable d'adresser le patient à un centre médicochirurgical qui dispose d'une expérience clinique et hémobiologique correcte de la prise en charge de ces patients.

#### 2- Stratégie chez le patient ayant des antécédents de TIH :

### **Recherche de la présence d'anticorps anti-F4P-héparine**

*Patient ayant des anticorps anti-F4P-héparine* : même proposition que dans le premier cas si l'intervention ne peut être différée ou attente de quelques semaines ou mois (au moins 3 mois) pour obtenir la disparition des anticorps.

*Patient sans anticorps anti-F4P-héparine détectables* : l'HNF ne doit pas être utilisée en périodes pré et postopératoires. Mais L'HNF peut être utilisée seule pendant l'intervention, et le danaparoïde sodique ou la lépirudine sont recommandés pour la période postopératoire.

L'aspirine ne doit pas être utilisée seule après pontage aorto-coronarien.

### **3- En urgence**

**La difficulté réside dans la possibilité d'obtenir une surveillance biologique à toutes heures de la nuit et les jours non ouvrables.**

Pour la lépirudine, en l'absence du monitoring par ECT, le protocole proposé est le suivant : bolus au patient de  $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  suivi d'une injection de  $0,20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  dans le volume d'amorçage de la CEC puis d'une perfusion continue (dans le réservoir de cardiectomie) de  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . Le monitoring par ACT (Hémochron) doit être réalisé toutes les 15 minutes et le débit de la perfusion continue doit être ajusté pour obtenir un ACT > 400 secondes. Après l'arrêt de la CEC, l'élimination de la lépirudine fait appel à la diurèse forcée (furosémide et mannitol 20 % 200 ml)

Chez les patients oliguriques/anuriques, une hémofiltration veino-veineuse, sans anticoagulant, jusqu'à la thrombose du filtre peut être proposée. L'élimination de la lépirudine du circuit de CEC et du réservoir de cardiectomie fait appel à l'ultrafiltration (balance entrée/sorties nulle) en utilisant un hémofiltre en polysulfone. L'aprotinine peut être associée à ce protocole avec les limites connues chez les patients ayant une insuffisance rénale.

### **CHIRURGIE DE REVASCULARISATION CORONAIRE SANS CEC**

Le danaparoïde sodique peut être utilisé.

L'expérience clinique est limitée. Le protocole proposé est le suivant : bolus de 2250 U IV administré lors du début du prélèvement de l'artère mammaire interne suivi d'une perfusion continue de  $150 \text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$  arrêtée 45 minutes avant la fin présumée de l'intervention. La surveillance fait appel à la mesure de l'activité anti-Xa répétée toutes les 15 minutes. La cible thérapeutique est  $0,6 \text{ U anti-Xa}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

## QUESTION 12

### Quelles sont les stratégies thérapeutiques en milieu chirurgical en dehors de la chirurgie cardiaque ?

#### **Chirurgie vasculaire**

Les protocoles de la chirurgie cardiaque pourraient être proposés pour la chirurgie aortique si celle-ci nécessite une anticoagulation per et postopératoire.

Certaines chirurgies artérielles proximales peuvent être faites sans anticoagulant.

#### **En cas de thrombose artérielle**

La désobstruction chirurgicale ou la thrombolyse doivent être discutées

#### **Antécédent de TIH et nécessité de traitement anticoagulant préventif**

Le danaparoïde sodique est préférentiellement indiqué.

En alternative après prothèse de hanche ou de genou, il peut être choisi la désirudine avec relais précoce par AVK si nécessaire

#### **Antécédent de TIH et nécessité de traitement anticoagulant curatif**

Le danaparoïde sodique, avec relais par AVK entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour peut être choisi en première intention.

#### **Traitement au cours d'une TIH**

*TIH avérée et absence de thrombose* : le danaparoïde sodique et relais si possible par AVK entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour est indiqué.

*TIH avérée et présence de thrombose* : le danaparoïde sodique ou la lépirudine et relais par AVK entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour sont utilisables.

#### **En cas d'embolie pulmonaire grave et de contre-indication d'un traitement anticoagulant**

Un barrage cave peut être discuté.