

## THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (TIH)\*

- On entend par TIH, la TIH de type II. La TIH de type I est bénigne, d'origine non immune, d'apparition précoce et sans complication. Elle régresse malgré la poursuite du traitement par héparine.

### Généralités

La **confirmation biologique du diagnostic de TIH est indispensable** non seulement à la phase aiguë de la maladie, mais aussi pour l'avenir du patient qui se verra interdire ou non définitivement toute nouvelle prescription d'héparine. Laisser un doute quant au diagnostic de TIH sans s'être donné les moyens d'affirmer ou d'infirmer ce diagnostic n'est pas souhaitable.

### Quand suspecter une TIH ?

- Diminution rapide du nombre de plaquettes **d'au moins 40%** par rapport à la valeur initiale  
Et /Ou
- Survenue de **thrombose** artérielle ou veineuse sous héparinothérapie bien conduite

La TIH peut survenir sous **HNF et/ou HBPM**.

### Conduite à tenir

1. Eliminer une **fausse thrombopénie** : recontrôler la numération sur tube citraté
2. **Arrêt immédiat de l'héparine** (y compris purge de cathéter etc...)
3. Débuter systématiquement un **traitement antithrombotique de substitution** (Orgaran® Danaparotide sodique)
4. Rechercher une **CIVD ou une thrombose associée** (échodoppler systématique). La CIVD n'exclut pas le diagnostic de TIH car elle peut y être associée dans 10 à 20% des cas.
5. Faire les tests biologiques pour **confirmer le diagnostic** (cf chapitre diagnostic d'une TIH)
6. En cas d'imputabilité forte et si le diagnostic est confirmé : remettre au patient un **document attestant de sa thrombopénie induite par héparine** (carte établie par le laboratoire d'hématologie)
7. La TIH **doit être codée dans le RUM** comme une complication : D 69.5 en association avec le code Y 44.2 (étiologie) ce qui permet une valorisation supérieure du GHS qui correspond à la prise en charge des tests biologiques, de l'échodoppler et du traitement par Orgaran®.

### Renseignements complémentaires :

Laboratoire d'hématologie poste

Pharmacie médicaments : poste

## Diagnostic d'une TIH

### 1. Règle des 4 T : score « pré-test » permettant d'évaluer la probabilité de la TIH

points	2	1	0
<b>T</b> hrombopénie	Diminution supérieure à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/l	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/l	Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/l
<b>T</b> iming de survenue de la thrombopénie	Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement par héparine ou au 1 <sup>er</sup> jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombopénie survenue après le 10 <sup>ème</sup> jour de traitement par héparine	Thrombopénie survenue dans les 5 premiers jours de traitement par héparine mais sans sensibilisation préalable par une héparinothérapie récente (c'est à dire dans les 100 jours précédents)
<b>T</b> hromboses ou autres complications	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique après bolus IV	Thrombose récidivante ou en aggravation Lésions cutanées érythémateuses Thrombose suspectée	Pas de complication thrombotique
<b>Au T</b> re cause de la thrombopénie (médicaments...)	Pas d'autre cause évidente	Autre cause possible	Autre cause effective

#### Probabilité :

- Forte : score 6 à 8
- Moyenne : score 4 à 5
- Faible : score 0 à 3

### 2. Mise en évidence d'anticorps héparine-dépendants

#### a) Test d'activation plaquettaire

Test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine (HNF ou HBPM) et d'Orgaran®  
Laboratoire d'hématologie, le matin, du lundi au vendredi  
4 tubes citratés (coagulation) + 4 tubes prélevés sur un témoin + un échantillon de l'héparine incriminée

#### b) Test immuno-enzymatique (ELISA)

Recherche d'anticorps anti-héparine-facteur 4 plaquettaire (anti H-FP4)  
1 tube citraté + justification écrite

#### c) Renseignements complémentaires

Compter une semaine de délai pour l'obtention des résultats  
Laboratoire d'hématologie – Poste

## Traitement

Trois situations sont envisageables en pratique :

1. La thrombopénie est isolée et survient chez un patient traité par l'héparine à dose préventives
2. La thrombopénie est associée à une thrombose artérielle ou veineuse
3. Le patient présente un antécédent documenté de TIH et doit être traité par un anticoagulant

### 1. La thrombopénie isolée survient et apparaît chez un patient traité par l'héparine à dose prophylactique

#### 1. Sans attendre les résultats des tests biologiques

Orgaran® et surveillance quotidienne des plaquettes

(cf fiche posologie Orgaran®)

Rechercher les éventuelles thromboses +++ !! (KT +++, stent, portacath...)

#### 2. Après les résultats des tests biologiques

##### ➤ **Les tests biologiques sont positifs**

##### a) Sans réactivité croisée des anticorps avec Orgaran®

Poursuivre Orgaran® et réaliser un relais rapide par les AVK (dès que la numération plaquettaire est supérieure à 150G/l)

##### b) Avec réactivité croisée des anticorps avec Orgaran®

L'arrêt d'Orgaran® est indiqué si la thrombopénie s'aggrave ou si la numération plaquettaire ne se corrige pas en 72 heures.

Une alternative thérapeutique doit alors être étudiée. (antithrombine directe : Refludan®)

☎ Laboratoire d'hématologie poste

Pharmacie Médicaments : poste

##### ➤ **Les tests biologiques sont négatifs**

Ces tests doivent être recontrôlés quelques jours plus tard en cas de forte suspicion clinique (faux négatifs)

S'ils restent négatifs et selon le niveau de vraisemblance clinique de TIH, devront être discutées :

- Une reprise du traitement par héparine
- Un arrêt du traitement préventif (selon facteurs de risque)
- Une poursuite du traitement par Orgaran®

☎ Laboratoire d'hématologie poste

Pharmacie Médicaments : poste

#### 3. Relais par les AVK

🔔 : Dès que possible **mais pas avant la réascension de la numération plaquettaire** (risque de gangrène veineuse et de nécrose cutanée). La correction de la thrombopénie correspond à la récupération de la valeur initiale ou un seuil  $\geq 150$  G/L (cf fiche posologie Orgaran®)

## 2. La thrombopénie est associée à une thrombose artérielle ou veineuse

### 1. Sans attendre les résultats des tests biologiques

Orgaran® à dose **curative** avec surveillance quotidienne des plaquettes (cf fiche posologie Orgaran®)

### 2. Après les résultats des tests biologiques

#### ➤ **Les tests biologiques sont positifs**

##### a) Sans réactivité croisée des anticorps avec Orgaran®

Poursuivre Orgaran® et relais par les AVK dès que la numération plaquettaire est supérieure à 150G/L

##### b) Avec réactivité croisée des anticorps avec Orgaran®

L'arrêt d'Orgaran® est indiqué si la thrombopénie s'aggrave ou si la numération plaquettaire ne remonte pas en 72 heures.

Un traitement par Refludan® doit alors être débuté (cf fiche posologie Refludan®)

#### ➤ **Les tests biologiques sont négatifs**

Ces tests doivent être recontrôlés quelques jours plus tard en cas de forte suspicion clinique (faux négatifs)

S'ils restent négatifs et selon le niveau de vraisemblance clinique du diagnostic de TIH, devront être discutées :

- Une reprise du traitement par héparine
- Une poursuite du traitement par Orgaran®

☎ Laboratoire d'hématologie poste  
Pharmacie Médicaments : poste

### 3. Relais par les AVK

⚡ : Dès que possible **mais pas avant la réascension de la numération plaquettaire** (risque de gangrène veineuse et de nécrose cutanée). La correction de la thrombopénie correspond à la récupération de la valeur initiale ou un seuil  $\geq 150$  G/L (cf fiche posologie Orgaran®)

## 3. Le patient a un antécédent de TIH et doit être traité par anticoagulant

- a) S'assurer que la documentation du diagnostic de TIH a bien été effectuée.
- b) Si le diagnostic est récent mais mal étayé, réaliser les examens manquants.
- c) Seul l'Orgaran® dispose d'une AMM en cas d'antécédents de TIH. Il sera prescrit à dose préventive ou curative selon la présence ou non de thrombose. (cf fiche posologie Orgaran®)
- d) Prévoir au plus tôt un relais par AVK. (cf fiche posologie Orgaran®)

## 4. Fiche Posologie Orgaran®

### Orgaran®

- Orgaran® à dose préventive si antécédents de TIH (absence de thrombose)**

Poids < 90kg	750U	Toutes les 12h en SC
Poids > 90kg	1250 U	Toutes les 12h en SC

Activité anti-Xa inutile sauf en cas d'insuffisance rénale,  
d'obésité ou de petit poids (<50 kg)

Remarque : L'absence de thrombose doit être prouvée par tous les moyens possibles, elle est assez rare. Dans le doute, en cas de TIH aigüe, utiliser une dose curative.

- Orgaran® à dose curative en cas de thrombose**

<b><u>BOLUS</u></b> <b><u>(Indispensable)</u></b>  IV directe	Poids < 55 kg Poids 55 –90 kg Poids > 90 kg	1250 UI en IV 2500 UI en IV 3750 UI en IV
<b><u>-ENTRETIEN</u></b>	<b>IV</b> : (de préférence si risque élevé de thrombose et surpoids) 400 U/heure pendant 4h puis 300U/heure pendant 4h puis 150 à 200U/heure <b>Pour IDE</b> : SAP de 4h maximum (pas de conservateurs) Calcul volume : produit en croix : 1,28 ml pour la première SAP, 0,96 ml pour la seconde, 0,48 à 0.64ml ensuite	<b>SC</b> : (toutes les 12h au niveau de 2 sites d'inj distincts) <55kg : 1500 UI 2 inj/j 55-90kg : 2000 UI 2 inj/j >90kg : 1750 UI 3inj/j
<b><u>-SURVEILLANCE</u></b> : dosage anti-Xa	- Phase d'entretien : 0.5 à 0.8UI/ml - Si anti Xa incorrect : faire varier dose de 50U/h et reconstrôler - Si le patient en TIH aigue est hémorragique : valeur cible antiXa = 0,3-0,4 UI/ml	Mesure anti-Xa au 2 <sup>ème</sup> jour de traitement, 4h après l'injection. 0.5 à 0.8 UI/ml

### Relais par les AVK

- ☀️ : Dès que possible **mais pas avant que la TIH soit maîtrisée** (risque de gangrène veineuse et de nécrose cutanée) et la numération plaquettaire corrigée (> 150G/l).
- Débuter les AVK, progressivement sans dose de charge, en maintenant le traitement de substitution. **Utilisés isolément, les AVK majoreraient le risque de thrombose et de nécrose cutanée.**
- Maintien de l'association Orgaran® + AVK jusqu'à l'obtention d'un INR satisfaisant : (2 à 3 le plus souvent) deux jours de suite, puis arrêt de l'Orgaran®.

**Pharmacie Médicaments : poste**

## 5. Fiche Posologie Refludan

### Refludan®

<u>POSOLOGIE</u>	0,05 mg/kg/heure en IV (pas de bolus car risque d'hémorragies)
<u>SURVEILLANCE</u>	<b>Adapter les doses selon le TCA (2 fois le témoin)</b>

Attention : Risque hémorragique majoré en cas d'insuffisance rénale, d'obésité ou de petit poids car les posologies indiquées dans l'AMM sont souvent excessives

S'il existe un allongement du TCA préexistant, ne pas surveiller par le TCA : utiliser le temps d'écarine.

### Relais par les AVK

Relais du Refludan® par les AVK est délicat étant donné **le risque hémorragique de l'association Refludan® + AVK**. Il est recommandé de diminuer progressivement les doses de Refludan® jusqu'à obtenir un TCA à 1,5 fois le temps du témoin. Associer ensuite les AVK et arrêter le Refludan® dès que l'INR atteint 2, 5.

 **Pharmacie Médicaments : poste**