

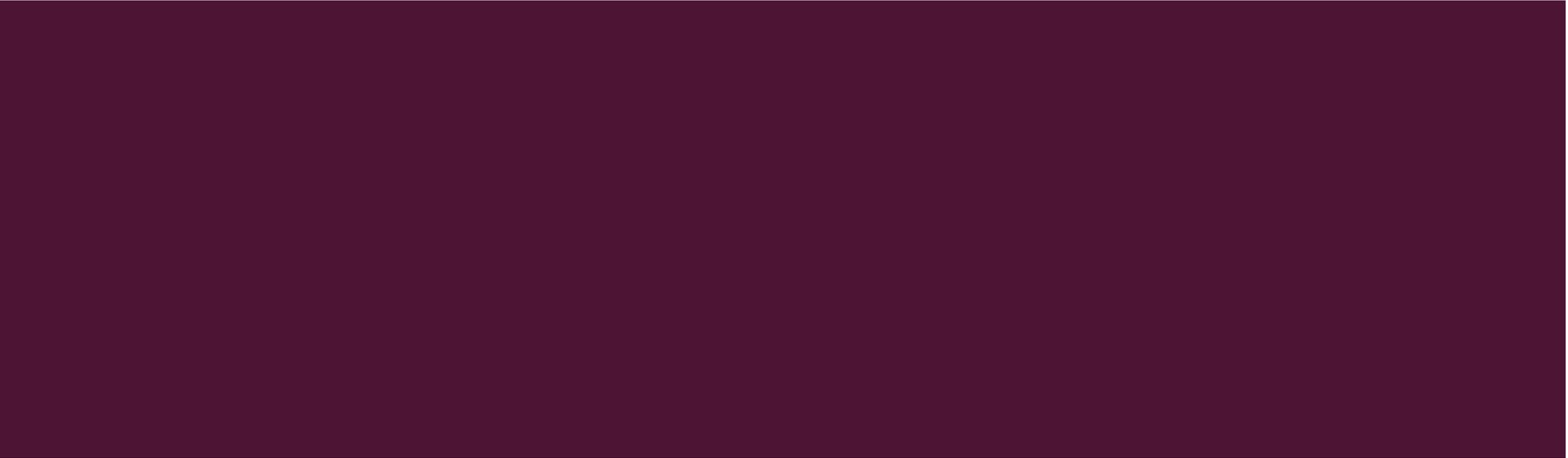


HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

GESTION PER-OPÉRATOIRE + ANTICOAGULANTS

PAR VIRGINIE SBEGHEN

R2 - ANESTHÉSIOLOGIE

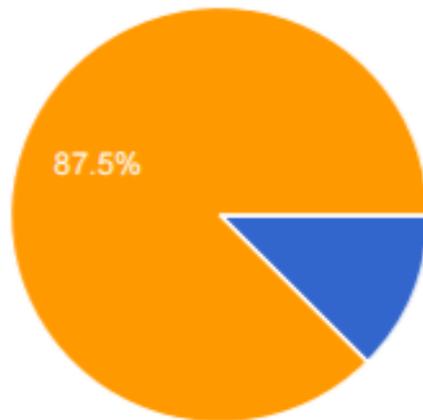


PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Définition du HIT
- Critères de diagnostic
- Management du HIT
- Implications anesthésiques ou péri-opératoires
- Autres anticoagulants

QUESTION DE L'EXAMEN

43. You are taking care of a patient undergoing an emergency thrombectomy, whose thrombus is thought to be secondary to heparin-induced thrombocytopenia. What is the most appropriate anticoagulation for him to receive post-operatively?



| | | |
|-------------|-----------|-------|
| Warfarin | 3 | 12.5% |
| LMWH | 0 | 0% |
| Argatroban | 21 | 87.5% |
| Clopidogrel | 0 | 0% |

INFORMATIONS GÉNÉRALES

- Prévalence: 5% des patients
- Mortalité: - de 2% si prise en charge adéquate
- Nécessite techniquement exposition **d'au moins 4 jours** à l'héparine pour formation d'Ac
 - Sauf si exposition précédente récente
- Symptômes présents seulement quand exposition
- Mécanismes de thrombocytopénie:
 - Consommation des plaquettes dans thrombus
 - Retrait des plaquettes recouvertes d'IgG par les macrophages du système réticulo-endothelial

Ac contre complexe
Héparine+PF4

Activation des
plaquettes

Loop de feedback
positif

Thrombose
artérielle et veineuse

TYPES DE HIT

- **Type I**
 - Peu important cliniquement
 - Typiquement dans les 2 premiers jours d'exposition à l'héparine
 - Remontée spontanée des plaquettes malgré continuation de l'héparine
 - Non médié par l'immunité – effet direct de l'héparine sur les plaquettes (**aggrégation**)
- **Type II**
 - Médié par l'immunité
 - Risque de thrombose ET thrombocytopénie
- **HIT subclinique**
 - Patient qui a récupéré d'un épisode de HIT mais dont les anti-corps anti-PF4 sont encore positifs
 - Risque ++ de récurrence de HIT si exposé à héparine

TYPES DE HIT

| | Type 1 | Type 2 |
|-------------------------|------------------|--|
| Frequency | 10 to 20 percent | 1 to 3 percent |
| Timing of onset | 1 to 4 days | 5 to 10 days after start of heparin |
| Nadir platelet count | 100,000/microL | usually >20,000/microL; median nadir 60,000/microL |
| Antibody mediated | No | Yes |
| Thromboembolic sequelae | None | 30 to 80 percent |
| Hemorrhagic sequelae | None | Rare |
| Management | Observe | Cessation of heparin, alternative nonheparin anticoagulation to prevent thrombosis |

FACTEURS DE RISQUE

- Femmes > Hommes -- OR 2.37; 95% CI 1.37-4.09
- Surtout lorsqu'exposé à de **l'héparine non-fractionnée** – à *FAIBLE dose thérapeutique*
 - 10X + de formation de complexes antigéniques versus LMWH
 - Formation négligeable de complexes avec Fondaparinux
- Doses thérapeutiques > doses prophylactiques
- Patient chirurgical
- Âge

PRÉSENTATION CLINIQUE

- **Thrombocytopénie chez 85-90%**
 - Baisse de >50% typique
 - Nadir moyen de 60 000 Plt/microL
 - Rarement en bas de 20 000 Plt/microL – **donc saignements faibles**
- **Thrombose chez 50%**
 - Veineuse > artérielle
 - Surtout veines des MI, cardiaques, cutanées et KT
 - EP évènement le + mortel
- Résolution post-arrêt de l'héparine dans les 7 jours
- Persistance des Ac pour 2-3 mois

PRÉSENTATION CLINIQUE

Complications

- Nécrose cutanée
 - Surtout au site des injections – *suspicion +++ si présence*
 - Au niveau des sites riches en gras (abdomen > membres)
 - Gangrène
 - Quand thrombose veineuse surtout
 - Ischémie ou infarctus d'un organe
-
- Anaphylaxie rapportée en combinaison avec HIT

DIAGNOSTIC

- D'abord présomptif (clinique)
- Test de laboratoire (résultats plusieurs jours plus tard) si forte suspicion:
 - **1) HIT ELISA** (Immonoassay pour Ac Anti-PF4) – Très sensible mais peu spécifique
 - Positif si OD > 2,00 et Négatif si OD – de 0,4
 - Détecte présence d'Ac HIT dans le sérum du patient
 - **2) Assay fonctionnel** si résultat du ELISA équivoque
 - Serotonin Release Assay – Gold Standard ou Heparin-Induced Platelet Aggregation
 - Mesure l'habileté de l'Ac HIT du sérum à activer les plaquettes du patient
- Score des **4Ts** (prédictif):
 - **T**hrombocytopénie (degré)
 - **T**emps
 - Évènements **T**hrombotiques
 - Diagnostics **A**l**T**ernatifs

SCORE DES 4TS

Calculator: Pretest probability of heparin-induced thrombocytopenia (4-T's score)

Thrombocytopenia

- Platelet count fall >50 percent **AND** nadir $\geq 20,000/\text{microL}$ (2 points)
- Platelet count fall 30 to 50 percent **OR** nadir 10,000 to 19,000/microL (1 point)
- Platelet count fall <30 percent **OR** nadir <10,000/microL (0 points)

Timing of platelet count fall

- Clear onset between days 5 and 10 of heparin exposure, **OR** platelet count fall at ≤ 1 day if prior heparin exposure within the last 30 days (2 points)
- Consistent with fall in platelet count at 5 to 10 days, but unclear (eg, missing platelet counts), **OR** onset after day 10, **OR** fall ≤ 1 day with prior heparin exposure within 30 to 100 days (1 point)
- Platelet count fall at <4 days without recent heparin exposure (0 points)

Thrombosis or other sequelae

- Confirmed new thrombosis, skin necrosis, or acute systemic reaction after intravenous unfractionated heparin bolus (2 points)
- Progressive or recurrent thrombosis, non-necrotizing (erythematous) skin lesions, or suspected thrombosis that has not been proven (1 point)
- None (0 points)

Other causes for thrombocytopenia present

- None apparent (2 points)
- Possible (1 point)
- Definite (0 points)

0 to 3 points: Low probability

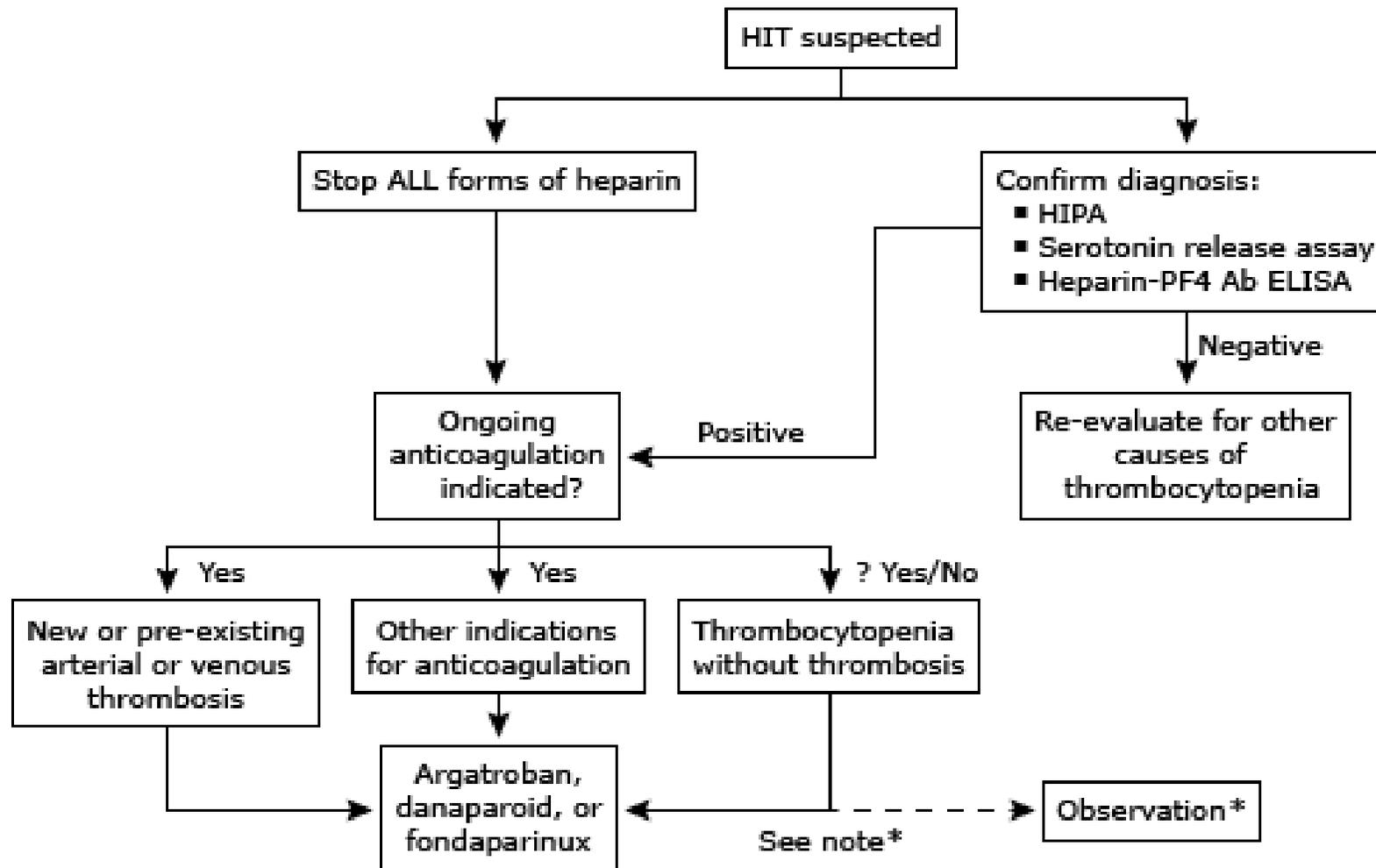
4 to 5 points: Intermediate probability

6 to 8 points: High probability

MANAGEMENT DU HIT

- Cesser l'héparine
- Donner un anti-coagulant autre (*malgré absence de diagnostic*) de manière thérapeutique
 - Argatroban
 - Danaparoïde
 - Fondaparinux
 - Bivalirudine
- Éviter TOUTE exposition subséquente à l'héparine
- **ÉVITER DE DÉBUTER COUMADIN** ad résolution de thrombocytopénie
 - Question d'éliminer le risque transitoire d'hypercoagulabilité au départ du coumadin

MANAGEMENT DU HIT



ARGATROBAN

- **Nom commercial:** Acova
- **Mécanisme d'action:** Inhibiteur direct de thrombine
- **Mode d'administration:** IV
- **Doses thérapeutiques:** 2 mcg/kg/min sur 1-3 heures puis ajustement selon le PTT
- **Surveillance:** via le PTT (1.5-3X valeur initiale visée)
- **Métabolisme:** hépatique à 100%
 - Donc à privilégier +++ chez les **insuffisants rénaux**
- **Demi-vie:** 39-51 min

- Peut être donné à dose réduite si patient à la fois insuffisant rénal + hépatique
- **ATTENTION** lorsque bridge avec le Coumadin car fait augmenter aussi le INR

DANAPAROÏDE

- **Nom commercial:** Orgaran
- **Mécanisme d'action:** Héparinoïde (dérivé de l'héparan) – ne contient pas d'héparine. Activité anti-Xa.
- **Mode d'administration:** IV ou SC
- **Doses thérapeutiques:**
 - Bolus initial IV de 1250-3750 U (à corriger selon le poids), puis perfusion de 400 U/heure pour 4 heures, puis 300 U/heure pour 4 heures, puis 200 U/heure – à ajuster selon anti-Xa
 - Doses SC BID ou TID selon le poids
- **Surveillance:** via le anti-Xa (4h post-injection si donné SC) – but: 0.5 to 0.8 anti-Xa units/mL
- **Élimination:** rénale+
- **Demi-vie:** 25 h
- **ATTENTION:** Longue demi-vie et absence d'antidote.

FONDAPARINUX

- **Nom commercial:** Arixta
- **Mécanisme d'action:** Version synthétique de la sous-unité pentasaccharide active de l'héparine. Inhibe le Xa.
 - Mais n'a pas d'interactions avec le PF4
- **Mode d'administration:** SC
- **Doses thérapeutiques:** 5-10 mg/jour SC (selon le poids)
- **Surveillance:** pas fait de routine, mais niveau plasmatique du Rx peut se faire. Peu de changement du PT/PTT.
- **Métabolisme:** rénal ++
- **Demi-vie:** 17-21 heures

- **ATTENTION:** Longue demi-vie et manque d'antidote. Techniquement off-label pour le traitement du HIT.
 - Donc peu utilisé en premier choix, mais à privilégier chez les insuffisants hépatiques
 - **Est dialysable**

BIVALIRUDINE

- **Nom commercial:** Angiomax
- **Mécanisme d'action:** Inhibiteur direct de thrombine et analogue synthétique de l'hirudine
- **Mode d'administration:** IV
- **Doses thérapeutiques:**
 - 0.15-0,2 mg/kg/h – à ajuster selon le PTT
- **Surveillance:** via le PTT (1,5-2X la valeur initiale visée)
- **Métabolisme:** protéases plasmatiques mais élimination rénale
- **Demi-vie:** 25 min

- Peut être donné à dose réduite si patient insuffisant rénal
- **Est dialysable**

TRANSITION AU COUMADIN

- Pas à donner en premier lieu vu la réduction rapide des niveaux de protéine C dûe au Rx
- À commencer quand:
 - 1) Patient est déjà sous un autre anticoagulant efficace
 - 2) Décompte plaquettaire > 150 000
- Bridge de minimum 5 jours sous les 2 thérapies avant de cesser l'autre anticoagulant
- But: viser un INR entre 2 et 3
- **Durée de l'anticoagulation visée:**
 - Minimalement 2-3 mois
 - 3 à 6 mois si thrombose veineuse ou artérielle objectivée

HIT ET BESOIN DE BYPASS CARDIOPULMONAIRE

- Vérifier d'abord avec **SRA ou HIPA** si présence d'Ac réactif
- **SI Ac HIT ABSENTS:**
 - Plusieurs cas de patients anticoagulés avec héparine non-fractionnée sans complication
 - Sécuritaires si tests immunologiques – ET pas d'exposition à héparine dans les derniers 100 jours
 - Utiliser l'héparine SEULEMENT per-op. Choisir un autre anticoagulant pré et post.
- **Si Ac HIT PRÉSENTS ou HIT ACTIF:**
 - Selon les recommandations 2012 du American College of Chest Physician (ACCP): suggestion du Bivalirudine pour chirurgie cardiaque urgente chez patient avec HIT actif
 - Selon les recommandations 2012 du American College of Chest Physician (ACCP): suggestion de Bivalirudine ou Argatroban pour PCI
 - Héparine non fractionnée rapportée de manière anecdotique comme sécuritaire si HIT non actif mais Ac +

HIT ET SAIGNEMENT

- Rare puisque plaquettes souvent $>20,000/\text{microL}$
- Si saignement:
 - transfusion de plaquettes PEUT être considérée
 - Plus de thromboses artérielles rapportées si transfusion, pas + de thromboses veineuses (mais patients + malades...)
- Songer à renverser l'anticoagulation si persistante

MERCI!

- Quelles sont vos questions?
- RESSOURCES:
 - UptoDate
 - MKSAP17 Internal Medicine + Hematology
 - STOELTING'S. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice – 5th Edition

