

# Thrombocytopénie induite par l'héparine et gestion péri-interventionnelle des traitements antithrombotiques

## 9<sup>es</sup> ACCP-Guidelines pour les traitements antithrombotiques\*

Dimitrios A. Tsakiris<sup>a</sup>, Wolfgang Korte<sup>b</sup>, Pierre Fontana<sup>c</sup>

### Thrombocytopénie induite par l'héparine

#### Résumé des recommandations de l'ACCP

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est un effet secondaire potentiellement grave de l'héparinothérapie, qui se manifeste souvent sur le plan clinique par un syndrome thrombotique. La démarche diagnostique comprend des analyses biologiques, notamment la détermination spécifique des anticorps anti-PF4/héparine d'isotype IgG, lesquels ont des propriétés d'activation des plaquettes à l'origine des thromboses. Un algorithme déterminant la probabilité pré-test permet d'étayer le diagnostic définitif. A noter que le test biologique considéré comme gold standard est un test fonctionnel (test de sécrétion de la sérotonine marqué ou agrégation induite par l'héparine).

1. Dans le cas d'une TIH aiguë avec thrombose (TTIH), il est nécessaire de stopper l'administration de toute forme d'héparine (y compris dans les cathéters) et de débuter une anticoagulation avec de la lépirudine, de l'argatroban ou du danaparoïde (niveau de preuve 1C). Des schémas détaillés pour l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de ces médicaments ont déjà été publiés ailleurs.
2. Chez les patients avec une TTIH ou une TIH (sans thrombose) et sans altération de la fonction rénale, l'argatroban, la lépirudine ou le danaparoïde sont recommandés comme anticoagulation de substitution (niveau de preuve 2C).
3. Chez les patients avec une TTIH ou une TIH et une insuffisance rénale, l'argatroban est recommandé comme anticoagulation de substitution (niveau de preuve 2C).
4. Chez les patients atteints de TIH (sans thrombose), une anticoagulation de substitution par la lépirudine, l'argatroban ou le danaparoïde est recommandée (niveau de preuve 1C).
5. Chez les patients avec une TIH confirmée, un relais avec des antagonistes de la vitamine K (AVK) est possible uniquement après une récupération suffisante de la numération plaquettaire (>150 g/l), en débutant avec de faibles doses d'AVK et en respectant une période d'au moins 5 jours entre le début des AVK et l'arrêt de la perfusion d'anticoagulant (niveau de preuve 1C).
6. Chez les patients avec une TIH aiguë ou subaiguë (normalisation de la numération plaquettaire, mais persistance d'anticorps anti-PF4/héparine) nécessitant un cathétérisme cardiaque, la bivalirudine (ni-

veau de preuve 2B) ou l'argatroban (niveau de preuve 2C) sont recommandés comme anticoagulation.

7. Chez les patients avec une TIH aiguë ou subaiguë (normalisation de la numération plaquettaire, mais persistance d'anticorps anti-PF4/héparine) nécessitant une intervention chirurgicale cardiaque, la bivalirudine est recommandée comme anticoagulation de substitution (niveau de preuve 2C).
8. Chez les patients avec une TIH présentant une thrombocytopénie sévère, des transfusions de plaquettes ne sont recommandées qu'en cas de saignement ou d'interventions à risque hémorragique élevé (niveau de preuve 2C).
9. Chez les patients avec une TIH nécessitant une hémodialyse, l'argatroban ou le danaparoïde sont recommandés comme anticoagulation (niveau de preuve 2C). L'utilisation de citrate est recommandé pour le verrou des cathéters.
10. Chez les patients avec des antécédents de TIH sans anticorps anti-PF4/héparine détectables et chez qui une intervention chirurgicale cardiaque est prévue, l'utilisation d'une héparine en peropératoire uniquement est possible. En postopératoire, un anticoagulant de substitution parmi ceux cités précédemment doit être administré (niveau de preuve 2C). Si c'est un cathétérisme cardiaque qui est prévu, il est alors recommandé d'utiliser de la bivalirudine quelque soit le résultat du dosage des anticorps anti-PF4/héparine (niveau de preuve 2C).
11. Chez les patients avec des antécédents de TIH sans altération de la fonction rénale et qui présentent une thrombose aiguë non associée à la TIH, il est recommandé d'initier le traitement avec du fondaparinux avant de faire un relais avec les AVK (niveau de preuve 2C).
12. Chez les patientes enceintes avec une TIH aiguë ou subaiguë (normalisation de la numération plaquettaire, mais persistance d'anticorps anti-PF4/héparine), le danaparoïde est proposé en première ligne (niveau de preuve 2C) et la lépirudine ou le fondaparinux seulement si le danaparoïde n'est pas disponible.

<sup>a</sup> Hématologie diagnostique, Hôpital universitaire de Bâle

<sup>b</sup> Centre de médecine biologique, Hôpital cantonal, Saint-Gall

<sup>c</sup> Service d'angiologie-hémostase, Hôpital universitaire de Genève

\* Les commentaires des experts suisses sur la 9<sup>e</sup> édition des recommandations de l'ACCP sont soutenus sans réserve par les entreprises Bayer (Suisse) SA, GlaxoSmithKline et Sanofi-Aventis (Suisse) SA.

### Remarques à propos de la 9<sup>e</sup> édition des recommandations de l'ACCP

Depuis avril 2012, la production mondiale de lépirudine a été interrompue à la suite d'une décision unilatérale du fabricant. En Suisse, cette décision a été portée à la connaissance de Swissmedic et le danaparoiide a été proposé comme alternative. Par ailleurs, l'approvisionnement des hôpitaux suisses en danaparoiide a été depuis plus de deux ans également très insuffisant, voire inexistant à cause de la capacité insuffisante de l'usine de production. Les anticoagulants de substitution disponibles en Suisse en remplacement de l'héparine sont la bivalirudine, le fondaparinux, le rivaroxaban et le dabigatran. Toutefois, aucun de ces produits n'est formellement autorisé dans l'indication de TIH. L'argatroban, qui est autorisé dans l'UE dans l'indication de TIH, n'est pas enregistré en Suisse, mais il peut au besoin être importé. Le processus d'autorisation est initié. En dehors des indications qui leur sont reconnues (off-label use), il est possible d'utiliser la bivalirudine et le fondaparinux (des molécules qui se sont avérées efficaces dans la littérature en cas de diagnostic de TIH). Les recommandations concernant la gestion de la TIH ne font pas allusion aux nouveaux anticoagulants oraux comme le rivaroxaban et le dabigatran, étant donné qu'il n'existe pour l'instant aucune étude ou données démontrant leur efficacité et leur sécurité d'emploi dans cette indication.

Compte tenu de cette situation, le Groupe de Travail sur l'Hémostase (WPH) de la Société Suisse d'Hématologie a formulé des recommandations pour le traitement de la TIH qui seront bientôt publiées ([www.sgh-ssh.ch](http://www.sgh-ssh.ch)).

La liste ci-dessus est un résumé de la neuvième édition des recommandations de l'ACCP. Le WPH procède à une évaluation et à une pondération des preuves disponibles, de l'expérience recueillie jusqu'à présent dans le domaine de l'hémostase en Suisse ainsi que des aspects logistiques du traitement de la TIH. L'argatroban, la bivalirudine et le fondaparinux sont ainsi présentés comme des options d'anticoagulation alternatives et comparables en fonction de la situation clinique. Le choix final est laissé à l'équipe soignante, en fonction de sa propre expérience et ses capacités logistiques. Les différences significatives entre les recommandations nationales du WPH et les recommandations de l'ACCP comprennent la suppression de la lépirudine comme anticoagulant alternatif et l'évaluation équivalente de l'argatroban et de la bivalirudine (les deux étant aussi des inhibiteurs directs de la thrombine). Il ressort de des recommandations du WPH sur la gestion de la TIH que ces deux anticoagulants peuvent être utilisés en fonction de la situation clinique, d'autant plus que le niveau de preuve pour la préférence envers l'argatroban mentionné par l'ACCP ne dépasse jamais 2C (preuve faible, avis d'experts). Des recommandations détaillées pour différentes situations cliniques, notamment TIH avec ou sans thrombose, thromboembolie artérielle, chirurgie cardiovasculaire avec ou sans assistance cardio-pulmonaire, hémodialyse intermittente, hémofiltration continue, intervention coronaire percutanée et oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ont été décrites de façon détaillée avec l'un ou autre des anticoagulants alternatifs.

### Gestion péri-interventionnelle des traitements antithrombotiques

#### Résumé des recommandations de l'ACCP

1. Chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K (AVK) dont l'intervention requiert une interruption transitoire, l'anticoagulation doit être stoppée environ cinq jours avant la procédure (niveau de preuve 1C) et reprise 12 à 24 heures après la procédure après que l'hémostase soit jugée efficace (niveau de preuve 2C).
2. Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire, ou présentant une fibrillation atriale ou une maladie thromboembolique veineuse et chez qui le risque thromboembolique est jugé élevé, il est suggéré de procéder à un relais de l'anticoagulation en péri-interventionnelle (niveau de preuve 2C).
3. Les patients porteurs d'une prothèse valvulaire ou présentant une fibrillation atriale ou une maladie thromboembolique veineuse et chez qui le risque thromboembolique est jugé faible, il est suggéré de ne pas procéder à un relais de l'anticoagulation en péri-interventionnelle (niveau de preuve 2C). Si le risque est jugé comme étant modéré, le choix de procéder ou pas à un relais se base sur une évaluation individuelle des risques thrombotique et hémorragique durant la période péri-interventionnelle.
4. Chez les patients devant bénéficier de petites interventions dentaires ou dermatologiques ou d'une opération de la cataracte, il est suggéré de poursuivre l'anticoagulation par AVK ou l'aspirine le cas échéant. Des agents hémostatiques locaux, en particulier pour les interventions dentaires peuvent être administrés (niveau de preuve 2C).
5. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire modéré à élevé et recevant un traitement d'aspirine, il est suggéré de ne pas interrompre ce traitement dans la période périopératoire, que cela soit une chirurgie non cardiaque ou un pontage coronarien. En revanche, l'interruption de l'aspirine 7 à 10 jours avant une intervention peut être envisagée en cas de risque cardio-vasculaire faible (niveau de preuve 2C).
6. Chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire et chez qui un pontage coronarien est prévu, il est suggéré d'interrompre le clopidogrel ou le prasugrel cinq jours avant l'intervention et de continuer le traitement d'aspirine.
7. Les patients porteurs d'endoprothèse coronaire nécessitant une intervention chirurgicale doivent plutôt reporter l'opération (six semaines après la mise en place de stent en métal nu ou six mois en cas de stent à élution, niveau de preuve 1C). Si une intervention doit être effectuée au cours de cette période, il est suggéré de poursuivre la bithérapie antiplaquettaire (niveau de preuve 2C).
8. Chez les patients chez qui un relais avec une héparine non fractionnée à dose thérapeutique est effectué, il est suggéré que la perfusion d'héparine soit interrompue 4 à 6 heures avant l'intervention. Si le relais est effectué avec une héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique, la dernière injec-

tion devrait être effectuée 24 heures avant l'intervention. Chez les patients présentant un risque hémorragique postopératoire élevé, la reprise de l'héparinothérapie ne devrait intervenir que 48 à 72 heures après l'intervention (niveau de preuve 2C).

#### Remarques à propos de la 9<sup>e</sup> édition des recommandations de l'ACCP

Les commentaires suivants portent principalement sur les différences de prise en charge péri-interventionnelle entre les 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> éditions des recommandations de l'ACCP. Les recommandations restées inchangées ne font pas l'objet de commentaires. Nous nous appuyons en particulier sur les aspects pratiques décrits dans la publication récente de Nagler M. et al.: «Anticoagulation et antiagrégation: marche à suivre péri-interventionnelle» (Schweiz Med Forum 2011;11[23-24]:407-12). Point 1: Il semble justifié de prendre en considération les propriétés pharmacocinétiques des différents AVK disponibles en Suisse (et non pas seulement de celles de la warfarine utilisée aux États-Unis). C'est la raison pour laquelle il est souhaitable, du point de vue d'un pays utilisant principalement la phenprocoumone et l'acénocoumarol, de recommander l'interruption du traitement entre 3 et 5 jours avant l'intervention (et non plus tard). De même, il est souhaitable que la recommandation concernant la reprise postopératoire de la prophylaxie soit plus précoce (au maximum 24 heures en postopératoire); cette prophylaxie précoce est en général effectuée par une héparine, et les AVK sont repris en fonction de l'évaluation individuelle de la situation clinique.

Point 2: De même, il semble justifié de recommander d'une manière générale pour les patients recevant une anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K présentant des prothèses valvulaires, une fibrillation auriculaire ou un risque de thromboembolie élevé d'administrer une anticoagulation de relais, car le risque de thromboembolie persiste également après l'interruption d'un traitement par les antivitamines K.

Points 3 et 4: En ce qui concerne la prévention des événements thromboemboliques et en l'absence d'études interventionnelles comparatives, il ne semble pas logique que cette recommandation ne s'applique qu'à une fraction des patients: Les patients anticoagulés le sont car le risque thromboembolique a été jugé suffisamment élevé et ce risque est en général majoré par une intervention chirurgicale. Par conséquent, il semble pertinent de recommander d'une manière générale une anticoagulation de relais chez ces patients. L'intensité de cette anticoagulation de relais devant toutefois être modulée en fonction d'autres facteurs, par exemple le risque hémorragique. Ce concept d'une prophylaxie continue doit également être conservé en d'autres occasions (petites interventions dentaires, intervention dermatologique, chirurgie de la cataracte).

Point 5: La gestion des antiplaquettes doit également faire l'objet d'une évaluation soignée des risques et des bénéfices de la modification du traitement dans la période péri-interventionnelle. En règle générale, la vaste majorité des interventions peut se faire sous une faible dose d'aspirine (hormis certaines interventions neurochirurgicales) et la poursuite de l'aspirine doit

être préférée, en particulier lorsque cet antithrombotique est prescrit en prévention secondaire.

Point 6 et 7: Les recommandations destinées aux patients sous bithérapie antiplaquettaire sont principalement fondées sur des recommandations déjà formulées par différentes sociétés savantes. En effet, il existe à cet égard des données solides démontrant une augmentation du risque de thrombose intra-stent en cas d'interruption du traitement antiagrégant plaquettaire, en particulier chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires avec les conséquences souvent dramatiques qui en découlent. Cela signifie que l'on considère aujourd'hui que le risque hémorragique est préférable au risque thrombotique dans cette situation. A noter que pour le prasugrel et en raison de son inhibition de la fonction plaquettaire accru, le délai d'arrêt pourrait être plus long que le clopidogrel (7 jours). L'individualisation nécessaire de la prise en charge par le médecin traitant ne semble pas suffisamment abordée. Le fait de préférer la poursuite de la bithérapie antiplaquettaire quelque soit le risque hémorragique semble être plus la conséquence de considérations juridiques propres aux États-Unis.

Point 8: Cela correspond à la pratique Européenne pour le traitement préopératoire par une héparine non fractionnée (HNF) et qui est en relation avec la demi-vie de 60 à 90 minutes lors d'administration intraveineuse. De même, la dernière administration d'une héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique 24 heures avant l'opération programmée correspond à la pratique actuelle. Dans la mesure où cette recommandation est basée sur des études observationnelles, qui se basent sur l'activité anti-Xa et non des critères de jugement cliniques, il pourrait être possible d'envisager comme modalité supplémentaire l'utilisation d'une demi-dose thérapeutique comme dernière administration, effectuée 12 heures avant l'intervention. Cela permet, malgré l'intensité de la dose reçue chez des patients présentant un risque thromboembolique élevé, d'administrer la dernière dose (réduite) 12 heures avant l'intervention, et ainsi de réduire la fenêtre thérapeutique. Les modalités de l'anesthésie doivent aussi être prises en compte et le délai entre la dernière administration d'HBPM et le geste invasif doit être rallongé en cas d'anesthésie neuraxiale, ce qui peut justifier un relais par HNF le cas échéant.

La reprise d'une prophylaxie antithrombotique 48 à 72 h après une intervention chirurgicale à haut risque hémorragique appelle à un commentaire. L'expression «chirurgie à haut risque hémorragique» indiquée dans la recommandation est définie dans le texte comme une «chirurgie majeure (d'une durée supérieure à une heure)». Cela signifie que les interventions d'une durée supérieure à une heure chez des patients bénéficiant d'un relais à dose thérapeutique sont a priori définies comme des «interventions chirurgicales à risque hémorragique élevé», et que dans ce cas, la reprise de la prophylaxie postopératoire ne doit d'être effectuée qu'après un délai de 2 à 3 jours. Toutefois, dans la mesure où les interventions comportant un risque thromboembolique potentiellement élevé et très précoce (<2-3 jours) comme la fracture de hanche, cer-

taines transplantations, interventions vasculaires etc. sont celles qui durent souvent plus d'une heure, il existe dans ce cas un dilemme. Il est donc recommandé d'individualiser la prise en charge dans ces cas délicats et de soigneusement évaluer les risques et les bénéfices de la reprise plus précoce de la prophylaxie postopératoire (avant un délai de 2 à 3 jours après l'intervention).

---

**Correspondance:**

Prof. Wolfgang C. Korte  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital St. Gallen  
CH-9007 St. Gallen  
[wolfgang.korte\[at\]zlm.sg.ch](mailto:wolfgang.korte[at]zlm.sg.ch)

---

**Thrombocytopenie induite par l'héparine:**

**Références recommandées**

- Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e495S-530S.
- Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119:2209-18.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-43.
- Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-56.
- Sciulli TM, Mauro VF. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36:1028-41.
- Kiser TH, Fisch DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):452-60.
- Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*. 2012;129(4):407-17.
- Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1035-43.
- Spiess BD. Update on heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular interventions. *Semin Hematol*. 2005;42(3 Suppl 3):S22-7.
- Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):572-7.
- Koster A, Chew D, Gründel M, Bauer M, Kuppe H, Spiess BD. Bivalirudin monitored with the ecarin clotting time for anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2003;96(2):383-6.
- Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1165-76.
- Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 2007;31(6):461-5.
- Fischer KG. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. In TE Warkentin & A Greinacher, Heparin-induced thrombocytopenia, fourth edition, Informa Healthcare. 2007;463-85.

---

**Gestion péri-interventionnelle des traitements**

**antithrombotiques: Références recommandées**

- Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, Kaatz S, Ortel TL, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):692-4.
- Nagler M, Erne P, Babst R, Korte W, Wuillemin WA. Periinterventionelles Management der Antikoagulation und Antiaggregation. *Schweiz Med Forum* 2011;11(23-24):407-12.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S. Erratum in: *Chest*. 2012;141(4):1129.
- Tripodi A, Moia M. The accuracy of the INR and the ACCP recommendations on the use of vitamin K to reverse over anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2012. [Epub ahead of print].
- Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel or prasugrel dosing maintenance in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2338-43.