

Diagnostic et prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine

2019

Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et du Groupe
Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)



En collaboration avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)

Yves Gruel, Emmanuel De Maistre, Claire Pouplard, François Mullier, Sophie Susen, Stéphanie Roulet, Normand Blais, Grégoire Le Gal, A Vincentelli, Dominique Lasne, Thomas Lecompte, Pierre Albaladejo, Anne Godier.

Membres du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) : P. Albaladejo (Anesthésie-réanimation, Grenoble), S. Belisle (Anesthésie, Montréal, Canada), N. Blais (Hématologie-hémostase, Montréal, Canada), F. Bonhomme (Anesthésie-réanimation, Genève, Suisse), A. Borel-Derlon (Hématologie-hémostase, Caen), JY. Borg (Hémostase, Rouen), J.-L. Bosson (Médecine vasculaire, Grenoble), A. Cohen (Cardiologie, Paris), J.-P. Collet (Cardiologie, Paris), E. de Maistre (Hématologie, Dijon), D. Faraoni (Anesthésie-réanimation, Toronto, Canada), P. Fontana (Hémostase, Genève, Suisse), D. Garrigue Huet (Anesthésie-réanimation, Lille), A. Godier (Anesthésie-réanimation, Paris), Y. Gruel (Hématologie, Tours), J. Guay (Anesthésie, Montréal, Canada), J.F. Hardy (Anesthésie, Montréal, Canada), Y. Huet (Cardiologie, Paris), B. Ickx (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), S. Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), D. Lasne (Hématologie, Paris), JH. Levy (Anesthésie-réanimation, Durham, USA), J. Llau (Anesthésie, Valence, Espagne), G. Le Gal (Médecine vasculaire, Ottawa, Canada), T. Lecompte (Hématologie, Genève, Suisse), S. Lessire (Anesthésie, Namur, Belgique), D. Longrois (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Madi-Jebara (Anesthésie, Beyrouth, Liban), E. Marret (Anesthésie-réanimation, Paris), JL. Mas (Neurologie, Paris), M. Mazighi (Neurologie, Paris), G Meyer (Pneumologie, Paris), P. Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), P.E. Morange (Hématologie,

Marseille), S. Motte (Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique), F. Mullier (Hématologie, Namur, Belgique), N. Nathan (Anesthésie-réanimation, Limoges), P. Nguyen (Hématologie, Reims), Y. Ozier (Anesthésie-réanimation, Brest), G. Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), N. Rosencher (Anesthésie réanimation, Paris), S. Rouillet (Anesthésie réanimation, Bordeaux), PM. Roy (médecine d'urgence, Angers), C.M. Samama (Anesthésie-réanimation, Paris), S. Schlumberger (Anesthésie-réanimation, Suresnes), J.F. Schved (Hématologie, Montpellier), P. Sié (Hématologie, Toulouse), A. Steib (Anesthésie-réanimation, Strasbourg), S. Susen (Hématologie Transfusion, Lille), E. van Belle (Cardiologie, Lille), P. van Der Linden (Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique), A. Vincentelli (Chirurgie cardiaque, Lille), et P. Zufferey (Anesthésie-réanimation, Saint- Etienne).

Titre court :

Propositions du GIHP et du GFHT pour le diagnostic et la prise en charge d'une thrombopénie induite par l'héparine

Titre anglais :

Diagnosis and management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR).

INTRODUCTION

La Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) est une pathologie rare, iatrogène, caractérisée par sa gravité potentielle, essentiellement liée aux thromboses, et par ses difficultés diagnostiques et thérapeutiques. En 2002, une conférence d'experts mobilisée par la SFAR avait rédigé des recommandations de prise en charge de la TIH (1). Depuis lors, les médicaments disponibles pour traiter les malades ont évolué, avec notamment la disparition de la lépirudine, la prescription croissante du fondaparinux et des anticoagulants oraux directs, et les tests biologiques nécessaires au diagnostic sont plus performants. Ces évolutions ont conduit le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) et le Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) à définir des propositions actualisées pour le diagnostic et la prise en charge des TIH.

Depuis 2002, de nombreux articles ont été publiés, mais avec peu de grandes séries de patients et encore moins d'essais randomisés comparant les traitements disponibles. Le niveau de preuve des études disponibles reste faible et le niveau de recommandation est donc assez bas, expliquant que notre groupe ait décidé, comme en 2002, de ne pas attribuer de grade aux propositions émises. Nous avons adopté une attitude différente de celles de l'ACCP (American College of Chest Physicians) (2) ou des britanniques (3) qui en 2012 ont proposé des recommandations gradées.

La méthodologie adoptée pour élaborer ces propositions a été la suivante : les questions abordées ont été attribuées à plusieurs groupes de travail, constitués de membres du GIHP et/ou du GFHT. Un premier texte reprenant les données actualisées de la littérature et des recommandations britanniques (3), de l'ACCP (2) ainsi que celles plus récemment émises par l'ASH (4) a été écrit en partant de la conférence d'experts de 2002 (1). Ce premier texte a ensuite été relu, discuté et modifié par les autres groupes, puis soumis à l'analyse critique des autres membres du GIHP et de membres du GFHT. Enfin, ces propositions ont été validées par un vote (n=32 participants), déterminant ainsi la force de chacune des propositions. Pour retenir une proposition sur un critère, au moins 50% des membres devaient exprimer leur accord (pour qu'un accord soit fort, le seuil a été placé à 70%), tandis que moins de 20% d'entre eux pouvaient exprimer leur opposition. En l'absence d'accord, les propositions étaient reformulées et soumises à nouveau au vote dans l'objectif d'obtenir un meilleur accord. Ces propositions ont été élaborées en collaboration avec le Comité des Référentiels Cliniques de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR).

Finalement, notre texte traite les 12 questions suivantes, avec 40 propositions utiles pour la pratique clinique :

1. Quels sont les différents stades et niveaux de risque de TIH ?
2. Quelle surveillance de la numération plaquettaire pour le dépistage d'une TIH ?
3. Quelles sont les circonstances devant faire évoquer le diagnostic de TIH ?
4. Quelles sont les autres causes possibles de thrombopénie chez un patient sous héparine et comment définir la probabilité clinique de TIH ?
5. Quels sont les examens complémentaires nécessaires au diagnostic d'une TIH ?
6. Quelle prise en charge initiale d'un patient avec une suspicion de TIH ?
7. Quels sont les anticoagulants de substitution utilisables lors d'une TIH après arrêt de l'héparine?
8. Y-a-t-il une place pour d'autres traitements chez un patient suspect de TIH ?
9. Quel traitement proposer lors d'une TIH en milieu chirurgical en dehors de la chirurgie cardiaque ?
10. Quel traitement proposer pour une chirurgie cardiaque avec et sans CEC en cas de TIH?
11. Quel traitement proposer lors d'une TIH en milieu médical ?
12. Quelle prévention proposer pour éviter la survenue d'une TIH ou d'une récurrence ?

GENERALITES

Deux types de thrombopénies peuvent survenir chez des patients traités par une héparine (héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM):

1. Une thrombopénie bénigne (type I), d'origine non immune et d'apparition précoce, sans complication thrombotique et qui régresse malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;
2. Une thrombopénie plus sévère (de type II) qui est le plus souvent modérée, d'apparition retardée, d'origine immune et potentiellement très sévère car associée à des thromboses. Elle seule peut être qualifiée de TIH et est l'objet de ces propositions.

La TIH est un syndrome clinico-biologique induit par des anticorps d'isotype IgG, qui reconnaissent presque toujours le facteur 4 plaquettaire (FP4) modifié par l'héparine (5), avec une activation plaquettaire intense associée à une génération explosive de thrombine pouvant aboutir à des thromboses veineuses et/ou artérielles (6, 7). La thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes et d'autre part de leur élimination majorée par le système des phagocytes mononucléés. Les thromboses sont la conséquence d'une activation pluricellulaire impliquant les plaquettes avec l'émission de microparticules procoagulantes, les cellules endothéliales, les polynucléaires neutrophiles et surtout les monocytes qui expriment du facteur tissulaire contribuant à l'hypercoagulabilité des patients (8).

Le diagnostic de TIH aiguë est difficile puisqu'il existe souvent d'autres causes potentielles de thrombopénie, notamment en période post-opératoire ou chez les patients de réanimation, et il doit intégrer les circonstances cliniques et les traitements associés. Il est important de ne pas méconnaître ce diagnostic, ou à l'inverse de ne pas conclure abusivement à une TIH car l'arrêt systématique de l'héparine devant toute thrombopénie pose des problèmes thérapeutiques et peut exposer le patient à des complications.

La confirmation biologique du diagnostic est nécessaire dans tous les cas mais nécessite souvent plusieurs jours. La biologie, impliquant une recherche d'anticorps anti-FP4, ne doit cependant jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un anticoagulant de substitution et d'action immédiate.

Le risque thrombotique est considéré comme élevé durant le premier mois après le diagnostic (9), le titre d'anticorps et leur capacité à activer les plaquettes et l'hémostase diminuant ensuite, pour ne plus être détectables en règle au-delà de 3 mois (10).

QUESTION 1

QUELS SONT LES DIFFERENTS STADES ET NIVEAUX DE RISQUE DE TIH ?

Proposition N°1

Il est proposé de distinguer trois stades différents de TIH selon son ancienneté :

- **TIH aiguë**, qui correspond à une TIH récente, diagnostiquée depuis moins d'un mois, période durant laquelle les anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (FP4) activateurs sont le plus souvent présents avec un risque thrombotique élevé.

- **TIH subaiguë**, qui correspond à une TIH diagnostiquée depuis 1 à 3 mois, période durant laquelle les anticorps anti-FP4 sont souvent présents avec un titre bas.

- **Antécédent de TIH**, qui correspond à une TIH ancienne, de plus de 3 mois, et à ce stade, les anticorps anti-FP4 sont le plus souvent indétectables. **(Accord fort)**

Proposition N°2

Il est proposé de définir le niveau de risque de TIH sous héparine comme étant :

- **Faible** (inférieur à 0,1%) en cas de traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en médecine (sauf cancer), en obstétrique (en dehors d'une chirurgie y compris la césarienne), ou au décours d'un traumatisme mineur; lors de tous traitements par le fondaparinux ; en cas d'injection isolée d'héparine non fractionnée (HNF) pour une procédure endovasculaire ou une chirurgie simple ; lors de tout traitement par une HNF ou une HBPM d'une durée au-delà de 1 mois.

- **Intermédiaire** (compris entre 0,1 et 1%) en cas de traitement prophylactique par HNF en médecine/obstétrique, ou par HBPM chez un patient cancéreux, ou un traumatisé sévère, ou un patient traité par HBPM en postopératoire (y compris en chirurgie cardiaque).

- **Elevé** (supérieur à 1%) en cas de traitement prophylactique par HNF en chirurgie, (y compris pour une assistance circulatoire) ou pour une épuration extrarénale ; lors de tous traitements curatifs par HNF en médecine/chirurgie/obstétrique.

(Accord fort)

ARGUMENTAIRE

La prise en charge des malades dépend de l'ancienneté de la TIH, et de la persistance ou non d'anticorps anti-FP4 circulants, et **3 stades** différents peuvent être individualisés (Proposition N°1).

Le risque de TIH varie selon le type d'héparine administré (HNF ou HBPM), le terrain sous-jacent, et la durée du traitement (Tableau I).

En 2012, l'ACCP avait défini ses propositions en ne tenant compte que de deux niveaux de risque, supérieur ou inférieur à 1% (2). En 2018, l'ASH a proposé trois niveaux de risque, élevé (>1%), intermédiaire (entre 0,1 et 1%) et faible (<0,1%) (4), position que nous avons adoptée car répondant mieux aux différentes situations auxquelles le clinicien est le plus fréquemment confronté.

Le risque de TIH est évalué comme faible durant tous les traitements par une HBPM en médecine (sauf cancer), et durant la grossesse hors contexte chirurgical. Ce risque est très faible aussi voire nul sous fondaparinux (qui n'est pas *stricto sensu* une héparine) qu'il soit prescrit avec des doses préventives ou curatives (11).

En médecine, une étude prospective en 2005 a retrouvé une incidence de TIH égale à 0,8% sous HBPM à doses préventives ou curatives (21), mais ce résultat n'a pas été confirmé. Une autre étude en 2011, ayant concerné plus de 25 000 patients, a identifié une fréquence de TIH beaucoup plus faible ($\leq 0,2\%$) chez des malades médicaux traités par une dose préventive d'HBPM (12). Nous ne proposons donc aucune surveillance des plaquettes chez les patients médicaux sous HBPM (question N°2), en accord avec les recommandations britanniques (3) et nord-américaines (4) les plus récentes.

De plus, un patient recevant un unique bolus d'HNF (pour un examen endovasculaire notamment), est aussi à faible risque de TIH, sauf s'il a été récemment (dans les 3 mois qui précèdent) exposé plusieurs jours de suite à une héparine.

En obstétrique, une revue systématique de plus de 2700 grossesses sous HBPM a confirmé un risque très bas de TIH, inférieur à 0,1% (13), justifiant aussi la non surveillance des plaquettes dans ce contexte.

Enfin, le risque de TIH est très faible chez tous les malades au-delà d'un mois de traitement par une héparine, quelle que soit la molécule administrée (HNF ou HBPM), et la posologie.

Le risque de TIH est intermédiaire (compris entre 0,1 et 1%) dans de nombreuses situations cliniques. C'est le cas notamment des patients traités pour une prophylaxie par une HBPM dans un contexte chirurgical, et pour lesquels le risque de TIH est estimé comme étant presque 10 fois plus faible que sous HNF (14, 15).

Il est cependant très variable selon le contexte et le type de chirurgie, comme en témoigne cette large fourchette d'incidence, de 0,1 à 1%, et qui n'implique pas nécessairement la même surveillance. Ainsi, le risque de TIH jugé faible en cas de traumatisme mineur (4) semble plus élevé sous HBPM après chirurgie pour un trauma sévère (16), étant évalué à 0,36% (17). Par

contre, il est beaucoup plus faible après une chirurgie orthopédique programmée, comme la pose d'une prothèse de hanche ou de genou (18). En France une chirurgie mineure n'est pas en soi une indication à une prophylaxie médicamenteuse, et nous avons donc considéré tout acte chirurgical traité par une HBPM comme étant à risque intermédiaire de TIH.

En chirurgie cardiovasculaire, malgré un bolus d'HNF réalisé en peropératoire notamment en cas de circulation extra corporelle (CEC) le risque de TIH est diminué si une HBPM est prescrite en post-opératoire (0,4 % versus 2,5 % sous HNF) (19, 20). Le risque de TIH chez les patients de chirurgie cardio-vasculaire sous HBPM est donc considéré comme à risque intermédiaire.

Chez les patients cancéreux médicaux, une seule étude a rapporté une incidence élevée > 1% de TIH (21), mais sa méthodologie a été discutée (2), et ce résultat n'a pas été confirmé (22), ce qui explique que nous ayons considéré le risque de TIH dans ce contexte comme étant intermédiaire.

Un risque élevé de TIH (supérieur à 1%) existe pour la majorité des patients traités par une HNF, qu'ils reçoivent une dose préventive ou curative, notamment en chirurgie orthopédique (23), ou après chirurgie cardiaque avec CEC (24).

Chez les malades médicaux, le risque de TIH sous HNF est probablement plus faible mais il reste proche de 1% (12, 25, 26) et plus élevé lors des traitements curatifs par voie intraveineuse (12, 27).

Les patients sous ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) nécessitent un traitement anticoagulant curatif par HNF IVSE et ont donc un risque élevé de TIH (28), bien qu'encore mal défini (29, 30).

Niveau de Risque

	Contexte	Schéma	Faible	Intermédiaire	Elevé
HNF	Chirurgie y compris Césarienne	Prophylactique ou Curatif			+
	Médical/ Obstétrical	Curatif			+
	CEC, EER, ECMO, CPIA				+
	Médical/ Obstétrical	Prophylactique		+	
HBPM	Chirurgie y compris Césarienne	Prophylactique ou Curatif		+	
	Cancer			+	
	Médical/ Obstétrical	Prophylactique ou Curatif	+		

HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : Héparine de bas poids moléculaire ; EER : Epuration extra-rénale ; CEC : Circulation extra-corporelle ; ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; CPIA : contre pulsion intra aortique.

Tableau I : Niveaux de risque de TIH selon le contexte et le type d'héparine administré

QUESTION 2

QUELLE SURVEILLANCE DE LA NUMERATION PLAQUETTAIRE POUR LE DEPISTAGE D'UNE TIH ?

Proposition N°3

Il est proposé de réaliser systématiquement chez tous les patients traités par une héparine, qu'elle soit non fractionnée ou de bas poids moléculaire, une numération plaquettaire avant l'initiation du traitement (ou à défaut le plus tôt possible après la première injection (soit avant J4) (Accord fort).

Proposition N°4

Il est proposé de ne pas surveiller la numération plaquettaire chez les patients ayant un risque faible de TIH. (Accord fort)

Proposition N°5

Pour les patients ayant un risque intermédiaire de TIH, il est proposé de

surveiller la numération plaquettaire une fois à deux fois par semaine entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord fort).

Proposition N°6

Pour les patients ayant un risque élevé de TIH, il est proposé de surveiller la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine du 4^{ème} au 14^{ème} jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord fort).

ARGUMENTAIRE

A. Le dépistage précoce d'une TIH repose en premier lieu sur la surveillance de la numération plaquettaire (NP).

Un premier comptage des plaquettes est recommandé avant le début de tout traitement par l'héparine (2, 3), ou à défaut le plus tôt possible (avant le 4^{ème} jour de traitement), le résultat obtenu servant de référence (Proposition N°3).

B. La surveillance dépend ensuite du niveau de risque de TIH.

Dans toutes les situations où le risque de TIH est faible, aucune surveillance de la NP n'est requise (Proposition N°4), mais un hémogramme sera pratiqué lors de tout événement inhabituel ou inattendu (voir question N°3, proposition N°7).

Le contrôle de la NP est nécessaire pour les autres malades, avec un rythme plus soutenu pour ceux avec un risque élevé (2 ou 3 fois par semaine). A noter que l'ASH propose dans ce cas un contrôle de la NP toutes les 48 heures (4), qui peut être préféré si le risque est très important, comme par exemple lors d'une chirurgie cardiaque chez un patient avec antécédent de TIH.

Toutefois, après chirurgie cardiaque avec CEC, le contrôle répété de la NP permet une analyse soigneuse de l'évolution post-opératoire et l'identification d'un éventuel profil 'biphasique', caractérisé par une diminution de la NP dans les jours qui suivent une phase de correction totale ou partielle, et qui est hautement prédictif d'une TIH (20, 31).

Une fenêtre de surveillance entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de traitement est proposée, car la très grande majorité des TIH surviennent durant cette période (10). Toutefois, quelques cas ont été rapportés au-delà de 15 jours de traitement, notamment sous HBPM (32), mais jamais au

delà de 1 mois. Il est donc logique de maintenir une surveillance des plaquettes durant un mois, mais allégée après 15 jours de traitement. Au-delà, le risque de TIH devient très faible et aucun contrôle de la NP n'est nécessaire.

QUESTION 3

QUELLES SONT LES CIRCONSTANCES DEVANT FAIRE EVOQUER LE DIAGNOSTIC DE TIH ?

Une TIH est caractérisée en pratique par :

- 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.

La thrombopénie ou une diminution franche et brutale du nombre des plaquettes survient typiquement entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour de l'héparinothérapie. Cependant, ce délai peut être plus court (dès le 1^{er} jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents (10). Il peut aussi être plus long (supérieur à 2 semaines), notamment avec les HBPM (32), sans excéder un mois.

Le diagnostic doit être évoqué devant une numération plaquettaire <100 G/L et/ou une diminution de la numération plaquettaire initiale >50 % par rapport à une précédente valeur, obtenue le plus souvent en début de traitement. La thrombopénie est typiquement modérée, comprise entre 30 et 70 G/L chez 80 % des patients.

- une coagulopathie de consommation (CIVD) est possible et sa présence n'exclut pas le diagnostic de TIH. Elle aggrave la thrombopénie ;
- en réanimation ou en période post-opératoire, 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, mais il existe toutefois et presque toujours une diminution relative de la numération plaquettaire.

L'existence d'accidents thrombotiques veineux et/ou artériels sous héparine est très évocatrice

- les thromboses veineuses profondes concernent jusqu'à 50 % des patients avec une TIH, ce qui peut justifier leur recherche systématique par un écho-Doppler veineux des membres inférieurs en cas de suspicion de TIH (33);
- Une embolie pulmonaire est présente dans 10 à 25 % des cas ;
- les thromboses artérielles peuvent affecter tous les territoires, avec une atteinte plus

fréquente de l'aorte abdominale et ses branches ;

- une gangrène veineuse des membres est très rare. Elle peut compliquer une TIH quand un traitement par un antagoniste de la vitamine K (AVK) a été prescrit en cas de suspicion sans être associé à un autre antithrombotique efficace (34), ou si la TIH est diagnostiquée au moment d'un relais héparine/AVK.
- Une « résistance » à l'héparine avec extension du processus thrombotique initial est aussi une circonstance de découverte possible, mais rare ;
- Les complications neurologiques surviennent chez environ 10 % des patients, avec par ordre de fréquence décroissante des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des thromboses veineuses cérébrales, des états confusionnels ou des amnésies transitoires.

D'autres manifestations cliniques pouvant faire suspecter une TIH sont rares :

- les nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine sont les plus typiques (35, 36) et peuvent être inaugurales, précédant la chute de la numération plaquettaire ; un érythème cutané est possible aussi, mais sans relation certaine avec une TIH, en particulier avec les HBPM (37).
- les nécroses hémorragiques des surrénales sont exceptionnelles ;
- une réaction inhabituelle après injection d'héparine a parfois été rapportée notamment dans le contexte d'une hémodialyse ; hypotension, frissons, réaction anaphylactique.
- les complications hémorragiques sont rares aussi, favorisées par une CIVD et associées à une mortalité élevée.

Toutes les manifestations cliniques et les données relatives à l'évolution de la numération des plaquettes doivent être analysées car elles contribueront à définir un score de probabilité clinique de TIH, qui aidera à la prescription des tests biologiques. Le score des 4T est en pratique le score pré-test le plus largement utilisé (voir question suivante).

Proposition N°7

Quel que soit le risque de TIH, il est proposé de contrôler systématiquement la numération plaquettaire de tout malade traité par héparine en cas d'événement clinique inattendu : apparition ou aggravation d'une thrombose veineuse ou artérielle, nécrose cutanée ou réaction inhabituelle après l'injection d'héparine (frisson, hypotension artérielle, dyspnée, amnésie) (Accord fort).

QUESTION 4

QUELLES SONT LES AUTRES CAUSES POSSIBLES DE THROMBOPENIE CHEZ UN PATIENT SOUS

Proposition N°8

En cas de suspicion de TIH, il est proposé de définir la probabilité clinique de TIH à l'aide du score des 4T, en dehors d'un contexte de chirurgie cardiaque. (Accord fort).

ARGUMENTAIRE

A. Une thrombopénie sous héparine est souvent due à d'autres causes potentielles qu'une TIH et qu'il convient d'identifier.

1. Sous HNF, une thrombopénie précoce et modérée peut survenir dans les deux premiers jours de traitement, résultant d'un effet pro-agrégant direct de l'HNF. Néanmoins, elle peut aussi exceptionnellement témoigner d'une TIH de survenue précoce après réintroduction d'héparine chez un patient sensibilisé par un traitement héparinique dans les 3 mois précédents.

2. D'autres étiologies à une thrombopénie isolée sont possibles notamment chez le patient de réanimation (38) ou après chirurgie :

L'hémodilution périopératoire et 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.

Une thrombopénie de consommation est fréquente aussi au décours d'une CEC, en cas d'assistance ventriculaire, ou d'épuration extra-rénale, toutes ces circonstances étant à risque significatif de TIH.

Le purpura post-transfusionnel, lié à une allo-immunisation, doit aussi parfois être envisagé (typiquement baisse majeure et brutale des plaquettes et contexte hémorragique). Son diagnostic est urgent compte tenu du risque de saignement sévère et de la nécessité d'un traitement spécifique.

L'utilisation des inhibiteurs des glycoprotéines GPIIb–IIIa dans les syndromes coronaires aigus se complique potentiellement de thrombopénies précoces et souvent profondes.

L'imputabilité d'autres médicaments potentiellement responsables de thrombopénies immunes en réanimation (39) ou de certaines chimiothérapies antimitotiques est aussi à évoquer.

3. Lorsque la thrombopénie est associée à des complications thrombotiques veineuses ou artérielles, d'autres étiologies qu'une TIH doivent être évoquées. Il s'agit principalement du

syndrome des antiphospholipides (40), du purpura thrombotique thrombocytopénique et de la CIVD. Une thrombopénie et des thromboses peuvent aussi être observées chez des patients avec un cancer, avec un tableau de pseudo-TIH.

Les causes potentielles de thrombopénie autres qu'une TIH seront donc prises en compte pour l'évaluation de la probabilité clinique de TIH.

B. La probabilité clinique de TIH est évaluée par le score des 4T (2, 41), qui repose sur 4 critères majeurs et pour chacun d'eux sont attribués 0, 1 ou 2 points (Figure 1).

Le 1^{er} T dépend du nombre des plaquettes lors de la suspicion (Thrombocytopenia)

En règle générale, la thrombopénie n'est jamais profonde (souvent entre 30 et 70 G/L) et reste >20 G/L. De plus, une authentique TIH peut être observée sans réelle thrombopénie, mais une diminution du nombre de plaquettes d'au moins 50 % par rapport à la numération la plus élevée avant la suspicion est hautement prédictive (2 points). Au contraire, une chute de moins de 30% de la NP ou une NP <10 G/L n'est pas en faveur d'une TIH (0 point).

Le 2^{ème} T dépend du délai de survenue de la thrombopénie (Timing)

Dans les cas typiques, une chute de la numération plaquettaire est observée 5 à 10 jours après le début du traitement par l'héparine (2 points) ou plus tôt si un traitement héparinique a été administré dans les 3 mois précédents (1 point).

Le 3^{ème} T dépend de la présence ou non d'accidents thromboemboliques veineux et artériels ou d'autre évènements cliniques associés à la thrombopénie (Thrombosis)

Les complications thrombotiques sont parfois évidentes mais certaines thromboses peuvent être asymptomatiques. Certains suggèrent donc de les rechercher systématiquement par un examen écho Doppler des membres inférieurs (4).

Le 4^{ème} T dépend de l'existence ou non d'une autre cause potentielle de thrombopénie (oTher).

Cette notion est la plus difficile à évaluer car souvent, les patients présentent des pathologies (sepsis, hépatopathie...) et des traitements associés (chimiothérapie, antibiotiques, diurétiques...) potentiellement source de thrombopénies. Une autre pathologie hématologique aiguë doit toujours être recherchée et l'analyse rigoureuse de l'hémogramme est donc nécessaire. Une allo-immunisation antiplaquettaire doit également être évoquée dans le cas d'une administration récente de produits sanguins labiles. Toutefois, les thrombopénies post-transfusionnelles ou médicamenteuses non liées à l'héparine sont souvent plus sévères que celles associées aux TIH, et compliquées de saignements et non de thromboses.

Chaque item du 4T étant noté de 0 à 2, le score total peut refléter une probabilité de TIH **faible**

s'il est ≤ 3 , **intermédiaire** s'il est égal à 4 ou 5 ou **élevée** s'il est ≥ 6 .

Chez les patients ayant eu une chirurgie cardiaque avec CEC, ce score est plus difficile à appliquer et l'analyse du profil d'évolution post-opératoire des plaquettes plus performante. En effet, un profil d'évolution 'biphasique' de la numération plaquettaire est équivalent à un score $4T \geq 6$, avec une probabilité élevée de TIH (20, 42). Chez les patients en soins intensifs avec des pathologies multiples, le score des 4T est difficile aussi à évaluer en raison des comorbidités et de traitements multiples et il peut être mis en défaut (43).

QUESTION 5

QUELS SONT LES EXAMENS BIOLOGIQUES À REALISER LORS D'UNE SUSPICION DE TIH ?

Proposition N°9

En cas de suspicion, il est proposé de rechercher le plus rapidement possible des anticorps anti-FP4 si la probabilité clinique de TIH est intermédiaire ou élevée. (Accord fort).

ARGUMENTAIRE

La découverte d'une thrombopénie chez un patient traité par héparine doit systématiquement être contrôlée par l'examen du tube de prélèvement à la recherche d'un caillot, et du frottis pour exclure la présence d'agrégats. Un nouveau prélèvement sur citrate permet souvent d'exclure une fausse thrombopénie sur EDTA.

Des examens simples d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, D-dimères ou monomères de fibrine) doivent aussi être prescrits afin de rechercher une éventuelle CIVD, possible dans certaines TIH sévères et n'excluant donc pas ce diagnostic.

Deux catégories de tests spécifiques permettent de mettre en évidence les anticorps associés aux TIH (44), avec pour chacune des avantages et des inconvénients.

- Les tests immunologiques détectent des anticorps d'isotype IgG, IgM, IgA spécifiquement dirigés contre le FP4 modifié. Ils sont semi-quantitatifs (tests ELISA ou en chimiluminescence) ou qualitatifs (agglutination, immunofiltration, immunoturbidimétrie...), ont une excellente sensibilité et sont de réalisation simple. Ces tests doivent être réalisés le plus rapidement possible afin d'éliminer rapidement le diagnostic de TIH et d'orienter le clinicien vers la recherche d'une autre étiologie à la thrombopénie. Leur valeur prédictive négative est

excellente (45), mais leur spécificité est moins bonne puisque des anticorps anti-FP4 peuvent apparaître sans être pour autant associés à une TIH, notamment au décours d'une CEC, après laquelle ils sont présents chez près d'un malade sur 2. La spécificité et surtout la valeur prédictive positive (VPP) du test immunologique peuvent cependant être améliorées en utilisant une méthode détectant spécifiquement les IgG et en exprimant le résultat quantitativement, le plus souvent en précisant la valeur d'absorbance mesurée (46). Une autre approche consiste à tester si une concentration élevée d'héparine diminue l'absorbance mesurée en ELISA, ce résultat étant spécifique d'anticorps anti-FP4 associés aux TIH (47). Toutefois, cette procédure conseillée pour de faibles titres d'Ac ($DO < 1$) (48) est peu appliquée et son intérêt est controversé (49).

- Les tests fonctionnels ou d'activation plaquettaire mettent en évidence la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps d'isotype IgG capables d'activer les plaquettes d'un sujet témoin en présence d'héparine (50).

Ces tests peuvent être réalisés sur plasma riche en plaquettes, comme pour les tests d'agrégation plaquettaire (TAP), ou sur plaquettes lavées ce qui sensibilise la recherche des anticorps activateurs. Dans ce dernier cas, on distingue le test de libération de sérotonine radiomarquée ou SRA, considéré comme un « *gold standard* » et le test HIPA (Heparin-Induced Platelet Activation), qui est peu utilisé en France. La recherche d'anticorps héparine-dépendants peut aussi être réalisée sur sang total par une technique d'impédance (51). Néanmoins, les tests réalisés sur plaquettes lavées restent aujourd'hui considérés comme les méthodes de référence avec une spécificité proche de 100%. L'utilisation des plaquettes de plusieurs témoins et/ou de témoins sélectionnés augmente les performances des tests fonctionnels, et notamment du TAP.

Les tests SRA (nécessitant l'usage du carbone 14) et HIPA sont de réalisation longue et délicate, et réservés à quelques laboratoires experts. D'autres approches comme la cytométrie en flux ont été adaptées au diagnostic biologique des TIH (50) mais elles ont été peu utilisées et restent à valider.

QUESTION 6

QUELLE PRISE EN CHARGE INITIALE D'UN PATIENT AVEC UNE SUSPICION DE TIH ?

Proposition N°10

Si la probabilité pré-test est faible ($4T \leq 3$), le diagnostic de TIH peut être exclu et le traitement par l'héparine peut être poursuivi, sans réaliser de tests biologiques spécifiques. La recherche d'une étiologie de la thrombopénie avec un suivi rapproché de la NP doit être mise en place. (Accord fort).

Proposition N°11

Si la probabilité pré test est intermédiaire (4T = 4 ou 5) ou élevée (4T ≥ 6), des tests biologiques doivent systématiquement être réalisés pour rechercher des anticorps anti-FP4. (Accord fort).

Proposition N°12

Si la probabilité clinique est intermédiaire et la recherche d'anticorps anti-FP4 négative, le diagnostic de TIH est exclu et le traitement par héparine peut être poursuivi ou repris, avec un suivi rapproché de la numération plaquettaire. (Accord fort)

Proposition N°13

Lorsque la probabilité clinique de TIH est élevée, (4T ≥ 6 ou CEC avec profil d'évolution de la numération plaquettaire biphasique), le traitement par l'héparine doit être immédiatement arrêté et remplacé par un traitement anticoagulant non-héparinique à doses curatives, sans attendre les résultats des tests biologiques. (Accord fort)

Proposition N°14

Si la probabilité clinique est intermédiaire ou élevée et qu'un titre significatif d'anticorps anti-FP4 est détecté, un test fonctionnel doit être réalisé. S'il est positif, le diagnostic de TIH est confirmé (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

La prise en charge d'une suspicion de TIH repose sur une **démarche clinique et biologique concertée et rapide**, qui est déterminante pour la gestion du traitement antithrombotique et le pronostic du patient.

La première étape est de définir la probabilité clinique de TIH, notamment avec le 4T, **et si elle faible**, une autre étiologie de la thrombopénie doit être recherchée sans analyses biologiques spécifiques en accord avec les propositions britanniques (3) et de l'ASH (4). Toutefois, une recherche d'anticorps anti-FP4 peut être discutée pour les patients où le 4T est difficile à définir, notamment en cas de données manquantes.

Dans les autres cas (probabilité clinique intermédiaire ou élevée), un prélèvement sanguin pour la détection d'anticorps anti-FP4 doit être effectué le plus rapidement possible.

Point essentiel : la décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre

antithrombotique d'action immédiate ne doit pas être retardée par l'attente des résultats du laboratoire.

Les tests immunologiques sont réalisés en première intention et un test fonctionnel n'est réalisé que si la recherche d'anticorps anti-FP4 est positive, en particulier dans les cas où la probabilité pré-test est intermédiaire.

En cas de probabilité pré-test élevée, associée à la présence d'un titre relativement élevé d'anticorps anti-FP4 en ELISA (par exemple DO supérieure à 2), le diagnostic de TIH peut être confirmé sans nécessité de réaliser un test fonctionnel (4, 52). Cette démarche n'est cependant applicable que si les anticorps anti-FP4 sont recherchés par des tests immunologiques quantitatifs. Lorsque le 4T est élevé, un test fonctionnel est recommandé si la recherche immunologique d'anticorps anti-FP4 est négative, car de rares TIH avec anticorps anti-IL8 ont été rapportés (53).

Lorsque la probabilité clinique est intermédiaire et que le laboratoire peut réaliser un test immunologique ou fonctionnel avec un délai de réponse court (< 3 heures après le prélèvement), le clinicien peut envisager d'attendre les résultats avant de modifier le traitement anticoagulant (figure 1).

Pour toute suspicion de TIH, il est important d'aboutir à une conclusion diagnostique claire qui prenne en compte tous les éléments du dossier et **il est obligatoire de déclarer chaque cas au centre régional de pharmacovigilance.**

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).

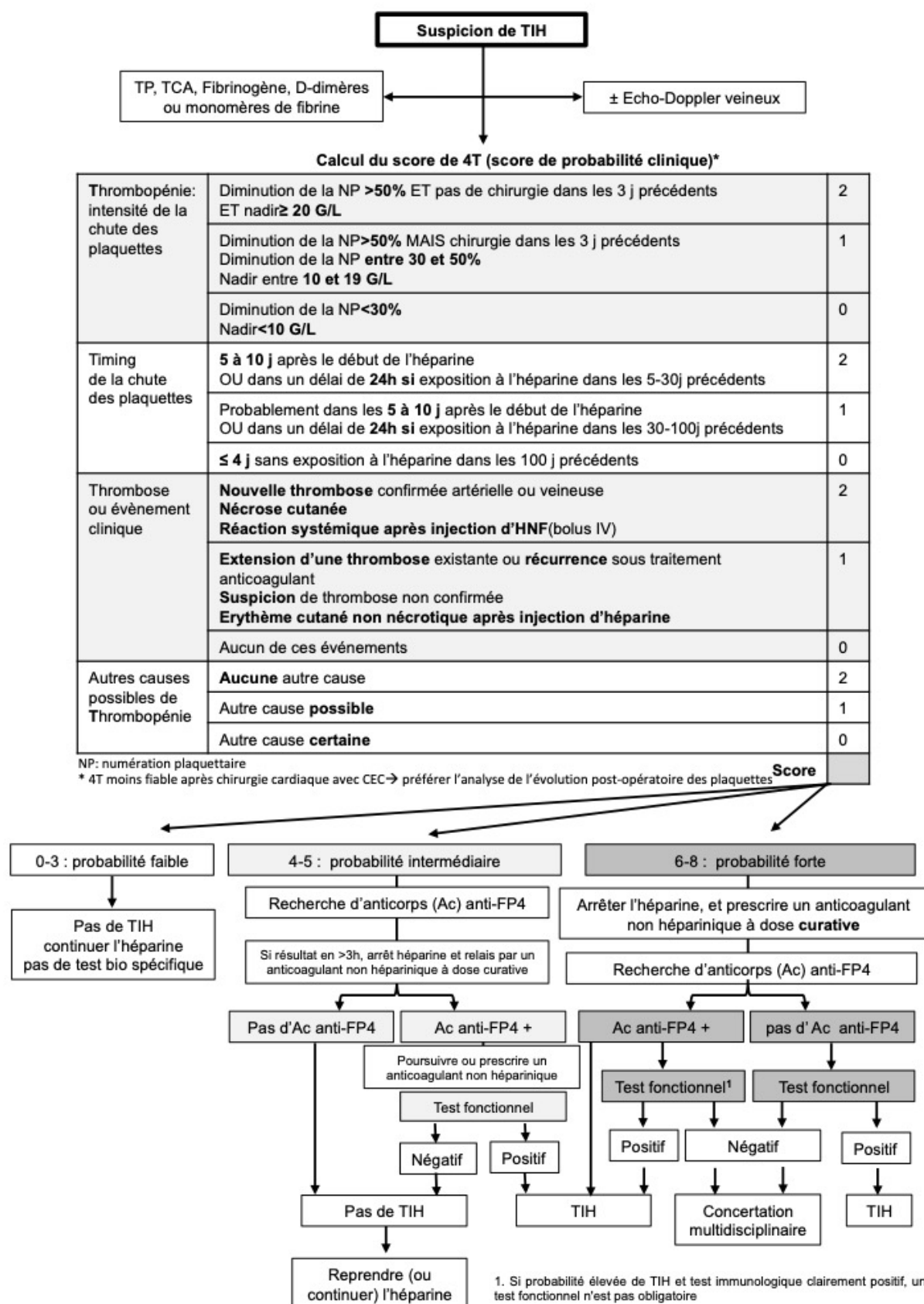


Figure 1. Algorithme du diagnostic clinique et biologique d'une TIH

QUESTION 7

QUELS SONT LES ANTICOAGULANTS DE SUBSTITUTION UTILISABLES LORS D'UNE TIH APRES ARRET DE L'HEPARINE ? COMMENT LES PRESCRIRE A LA PHASE AIGUË ?

Proposition N°15

Les anticoagulants utilisables à la phase aiguë d'une TIH sont l'argatroban, la bivalirudine, le danaparoïde, le fondaparinux, et les anticoagulants oraux directs. (Accord fort)

Proposition N°16

Le danaparoïde n'est pas recommandé en première intention pour le traitement d'une TIH en cas d'insuffisance rénale sévère. (Accord fort)

Proposition N°17

Le danaparoïde à dose prophylactique n'est pas recommandé pour le traitement d'une TIH à la phase aiguë. Des doses curatives administrées par voie IV sont plus efficaces et nécessitent une surveillance de l'activité anti-Xa (gamme danaparoïde). (Accord fort)

Proposition N°18

L'absence de correction de la numération plaquettaire, ou l'apparition ou l'extension d'une thrombose sous danaparoïde doit conduire à le remplacer par un autre anticoagulant. (Accord fort)

Proposition N°19

Il est proposé d'utiliser l'argatroban en priorité pour le traitement d'une TIH en cas d'insuffisance rénale sévère. Cet anticoagulant est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Il doit être utilisé dans une structure spécialisée. (Accord fort)

Proposition N°20

Il est proposé que la posologie initiale d'argatroban soit de 1 µg/kg/min et réduite à 0,5 µg/kg/min chez les patients de réanimation, de chirurgie cardiaque et en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). (Accord fort)

Proposition N°21

La surveillance biologique d'un traitement par l'argatroban doit être quotidienne.

Elle peut reposer sur le TCA (s'il est normal avant traitement) à maintenir entre 1,5 et 3 fois le témoin (sans dépasser 100 sec), ou de préférence sur d'autres tests plus spécifiques comme le temps de thrombine diluée ou un test à l'écarine (fenêtre thérapeutique proposée = 0,5 à 1,5 µg/mL). (Accord fort)

Proposition N°22

Il est recommandé de ne prescrire un AVK à la phase aiguë d'une TIH que lorsque la numération plaquettaire est corrigée (>150 G/L), avec relais sous couvert d'un traitement parentéral. (Accord fort)

Proposition N°23

Lors d'une TIH aiguë

1. Chez un patient stable, sans insuffisance rénale ou hépatique sévère, et sans risque hémorragique (absence de comorbidité ou de procédure invasive récente ou prévue à court terme), il est possible de prescrire tous les anticoagulants non hépariniques disponibles mais la simplicité d'emploi du fondaparinux et des AOD (sans surveillance biologique spécifique) justifie qu'ils puissent être proposés en première intention ou en relais d'un traitement par le danaparoïde ou l'argatroban.
2. Chez un patient instable, ou à risque hémorragique (comorbidité ou procédure invasive récente ou prévue à court terme), ou en unité de soins intensifs, il est proposé de prescrire en priorité un anticoagulant injectable de ½ vie courte, argatroban ou bivalirudine, associé à une surveillance biologique stricte.
3. Chez un patient avec une thrombose sévère (EP massive, thrombose extensive ou artérielle, gangrène, coagulopathie de consommation), il est proposé de prescrire en priorité un traitement injectable par l'argatroban ou la bivalirudine associé à une surveillance biologique stricte.
4. Chez un patient avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), seul l'argatroban peut être utilisé.
5. Chez un patient avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la bivalirudine, le danaparoïde ou le fondaparinux peuvent être utilisés. (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

Le traitement d'une TIH a longtemps reposé sur l'usage du **danaparoïde sodique**. Puis, il a

été possible d'utiliser la lépirudine, antithrombine directe, mais ce médicament n'est plus disponible en France depuis 2012. Ces dernières années ont vu l'essor de l'**argatroban**, antithrombine de synthèse, du **fondaparinux** et plus récemment, des **anticoagulants oraux directs (AOD)**. L'usage de ces deux derniers médicaments, bien qu'ils ne soient pas officiellement autorisés dans la TIH, est toutefois proposé (4). La **bivalirudine** largement utilisée par plusieurs pays n'est plus référencée aujourd'hui en France, mais des génériques doivent être disponibles prochainement.

A. Le danaparoïde sodique

1. Le danaparoïde sodique (Orgaran®) est un héparinoïde d'extraction (issu comme plusieurs HBPM de l'intestin de porc) qui contient de l'héparane sulfate, du dermatane sulfate et du chondroïtine sulfate. Son activité anticoagulante est principalement liée à son activité anti-Xa, associée à une faible activité anti-IIa. Il n'allonge pas le temps de Quick et allonge peu le TCA. La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa du danaparoïde est longue, d'environ 25 h. Celle de l'activité anti-IIa est plus courte, environ 7 h, mais elle est allongée en cas d'insuffisance rénale, situation où l'argatroban est préférable. Les indications de l'AMM (RCP) incluent le traitement prophylactique et curatif des événements thromboemboliques des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents documentés de TIH. Ce médicament est le plus anciennement utilisé dans le traitement de la TIH (54) bien qu'il n'ait été évalué que dans un seul essai randomisé (55) et deux cohortes historiques rétrospectives (56, 57).

2. Le danaparoïde sodique peut être administré par voie sous-cutanée (2 ou 3 injections/j) ou intraveineuse continue le plus souvent précédée d'un bolus. La posologie varie en fonction de la situation clinique médicale ou chirurgicale et des protocoles adaptés à chaque situation ont été établis (voir RCP) :

Utilisé par voie intraveineuse à doses curatives, le danaparoïde est prescrit avec une dose de charge intraveineuse qui varie selon le poids (1250 U IV si poids ≤ 55 kg ; 2500 U IV si $55 < \text{poids} \leq 90$ kg ; 3750 U IV si > 90 kg) et une dose d'entretien par voie intraveineuse continue de 400 U/h pendant 4 h, 300 U/h pendant les 4 h suivantes, puis 150 à 200 U/h pendant la durée du traitement à ajuster en fonction de l'activité anti-Xa plasmatique (0.5 - 0.8 U/mL, gamme danaparoïde).

En pédiatrie, la dose initiale de danaparoïde pour une thrombose constituée est de 30 U/kg en bolus intraveineux suivi d'une dose d'entretien de 1,2 à 2,0 U kg/h.

La voie IV est préférable, mais si l'on utilise la voie sous-cutanée à doses curatives, la dose d'entretien de danaparoïde varie selon le poids : 1500 U SC 2 fois/j si poids ≤ 55 kg ; 2000 U

SC 2 fois/j si $55 < \text{poids} \leq 90 \text{ kg}$; 1750 U SC 3 fois /j si $\text{poids} > 90 \text{ kg}$.

Il est important de souligner que selon l'analyse de 294 patients traités par le danaparoïde à la phase aiguë de la TIH, les doses prophylactiques sont moins efficaces que les doses plus élevées administrées par voie IV continue (56).

Chez un patient avec un antécédent de TIH, le danaparoïde peut être prescrit à doses préventives, soit :

750 U SC 2 fois/j si le poids est $\leq 90 \text{ kg}$

1250 U SC 2 fois/j si le poids est $> 90 \text{ kg}$

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont détaillés les protocoles adaptés à différentes situations cliniques (cathétérisme cardiaque, angioplastie coronaire, embolectomie artérielle, pontage vasculaire périphérique, chirurgie cardiopulmonaire, hémodialyse périodique, dialyse quotidienne, hémofiltration continue) dont certaines sont discutées dans la question N°11.

3. La surveillance du traitement est nécessaire dans la majorité des cas, notamment en cas de risque hémorragique ou d'insuffisance rénale, le danaparoïde étant principalement éliminé par le rein. Elle est aussi proposée en cas de cachexie et chez les patients dont le poids est $> 90 \text{ kg}$. Elle est assurée par la mesure quotidienne de l'activité anti-Xa (premier dosage 4 heures après le début de la perfusion), avec une méthode de dosage étalonnée avec des calibrants spécifiques. Selon le RCP, l'activité anti-Xa cible doit être maintenue entre 0,5 et 0,8 U/ml pour le traitement d'une TIH à la phase aiguë (3).

Un risque de réactivité croisée *in vitro* du danaparoïde avec les anticorps présents chez les patients atteints existe dans 3 à 10 % des cas, mais les conséquences cliniques qui peuvent en résulter sont rares (54). Un traitement par danaparoïde peut donc être débuté sans recherche de réactivité croisée *in vitro*, mais il convient de surveiller la numération plaquettaire quotidiennement jusqu'à ce qu'elle soit normalisée, puis deux fois par semaine pendant les deux premières semaines du traitement (58). Si la NP ne se corrige pas, ou si une nouvelle thrombose survient, le danaparoïde doit être remplacé par un autre antithrombotique. Dans le cas d'une thrombose ou d'une extension, un contrôle de l'activité anti-Xa aura vérifié qu'elle n'était pas en dessous de 0,5 U/ml.

4. En cas de surdosage, l'arrêt transitoire du danaparoïde est proposé, associé au monitoring de l'activité anti-Xa spécifique. En cas d'hémorragie grave, l'usage de la protamine n'est pas proposé par le RCP du danaparoïde, bien qu'elle neutralise partiellement son activité

anticoagulante. Une plasmaphérèse peut être envisagée en cas de saignement incontrôlable.

5. Le relais danaparoïde sodique-AVK n'est initié que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé (soit en règle après 5 à 7 jours de traitement) et quand les plaquettes sont au-dessus de 150 G/L. Il est recommandé d'arrêter le danaparoïde que lorsque l'INR se situe dans la zone thérapeutique (entre 2 et 3) deux jours de suite et après une durée minimum de traitement par l'AVK de 72 h.

B. L'argatroban

1. L'argatroban (Arganova®) est un anticoagulant qui inhibe spécifiquement et directement la thrombine, qu'elle soit libre ou liée au thrombus. Son délai d'action est court et sa demi-vie d'élimination brève, inférieure à une heure (52 ± 16 min). En perfusion IV continue, le taux plasmatique atteint l'état d'équilibre en 2 à 4 h (plus rapidement si injection d'un bolus).

L'efficacité et l'innocuité de l'argatroban dans la TIH ont été évaluées initialement dans deux études prospectives multicentriques (ARG-911 et ARG-915) ayant inclus 882 patients ayant une TIH avec ou sans thrombose, et comparés à des contrôles historiques (59, 60), et plus récemment dans une étude française (61).

Le métabolisme de l'argatroban est principalement hépatique. L'argatroban est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), sa clairance peut être réduite d'un facteur 4 et sa demi-vie multipliée par 3 (62) conduisant à prescrire une dose initiale beaucoup plus faible.

L'argatroban n'est pas éliminé par le rein contrairement au danaparoïde sodique, et il est donc préféré en cas d'insuffisance rénale.

L'argatroban contient de l'éthanol. Un patient de 70 kg chez qui la dose maximale recommandée (10 microgrammes/kg/min) est administrée reçoit donc une dose d'environ 4 g d'éthanol par jour.

2. Lors d'une TIH aiguë avec ou sans thrombose, la posologie initiale recommandée dans le RCP est le plus souvent trop élevée, de 2 µg/kg/min car elle est associée à un allongement marqué du TCA et à des complications hémorragiques (61). Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, comme souvent après une chirurgie cardiaque et en réanimation, il faut nettement réduire la dose initiale qui doit être le plus souvent proche ou égale à 0,5 µg/kg/min. La posologie peut être ajustée chez les patients avec une défaillance multi viscérale selon les scores de gravité APACHE II, SOFA ou SAPS (63) (Tableau ci-dessous) (64). Chez

l'obèse, la dose initiale est calculée sur le poids réel (65).

Score APACHE II	Argatroban ($\mu\text{g/kg/min}$)	Score SOFA	Argatroban ($\mu\text{g/kg/min}$)	SAPS	Argatroban ($\mu\text{g/kg/min}$)
15	1,25	10	1,28	30	1,16
16	1,19	11	1,19	32	1,10
17	1,13	12	1,10	34	1,04
18	1,07	13	1,01	36	0,98
19	1,01	14	0,92	38	0,92
20	0,95	15	0,83	40	0,86
21	0,89	16	0,74	42	0,82
23	0,77	17	0,65	44	0,74
25	0,65	18	0,56	46	0,68
27	0,53	19	0,47	50	0,56
29	0,41	20	0,38	55	0,41
32	0,23	21	0,29	60	0,26

Tableau II. Ajustement de la posologie d'argatroban selon les scores APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et SAPS (Simplified Acute Physiology Score). Selon Alatri *et al* (63).

3. L'argatroban allonge le temps de Quick (TQ) (et donc augmente l'INR) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Le TCA peut être utilisé en première intention pour surveiller le traitement (61). Sa valeur doit être mesurée avant l'instauration du traitement pour vérifier sa « normalité ». Un effet anticoagulant stable n'est généralement atteint qu'après quelques heures. Le premier contrôle doit donc être effectué 2 à 3 h après le début de la perfusion. La valeur cible recommandée est de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser 100 secondes et le TCA doit être mesuré au moins une fois par jour. Le TCA a l'avantage d'être disponible dans tous les laboratoires. Néanmoins, un allongement du TCA avant traitement (fréquent en réanimation, après chirurgie cardiaque ou en cas d'insuffisance hépatique) rend parfois impossible l'utilisation de test pour la surveillance. De plus, l'effet de l'argatroban sur le TCA dépend du réactif et de l'automate utilisé et un effet plateau est observé dans la limite supérieure de la fourchette thérapeutique. Le TCA n'est donc pas idéal pour le suivi d'un inhibiteur de la thrombine (66) dans un contexte instable comme lors d'une TIH, et une valeur cible bien inférieure à 100 sec doit être maintenue pour réduire le risque de saignement. Toutefois, le niveau d'anticoagulation peut ne pas être optimal dans certains cas avec un allongement pré-thérapeutique du TCA (67).

D'autres tests plus spécifiques et avec une relation dose-réponse linéaire sont utilisables, (61) : un test à l'écarine et le temps de thrombine diluée (TTd) qui permettent de mesurer avec

précision la concentration d'argatroban circulante, avec une valeur cible idéale comprise entre 0,5 et 1,5 µg/mL (61). Un algorithme de prescription et de surveillance utilisant le TCA et le TTd, et potentiellement utile en pratique, a aussi été proposé par Rozec *et al* en 2014 (64) (Figure 2).

4. Le relais argatroban-AVK est délicat car cette molécule antithrombine allonge le temps de Quick. Après introduction de l'AVK (coumadine), l'argatroban ne doit être arrêté que lorsque l'INR est au moins égal à 4 selon l'algorithme ci-après (Figure 3).

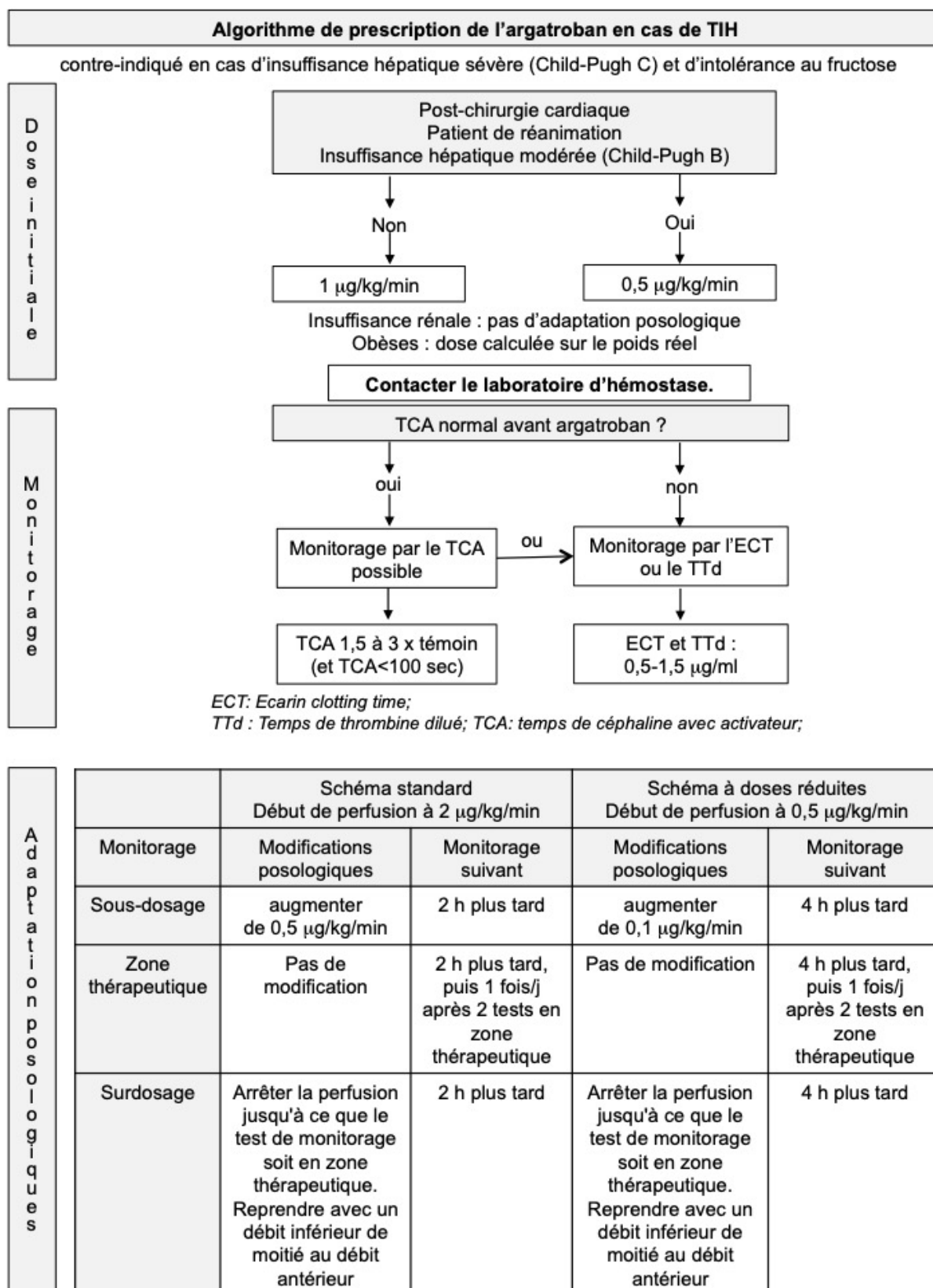


Figure 2 : Algorithme de prescription et de surveillance de l'argatroban lors d'une TIH

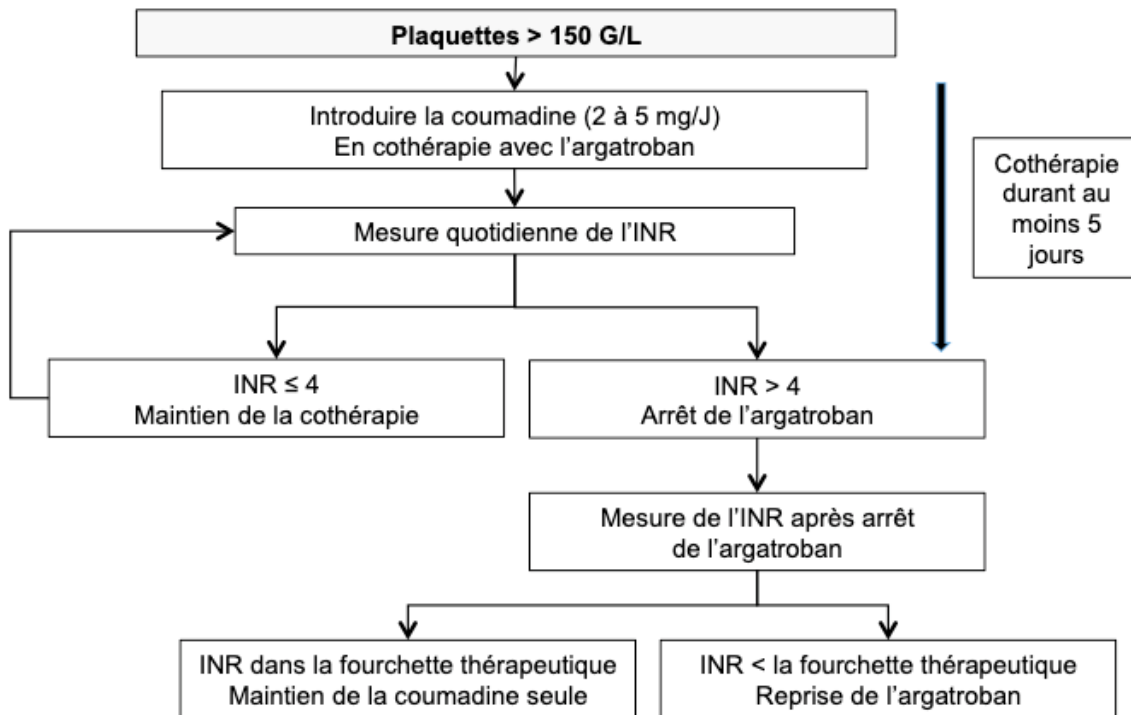


Figure 3: Modalités du relais argatroban-AVK selon Rozec *et al* (64).

C. La bivalirudine

La bivalirudine, molécule de synthèse, est un inhibiteur direct de thrombine (68), qui allonge aussi le temps de Quick et sa demi-vie d'élimination est courte, d'environ 25 min si la fonction rénale est normale. Son élimination est enzymatique (80%) et rénale (20%). La bivalirudine a été le médicament le plus étudié chez les patients avec une TIH nécessitant une intervention coronarienne percutanée ou une chirurgie cardiaque, bien qu'il ne soit pas formellement autorisé dans cette indication (voir questions N°10 et 11). Elle n'est actuellement plus disponible en France mais des génériques sont prescrits dans d'autres pays européens. La bivalirudine est administrée exclusivement par voie intraveineuse, n'a pas d'antidote, et est partiellement hémodialysable (25%).

D. Le fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®), pentasaccharide de synthèse inhibant spécifiquement le facteur Xa, est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de la TIH, bien qu'il n'ait pas l'AMM dans cette indication et qu'aucune étude contrôlée n'ait été publiée.

En 2012, les recommandations britanniques ont proposé l'emploi du fondaparinux pour traiter une TIH mais à doses curatives (3), en tenant compte du poids (5 mg si <50 kg, 7,5 mg si compris entre 50 et 100 kg, et 10 mg si >100 kg), de l'âge et de la fonction rénale.

Depuis d'autres données soutiennent l'usage du fondaparinux. Une étude rétrospective a

comparé 133 patients traités par le fondaparinux à des patients contrôles appariés à l'aide d'un score de propension. L'efficacité et la sécurité du fondaparinux ont été jugées comme étant comparable à celle de l'argatroban ou du danaparoïde, administrés chez les patients du groupe contrôle (69). L'analyse d'un registre allemand de 195 patients atteints de TIH a montré que près de la moitié d'entre eux (n=83, 43,1%) a été traitée hors AMM par le fondaparinux sans complication, ni décès, alors que 11,7% des cas traités par un anticoagulant autorisé (danaparoïde sodique, et argatroban notamment) ont présenté des complications (thromboses, nécroses cutanées, amputations) avec une mortalité intra-hospitalière de 14,4% (70). Ces données expliquent que le fondaparinux ait été proposé comme une option thérapeutique acceptable dans le traitement de la TIH par le groupe d'experts de l'ASH en 2018 (4), mais de préférence chez un patient stable (Proposition N°24).

Plusieurs arguments plaident aussi en faveur de l'utilisation du fondaparinux : il n'a pas de réactivité croisée avec les anticorps de TIH, contrairement au danaparoïde sodique; il est facile à administrer (une injection sous-cutanée quotidienne), et ne nécessite aucune adaptation posologique ni aucun test biologique spécifique; il n'exerce aucun effet sur le TCA, dont l'allongement témoigne ainsi avec plus de fiabilité d'une coagulopathie sous-jacente, ni sur le temps de Quick et l'INR, ce qui facilite un relais par un AVK ; enfin le coût d'un traitement par le fondaparinux est plus faible que celui du danaparoïde ou de l'argatroban (71).

Le fondaparinux est exclusivement éliminé par le rein et des hémorragies associées à son utilisation en cas d'insuffisance rénale ont ainsi été rapportées notamment après chirurgie cardiaque (72). Ce médicament est donc à proscrire en cas d'insuffisance rénale sévère et à éviter si l'état clinique du patient est instable.

E. Les anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) comprennent à ce jour un inhibiteur de la thrombine (dabigatran ou Pradaxa®) et plusieurs inhibiteurs du Xa, le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'edoxaban (Lixiana®). Ils sont largement prescrits dans la fibrillation atriale mais aussi dans la maladie thromboembolique veineuse, en particulier les Xabans. Ces raisons expliquent que logiquement ils aient été proposés pour traiter une TIH.

En 2012, Krauel *et al.* ont démontré que le dabigatran tout comme le rivaroxaban n'exerçaient aucun effet sur les interactions mises en jeu entre le FP4 ou des complexes FP4/héparine avec les plaquettes (73). Ensuite, plusieurs articles ont rapporté des cas isolés ou de petites séries de patients avec une TIH, traités par le dabigatran, le rivaroxaban et plus rarement l'apixaban. En 2015, Sharifi *et al.* ont présenté l'histoire de 22 malades traités initialement par de faibles doses d'argatroban puis par le dabigatran (n=6), le rivaroxaban (n=11) ou l'apixaban

(n=5). Cinq patients ont présenté un nouvel épisode thrombotique, suggérant une efficacité toute relative des AOD, mais cette étude rétrospective était discutable car le diagnostic de TIH n'était pas toujours très bien documenté (pas de test biologique dans 2 cas) et le traitement initial par l'argatroban n'était pas optimal (74).

En 2016, Linkins *et al.* ont présenté les résultats de la seule étude prospective ayant évalué un AOD dans la TIH (75). Il s'agissait du rivaroxaban, mais les critères d'inclusion assez stricts n'ont permis d'inclure que 22 malades dont 12 seulement avec une TIH confirmée par le SRA. Tous les patients ont été traités par rivaroxaban 15 mg x 2/j, poursuivi en cas de TIH confirmée jusqu'à correction de la thrombopénie ou jusqu'à J21 en cas de thrombose. Ensuite, la posologie a été réduite à 20 mg par jour (2x10 mg) jusqu'à J30. Parmi les 12 cas de TIH, 6 présentaient des thromboses et/ou une nécrose hémorragique des surrénales. Il faut noter aussi que 6 malades avaient reçu avant l'inclusion du fondaparinux durant 2 ou 3 jours. L'évolution de la numération plaquettaire a été favorable dans 9 des 10 cas avec une thrombopénie initiale et avec un délai variable compris entre 3 et 29 jours. Le 10^{ème} malade est décédé à J21 d'un cancer gastrique métastatique. Un seul patient a présenté une récurrence thrombotique avec une extension d'une thrombose veineuse de membres supérieurs. Une autre étude ayant concerné 9 malades avec une TIH compliquée de thrombose a rapporté l'efficacité du rivaroxaban puisque dans tous les cas l'évolution clinique et biologique a été favorable (76).

En 2017, T. Warkentin *et al.* ont analysé la littérature selon que les patients avaient été traités en 1^{ère} intention par un AOD ou en 2^{ème} ligne après au moins une dose de fondaparinux, de danaparoïde sodique, d'argatroban ou de bivalirudine à la phase aiguë ou subaiguë d'une TIH. Tenant compte de cette analyse et de données apportées par une étude supplémentaire (77) (78) (tableau ci-après), avec peu de récurrences thrombotiques et pas de saignement majeur, les experts de l'ASH (4) ont proposé le rivaroxaban pour traiter les patients sans risque vital et/ou fonctionnel, tandis que les anticoagulants injectables étaient préférés dans les cas plus sévères. L'apixaban, qui est aussi un anti-Xa avec un bon rapport bénéfice/risque est aussi probablement une option au même titre que le rivaroxaban.

AOD	n	TIH avec thromboses	AOD en première ligne	Thromboses	Saignements majeurs
Rivaroxaban	49	31 (63%)	25 (51%)	1/49	0/49

Apixaban	21	8 (38%)	7 (33%)	0/21	0/21
Dabigatran	11	6 (55%)	3 (27%)	1/11	0/11

Tableau IV. Résultats principaux obtenus avec les AOD anti-Xa dans le traitement des TIH ; d'après Warkentin (77), Davis (78) et Cuker (4).

Les AOD peuvent être considérés dans certains cas comme une option possible pour le traitement d'une TIH (propositions N°15 et 24), mais leur prescription ne doit pas conduire à négliger la démarche nécessaire au diagnostic d'une TIH et notamment la prescription des tests biologiques de confirmation.

Le rivaroxaban à doses curatives (15 mg x 2/j jusqu'à J21 ou correction complète et stable de la thrombopénie), puis 20 mg/j durant un mois au minimum, qu'il y ait ou non des complications thrombotiques, sera préféré étant l'AOD le plus évalué dans cette situation.

F. Les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Les AVK ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë car ils peuvent favoriser à ce stade l'extension de thromboses veineuses, leur évolution vers une gangrène ou la survenue de nécroses cutanées (79). Les AVK ne sont administrés que sous couvert d'un traitement anticoagulant parentéral efficace (danaparoïde sodique ou argatroban). La coumadine est privilégiée et administrée au plus tôt, lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée (plaquettes >150 G/l). Les relais danaparoïde sodique–coumadine et argatroban–coumadine imposent des précautions énoncées par le RCP comme vu ci-dessus.

Les britanniques et l'ASH proposent chez les patients avec une TIH aiguë ou subaiguë et préalablement traités par un AVK, de l'arrêter et de prescrire de la vitamine K avant de débiter l'anticoagulant non héparinique (argatroban ou danaparoïde sodique) (3, 4).

G. Modalités pratiques d'utilisation des anticoagulants non-hépariniques à la phase aiguë d'une TIH

Le choix du traitement (argatroban, bivalirudine, danaparoïde, AOD anti-Xa ou fondaparinux) est influencé par plusieurs facteurs, certains étant spécifiques aux médicaments utilisables (disponibilité, modalités de surveillance biologique, voie d'administration, $\frac{1}{2}$ vie d'élimination, coût) et d'autres étant plus liés au patient (fonctions rénale et hépatique, état clinique, gravité des thromboses associées, risque de saignement spontané ou provoqué par un geste vulnérant). L'expérience du clinicien est aussi un élément orientant le choix.

La durée du traitement anticoagulant non-héparinique est au minimum de 4 semaines chez les patients avec une thrombopénie isolée, et de 3 à 6 mois au minimum dans les autres cas selon le niveau d'atteinte et la sévérité des thromboses associées (3, 4).

QUESTION 8

Y-A-T-IL UNE PLACE POUR D'AUTRES TRAITEMENTS CHEZ UN PATIENT SUSPECT DE TIH ?

Proposition N°24

Il est recommandé de ne pas transfuser de plaquettes à la phase aiguë d'une TIH en absence de saignement menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. (Accord fort)

Proposition N°25

Il est recommandé de ne pas prescrire un agent antiplaquettaire oral pour traiter une TIH à la phase aiguë. (Accord fort)

Proposition N°26

Il est proposé de ne pas prescrire en première intention d'immunoglobulines polyvalentes par voie IV à la phase aiguë d'une TIH. (Accord fort)

Proposition N°27

Il est proposé de ne pas mettre de filtre cave à la phase aiguë d'une TIH. (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

En dehors des anticoagulants, d'autres approches thérapeutiques peuvent être discutées mais leur place s'avère en pratique très réduite.

1. Les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ont été utilisées dans quelques cas de TIH (80-82) mais leur efficacité reste peu documentée. Elles ne peuvent pas être recommandées pour le traitement d'une TIH à la phase aiguë. Toutefois, elles ont été récemment proposées en cas de TIH dites « autoimmunes », sévères et très rares (83).

2. Les plasmaphérèses ou échanges plasmatiques ont également été exceptionnellement utilisées lors de TIH aiguës et essentiellement dans un contexte de chirurgie cardiovasculaire urgente (84) (voir question N°10). Toutefois, leur bénéfice relatif comparé à celui d'antiplaquettaires puissants comme l'ilomédine ou le tirofiban n'a pas été évalué.

3. Les agents antiplaquettaires (AAP) ne peuvent pas être utilisés seuls pour traiter une TIH. L'intérêt d'associer un AAP à un anticoagulant non-héparinique peut être discuté dans

certain cas de TIH avec complications thrombotiques artérielles sévères. Toutefois, cette association augmente le risque hémorragique, et son efficacité n'a pas été validée.

Chez les patients traités au long cours par AAP pour une maladie athéromateuse (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs par exemple) et ayant une TIH, la décision de poursuivre l'AAP est prise en tenant compte du risque hémorragique et du risque vasculaire.

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. Le tirofiban (Agrastat[®]) n'est une option à discuter que lors d'une CEC réalisée lors d'une chirurgie cardiaque (voir question N°10). L'iloprost (Ilomédine[®]), analogue de la prostacycline, induit des risques d'hypotension sévère, et n'est que rarement utilisé aujourd'hui en chirurgie cardiovasculaire (voir question N°10). Il reste cependant proposé comme option thérapeutique par l'ASH en cas de chirurgie cardiaque en urgence (4).

4. Les HBPM sont contre-indiquées en cas de TIH sous HNF, car elles entraînent souvent une activation plaquettaire *in vivo* associée à un risque de thrombopénie persistante avec thromboses.

5. Les thrombolytiques peuvent être exceptionnellement discutés pour la prise en charge de complications thrombotiques graves parfois observées au cours des TIH.

6. Les AVK ne doivent jamais être utilisés seuls car ils exposent le patient à un risque majoré de thromboses et de nécroses cutanées (voir question N°7).

7. La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée car elle peut favoriser la survenue de thromboses (85) ou le processus de consommation, et elle est peu ou non efficace. Les transfusions plaquettaires ne s'envisagent donc qu'en cas de saignement grave.

8. La pose d'un filtre cave ne doit être discutée qu'en cas d'embolie pulmonaire grave associée à un risque hémorragique élevé et contre-indiquant transitoirement les anticoagulants, car cette procédure est associée à un risque d'oblitération thrombotique aiguë.

9. Une thrombectomie chirurgicale est pratiquée exceptionnellement lorsque l'ischémie menace le pronostic fonctionnel du ou des membres et/ou le pronostic vital.

QUESTION 9

QUEL TRAITEMENT PROPOSER LORS D'UNE TIH EN MILIEU CHIRURGICAL EN DEHORS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE ?

Proposition N°28

Chez un patient avec une TIH aiguë (moins de 1 mois), Il est proposé de reporter toute chirurgie au-delà du premier mois suivant le diagnostic de TIH si cela ne génère pas de risque vital ou fonctionnel majeur pour le patient et d'en définir les modalités lors d'une concertation multidisciplinaire. (Accord fort)

Proposition N°29

En cas de chirurgie chez un patient traité par un anticoagulant oral et ayant une TIH aiguë (moins de 1 mois), il est proposé d'arrêter cet anticoagulant et de discuter un relais pré-opératoire par l'argatroban ou la bivalirudine, avec arrêt de la perfusion 4 heures avant l'intervention pour l'argatroban et 2 heures pour la bivalirudine. (Accord fort)

Proposition N°30

En post-opératoire, en cas d'indication à une anticoagulation prolongée et lorsque le risque hémorragique est contrôlé il est proposé de traiter préférentiellement le patient par le fondaparinux ou un anticoagulant oral (AVK ou AOD), en tenant compte des contre-indications et des précautions d'emploi. (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

Dans tous les cas, il convient de confirmer le diagnostic de TIH (score des 4T, résultats biologiques, complication thrombotique) et de contacter l'équipe d'hémostase référente de la région. En cas de TIH aiguë, il est préférable de différer d'au moins 1 mois le geste chirurgical, surtout si le malade a présenté une TIH avec thrombose.

En cas de procédure habituellement réalisée sous héparine (chirurgie vasculaire, angioplastie coronaire, procédure endovasculaire), il est recommandé de rechercher des anticorps anti-FP4 (test ELISA) si le délai le permet. S'ils sont non détectables, un traitement de courte durée (limité à la procédure et < 5 jours) par l'héparine non fractionnée est en effet possible.

A. En pré-opératoire,

1. Si le patient est traité pour une TIH récente par un anticoagulant parentéral (danaparoïde, argatroban, bivalirudine, ou fondaparinux), il convient de différer si possible le geste chirurgical.

Dans le cas contraire, l'arrêt de l'anticoagulant est décidé au cas par cas, en tenant compte de sa demi-vie d'élimination et du risque hémorragique lié au geste chirurgical. Compte tenu de la demi-vie longue du danaparoïde et du fondaparinux, un relais par de l'argatroban ou la bivalirudine peut être proposé si le risque thrombotique est jugé trop élevé. Les dosages biologiques, s'ils sont disponibles, peuvent aider dans certains cas à la prise en charge (tableau V).

Anticoagulant	Demi-vie	Prise en charge proposée
fondaparinux	environ 17h (anti-Xa)	dernière injection > 36 h avant la chirurgie
danaparoïde	environ 24h (anti-Xa) et 7h (anti-lia)	arrêt de la perfusion ou dernière injection SC > 36 h avant la chirurgie
argatroban	environ 50 minutes	arrêt de la perfusion 4h avant la chirurgie
bivalirudine	environ 20-30 minutes	arrêt de la perfusion 2 heures avant la chirurgie

Tableau V : délais d'arrêt pré-procéduraux des anticoagulants

2 : Si le patient est traité par un anticoagulant oral (AVK ou AOD), l'arrêt du traitement est géré selon les recommandations habituelles (86, 87). Un relais pré-opératoire de l'anticoagulant oral par un anticoagulant injectable non-héparinique est discuté uniquement dans les situations à haut risque thrombotique (TIH <1 mois, accident thrombo-embolique <3 mois ou récidivant, valve cardiaque mécanique, fibrillation atriale avec antécédents emboliques). Dans ce cas, l'anticoagulant proposé est soit l'argatroban, soit la bivalirudine compte tenu de leur courte demi-vie (63).

B. Anesthésie loco-régionale

La réalisation d'un geste neuraxial est contre-indiquée sous anticoagulant. Ces gestes incluent les ponctions lombaires diagnostiques ou thérapeutiques, les rachi-anesthésies et les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non, ainsi que les péridurales avec ou sans cathéter.

Un geste neuraxial peut être réalisé après les durées d'arrêt suivantes :

- pour l'argatroban : 8 heures après arrêt de la perfusion et si un dosage plasmatique confirme un taux $< 0,1 \mu\text{g/mL}$ (62),
- pour la bivalirudine : 8 heures après arrêt de la perfusion,
- pour les AOD : dernière prise à J-5 ou concentration plasmatique $< 30 \text{ ng/mL}$,
- pour le danaparoïde et le fondaparinux : l'objectif est d'obtenir des taux $<$ seuil de détection ($< 0,1 \text{ U anti-Xa/mL}$ pour le danaparoïde, $< 0,1 \text{ mg/mL}$ pour le fondaparinux). Un arrêt supérieur à 48h est probablement nécessaire.

Cependant, en cas de TIH aiguë (< 1 mois), les durées d'arrêt assez longues des AOD, du danaparoïde, et du fondaparinux exposent à un risque thrombotique élevé. Si elles ne sont justifiées que par l'ALR neuraxiale, un autre type d'anesthésie doit être envisagé.

C. En per-opératoire

Ce chapitre ne concerne que les gestes nécessitant un traitement anticoagulant pendant l'intervention. Si le délai le permet, une recherche d'anticorps anti-FP4 (test ELISA) est recommandée ; si les anticorps ne sont plus détectables, une exposition à l'héparine est possible pendant la durée de l'intervention.

Si les anticorps anti-FP4 sont présents, il est proposé de discuter l'administration de danaparoïde, d'argatroban ou de bivalirudine selon les protocoles disponibles, et la fonction rénale et hépatique du patient (voir question N°7).

D. En post-opératoire

Un traitement anticoagulant peut être repris à partir de la 6^{ème} heure post-opératoire, après évaluation du risque hémorragique. Le choix du médicament à prescrire dépend de :

- la demi-vie d'élimination en cas de risque hémorragique et/ou de reprise chirurgicale : 50 minutes pour l'argatroban, 24 heures (activité anti-Xa) pour le danaparoïde, 17 heures pour le fondaparinux
- l'expérience du service et la disponibilité des tests biologiques de surveillance (mesure d'activité anti-Xa – gamme danaparoïde, dosage d'argatroban plutôt que TCA, avec l'aide d'un

spécialiste en hémostase)

- l'insuffisance rénale : pas d'accumulation avec l'argatroban, suivi rapproché de l'anticoagulation avec le danaparoïde (activité anti-Xa – gamme danaparoïde)
- l'insuffisance hépatique : calcul du score de Child Pugh (en cas de score > 6, la demi-vie d'élimination d'argatroban passe de 50 à 152 minutes) (62).

En cas de TIH <1 mois, le danaparoïde est prescrit de préférence par voie IV et à doses curatives, en adaptant la posologie sur l'activité anti-Xa maintenue entre 0,5 et 0,8 U/mL (gamme danaparoïde)(Voir question N° 7).

L'argatroban par voie IV est prescrit à une posologie initiale basse (0,5 µg/kg/minute), ajustée ensuite sur la biologie, TCA ou mieux concentration plasmatique, avec une valeur cible comprise entre 0,5 et 1,5 µg/mL (61).

Si un traitement anticoagulant prolongé est nécessaire, et dans la mesure où le danaparoïde et l'argatroban sont soumis à une prescription hospitalière, il est proposé de prescrire du fondaparinux ou de préférence un anticoagulant oral, AVK ou AOD (rivaroxaban ou apixaban) en cas de traitement anticoagulant au long cours.

QUESTION 10

QUEL TRAITEMENT PROPOSER POUR UNE CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC ET SANS CEC EN CAS DE TIH ?

Proposition N°31

Avant toute chirurgie cardiaque chez un patient ayant un antécédent documenté de TIH, il est proposé de rechercher systématiquement en ELISA des anticorps anti-FP4. (Accord fort)

Proposition N°32

Avant toute chirurgie cardiaque avec CEC chez un patient ayant une TIH aiguë ou subaiguë (<3 mois), il est proposé de définir le protocole d'anticoagulation péri-opératoire dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire. (Accord fort)

Proposition N°33

Chez un patient ayant une TIH aiguë ou subaiguë avec un titre significatif d'anticorps anti-FP4 (ELISA avec DO>1) et nécessitant une chirurgie cardiaque

avec CEC, les stratégies possibles pour l'anticoagulation per-opératoire sont d'associer un agent antiplaquettaire IV (tirofiban ou cangrelor) et l'HNF, ou d'administrer une antithrombine directe IV (bivalirudine ou argatroban) avec une surveillance biologique étroite.

En urgence, Il est proposé de privilégier l'association d'un antiplaquettaire IV et d'héparine non fractionnée (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

Une chirurgie cardiaque non programmée chez un malade avec TIH à la phase aiguë est l'une des situations les plus difficiles à gérer, car l'héparine non fractionnée demeure l'anticoagulant de choix pour une circulation extracorporelle, les alternatives disponibles n'offrant pas le même rapport bénéfice/risque.

Dans tous les cas, il convient (Figure 4):

- d'avoir confirmé le diagnostic de TIH (score des 4T, résultats biologiques, complication thrombotique),
- de contacter l'équipe d'hémostase référente de la région,
- de différer si possible le geste de plus de 3 mois après la TIH, ou au minimum d'1 mois après une éventuelle complication thrombotique,
- d'effectuer une recherche en ELISA d'anticorps anti-FP4 : si elle est négative la conduite à tenir est identique à celle devant être adoptée devant une TIH ancienne (voir Question 11) et une réexposition de courte durée à l'héparine (limitée à la chirurgie) est possible, pour une CEC notamment.

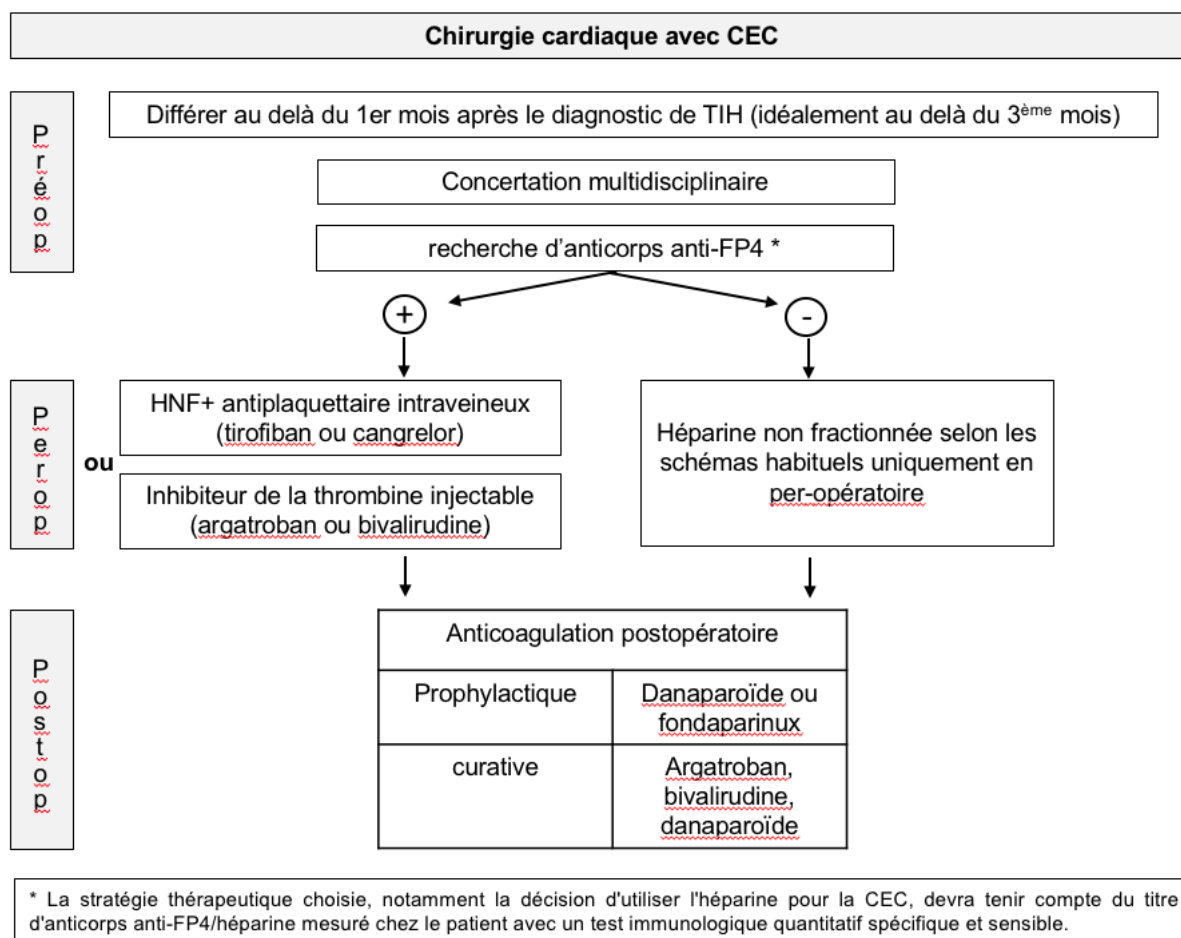


Figure 4 : Stratégies thérapeutiques pour une chirurgie cardiaque en cas de TIH

A. Si la TIH est aiguë ou subaiguë (< 3 mois)

Dans cette situation, le malade a souvent un titre résiduel d'anticorps anti-FP4, surtout si l'on est très proche de la TIH (dans le mois qui suit). Dans ce cas, une réexposition sans précaution particulière à l'héparine non fractionnée est contre-indiquée, car elle expose le patient à une récurrence de la thrombopénie, ou à l'apparition de thromboses.

Cependant, cette position est discutée car les recommandations de l'ASH distinguent deux types de patients ayant une TIH subaiguë (avec une numération plaquettaire normale) et des anticorps anti-FP4 résiduels. Les premiers sont ceux pour lesquels un test d'activation plaquettaire (SRA essentiellement) est positif. Dans ces cas, la TIH est considérée comme étant subaiguë de type A et l'administration d'héparine même limitée à la CEC doit être évitée. Les seconds avec un SRA négatif, sont considérés comme ayant une TIH subaiguë de type B, et pour les experts de l'ASH l'usage d'héparine durant la CEC est possible (4). Cette distinction et la position qui en résulte sont très discutables car le SRA peut ne pas être assez sensible pour éliminer formellement la présence dans le plasma du patient d'anticorps

potentiellement pathogènes lors de l'administration d'héparine pendant la CEC. C'est d'autant plus vrai, qu'il a été démontré que l'addition de FP4 exogène permet de positiver le SRA (88), et la CEC induit de fait chez les patients opérés une augmentation importante et rapide de la concentration plasmatique en FP4.

Le titre d'anticorps anti-FP4 estimée en ELISA est aussi important à définir car, lorsqu'il est élevé avec une DO supérieure à 1,5, le risque clinique en cas de réexposition à l'héparine est sans doute plus grand que celui d'un patient ayant une concentration d'anticorps plus basse (avec une DO <1).

Il est donc essentiel que, dans tous les cas, le protocole d'anticoagulation soit défini dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (anesthésiste-réanimateur, chirurgien, hémostasien), en tenant compte de l'expérience de l'équipe, des médicaments disponibles et des tests biologiques réalisés (89, 90).

1. En période pré-opératoire :

Les propositions relatives à l'interruption du traitement anticoagulant et à son éventuel relais sont identiques à celles émises pour une chirurgie conventionnelle (voir question 9).

Des échanges plasmatiques visant à réduire au maximum le titre d'anticorps circulants sont aussi envisageables. Ils peuvent être réalisés en pré-opératoire ou au bloc opératoire avec un volume de PFC égal au volume plasmatique théorique x 1,3 et avant l'administration d'héparine pendant l'intervention. Cependant, les données relatives à cette stratégie sont peu nombreuses (84, 91, 92). De plus, l'objectif à atteindre est mal défini (négativité de l'ELISA ? du SRA ?) et le plus souvent, un titre significatif d'anticorps anti-FP4/héparine persiste en ELISA (92).

2. En per-opératoire :

Deux stratégies sont possibles :

1- Association d'un antiplaquettaire intraveineux et d'héparine non fractionnée

Cette stratégie consiste à inhiber l'agrégation plaquettaire avant d'administrer de l'héparine afin que les complexes anticorps-FP4-héparine ne puissent pas induire une thrombopénie et la formation de thrombi. Elle permet de revenir à des schémas connus car l'héparine est injectée en bolus, monitorée par l'ACT et neutralisée par la protamine comme habituellement. Cette stratégie est limitée au bloc de chirurgie cardiaque, et toute autre administration d'héparine est strictement contre-indiquée (verrou d'héparine, flush de cathéter, administration

systématique).

Deux agents antiplaquettaires intraveineux sont utilisables :

Le tirofiban, inhibiteur des récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa, s'administre selon le schéma suivant : bolus IV de 10 µg/kg suivi 15 minutes plus tard par l'injection habituelle d'héparine, puis perfusion IV continue (0,15 µg/kg par minute) arrêtée 1 heure avant la fin de la CEC, au moment du déclampage aortique (93). Cependant, son effet prolongé expose le malade à des saignements en fin de CEC et en post-opératoire immédiat car la correction des fonctions plaquettaires est obtenue 6 à 8 heures après arrêt de la perfusion. L'insuffisance rénale allonge ce délai. De plus, l'interruption anticipée de la perfusion pose problème en cas de reprise de la CEC.

Le cangrelor, inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂, a l'avantage d'un effet immédiat, obtenue en 2 min et d'une demi-vie courte de 3 à 6 min. L'inhibition plaquettaire obtenue est stable durant la perfusion et n'est pas altérée par l'insuffisance rénale ou hépatique ni par la stagnation du sang. Cependant son utilisation en cas de TIH est encore peu documentée. Le protocole proposé est le suivant : bolus intraveineux de 30 µg/kg 10 minutes avant l'administration d'héparine selon le schéma habituel, immédiatement suivi par une perfusion IV de 4 µg/kg/min, interrompue 5 min avant l'arrêt de la CEC (94, 95). Un monitoring des fonctions plaquettaires a été proposé, à l'aide du VerifyNow[®], mais les valeurs cibles ne sont pas définies.

L'iloprost (Ilomédine[®]) est encore parfois utilisé. Cet analogue de la prostacycline a une demi-vie de 15 à 30 min. Il peut être administré en perfusion de 6 à 12 ng/kg/min, arrêtée 20 minutes avant la protamine. Il expose cependant à des épisodes d'hypotension artérielle sévère.

2- Utilisation d'un inhibiteur de la thrombine injectable : bivalirudine ou argatroban

L'argatroban est une option mais l'expérience est limitée et des complications hémorragiques et/ou thrombotiques (présence de caillots dans le réservoir de cardiectomie ou dans le péricarde) ont été rapportées au décours de CEC. Il n'était pas proposé dans les recommandations de l'ACCP 2012 qui privilégie la bivalirudine, et il reste peu ou non recommandé dans ce contexte (4, 90). Son usage implique un bolus de 100 µg/kg suivi d'une perfusion IV continue à 5 µg/kg/min avec une évaluation de l'ACT > 400 secondes pour démarrer la CEC puis toutes les 15 minutes avec un maintien entre 500 et 600 secondes pendant l'intervention. Des ACT très allongés ont été observés, compliquant l'ajustement du débit de perfusion (64, 96).

La bivalirudine est donc une option à recommander prioritairement pour une chirurgie cardiaque dans un contexte de TIH aiguë (4, 97), bien que l'Angiox® ne soit plus commercialisé en France depuis fin 2017, mais des génériques devraient bientôt être disponibles.

La bivalirudine est prescrite et surveillée selon les modalités définies dans le tableau III ci-après.

	Posologie	Suivi biologique
Traitement médical de la TIH (peu de données)	Débuter la perfusion IV à 0,15 – 0,25 mg/kg par heure	TCA cible : 1,5 à 2,5 x temps témoin
Angioplastie coronaire	Bolus IV de 0,75 mg/kg puis perfusion IV à 1,75 mg/kg par heure pendant l'intervention et 4 heures maximum après le geste (si clairance de la créatinine entre 30 et 59 mL/min : débiter la perfusion à 1,4 mg/kg par heure)	Si ACT après le bolus < 225 secondes, 2 nd bolus de 0,3 mg/kg
Chirurgie cardiaque		
Sans CEC	Bolus IV de 0.75 mg/kg et perfusion IV à 1,75 mg/kg par heure pendant l'intervention	Si ACT < 300 secondes, augmentation du débit de perfusion de 0,25 mg/kg par heure
Avec CEC	Bolus IV de 1 mg/kg + 50 mg dans liquide d'amorçage de la pompe puis perfusion IV à 2,5 mg/kg par heure pendant l'intervention Arrêt de la perfusion 15 minutes avant la fin annoncée de la CEC (si toujours en CEC à 20 minutes, bolus IV 0,5 mg/kg et redémarrer la perfusion IV à 2,5 mg/kg par heure) Prudence compte tenu de la dégradation enzymatique de la bivalirudine (clivage par la thrombine) : éviter l'aspiration péricardique, préférer le cell saver, éviter la stase sanguine	Si ACT < 2,5 x ACT de base, bolus supplémentaire de 0,1 à 0,5 mg/kg Dosage possible de la bivalirudine en sang total (avis spécialisé)

Table III : Utilisation de la bivalirudine en cas de TIH

3. En post-opératoire :

Un traitement anticoagulant peut être repris à partir de la 6^{ème} heure post-opératoire, après évaluation du risque hémorragique :

- soit à dose préventive avec le danaparoïde ou le fondaparinux,
- soit à dose curative : avec l'argatroban plutôt que le danaparoïde, compte tenu de sa demi-vie courte (50 minutes) en débutant avec une posologie initiale de 0,5 µg/kg par minute, ou

définie selon APACHE II, SAPS 2 ou SOFA (voir question N°6) (63). En cas d'insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), le danaparoïde est préféré.

En cas de pose d'ECMO, les options possibles sont l'argatroban et le danaparoïde, le premier étant plus facile à gérer compte tenu de sa courte demi-vie. Cependant, les défaillances d'organes des patients altèrent la pharmacocinétique de l'argatroban et nécessitent de réduire les posologies, souvent inférieures à 0,5 µg/kg/min (cf question 6) dès l'initiation du traitement. Un monitoring biologique fréquent est nécessaire pour adapter les posologies à l'évolution du patient et de ses défaillances. Le temps de thrombine dilué ou le temps d'écarine sont à préférer au TCA, souvent déjà allongé. Le danaparoïde, de demi-vie longue, est difficile à utiliser dans ce contexte à risque élevé d'hémorragie et de gestes invasifs.

B. Dans le cas d'une chirurgie avec une TIH en rémission (> 3 mois)

La chirurgie cardiaque avec ou sans CEC peut être effectuée sous héparine, selon le protocole habituel. Il est toutefois recommandé d'effectuer une recherche d'anticorps anti-FP4, car leur persistance prolongée a été rapportée dans de rares cas.

QUESTION 11

QUELS TRAITEMENTS PROPOSER LORS D'UNE TIH EN MEDECINE, EN OBSTETRIQUE OU EN PEDIATRIE?

Proposition N°34

En cas de TIH aiguë, il est proposé de traiter les patients nécessitant une angioplastie transluminale pour un syndrome coronarien aigu, préférentiellement par la bivalirudine ou un analogue, ou à défaut par l'argatroban. (Accord fort)

Proposition N°35

En cas de TIH, il est proposé pour une épuration extrarénale d'utiliser préférentiellement le citrate ou l'argatroban pour l'anticoagulation du circuit. (Accord fort)

Proposition N°36

En cas de TIH lors d'une grossesse, il est proposé de traiter les patientes préférentiellement par le danaparoïde ou si ce médicament n'est pas disponible, par le fondaparinux. (Accord fort)

Proposition n° 37

Il est proposé que les modalités de surveillance de la numération plaquettaire des enfants traités par une héparine, soient identiques à celles préconisées pour l'adulte. (Accord fort)

Proposition N° 38

Il est proposé que le traitement d'une TIH chez l'enfant soit assuré par le danaparoïde sodique ou l'argatroban, avec une adaptation rigoureuse des doses selon le poids et le résultat des tests biologiques. (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

Les principes généraux de traitement d'une TIH en milieu médical ne diffèrent pas de ceux appliqués chez des malades chirurgicaux. Néanmoins, nous aborderons plusieurs situations spécifiques : le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance rénale, la grossesse et l'enfant.

1. TIH et syndrome coronarien aigu

Aucune étude randomisée n'a comparé les anticoagulants non hépariniques chez les patients avec une TIH et un syndrome coronarien aigu (SCA) nécessitant une angioplastie transluminale en urgence. La bivalirudine (98) et l'argatroban (99, 100) ont été administrés avec succès dans des groupes restreints de patients. Une étude réalisée chez 19 772 patients sans TIH a montré que la bivalirudine induit un risque moindre de saignement (101). L'expérience du danaparoïde sodique dans cette situation (SCA et TIH) est parcellaire (54) et la demi-vie d'élimination plus longue de ce médicament n'incite pas à le choisir en priorité.

Le schéma thérapeutique recommandé pour la bivalirudine est un bolus de 0,75 mg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/heure. Pour l'argatroban, un bolus de 350 µg/kg est proposé suivi d'une perfusion intraveineuse de 25 µg/kg/min adaptée pour maintenir un ACT compris entre 300 et 450 secondes.

Le retrait du désilet est effectué deux ou quatre heures après arrêt de la bivalirudine ou de l'argatroban, respectivement.

2. TIH et insuffisance rénale sévère

Dans le cas d'une épuration extra-rénale, deux situations peuvent être distinguées :

a/ le patient est en cours de traitement par l'argatroban :

L'insuffisance rénale a peu d'influence sur la pharmacocinétique de l'argatroban, tout comme l'épuration extra-rénale. L'épuration extra-rénale est débutée sans bolus d'argatroban, en poursuivant la perfusion et la surveillance biologique.

b/ le patient n'est pas traité par l'argatroban :

La réalisation de l'épuration extra-rénale (EER) avec le citrate peut être envisagée par les équipes maîtrisant cette technique.

L'argatroban peut aussi être l'anticoagulant retenu pour l'anticoagulation du circuit. Il est alors administré en bolus (100 µg/kg pour l'EER continue ou 250 µg/kg pour l'hémodialyse intermittente) suivi d'une perfusion continue selon son schéma classique (cf question 6). La perfusion est arrêtée une heure avant la fin de la séance (63).

Le danaparoïde s'accumule en cas d'insuffisance rénale. Son utilisation pour l'EER continue est délicate, avec des posologies proposées très élevées dans ce contexte à risque hémorragique (cf RCP). En cas d'hémodialyse intermittente, le RCP du danaparoïde propose le protocole suivant : bolus de 3750 U (2500 U si poids <55 kg) avant les 2 premières séances puis 3000 U (2000 U si poids < 55 kg) (102).

3. TIH et grossesse

Une grossesse est très rarement compliquée d'une TIH. Le danaparoïde sodique ne traversant pas le placenta, est l'anticoagulant le plus utilisé dans ce contexte (103) et il est donc recommandé en première intention, notamment par les britanniques (3). L'argatroban est contre-indiqué, de même que les AOD.

Si le danaparoïde n'est pas disponible, le fondaparinux est une option qui peut être proposée (3) bien qu'il y ait peu de données publiées dans ce contexte (104, 105).

4. TIH chez l'enfant

Le risque de TIH est considéré comme plus faible chez l'enfant dont les taux circulants de FP4 sont plus bas (106), mais les données publiées sont beaucoup plus rares que chez l'adulte. Une étude récente retrouve une prévalence de TIH égale à 0,058 % dans un unique centre pédiatrique (107). La même étude identifie 12 enfants avec une suspicion de TIH, qui sont majoritairement hospitalisés en chirurgie et traités par une HNF.

En chirurgie cardiaque, le développement d'anticorps anti-FP4 en post-opératoire peut concerner de 3 à plus de 50 % des enfants opérés, l'incidence d'immunisation augmentant

avec le nombre d'interventions (108). Mais, comme chez l'adulte, une TIH n'affectera qu'une petite partie des enfants immunisés avec un risque longtemps surestimé, mais qui a été récemment évalué comme étant intermédiaire, égal à 0,33 % (109).

Il convient donc, comme chez l'adulte, de maintenir une surveillance de la numération plaquettaire chez tous les enfants traités par une HNF quel que soit leur âge et le contexte sous-jacent.

Concernant le diagnostic, la clinique avec le score des 4T et les analyses biologiques doivent être combinés pour exclure ou affirmer une TIH.

Sur le plan thérapeutique, le danaparoïde sodique et l'argatroban sont utilisables en tenant compte comme chez l'adulte des fonctions hépatique et rénale pour choisir le médicament avec le risque de surdosage le plus faible (110-112). Une petite série a rapporté 4 nourrissons âgés de 3 à 7 mois avec une TIH succédant à une chirurgie cardiaque, et traités par de faibles doses d'argatroban, monitorés avec une TCA et l'ACT (110). De grandes variations de doses et d'effets sur les tests ont été notées et 3 enfants sur 4 ont survécu.

QUESTION 12

QUELLE PREVENTION POUR EVITER LA SURVENUE D'UNE TIH OU D'UNE RECIDIVE ?

Proposition N°39

Il est proposé qu'une consultation d'hémostase soit réalisée dans un délai de 3 mois suivant le diagnostic de TIH et qu'une carte attestant cette complication, précisant le résultat des tests biologiques et préconisant l'éviction de tout traitement par une héparine soit remise au patient. (Accord fort)

Proposition N°40

En cas d'antécédent de TIH, il est proposé de prescrire un anticoagulant oral (AVK ou AOD) ou le fondaparinux lorsqu'une anticoagulation prophylactique ou curative est indiquée. L'argatroban, la bivalirudine et le danaparoïde ne sont à envisager que dans les cas où les anticoagulants oraux et le fondaparinux sont contre-indiqués. (Accord fort)

ARGUMENTAIRE

La prévention primaire des TIH est assurée essentiellement par 3 types de mesures :

a/ Prescrire des héparines uniquement dans les indications validées ;

b/ Prescrire préférentiellement des anticoagulants oraux, ou à défaut des HBPM, dans les indications validées, en évitant le plus possible de prescrire une HNF ;

c/ Limiter la durée de traitement par une héparine de façon à ce qu'elle soit la plus courte possible (< 4-5 jours) avec un relais précoce par un anticoagulant oral.

La prévention secondaire, et donc d'une récurrence de TIH, repose sur 3 mesures :

a/ Etablir pour chaque patient ayant eu une TIH un certificat médical ou une carte attestant la réalité de cet antécédent et le résultat des tests biologiques ayant permis le diagnostic. Le port permanent de ce document par le patient est particulièrement important dans les 3 mois qui suivent une TIH car le risque de récurrence est plus élevé durant cette période en cas de nouvelle exposition à l'héparine (10).

b/ Réaliser un test biologique sensible (ELISA) permettant d'objectiver l'absence ou la persistance dans le sang d'anticorps spécifiques du FP4 avant toute nouvelle exposition à une héparine, car un titre élevé expose le patient à un risque de récurrence de TIH (113).

c/ Prescrire préférentiellement un anticoagulant oral (AVK ou AOD, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban), ou du fondaparinux en cas d'antécédent de TIH en accord avec les récentes recommandations de l'ASH (4), et en respectant les indications validées. A défaut dans des situations très spécifiques pour lesquelles aucune autre option n'est possible, un anticoagulant injectable non héparinique, danaparoïde sodique ou argatroban, est utilisé.

Néanmoins, le risque de récurrence de TIH après réexposition du patient à l'héparine est incertain voire, faible, notamment si l'on administre une HBPM. Il est plus élevé si le patient est exposé à une HNF pour une durée supérieure à 5 jours (114) et dans le contexte d'une chirurgie cardiaque (113).

REFERENCES

1. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation: Thrombopénie induite par l'héparine. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2003;22:150-9.
2. 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(2 Suppl):e495S-530S.
3. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *British journal of haematology*. 2012;159(5):528-40.
4. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2018;2 (22):3360-92. .
5. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac A, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*. 1992;68(1):95-6.
6. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(3):252-61.
7. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2864-72.
8. Pouplard C, Lochmann S, Renard B, Herault O, Colombat P, Amiral J, et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin- platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2001;97(10):3300-2.
9. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101(5):502-7.
10. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1286-92.
11. Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? *Expert Rev Hematol*. 2010;3(5):567-81.
12. Kato S, Takahashi K, Ayabe K, Samad R, Fukaya E, Friedmann P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: analysis of risk factors in medical inpatients. *British journal of haematology*. 2011;154(3):373-7.
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
14. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8):2710-5.
15. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD007557.
16. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(9):1797-803.
17. Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with

- unfractionated or low-molecular-weight heparin: a literature review. *Injury*. 2012;43(5):548-52.
18. Craik JD, Cobb AG. Heparin-induced thrombocytopenia following hip and knee arthroplasty. *British journal of haematology*. 2013;161(2):255-61.
 19. Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4 - Heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin - Clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 1999;99(19):2530-6.
 20. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *British journal of haematology*. 2005;128(6):837-41.
 21. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049-54.
 22. Wu W, Merriman K, Nabaah A, Seval N, Afshar-Kharghan V, Yeung SC. Heparin-induced thrombocytopenia among patients of a comprehensive cancer center. *SAGE Open Med Case Rep*. 2014;2:2050313X14533945.
 23. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96(5):1703-8.
 24. Pishko AM, Cuker A, Arepally GM. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients
Heparin-induced thrombocytopenia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2017;43(7):691-8.
 25. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2003;101(8):2955-9.
 26. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of Heparin-induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Third ed. New York-Basel: Marcel Dekker, Inc; 2004. p. 107-48.
 27. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest*. 2007;131(6):1644-9.
 28. Kimmoun A, Oulehri W, Sonnevile R, Grisot PH, Zogheib E, Amour J, et al. Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective nationwide study. *Intensive Care Med*. 2018.
 29. Laverdure F, Louvain-Quintard V, Kortchinsky T, Rezaiguia-Delclaux S, Imbert A, Stephan F. PF4-heparin antibodies during ECMO: incidence, course, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1082-3.
 30. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support in pediatric patients: review of the literature and alternative anticoagulants. *Perfusion*. 2018;33(1_suppl):7-17.
 31. Lillo-Le Louet A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1882-8.

32. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, Borg JY, Derlon A, Juhan-Vague I, et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2003;121(5):786-92.
33. Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P, C V, Jospe R, Dacosta A. Lower limbs veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemostas*. 1999;82(3):1199-2000.
34. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997;127(9):804-12.
35. Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP. Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 1999;62(1):44-8.
36. Fontana P, Bodmer A, Gruel Y, Boehlen F, Janer V, Kaya G, et al. Skin necrosis is a clinical manifestation of low-molecular weight heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):196-7.
37. Schindewolf M, Kroll H, Ackermann H, Garbaraviciene J, Kaufmann R, Boehncke WH, et al. Heparin-induced non-necrotizing skin lesions: rarely associated with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1486-91.
38. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *British journal of haematology*. 2017;177(1):27-38.
39. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):169-76.
40. Perunicic J, Antonijevic NM, Miljic P, Djordjevic V, Mikovic D, Kovac M, et al. Clinical challenge: heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II) or pseudo-HIT in a patient with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):142-6.
41. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):759-65.
42. Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet count profile: the most reliable tool for identifying patients with true heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):27-9.
43. Linkins LA, Bates SM, Lee AY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood*. 2015;126(5):597-603.
44. Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y, Aster RH, Chong BH. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2498-500.
45. Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;127(5):546-57.
46. Husseinadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A. Diagnostic accuracy of IgG-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(6):1203-12.
47. Whitlatch NL, Kong DF, Metjian AD, Arepally GM, Ortel TL. Validation of the high-dose heparin confirmatory step for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;116(10):1761-6.

48. Althaus K, Strobel U, Warkentin TE, Greinacher A. Combined use of the high heparin step and optical density to optimize diagnostic sensitivity and specificity of an anti-PF4/heparin enzyme-immunoassay. *Thrombosis Research*. 2011.
49. Warkentin TE, Sheppard JL. No significant improvement in diagnostic specificity of an anti-PF4/polyanion immunoassay with use of high heparin confirmatory procedure. *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):281-2.
50. Minet V, Dogne JM, Mullier F. Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review. *Molecules*. 2017;22(4).
51. Morel-Kopp MC, Mullier F, Gkalea V, Bakchoul T, Minet V, Elalamy I, et al. Heparin-induced multi-electrode aggregometry method for heparin-induced thrombocytopenia testing: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2548-52.
52. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014;40(1):106-14.
53. Regnault V, De Maistre E, Carteaux JP, Gruel Y, Nguyen P, Tardy B, et al. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood*. 2003.
54. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost*. 2006;95(6):967-81.
55. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1170-5.
56. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):950-7.
57. Lubenow N, Warkentin TE, Greinacher A, Wessel A, Sloane DA, Krahn EL, et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res*. 2006;117(5):507-15.
58. Tardy-Poncet B, Wolf M, Lasne D, Bauters A, Ffrench P, Elalamy I, et al. Danaparoid cross-reactivity with heparin-induced thrombocytopenia antibodies: report of 12 cases. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1449-53.
59. 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(14):1838-43.
60. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1849-56.
61. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, Morange PE, Biron-Andreani C, Gruel Y, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Critical care (London, England)*. 2015;19:396.
62. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20(3):318-29.
63. Alatri A, Armstrong AE, Greinacher A, Koster A, Kozek-Langenecker SA, Lance MD, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thrombosis Research*. 2012;129(4):426-33.

64. Rozec B, Boissier E, Godier A, Cinotti R, Stephan F, Blanloeil Y. [Argatroban, a new antithrombotic treatment for heparin-induced thrombocytopenia application in cardiac surgery and in intensive care]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(9-10):514-23.
65. Godier A, Flaujac C, Horellou MH, De Mesmay M, Becanne X, Parisot M, et al. Argatroban and renal replacement therapy in a morbidly obese patient with heparin-induced thrombocytopenia: a case report. *Thromb Res.* 2010;126(2):e141-3.
66. Guy S, Kitchen S, Maclean R, Van Veen JJ. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(6):834-43.
67. Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Further evidence of the limitations of Activated Partial Thromboplastin Time to monitor Argatroban. *British journal of haematology.* 2018;180(4):594-7.
68. Warkentin TE, Koster A. Bivalirudin: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(8):1349-71.
69. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood.* 2015;125(6):924-9.
70. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, Schellong S, Dohmen PM, Brachmann J, et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2636-48.
71. Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, Gharaibeh M, Kutbi HI, Raz Y, et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood.* 2016;128(26):3043-51.
72. Cegarra-Sanmartin V, Gonzalez-Rodriguez R, Paniagua-Iglesias P, Santamaria-Ortiz A, Cueva LF, Galan-Serrano J, et al. Fondaparinux as a safe alternative for managing heparin-induced thrombocytopenia in postoperative cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(4):1008-12.
73. Krauel K, Hackbarth C, Furll B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood.* 2012;119(5):1248-55.
74. Sharifi M, Bay C, Vajo Z, Freeman W, Sharifi M, Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2015;135(4):607-9.
75. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1206-10.
76. Ong SY, Chin YA, Than H, Tan CW, Yap ES, Wong WH, et al. Rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia: adding to the evidence. *Annals of hematology.* 2017;96(3):525-7.
77. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017;130(9):1104-13.
78. Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *European journal of haematology.* 2017;99(4):332-5.
79. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):66-70.
80. Irani M, Siegal E, Jella A, Aster R, Padmanabhan A, Bakchoul T, et al. Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia

Drug-associated thrombocytopenia. *Transfusion*. 2019;59(3):931-4.

81. Mohanty E, Nazir S, Sheppard JI, Forman DA, Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Thromb Haemost*. 2019;17(5):841-4.

82. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, et al. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017;152(3):478-85.

83. Arcinas LA, Manji RA, Hrymak C, Dao V, Sheppard JI, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia and venous limb gangrene after aortic dissection repair: in vitro and in vivo effects of intravenous immunoglobulin. *Transfusion*. 2019;59(6):1924-33.

84. Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher*. 2011;26(4):219-24.

85. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125(9):1470-6.

86. Sante HAdL. [Good management practices for oral anticoagulant overdose, situations of hemorrhagic risk and hemorrhagic events in patients taking oral anticoagulants in the ambulatory and hospital setting--April 2008]. *J Mal Vasc*. 2008;33(4-5):202-13.

87. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(1):73-6.

88. Vayne C, Guery EA, Kizlik-Masson C, Rollin J, Bauters A, Gruel Y, et al. Beneficial effect of exogenous platelet factor 4 for detecting pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *British journal of haematology*. 2017;179(5):811-9.

89. Rehfeldt KH, Barbara DW. Cardiopulmonary Bypass Without Heparin. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;20(1):40-51.

90. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Argatroban and Bivalirudin for Perioperative Anticoagulation in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(2):390-400.

91. Wadia Y, Cooper JR, Bracey AW, Pinto K, Frazier OH. Intraoperative anticoagulation management during cardiac transplantation for a patient with heparin-induced thrombocytopenia and a left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(1):62-5.

92. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2010;110(1):30-5.

93. Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzluff F, et al. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology*. 2001;94(2):245-51.

94. Gernhofer YK, Ross M, Khoche S, Pretorius V. The use of cangrelor with heparin for left ventricular assist device implantation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):30.

95. Seider S, Ross M, Pretorius V, Maus T. The Use of Cangrelor and Heparin for Anticoagulation in a Patient Requiring Pulmonary Thromboendarterectomy Surgery with Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018.

96. Martin ME, Kloecker GH, Laber DA. Argatroban for anticoagulation during cardiac surgery. *European journal of haematology*. 2007;78(2):161-6.
97. Czosnowski QA, Finks SW, Rogers KC. Bivalirudin for patients with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiovascular surgery. *The Annals of pharmacotherapy*. 2008;42(9):1304-9.
98. Joseph L, Casanegra AI, Dhariwal M, Smith MA, Raju MG, Militello MA, et al. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1044-53.
99. Lewis BE, Matthai WH, Jr., Cohen M, Moses JW, Hursting MJ, Leya F. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(2):177-84.
100. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol*. 2003;15(11):611-6.
101. Lee MS, Liao H, Yang T, Dhoot J, Tobis J, Fonarow G, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing an invasive strategy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;152(3):369-74.
102. Magnani HN. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) - An Overview of 230 Patients Treated with Orgaran (Org-10172). *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;70(4):554-61.
103. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost*. 2005;93(1):63-9.
104. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*. 2015;13(2):92-7.
105. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. 2015;135(6):1049-51.
106. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Summerhayes R, Monagle P. Age-related plasma reference ranges for two heparin-binding proteins--vitronectin and platelet factor 4. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(6):683-7.
107. Obeng EA, Harney KM, Moniz T, Arnold A, Neufeld EJ, Trenor CC, 3rd. Pediatric heparin-induced thrombocytopenia: prevalence, thrombotic risk, and application of the 4Ts scoring system. *J Pediatr*. 2015;166(1):144-50.
108. Mullen MP, Wessel DL, Thomas KC, Gauvreau K, Neufeld EJ, McGowan FX, Jr., et al. The incidence and implications of anti-heparin-platelet factor 4 antibody formation in a pediatric cardiac surgical population. *Anesth Analg*. 2008;107(2):371-8.
109. Avila ML, Shah V, Brandao LR. Systematic review on heparin-induced thrombocytopenia in children: a call to action. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):660-9.
110. Abdillah JN, Hu Q, Chen X, Chen X, Zhou W, Luo W, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Infants after Heart Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018.
111. Risch L, Fischer JE, Herklotz R, Huber AR. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatrics: clinical characteristics, therapy and outcomes. *Intensive Care Med*. 2004.
112. Severin T, Zieger B, Sutor AH. Anticoagulation with recombinant hirudin and danaparoid sodium in pediatric patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2002;28(5):447-54.

113. Warkentin TE, Sheppard JA. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood*. 2014;123(16):2485-93.
114. Gruel Y, Lang M, Darnige L, Pacouret G, Dreyfus X, Leroy J, et al. Fatal effect of re-exposure to heparin after previous heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *Lancet*. 1990;336(8722):1077-8.