Thrombopénie Induite par l'Héparine
Rôle du laboratoire pour le choix du meilleur traitement : penser à la TIH précocément pour l'éliminer rapidement

I. ELALAMY, V. GALEA, F ROBERT, G.T. GEROTZIAFAS
Service d'Hématologie Biologique
HOPITAL TENON – ER2 UPMC PARIS

Rodger Elmer Weisman M.D.

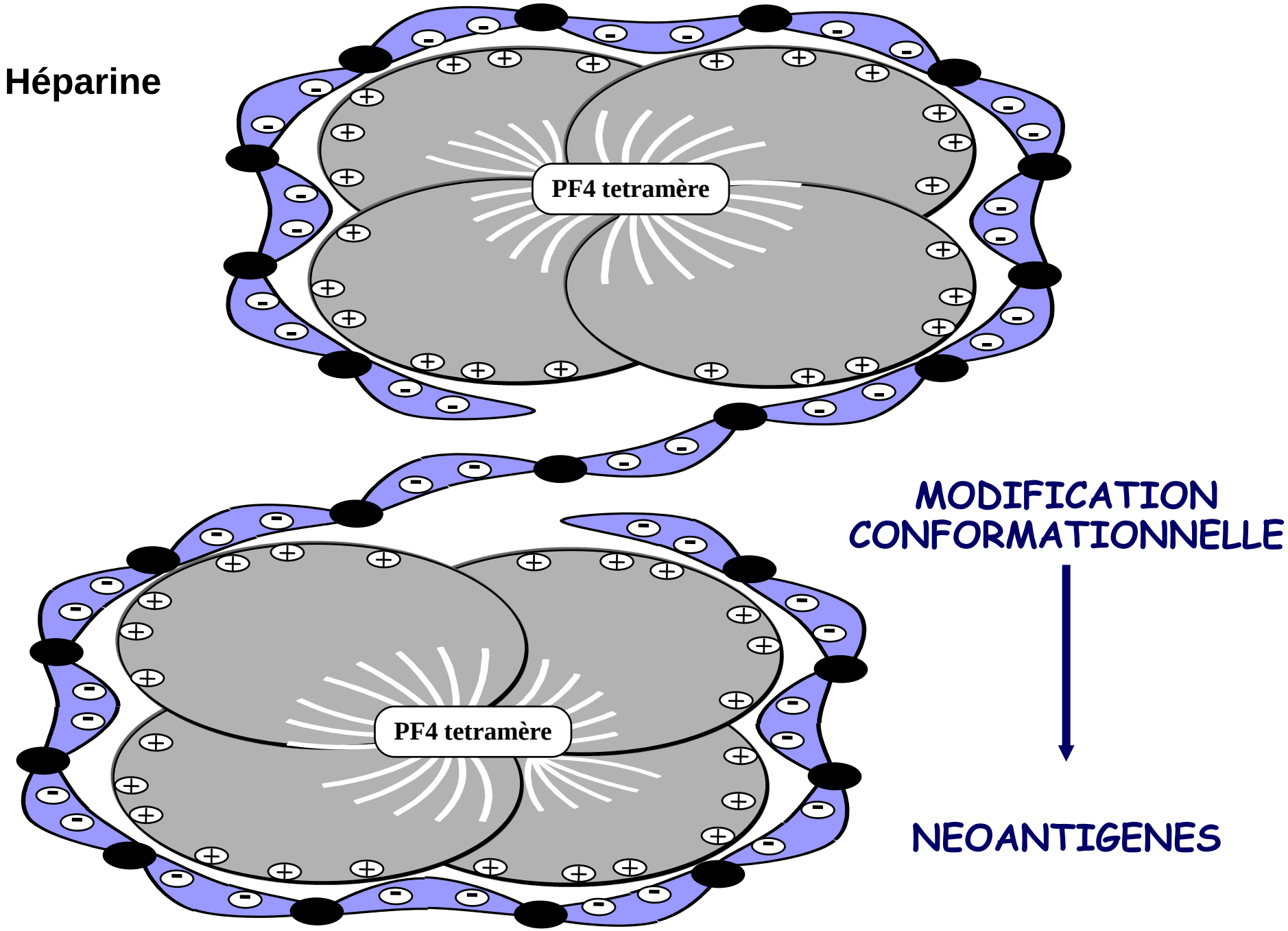
(1 Juin 1957, New York

5ème Congrès de ISA)

Rapport de son expérience

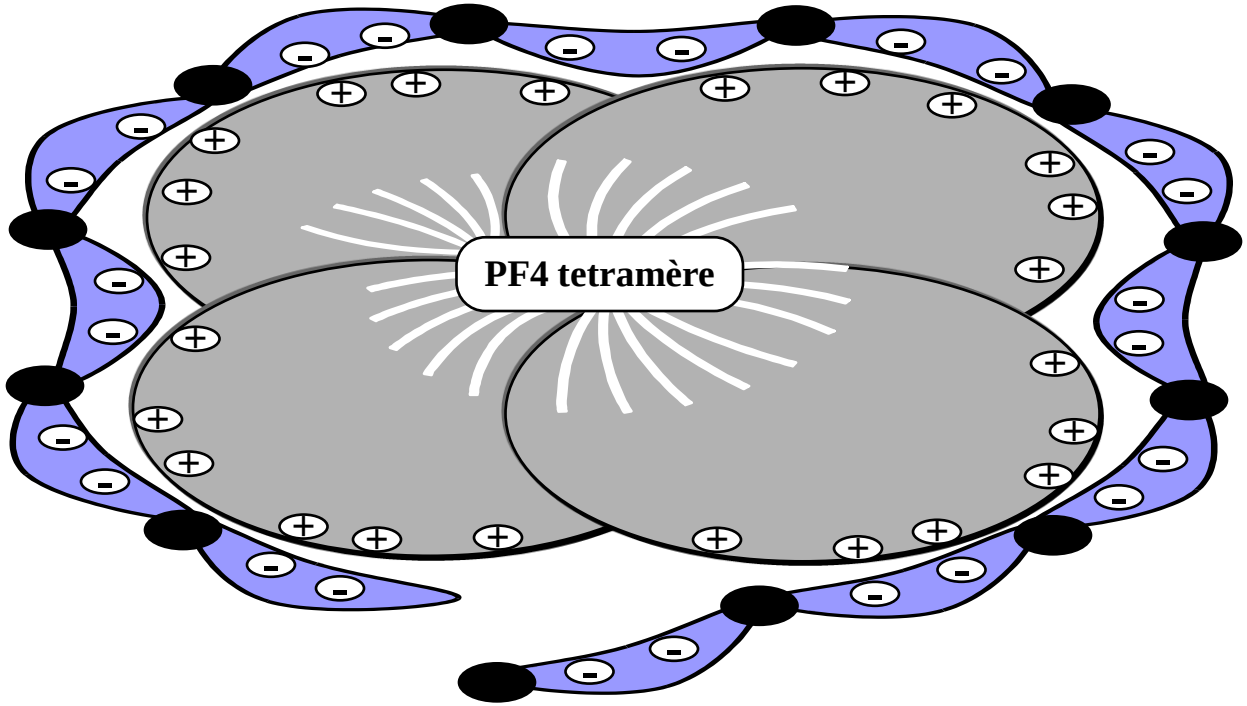
(n=10 en 3 ans)

« Observation d'embolies artérielles sous héparinothérapie efficace»



Vissac et al, Sem Thromb Haemost 2008

Héparine



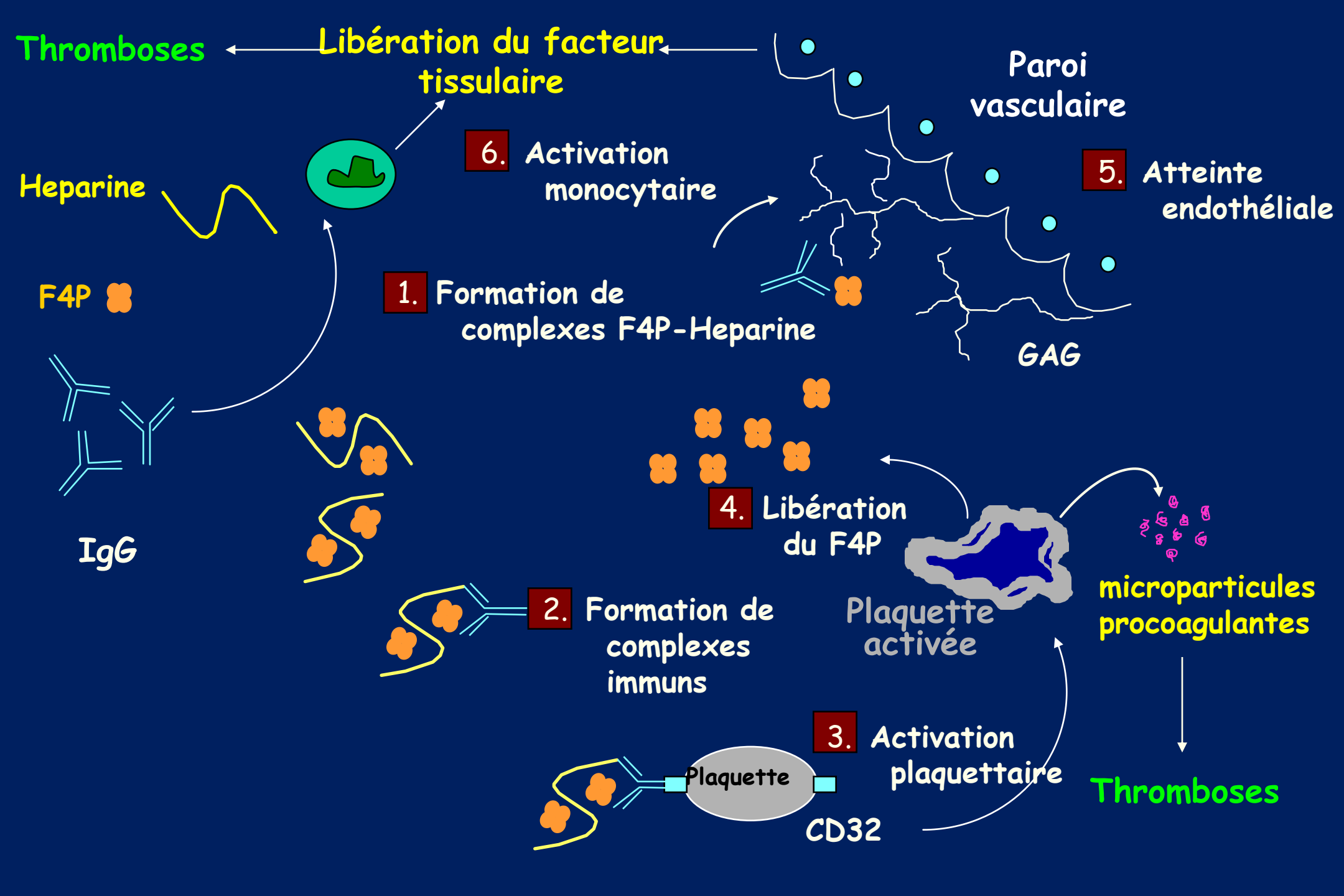
- **Relation structure/activité :**

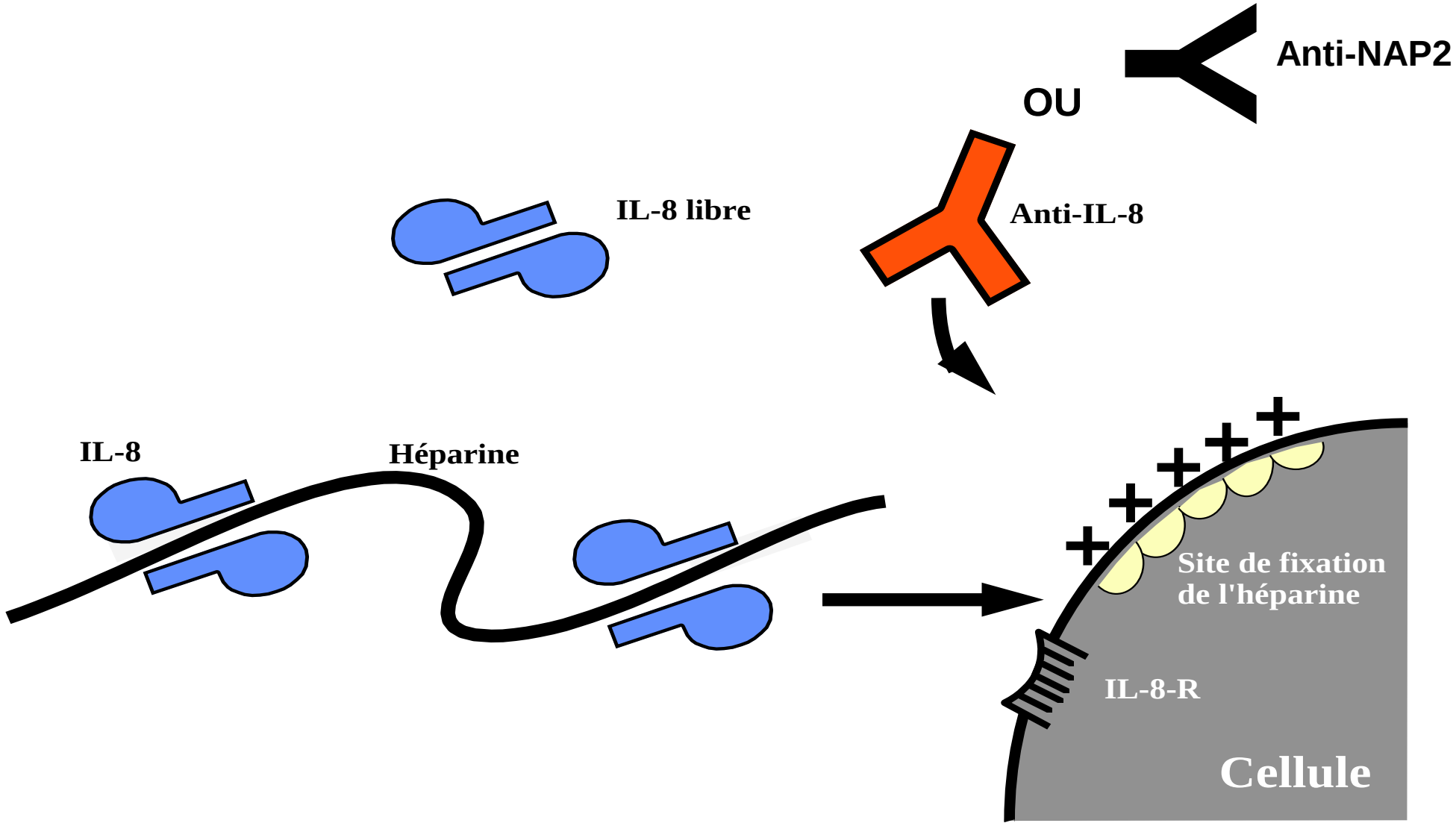
Oligosaccharides > Decasaccharides (> 10 sucres)

avec > 11 groupements sulfate

⇒ Activation plaquettaire par HIT Ab

Leroux et al, J Thromb Haemost 2012


Thromboses
Libération du facteur tissulaire
Paroi vasculaire
6. Activation monocytaire
5. Atteinte endothéliale
Heparine
F4P
1. Formation de complexes F4P-Heparine
GAG
IgG
4. Libération du F4P
Plaquette activée
microparticules procoagulantes
2. Formation de complexes immuns
3. Activation plaquettaire
Plaquette
CD32
Thromboses



Amiral et al 2007

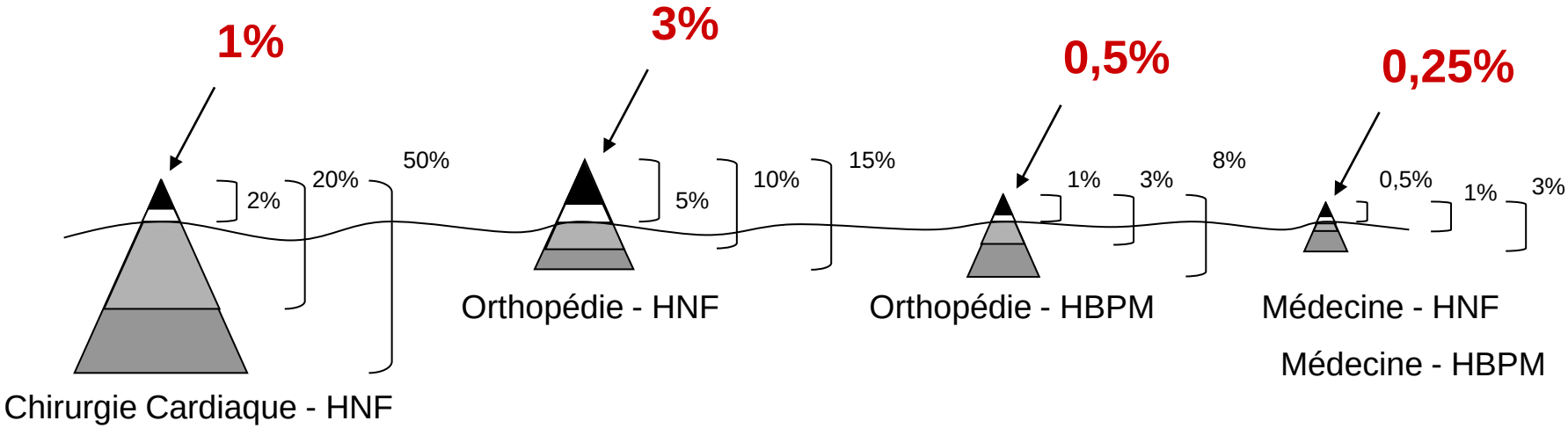
Ne dites plus :

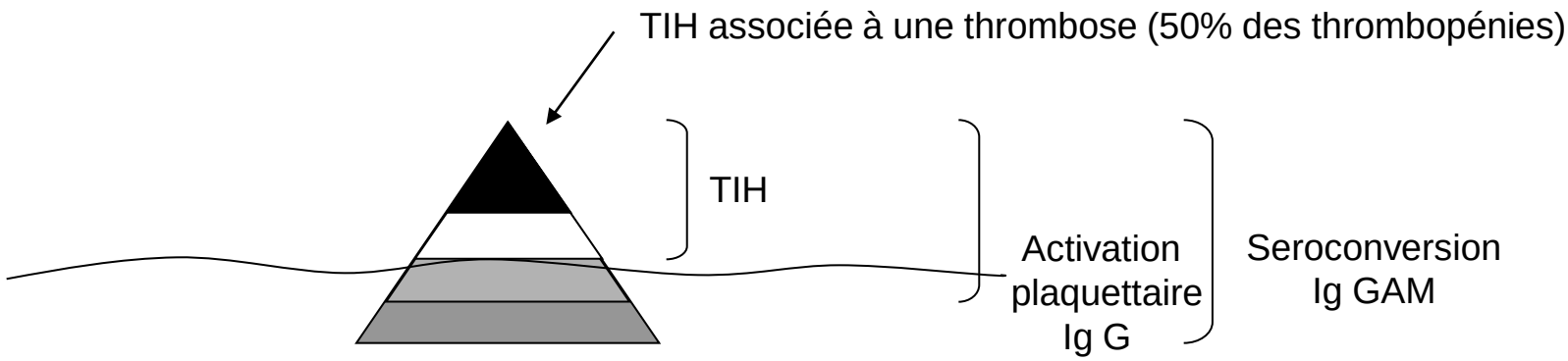
J'ai une Thrombopénie Induite par l'Héparine…

Mais :

- G…énération de
- T…hrombine
- I …nduite par
- H…parine

INCIDENCE CONTEXTUELLE DES TIH





Warkentin Am J Med 2012

FACTEURS DE RISQUE DE TIH

LIES A l'HEPARINE

HNF (2,6%) vs HBPM (0,2%)

Bovine>Porcine

Durée d'exposition > 5 j

Ttt antérieurs (RRx5)

LIES AU PATIENT

Contexte clinique (inflammation)

Chirurgie>> Médecine

Traumatisme lésionnel majeur

Age >> 40 ans

Femme > Homme (OR 2,4)

Pathologie auto-immune

Génotype?

Cuker et Cines Blood 2012
Kato et al Br J Hematol 2011
Lubenow et al Blood 2010

SEVERITE CLINIQUE DES TIH

Analyse rétrospective de 408 patients TIH

Prédominance de thrombose veineuse	2,4 : 1
EP dans 40% des cas	
Prédominance de thrombose artérielle post-chirurgie CV	1 : 8,5
Membres inf > AVC > IDM	
Thrombopénie avec chute > 50% lors du diagnostic	85%
Thrombose apparue lors de la chute plaquettaire >50%	60%

Principaux facteurs de risque de thrombose

- Chirurgie orthopédique OR 5.3 (IC95% : 2.7-10.7)
- Profondeur de la thrombopénie

Greinacher et al, Thromb Haemost 2005

TIH : DIAGNOSTIC DIFFICILE

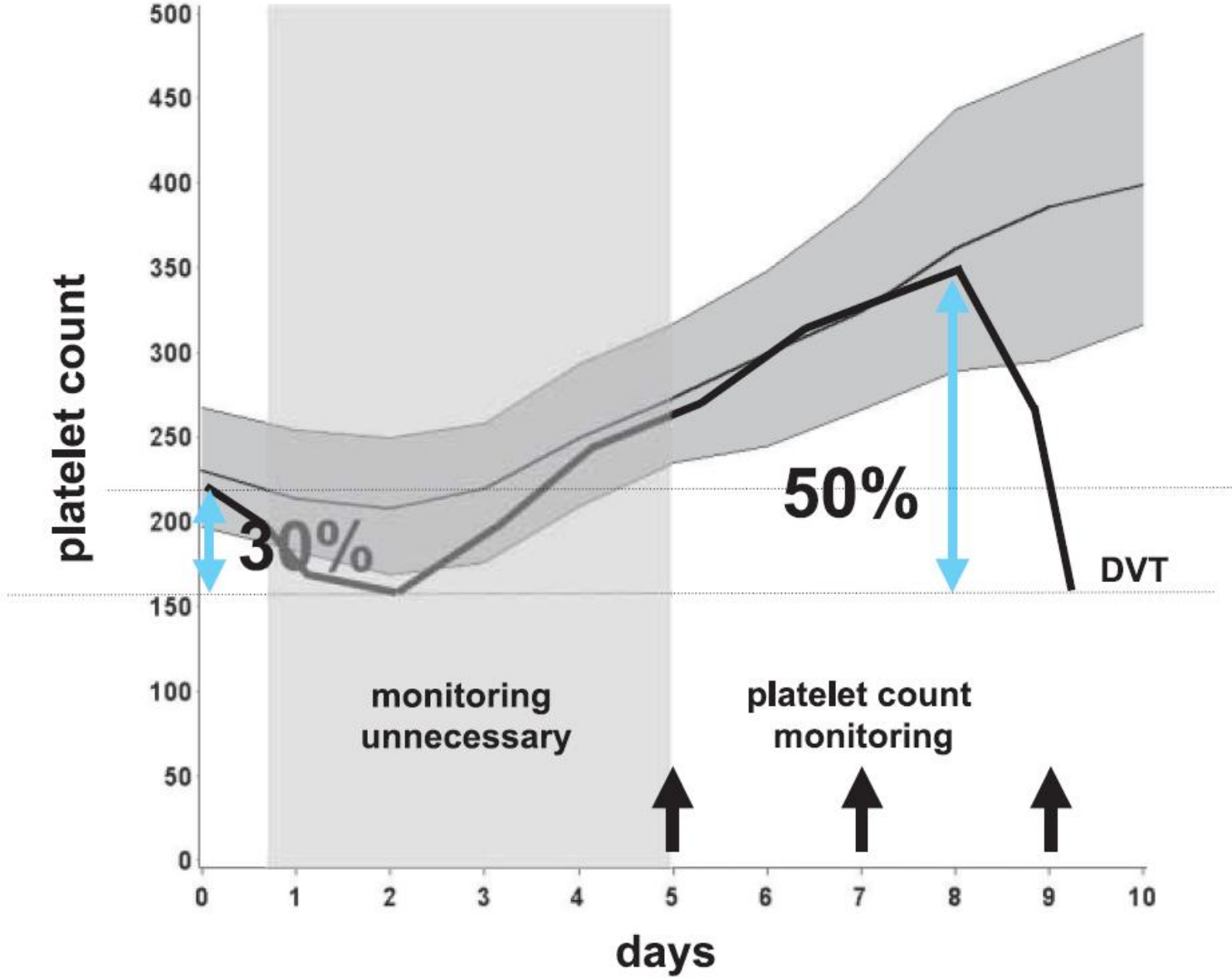
- Confirmation de la réalité de la thrombopénie
- Absence de Gold Standard => faisceaux de présomptions

Cliniques	Biologiques
↓	↓
Score d'imputabilité	Tests fonctionnels Tests immunologiques

PROBABILITE DE TIH

Elalamy et al, Ann Med 2000

TIMING CIBLE DE LA CINETIQUE PLAQUETTAIRE



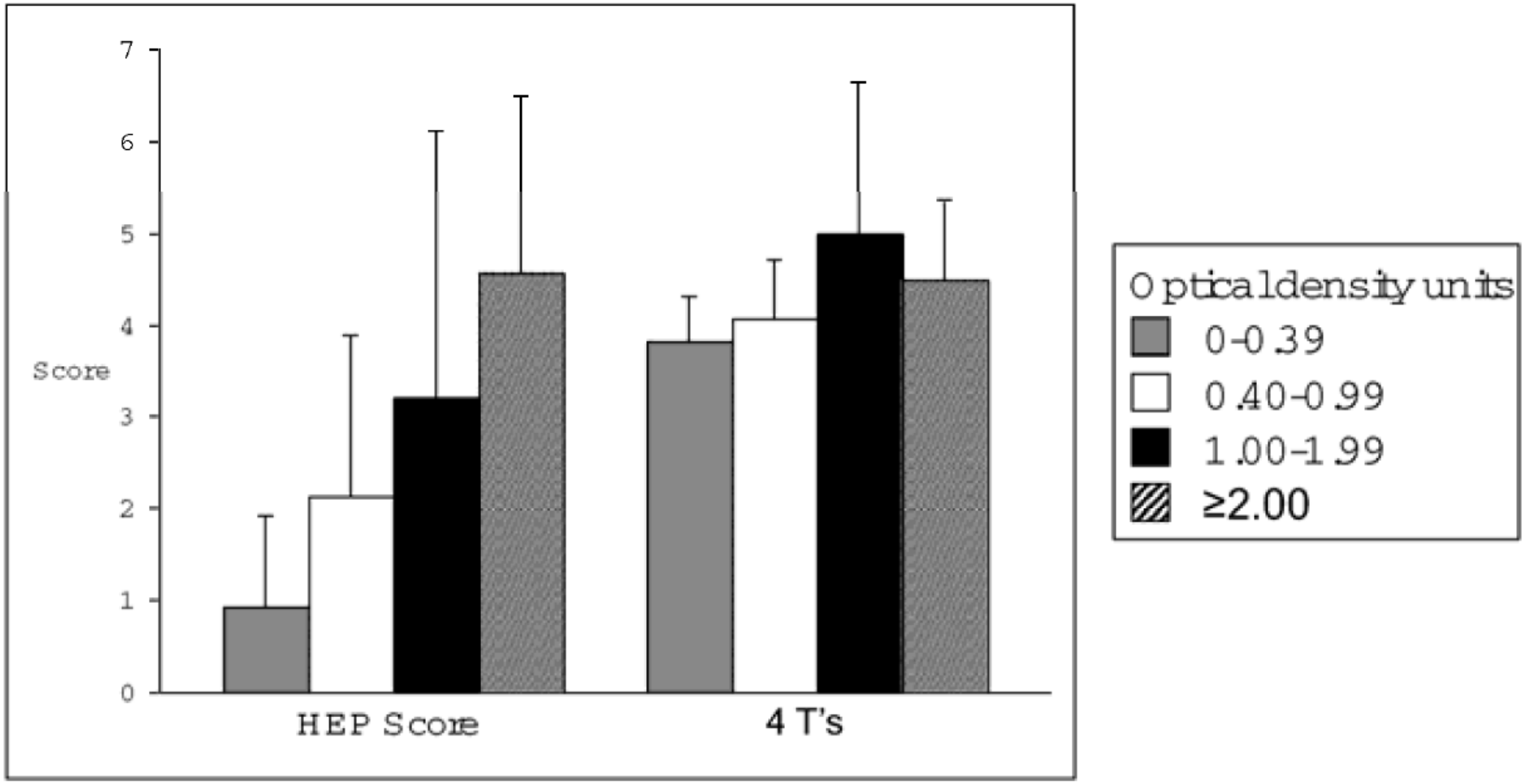
- *Greinacher et al, Hämostaseologie, 2010*

Thrombopénie relative	
> 50 % ou nadir ≥ 20 G/l	2
↓ 30 – 50 % ou nadir 10 – 19 G/l	1
↓ < 30 % ou nadir < 10 G/L	0
Timing de survenue de la thrombopénie	
J5-J10 ou ≤ J1 si exposition ≤ 30 j	2
> J10 ou ≤ J1 si exposition 31 - 100 j	1
ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible TIH	1
< J4 sans exposition récente	0
Thrombose ou autre manifestation clinique	
nouvelle thrombose documentée ; nécrose cutanée	2
ou réaction systémique aiguë après bolus IV HNF	2
extension ou récidive de thrombose ou	1
thrombose suspectée non prouvée ; plaques érythémateuses	1
aucune	0
auTre cause de thrombopénie	
aucune évidente	2
possible	1
définie	0

Probabilité 4T's : 6–8 Elevée; 4–5 Intermédiaire; 0-3 Faible

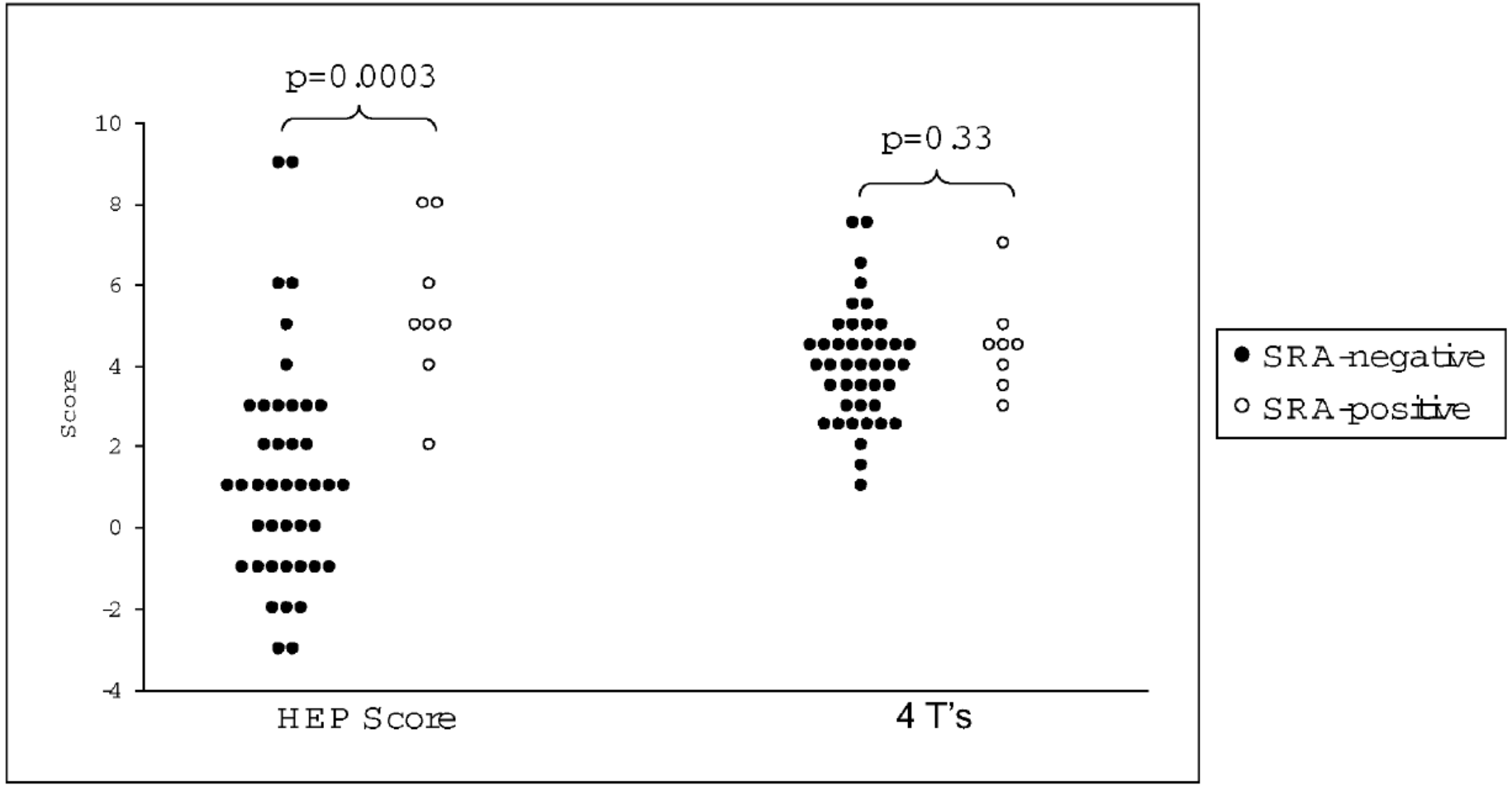
- *Warkentin et al, Circulation, 2005*

HIT EXPERT PROBABILITY (HEP) SCORE: MIEUX CORRELE A L'ELISA



Cuker et al, J Thromb Haemost 2010

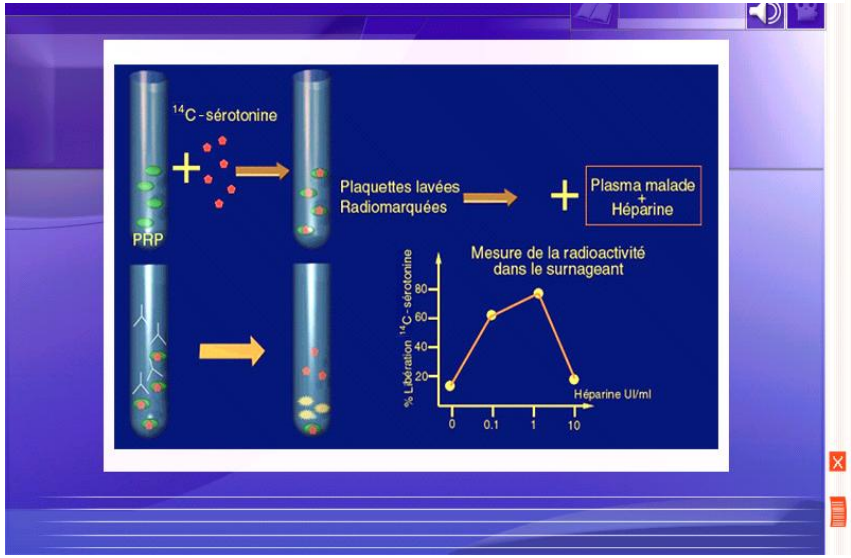
HIT EXPERT PROBABILITY (HEP) SCORE: MIEUX CORRELE AU TEST FONCTIONNEL

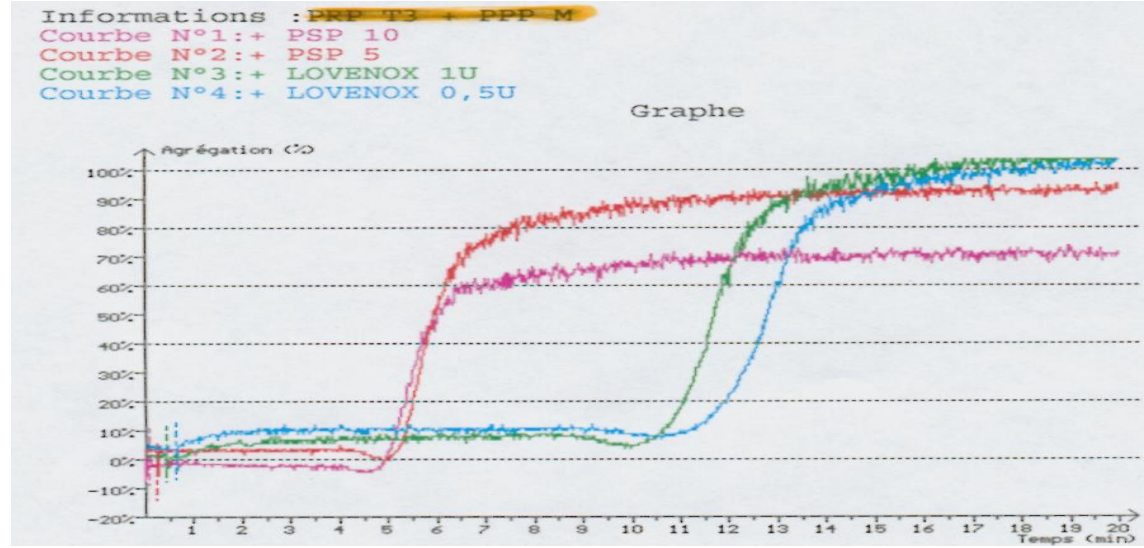


Cuker et al, J Thromb Haemost 2010

TESTS FONCTIONNELS

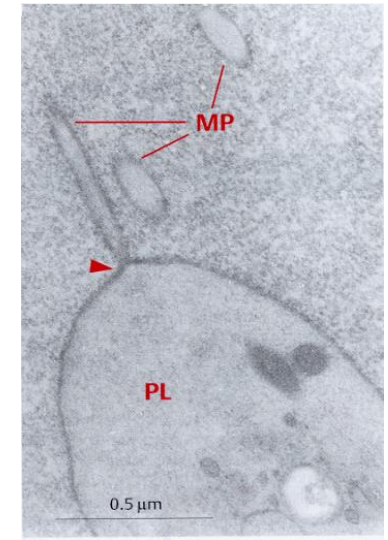
Test de Libération de la Sérotonine Radiomarquée





Agrégation Plaquettaire
PAT en PRP
HIPA test

Test de génération de Microparticules Plaquettaires



Sensibilité: 80 - 100%
Specificité: 65 - 95%

Valeur Prédictive Négative = Bonne
Limites de Spécificité = pas de gold standard

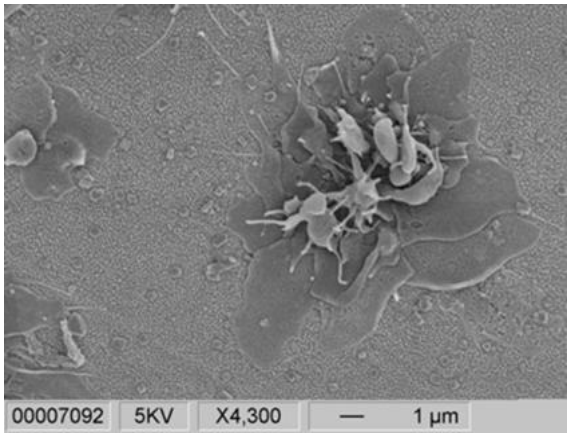
LIMITES DES TESTS FONCTIONNELS

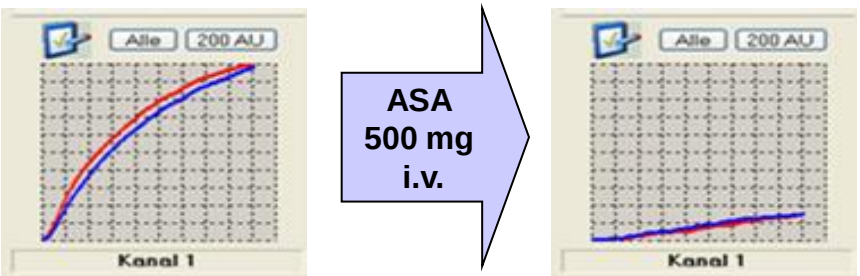
- Détection des IgG
  => activation plaquettaire
- Sensibilité ≠
  plaquettes lavées > PRP
- Inhibition d'un test positif
  à la forte concentration d'héparine
- Plus specifique
  Activation plaquettaire
  immune et héparine-dépendante

- Résultats qualitatifs
- Sélection des plaquettes tests
  => intensité de réponse ≠
- Complexité Technique +++
- Longue +++ (3h)
- Chère
- Non standardisée
- Limités aux centres experts
  (SRA, PAT…)

Bambrah et al, Clin Adv Hematol Oncol 2011

Monitoring platelet function using the Multiplate® analyzer
Impédancemétrie en sang total





LE MULTIPLATE®, UN OUTIL POTENTIEL POUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE FONCTIONNEL RAPIDE DE LA TIH

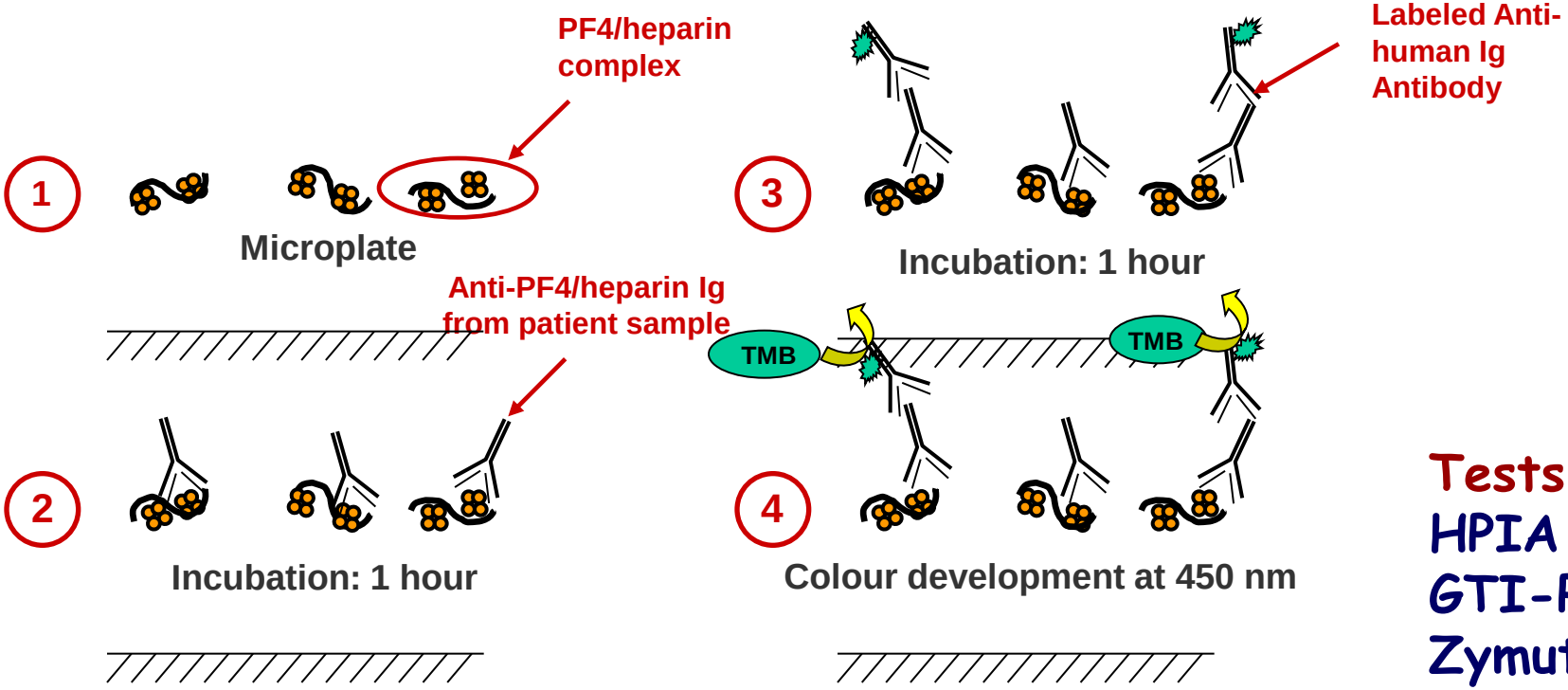
- n=45
  - Groupe A (n=15) : SRA et TAP positifs
  - Groupe B (n=15) : SRA positif et TAP négatif
  - Groupe C (n=15) : SRA et TAP négatifs

Dans tous les groupes : parfaite corrélation TAP/Multiplate®.

- Absence d'ajustement de la suspension plaquettaire
  Echantillon en sang total sur citrate
  Usage semi automatisé
  Rendu rapide des résultats en 15 minutes
  Réalisation simple et combinée ID-PaGIA©
  Accessible à tous les laboratoires

Elalamy et al, J Thromb Haemost 2009

TESTS IMMUNOLOGIQUES



Tests ELISA
HPIA (Stago)
GTI-PF4 (GTI)
Zymutest (Hyphen)

Sensibilité : 75 - ~100%
Spécificité: 50 - 90%

Valeur Prédictive Négative = Bonne
Limites de Spécificité = Pas de gold standard

LIMITES DES TESTS ELISA

- Détection IgG, IgA, IgM
  => Heparin-PF4 complexes
- Standardisés
- Sensibilité élevée
- Faciles à réaliser
- Accessibles aux non-experts

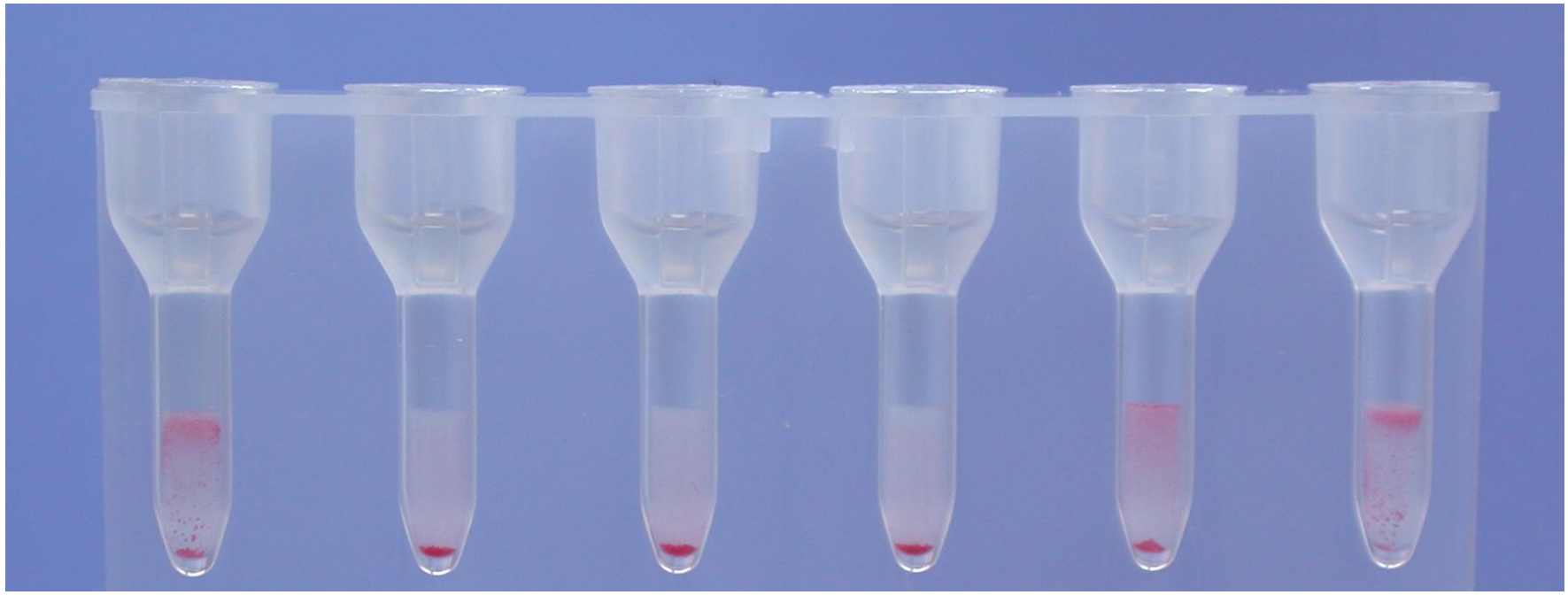
- Pas de test unitaire
- Longue (3 h)
- Détection ≠ chemokines Ab
- Résultats Semi-quantitatifs
- Cut-off optimal de la DO?
- Nombreux faux positifs +++
- Valeur prédictive positive :
  pertinence clinique?

Bambrah et al, Clin Adv Hematol Oncol 2011

ID-PaGIA® PRINCIPE

Particle Gel Immuno Assay (ex-Diamed)

Billes en polystyrène rouges coatées de complexes Héparine-PF4



H-PF4 Ac→ agglutination des particules (5 min incubation)

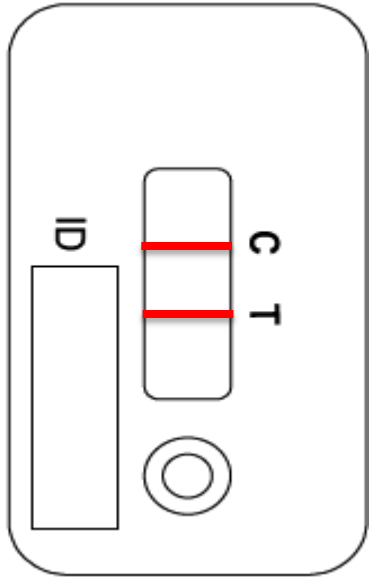
Centrifugation → séparation des particules au sein du gel (10 min)

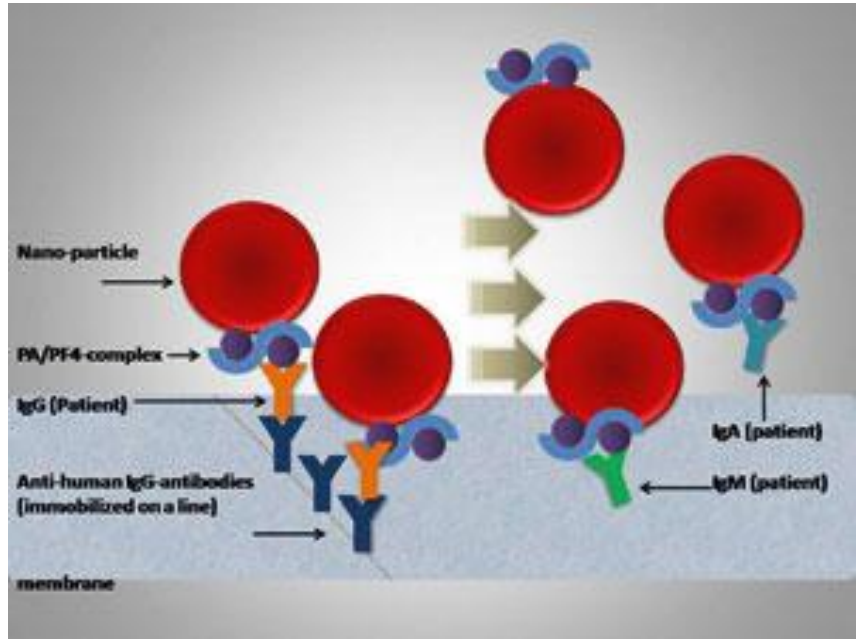
Positif → particules au sommet ou dans le gel (+)

Négatif → migration au bas du gel (-)

STic Expert HIT : Rapide et Simple

- Détection qualitative des **IgG anti-complexes F4P/polyanion**
- Principe : immunochromatographie en flux latéral avec nano-particules d'or et immunocapture (anti-Fc d'IgG humaines)
- Test Unitaire, de réalisation simple
- Résultats en 10 min
- Validé avec sérum TIH
  - validation plasma en cours
  - 5µl sérum à tester
  - Réactifs uniquement
  - Contrôle inclus





Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

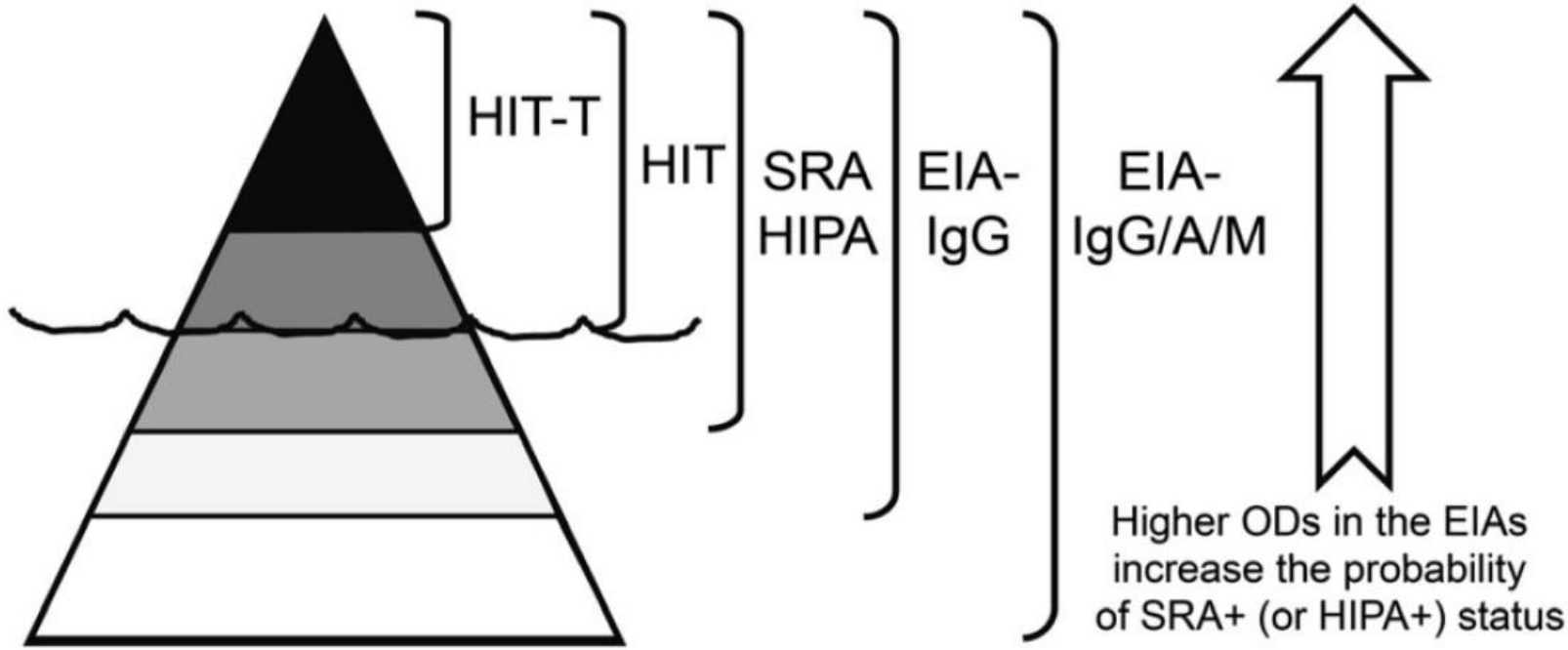
452 patients suspects de TIH => n=34 HIPA+ et Score 4T ≥ 4

Test	VP	FP	VN	FN	Spec.	Sens.	VPN
LFI	34	29	389	0	93%	100%	100%
PaGIA	31	55	361	3	87%	91%	99%
HIA	34	53	365	0	87%	100%	100%
GTI	34	45	373	0	89%	100%	100%

Positivité corrélée au score clinique 4T :
≥6 = 36%, 5–4 = 60%, ≤3 = 4%

Sachs et al, Thromb Haemost 2011

CORRÉLATION DO ELISA ET ACTIVATION PLAQUETTAIRE



EIA-IgG/A/M result (OD units):	<0.4	0.4-1.0	1.0-1.5	1.5-2.0	>2.0
Probability of SRA+ status:	~0%	~5%	~25%	~50%	~90%

Warkentin, Blood 2011

VALEUR PRÉDICTIVE D'UNE DO D'ELISA POSITIF?

- Weak positive OD (0.40-<1.0) => Risk of strong + SRA ≤ 5%
- OD≥2.0 units => risk of strong + SRA ≈ 90%
- N=1553 pts: ↑ 0.5 OD units => risk of strong + SRA OR=6.4 (95%IC 5.13-7.95; p<0.0001)

Warkentin et al, J Thromb Haemost 2008

- Modest OD ↑ (> 0.4) doesn't reliably exclude SRA+ in CBP surgery pts (n=99)

Chan et al, Thromb Haemost 2011

- Higher OD predicts thrombosis in HIT patients (n=318)
  ↑ 1 OD unit => Thrombosis ORx2

Barotelli et al, Am J Med 2012

ELISA TIH « FAUX POSITIFS » ET SAPL

42 SAPL±LED 76% (n=32) ont EIA-IgG positif
ou PaGIA positif

24/32
=> positifs en EIA-IgG avec héparine en excès
=> négatifs en HIPA et PAT (avec héparine)

❖ Faux positifs liés à auto-Ac anti-PF4
≠ des Anticorps de type TIH

Pauzner et al , J Thromb Haemost 2009

REGLE DES 4 S

- SUSPICION
- SUSPENSION
- SUBSTITUTION
- SURVEILLANCE

Elalamy et al, Thromb Res 2009

FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION PEJORATIVE

- Délai entre début de TIH et initiation du Danaparoide>48h

  OR 6.6 [2.5-17.3] p<0.001

- Sous-dosage en Danaparoide

  OR 4.3 [1.5-12] p=0.005

- Présence d'un Episode Thromboembolique Initial

  OR 3.2 [1.3-8.0] p=0.01

Elalamy et al, Thromb Res 2009

TIH SCORE ET USI

N=27 TIH et 22 contrôles; Incidence TIH 0.5% sur 6 ans **26% TIH score ≥ 6**

	0 Point	1 Point	2 Points
Degree of thrombocytopenia	Platelet count decrease 30% or platelet nadir <10 × 10^9/L 7%[a]	Platelet count decrease 30–50% (or >50% decrease resulting from surgery) or platelet nadir 10–19 × 10^9/L 7%[a]	Platelet count decrease >50% and platelet nadir >20 × 10^9/L 85%[a]
Timing of platelet count decrease	Platelet count decrease <4 days without recent exposure 52%[a]	Consistent with immunization but unclear history; onset after day 10; decrease >1 day (heparin exposure 1–3 months ago) 7%[a]	Clear onset between days 5 and 10 or platelet decrease within 1 day (heparin exposure within 30 days) 40%[a]
Thrombosis or other sequelae	None 59%[a]	Progressive or recurrent thrombosis; nonnecrotizing (erythematous) skin lesions; suspected thrombosis not yet proven 4%[a]	New thrombosis (confirmed); skin necrosis; acute systemic reaction postintravenous UFH bolus 37%[a]
Other causes for thrombocytopenia	Definite 22%[a]	Possible 63%[a]	None apparent 15%[a]

Davies et al Intensive Care Med 2010

TIH SCORE ET USI

- TIH représente moins de 1% des thrombopénies en USI
- Seuls 10 à 20% des cas ELISA + sont TIH vraies
- Attention à l'«Overdiagnose» en USI

Warkentin Crit Care Clin 2011

- Etude rétrospective (n=2022) en USI
- 942 thrombopénies (47%) : incidence de TIH 0.3%
- Score 4T : VPP 67% et spécificité 40%

Khan et al Br J Haematol 2011

DIFFICULTY OF HIT DIAGNOSIS STRATEGY HETEROGENEITY OF PATIENT PROFILES AND HIT ANTIBODIES

Tenon Hospital Experience (last two years (Jan 2008-Jan 2010))

- 4T's scoring
- Functional testing : Serotonin Release Assay (SRA)
- ELISA testing : anti PF4-Heparin (HIA)

CLINICAL AND THERAPEUTIC CONTEXT OF HIT SUSPECTED PATIENTS

	Documented cases	UFH	LMWH	Associated Thrombosis	Surgical Context	Medical Context	Intensive Care Unit
n	1508/1986	723	788	134	349	415	701
%	100%	48%	52%	9%	24%	29%	47%

BIOLOGICAL PROFILES

Group	A	B	C	
HIT Results	Concordant negative 84%	Concordant positive 6%	Discrepant 10%	
			C1 Elisa+/SRA- 8%	C2 Elisa-/SRA+ 2%
n Patients	1574	112	149	50
Score ≥ 4	61%	84%	58%	48%

CONCLUSION

- **Tests concordants négatifs ou positifs (90%)** :
  => renforcer l'imputabilité de TIH

- **Tests discordants (10%)** :
  => difficultés du diagnostic de TIH

Hétérogénéité des Ac

Limites des tests (expertise et accessibilité)

Toutes les IgG ne sont pas activatrices des plaquettes
ELISA faux positifs (SAPL++,…)
SRA faux positifs

Pauzner et al , J Thromb Haemost 2009
Alpert & Salmon, J Thromb Haemost 2010

Difficultés du scoring en USI (# 50%)

Davies et al Intensive Care Med 2010
Crowther et al, J Crit Care 2010
Sakr Critical Care 2011

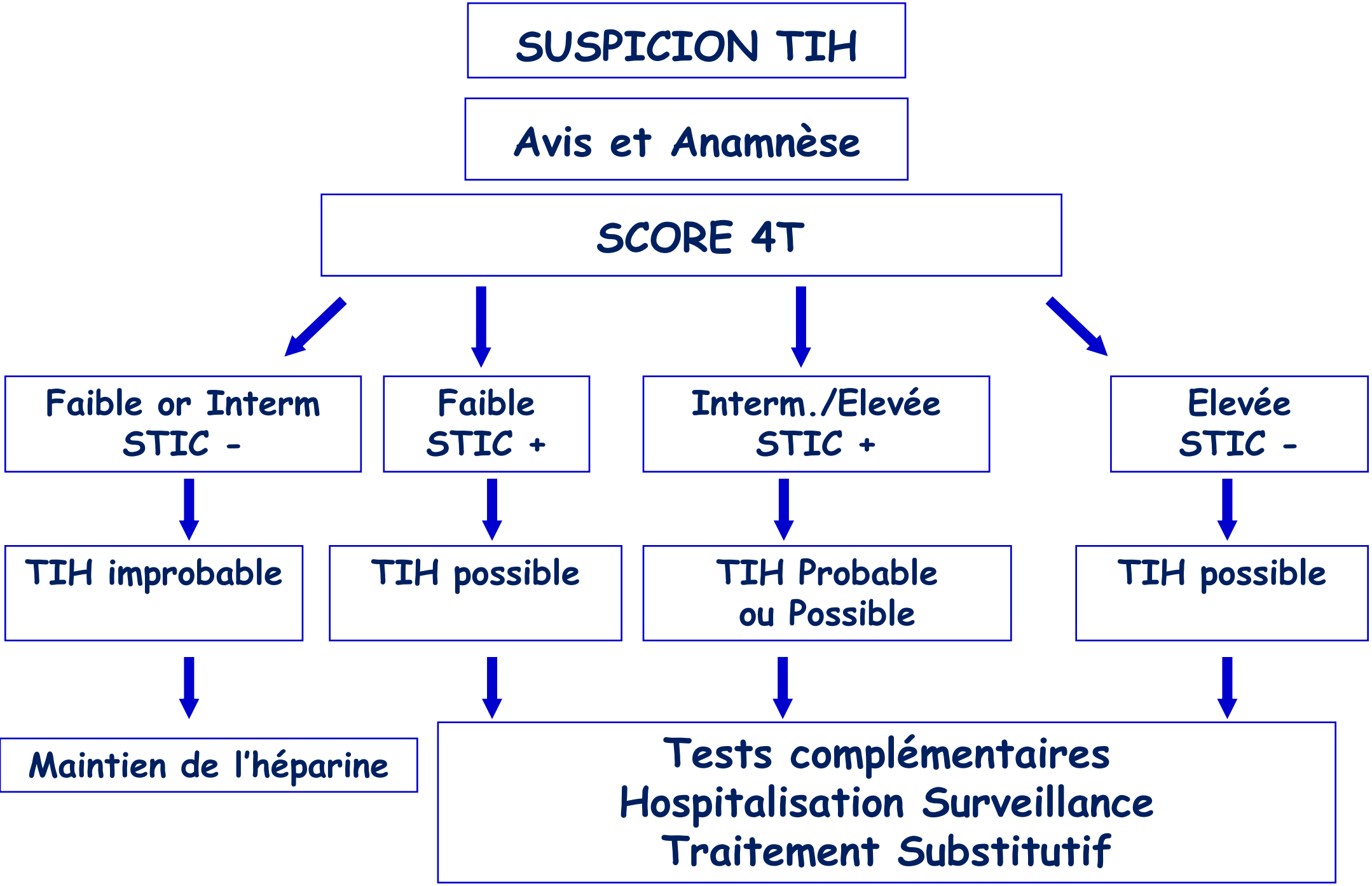
CONCLUSION

- Anamnèse soigneuse et analyse experte : **Détective-Profiler**
  => évolution plaquettaire, contexte…
  => Y penser vite!

- Diagnostic rapide pour prise en charge adaptée :
  Besoin d'un test accessible et standardisé
  => agir vite!

- Test à haute valeur prédictive négative
  => Stratégie analogue aux « **DDimères/MTEV** »
  => éliminer vite!

Suspicion Fréquente pour une Exclusion Fréquente => **Stic Expert**
Stratégie Simple Speed et Sûre.


SUSPICION TIH
Avis et Anamnèse
SCORE 4T
Faible or Interm
STIC -
Faible
STIC +
Interm./Elevée
STIC +
Elevée
STIC -
TIH improbable
TIH possible
TIH Probable
ou Possible
TIH possible
Maintien de l'héparine
Tests complémentaires
Hospitalisation Surveillance
Traitement Substitutif