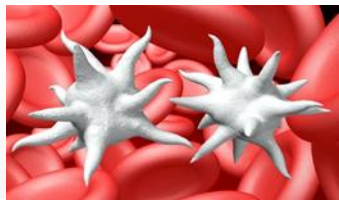


TIH et Cancer

Dr Claire Grange, Médecine Interne, Médecine Vasculaire, Centre Hospitalier Lyon Sud

Dr Lucia Rugeri, Hémostase Clinique, Hôpital Cardiologique



Déclaration des liens d'intérêts

Claire Grange : liens d'intérêt potentiels

Honoraires : Alliance BMS-PFIZER, BAYER, DAICHI SANKYO,
LEO PHARMA, VIATRIS

Lucia Rugeri : liens d'intérêt potentiels

Honoraires : CEMAGCARE, VIATRIS, BAYER, LFB



Disclaimer :

« Les oratrices ont été rémunérées par Viatris. Toutes les opinions et déclarations contenues dans ce support (présentation) et/ou faites par l'orateur sont ses opinions et ses déclarations, résultant de son savoir, de ses recherches, de son expertise clinique et professionnelle, et l'orateur en assume l'entière responsabilité. Tout le contenu est protégé par les droits d'auteurs (copyright), le droit des marques et la propriété intellectuelle, et, selon les cas, détenus par Viatris ou ses filiales. Les supports et toutes les déclarations sont à destination des professionnels de santé ; ils ne doivent pas être divulgués, copiés ou redistribués. Les informations contenues dans ces supports et les déclarations faites sont fournies à des fins éducatives. Ce sont des informations de nature générale, qui ne constituent pas un avis médical, une recommandation ou un diagnostic thérapeutique correspondant à un cas particulier. Chaque patient doit être examiné et informé individuellement, et ces informations ne remplacent pas la nécessité d'un examen ou d'un avis partiel ou total. Viatris ne pratique pas la médecine. Chaque médecin doit exercer son propre jugement indépendant dans le diagnostic et le traitement d'un patient individuel. »



Thromboses associées aux cancers

- Risque de thrombose X 7 chez les patients traités pour cancer
- Augmentation de l'exposition à l'héparine prolongée
 - Traitement par HBPM au moins 6 mois et tant que le cancer est actif ou traité
- Utilisation des AOD en augmentation
- Quelques indications de thrombo-prophylaxie au long cours
- Surveillance des plaquettes régulière pour la chimiothérapie



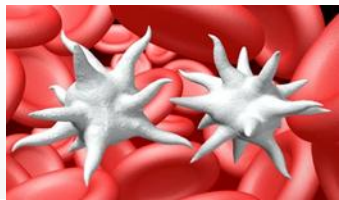
FDR de thrombose

- Modification de l'hémostase « paranéoplasique »
- Compression par la masse tumorale
- Utilisation de voies d'abord veineux
- Toxicité vasculaire des traitements
- Risque thrombotique associé aux traitements
 - Chimiothérapie
 - Hormonothérapie
 - Antiangiogénique



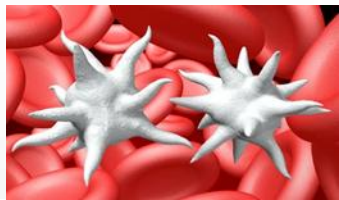
Thrombopénies au cours du cancer

- Fréquemment associées aux traitements par toxicité médullaire des chimiothérapies
- Envahissement médullaire par la tumeur
- Risque de TIH par traitement prolongé par HBPM
- TIH de diagnostic difficile



Surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine ou HBPM

- Situations **ne nécessitant pas de surveillance plaquettaire systématique**
 - Contexte non chirurgical / non traumatique (risque de TIH < 0.1%)
 - Mais il est rappelé que l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'origine, toute affection nécessitant un décubitus prolongé ainsi que les maladies infectieuses, **les hémopathies, les polyglobulies et les affections oncologiques** peuvent être à l'origine de thromboses veineuses profondes
- Le taux de plaquettes est surveillé pour la chimiothérapie



1^{ère} étape : Score 4T : Score d'imputabilité

	2 points	1point	0 point
THROMBOPENIE	Diminution >50% ET plaq > 20 000 G/L	Diminution de 30% à 50% Ou plaq < 20 000 G/L	Diminution < 30% Ou plaq < 10 000 G/L
Timing (délai depuis l'introduction)	5 à 10 jours	>10 jours	<4 jours sans exposition préalable
Thrombose	Nouvelle thrombose ou nécrose cutanée au site d'injection	Extension de thrombose pré existante	NON
Autre cause de thrombopénie	Aucune	Possible	Certaine

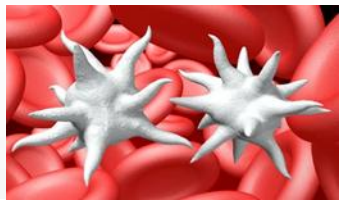
SCORE 4T < 3 pas de TIH pas d'exploration et poursuite héparine

SCORE 4T 4-5 TIH possible poursuite explorations et discuter relai par autre traitement antithrombotique

SCORE 4T > 6 arrêt immédiat de l'héparine et relai par autre traitement antithrombotique

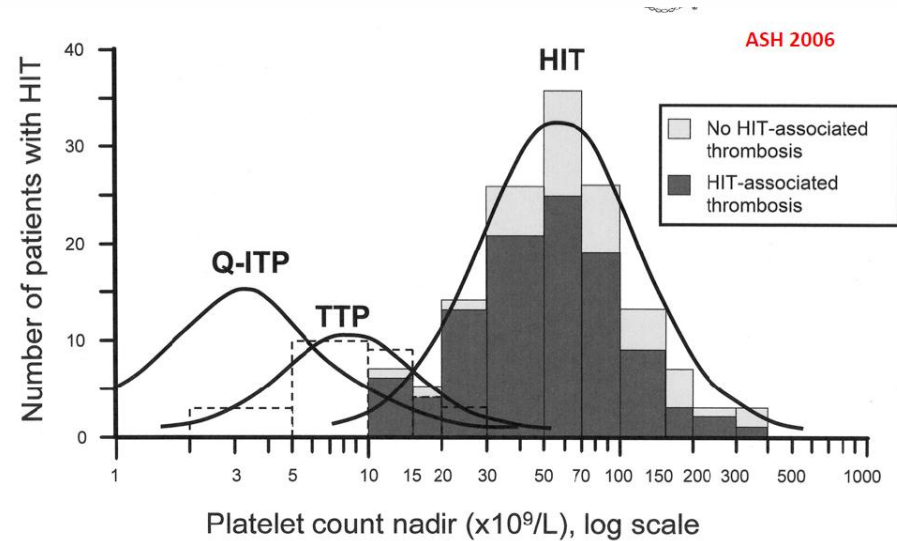
T.E. Warkentin Hematology 2003, CHEST 2012

Cuker Aet al.: a systematic review and meta-analysis. Blood 2012

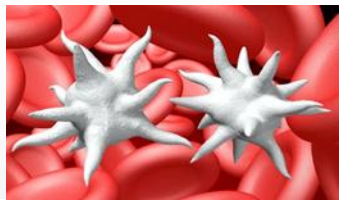


Score 4T: Thrombopénie

	2	1	0
Thrombopénie	- Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir ≥ 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents	- Diminution de 30 à 50% ou Plaquettes entre 10 et 19 G/L ou diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie récente (3 derniers jours)	- Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire Ou plaquettes nadir < 10 G/L

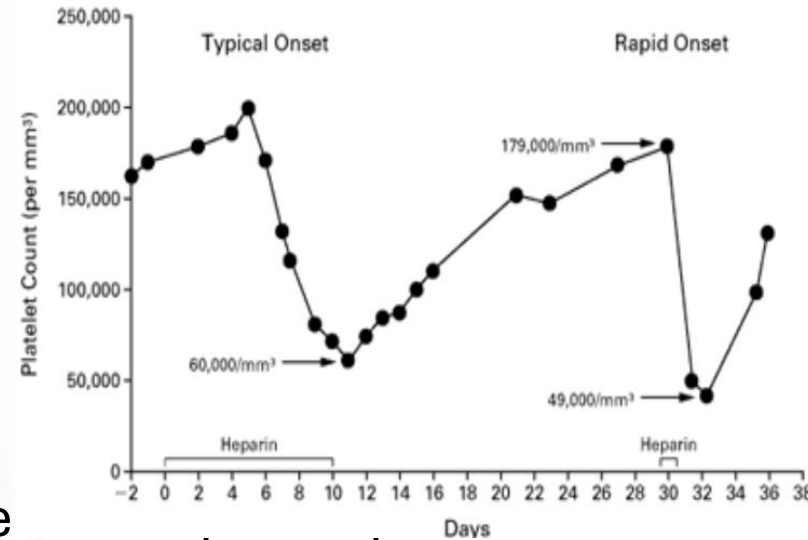


- La thrombopénie peut être modérée ou absente
- Exceptionnellement plaquettes < 10 G/L

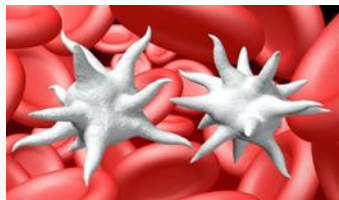


Score 4T : Timing

	2	1	0
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	- Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine - OU dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (5 à 30 jours)	- Chute de la numération plaquettaire (après plus de 10 jours d'héparine - Ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours



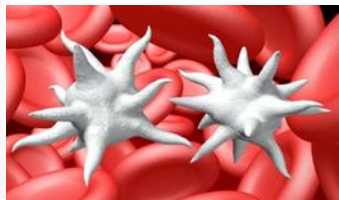
- Classique
- Précoce : < 3 jours si exposition récente à l'héparine (<100j)
- Parfois tardive (>21 jours pour les HBPM)



Score 4T : **T**hrombose et au**T**res causes de thrombopénie

	2	1	0
Thromboses et autres complications	- Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) OU nécrose cutanée OU réaction systémique après injection d'HNF OU hémorragie des surrénales	- Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante - OU suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation - OU érythème cutané après injection d'héparine.	Aucun événement
AuTres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Autre cause possible de thrombopénie : - Sepsis sans confirmation microbiologique - Thrombopénie associée à une ventilation mécanique - Autres	Autre cause probable : - Chirurgie dans les 72 heures - Infection confirmée - Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours - CIVD due à autre cause - Purpura post transfusionnel - Plaquettes < 20G/L probablement d'origine médicamenteuse

- Liste des autres causes de thrombopénie non exhaustive



Facteurs confondants du score 4T en cas de cancer

THROMBOPENIE	Fréquentes
Timing (délai depuis l'introduction)	À comparer à l'administration de la chimiothérapie
Thrombose	Fréquentes jusqu'à 20% en cas de cancer
Autre cause de thrombopénie	Chimiothérapie, infiltration médullaire, sepsis sévère ...



Madame HC née le 22/11/1943

- ATCD EP en Août 2011 traitée par HBPM puis AVK
- Découverte d'un cancer de l'ovaire
- 4 cures de chimiothérapie par CARBOPLATINE+ TAXOL
- 28/10/2011 Chirurgie annexectomie bilatérale + curage pelvien et lombo aortique + omentectomie + biopsies péritonéales multiples
- Poursuite HBPM
- 29/10/2011 récurrence EP mise sous HNF au PSE
- Le 5/11/2011 nouvelle scène clinique et aggravation de l'EP au scanner



Madame HC

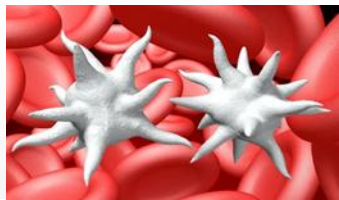
	↔	29/10/2011	31/10/2011	02/11/2011	04/11/2011	05/11/2011	07/11/2011	08/11/2011	09/11/2011	10/11/2011	13/11/2011
PLAQUETTES (10 ⁹ /l)	C	239	C 250	C 252 C 241	C 199	C 137	C 48	C 56	C 68	C 88	C 186
Vol. plaquettaire (fl)	C	9,7	C 9,1	C 9,1 C 9,1	C 8,8	C 9	C 9,4	C 9,9	C 10,2	C 9,8	C 9,6
Anticorps anti Facteur 4 plaquettaire							 C				
PLAQUETTES (Tube citaté) (10 ⁹ /l)								40 C			
Numération plaquettes (x10 ⁹ /l)							48 C				



Madame HC Score 4 T = 8

	2 points
THROMBOPENIE	Diminution >50% ET plaq > 20 000 G/L
Timing (délai depuis l'introduction)	5 à 10 jours
Thrombose	Nouvelle thrombose ou nécrose cutanée au site d'injection
Autre cause de thrombopénie	Aucune

Arrêt PSE HNF relais Danaparoïde sodique
Diagnostic biologique



Diagnostic de TIH reste complexe

- Détermination des FDR:
 - Type héparine: HNF>>>HBPM
 - Chirurgie
 - Sexe F> M
 - Titres des AC anti-PF4 (ELISA)
- Réalité de la thrombopénie vraie ou relative
 - Numération plaquettaire pré-traitement?
- Exclusion des autres causes de thrombopénie
- Accident thrombotique paradoxal ou signe clinique suspect
- Réalisation systématique d'un écho-doppler des MI
- A posteriori : normalisation PQ après arrêt héparine
- Mise en évidence des Ac anti-PF4-Hep=tests biologiques

Score 4T

- Aide au diagnostic clinique et biologique mais faible spécificité
- Non adapté aux patients en réanimation et/ou en chirurgie cardiaque et/ou en oncologie
- Calcul du score = probabilité pré-test de TIH. Ne pas hésiter à le recalculer
 - Score faible : 0-3 → VPN >99%
 - Aucune analyse biologique réalisée
 - Pas de changement de traitement anticoagulant
 - Continuer la surveillance de la numération plaquettaire
 - Score intermédiaire : 4-5
 - Score élevé ≥ 6

Analyses biologiques

Lo G et al JTH 2006
Cuker K et al. Blood 2012



2^{ème} étape : confirmation biologique

Deux types de tests :

- **Tests immunologiques** → détection des anticorps anti-PF4/Hep
- **Tests d'activation plaquettaire** → capacité des Ac anti PF4/Hep à activer les plaquettes



1^{ère} intention : tests immunologiques

- Mise en évidence des Ac anti PF4/HEP: IgG, IgM, IgA
- Tests sensibles mais peu spécifiques
- Différents types: Tests rapides, Tests ELISA, Techniques automatisées:
- Tests ELISA rapides combinés au score 4T: Faible VPP mais bonne VPN
- Techniques rendues en DO sont recommandées
 - $DO < 0,5$ exclue une TIH
 - $DO > 2$: TIH très probable
 - $DO > 2$: risque de thrombose élevé
 - Corrélation entre valeur de DO et tests fonctionnels plaquettaires
 - Spécificité et VPP médiocre (50-70%)
- En l'absence d'informations cliniques, combinaison de 2 tests automatisés = VPN très élevée comparable aux techniques ELISA mais plus rapides

Pouplard C et al. JTH 2007

Bakchoul et al. JTH 2009

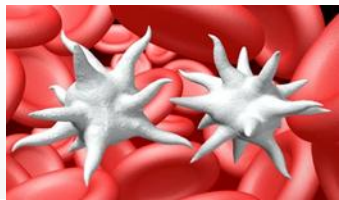
Sachs U et al. JTH 2011

Liederman Z et al. JTH 2019



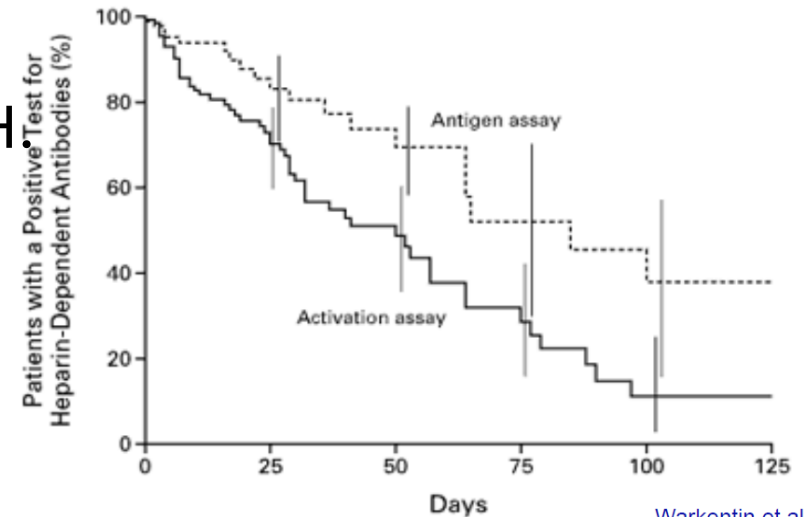
Tests de confirmation : tests d'activation plaquettaire

- Test de libération de sérotonine marquée (SRA : test de référence)
- Tests d'agrégation plaquettaire (TAP)
 - sensibilité moyenne (50%) - ↑ si plusieurs témoins (> 80%)
 - spécificité bonne (> 80 %)
- Tests d'agrégation plaquettaire en plaquettes lavées (HIPA): améliore la sensibilité (80%) et spécificité (>90%)
- Non standardisés et réalisation délicate (réservé aux laboratoires spécialisés)



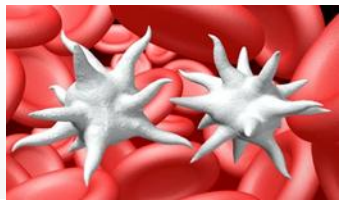
Quand réaliser les tests?

- Délai de réalisation des tests recommandé : < 48 à 72H
- Délai de négativation des tests après une TIH :
 - Tests d'activation : 50 jours (30 à 64j)
 - Tests immunologiques : 85 jours (64 à 124 jours)
 - Diagnostic en aigu uniquement
 - Diagnostic rétrospectif impossible (pas d'indication)



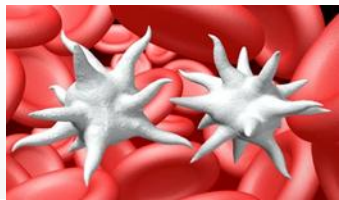
C Pouplard, CHU de TOURS, Janvier 2012

Warkentin et al,
NEJM, 2001



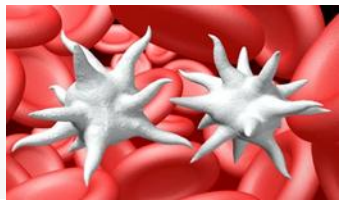
Madame HC née le 22/11/1943

Analyse	Unités	Val. préc.	Date pré
c. val. Usue@			
LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE			
=====			
HEMOSTASE SPECIALISEE			
Héparine Choay et Orgaran			
Numération plaquettes	48	x10 ⁹ /l	
test avec 0.4 UI/ml d'héparine	Négatif		
test avec 0.8 UI/ml d'héparine	Négatif		
Test avec 1.6 UI/ml d'héparine	Négatif		
Test avec 0.4 UI/ml d'Orgaran	Négatif		
test avec 0.8 UI/ml d'orgaran	Négatif		
Test avec 1.6 UI/ml d'orgaran	Négatif		
Anticorps anti Facteur 4 plaq@	positif		
Absorbance malade	1.589		
Seuil de positivité	0.491		
Conclusion	Positif		



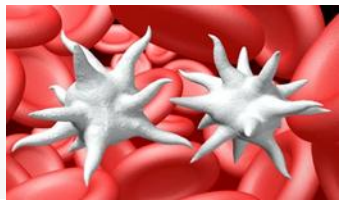
Prise en charge thérapeutique

- Faire
 - Arrêt impératif héparine
 - Traitement antithrombotique de relais à dose curative
- Ne pas faire
 - Pas de relais VOIE ORALE (si thrombopénie $< 100\text{G/l}$)
 - Pas de transfusion plaquettaire
- Diagnostic
 - Tests biologiques (4 tubes citratés) avant la mise sous traitement alternatif
 - Recherche d'une thrombose latente (échodoppler)
- Déclaration obligatoire au Centre de Pharmacovigilance si diagnostic positif



Traitements

Molécule	Danaparoïde	Argatroban
Dose prophylactique	750 UI (SC)	
Dose thérapeutique +++	IV : 2250U en bolus puis 300-400U/h pdt 4h puis 150-200U/h SC : 1500-2250U/j	2 µg/kg Si TCA < 1,5 + 0,5 µg/kg Si insuf hépatique 0,5µg/kg Si TCA < 1,5 + 0,25µg/kg
Action sur TP	Néant	Augmentation
Surveillance	Activité anti-Xa (0,5-0,8 UI/mL)	TCA (1,5-2,5 x TCA T) Activité anti-IIa (0,4- 1,2) µg/mL
Relais AVK	Idem HBPM	Arrêt quand INR =4 Contrôle INR dès 4H après arrêt



Evolution Madame HC

- A reçu Danaparoïde sodique jusqu'au 22/11/2011
- Remontée des plaquettes à J4, et normalisation à J7
- Quel traitement au long cours ?
 - Relais par Fluindione efficace (si plaq > 50 G/l)
- Juin 2013 hémorragie grave sous Fluindione relais Danaparoïde sodique 1 mois
- Reprise Fluindione jusqu'en 2023 arrêt
- 2025 patiente en rémission persistante



Traitement des TIH en cas de cancer (1)

- Indication d'arrêt des héparines identique à absence de cancer
- Relais par Danaparoïde sodique impératif identique à absence de cancer
- Même en l'absence de données sur efficacité sur CAT
- Relai par autre anticoagulant après normalisation des plaquettes
 - AOD AMM pour CAT au long cours
 - Cas particulier des cancers génito-urinaire ou digestif luminal
 - AOD possible en tolérant un risque hémorragique



Traitement des TIH en cas de cancer (2)

- Au long cours sous AOD possible
- Questions résiduelles, aucune donnée, **avis d'experts**
 - En cas d'hémorragie tumorale
 - Mesures hémostatiques
 - Proposition de relais Danaparoïde sodique dose adaptée à l'ancienneté de la thrombose (+/- 30jours)
 - En cas de thrombopénie chimio-induite
 - Pla_q > 50G/L poursuite traitement à l'identique
 - Pla_q < 50G/L Proposition de relais Danaparoïde sodique dose adaptée à l'ancienneté de la thrombose (+/- 30jours)



Take home messages

- Diagnostic difficile pour « autre cause »
- Traitement par Danaparoïde sodique ou Argatroban impératif même si pas d'AMM pour MTEV associée au cancer
- Relai AOD dans un deuxième temps



**Merci de
votre attention**

