

## La thrombopénie induite par l'héparine : un paradoxe et une complication majeure du traitement

I. ELALAMY

Service d'Hématologie  
Biologique, Hôtel-Dieu, Paris 1  
Parvis Notre Dame 75181  
PARIS Cedex 04

**Résumé :** Les héparines, constituant un véritable standard dans la prophylaxie et le traitement anti-thrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de cinquante ans. Les complications iatrogènes potentielles sont nombreuses (1). Deux types de thrombopénies survenant dans le cadre d'une héparinothérapie sont décrits : les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) de type I et de type II. Les TIH de type II, de nature immune et thrombosante constituent la complication la plus redoutable de ce traitement (1,2).

Le problème majeur de cet effet secondaire est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications dramatiques compromettant le pronostic vital.

### Epidémiologie et mécanismes pathogéniques

#### A- La TIH de type I

Elle est non immune. Elle apparaît à l'induction du traitement anticoagulant avec une diminution modérée de moins de 20% de la numération plaquettaire. Elle est asymptomatique et se corrige spontanément malgré la poursuite du traitement. Elle serait liée à l'interaction directe des plaquettes avec l'héparine provoquant une augmentation de la liaison du fibrinogène et facilitant leur élimination par la rate. En fait, leur fréquence (10 à 20%) et leur mécanisme physiopathogénique restent encore mal connus (3).

Il s'agit d'une thrombopénie bénigne, asymptomatique et modérée. Elle serait particulièrement fréquente chez les patients ayant déjà une hyperréactivité plaquettaire : artériopathie des membres inférieurs, insuffisance coronaire... Ces phénomènes sont spontanément réversibles malgré la poursuite du traitement.

#### B- La TIH de type II

Elle est d'origine immune et de survenue retardée. Elle apparaît, dans plus de 80% des cas, entre le 5<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour et elle est exceptionnelle après la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement. En cas de présensibilisation lors d'un traitement héparinique antérieur, ce délai de survenue

peut être raccourci, avec une thrombopénie notable en 24 ou 48 heures voire quelques heures seulement. Il s'agit généralement d'une diminution brutale du chiffre plaquettaire avec une réduction relative de plus de 30% de la valeur initiale (4). En fait, en cas de complication thrombo-embolique survenant sous héparine sans thrombopénie vraie, il importe d'envisager ce diagnostic et de connaître l'évolution naturelle de la numération plaquettaire dans un contexte donné (4,5).

La thrombopénie peut être profonde, s'aggravant avec la poursuite de l'héparinothérapie.

Sa fréquence reste rare quoique notable compliquant jusqu'à 1 à 5% des traitements prolongés (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF) (6). En fait, son incidence reste difficile à évaluer. Elle pourrait dépendre de divers critères :

- le terrain est probablement en cause car les notions d'inflammation, de sepsis ou d'intervention chirurgicale sont assez régulièrement retrouvées. Ils seraient responsables de la génération accrue de cytokines et de chémokines participant à la constitution de complexes antigéniques en présence d'héparine (7).
- les TIH sont possibles quelle que soit la voie d'administration intraveineuse ou sous-cutanée.
- le type d'héparine utilisée : les héparines d'origine bovine sont plus souvent incriminées que celles

d'origine porcine. Avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) des TIH ont certes été rapportées (8-10) mais avec une incidence bien inférieure à celle de l'HNF (11). Dans une étude prospective dans le cadre de la stratégie antithrombotique prophylactique post-chirurgie orthopédique, Warkentin et al. rapportent une incidence de TIH de 2,7% avec l'HNF (9/332, intervalle de confiance (IC) 1,3 à 5,1%) et de 0% avec l'HBPM (0/333, IC 0 à 1,1%) (6). Dans une étude similaire, chez des patients ayant une prothèse totale de hanche, nous avons rapporté un seul cas de TIH sur 500 sujets recevant une prophylaxie par HBPM (12). En fait, il serait plus classique de considérer une incidence de 0,1 à 0,2% avec les HBPM.

- la durée du traitement héparinique : il est possible que l'incidence soit un peu plus élevée aux doses curatives prolongées (13,14)

- compte-tenu de la nature idiosyncrasique de cet accident, la posologie d'héparine influence peu cette incidence car mêmes des doses infimes destinées à maintenir la perméabilité des cathéters (15) suffisent à générer une TIH.

Il est maintenant bien établi que la TIH de type II est une

thrombopénie périphérique due à l'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe macromoléculaire Héparine / Facteur 4 plaquettaire (F4P) (16). Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou les phénomènes d'activation plaquettaire relatifs aux différents contextes médicaux ou chirurgicaux, accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes héparine/F4P. Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps. Ces anticorps participent à la formation de complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par l'interaction du fragment Fc des IgG avec les récepteurs FcγRII membranaires (CD32). Les autres Ig (A ou M) peuvent activer directement d'autres cellules (lymphocytes, monocytes, neutrophiles) mais aussi indirectement les plaquettes après fixation du complément par exemple. La TIH est donc associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire pouvant aboutir à une véritable coagulation généralisée. La conjonction de ces phénomènes cellulaires et plasmatiques est responsable des thromboses et de la thrombopénie observées (4) (figure 1)

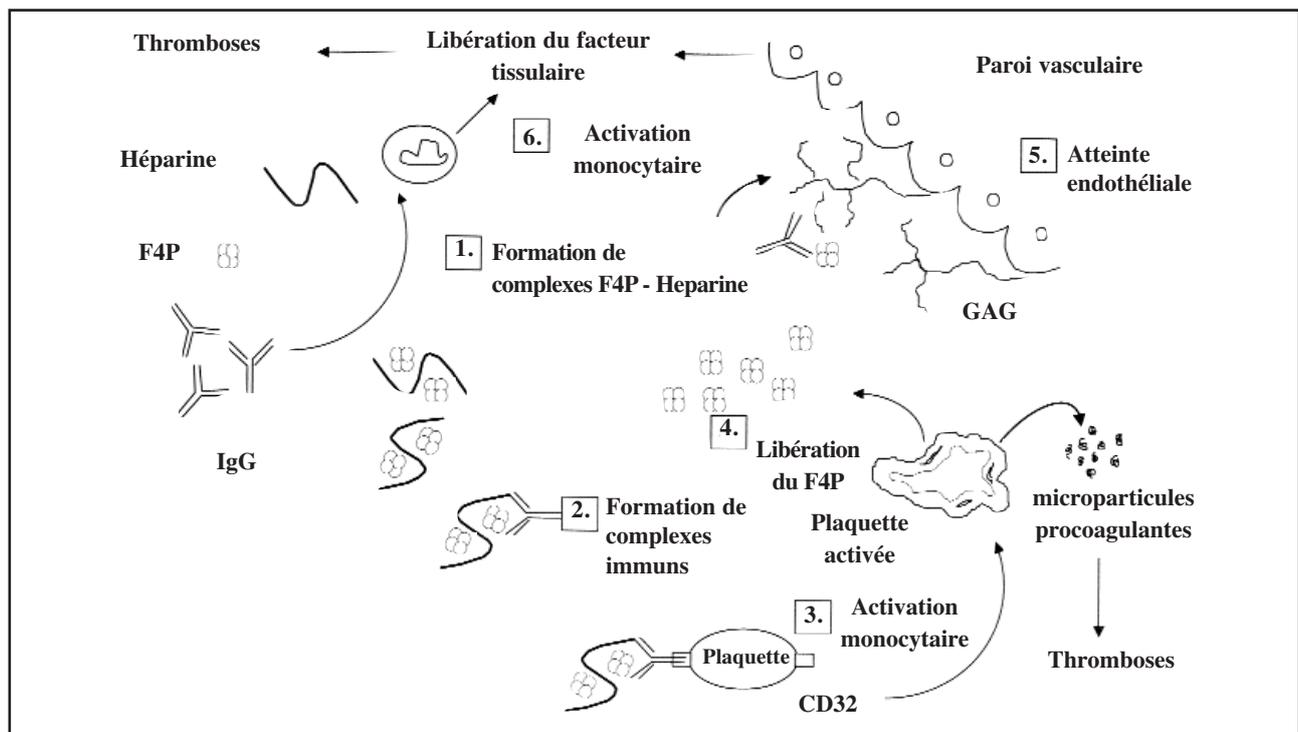


Figure 1 : Mécanisme pathogénique de la TIH

Des études récentes suggèrent que dans de plus rares cas, les TIH de type II peuvent être liées à d'autres mécanismes. Ainsi, certains patients développent des anticorps anti-F4P/héparine de type IgA et/ou IgM dont la pathogénicité semble aussi sévère que celle des IgG. D'autres présentent des anticorps dirigés contre des chémokines différentes comme le Neutrophil-Activating Peptide (NAP-2) et l'interleukine-8 (IL-8) (17). La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques «atypiques» pourraient expliquer en partie les discordances existant entre tableaux cliniques indiscutables de TIH et les examens biologiques (18)

### Expression clinique

La TIH de type II peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique. Malgré une thrombopénie sévère, les complications hémorragiques sont décrites dans moins de 10% des cas (2,4). Les hémorragies sont généralement bénignes avec des saignements aux points de ponction ou des ecchymoses plus ou moins étendues et plus rarement des hématomes profonds.

Les manifestations les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine. Ces thromboses, en apparence paradoxales et/ou associées à une thrombopénie, le plus souvent relative, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic. Elles surviennent dans plus de la moitié des cas. Différentes localisations sont décrites : veines profondes proximales des membres, embolies pulmonaires souvent graves et étendues, veines mésentériques ou porte, sinus veineux cérébraux...(2,4). La localisation multifocale ou même à distance du foyer initial et l'extension de la thrombose sous héparinothérapie efficace doivent être évocatrices.

Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires (2,4) : aorte abdominale et/ou ses branches, iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires.

Des lésions cutanées aux points de ponction, des plaques érythémateuses ou des lésions nécrotiques, parfois

même sans thrombopénie associée, peuvent aussi être révélatrices (19). Des réactions anaphylactiques avec œdème de Quincke sont rapportées.

D'autres accidents particulièrement insolites sont décrits tels que l'infarctus hémorragique des surrénales (19).

Outre des «phlébites bleues» (phlaegmatia coerulea), des gangrènes des membres d'origine veineuse semblent favorisées par un état préthrombotique et précipitées par un relais anticoagulant oral trop précoce ou d'intensité excessive (INR supérieur à 3) en raison de la diminution précoce des taux de protéine C et de protéine S, les anticoagulants physiologiques responsables de l'inactivation des deux catalyseurs de la coagulation plasmatique : l'accélérine (facteur Va) et le facteur antihémophilique A activé (facteur VIIIa). Le déséquilibre accru de la balance hémostatique lié à une surconsommation de ces inhibiteurs dans ce contexte d'activation généralisée de la coagulation est incriminé.

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est retrouvée dans plus de 20% des cas. Elle pose le difficile problème du diagnostic différentiel d'une thrombopénie liée à une CIVD ou d'une CIVD compliquant une authentique TIH de type II.

D'autres signes fonctionnels sont à rechercher et constituent de véritables signes d'alarme soulignant le caractère plurifocal et l'atteinte microcirculatoire par les thrombi plaquettaires : fièvre, détresse respiratoire, douleurs abdominales, amnésie transitoire, flush...

Des thromboses des circuits extracorporels, en chirurgie cardiaque, en hémodialyse, ainsi que des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques sont rapportées. (Tableau I) Lorsque le diagnostic de TIH est porté avant la survenue d'une complication thrombotique, on constate néanmoins des thromboses secondaires dans 50% des cas au cours des 30 jours suivants (19). Ces thromboses secondaires surviennent en majorité dans les huit jours suivant l'arrêt de l'héparine soulignant l'hypercoagulabilité systémique chez ces patients et l'importance de discuter l'opportunité d'un traitement anticoagulant de substitution dans ce contexte.

La possibilité de récurrences précoces de thrombopénie et/ou d'accidents thrombotiques graves en cas de réin-

**Tableau I :**  
**Symptomatologie clinique associée à la TIH**

### **TIH : Thrombose Induite par Héparine**

- **Thromboses veineuses +++**  
**TVP et/ou EP**  
**gangrène veineuse sous AVK**  
**infarctus des surrénales**
- **Thromboses artérielles (terrain +++)**  
**artériopathie périphérique, IDM, AVC**
- **Hyperagrégabilité plaquettaire**  
**flush, AIT, détresse respiratoire...**
- **Atteinte cutanée**  
**érythème nécrose aux sites d'injections**

production de l'héparine renforce la nécessité de l'établissement d'un certificat médical attestant de cette immuno-allergie aux héparines et de la contre-indication formelle de tout traitement héparinique.

### **Diagnostic biologique**

Le test diagnostic biologique idéal devrait être de réalisation facile avec une réponse rapide et fidèle. En fait, il n'existe pas de test correspondant au «Gold Standard» des anglosaxons pour la stratégie diagnostique de la TIH. Affirmer une TIH reste délicat car généralement les patients au cours d'un traitement par l'héparine présentent des associations cliniques et thérapeutiques qui peuvent être responsables de thrombopénie (état septique, antibiotiques et autres médicaments, transfusions, hémopathies, hypersplénisme, ...).

Au plan biologique, il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par thrombo-agglutination sur EDTA, vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires, réalisation éventuelle d'une numération plaquettaire sur tube citraté ou prélèvement capillaire sur Unopette (20).

### **Deux variétés de tests sont disponibles.**

#### **A - Les tests fonctionnels**

Ils détectent l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire et dépendant de l'héparine. Cette mise en évidence de l'activation plaquettaire est possible selon diverses méthodes.

*1- La technique agrégométrique* issue de la méthode de Fratantoni décrite en 1975 a été adaptée. Elle reste celle qui est la plus communément utilisée pour cette recherche par les laboratoires spécialisés : Test d'Agrégation Plaquettaire ou TAP (21). La spécificité est bonne, supérieure à 90%. La sensibilité, jugée insuffisante par certains, est variable selon les conditions de réalisation et notamment le choix des plaquettes-témoins (19,22). Pour accroître la sensibilité, il est convenu de sélectionner les témoins, d'utiliser plusieurs donneurs et même pour certains auteurs d'utiliser des plaquettes lavées. Nous avons standardisé le TAP en utilisant des anticorps monoclonaux activateurs plaquettaires pour sélectionner les plaquettes test (23). Un test négatif en cas de forte suspicion de TIH peut s'expliquer par la présence d'un taux faible d'anticorps dans le plasma du malade. Il est conseillé de renouveler cette recherche quelques jours plus tard et elle pourra alors s'avérer positive, en rapport avec le relargage plus important d'anticorps (20).

*2- Le test de libération de la sérotonine radiomarquée* est considéré comme le test de référence. Il mesure la sécrétion de la 14C-sérotonine par des plaquettes-témoins lavées exposées au mélange d'héparine et de plasma du patient. Du fait de la variabilité fonctionnelle plaquettaire, il serait à peine plus sensible que le TAP réalisé dans de bonnes conditions alors que sa spécificité apparaît excellente (2,19). Il est aussi de réalisation longue et difficile. Nécessitant l'utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées, il est donc réservé à de rares centres spécialisés (21).

*3- D'autres tests fonctionnels* ont été plus récemment décrits ou sont en cours d'étude pour faciliter cette approche diagnostique tels que la bioluminescence (libération d'ADP ou d'ATP) (24) et la cytométrie en flux (expression de P-sélectine (CD62) à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes) (25). Leur emploi reste toutefois limité à certains laboratoires et ces techniques demandent encore à être validées par

des études plus larges.

### B- Les tests immunologiques

Il s'agit d'un test ELISA pour mettre en évidence et quantifier, en phase solide, les anticorps anti-F4P/héparine : Heparin Platelet Induced Antibodies (HPIA®, Diagnostica Stago) (16) ; il permet d'identifier les trois isotypes G, A, M des immunoglobulines. Ce test d'exécution facile a l'avantage d'être standardisé et accessible à tous les laboratoires. Il ne nécessite pas de plaquettes-test. Ce test peut révéler des anticorps anti-F4P qui sont rares. Il permet aussi l'étude des plasmas hémolysés ou chyleux inutilisables dans les tests photométriques (TAP). Le résultat est néanmoins obtenu au bout de 3 à 4 heures tout comme le TAP. Le développement de tests unitaires aurait permis la pratique du test au coup par coup. Le degré de concordance est de l'ordre de 80% avec le test de libération de sérotonine (21) et de 70% avec le TAP (26). Des discordances persistent entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH avec l'un ou les deux tests négatifs (26). A l'inverse, de nombreux patients (10 à 30%), notamment en chirurgie cardiaque (27,28), mais aussi dans diverses situations cliniques (grossesse, diabète...) (29) présentent des anticorps anti-complexes F4P / héparine sans présenter de thrombopénie ni le moindre signe fonctionnel.

La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH et la recherche de ces anticorps n'est pas recommandée en routine en dehors d'une telle situation. Un autre test ELISA en phase liquide détectant les anticorps anti-F4P/héparine permettrait d'accroître la sensibilité du test (30). Un autre test ELISA en phase solide est disponible en France depuis peu de temps (HAT®, GTI) reconnaissant les anticorps dirigés contre des complexes F4P-polyvinyl sulfate et qui serait plus spécifique (31) (Tableau II) En pratique, plusieurs critères s'associent pour concourir à l'établissement du diagnostic de TIH : 1) chronologie de survenue de la thrombopénie sous héparine avec les nuances liées à une préexposition à l'héparine, 2) thrombopénie relative ou vraie nécessitant impérativement une numération plaquettaire avant l'initiation du

**Tableau II : Limites et complémentarité des tests biologiques**

COMPLEXES	TAP	ELISA
<b>IGG / F4P- HÉPARINE</b>	+	+
<b>IgA ou IgM / F4P-héparine</b>	-	+
<b>IgG / ?-héparine</b>	+	-
<b>IgA ou IgM / ? -héparine</b>	-	-

traitement,

- 3) survenue d'un accident thrombotique paradoxal ou signe clinique suspect,
- 4) exclusion des autres causes possibles de thrombopénie,
- 5) à posteriori, normalisation de la numération plaquettaire après interruption de l'héparine,
- 6) tests biologiques permettant de confirmer l'hypothèse diagnostique.

Chacun de ces critères peut faire défaut ce qui impose une analyse critique de l'ensemble de la situation clinique. A partir de ces critères, un score rétrospectif clinico-biologique d'imputabilité diagnostique (Tableau III) a été proposé (26). Warkentin et al proposent un score d'imputabilité pré-test (4 T) (Tableau IV). En fait, compte-tenu des limites de chacun des tests biologiques disponibles, les résultats montrent bien, d'une part, qu'aucun n'est complètement satisfaisant et que, d'autre part, ces deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique (26).

La détermination de l'histoire naturelle de la numération plaquettaire en contexte post-opératoire et sa surveillance sous héparinothérapie sont nécessaires. Nous avons ainsi rapporté le cas d'une patiente ayant développé une TIH fatale alors qu'elle était de novo sous prophylaxie par HBPM pour une prothèse totale de hanche (12). La patiente est décédée à J11 dans un tableau de défaillance cardio-circulatoire en rapport avec une embolie pulmonaire bilatérale et un infarctus rénal associé à une nécrose hémorragique des surrénales. Le test ELISA, réalisé rétrospectivement, était positif dès J6, soit trois jours avant la constatation de la thrombopénie à J9

**Tableau III : Score d'imputabilité rétrospectif**

Thrombopénie relative : ↓ rapide 30 - 50%	
Autres causes de thrombopénie	
exclues	+2
possibles	-2
(sepsis, k, hémopathie, hémorragie, mal auto-immune)	
administration de médicaments thrombopénisants	0
Evolution thrombopénie	
↑ > 50 000/mm <sup>3</sup> en < 48h après arrêt héparines	+2
normalisation en 10 - 21j	+1
récidive si réadministration héparines	+6
persistance après arrêt héparines (10 j)	-2
normalisation malgré poursuite héparines	-6
récidive après héparines	-2
normalisation lors relais par HBPM	0
issue insonnée (perdu de vue, décès)	0
Survenue de thrombose	
artérielle sans athérosclérose	+4
artérielle avec lésion s'athérosclérose	+3
veineuse sous haparines	+2
Probabilité d'imputabilité de TIH immune	
Improbable	≤ 0
Possible	1 - 2
Probable	3 - 6
Très vraisemblable	> 6

**Elalamy I Rev Mal Resp 1999;16:961-974**

**Tableau IV : Score d'imputabilité pré-test SCORE 4 T**

Thrombopénierelative	
> 50% ou nadir ≥ 20 G/l	2
relative 30 - 50% ou nadir 10 - 19 G/l	1
relative < 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 récurrence 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 pré test : 6 - 8 haute ; 4 - 5 intermédiaire ; 0 - 3 faible**

**Warkentin Circulation 2004**

(perte de plus de 50% de la valeur initiale) qui avait motivé alors la réalisation d'un TAP qui s'est révélé positif. La numération plaquettaire à J6 était la même qu'en post-opératoire (perte de 30% par rapport au chiffre initial) aux environs de 200 giga/l. Cela souligne l'intérêt de la réalisation de ce test devant l'absence de remontée des plaquettes au 5<sup>ème</sup> jour dans un contexte post-opératoire, à distance donc de la classique hémodilution post-chirurgie.

La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soignée de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic difficile de TIH avec une approche plus fiable.

### Traitement

Les TIH de type I ne requièrent aucun traitement bien entendu. Elles sont par définition asymptomatiques et spontanément régressives malgré la poursuite de l'héparinothérapie qui est donc logiquement poursuivie. Toute la difficulté réside dans le diagnostic différentiel avec une TIH de type II en rapport avec une réinduction et une chute relative précoce de la numération plaquettaire avant le 5<sup>ème</sup> jour. L'autre difficulté est l'évolution potentielle en TIH de type II aux conséquences plus sévères. L'anamnèse et les critères du score clinico-biologique devraient permettre d'évaluer la probabilité diagnostique de TIH immunoallergique et la nécessité d'interrompre le traitement héparinique.

#### A- Traitement préventif

La prévention primaire des TIH de type II consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et d'éviter une prescription prolongée. En effet, les TIH de type II sont bien moins fréquentes avec les HBPM et elles apparaissent surtout vers le 8<sup>ème</sup> jour de traitement. Le traitement par l'héparine doit être le plus court possible, ce qui impose de réaliser autant que possible un relais précoce par les antivitamines K.

Néanmoins, toutes les situations cliniques n'autorisent pas un raccourcissement du traitement héparinique à moins de 5 jours (femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, difficultés à obtenir un INR dans la zone thérapeutique...). La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire.

Il est capital de disposer d'une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par l'héparine. En France, le GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose) préconise une surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire du 5<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de traitement par héparine (32). Ces recommandations sont à considérer comme un minimum et certains auteurs prônent même une surveillance quotidienne dans certains contextes aigus (19). En cas de traitement antérieur par l'héparine, il convient probablement de débiter la surveillance de la numération plaquettaire dès le premier jour et d'effectuer des contrôles plus fréquents.

Un antécédent de TIH documentée constitue bien entendu une contre-indication absolue à la réintroduction de l'héparinothérapie. Le risque de thrombose persistant et la valeur prédictive des tests biologiques pour la mise en évidence d'anticorps résiduels étant discutable, il est donc plus raisonnable d'avoir recours à des traitements plus sûrs et dénués de risque de rechute de TIH.

#### B) Traitement curatif

Le traitement d'une TIH confirmée et symptomatique nécessite souvent une approche multidisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée associant le clinicien et le biologiste.

##### 1) arrêt immédiat de toute héparinothérapie

Cela s'impose sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH de type II. Il faut notamment penser à proscrire toute trace d'héparine apportée par certaines procédures : «rinçure» héparinée des cathéters ou dispositifs implantables. Les transfusions plaquettaires susceptibles d'enclencher ou d'aggraver les phénomènes thrombotiques sont contre-indiquées (19).

La surveillance quotidienne de la numération plaquettaire permet de s'assurer de la correction de la thrombopénie. Dans le cas contraire, on doit suspecter une réaction croisée avec l'agent antithrombotique utilisé. Cela survient dans 10% des cas avec le Danaparoiide. A ce sujet, l'absence de réaction croisée in vitro n'est pas pertinente sur le plan clinique et il est indispensable de surveiller étroitement l'évolution de la numération plaquettaire et des autres paramètres clinico-biologiques.

### 2) traitement antithrombotique de substitution

Il ne faut pas oublier que la TIH est responsable d'un véritable état d'hypercoagulabilité et que l'arrêt de l'héparinothérapie ne supprime pas le risque secondaire d'accident thrombotique dans les jours suivants (4). Un traitement antithrombotique reste donc le plus souvent nécessaire, d'autant que certaines alternatives thérapeutiques ont démontré leur efficacité dans cette indication. Cependant, aucune étude prospective rigoureuse n'a confirmé avec un niveau d'évidence élevé le bien fondé d'une alternative anticoagulante à l'héparine systématique dans les TIH non compliquées.

La fréquence des réactions croisées avec les HBPM (95% à 100% des cas) ne laisse actuellement aucune place à leur utilisation en relais de l'héparine standard (4).

L'attitude consistant à effectuer rapidement et uniquement le relais par un traitement anticoagulant oral doit également être proscrite car non seulement elle n'assure pas une protection immédiate mais surtout elle peut exposer à des accidents thrombotiques sévères de nécrose cutanée ou de gangrène veineuse des membres (19). Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience et ont, en France, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge des TIH : le Danaparoïde (Orgaran®) et l'Hirudine recombinante, la Lépirudine (Refludan®).

Le Danaparoïde (OrgaranR) est un héparinoïde de synthèse formé par le mélange de glycosaminoglycanes d'un poids moléculaire moyen de 5500 daltons. Il comporte de l'heparan sulfate (84%), du dermatan sulfate (12%) et de la chondroïtine sulfate (33,34). Il possède un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé et il a pour l'essentiel l'action de l'héparine (action anti-thrombine indirecte via l'antithrombine). L'inconvénient du Danaparoïde provient de la possibilité de réponse croisée avec les anticorps de TIH. Ce taux de réaction croisée avec l'héparine, jugé par les tests fonctionnels, est faible, de l'ordre de 10% (35). La pertinence clinique d'une réaction croisée in vitro reste discutée : certains patients ont été traités avec succès alors qu'il s'est avéré à posteriori qu'ils présentaient d'emblée une réactivité croisée, objectivée par des tests immunologiques et/ou

fonctionnels (36). En pratique, si l'on envisage un relais par le Danaparoïde, il est souhaitable de réaliser un test d'agrégation en présence de ce produit ; si le test montre une réactivité croisée, il faut recourir à l'hirudine.

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, est généralement de 750 Unités anti-Xa 2 fois/jour en prophylaxie thrombotique veineuse. Pour le traitement curatif, préférable d'emblée en cas de TIH, des abaques de posologies existent selon les indications retenues. L'allongement du temps de céphaline activée n'est pas une bonne méthode pour évaluer l'effet biologique de ce traitement et la surveillance du traitement se fait par l'évaluation de l'activité anti-Xa calibrée pour ce produit associée à la numération quotidienne des plaquettes. L'hirudine (lépirudine ou Refludan®) primitivement extraite de la salive de sangsue, est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une antithrombine directe puissante n'ayant aucune analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée. Elle inhibe directement la thrombine circulante et liée au caillot sans problème d'inactivation par le F4P. Elle n'induit pas d'activation plaquettaire. Deux essais cliniques ouverts ont permis de comparer près de 200 patients atteints de TIH traités par lépirudine à des témoins historiques (37,38). La fréquence cumulée d'accidents graves (décès, amputations, nouvelles thromboses) était de 10,6% dans le groupe traité par lépirudine contre 24,9% à J7 dans le groupe témoin historique mais avec un taux de complications hémorragiques significativement supérieur (39).

Une AMM européenne a donc été délivrée à ce produit en 1997 dans les TIH associées à un accident thromboembolique évolutif ou aggravé. La posologie recommandée est de 0,4 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,15 mg/kg/h et d'une surveillance du temps de céphaline activé (TCA), évalué 4 heures après le début du traitement, qui doit être compris entre 1,5 et 2 fois le TCA témoin. Compte tenu de la grande variabilité inter-individuelle des allongements du TCA, la mesure de l'activité circulante de la lépirudine par le temps d'écarine est proposée pour une meilleure évaluation de l'effet biologique du traitement. De même, en cas

**Tableau V. Principaux schémas thérapeutiques des TIH de type II (d'après 41)**

<p><b>Interruption de tout traitement héparinique</b> sans attendre les résultats des test biologiques</p>
<p><b>Prophylaxie antithrombotique non nécessaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pas de relai</li> <li>- si risque vasculaire accru (artéritique, lésions athéroscléreuses, stent...) : relai éventuel jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire</li> </ul>
<p><b>Nécessité d'un traitement anticoagulant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylactique (absence de thrombose) : Orgaran ®</li> <li>- curatif (thrombose extensive) : Orgaran ®, Recludan ®</li> <li>- réaction croisée avec Orgaran ® : Recludan ®</li> </ul> <p><b>puis relai (prolongé) par anti-vitamine K</b></p>
<p><b>Traitement associé dans des circonstances particulières</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiagrégants : Aspirine, Ticlopidine, Clopidogrel, Iloprost, Abciximab</li> <li>- Thrombolytiques</li> <li>- Veinoglobulines IV</li> <li>- Plasmaphérèse</li> </ul>
<p><b>Pas de transfusion de plaquettes (inutile et dangereux)</b></p>

d'anticoagulant circulant de type lupique, l'allongement du TCA n'est pas le reflet exact de la dose administrée de lépirudine. En fait, la surveillance biologique reste délicate et elle doit être réalisée par des laboratoires spécialisés après un étalonnage rigoureux. Il n'y a pas de possibilité de neutralisation en cas d'accident hémorragique mais la demi-vie est courte de l'ordre de 1,5 heures.

Il existe une altération des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés et en cas d'insuffisance rénale et il est nécessaire d'adapter les doses dans ces circonstances.

L'utilisation reste contre-indiquée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement à la différence de l'Orgaran®.

L'apparition d'anticorps anti-hirudine a été rapportée chez 40 à 70% des patients sans aucune incidence clinique particulière ni de résistance au traitement itératif (40).

La lépirudine a reçu au niveau européen une AMM dans l'indication : «TIH de type II associée à une maladie thromboembolique nécessitant un traitement par voie parentérale et dont le diagnostic est confirmé par un test d'activation plaquettaire ou équivalent». Une étude de phar-

maco-surveillance assurant le suivi des malades au cours des premières années de commercialisation est en cours et elle devrait permettre de mieux évaluer, en pratique courante, l'efficacité, la tolérance et la bonne utilisation du traitement.

Le relais par anticoagulant oral sera entrepris dès que possible en insistant sur la nécessité d'obtenir un INR adapté à l'indication et une hypocoagulation stable après une prolongation suffisante de ce relais. Il faut en effet éviter la dose de charge qui est en fait inutile et dangereuse et les traitements assurant un INR trop élevé (>3). Les patients ayant une TIH développent un véritable état d'hypercoagulabilité avec un déséquilibre particulièrement marqué du système de la protéine C. Il est donc conseillé de maintenir le contrôle de la génération accrue de thrombine pendant ce relais et d'arrêter le traitement parentéral anticoagulant qu'après un chevauchement suffisamment long associé à la correction de la numération plaquettaire (41)

D'autres molécules sont en cours d'étude et ne sont pas actuellement disponibles en France. Parmi les molécules de synthèse ayant une action anti-thrombine indirecte

(via l'antithrombine), le pentasaccharide (Arixtra<sup>®</sup>) semble être un candidat intéressant car il est dépourvu de réactivité croisée in vitro avec l'héparine (42,43). Il est logiquement proposé en prévention primaire dans le cadre de son AMM en chirurgie orthopédique.

L'Argatroban (Novastan<sup>®</sup>) est une anti-thrombine directe utilisé au Japon, en Amérique du Nord et dans quelques pays européens (44).

En Tunisie, aucune thérapeutique de substitution n'est actuellement disponible. Il est donc nécessaire d'envisager la mise en place d'un programme compassionnel permettant l'utilisation transitoire de ces anti-thrombotiques en attendant leur enregistrement éventuel. Dans l'état actuel des choses, en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante, la prescription adaptée et courte des héparines combinée à un relais précoce par anticoagulant oral reste la meilleure prévention pour éviter cette iatrogénie particulièrement délétère.

### Conclusion

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare mais sévère de tout traitement héparinique. L'intérêt du diagnostic biologique est évident pour l'épidémiologie, la pharmacovigilance de ces accidents et pour définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Cet intérêt est accru en raison de l'absence de critère clinique diagnostique de certitude.

Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être basée sur un diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnestique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles responsables d'une thrombose veineuse extensive résistante au traitement anticoagulant bien mené : les cancers et le célèbre syndrome de Trousseau. Il faudra toujours congeler un aliquot de plasma ou de sérum pour permettre le diagnostic même rétrospectif

afin d'établir une déclaration à la pharmacovigilance et un certificat attestant de cette immunisation conditionnant l'avenir de la stratégie anticoagulante éventuelle chez le patient. Les progrès dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TIH sont indiscutables mais ils demandent encore à être mieux diffusés.

### Références

1. Elalamy I, Horellou MH, Samama MM. Caractéristiques pharmacologiques des héparines. *Sem Hôp*, 1995, 13-14, 389-00
2. Chong BH. Annotation : heparin-induced thrombocytopenia : *Br J Haematol* 1995 ; 89 :431-9
3. Gruel Y. Thrombopénies induites par les héparines : manifestations cliniques et physiopathologie. *Presse Méd* 1998 ; 27 : S7-S12
4. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : toward consensus : *Thromb Haemost* 1998 ; 79:1-7
5. Hach-Wunderle V, Kainer K, Salzmann G, Mueller-Berghaus G, Poetsch B. Heparin-related thrombosis despite normal platelet counts in vascular surgery : *Amer J Surg* 1997; 173:117-9
6. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et coll. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin : *N Eng J Med* 1995 ; 332 : 1330-5
7. Amiral J. Le facteur 4 plaquettaire, cible des anticorps anti-héparine : application au diagnostic biologique de la thrombopénie induite par l'héparine : *Ann Méd Int* 1997 ; 148 : 142-9
8. Tardy B, Page Y, Tardy-Poncet B, Comtet C, Zéni F, Bertrand JC. Thrombopénie induite par une héparine de bas poids moléculaire : *Thérapie* 1990 ; 45 : 453
9. Eichinger S, Kyrle PA, Brenner B, et coll. Thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin : *Lancet* 1991 ; 337 : 1425-6
10. Lecompte T, Boiteau R, Richard X, et coll. Thrombopénie grave sous tedelparine avec embolie pulmonaire et coagulopathie de consommation : *Presse Méd* 1991; 20:563
11. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins : *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 688-98
12. Elalamy I, Potevin F, Lecrubier C, Bara L, Marie JP, Samama MM. A fatal low molecular weight heparin associated

thrombocytopenia after hip surgery : possible usefulness of PF4-heparin ELISA test. *Blood Coag Fibrinolys*, 1996, 7, 665 - 71.

13. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et coll. (PREPIC Study). A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis : *N Engl J Med* 1998; 338:409-15
14. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et coll. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism : *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 663-9
15. Laster J, Silver D. Heparin-coated catheters and heparin-induced thrombocytopenia : *J Vasc Surg* 1988; 7:667-72
16. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, et coll. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia : *Thromb Haemost* 1992; 68 : 95-6
17. Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, et coll. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia : *Blood* 1996; 88:410-16
18. Elalamy I, Lecrubier C, Amiral J, Potevin F, Marie JP, Samama MM. Discrepancies between heparin-platelet -induced antibodies (HPIA) test and platelet aggregation test (PAT) : other target for heparin induced antibodies ? *Thromb Haemost*, 1997, suppl, 449 (abstract).
19. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia : *Am J Med* 1996 ; 101 : 502-7
20. Elalamy I, Potevin F, Lecrubier C, Amiral J, Marie JP, Samama MM. Diagnostic biologique de la thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (TIH) : comparaison des tests d'agrégation plaquettaire et ELISA «facteur 4 plaquettaire-héparine» (HPIA) chez 100 patients. *Feuillets de Biologie*, 1998, XXXIX, 220, 9-16.
21. Nguyen P. Diagnostic et surveillance biologique des thrombopénies induites par l'héparine : *Presse Méd* 1998 ; 27 : S13-S17
22. Bachelot-Loza C, Saffroy R, Lasne D, Chatellier G, Aiach M, Rendu F. Importance of the FcγRIIa-Arg/His-131 polymorphism in heparin-induced thrombocytopenia diagnosis : *Thromb Haemost* 1998 ; 79 : 523-8
23. Lecrubier C, Lecompte T, Poitevin F, Horellou MH, Conard J, Samama M. Platelet aggregation tests in 26 cases of heparin-induced thrombocytopenia. Methodological, diagnostic problems and therapeutic aspects : *J Mal Vasc* 1987 ; 12, S128-S132
24. Stewart MW, Etches WS, Boshkov LK, Gordon PA. Heparin induced thrombocytopenia : an improved method of detection based on lumi-aggregometry. *Br J Haematol*, 1995, 91, 173-177.
25. Tomer A. A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol*, 1997, 98, 648-56
26. Samama MM, Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, Horellou MH, Conard J  
Heparin-induced thrombocytopenia : significance and difficulties of precise identification of the immunologic mechanism. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182(7) :1517-33
27. Trossaert M. Gaillard A. Commin PL. Amiral J. Vissac AM. Fressinaud E. High incidence of anti-heparin/platelet factor 4 antibodies after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Haematol*, 1998 : 101(4) : 653-5
28. Bauer TL, Arepally G, Konkole BA, et coll. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997; 95 :1242-6
29. Walenga JM, Jeske WP, Fasanella AR, Wood JJ, Bakhos M Laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999 ; 25 Suppl 1:43-9
30. Newman PM, Swanson RL, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia : IgG binding to PF4-heparin complexes in the fluid phase and cross-reactivity with low molecular weight heparin and heparinoid : *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 292-7
31. Izbán KF, Lietz HW, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Fareed J, Bakhos M Walenga J. Comparison of two PFA/heparin Elisa assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999 ; 25 Suppl 1 : 51-6
32. Recommandations du GEHT : utilisation des héparines en pratique médicale courante. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1996; 8 : 5-13
33. Wilde M, Markham A. Danaparoid : a review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia : *Drugs* 1997; 54 : 903-24
34. Magnani HN. Orgaran (Danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia : *Platelets* 1997 ; 8 : 74-81

- 35.** Vun CM, Evans S, Chong BH. Cross-reactivity study of low molecular weight heparins and heparinoïd in heparin-induced-thrombocytopenia : *Thromb Res* 1996; 81 : 525-32
- 36.** Tardy-Poncet B, Reynaud J, Tardy B, et coll. Thrombopénie induite par l'héparine : traitement par l'ORG 10172 : tolérance et efficacité : *Presse Méd* 1996 ; 25 : 751-5
- 37.** Camez A. Recludan, le premier traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II : *Presse Méd* 1998 ; 27 : S28-S30
- 38.** Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Potzsch B. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia : a prospective study. *Circulation* 1999 Jan 5-12 ; 99 (1) : 73-80
- 39.** Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Volpel H, Potzsch B, Luz M. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999 Aug 10 ; 100(6) : 587-93
- 40.** Huhle G, Hoffmann U, Song X, Wang LC, Heene DL, Harenberg J. Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long-term treatment. *Br J Haematol* 1999 Jul;106(1):195-201
- 41.** Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Safety*. 1997, 17(5) : 325-41.
- 42.** Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, et coll. Absence of in vitro Cross-reaction of Pentasaccharide with the plasma heparin-dependent factor of twenty-five patients with heparin-associated thrombocytopenia : *Thromb Haemost* 1995; 74:1384-5
- 43.** Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A, et coll. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia : *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:114-7
- 44.** Lewis BE, Walenga JM, Wallis DE. Anticoagulation with Novastan R (argatroban) in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome : *Semin Thromb Hemost* 1997 ; 23 : 197-02