



## Thrombopénie induite par l'héparine

V. Frossard, P.-Y. Lovey, R. Zenhäusern, M. Stalder, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

### Physiopathogénie

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est due à l'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe Héparine-Facteur 4 plaquettaire (F4P). Ce complexe est favorisé par la libération de F4P déclenchée par des états inflammatoires ou des phénomènes d'activation plaquettaire, pouvant survenir dans différents contextes médicaux ou chirurgicaux. Ces complexes sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps. Ces anticorps participent à la formation de complexes immuns et entraînent une agrégation plaquettaire directe, dont l'effet est pro-thrombotique. De plus, la présence de ces complexes sur les surfaces endothéliales amène une expression du facteur tissulaire qui entraîne une activation de la coagulation. Cette activation cellulaire peut ainsi aboutir à une véritable coagulation disséminée, responsable de thromboses et de la thrombopénie observée.

La TIH apparaît dans plus de 80 % des cas entre le 5<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour et est exceptionnelle après la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement. En cas de pré-sensibilisation lors d'un traitement d'héparine antérieur, le délai de survenue peut être raccourci à moins de 24 heures.

### Incidence et manifestations cliniques de la TIH

Elle survient dans 0.2 à 5 % des traitements par héparine non fractionnée et dans 0.1 à 0.2 % en cas d'héparine de bas poids moléculaire. La TIH est aussi plus fréquemment rencontrée chez les patients chirurgicaux que chez les patients médicaux. Dans l'interprétation des tests diagnostiques, il faut distinguer la présence d'anticorps et le syndrome clinico-pathologique que représente la TIH. Ainsi, 50 % des patients ayant subi une chirurgie cardiaque, sous traitement d'héparine non fractionnée, développent des anticorps mais seulement 1 % présentent un tableau clinique de TIH. Chez les patients avec chirurgie orthopédique, traités par héparine non fractionnée, 14.1 % des patients développent des anticorps, alors que 4.9 % présentent un tableau clinique de TIH.

La TIH peut être asymptomatique et découverte suite à la survenue d'une thrombopénie. Malgré une thrombopénie sévère, les complications hémorragiques sont rares. Les manifestations les plus fréquentes sont des thromboses veineuses (dans 50 % des cas), moins fréquemment artérielles, d'apparence paradoxale et de localisation souvent inhabituelle et multifocale. Il peut aussi survenir des lésions cutanées aux points de ponction, des plaques érythémateuses ou des lésions nécrotiques, des réactions anaphylactiques, des gangrènes des membres d'origine veineuse, précipitées par un relais anticoagulant oral rapide ou encore une CIVD. Les thromboses surviennent dans 50 % des cas, après le diagnostic de TIH, soulignant l'hypercoagulabilité et l'importance d'un traitement anticoagulant de substitution.

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur une évaluation clinico-pathologique et biologique.

#### Diagnostic clinico-pathologique

Il est indispensable d'évaluer la probabilité d'imputabilité de la TIH, en prenant en compte le temps d'exposition à l'héparine, une éventuelle pré-sensibilisation à l'héparine, le délai et l'importance de la chute plaquettaire, la présence de thrombose ou la présence d'autres causes potentielles à la thrombopénie. Warkentin a proposé un système de score (4 T) pour évaluer la probabilité pré-test de la présence d'une TIH (cf. tableau).

#### Diagnostic biologique

Il existe deux types de tests :

Les tests **fonctionnels**, basés sur la mise en évidence d'une agrégation plaquettaire ou sur le test de libération de la sérotonine radio-marquée, qui est considéré comme le test de référence mais réservé à de rares Centres spécialisés.

Les tests **immunologiques** par ELISA, qui permettent la mise en évidence des anticorps anti-F4P/Héparine, avec une sensibilité de 80-90% et une spécificité moindre, dépendante du type de patient. La spécificité peut aussi diminuer si le test détecte des sous-types d'immunoglobulines à plus faible importance clinique que les IgG.

A l'ICHV, nous avons un test de dépistage sur gel (ID-PaGIA heparin/PF4 antibody test), permettant d'obtenir un résultat rapide. L'examen est réalisé en parallèle, avec un test ELISA spécifique (Zymutest), au Laboratoire d'Hémostase spéciale des HUG.

	2	1	0
Thrombocytopenia	>50% Platelet fall to nadir $\geq$ 20	30-50% Platelet fall, or nadir 10-19	<30% Platelet fall, or nadir <10
Timing* of onset of platelet fall (or other sequelae of HIT)	Days 5-10, or $\leq$ day 1 with recent heparin (past 30 days)	>Day 10 or timing unclear; or <day 1 with recent heparin (past 31-100 days)	<Day 4 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	Proven new thrombosis; skin necrosis; or acute systemic reaction after intravenous UFH bolus	Progressive or recurrent thrombosis; erythematous skin lesions; suspected thrombosis (not proven)	None
Other cause(s) of platelet fall	None evident	Possible	Definite

Pretest probability score: 6-8 indicates high; 4-5, intermediate; and 0-3, low.  
\*First day of immunizing heparin exposure considered day 0.

Tableau : Estimating the Pretest Probability of HIT: The "Four T's"

### Traitement

En cas de forte suspicion clinique ou de diagnostic confirmé, il importe d'arrêter immédiatement et complètement les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire, en veillant particulièrement à ce qu'il n'y ait pas d'utilisation pour le rinçage de cathéters. Il faut aussi évaluer l'indication à une anticoagulation substitutive, en raison des risques importants de thrombose (50 %) survenant dans ce contexte. Il faut cependant éviter les anti-vitamines K, étant donné le délai de 5 jours avant l'obtention d'une efficacité anticoagulante et d'un risque temporaire d'hypercoagulabilité due à la diminution précoce des taux des protéines anticoagulantes C et S. Le choix de l'anticoagulant alternatif dépend de la situation clinique, de la présence d'une insuffisance rénale, des produits à disposition et des tests de monitoring disponibles. Actuellement, les produits disponibles sont la lépirudine, le danaparoïde ou encore l'argatroban. Il n'y a pas encore d'études disponibles concernant le fondaparinux dans cette indication. Les transfusions de plaquettes sont en principe contre-indiquées. Il est important que le patient soit bien informé et que le diagnostic et l'anticoagulation alternative utilisée soient mentionnés clairement dans le dossier médical et la lettre de sortie, en raison des implications potentielles ultérieures.

### Matériel et Tarif

Anti-PF4-Héparine : Test ELISA (Zymutest): monovette Coagulation 9NC, 3 mL (verte)  
Position LA : 8043.00, 300 points  
Anti-PF4-Héparine : Test sur gel (ID-PaGIA heparin/PF4 antibody test): monovette Sérum Gel S, 4,9 mL (brune), Position LA : 8554.00, 60 points

### Références

- [1] JG Kelton. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127:9S-20S
- [2] TE Warkentin. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127:35S-45S
- [3] TE Warkentin and A Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:401S-428S

### Personnes de contact

Dr Michèle Stalder  
Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Valérie Frossard  
Dr Reinhard Zenhäusern

michele.stalder@ichv.ch  
pyves.lovey@ichv.ch  
valerie.frossard@ichv.ch  
reinhard.zenhausern@ichv.ch