HAL open science

La thrombopénie induite par héparine : mise au point

L. Camoin-Jau, A. Mariotti, P. Suchon, P.-E. Morange

To cite this version:

L. Camoin-Jau, A. Mariotti, P. Suchon, P.-E. Morange. La thrombopénie induite par héparine : mise au point. La Revue de Médecine Interne, 2022, 43 (1), pp.18-25. 10.1016/j.revmed.2021.08.011 . hal-03663626

HAL Id: hal-03663626

https://amu.hal.science/hal-03663626

Submitted on 8 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866321006433
Manuscript_1fa193f4ca56900a1891faa9742f52a0

La thrombopénie induite par héparine : mise au point

Heparin-induced thrombocytopenia: Update

L. Camoin-Jau [1,2], A. Mariotti [1], P. Suchon [1,3], P-E. Morange [1,3]

1. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital de la Timone, APHM, Boulevard Jean- Moulin, 13005 Marseille, France.

2. Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, IHU Méditerranée infection, Marseille, France.

3. C2VN, Aix-Marseille Univ, INSERM, INRAE, Marseille, France.

Correspondance :
Pr Laurence Camoin-Jau
Laboratoire d'Hématologie, Hôpital de la Timone, APHM, boulevard Jean- Moulin, 13005 Marseille, France

E-mail: laurence.CAMOIN@ap-hm.fr

© 2021 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication grave des traitements par héparine. Elle est due à la synthèse d'anticorps le plus souvent dirigés contre le facteur 4 plaquettaire (FP4) modifié par l'héparine (H). La TIH se manifeste par une diminution de la numération plaquettaire, associée à un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle. Le diagnostic de TIH repose sur l'évaluation de la probabilité clinique (score des 4Ts ou évolution de la numération plaquettaire après chirurgie cardiaque) et sur la mise en évidence d'anticorps anti-FP4 modifié par l'héparine (FP4/H). En cas de positivité des tests immunologiques, des tests fonctionnels doivent être pratiqués. En cas de suspicion de TIH, il est nécessaire d'arrêter en urgence l'héparinothérapie, de réaliser un écho-doppler des membres inférieurs, et de prescrire une anticoagulation alternative à dose curative. Actuellement, le danaparoïde sodique et l'argatroban sont autorisés. Le diagnostic et la prise en charge des TIH restent complexes et nécessitent une collaboration multidisciplinaire.

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication of heparin therapy. It is due to the synthesis of antibodies most often directed against platelet factor 4 (FP4) modified by heparin (H). HIT is manifested by a platelet count fall, associated with a high risk of venous or arterial thrombosis. The diagnosis of HIT is based on the assessment of clinical probability (4Ts score or change in platelet count after cardiac surgery) and the demonstration of heparin-modified anti-FP4 antibodies (FP4/H). If the immunological tests are positive, functional tests should be performed. In case of suspicion of HIT, it is necessary to urgently stop heparin therapy, to perform a doppler ultrasound of the lower limbs, and to prescribe an alternative anticoagulation agent at a curative dose. Currently, danaparoid sodium and argatroban are authorized. The diagnosis and management of HIT remains complex and requires multidisciplinary collaboration.

Mots clés : thrombopénie induite par l'héparine ; score 4Ts ; danaparoïde ;argatroban.

Keywords: heparin induced thrombocytopenia; 4Ts score; danaparoid; argatroban.

1. Introduction

Les traitements par héparine peuvent induire deux types de thrombopénie. Une thrombopénie bénigne dite de type I peut être observée. Elle est précoce et due à un effet pro-agrégant direct de l'héparine sur les plaquettes. Elle n'est pas associée à des complications thrombotiques. Elle régresse malgré la poursuite du traitement par héparine. La thrombopénie de type II, qualifiée de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication sévère des traitements par héparine. Il s'agit d'une pathologie rare, iatrogène, caractérisée par sa gravité potentielle, en raison du risque de survenue de thromboses, et par ses difficultés diagnostiques et thérapeutiques (1). Cette revue a pour objectif de faire une synthèse sur les mécanismes physiopathologiques, l'épidémiologie et la définition des patients à risque, les approches diagnostiques aujourd'hui disponibles ainsi que sur les alternatives thérapeutiques disponibles.

2. Physiopathologie des TIH

La TIH est un trouble immunitaire potentiellement très grave causé par des anticorps dirigés le plus souvent contre le PF4 (facteur plaquettaire 4) modifié par l'héparine (anticorps anti-PF4/H) (2). Le FP4, est une chimiokine de la sous-famille CXC, qui est libéré par les granules α au cours de l'activation plaquettaire. La TIH induit fréquemment une thrombopénie qui de manière paradoxale expose à un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle. La thrombopénie est le plus souvent modérée. Une baisse relative de l'ordre de 30 à 50% des plaquettes sans thrombopénie doit également être prise en compte dans l'évaluation du risque. La thrombopénie est la conséquence de l'activation plaquettaire et de leur élimination par le système des phagocytes mononuclés. L'activation pluricellulaire induite par les anticorps anti-PF4/H est responsable d'un état d'hypercoagulabilité majeur et donc d'une augmentation du risque thrombotique. Le rôle central des IgG dans la TIH résulte de leur capacité à activer les cellules par l'intermédiaire des récepteurs Fcγ membranaires (FcγR) (Figure 1). Une génération massive de thrombine est observée (1). Une fois activées par les anticorps, les plaquettes jouent un rôle majeur dans l'état d'hypercoagulabilité à travers la génération de microparticules procoagulantes (3), l'expression de la P-sélectine qui intervient dans la formation des agrégats de leucocytes-plaquettes (4,5) et la libération de PF4 (6). Le PF4 libéré se lie aux glycosaminoglycanes cellulaires des plaquettes et au facteur von Willebrand sur l'endothélium pour former des sites antigéniques pour les anticorps circulants (7).

Outre les plaquettes, les monocytes participent également à cet état d'hypercoagulabilité. La fixation des anticorps anti-PF4/H sur les monocytes entraîne une activité procoagulante

accrue. En effet, une augmentation de l'expression de l'ARNm du FT (facteur tissulaire) (8,9), la libération de microparticules contenant le FT (10) et l'expression accrue du FT à la surface des cellules en réponse aux IgG est observée. A son tour, la thrombine générée par le FT monocytaire active également les plaquettes par l'intermédiaire du récepteur PAR-1 (11). Les monocytes activés par les anticorps régulent également l'expression de CD11b (Mac-1) qui favorise la formation d'agrégats plaquettes-monocytes (5).

Comme les autres cellules exprimant FcγR, les neutrophiles sont également activés par les anticorps. L'activation cellulaire s'accompagne d'une augmentation de l'expression de CD11b (4,12), d'une dégranulation (4,13), et d'une augmentation de l'adhésion cellulaire via la L-sélectine (12). Des travaux récents démontrent que les anticorps favoriseraient la libération de NETs (phénomène de NETose : phénomène de mort cellulaire différent de l'apoptose et de la nécrose) (14). La structure filamentaire des NETs constitue un support facilitant l'adhésion et l'activation plaquettaire ce qui explique leur effet procoagulant. Cette structure leur permet de capturer également les globules rouges, ainsi que différents facteurs de la coagulation, facilitant la formation du thrombus et le déclenchement de la coagulation (15,16).

L'endothélium participe également à cet état procogulant de manière directe et indirecte. En effet, l'endothélium pourrait être activé indirectement par l'activation du complément et les produits sécrétés des cellules porteuses du FcγRII, ce qui entraînerait l'expression de marqueurs d'adhésion et l'expression du FT. Enfin, les lésions vasculaires liées à la prise en charge des patients (cathéter, etc.) favoriseraient également la survenue de thrombose en permettant l'adhésion plaquettaire et en fournissant des sites de liaison supplémentaires pour les anticorps de la TIH (1).

3. Facteurs de risque de TIH

La TIH est une complication iatrogène des traitements par héparine. La prévalence dépend de la nature de l'héparine administrée, héparine non fractionnée (HNF) versus héparine de bas poids moléculaire (HBPM), et du contexte clinique du patient.

Le GFHT et le GIFP ont récemment déterminé le niveau de risque de TIH en fonction du type d'héparine et du contexte clinique du patient (Figure 2) (17).

Le risque est considéré comme faible (<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.
- traitement par le fondaparinux.

- d'injection isolée d'héparine non fractionnée (HNF) pour une procédure endovasculaire ou une chirurgie simple en absence d'exposition à l'héparine pendant quelques jours les 3 mois précédents.
- lors de tout traitement par une HNF ou une HBPM au-delà de 1 mois de traitement.

Le risque est considéré comme 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.
- traitement par HBPM en postopératoire (y compris en chirurgie cardiaque).

Le risque est considéré comme élevé (>1%) en cas de :

- traitement prophylactique par HNF en chirurgie, (y compris pour une assistance circulatoire) ou pour une épuration extra-rénale.
- traitement curatif par HNF en médecine/chirurgie/obstétrique**.**

4. Probabilité clinique et biologique de la TIH

Le diagnostic de la TIH est complexe et comporte plusieurs étapes (17-19).

Devant toute suspicion de TIH, un score clinico-biologique, appelé score 4Ts, doit être réalisé. Son interprétation est compromise chez les patients ayant subi une circulation extra-corporelle (17). Ce score 4Ts prend en compte la gravité de la thrombopénie, son délai d'apparition, l'existence d'une thrombose et d'autres causes de thrombocytopénie (Tableau 1). Développé initialement par Warkentin, il permettra d'orienter les analyses de biologie à pratiquer et l'arrêt éventuel du traitement par héparine (17-19). Le score 4Ts permet de définir trois niveaux de probabilité de TIH : faible, intermédiaire et élevé (Tableau 1).

Lorsque la probabilité de TIH est intermédiaire ou élevée, des tests de laboratoire doivent être pratiqués. Des tests immunologiques permettent de détecter les anticorps anti-PF4/H et sont effectués comme tests de première intention. Ces tests ont une très bonne valeur prédictive négative, proche de 100%, mais manquent de spécificité (20). En effet, il faut souligner que des auto-anticorps anti-PF4 peuvent être détectés au cours du lupus érythémateux systémique ou du syndrome des anti-phospholipides en dehors de tout traitement par héparine chez des patients potentiellement thrombopéniques (21). Plus récemment, des auto-anticorps anti-PF4 ont pu être détectés dans un contexte de pseudo-TIH chez des patients ayant présenté des thromboses de localisations insolites pouvant survenir de façon exceptionnelles après vaccination contre le SARS-CoV-2 par des vaccins à adénovirus (22).

Ainsi, en cas de positivité, ils doivent être associés à un test fonctionnel pour démontrer la capacité des anticorps à induire une activation plaquettaire héparino-dépendante (17,23). Parmi les tests fonctionnels utilisés dans les laboratoires spécialisés, le test de libération de sérotonine radiomarquée (SRA) et le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPA) sont considérés comme les tests de référence avec une sensibilité et une spécificité de plus de 95%. Toutefois, des tests d'agrégation plaquettaire, moins sensibles, peuvent également être réalisés. Plus récemment, des tests d'activation plaquettaire réalisables sur sang total sont développés. Ces méthodes n'ont pas encore été entièrement validées (20). Un algorithme de décision pour l'approche clinico-biologique dans tous les cas de suspicion de TIH doit être utilisé (Figure 3) (17). Une approche spécifique pour les patients après une chirurgie cardiaque doit être appliquée ; le score 4Ts étant moins fiable dans cette situation (24).

5. Evénements thrombotiques et TIH

5.1. Différents stades de TIH

Selon les recommandations du GIHP, trois stades différents de TIH doivent être distingués selon son ancienneté (17-18) :

- La TIH aiguë 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.

- La 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.

- Un antécédent de TIH 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)**.

5.2. Caractéristiques cliniques des thromboses

La TIH survient dans un contexte d'exposition récente à l'héparine avec une chute du nombre de plaquettes, soit en valeur absolue (<150 G/L) soit en thrombopénie relative (>30% de chute par rapport au nombre de plaquettes de départ). Ainsi, la surveillance de la numération plaquettaire est l'élément clé de la surveillance des héparinothérapies. De manière paradoxale, une thrombopénie sévère dans le cadre de la TIH n'augmente pas le risque de saignement mais est un marqueur du risque thrombotique (25,26).

L'incidence réelle de la thrombose dans la TIH est incertaine en raison du peu d'études prospectives sur cette maladie. Cependant, des études rétrospectives rapportent l'apparition de

thromboses chez ~20% à 64% des patients atteints de TIH (1). Les patients qui présentent initialement une thrombopénie isolée restent exposés à un risque important de thrombose ultérieure (18% à 50% des cas) (27). Le risque thrombotique en cas de TIH s'étend sur plusieurs semaines au-delà de la durée d'exposition à l'héparine en raison de la présence d'anti-PF4/H Abs circulants qui reconnaissent le PF4 lié aux glycosaminoglycanes endogènes ou à d'autres composants plaquettaires (28).

Le risque thrombotique dans la TIH concerne à la fois les territoires artériels et veineux. La thrombose veineuse est 3 à 4 fois plus fréquente que la thrombose artérielle (28). La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont les sites les plus fréquents de thrombose veineuse. Un écho-doppler des membres inférieurs doit être systématiquement effectué devant une suspicion de TIH.

La thrombose artérielle se manifeste le plus souvent par une embolie artérielle périphérique, suivie par un accident vasculaire cérébral et un infarctus du myocarde. Les thromboses artérielles peuvent être plus fréquentes après une chirurgie cardiaque.

Outre ces événements thrombotiques, la TIH peut se traduire par la survenue de nécrose cutanée, de gangrène veineuse des membres, d'hémorragie surrénale bilatérale et de thrombose des veines cérébrales. La nécrose cutanée dans les TIH se produit aux points d'injection de l'héparine et est l'un des rares contextes cliniques où les TIH peuvent se présenter sans thrombopénie (29). La gangrène veineuse des membres est souvent favorisée par l'utilisation concomitante de warfarine (30). L'hémorragie surrénalienne est une manifestation thrombotique de la TIH causée par l'occlusion de la seule veine centrale surrénalienne qui soutient la glande surrénale. Cette complication est le plus souvent observée dans le cadre postopératoire. Lorsqu'elle est bilatérale, le patient présente des symptômes et des signes d'insuffisance surrénale (hypotension, nausées, vomissements et hyponatrémie) qui, en absence de prise en charge peuvent évoluer vers la mort par insuffisance surrénalienne (31).

5.3. Facteurs de risque de thrombose

De nombreuses études ont étudié les facteurs de risque biologiques et cliniques prédisposant les individus aux complications thrombotiques au cours des TIH. À ce jour, les anomalies thrombophiliques classiques, telles que le facteur V Leiden ou les déficits en antithrombine, en protéine C ou en protéine S (32) ne sont pas considérées comme des facteurs de risque surajoutés.

Des polymorphismes du récepteur FcγIIA et sa régulation fonctionnelle ont été identifiés comme des causes génétiques potentielles influençant la prédisposition à la thrombose dans les TIH (33). A ce jour, ces investigations restent du domaine de la recherche.

En revanche, des facteurs de risque liés à la présentation de la maladie sont identifiés. Les maladies cardiovasculaires et la chirurgie seraient considérées comme des facteurs de risque majeurs de thrombose artérielle (34,35). Les lésions endothéliales dues aux cathéters veineux centraux exposent les patients à un risque accru de thrombose veineuse (36). Enfin, une thrombopénie grave, avec une chute de plus de 70% du nombre de plaquettes, multiplie par 8 le risque thrombotique. Des taux d'anticorps élevés seraient aussi associés à un risque de thrombose (1).

6. Traitement

L'arrêt de l'héparine est un principe de base dans la gestion des TIH. Il est important de souligner que l'arrêt de l'héparine n'interrompt pas la pathogenèse de la TIH. Le traitement de la TIH vise à réduire la production intense de thrombine qui accompagne la maladie. L'anticoagulation alternative comprend les inhibiteurs directs de la thrombine (DTI), les inhibiteurs directs du facteur Xa et le fondaparinux. Plus récemment, les anticoagulants oraux directs ont démontré leur intérêt. Le choix du traitement repose sur les caractéristiques du patient et sur l'expérience des équipes cliniques.

6.1. Dérivés de l'héparine

6.1.1. Le danaparoïde

Le danaparoïde est un héparinoïde d'extraction (intestin de porc) composé principalement de sulfate d'héparane (37). En plus de son effet anticoagulant, le médicament inhibe la formation de complexes PF4-héparine, ce qui peut contribuer à son efficacité (38).

Le danaparoïde sodique peut être administré par voie sous-cutanée (2 ou 3 injections/j) ou intraveineuse continue le plus souvent précédé d'un bolus. La posologie varie en fonction de la situation clinique médicale ou chirurgicale. Des protocoles adaptés à chaque situation ont été établis (voir Résumé des Caractéristiques du produit : RCP). Chez un patient avec un antécédent de TIH, le danaparoïde peut être prescrit à doses préventives. 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 kg. Elle repose sur la mesure quotidienne de l'activité anti-Xa (premier dosage 4 heures après le début de la

perfusion). 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 (17,39).

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 (40). Un traitement par danaparoïde peut donc être débuté sans recherche de réactivité croisée *in vitro*. Il convient de surveiller la numération plaquettaire quotidiennement jusqu'à ce qu'elle se soit normalisée, puis deux fois par semaine pendant les deux premières semaines du traitement (38). Si la numération plaquettaire ne se corrige pas, ou si une nouvelle thrombose survient, le danaparoïde doit être remplacé par un autre antithrombotique. Si une nouvelle thrombose est mise en évidence ou en cas d'extension de la thrombose initiale, il est nécessaire de contrôler que l'activité anti-Xa ne soit pas inférieure à 0,5 U/ml. 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 uniquement 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 (17).

6.1.2. Le fondaparinux

Le fondaparinux, un pentasaccharide synthétique contenant la séquence de liaison à l'héparine de l'antithrombine, présente une réactivité croisée minimale avec les anticorps de la TIH *in vivo.* Son implication dans la survenue d'une TIH a été décrite de manière exceptionnelle (41,42). Le fondaparinux est souvent utilisé en dehors des indications chez les patients atteints de TIH, mais son utilité est limitée chez les patients souffrant d'une maladie rénale en raison de la clairance rénale et d'une longue demi-vie (15-20 heures). Ce médicament est donc à proscrire en cas d'insuffisance rénale sévère et à éviter si l'état clinique du patient est instable.

6.1.3. Inhibiteurs directs de la thrombine

L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine de demi-vie courte. De part sa demi-vie courte, il est utilisé chez les patients à haut risque hémorragique ou qui doivent subir des procédures chirurgicales supplémentaires (43,44). Il est administré en perfusion intraveineuse continue. L'argatroban est 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 (45)

conduisant à prescrire une dose initiale beaucoup plus faible. L'argatroban n'est pas éliminé par le rein contrairement au danaparoïde.

L'argatroban allonge le temps de Quick (TQ) (et donc diminue le taux de prothrombine) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Le TCA peut être utilisé en première intention pour surveiller le traitement (46). 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 de l'argatroban, il est souhaitable de disposer de tests spécifiques (test à l'écarine ou temps de thrombine diluée) qui permettent une mesure de la concentration circulante d'argatroban (46).

6.2. Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) de par leurs caractéristiques, délai d'action courte, facilité d'administration et une absence d'interaction potentielle entre les anticorps de la TIH, sont une option intéressante, à la fois comme thérapie primaire et comme alternative à la warfarine pour l'anticoagulation à long terme (47,48). Bien que les données disponibles soient à ce jour encore limitées, l'American Society of Hematology (ASH) propose l'utilisation des AOD en cas de TIH aiguë chez les patients cliniquement stables qui sont considérés comme présentant un risque moyen d'hémorragie (18). En pratique, leur utilisation n'est pas adoptée à ce jour notamment en traitement primaire.

Il est important de retenir que **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 (17,18).**

6.3. Thérapeutiques alternatives

Malgré une anticoagulation maximale, certains patients atteints de TIH développent une maladie réfractaire, caractérisée par une thrombopénie sévère et persistante, l'apparition d'une nouvelle thrombose ou la progression d'une thrombose malgré un traitement à dose curative bien conduit.

Il existe deux principales alternatives à envisager pour le traitement du patient atteint de TIH réfractaire : la plasmaphérèse et les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Les deux approches manquent de preuves de leur efficacité par des études bien conduites mais peuvent être utiles dans les cas difficiles.

La plasmaphérèse dans le cadre de la TIH a été décrite initialement avant chirurgie cardiaque chez les patients ayant des anticorps contre la TIH (49,50). Les recommandations de l'ASH suggèrent la possibilité d'utiliser la plasmaphérèse chez les patients pour lesquels la chirurgie ne peut être retardée, en notant que la disponibilité, le coût et l'expérience du clinicien doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique (18).

Par ailleurs, de nombreux cas rapportent l'utilisation d'IgIV pour le traitement de la TIH (51,52). Les IgIV agiraient en saturant les récepteurs plaquettaires FcγRIIa, inhibant ainsi l'activation des plaquettes par les anticorps. Les IgIV ont été proposées comme un traitement efficace pour les cas de TIH grave et réfractaire et en prévention chez les patients avec une TIH aiguë qui ont besoin d'une intervention chirurgicale urgente nécessitant une héparine peropératoire (transplantation cardiaque ou chirurgie vasculaire). La dose proposée est de 1 g/kg administrée sur 2 jours consécutifs. Il est à noter que l'IgIV présente un risque potentiel de thrombose. Bien que l'incidence soit méconnue, ce risque doit être pris en compte (25).

6.4 Indications pour la transfusion de plaquettes

Chez les patients atteints de TIH ou fortement suspectés de TIH, la transfusion de plaquettes à titre prophylactique pour la thrombopénie en l'absence de saignement n'est pas recommandée (53,54).

6.5. Réexposition à l'héparine

Il est souhaitable d'éviter les produits contenant de l'héparine chez les patients ayant des antécédents de TIH. Toutefois, dans certains cas, les patients qui ont un besoin impératif d'héparine, notamment en chirurgie cardiaque, en chirurgie vasculaire et pour les hémodialyses, il est possible de réintroduire l'héparine sans provoquer un deuxième épisode de TIH. Il est nécessaire de respecter des précautions strictes qui reposent essentiellement sur des données rétrospectives et des avis d'experts (17, 55-56).

Les anticorps anti-PF4/héparine étant transitoires, l'administration est possible sur une courte durée (<5 jours) chez des patients les patients ayant un antécédent de TIH ancien (des semaines ou des mois) et qui n'ont plus d'anticorps anti-PF4/H. Cette réintroduction de l'héparine doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire entre des équipes habituées à gérer les TIH.

7. Surveillance de la numération plaquettaire lors d'un traitement par héparine

La surveillance de la numération plaquettaire est l'élément clé dans le dépistage précoce de la TIH. Les modalités de surveillance de cette numération plaquettaire dépendent du type d'héparine administrée et du contexte clinique du patient (17,18).

Une numération plaquettaire de référence est nécessaire avant l'instauration d'un traitement quel que soit le type d'héparine (HNF, HBPM et fondaparinux) et l'indication (ou à défaut le plus tôt possible après la première injection (soit avant J4).

La surveillance de la numération plaquettaire est considérée comme inutile chez les patients ayant un risque faible de TIH.

Pour les patients ayant un risque élevé de TIH, il est proposé de surveiller la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine du 4e au 14e jour de traitement, puis une fois par semaine pendant un mois si le traitement par l'héparine est poursuivi (Accord fort). Si le risque est considéré comme intermédiaire, la numération plaquettaire sera réalisée seulement une à deux fois par semaine pendant la période à risque.

Une numération plaquettaire est recommandée aussi en cas de thrombose inopinée, nécrose cutanée, ou réaction systémique après injection d'héparine (dyspnée, hypotension artérielle.., etc.).

8. Points clés à retenir

- La TIH se manifeste par une baisse de 30% du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence ≥5 jours après l'exposition à l'héparine.
- Un tiers à la moitié des patients développe une TIH avec thrombose.
- Le score « 4Ts » est l'outil d'évaluation clinico-biologique le plus courant pour évaluer la probabilité de TIH.
- Pour une probabilité clinique intermédiaire ou élevée de TIH, le traitement par héparine doit être arrêté immédiatement et une anticoagulation sans héparine doit être initiée pendant que les tests de laboratoire sont en cours.

- Les tests diagnostiques les plus courants pour la TIH sont un test immunologique pour dépister les anticorps anti-PF4/héparine et un test fonctionnel en cas de positivité du test immunologique.
- Le choix de l'anticoagulation doit être adapté au patient.

9. Conclusion

La TIH est une complication iatrogène rare des traitements par héparine mais associée à une importante morbidité et mortalité. La survenue de thrombose au cours de la TIH est la conséquence d'une activation multicellulaire due à la présence des anticorps anti-PF4/H. Une baisse de 30% du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence ≥5 jours après l'exposition à l'héparine est un point d'alerte qui nécessite une évaluation clinico-biologique du risque de TIH avec le score 4Ts. L'arrêt du traitement par héparine devant un score intermédiaire et la réalisation d'un écho-doppler des membres inferieurs sont les premières étapes de la prise en charge. Une anticoagulation sans héparine doit être immédiatement instaurée avant même l'obtention des résultats des explorations biologiques. Si la TIH est confirmée, 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.

Le diagnostic et la prise en charge des TIH sont encore aujourd'hui complexes. Bien que la surveillance de la numération plaquettaire chez les patients à risque soit l'élément majeur dans la prise en charge précoce, le développement de nouveaux outils diagnostiques et l'utilisation des AOD sont nécessaires.

Références

1. Arepally G and Padmanabhan G. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2021; 41:141–152.
2. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 1992; 68:95-6.
3. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, Kelton JG. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 1994; 84: 3691–3699.
4. Khairy M, Lasne D, Brohard-Bohn B, Aiach M, Rendu F, Bachelot-Loza C. A new approach in the study of the molecular and cellular events implicated in heparin-induced thrombocytopenia. Formation of leukocyte-platelet aggregates. Thromb Haemost. 2001; 85:1090–1096.
5. Khairy M, Lasne D, Amelot A, Crespin M, Rendu F, Aiach M, Bachelot-Loza C. Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood. Thromb Haemost. 2004; 92: 1411–1419.
6. Cines DB, Yarovoi SV, Zaitsev SV, Lebedeva T, Rauova L, Poncz M, Arepally GM, Khandelwal S, Stepanova V, Rux AH, et al. Polyphosphate/ platelet factor 4 complexes can mediate heparin-independent platelet activation in heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2016; 1: 62–74.
7. Johnston I, Sarkar A, Hayes V, Koma GT, Arepally GM, Chen J, Chung DW, López JA, Cines DB, Rauova L, et al. Recognition of PF4-VWF complexes by heparin-induced thrombocytopenia antibodies contributes to thrombus propagation. Blood. 2020; 135: 1270–1280.
8. Pouplard C, Iochmann S, Renard B, Herault O, Colombat P, Amiral J, Gruel Y. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin- platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2001; 97: 3300–3302.
9. Lhermusier T, van Rottem J, Garcia C, Xuereb JM, Ragab A, Martin V, Gratacap MP, Sié P, Payrastre B. The Syk-kinase inhibitor R406 impairs platelet activation and monocyte tissue factor expression triggered by hep- arin-PF4 complex directed antibodies. J Thromb Haemost. 2011; 9: 2067– 2076.
10. Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, McEachron T, Pawlinski R, Arepally GM, Key NS, Mackman N. PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRI. Blood. 2012; 119: 5285–5293.
11. Tutwiler V, Madeeva D, Ahn HS, Andrianova I, Hayes V, Zheng XL, Cines DB, McKenzie SE, Poncz M, Rauova L. Platelet transactivation by monocytes promotes thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2016; 127: 464–472.
12. Xiao Z, Visentin GP, Dayananda KM, Neelamegham S. Immune complexes formed

following the binding of anti-platelet factor 4 (CXCL4) antibodies to CXCL4 stimulate human neutrophil activation and cell adhesion. Blood. 2008; 112: 1091–1100.

13. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JJH, Passam FH, Chong BH. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. Nat Commun. 2019;10: 1322.
14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; 303: 1532–1535.
15. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 123:2768–2776.
16. Gollomp K, Kim M, Johnston I, Hayes V, Welsh J, Arepally GM, Kahn M, Lambert MP, Cuker A, Cines DB, et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. *JCI Insight*. 2018; 3:e99445.
17. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Roullet S, Blais N, Le Gal G,Vincentelli A, Lasne D et al 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). Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2020; 39: 291-310.
18. Cuker A, Arepally G.M, Chong B.H, Cines D.B, Greinacher A, Gruel Y, Linkins L.A, Rodner S.B, Selleng S, Warkentin T.E et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-Induced Thrombocytopenia. Blood Adv. 2018; 2, 3360–3392.
19. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. Semin Thromb Hemost. 2014; 40 :106-14.
20. Nagler, M.; Bachmann, L.M.; ten Cate, H.; ten Cate-Hoek, A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. Blood 2016, 127, 546–557.
21. Pauzner R, Greinacher A, Selleng K, Althaus K, Shenkman B, Seligsohn U, False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Thromb Haemost. 2009; 7:1070-4.
22. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021
23. Minet V, Dogne J.M, Mullier F. Functional assays in the diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review. Molecules 2017;22:617.
24. Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet countprofile: The most reliable tool for identifying patients with true heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. J. Thromb. Haemost. 2010;8:27-29.
25. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017; 15: 2099–2114.
26. Elalamy I, Tardy-Poncet B, Mulot A, de Maistre E, Pouplard C, Nguyen P, Cleret B, Gruel Y, Lecompte T, Tardy B; GEHT HIT Study Group. Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Res. 2009; 124: 554–559

27. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Ann Intern Med. 2001; 135: 502–506.
28. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. Thromb Haemost. 2005; 94: 132–135.
29. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis-a systematic review. Langenbecks Arch Surg. 2005; 390: 249–254.
30. 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: 804–812.
31. Warkentin TE, Safyan EL, Linkins LA. Heparin-induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages. N Engl J Med. 2015; 372: 492– 494.
32. Lee DH, Warkentin TE, Denomme GA, Lagrotteria DD, Kelton JG. Factor V Leiden and thrombotic complications in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 1998; 79:50–53
33. Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors. Thromb Haemost. 2016 ; 116: 799-805.
34. Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, Kleman A, Fraser R, Aster RH, Hari P, Padmanabhan A. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: a population-based study. Lancet Haematol. 2018; 5: e220–e231.
35. Gruel Y, Vayne C, Rollin J, Weber P, Faille D, Bauters A, Macchi L, Alhenc- Gelas M, Lebreton A, De Maistre E, et al. Comparative analysis of a French prospective series of 144 patients with heparin-induced thrombocytopenia (FRIGTIH) and the literature. Thromb Haemost. 2020; 120: 1096–1107
36. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2003; 101: 3049–3051.
37. Wilde MI, Markham A. Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Drugs 1997; 54: 903–924.
38. Krauel K, Fu€rll B, Warkentin TE, Weitschies W, Kohlmann T, Sheppard JI, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia SEP therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet fac- tor 4–heparin complexes. J Thromb Haemost 2008; 6: 2160–7.
39. 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: 967-81.
40. 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: 1449-53.
41. 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: 924–9.

42. Warkentin TE. Fondaparinux for treatment of heparin- induced thrombocytopenia: Too good to be true? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2649–2651.
43. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: A multicenter clinical trial. *Crit Care* 2015; 19: 396.
44. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1849–1856.
45. 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: 426-33.
46. 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: 834-43
47. 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: 607-9.
48. 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; 14:1206-10.
49. Robinson JA, Lewis BE. Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Semin Hematol 1999; 36: 29–32.
50. Welsby IJ, Um J, Milano CA, et al. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. Anesth Analg 2010; 110: 30–3
51. Mohanty E, Nazir S, Sheppard JI, et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. J Thromb Haemost 2019; 17: 841–844.
52. Park BD, Kumar M, Nagalla S, et al. Intravenous immunoglobulin as an adjunct therapy in persisting heparin- induced thrombocytopenia. Transfus Apher Sci 2018; 57: 561–565
53. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): review of incidence, diagnosis, and management. Vasc Med. 2020; 25: 160–173
54. 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.
55. Pötzsch B, Klövekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2000; 343: 515.
56. Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2016; 128: 348–359.
57.

Figure 1 : Physiopathologie des TIH.

L'état d'hypercoagulabilité observé au cours des TIH est la conséquence d'une activation multicellulaire induite par les anticorps antiPF4/H (1).

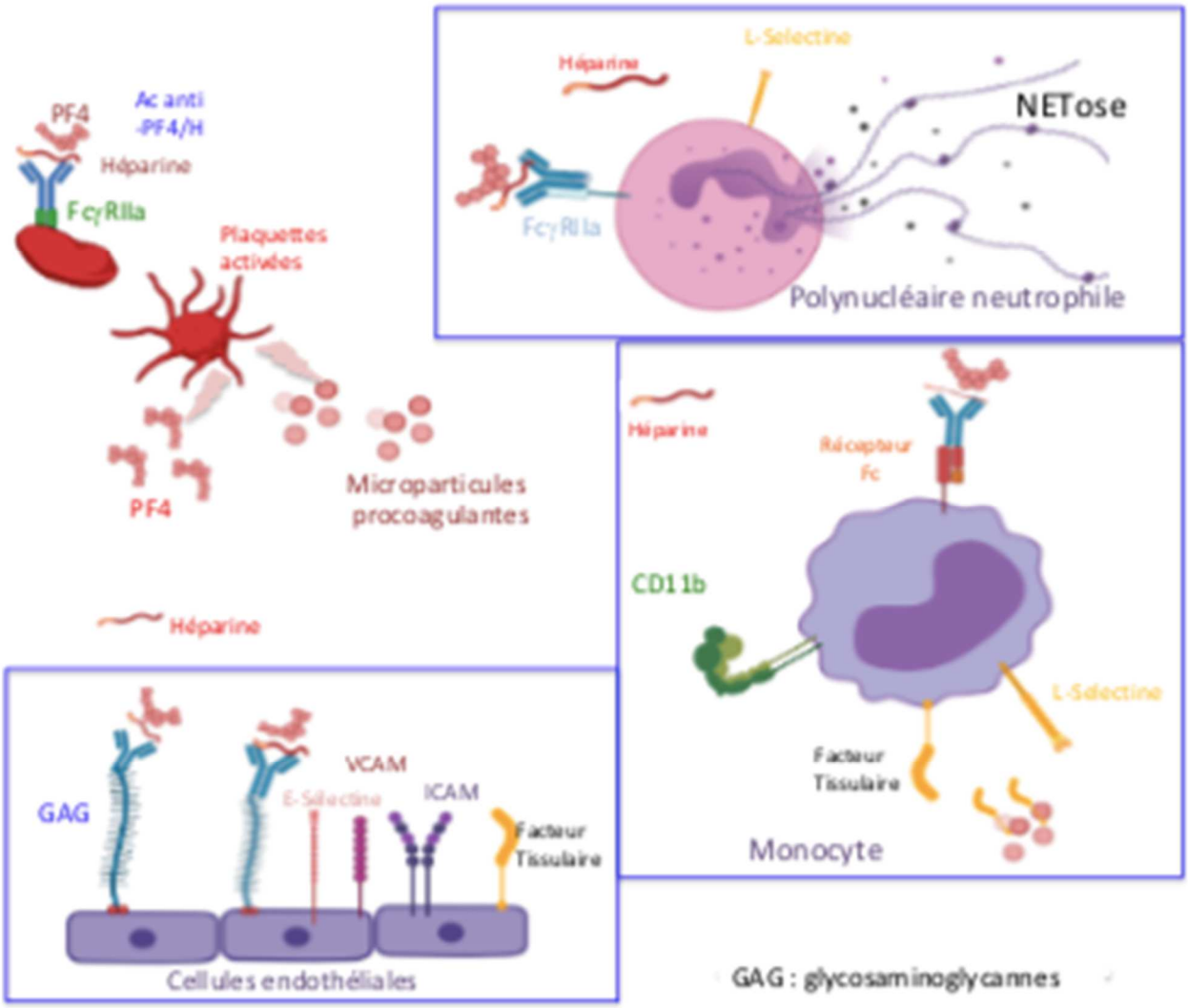

Figure 2 : Niveaux de risque de TIH selon le contexte et le type d'héparine administré (16).

	Contexte	Schéma de prescription	Risque de TIH
HNF	Chirurgie y compris césarienne	Prophylactique ou curatif	Elevé (> 1%)
	Médical/Obstétrical	Curatif	Elevé (> 1%)
	Circulation extra-corporelle, épuration extra-rénale, ECMO, CPIA		Elevé (> 1%)
	Médical/Obstétrical	Prophylactique	Intermédiaire (0.1-1%)
HBPM	Chirurgie y compris césarienne	Prophylactique ou curatif	Intermédiaire (0.1-1%)
	Cancer		Intermédiaire (0.1-1%)
	Médical/Obstétrical	Prophylactique ou curatif	Faible (< 0.1%)

Figure 3 : Algorithme du diagnostic clinique et biologique d'une TIH (16)

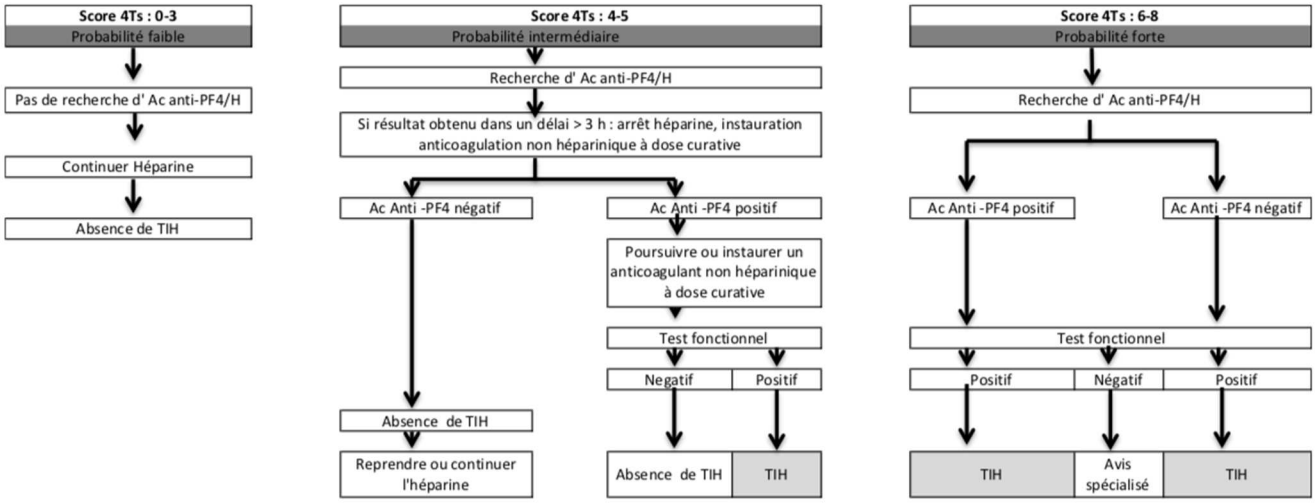

Tableau 1 : Score 4Ts.

Le Score 4Ts est recommandé pour établir la probabilité clinico-biologique d'une TIH. La somme des points permet de définir 3 niveaux de risque (19) :

- Risque faible : score 0-3
- Risque intermédiaire : score 4-5
- Risque élevé : score 6-8

		Points
Thrombopénie	*Diminution > 50% de la numération plaquettaire et plaquettes nadir ≥ 20 G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents* Relative : 30-50 % ou nadir 10-19 G/L Relative < 30 % ou nadir <10G/L	**2** 1 0
Timing de survenue de la thrombopénie ou de la thrombose : **J0 : 1er jour d'exposition à l'héparine**	*J5 –J10 après le début de l'héparine Ou < J1 **ET** exposition < 30 jours* > J10 ou ≤ J1 si exposition J31-J100 < J4 sans exposition récente dans les 100 Jours	*2* 1 0
Thromboses ou autres complications	*Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle Ou Nécrose cutanée Ou réaction systémique après injection d'HNF* Extension ou récidive d'une thrombose pré-existante, Erythème cutané après injection d'héparine Thrombose suspectée non trouvée	*2* 1 0
AuTres causes de thrombopénies	*Aucune autre cause possible* Possible (Exemple : Sepsis sans confirmation microbiologique, ventilation mécanique, ou Autre) Certaine (Exemple : dans 72h post chir, CIVD, chimio récente, médicament, post-transf, autre ....)	*2* 1 0