

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 mai 2017
Par Mme Louise LECOMTE**

**ETUDE RETROSPECTIVE DES DEMANDES D'EXPLORATION DE
THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE : EXPERIENCE AU POLE
DE BIOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES**

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Annabelle DUPONT, Pharmacien Biologiste, Professeur des universités et Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Directeur de thèse : Mme le Docteur Charlotte ROMA, Pharmacien Biologiste, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

Assesseurs :

Mme le Docteur Amélie PRUVOST, Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier de Valenciennes

Mme le Docteur Anne VERDIER, Pharmacien titulaire, Valenciennes



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Mme le Docteur Charlotte ROMA, pharmacien biologiste au Centre Hospitalier de Valenciennes pour son aide dans la rédaction de cette thèse. Merci pour tes conseils et ta confiance.

A Mme le Professeur Annabelle DUPONT, pharmacien biologiste au CHRU de Lille et Professeur des Universités à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

A Mme le Docteur Amélie PRUVOST, pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier de Valenciennes pour sa présence dans ce jury.

A Mme le Docteur Anne VERDIER, pharmacien titulaire à Valenciennes, pour sa présence en tant que membre du jury aujourd'hui, mais aussi pour m'avoir communiqué sa passion du métier et son professionnalisme lors du mon stage de 6^{ème} année. Merci à vous, à votre adjointe Anne-Sophie et à votre équipe pour votre accueil, votre présence et vos conseils. Mon passage à la pharmacie de Saint Waast m'a apporté toute l'assurance nécessaire à la pratique de mon métier.

A M. le Docteur Maxime HOULLIER de m'avoir témoigné toute son estime, en m'offrant l'opportunité d'une première expérience professionnelle exceptionnelle lors de son brillant transfert de pharmacie. Bravo pour ce parcours auquel je suis très fière d'avoir été intégrée.

A mes amis, qui depuis des années m'ont fidèlement accompagnée dans les pires et les meilleurs moments de ma vie, sans jamais avoir failli. Merci d'être là aujourd'hui.

A ma famille, mes oncle, tante et cousins pour l'intérêt qu'ils ont toujours porté à mes études et à mon métier.

A mes grands-parents, pour leur écoute, leurs précieux conseils et leur soutien sans faille. Merci d'avoir toujours été présents, je n'ai pas les mots pour vous exprimer toute ma gratitude et mon amour. Mon parcours n'aurait pas été tel sans vous.

A ma maman, qui accompagne tous les instants de ma vie, et qui je l'espère aurait été fière de mon parcours.

A l'homme de ma vie.

Table des matières

Remerciements.....	8
Table des matières.....	10
Liste des abréviations.....	13
Thrombopénie induite par l'héparine	14
I. Introduction.....	14
1) Historique	15
2) Classification	16
3) Physiopathologie.....	17
4) Incidence.....	18
5) Variabilité au développement d'une TIH.	19
6) Manifestation.....	22
7) Complications	25
8) Diagnostic	25
9) Prise en charge.....	32
10) Prévention :	35
Objectifs de l'étude.....	37
Matériel et méthode.....	38
I. Présentation de l'étude menée au CHV :	38
1) Présentation de l'établissement :	38
II. Organisation de l'étude	39
1) Cohorte de patients.....	39

2) Recueil des données.....	39
3) Exploitation des données	40
Résultats.....	41
I. Description de la population.....	41
1) Données démographiques.....	41
2) Services prescripteurs	42
II. Contexte clinico-biologique.....	43
1) Délai de suspicion de la TIH.....	43
2) Contexte médical vs. chirurgical	44
3) Type d'héparine	45
4) Sévérité clinique.....	46
5) Tests biologiques spécifiques de la TIH.....	46
6) Cinétique de la numération plaquettaire.....	47
7) Prise en charge des patients.....	53
III. Illustration par 3 observations de TIH confirmées biologiquement.....	55
1) Première observation.....	55
2) Deuxième observation	56
3) Troisième observation.....	58
Discussion.....	60
I. Limites méthodologiques.....	60
II. Caractéristiques clinico-biologiques des suspicions de TIH au CHV en 2012	61
III. Rôle du pharmacien	64
Conclusion	68

Bibliographie.....	69
Annexe 1 : fiche de recueil	75
Annexe 2A : Fiche de renseignement pour TIH – CHV (format papier).....	77
Annexe 2B : Fiche de renseignement pour TIH – CHV (format électronique)	78
Annexe 3 : Autorisation de soutenance.....	79

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AVK : anti-vitamines K

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CHV : Centre Hospitalier de Valenciennes

DUP : Dossier unique patient

EP : embolie pulmonaire

FcγRIIa : Récepteur de type IIa au fragment Fc des immunoglobulines G

FcγRIIIa : Récepteur de type IIIa au fragment Fc des immunoglobulines G

FT : facteur tissulaire

GHT : groupement hospitalier de territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

H-PF4 : complexe héparine-facteur 4 plaquettaire

IDM : infarctus du myocarde

Ig : immunoglobuline

PF4 : Facteur 4 Plaquettaire

SRA : Serotonin Release Assay

TIH : Thrombopénie Induite par Héparine de type 2

TVP : thrombose veineuse profonde

Thrombopénie induite par l'héparine

I. Introduction

L'héparine est largement répandue dans toutes les spécialités chirurgicales et médicales. Que ce soit l'héparine non fractionnée (HNF) ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), elle est largement utilisée en traitement prophylactique dans de nombreuses situations cliniques à risque thromboembolique, ou en traitement curatif lors de manifestations thromboemboliques. Sa large utilisation s'explique par ses propriétés pharmacocinétiques (délai d'action et demi-vie courtes), sa surveillance possible, son antagonisation potentielle par le sulfate de protamine et son faible coût.

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) représente une complication grave mais rare de ces traitements anticoagulants parentéraux. Il s'agit de l'effet secondaire le plus redouté du traitement. Elle peut être responsable d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux responsables entre autres d'ischémies aiguës de membres pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients. Elle nécessite donc un diagnostic et une prise en charge rapides et efficaces afin de diminuer la mortalité et la morbidité associées à cet état clinique. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques au travers du calcul d'un score de probabilité clinique. La suspicion clinique sera confirmée biologiquement par la recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une TIH, recherche basée à la fois sur des tests fonctionnels et immunologiques dont la prise en charge des TIH est aujourd'hui bien définie.

D'après le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en novembre 2005 (1), une TIH se définit comme étant « une thrombopénie d'origine immune » (de type 2) survenant sous héparinothérapie. La TIH correspond à un syndrome clinico-biologique en lien avec un phénomène immunologique panvasculaire prothrombotique avec le développement d'anticorps dirigés contre un complexe « héparine-composant plaquettaire » conduisant à l'activation des plaquettes. Il en résulte une consommation de ces dernières, et une activation de la coagulation provoquant des thromboses artérielles

et/ou veineuses. La TIH est donc une complication possible grave voire fatale du traitement par l'héparine.

Aujourd'hui, la TIH est un effet indésirable bien connu de l'héparinothérapie. La physiopathologie est bien caractérisée, et les méthodes de diagnostic et les moyens de prévention sont bien développés.

1) Historique

Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 1958 par Weismann et Tobin. Ils découvrent l'apparition d'embols artériels lors d'un traitement par héparine dans un contexte chirurgical chez 10 patients traités. Ces embols, d'origine plaquettaire, sont observés 10 jours après le début de l'héparinothérapie, et disparaissent à l'arrêt du traitement (2).

En 1964, Roberts et coll. suspectent une origine immune au phénomène décrit précédemment (3). C'est seulement en 1973 que Rhodes et coll. réussissent à caractériser les anticorps « anti-héparine » impliqués dans ce processus physiopathologique (4).

En 1975, Fratantoni et coll. montrent qu'en présence d'héparine, les plaquettes s'agrègent entre elles et libèrent de la sérotonine. Il semblerait que cette agrégation soit médiée par un anticorps (5).

Par ailleurs, Klein et Bell font la découverte en 1974 de thrombopénies induites par héparine, d'origine non-immune (6).

Chong et Berndt distinguent en 1989 le phénomène immun de celui non-immun, et les nomment respectivement TIH de type 2 et TIH de type 1 (7).

En 1992, l'équipe d'Amiral va plus loin dans la description de l'antigène, et montre qu'il ne s'agit pas de l'héparine seule, mais d'un complexe formé par l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (PF4) (8).

2) Classification

Depuis 1989, on distingue deux types de TIH, survenant chacune lors d'un traitement par HBPM ou HNF (Tableau 1).

La TIH de type 1 est une forme non-immune, caractérisée par une diminution transitoire du nombre de plaquettes survenant précocement après de début du traitement (en général entre le premier et le quatrième jour de traitement par héparine). Cette diminution est spontanément résolutive, ne nécessite pas d'arrêt de l'héparine et ne provoque pas l'apparition d'événements thromboemboliques.

La TIH de type 2 ou TIH « vraie », est un processus immun pouvant se compliquer d'accidents thromboemboliques graves. Ce phénomène apparaît plus tardivement, dans les 5 à 14 jours suivant l'exposition à l'héparine, voire de façon plus précoce si le patient a été récemment exposé aux héparines, expliquée par la persistance de l'anticorps (dans les 3 mois précédents).

Tableau 1- Comparatif des 2 types de TIH

	TIH de type 1	TIH de type 2
Mécanisme	Non-immunologique (action directe de l'héparine)	Immunologique (anticorps héparine dépendants)
Chute des plaquettes	Modérée	Sévère (inf. 30%, entre 30 et 50%, sup. 50%)
Délai de survenue	Précoce	Retardé (5-14j, plus précocce si exposition antérieure)
Gravité	Bénin	Oui
Résolution	Spontanée	Après arrêt de l'héparine et anticoagulation substitutive)

Dans l'ensemble de ce travail, le terme TIH désignera uniquement la thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (de type 2).

3) Physiopathologie

Les TIH sont des troubles thrombotiques d'origine iatrogène causés par la formation d'anticorps responsables de l'activation des plaquettes suite à l'administration d'héparine. Les héparines sont des molécules dérivées de source animale et sont constituées de glycosaminoglycanes sulfatés, chargés négativement. Les HBPM sont produites par un processus chimique ou enzymatique à partir d'HNF.

Lors d'une TIH, le principal antigène mis en cause est un complexe formé par l'héparine et le PF4. Ce dernier, chargé positivement et contenu dans les granules alpha des plaquettes, est libéré après activation de ces dernières. L'affinité de l'héparine pour le PF4 est dépendante à la fois du poids moléculaire de l'héparine, de la longueur de la chaîne et de son degré de sulfatation. Cette variabilité d'affinité expliquerait les différences d'incidence des TIH observées en fonction des différents types d'héparines (9).

Lors de la formation du complexe Héparine-PF4 (H-PF4), un changement conformationnel du PF4 s'opère, le rendant plus immunogène, et conduisant ainsi à une réaction immunitaire et à la formation d'anticorps anti-complexe H-PF4. Bien que les isotypes IgA et IgM dirigés contre le complexe héparine-PF4 aient déjà été détectés mais ne sembleraient pas être responsable de TIH, ce sont le plus souvent des anticorps d'isotype IgG qui sont impliqués. Le complexe macromoléculaire ainsi formé entre les IgG et le complexe H-PF4 va alors se fixer aux plaquettes via leur récepteur FcγIIa et les activer. Ainsi activées, les plaquettes vont être mieux reconnues et dégradées par les monocytes/macrophages provoquant à terme une thrombopénie. Par ailleurs, d'autres processus contribuent à l'activation de la cascade de coagulation et à la production de thrombine : les plaquettes activées libèrent en plus du PF4, des microparticules prothrombotiques favorisant la génération de thrombine, majorée par l'activation endothéliale et monocyttaire via les interactions avec les complexes antigènes-anticorps conduisant à une production accrue de facteur tissulaire (FT) (Figure 1).

La réactivité des plaquettes varie pour une grande part en fonction du polymorphisme du récepteur FcγIIa plaquettaire, et l'existence de différents phénotypes de ce récepteur va conduire chez les patients à un risque variable de développer une TIH (10).

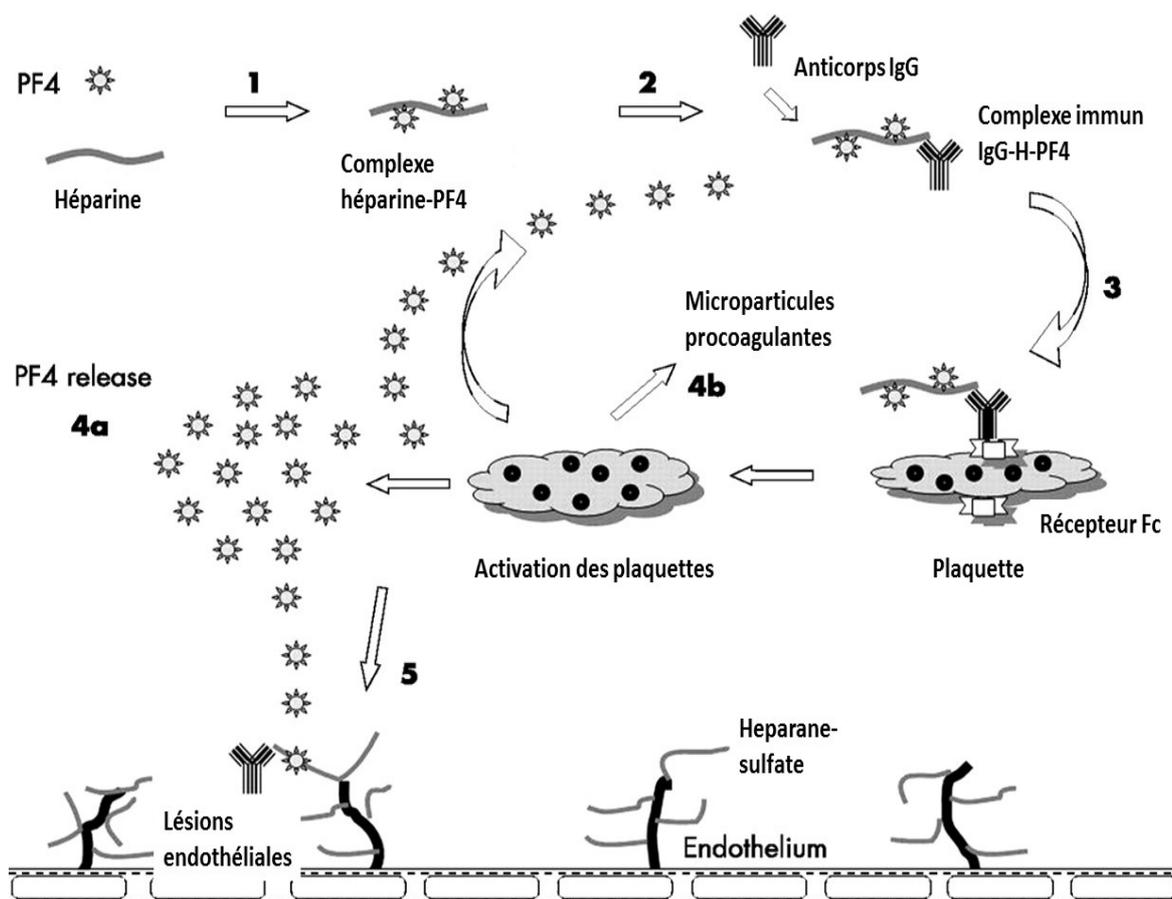


Figure 1- Physiopathologie de la Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) (11)(1) L'héparine se lie avec le PF4 devenant immunogène. Ainsi, les anticorps de type IgG (2) forment un complexe multimoléculaire IgG-H-PFA (3) Le complexe se lie par l'intermédiaire de récepteurs Fc plaquettaires et les active (4 a). L'activation plaquettaire libère des PF4 supplémentaires et des microparticules prothrombotiques (4 b). (5) Le système immunitaire interagit avec les cellules endothéliales et favorise l'altération endothéliale.

4) Incidence

L'incidence générale des TIH n'est pas encore bien établie, du fait de la difficulté à reconnaître la TIH et à la diagnostiquer, mais chez les patients adultes traités par héparine, l'incidence des TIH est estimée approximativement à 0.2 à 5% (12,13). Warkentin et Kelton ont souligné aussi avec un modèle d'iceberg (Figure 2), combien l'expression clinique associée au développement d'anticorps anti-H-PF4 est variable, pouvant aller d'une

séroconversion isolée jusqu'à des thromboses multiples et disséminées en passant par une thrombopénie isolée ou compliquée d'une thrombose veineuse ou artérielle (14,15). En effet, 30 % des patients vont développer des anticorps, mais seulement 0,2 à 5% seront atteints de TIH au sens clinique du terme, et un tiers d'entre eux seulement développeront des complications thrombotiques artérielles ou veineuses (11,14,15).

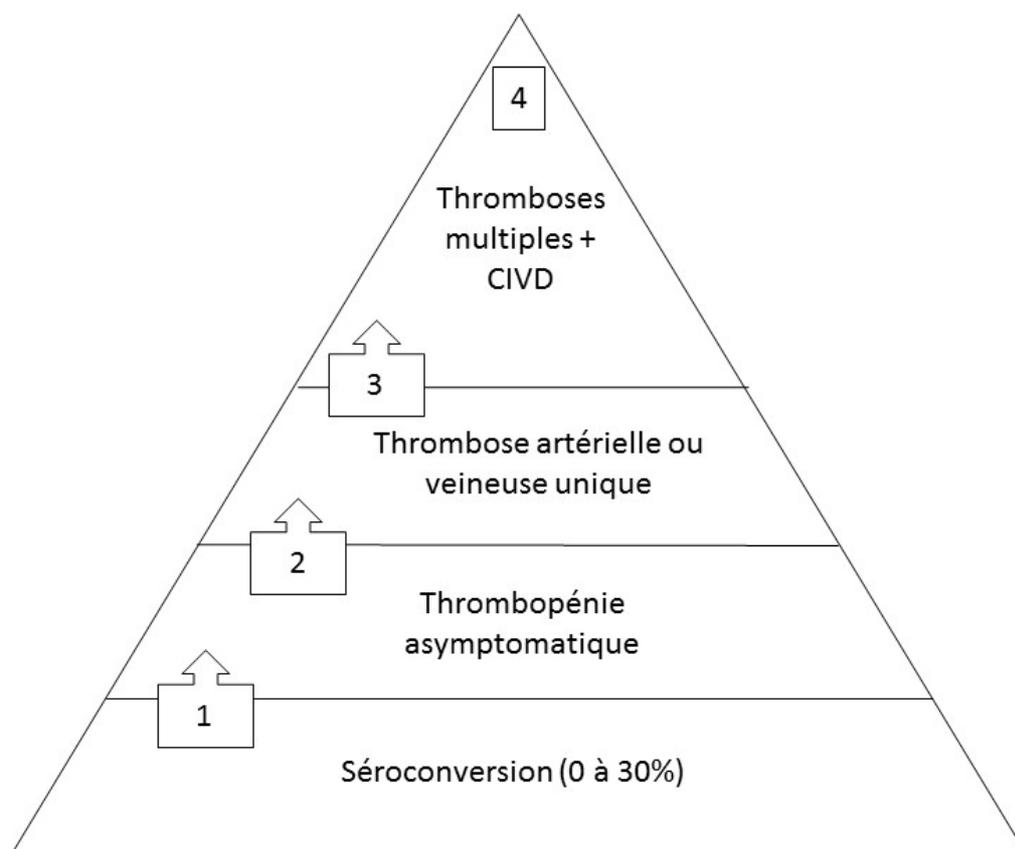


Figure 2-Illustration du modèle de l'iceberg développé par Warkentin et Kelton (16)

5) Variabilité au développement d'une TIH.

a) Liée à l'héparine

Concernant la variabilité liée à l'héparine, elle comprend à la fois le type d'héparine utilisé, mais aussi la durée du traitement et donc de l'exposition. Ces deux facteurs apparaissent comme principalement responsables du risque de développer une TIH (

Tableau 2). En effet, les TIH sont plus fréquentes sous HNF qui a une affinité plus élevée pour le PF4, les HBPM étant associées à un risque plus faible de développer une TIH(13,17–19). De plus, l'origine de l'héparine conditionnerait donc l'immunogénicité ; en effet, le risque de développer des anticorps contre le complexe H-PF4 et donc une TIH serait plus importante avec une héparine d'origine bovine qu'avec une héparine d'origine porcine (

Tableau 2) (20–23). Cependant la présence des anticorps anti-H-PF4 ne suffit pas à elle-seule à induire une TIH, au regard des patients asymptomatiques ayant pourtant des anticorps (24).

L'influence de la dose ainsi que de la voie d'administration de l'héparine sont mal connues, mais il semblerait que chez les patients hospitalisés traités par HNF, la fréquence des TIH soit plus importante lorsque la voie intraveineuse est employée. La voie sous-cutanée semble donc associée à un risque moins élevé de développer une TIH (25–27). Il apparaîtrait également qu'un traitement de courte durée par HNF serait associé à un risque plus faible en comparaison d'un traitement prophylactique long, de plus de 6 jours (12,13,28,29).

Tableau 2- Facteurs de risque de TIH, d'après Chest 2007 131(6) 1620-2(30)

Facteur de risque	OR
Durée du traitement héparine (1 semaine versus 1 jour)	Environ 20-100
Type d'héparine (HNF vs. HBPM)	Environ 10-15
Type de patient (médical vs chirurgical)	Environ 3-4
Sexe (homme/femme)	Environ 1,5-2,0
Type d'héparine :	bovine>porcine

b) Liée aux patients

La fréquence des TIH est plus élevée chez les patients en milieu chirurgical qu'en milieu médical ou obstétrical (Figure 4). De plus ce risque est variable selon le type de chirurgie. En effet, les patients ayant subi une intervention de chirurgie cardiaque ou cardio-pulmonaire, sont plus nombreux à développer des anticorps anti-H-PF4 que ceux ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique (31,32). Ces différences ne sont pas très bien expliquées, mais semblent provenir en partie de la différence du statut inflammatoire et du degré d'activation des plaquettes imputables à chacun de ces contextes chirurgicaux. Globalement, il semble que les milieux chirurgicaux les plus à risque soient d'abord les chirurgies cardiaque et orthopédique au décours desquelles une TIH peut concerner 3% à 5% des patients (16,33), puis vasculaire puis générale (Figure 3 et Figure 4) (11,31).

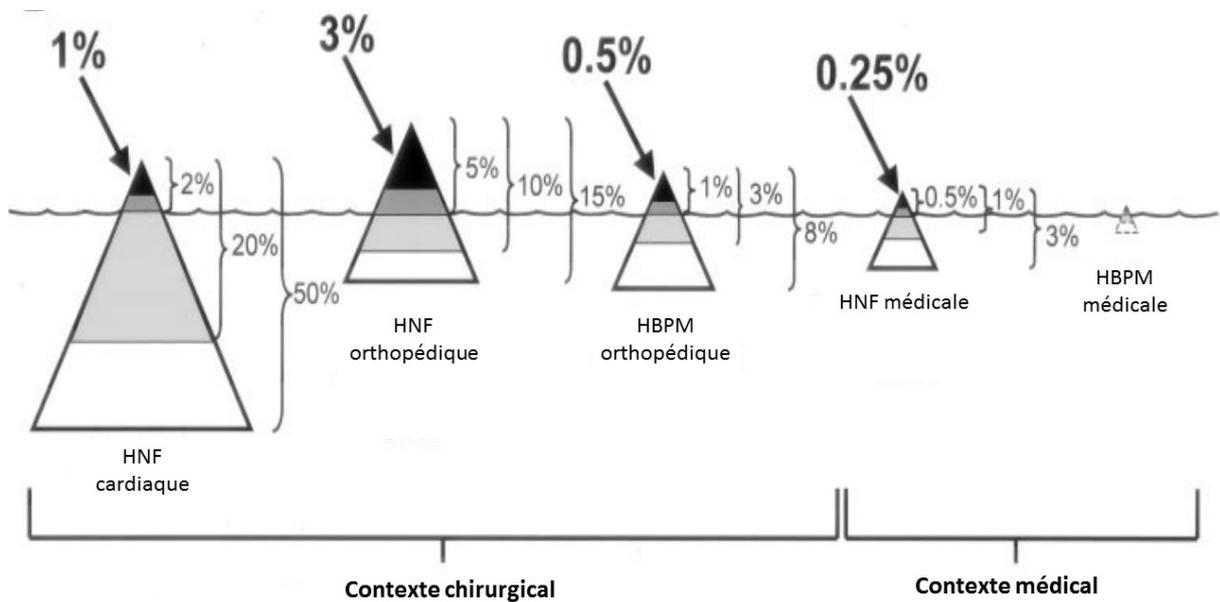


Figure 3 - Modèle de l'iceberg d'après Warkentin (16)

Services	Fréquence
Chirurgie cardiaque	
Adultes (HNF post-opératoire)	1,0% à 2,4%
Pédiatrique	
Transplantation cardiaque	11%
Chirurgie orthopédique	
HNF	4,8%
HBPM	0,6%
Médical	
Maladie cardiovasculaire	0,3%
Soins intensifs	0,4%
Traitement par HNF sous-cutanée	0,8%
Hemodialysés	3,20%
Obstétrique	Rare
Global (études de surveillance hospitalière)	1,0 % à 1,2%

Figure 4- Fréquence des TIH dans divers contextes cliniques, selon (35)

Les facteurs démographiques et génétiques jouent également un rôle important dans l'incidence des TIH. Celles-ci surviennent plus rarement chez les patients de moins de 40 ans (34). Concernant l'influence du sexe, les femmes seraient plus à risque de développer une TIH que les hommes (30,35). Au niveau du génotype, il semble qu'un polymorphisme des FcγRIIIa, FcγRIIIa, et des glycoprotéines plaquettaires, serait impliqué dans le risque de développer une TIH (10,36).

6) Manifestation

Sur le plan biologique, on définit la TIH comme étant une diminution des plaquettes avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L, ou une diminution relative de 50% sur deux numérations successives (1). La nature de cette thrombopénie est, le plus souvent, modérée (50 à 80 G/L), et il est très inhabituel d'observer une chute des plaquettes en-dessous de 15 G/L (11). La thrombopénie est particulièrement difficile à évaluer chez les patients ayant une numération plaquettaire habituellement basse, notamment pour les patients des services d'oncologie ou de gastroentérologie, pour lesquels la thrombopénie est

liée à d'autres contextes cliniques (chimiothérapie, cirrhose, hypersplénisme...). Il en est de même pour les services de réanimation, pour lesquels la thrombopénie est un phénomène fréquent, multifactoriel (hémodilution par remplissage vasculaire, consommation des plaquettes dans le circuit de CEC, sepsis, coagulation intravasculaire disséminée...).

Cette thrombopénie est réversible à l'arrêt de l'héparine, en 4 à 10 jours, ce qui constitue un argument rétrospectif supplémentaire pour le diagnostic de TIH, et les anticorps disparaissent après 2 à 3 mois. Dans plus de 60 % des cas, ils ne sont plus détectés dans le plasma 3 mois après la TIH (37).

La thrombopénie survient habituellement après le 5^e jour de traitement (dans un délai de 5 à 14 jours après l'instauration du traitement par héparine dans les cas typiques). Il est en effet nécessaire que le patient développe au préalable un titre suffisamment élevé d'IgG anti-H-PF4. Ce délai d'apparition peut varier selon les cas (Figure 5 et Figure 6). Il existe en effet des formes inhabituelles de TIH avec un début précoce ou retardé (38). Dans les formes précoces, la diminution des plaquettes a lieu en quelques heures à quelques jours, et c'est le cas des patients ayant récemment été exposé à l'héparine (traitement dans les 100 jours précédents). La TIH peut apparaître alors avant le 5^{ème} jour de traitement, puisque le patient a déjà des anticorps circulants résiduels. Cette forme précoce représente 25 à 30% des cas de TIH. Les patients présentant une forme précoce de TIH sont plus susceptibles de développer une complication thrombotique suite à une réexposition aux héparines (29,38,39). Dans les formes retardées de TIH, le délai d'apparition peut en revanche être plus long jusqu'à 3 semaines. Ce sont des patients « naïfs », chez qui il faut un certain temps pour générer les anticorps anti-H-PF4 (39).

Enfin, dans certains cas rares, la thrombopénie et parfois les thromboses pourraient survenir plusieurs jours après l'arrêt de l'héparine, les anticorps ayant une réactivité vis-à-vis de complexes associant le PF4 aux molécules d'héparane sulfate exprimées par l'endothélium (40,41).

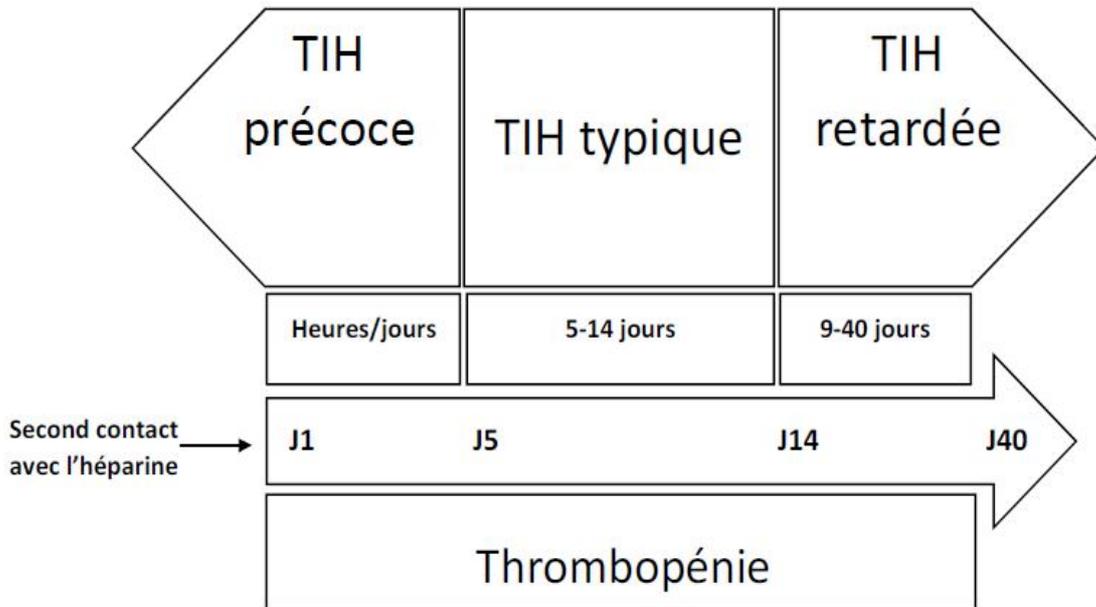


Figure 5- Cinétique de la TIH

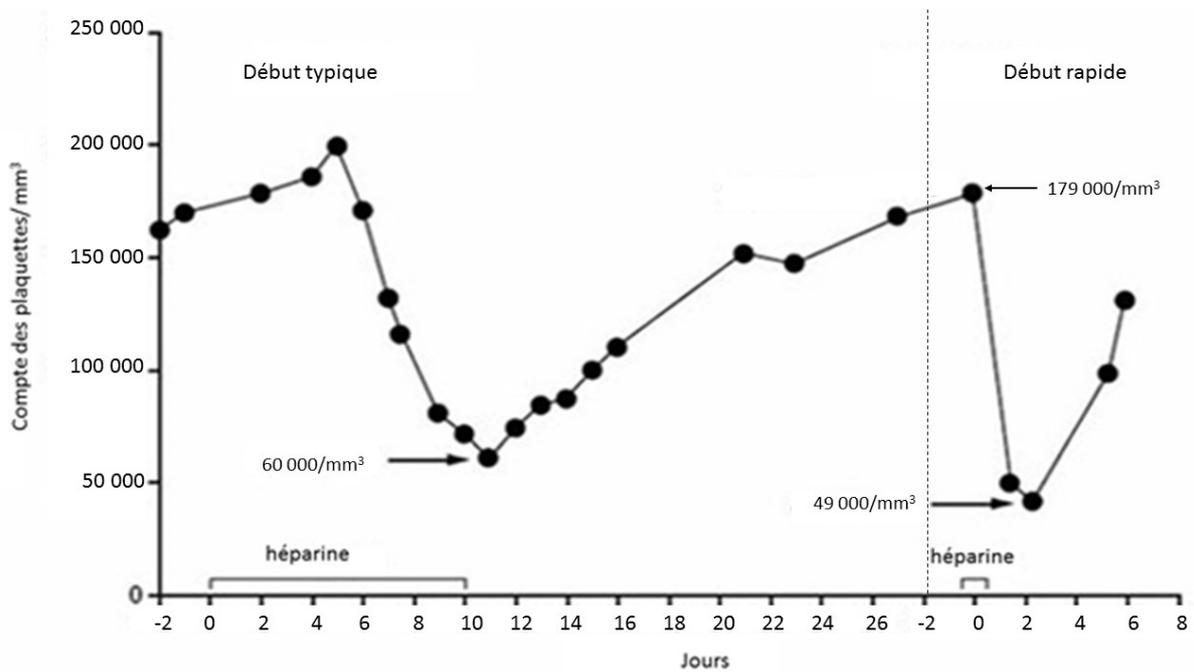


Figure 6 – Deux cas représentatifs de TIH, l'un de début typique, l'autre de début rapide.

7) Complications

Malgré la chute de la numération plaquettaire, les manifestations hémorragiques sont rares. La principale complication rencontrée lors d'une TIH est thromboembolique. La thrombose peut-être veineuse et/ou artérielle, avec des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP), des infarctus du myocarde (IDM) (42). Parfois l'occlusion du vaisseau thrombosé peut avoir pour conséquence une amputation. L'apparition de l'un ou l'autre de ces événements va dépendre du profil clinique du patient. Les patients en période post-opératoire vont être plus souvent atteints de TVP et d'EP, et les thromboses atteignent plus souvent les artères que les veines chez des patients de chirurgie cardiaque (15).

Les thromboses peuvent être associées à une nécrose cutanée avec parfois une gangrène veineuse des membres, complications favorisées par le déficit en protéine C, inhibiteur physiologique de la coagulation, induit par une prescription isolée d'anticoagulants oraux de type Anti-Vitamine K (AVK), et celle-ci est donc à proscrire (43,44).

D'autres complications plus rares peuvent être rencontrées, notamment des lésions cutanées nécrotiques au point d'injection de l'héparine lorsque celle-ci est administrée en sous-cutané. Cela s'observe chez 10 à 20% des patients (45).

Parfois, les patients peuvent aussi souffrir d'une réaction aigüe de type systémique, avec fièvre, frissons, hypertension artérielle, tachycardie, douleur thoracique et dyspnée. Cela touche jusqu'à 25% des patients ayant des anticorps circulants (11).

Les événements thrombotiques sont associés à une mortalité de 30%, de même que 30% des patients auront un handicap permanent des suites de ces complications (46).

8) Diagnostic

La TIH est certes rare, mais peut s'avérer fatale pour les patients concernés. Elle nécessite donc un diagnostic et une prise en charge rapides et efficaces afin de diminuer la morbi-mortalité associée. Nous précisons que le diagnostic reste en premier lieu clinique, avec une évaluation probabiliste des patients à plus ou moins haut risque de TIH. Toute

suspicion clinique probable devra alors être confirmée biologiquement ce qui permettra d'aider au mieux le clinicien dans la prise en charge des patients suspects de TIH.

a) Score de probabilité clinique : score des 4T :

Devant toute thrombopénie associée à la prise d'héparine, il faut envisager le risque de TIH et réaliser le score des 4T, fondé sur des critères bien précis, afin d'éviter un diagnostic abusif. Ces critères sont au nombre de quatre, et permettent de calculer un score de probabilité clinique, le score des 4T, prenant en compte quatre éléments caractéristiques de la TIH (Tableau 3) :

- le degré ou intensité de la thrombopénie : la diminution des plaquettes doit être supérieure ou égale à 50% entre deux prélèvements successifs, ou inférieure ou égale à 100 G/L pour constituer un argument fort de diagnostic de TIH. Dans la plupart des cas, cette diminution est modérée avec une numération plaquettaire comprise entre 50 et 80 G/L, et les thrombopénies sévères, c'est-à-dire inférieures ou égales à 15 G/L, sont relativement rares dans le cas d'une TIH
- le délai de diminution des plaquettes entre J5 et J14: la diminution de la numération des plaquettes est certes le signe devant alerter le clinicien, mais ce-dernier doit prendre en compte également la cinétique de cette décroissance, qui est typique
- la présence ou non de thrombose
- la recherche d'une autre cause possible de thrombopénie

Pour chaque critère, des points (de 0 à 2) sont attribués selon les données du Tableau 3, et l'addition des points aboutit à un score sur 8, établissant la probabilité de TIH : élevée entre 6 et 8, modérée entre 4 et 5, ou faible entre 0 et 3 (Tableau 3).

Un score bas, inférieur à 4, peut dispenser des explorations complémentaires. Un suivi de la numération plaquettaire sous héparine et une réévaluation du score sont généralement suffisants. Un score intermédiaire ou élevé nécessite impérativement la poursuite des investigations (exploration biologique de la TIH) et le switch éventuel sous un traitement anticoagulant substitutif, sans attendre la confirmation biologique.

Tableau 3- Critères du Score des 4T

Score des 4T				
Points	2	1	0	Score
Thrombopénie	- Diminution > 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou - plaquettes entre 20 et 100 G/L	- Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou - plaquettes entre 10 et 19 G/L	- Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou - plaquettes < 10 G/L	/2
Temps de survenue de la thrombopénie	- Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après début du traitement ou - au 1 ^{er} jour si traitement antérieur (5-30 jours)	- Thrombopénie survenue après le 10 ^e jour de traitement ou - au 1 ^{er} jour si traitement antérieur (31-100 jours) ou - à J10	- Thrombopénie survenue dans les 4 premiers jours de traitement mais sans exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents	/2
Thrombose ou autres complications	- Nouvelle thrombose - Nécrose cutanée (point d'injection) - Réaction anaphylactique après bolus IV - Hémorragie surrénale	- Thrombose veineuse récidivante - Suspicion de thrombose - Lésions cutanées érythémateuses au point d'injection	- Suspicion de thrombose	/2
Autre cause de la thrombopénie (médicaments etc...)	- Pas d'autre cause évident	<u>Autres causes possibles</u> - Sepsis sans contamination microbienne - Thrombocytopénie	<u>Autres causes</u> - Infections - Chimio/Radiothérapie - CIVD	/2
Total				

Le score des 4T a été mis en place dans un but d'amélioration et de standardisation du diagnostic clinique, car l'évaluation clinique de la TIH est à la fois complexe et imprécise, même pour un professionnel expérimenté. Il a été suggéré par Warkentin et coll. (47), et est aujourd'hui recommandé par de nombreux spécialistes, considérant qu'il s'agit d'une référence dans le diagnostic clinique de TIH. Il s'avère très utile, car la thrombopénie est très répandue chez les patients hospitalisés recevant de l'héparine, et ce score clinique permet de faire la différence avec les autres causes possibles de thrombopénie. Il a l'avantage de simplifier et d'améliorer le processus d'identification des patients à risque (48).

b) Diagnostic biologique

Lorsqu'il existe une suspicion forte ou intermédiaire de TIH (score des 4T compris entre 4 et 8), il est recommandé de réaliser des tests biologiques au laboratoire afin de confirmer et d'établir le diagnostic de TIH.

L'exploration biologique pour la mise en évidence des anticorps responsables de la TIH, repose sur 2 types de tests : les tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine et les tests immunologiques de dosage des anticorps anti-H-PF4. Ces tests sont complémentaires et les recommandations d'experts sont en faveur de la réalisation systématique des 2 types de tests, stratégie adoptée au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV) (1). Les prélèvements sanguins destinés à l'exploration biologique de la TIH doivent être effectués après l'arrêt de l'héparine en cause et avant la mise en route de l'anticoagulation substitutive.

- **Les tests fonctionnels**

Le principe de ces tests est d'étudier l'activation des plaquettes en présence du plasma du patient contenant l'éventuel anticorps anti-H-PF4, et de l'héparine incriminée. Ils incluent le test d'agrégation plaquettaire induite par héparine (Heparin-Induced Platelet Aggregation Test, ou HIPAT) et le test de libération de sérotonine radiomarquée (Serotonin Release Assay, ou SRA) (11).

- ❖ *Test photométrique d'agrégation plaquettaire induite par l'héparine (HIPA) :*

Il consiste à étudier l'agrégabilité de plaquettes témoins (plasma riche en plaquettes ou PRP, issu d'un donneur sain) en présence du plasma du patient et de l'héparine supposée responsable de la thrombopénie. La cinétique d'agrégation est suivie par mesure photométrique de la lumière transmise. L'agrégation éventuelle des plaquettes suppose une activation de celles-ci par la présence d'anticorps dans le plasma du malade. Quatre conditions sont testées en parallèle.

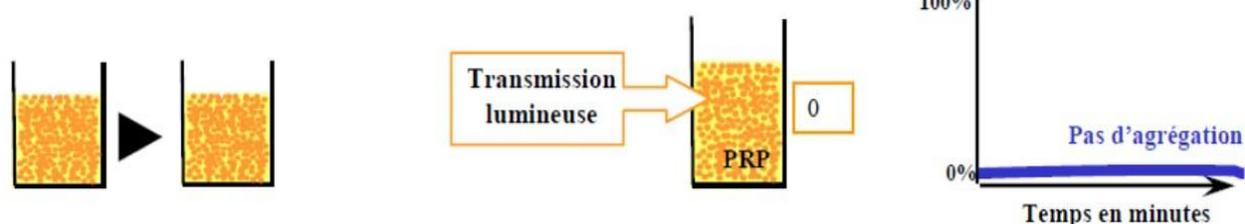
Les deux premières conditions sont des contrôles :

- contrôle positif : le PRP est mis en présence d'adénosine diphosphate (ADP), agent activateur des plaquettes afin de valider la réactivité des plaquettes témoins (Figure 7 A),
- contrôle négatif : le PRP témoin est mis en présence du plasma du malade en l'absence d'héparine afin de s'assurer de l'absence d'activateur plasmatique indépendant de l'héparine (Figure 7 B),

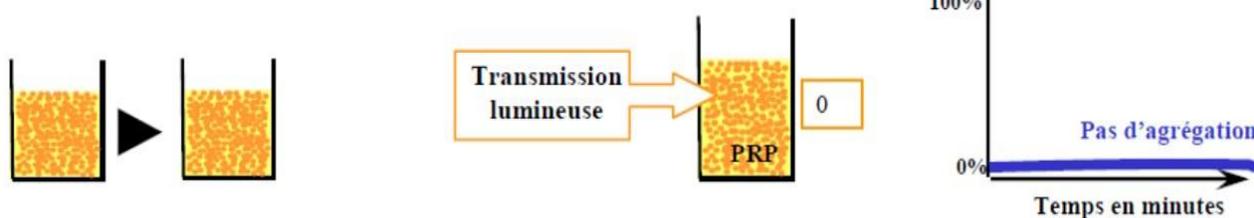
Une fois les conditions contrôles validées, les 2 conditions « test » d'agrégation sont réalisées : le PRP est incubé avec le plasma malade en présence d'héparine à 2 concentrations : en faible concentration (0,5 UI/mL) et en concentration plus importante (1 UI/mL) (Figure 7 C).

Le test d'agrégation est considéré comme positif lorsqu'il y a agrégation en présence d'héparine associée à une absence d'agrégation en l'absence d'héparine (2^{ème} condition contrôle). L'importance de la réaction est corrélée au laps de temps nécessaire à l'activation des plaquettes. Plus ce laps de temps est court, plus les plaquettes s'activent rapidement, montrant ainsi une réaction forte (39).

A. Contrôle positif : plaquettes d'un témoin + ADP



B. Contrôle négatif : plasma patient + plaquettes témoin



C. Test : plasma patient + plaquettes témoin + héparine

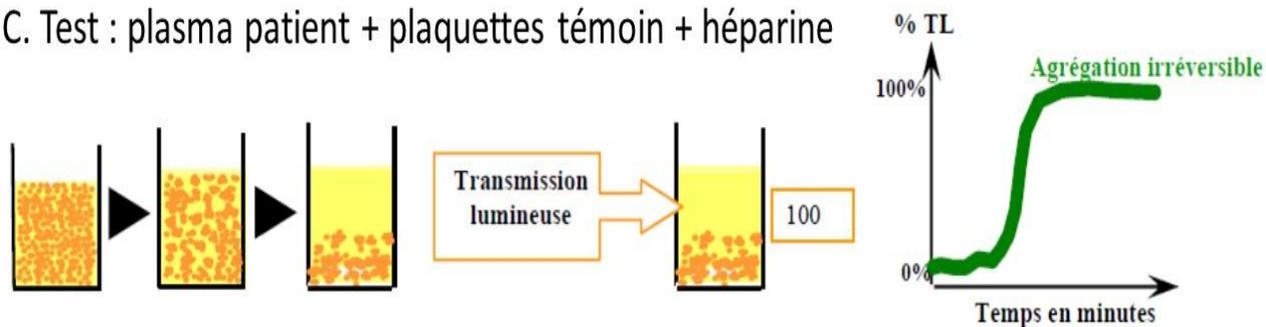


Figure 7- Test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine

❖ *Test de libération de sérotonine radiomarquée (SRA) :*

Ce test, illustré par la Figure 8, consiste à incuber préalablement les plaquettes témoin avec de la sérotonine marquée au carbone 14 (^{14}C), puis avec le plasma du patient à différentes concentrations d'héparine. Si le plasma du patient contient des anticorps héparine-dépendants, une activation des plaquettes est observée par la mesure de la sérotonine radiomarquée libérée à partir des granules dans le surnageant (39).

Ainsi la quantification de la sérotonine radiomarquée relarguée, permet de déterminer l'importance de la réaction. Une valeur supérieure à 20% traduit une activation plaquettaire, elle peut atteindre 50 voire 80%, montrant un titre d'anticorps élevé ou une forte affinité de ceux-ci. Ces taux sont observés notamment chez des patients atteints de TIH accompagnée de thrombopénie marquée ou de thrombose (48).

Ce test de référence a une excellente spécificité et valeur prédictive positive (VPP) mais nécessite du matériel spécifique et coûteux. De par sa grande technicité il n'est réalisé que dans de rares centres spécialisés (CHU de Tours). Il est utile lors de discordance entre le test d'agrégation plaquettaire et le test Elisa notamment lors de forte suspicion de TIH.

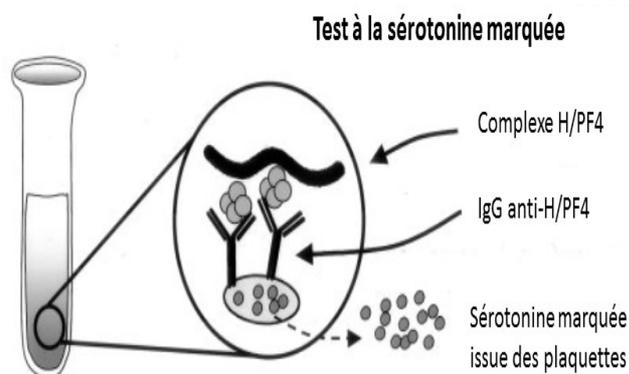


Figure 8 Test de diagnostic à la sérotonine marquée (16)

- **Test immuno-enzymatique :**

Il s'agit d'un test immuno-enzymatique de type ELISA utilisant les complexes H-PF4 coatés sur un support solide (Figure 9). La reconnaissance de certains épitopes du PF4 par les anticorps et leur liaison permet la détection d'anticorps anti-H-PF4 éventuellement présents dans le plasma du patient. Les anticorps ainsi fixés sont révélés à l'aide d'un

immuno-conjugué constitué d'anti-IgG, IgA, IgM humaines couplés à la peroxydase. Le taux de peroxydase liée est mesuré par son activité sur le substrat TétraméthylBenzidine. L'intensité de la coloration (mesure de densité optique) est proportionnelle à la concentration initiale d'anticorps présente dans le milieu (39).

Actuellement sur le marché, il existe des tests ELISA polyspécifiques reconnaissant les différents isotypes d'anticorps (IgA, IgM et IgG) et des tests monospécifiques pour l'isotype IgG spécifiquement, décrit comme l'isotype majoritairement responsable des TIH.

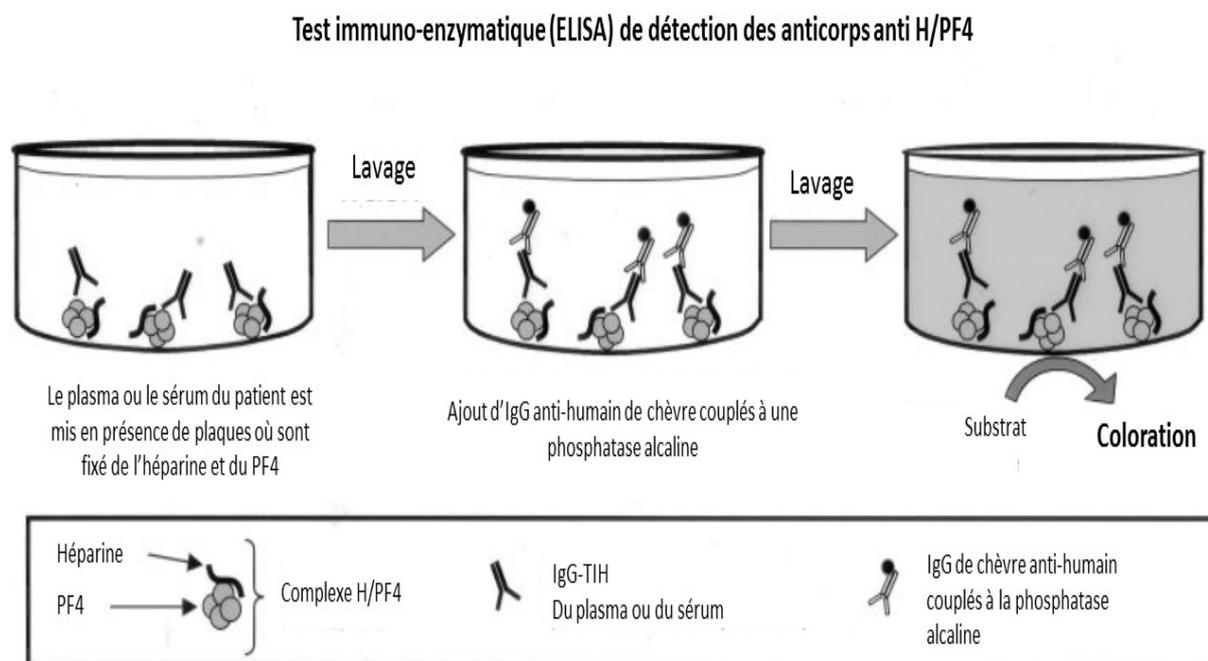


Figure 9 - Test immuno-enzymatique (16).

L'avantage du test ELISA est sa grande sensibilité, sa standardisation technique et sa facilité de réalisation. Cependant, il ne s'agit pas de test unitaire et est donc réalisé par série, il donne une appréciation semi-quantitative du taux d'anticorps présents dans le plasma du patient. Par ailleurs, sa spécificité est limitée : les faux-positifs sont courants, et proviennent de la détection d'anticorps anti-H-PFA non pathogènes (49,50) ou d'anticorps anti-PF4 dans des syndromes antiphospholipides ou lors d'un LED (51). De même, des faux positifs ont été décrits en post-CEC et lors d'hémodialyse (33). C'est pourquoi il peut être à l'origine de diagnostics abusifs de TIH si réalisé de façon isolée et qu'il est recommandé de réaliser les 2

types de tests en parallèle (52). A l'inverse, ces tests peuvent faire défaut lorsque d'autres cibles antigéniques sont mises en cause comme le NAP-2 (Neutrophil Activating Peptide-2) ou l'interleukine 8, de structure proche de celle du PF4 (53).

9) Prise en charge

L'arbre décisionnel suivant proposé pour la prise en charge des TIH, reprend les données cliniques (score des 4T) et biologiques (tests biologiques spécifiques) (Figure 10).

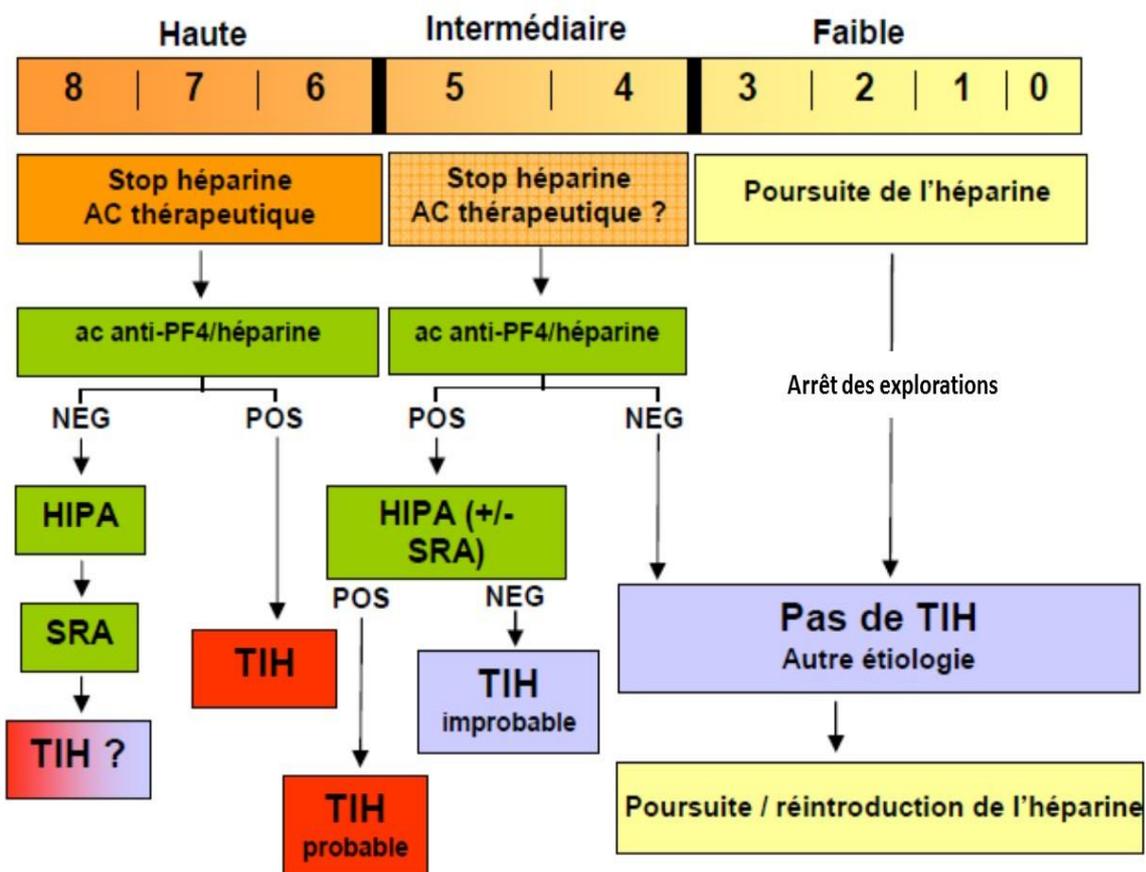


Figure 10 - Algorithme d'aide au diagnostic en fonction du score des 4T, d'après (54)

Il est important de noter que le rendu des explorations biologiques peut prendre plusieurs jours, et au vu de la gravité potentielle d'une TIH, la prise en charge appropriée des patients ne doit pas être retardée.

Lorsqu'une TIH est suspectée (suspicion intermédiaire à forte), le traitement par l'héparine en cause doit être immédiatement arrêté et une anticoagulation substitutive doit

être mise en place dès l'arrêt de l'héparine. Cette substitution se fait principalement avec l'ORGARAN® (danaparoïde de sodium - héparinoïde de synthèse) ou l'ARGANOVA® (argatroban - inhibiteur synthétique direct de la thrombine). La décision de l'arrêt de l'héparine et de la prescription d'un antithrombotique de substitution doit être prise sans attendre la confirmation des tests biologiques. Cette prise en charge a pour but de réduire le risque thrombotique lié à l'activation plaquettaire et à la génération de thrombine.

a) Le danaparoïde (ORGARAN®)

Le danaparoïde est un anticoagulant de type héparinoïde composé d'un mélange de glycosaminoglycuronanes de faible poids moléculaire composé d'héparane-sulfate, de dermatane-sulfate et de chondroïtine-sulfate.

Il tient son action d'une activité anti-Xa antithrombine dépendante majoritaire et d'une activité anti-IIa minoritaire, dans une proportion de 20/1, et possède une durée d'action longue puisque sa demi-vie d'élimination est de 25h pour l'activité anti-Xa et 7h pour l'activité anti-IIa.

Il est indiqué en traitement préventif des thromboses veineuses profondes, et chez les patients présentant un épisode aigu de TIH ou chez les patients ayant des antécédents de TIH (55).

b) Argatroban (ARGANOVA®)

L'argatroban est un anticoagulant dérivé de la L-arginine, inhibant de manière directe et réversible la thrombine. Son activité est indépendante de l'antithrombine et son élimination est principalement hépatique. Cette molécule est indiquée dans l'anticoagulation chez l'adulte atteint de TIH, lorsque le diagnostic a été confirmé. Cette confirmation ne doit cependant pas retarder la mise en place du traitement.

c) Fondaparinux (ARIXTRA®)

Le fondaparinux sodique est un inhibiteur synthétique et spécifique du facteur X activé (FXa). Son action provient de sa liaison spécifique à l'antithrombine et potentialise ainsi la neutralisation du FXa.

Il est indiqué dans la prophylaxie des épisodes thromboemboliques veineux chez les patients ayant subi une chirurgie, et en traitement des TVP, EP, et IDM avec et sans sus-décalage du segment ST.

Il ne possède pas l'AMM dans le traitement des TIH, mais il est utilisé dans cette indication dans certains centres. Cette molécule présente un certain nombre d'avantages puisqu'elle a une efficacité proche du danaparoiide et de l'argatroban, avec un profil de sécurité similaire à ces deux dernières molécules (56). Elle ne présente également pas de réactions croisées avec les anticorps de la TIH, selon des études réalisées *in vitro* et *in vivo* (57–60).

d) Relais par traitement AVK

Le relais par AVK peut être envisagé uniquement lorsque la numération plaquettaire dépasse les 100 G/L. La posologie doit être la plus faible possible et l'arrêt de l'anticoagulant injectable ne peut se faire qu'après 5 jours de traitement concomitant et lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique depuis 48h (61).

e) Transfusion de plaquettes

Il arrive que chez certains patients atteints de TIH avec une thrombopénie sévère, des saignements spontanés puissent arriver. Cela reste peu commun, mais ces quelques cas peuvent nécessiter un traitement prophylactique de transfusions de plaquettes afin de réduire le risque hémorragique.

Une étude datant du milieu des années 70 suggèrerait que la transfusion plaquettaire aurait pour effet d'exacerber une TIH et d'augmenter le risque thrombotique (62). Mais plus récemment, une étude de cas a montré que des patients atteints de TIH et ayant subi des transfusions de plaquettes n'avaient pas présenté de complications thrombotiques (63).

Un lien direct ne peut donc être établi en faveur d'une augmentation du risque thrombotique et de la transfusion de plaquettes chez les patients atteints de TIH. Cependant il n'est pas suffisant pour établir la sécurité de la transfusion de plaquettes qui doit être réservé à certains cas particuliers dans le cadre d'une décision par une équipe médicale expérimentée

10) Prévention :

Il est difficile de diagnostiquer une TIH, et lorsqu'elle survient, elle peut avoir des conséquences graves voire fatales pour le patient. C'est pourquoi il est primordial de prendre en considération les facteurs de risque et de prévenir l'apparition d'une TIH chez un patient sous héparinothérapie.

Deux types de prévention existent concernant les TIH, à savoir la prévention primaire, c'est-à-dire en l'absence d'antécédent de TIH, et la prévention secondaire lorsqu'il y a un antécédent de TIH chez un patient.

La prévention primaire donne les recommandations suivantes :

- Limiter l'utilisation des HNF et utiliser autant que possible les HBPM.
- Utiliser les héparines dans la limite des indications validées.
- Eviter une prescription prolongée avec autant que possible un relais précoce par les AVK.

Néanmoins, toutes les situations cliniques n'autorisent pas un raccourcissement du traitement héparinique. 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.

Des recommandations de bonnes pratiques sur la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine ont été éditées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en décembre 2009. Elles précisent les modalités de surveillance de la numération plaquettaire (64).

Sous HNF, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée. Il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

Sous HBPM, la surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, mais a été allégée en 2011 dans certaines situations (65). Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative pour tout contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) et chez les patients ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois ou atteints de comorbidités importantes (cancer notamment), compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH plus faible sous HBPM (<0,1%), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement et en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection).

Chez les patients ayant des antécédents de TIH, il est impératif qu'ils possèdent un certificat d'immuno-allergie aux héparines attestant du diagnostic de TIH de type 2. Les traitements par héparines sont contre-indiqués chez ces patients.

Objectifs de l'étude

Le diagnostic de TIH est laissé généralement au jugement du clinicien, et se base sur un ensemble d'arguments relativement flous, et notamment un contexte de thrombopénie observée après la mise en place d'une héparinothérapie. Le score des 4T est rarement utilisé de manière systématique pour argumenter la prescription d'une recherche de TIH au laboratoire. De même que devant une prescription d'une anticoagulation de substitution, ce score n'est pas calculé.

Objectif principal :

L'objectif de cette étude est de décrire par une approche rétrospective les caractéristiques clinico-biologiques des patients pour lesquels une TIH a été suspectée et explorée au cours de leur hospitalisation au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV) sur les 2 premiers quadrimestres de l'année 2012. La pertinence de l'indication et de la réalisation des tests biologiques sera discutée.

Objectif secondaire :

Ce travail descriptif a permis une réflexion sur la pertinence des prescriptions des demandes de bilan d'exploration des TIH. Une fiche de renseignement incluant le calcul du score des 4T a été mise en place et doit désormais systématiquement accompagner la prescription pour faciliter la discussion clinico-biologique de l'intérêt de l'exploration biologique.

Matériel et méthode

I. Présentation de l'étude menée au CHV :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHV sur l'ensemble des demandes de TIH prescrites au Pôle de Biologie sur une période de 8 mois (de janvier à août 2012).

1) Présentation de l'établissement :

Avec une capacité de près de 2000 lits, dont plus de la moitié en court séjour, le volume d'activité du CHV représente l'offre de soins la plus significative du sud du département du Nord.

Il a donc été choisi pour être l'Hôpital de Référence du Bassin en amont du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille et pour les autres hôpitaux du territoire de santé du Hainaut (800 000 habitants). Il est le 2ème établissement en importance de la Région Nord Pas-de-Calais et l'un des 30 plus importants hôpitaux de France.

Le CHV couvre un large panel de spécialités. En effet, hormis la chirurgie cardiaque, la prise en charge des grands brûlés, et la chirurgie des greffes, toutes les spécialités médicales et chirurgicales y sont représentées.

Le CHV a développé une politique de coopération avec tous les hôpitaux de son secteur sanitaire et avec le CHRU de Lille. La mise en place du groupement hospitalier de territoire (GHT) avec les centres hospitaliers de Denain, Le Quesnoy, Saint-Amand-les-Eaux, Cambrai et Maubeuge permettra la mise en place d'une organisation médicale pour une prise en charge du patient plus complète et plus efficace.

II. Organisation de l'étude

1) Cohorte de patients

Les patients pour lesquels une TIH a été suspectée au cours de leur hospitalisation au CHV en 2012 (période de janvier à août 2012) et ayant bénéficié d'une exploration biologique à la recherche de TIH ont été inclus dans cette étude. Au total, 45 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective.

2) Recueil des données

Dans un premier temps, ce travail a consisté à consulter les dossiers cliniques des patients inclus au sein des archives du CHV. Les principales données clinico-biologiques d'intérêt pour cette étude ont été recueillies à l'aide d'une fiche de recueil (annexe 1).

Elles comprennent :

- Des données épidémiologiques générales : sexe et âge du patient
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux
- Le service prescripteur de la demande
- Les caractéristiques de l'héparinothérapie, à savoir le type d'héparine, sa posologie, son indication
- Les données biologiques (évolution numération des plaquettes, avant, pendant et après la suspicion de TIH, ainsi que le bilan de coagulation réalisé au laboratoire)
- Les résultats des tests biologiques spécifiques de TIH
- Les pathologies associées ou diagnostics alternatifs plausibles pouvant expliquer la thrombopénie
- Les complications éventuelles, thrombotiques ou hémorragiques
- La prise en charge de la TIH, avec arrêt ou non de l'héparine et mise en place d'une anticoagulation de substitution

- L'évolution de la numération plaquettaire, ainsi que de la clinique.

Par convention, le jour de suspicion de la TIH est celui où les tests diagnostiques spécifiques de la TIH ont été prescrits.

3) Exploitation des données

Toutes ces données collectées ont été exploitées à visée descriptive afin d'évaluer la prise en charge globale au CHV des patients suspects de TIH, de la suspicion clinique à la prise en charge thérapeutique. Les représentations graphiques ont été réalisées sur Excel®.

Résultats

L'ensemble de la population étudiée regroupe 45 patients pour lesquels une suspicion de TIH a été portée au cours de leur hospitalisation au CHV avec demande d'exploration biologique de la TIH, réalisée au laboratoire d'hémostase du Pôle de Biologie - Hygiène du CHV entre le 1er janvier et le 31 août 2012.

I. Description de la population

Sur cette période de 8 mois, 45 demandes ont été envoyées au laboratoire d'hémostase. Le diagnostic de véritable TIH a été confirmé chez 3 patients (6.67%).

1) Données démographiques

a) Sexe :

Parmi les 45 patients inclus, on compte 18 femmes (soit 40% de la cohorte) et 27 hommes (60%), avec un sex ratio H/F à 1,5.

b) Age :

Les demandes d'examens biologiques à la recherche d'une TIH concernent davantage les patients âgés de 50 ans et plus (Figure 11).

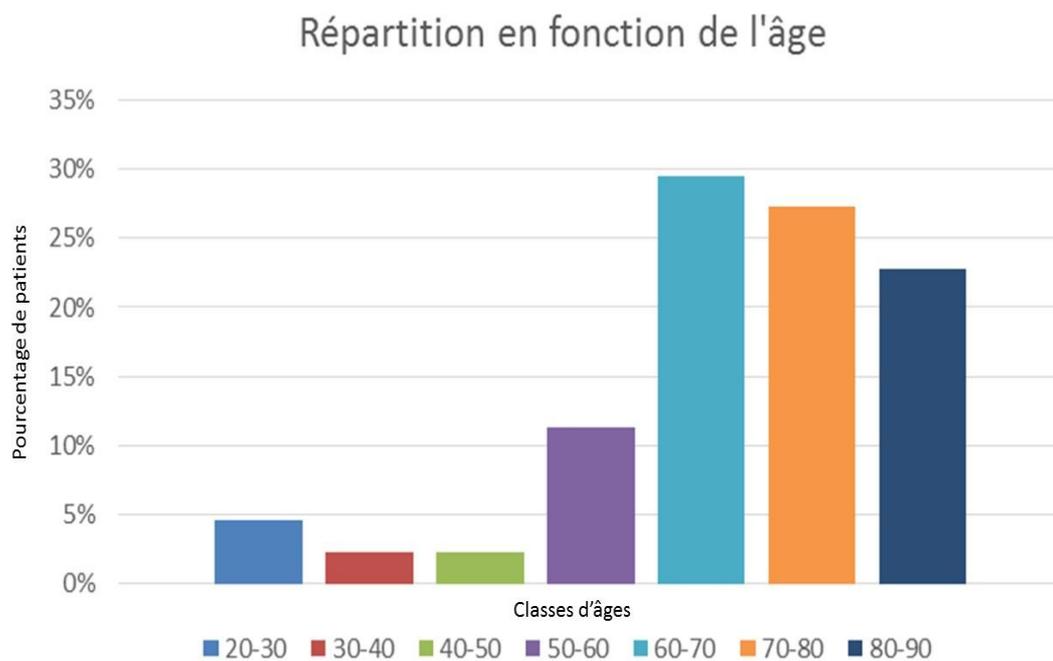


Figure 11- Répartition des patients en pourcentage selon l'âge

2) Services prescripteurs

Il existe de nombreux services prescripteurs de demandes d'exploration de TIH (Figure 12). Cependant, cette étude permet de mettre en évidence 5 services prescripteurs majoritaires, classés par ordre d'importance, comme suit :

- La médecine interne : 24% des prescriptions
- La réanimation : 22% des prescriptions
- Les soins de surveillance continue : 11% des prescriptions
- L'hémodialyse : 11% des prescriptions
- Les services chirurgicaux : 9% des prescriptions

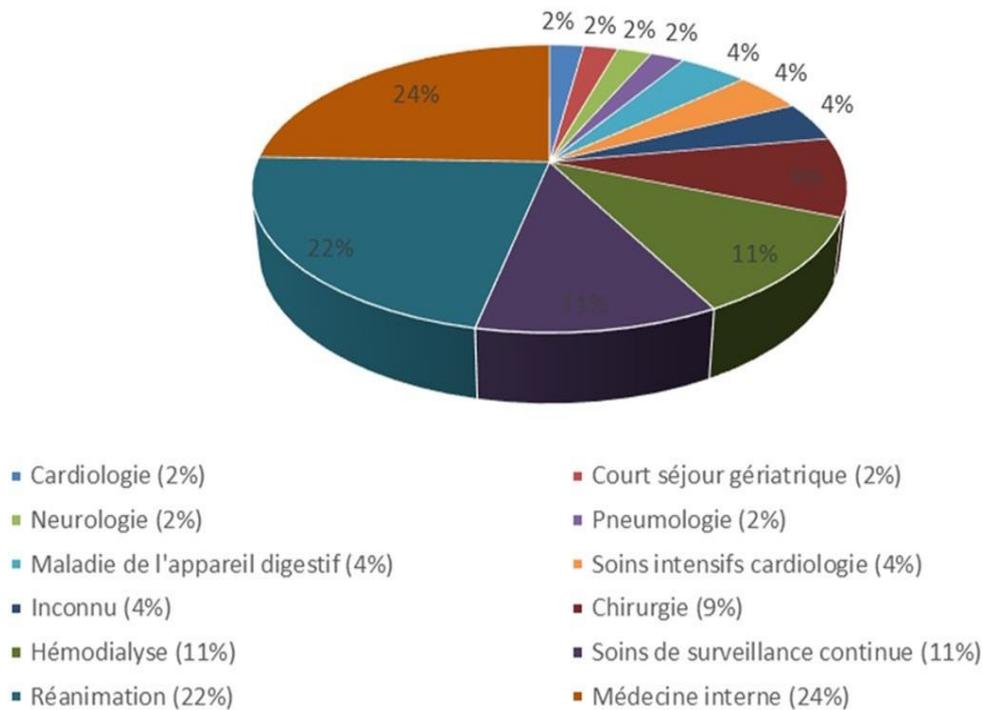


Figure 12 - Répartition des patients par service.

II. Contexte clinico-biologique

1) Délai de suspicion de la TIH

Le diagnostic de TIH a été suspecté en moyenne après un délai de 11 jours suivant l'introduction de l'héparine. Cette moyenne a été calculée pour 29 patients sur 45, puisque certaines données étaient manquantes.

La Figure 13 reprend en détail la répartition des délais entre l'introduction de l'héparine et la suspicion de TIH conduisant le service à prescrire une exploration biologique. Dans 31% des cas, l'exploration biologique de la TIH est demandée très rapidement après l'introduction de l'héparine (dans les 4 premiers jours de traitement). Elle est demandée dans les 5 à 10 jours après l'introduction de l'héparine dans 24% des cas. Notons également que dans un quart des cas, l'exploration est demandée au-delà des 15 jours de traitement. Il

peut s'être écoulé plusieurs heures à plusieurs jours entre le 1^{er} constat de thrombopénie et la demande d'exploration. Ce point sera détaillé ultérieurement dans le paragraphe concernant la cinétique de la numération plaquettaire.

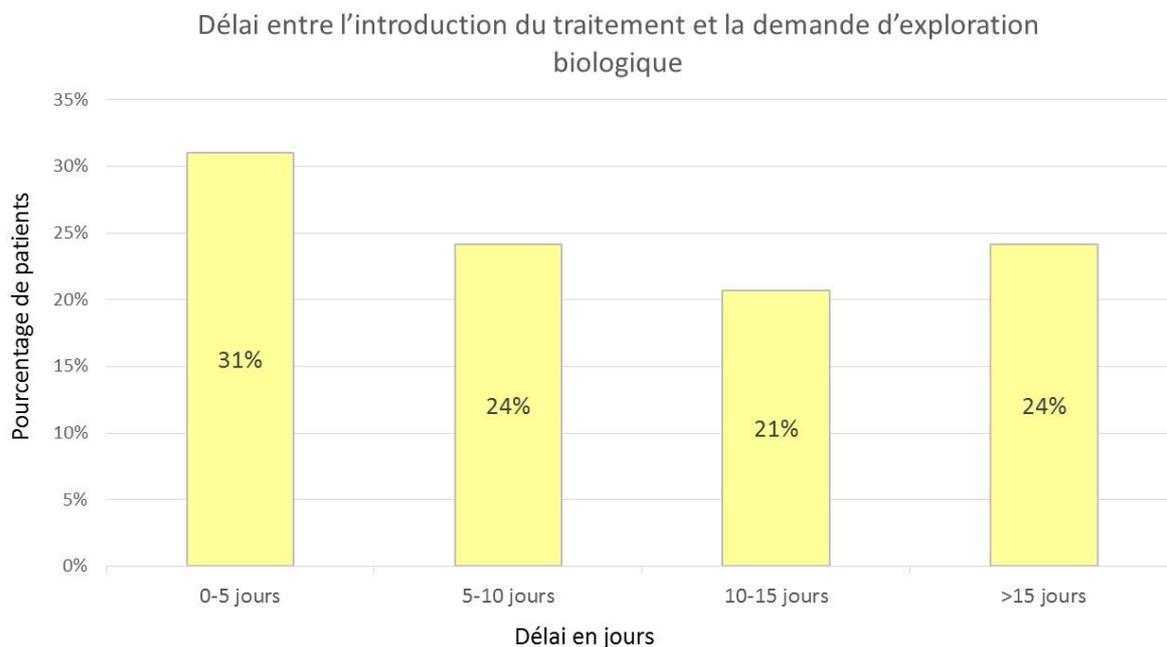


Figure 13 - Répartition des délais entre l'introduction de l'héparine et la demande d'exploration biologique de TIH

Dans la majorité des cas, la suspicion s'est faite sur l'anomalie biologique seule et très peu de patients ont présenté des signes cliniques. La proportion de CIVD est faible.

2) Contexte médical vs. chirurgical

Dans cette étude, 25 patients sur 45 inclus étaient dans un contexte plutôt médical, soit 56% des patients.

Les patients hospitalisés sont principalement des insuffisants rénaux chroniques, venant réaliser une séance d'hémodialyse.

Certains patients présentent un contexte infectieux. On compte également des patients hospitalisés en réanimation dans le cadre d'une BPCO, d'un traumatisme crânien ou encore d'un choc septique accompagné de défaillance multiviscérale.

Le reste des patients se trouve dans un contexte chirurgical pour angioplastie, prothèse de hanche, une opération d'un anévrisme abdominal, ou encore dans les suites d'un IDM.

3) Type d'héparine

Dans près de 70% des cas, la suspicion de TIH est évoquée sous traitement par HNF (Figure 14). La Figure 15 précise la répartition des différents types d'héparines administrées.

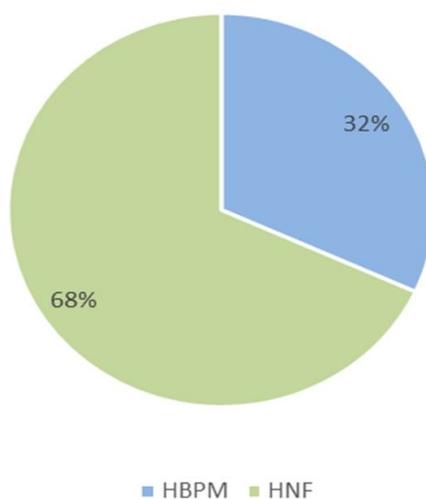


Figure 14- Répartition entre HNF et HBPM

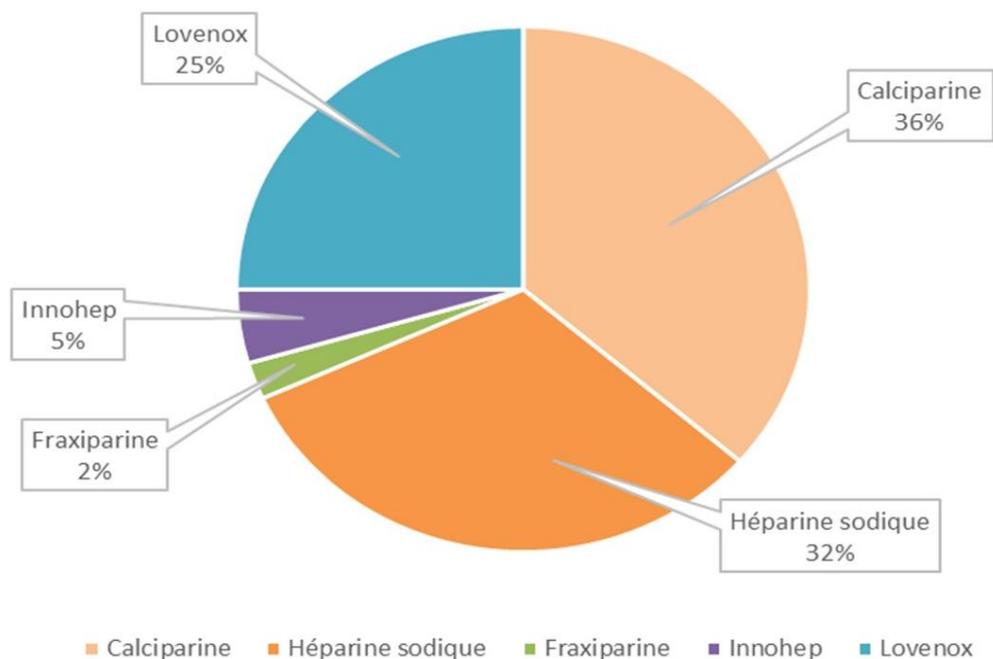


Figure 15 - Répartition des différents types d'héparines administrées aux patients de l'étude

4) Sévérité clinique

Sur les 45 patients ayant fait l'objet d'une exploration biologique par le laboratoire, 3 cas TIH ont été confirmés par les analyses biologiques. Parmi ces 3 cas, 2 sont décédés dans les jours qui ont suivi le diagnostic positif de TIH. Le 3^{ème} cas a subi une complication de la TIH, sous la forme d'une EP. Ces 3 patients feront l'objet d'une observation détaillée ultérieurement dans ce travail. Il n'a pas été observé de manifestation clinique pour les 42 autres patients, pour lesquels le diagnostic de TIH n'a pas été retenu.

5) Tests biologiques spécifiques de la TIH

Les 45 patients inclus dans l'étude ont bénéficié de la recherche des anticorps anti H-PF4 par technique ELISA et des tests d'agrégation plaquettaire.

Treize patients de la cohorte ont été dépistés positifs pour ces anticorps dont 10 chez qui le diagnostic de TIH n'a pas été retenu. Le test était fortement positif chez les 3 patients diagnostiqués « TIH + ».

Le test d'agrégation plaquettaire a été positif chez 4 patients sur les 45 testés dont les 3 patients « TIH + ».

Tableau 4- Résultats des tests biologiques des patients inclus (n=45)

	Test ELISA NEGATIF	Test ELISA POSITIF	Total
Test d'agrégation plaquettaire NEGATIF	31	10	41
Test d'agrégation plaquettaire POSITIF	1	3 (forte DO)	4
Total	32	13	45

6) Cinétique de la numération plaquettaire

Le suivi des plaquettes pour chaque patient inclus dans cette étude a permis d'établir une cinétique d'évolution de la numération plaquettaire. Deux points importants ont été mis en avant dans le recueil des données : la numération des plaquettes avant la mise en place de l'héparinothérapie (si donnée disponible) et celle ayant été réalisée avant la demande d'exploration biologique de la TIH. La chute de la numération plaquettaire, faisant suspecter au clinicien le diagnostic de TIH, a été calculée en pourcentage pour chaque patient. Le score des 4T permet de définir 3 catégories de sévérité de la thrombopénie : une diminution de plus de 50%, comprise entre 30 et 50% et de moins de 30%. Ces 3 catégories ont été utilisées pour réaliser l'étude des cinétiques suivante.

a) Chute des plaquettes

Parmi les 45 patients inclus, 9 n'ont pas pu être catégorisés, à cause de données manquantes sur la numération plaquettaire initiale avant traitement, ce qui représente 20% de la cohorte. Parmi les autres patients (n= 36), 61% ont présenté une chute importante des

plaquettes (de plus de 50%), 31% une chute modérée (entre 30 et 50%) et 8% une chute faible de la numération plaquettaire (Figure 16).

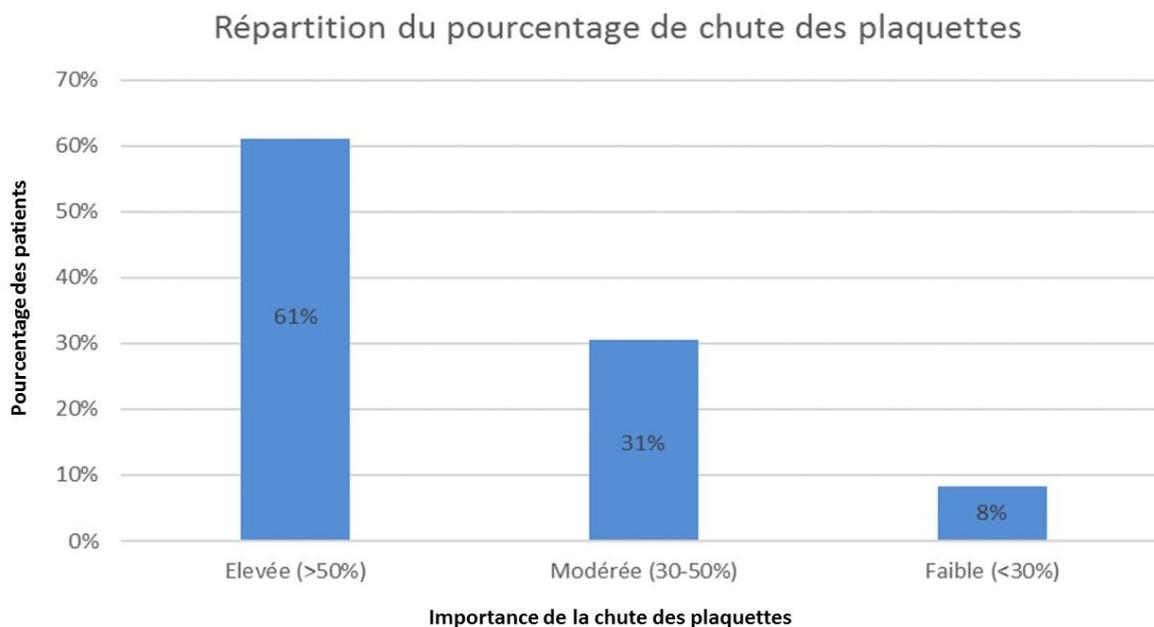


Figure 16- Répartition du pourcentage de chute des plaquettes parmi les patients inclus dans l'étude

Lorsque l'on s'intéresse à la numération des plaquettes mesurée au moment de la suspicion, on constate que la majorité de patients (41%) ont présenté une thrombopénie comprise entre 50 et 100 G/L. Vingt pour cent des patients ont présenté une thrombopénie discrète (plaquettes comprises entre 100 et 150 G/L), 17% des patients, une thrombopénie franche comprise entre 50 et 30 G/L et 7% des patients, une thrombopénie sévère (<30 G/L) (figure 17).

Répartition de la numération plaquettaire au moment de la suspicion de TIH

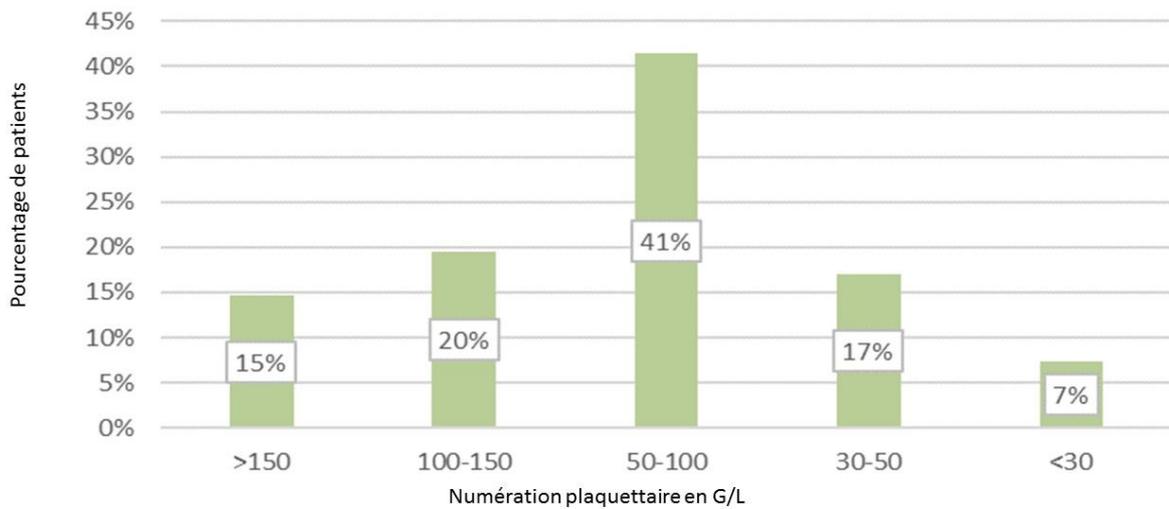


Figure 17 - Répartition de la numération plaquettaire au moment de la suspicion de TIH

b) Délai de survenue de la thrombopénie

Une fois l'héparinothérapie débutée, le premier constat de thrombopénie est fait en moyenne en 8 jours (Figure 18). Cette figure montre également que dans près de 40% des cas de suspicion, la thrombopénie survient dans les 4 premiers jours du traitement hépariné sans exposition antérieure, argument peu en faveur d'une TIH de type 2. Notons que les figures 13 et 18 ne sont transposables pour toutes les catégories étudiées et qu'il peut s'être écoulé plusieurs jours entre le 1^{er} constat de la thrombopénie/diminution des plaquettes et la demande d'exploration biologique de TIH.

Délai entre le début de l'héparinothérapie et le premier constat de thrombopénie

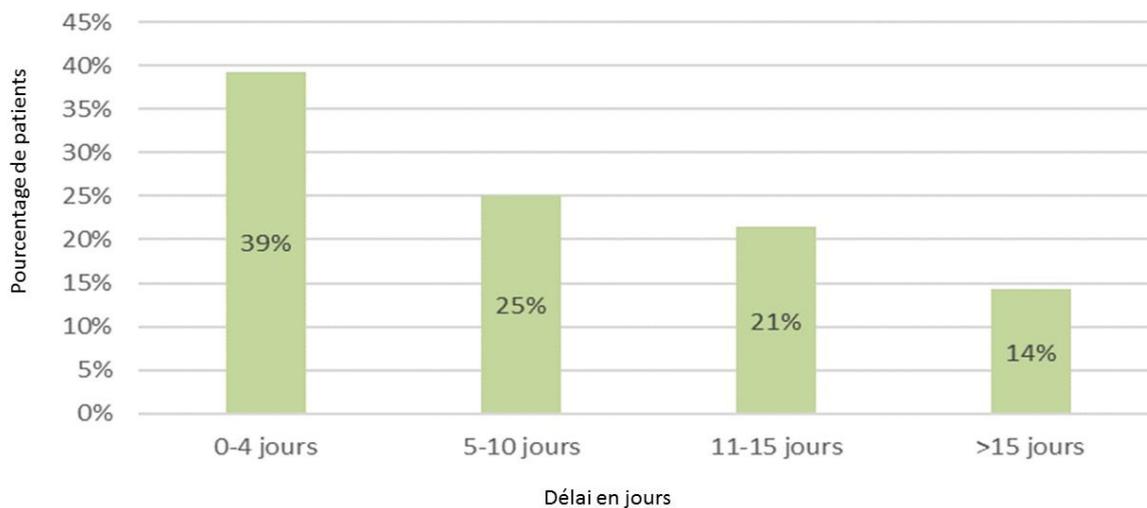


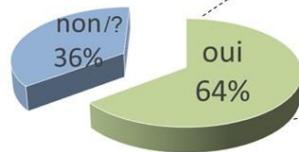
Figure 18- Délai entre le début de l'héparinothérapie et le premier constat de thrombopénie.

c) Temps de correction des plaquettes :

Le temps de correction des plaquettes a été calculé en moyenne, lorsque la numération dépassait les 100 à 150 G/L. Cette correction se réalise en moyenne dans un délai de 5 jours.

Le traitement héparinique initial a été arrêté chez 29 patients, soit 64% de la cohorte. Une correction plaquettaire a été constatée chez 17 d'entre eux, soit 59% (Figure 19).

Arrêt du traitement initial héparinique



Correction de la numération plaquettaire

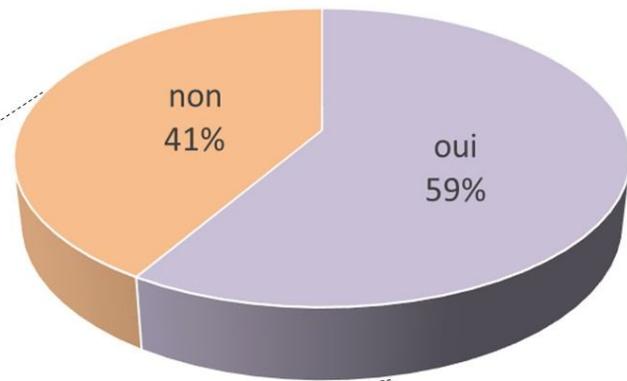


Figure 19 - Diagramme de gauche : Répartition de l'arrêt du traitement initial héparinique dans la cohorte étudiée; Diagramme de droite : Pourcentage de correction des plaquettes chez les patients dont le traitement a été arrêté

Le pourcentage de correction des plaquettes a été calculé chez les patients dont le traitement initial par héparine a été poursuivi (Figure 20) et chez les patients chez qui le traitement initial a été arrêté (Figure 21). Tous les dossiers de patients ne comportaient pas toutes les informations nécessaires à ce calcul. C'est pourquoi dans la figure 20, seuls 4 patients sont représentés et dans la figure 21, 21 (contre 29 patients au total). Ce pourcentage de correction est classé en 3 catégories : correction inférieure à 30%, comprise entre 30 et 50% et supérieure à 50%. Parmi les patients ayant poursuivi leur traitement par héparine, la numération plaquettaire s'est corrigée spontanément chez 3 patients sur les 4 étudiés, notons que pour ces patients, la thrombopénie était mineure (> 100 G/L) et la chute modérée (30 à 40%). Pour la majorité des patients ayant bénéficié d'un arrêt du traitement, une correction de la numération a été observée, sans toutefois avoir développé une TIH. Cette correction de la numération plaquettaire peut être en lien avec la maîtrise d'un éventuel état septique de certains patients.

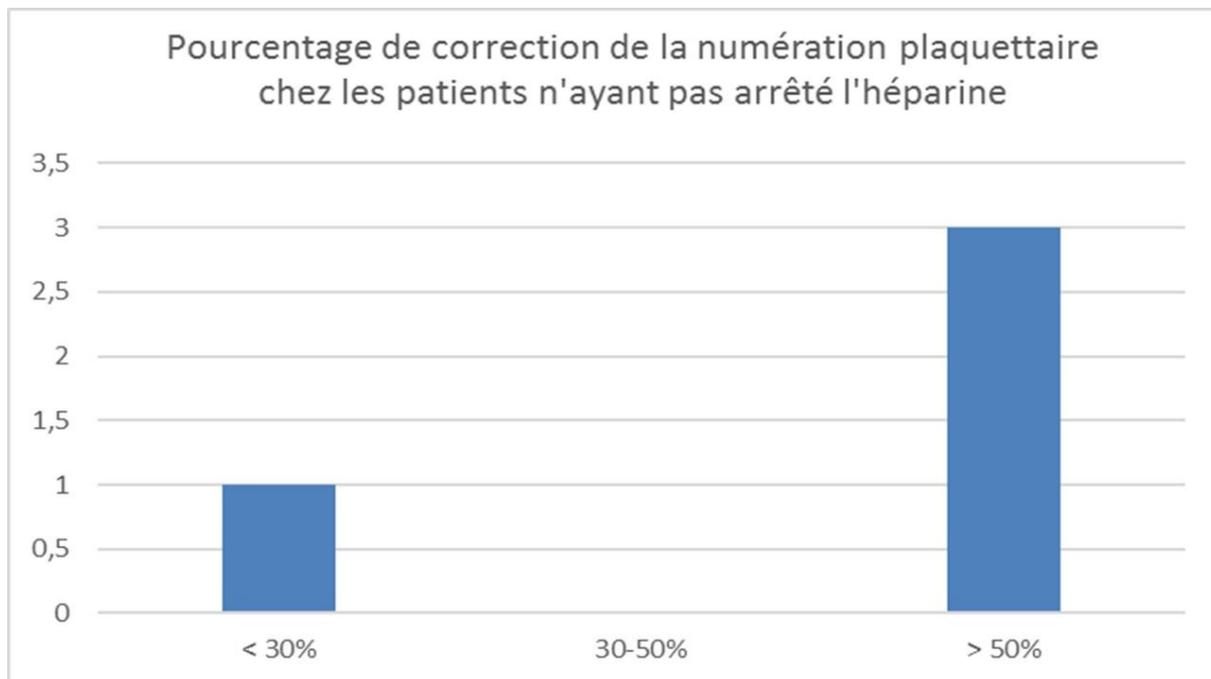


Figure 20 - Correction des plaquettes chez les patients dont le traitement initial par héparine a été poursuivi (n=4).

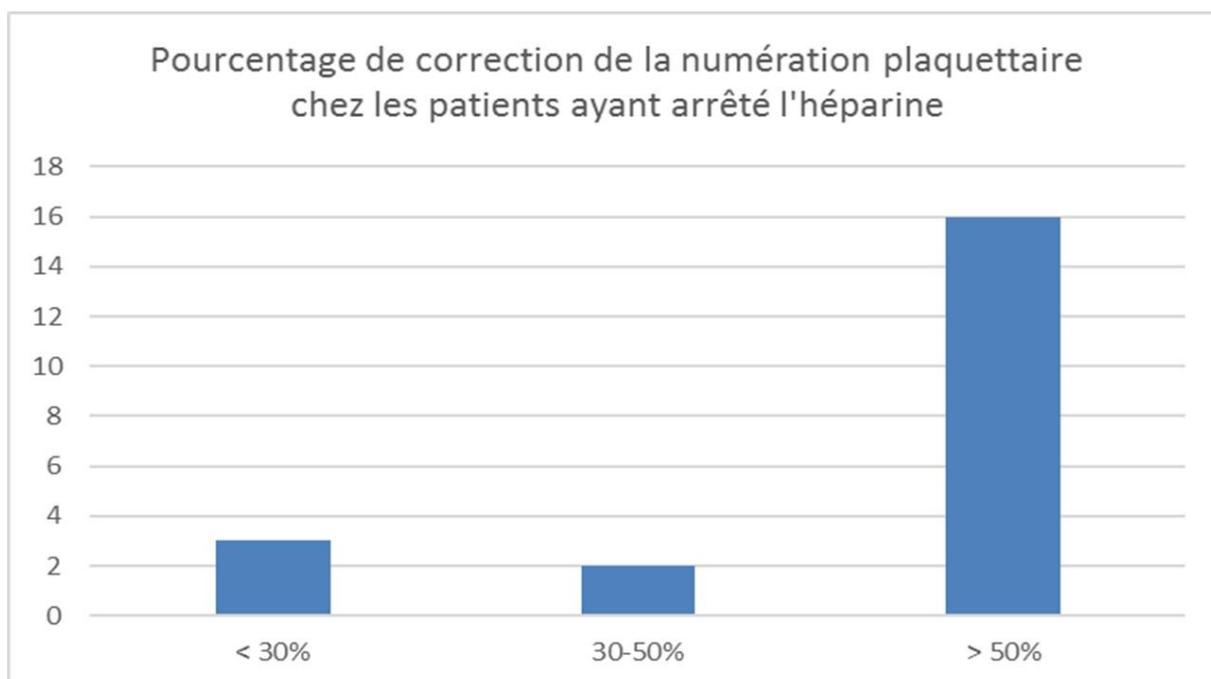


Figure 21 - Correction des plaquettes chez les patients dont le traitement initial par héparine a été arrêté (n=21).

Concernant les 3 patients TIH+, la numération s'est corrigée en 4 jours en moyenne, à l'exclusion d'un patient dont la correction n'a pas eu être objectivée suite au décès de ce dernier (cf. cas de Mme X, paragraphe III. 1).

7) Prise en charge des patients

Pour 11 patients inclus (soit 24% des patients), des imprécisions dans leur dossier médical ne permettent pas de connaître leur prise en charge.

a) Arrêt du traitement initial par héparine :

Parmi les patients inclus, 29 soit 64% des patients, ont bénéficié d'une interruption de leur traitement par héparine, et pour 5 soit 11% d'entre eux, le traitement anticoagulant initial a été poursuivi (Figure 22).

Arrêt de l'héparinothérapie

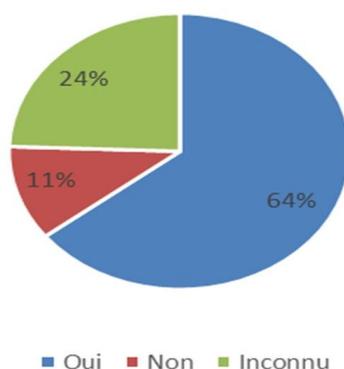


Figure 22 - Proportion des patients ayant bénéficié d'une interruption du traitement initial par héparine.

b) Traitement substitutif à l'héparine :

Une substitution anticoagulante a été mise en place chez 20 patients inclus (44%) (Figure 23). Parmi ces derniers patients, la majorité d'entre eux (n=18) a bénéficié d'un traitement par Orgaran. Deux d'entre eux avaient un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L,

et ont ainsi reçu directement des AVK, sans prendre en compte le délai d'action de quelques jours de ce traitement oral.

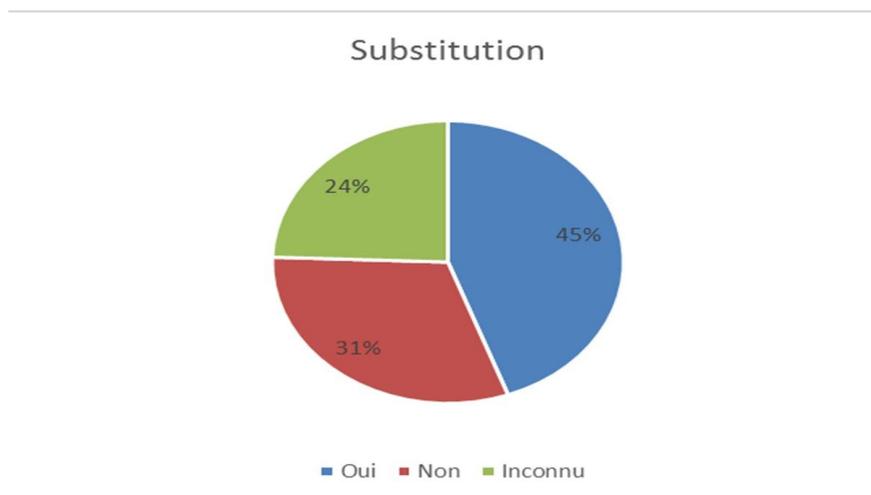


Figure 23 - Proportion des patients ayant bénéficié d'une thérapeutique anticoagulante substitutive.

III. Illustration par 3 observations de TIH confirmées biologiquement

Sur l'ensemble des demandes, 3 cas de TIH ont été confirmés biologiquement. Parmi ces 3 patients, 2 sont décédés quelques jours après que le diagnostic de TIH ait été établi.

1) Première observation

Mme X, 75 ans souffre d'un diabète de type 2 compliqué d'hypertension artérielle, de néphropathie, rétinopathie et coronaropathie. Elle suit un traitement médicamenteux par Lantus, Novorapid, Tahor 40 mg, Lasilix spécial, Zaniclip 10 mg, Temerit, Coumadine 5 mg, Cordarone, Levothyrox 200 mcg.

Mme X est admise dans le service de néphrologie-médecine interne où une héparinothérapie par de la Calciparine est débutée le 24 février 2012 (J0). A cette date, sa numération plaquettaire est de 351 G/L. La Figure 24 représente l'évolution de la numération plaquettaire au cours du temps.

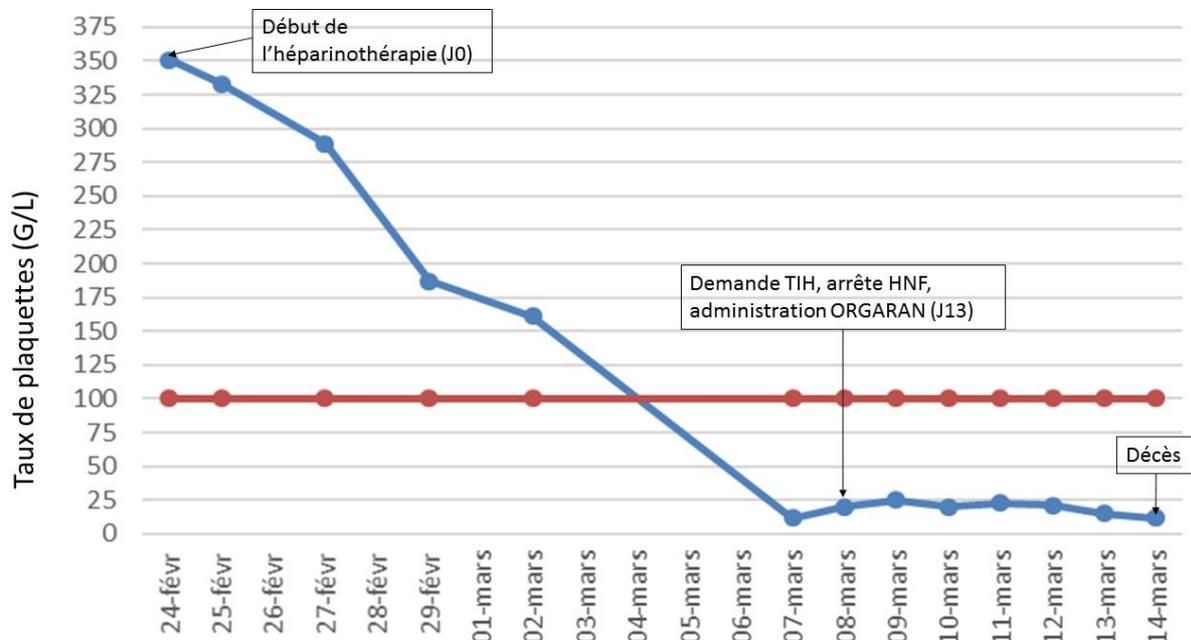


Figure 24 - Evolution du taux de plaquettes de Mme X au cours de l'hospitalisation

Entre le 24 février et le 7 mars, la numération des plaquettes ne fait que décroître, jusqu'à atteindre 12 G/L le 07 mars. Le 8 mars, une demande d'exploration de TIH est envoyée au laboratoire : des échantillons sanguins sont prélevés, en vue de la réalisation par le laboratoire des tests ELISA et d'agrégation plaquettaire. Ces deux tests sont fortement positifs, permettant de conclure que la patiente développait d'une TIH.

L'héparinothérapie a été stoppée le 8 mars (J13), et une anticoagulation de substitution est démarrée par Orgaran à cette même date.

L'évolution de la numération plaquettaire n'est pas favorable, avec des valeurs restant en dessous des 25 G/L les jours suivant l'instauration d'Orgaran. Aucune complication thrombotique n'a été signalée dans le dossier médical. La patiente décède le 14 mars 2012.

2) Deuxième observation

M. Y., âgé de 79 ans, est hospitalisé en service de réanimation dans le cadre d'une EP segmentaire, où une héparinothérapie curative par héparine sodique est débutée le 18 mars (J0). M. Y. est diabétique de type 2, tabagique et souffre d'un syndrome myélodysplasique. Son traitement médicamenteux se compose d'injection d'insuline Levemir, Metformine, et Kardégic.

A J0, la numération plaquettaire de M. Y. s'élève à 442 G/L et reste stable jusqu'au 20 mars (J2) pour augmenter jusqu'à atteindre une valeur de 671 G/L le 23 mars (J5). Une thrombopénie survient le 24 mars (J6) avec une numération plaquettaire atteignant brutalement 106 G/L. Cette thrombopénie se prolonge et s'aggrave durant 6 jours, pour atteindre une valeur de 71 G/L le 30 mars (J12), date à laquelle une demande d'exploration de TIH a été envoyée au laboratoire. Le chute des plaquettes entre J0 et J12 est de près de 84% (Figure 25).

Le test d'agrégation et le test ELISA pratiqués par le laboratoire le 30 mars sont positifs, concluant à une recherche de TIH positive. L'héparine sodique est aussitôt stoppée le même jour, et substituée par Orgaran.

La numération plaquettaire se normalise en 2 jours avec une remontée à 140 G/L le 1^{er} avril, puis 170 G/L le 2 avril. Aucune complication thrombotique ou hémorragique n'est mentionnée dans le dossier médical. Le patient décède cependant le 3 avril.

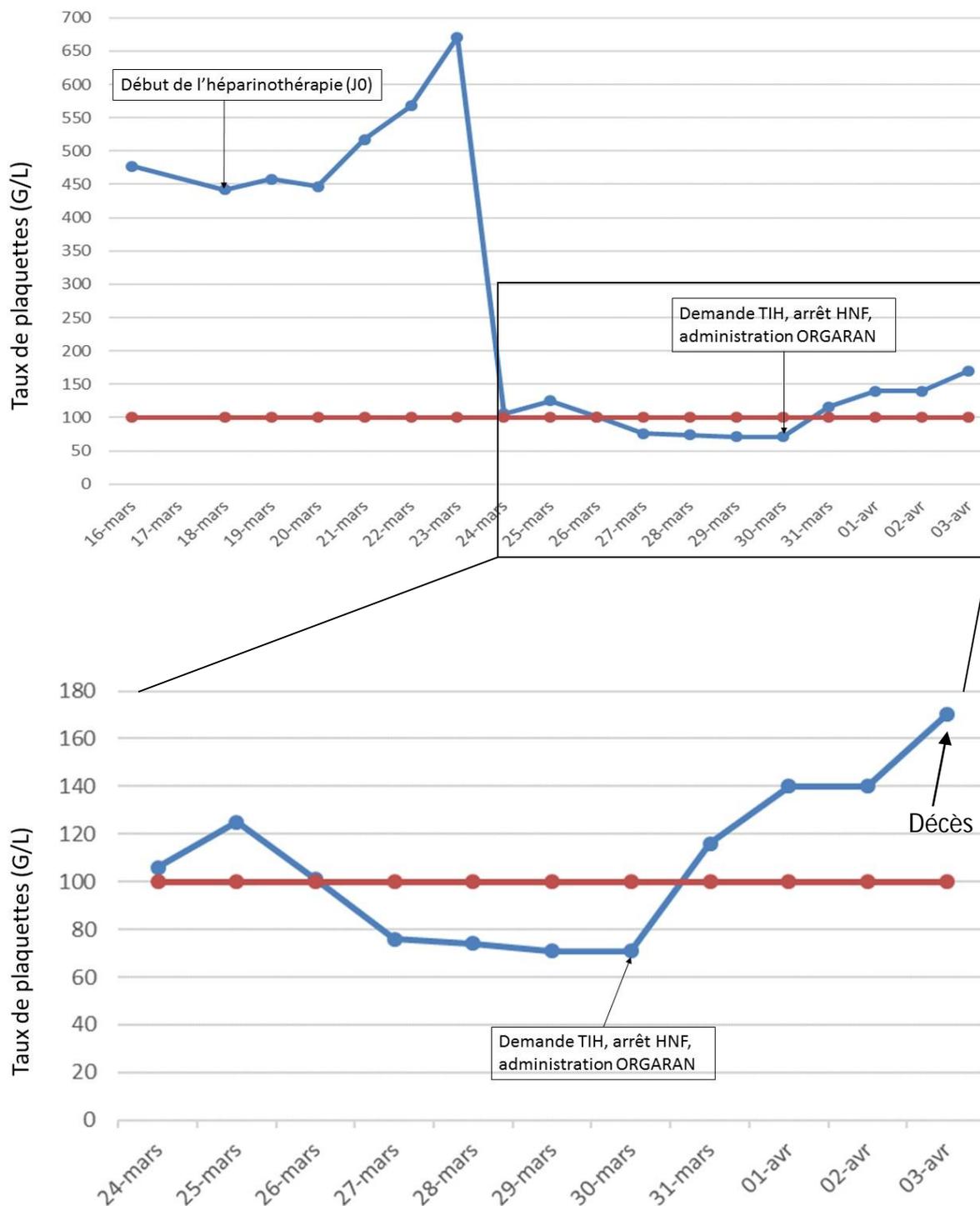


Figure 25 - Evolution de la numération plaquettaire du patient Y au cours de son hospitalisation.

3) Troisième observation

M. Z., âgé de 68 ans, est hospitalisé en mai 2012 dans le service de néphrologie. Il souffre d'hypertension artérielle, de flutter auriculaire et d'insuffisance rénale chronique. Son traitement médicamenteux se compose de Kardégic 75 mg, Lévothyrox 25 µg, Loxen LP 50, Nicobion, Spéciafoldine, Valium et Vitamine B1-B6.

M. Z. est hémodialysé, et dans ce contexte, il bénéficie d'héparinothérapie préventive par Calciparine depuis le 23 juin (J0). La numération plaquettaire est à cette date de 171 G/L, et reste stable jusqu'au 30 juin (J7). Le 1^{er} juillet (J8), la numération plaquettaire passe à 144 G/L et continue à diminuer jusqu'à la thrombopénie franche, avec une valeur de 73 G/L le 5 juillet (J12), puis 65 G/L le 7 juillet (J14). Entre J0 et J14, le taux de plaquettes a subi une diminution de 55% (Figure 26). De plus, M. Z. souffre de complications thrombotiques veineuses de sa TIH, puisqu'il présente une EP, sans autre cause. *A posteriori*, le score des 4T a pu être calculé, et s'élève à 7, soit une probabilité élevée de TIH.

Devant la forte suspicion, la Calciparine est suspendue, une demande d'exploration biologique de TIH est envoyée au laboratoire et une thérapeutique substitutive par Orgaran est démarrée le 7 juillet. La numération plaquettaire se corrige rapidement, et atteint une valeur de 160 G/L le 10 juillet, soit 3 jours après avoir débuté l'Orgaran. Les tests d'agrégation et ELISA sont positifs, concluant à une TIH positive. Une demande de confirmation est également envoyée au CHU de Tours pour faire réaliser un test de relargage de sérotonine marquée, dont le résultat revient positif.

Sur le plan clinique, l'état de M. Z. évolue favorablement. Une thérapeutique par anticoagulants oraux de type AVK a été mise en place pour ce patient le 10 juillet.

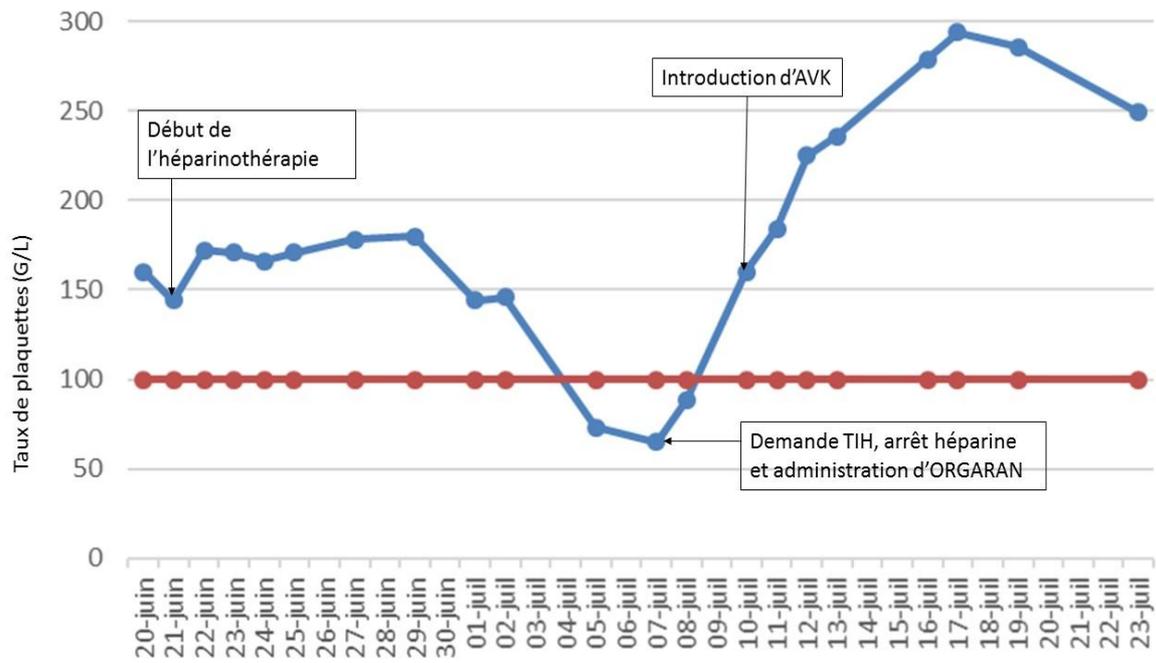


Figure 26- Evolution de la numération plaquettaire de M. Z au cours de son hospitalisation.

Discussion

I. Limites méthodologiques

Ce travail est basé sur la réalisation d'une étude rétrospective qui possède des biais et limites inhérents à cette méthodologie.

Tout d'abord, une des limites de cette étude basée sur le recueil et l'exploitation de données hospitalières issues des dossiers médicaux de patients, est la grande hétérogénéité des informations recueillies (qualité des diagnostics rapportés dans les dossiers et innombrables sous notifications des données). En effet, la qualité de l'information disponible mentionnée dans les dossiers patients dépend de la rigueur dans la tenue des dossiers, variable selon les services cliniques dont les patients sont issus.

Les données manquantes limitent l'aspect descriptif de ce travail. Ainsi, avant de commencer la consultation des dossiers patients, il a été nécessaire d'identifier au préalable les informations essentielles pour ce travail. Une fiche de recueil de données très détaillée (Annexe 1) a été établie afin de minimiser ces biais et d'éviter les reprises des dossiers.

Dans cette étude, les dossiers médicaux ne comportaient pas toujours les informations détaillées sur le traitement anticoagulant par héparine, la cinétique entre la première injection et l'apparition de la thrombopénie, le moment de la suspicion de TIH, et la prise en charge médicale (arrêt du traitement +/- switch thérapeutique) face à cette suspicion n'était pas toujours clairement mentionnées dans les dossiers des patients. Cela a rendu le travail d'analyse plus compliqué et certains dossiers étaient parfois même trop incomplets pour être exploités. Nous avons pu compléter ces données médicales recueillies dans les dossiers par les résultats biologiques disponibles dans le système d'information du laboratoire (numération plaquettaire, examens d'exploration de la TIH).

Le déploiement actuel du dossier unique patient informatisé (DUP) au CHV permet désormais une meilleure traçabilité de la prise en charge médicale des patients hospitalisés. En effet, le DUP permet de maîtriser le parcours de soin du patient et d'assurer de façon optimale et transverse sa prise en charge, de son entrée à sa sortie, avec un historique précis

de la première administration médicamenteuse, la suspension du traitement, les notes cliniques médicales.

II. Caractéristiques clinico-biologiques des suspicions de TIH au CHV en 2012

Dans l'étude menée au CHV, nous constatons que les données exploitées ne sont pas toujours en accord avec les données décrites dans la littérature. Sur les 45 patients de l'étude ayant fait l'objet d'une exploration biologique de TIH, 3 patients ont présenté une véritable TIH, confirmée biologiquement.

Le Tableau 5 compare les informations recueillies dans l'étude menée au CHV et celles de la littérature.

Tableau 5 - Comparaison entre les résultats de l'étude et ceux décrits dans la littérature (en vert, les données concordantes, en rouge les données discordantes entre notre étude et la littérature).

	Etude	Littérature
Sexe ratio	H>F	F>H
Age	> 50 ans	> 40 ans
Contexte	Médical	Chirurgical
Héparine	HBPM>HNF	HNF>HBPM
Numération des plaquettes	50-100 G/L	50-80 G/L
Délai de la thrombopénie	0-5 jours	5-14 jours

Nous constatons que dans la littérature, le sex ratio est en faveur des femmes (34,35), et que dans cette étude la population est majoritairement masculine ; sur les 3 patients TIH+, on compte 2 hommes pour une femme.

Concernant l'âge des patients, la littérature évoque des patients rarement âgés de moins de 40 ans (34), comme pour notre étude dans laquelle les patients sont âgés de 50 ans et plus.

Le contexte dans lequel la TIH survient est le plus souvent chirurgical (16,35). Au CHV, les 45 patients sont majoritairement hospitalisés dans des services médicaux. Parmi les 3 patients TIH+, 2 sont en néphrologie dans un contexte de dialyse, et 1 se trouve en neurochirurgie.

Les HNF sont majoritairement incriminées chez les patients développant une TIH (13,17–19). Au CHV, sur les 45 patients inclus, 70% d'entre eux sont traités par HNF. Nous pouvons noter que les 3 patients TIH+ sont tous sous HNF.

La numération plaquettaire des patients au moment de la suspicion est le plus souvent comprise entre 50 et 80 G/L (11), ce qui est également le cas pour les patients étudiés au CHV. En effet 41% des patients présente une numération plaquettaire comprise entre 50-100 G/L lors de la suspicion de TIH. Par ailleurs, la majorité des cas de suspicion présente une chute des plaquettes importante. Plus de 60% des patients de notre étude ont présenté une chute des plaquettes supérieure à 50%.

L'importance de la chute des plaquettes est un des critères pour le calcul du score des 4T. Ce paramètre constitue un argument important pour le clinicien, justifiant la prescription d'une exploration biologique de TIH au laboratoire.

Parmi les suspicions de TIH, notons toutefois, qu'une TIH est évoquée (suspectée) pour 20% des patients ayant une numération plaquettaire comprise entre 100 et 150 G/L associée majoritairement à une chute modérée des plaquettes et plus surprenant pour 15% des patients soit 5 patients, sans thrombopénie biologique (numération plaquettaire > 150 G/L au moment de la suspicion). La chute des plaquettes ne peut constituer à elle seule un argument suffisant pour suspecter une TIH, cependant il est intéressant d'observer que sur ces 5 patients, un seul présente une chute des plaquettes supérieure à 50% du taux initial. Ces quelques cas posent tout de même la question quant à l'intérêt de la recherche biologique de TIH, et montre l'importance de l'application du calcul du score des 4T avant tout bilan au laboratoire.

Dans les cas typiques de TIH, la thrombopénie survient au-delà du 5^{ème} jour de traitement, et le plus souvent entre le 5^{ème} et le 14^{ème} jour (28,39,40). Dans notre étude, plus de la moitié (55%) des demandes d'exploration biologique sont prescrites en dehors de la

cinétique habituelle : on note 31% des demandes avant le 5^{ème} jour de traitement et 24% au-delà des 15 jours après l'initiation du traitement.

Enfin, le score des 4T, est un outil diagnostique très utile au clinicien. Il se base sur les principaux signes cliniques caractérisant une TIH, et il montre que la simple anomalie biologique qu'est la thrombopénie, dans un contexte d'héparinothérapie, ne peut faire l'objet d'une demande de diagnostic biologique de TIH. Ce score aide le clinicien à estimer la probabilité clinique de la TIH, afin de savoir si l'exploration biologique se justifie. Le diagnostic du clinicien en devient facilité et est inclus dans une démarche cohérente.

Dans l'étude menée au CHV, la notion de calcul de ce score n'est que très rarement mentionnée dans les dossiers médicaux sans trace écrite des critères sur lesquels aurait pu s'établir la suspicion d'une TIH. Il semble que la suspicion de TIH soit plutôt envisagée devant la seule anomalie biologique des plaquettes (thrombopénie ou chute des plaquettes), et non sur les autres arguments cliniques notamment la cinétique d'apparition de cette thrombopénie qui est pourtant importante dans l'estimation de cette probabilité clinique de TIH. En effet, la grande majorité des dossiers inclus dans cette étude se sont avérés « TIH- » après réalisation des analyses biologiques. Malheureusement, le calcul du score *a posteriori* n'était pas possible, car des données cliniques essentielles à ce calcul manquaient souvent dans les dossiers cliniques, ce qui nous ramène aux limites de l'étude rétrospective. Il aurait été intéressant de réaliser ce calcul *a posteriori*, afin de vérifier si la demande d'exploration de TIH était justifiée sur les arguments clinico-biologiques, ce qui ne semble pas être le cas.

Ce travail a permis la mise en place d'un bon de renseignements cliniques spécifique avec le calcul du score des 4T (annexes 2A et 2B) à remplir par les prescripteurs manuellement (bon de demande) ou à saisir directement lors de la prescription de l'examen dans le logiciel de prescription connectée, ce formulaire est consultable en ligne par le biologiste. Ce score est désormais demandé par le laboratoire lors de la prescription d'une exploration biologique de la TIH.

Concernant la prise en charge des patients, près de 65% des patients ont bénéficié d'une interruption de leur traitement par héparine, c'est ce qui est recommandé pour les patients présentant un score des 4T intermédiaire à élevé (compris entre 4 et 8) (62,66), et pour 5 patients (soit 11%), le traitement anticoagulant initial a été poursuivi. Pour ces 5

patients, le calcul *a posteriori* du score des 4T n'a pas pu être réalisé mais la thrombopénie était mineure (> 100 G/L) et la chute des plaquettes modérée (30 à 40%).

Une substitution anticoagulante a été mise en place chez 20 patients inclus (44%) majoritairement par Orgaran. Un switch par AVK est envisageable lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 100-150 G/L sans oublier un relais indispensable du fait du délai d'action de ces traitements oraux.

Ce travail descriptif a permis une réflexion sur la pertinence des prescriptions des demandes de bilan d'exploration des TIH, pas toujours justifiées. Il souligne la surestimation des suspicions de TIH par une méconnaissance du score des 4T par l'équipe médicale comme outil de probabilité clinique de TIH. Une fiche de renseignement incluant le calcul du score des 4T a été mise en place et doit désormais systématiquement accompagner la prescription pour faciliter la discussion clinico-biologique de l'intérêt de l'exploration biologique.

Depuis 2014, l'exploration biologique de la TIH est externalisée au CHRU de Lille. Selon le contexte clinique, le biologiste d'hémostase valide ou non les envois d'analyses spécialisées d'hémostase dont les tests d'exploration de la TIH. Au regard des éléments clinico-biologiques et notamment du score des 4T renseigné par le prescripteur et vérifié par le biologiste selon les informations de prescription disponibles dans le dossier informatisé et les données biologiques, le biologiste guide le prescripteur dans l'intérêt d'explorer ou non cette suspicion et de continuer ou non l'héparine en cours. Cette validation des envois par le biologiste a permis depuis sa mise en place au CHV une annulation de 27% des demandes d'exploration biologique (21 annulations sur 76 prescriptions souvent manuscrites sans calcul préalable du score des 4T) en 2016.

III. Rôle du pharmacien

Le Pharmacien biologiste, comme évoqué ci-dessus, assure une prestation de conseil auprès des cliniciens prescripteurs, il les guide dans le choix des explorations biologiques. Dans ce contexte, au regard des éléments clinico-biologiques et notamment du score des 4T, le biologiste guide le prescripteur dans la conduite à tenir pour la prise en

charge du patient, notamment l'intérêt d'explorer ou non cette suspicion de TIH et de continuer ou non l'héparine en cours.

Le Pharmacien hospitalier, spécialiste du médicament, valide selon le score des 4T la délivrance des traitements substitutifs onéreux, réévalue à distance, selon les résultats de l'exploration biologique de TIH, l'intérêt de poursuivre ces traitements en cas de TIH avérée et à l'inverse, autorise la reprise de l'héparine initiale lorsque le diagnostic de TIH a été écarté.

Le Pharmacien d'officine est un acteur de santé de premier recours et joue un rôle important dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Il peut repérer les situations à risque, apporter une information au patient et orienter celui-ci vers le médecin traitant. Il a un rôle de conseil devant toute prescription d'héparinothérapie. Cette surveillance plaquettaire se fait en fonction du contexte dans lequel va se trouver le patient, et également des héparines utilisées. Selon le contexte clinique, il peut s'assurer qu'une prescription de suivi biologique des plaquettes est associée.

Concernant les HBPM, le contexte chirurgical et/ou traumatique est différencié des autres contextes dans le RCP. Les dernières recommandations décrites dans le rapport de l'ANSM en 2014 (67) sont les suivantes :

« Dans un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois) : Une surveillance biologique systématique est nécessaire, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, chez tous les patients, compte tenu de l'incidence des TIH en chirurgie et en traumatologie (> 0,1 %, voire > 1 %). Elle consiste à pratiquer une numération plaquettaire :

– avant le traitement par HBPM ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis 2 fois par semaine pendant un mois (période de risque maximal), puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé.

En dehors d'un contexte chirurgical ou traumatique récent (dans les 3 mois), une surveillance biologique systématique est nécessaire que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les mêmes modalités qu'en chirurgie et en traumatologie (voir paragraphe ci-dessus) chez les patients :

– ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH (> 0,1 %, voire > 1 %)

– atteints de comorbidités importantes (cancer notamment), compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Dans les autres cas, compte tenu de l'incidence des TIH sous HBPM plus faible (<0,1%), la surveillance de la numération plaquettaire peut être réduite à :

– une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement ;

– une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH (tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux, toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection) ».

Concernant les HNF, le rapport de l'ANSM préconise « une surveillance de la numération plaquettaire (...) quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée. Il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement ».

Le rôle des pharmaciens d'officine et hospitalier est bien entendu d'évaluer la situation de son patient, et d'adopter l'attitude qu'il convient en fonction du contexte et du traitement, sans pour autant alerter le patient de manière inconsidérée.

Enfin, la meilleure conduite à tenir est la prévention en limitant la durée de l'héparinothérapie et en effectuant une surveillance rigoureuse de la numération plaquettaire. Dans cette étude, 20% des patients n'ont pas bénéficié d'un contrôle de la numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par héparine, comme il est préconisé. C'est pourquoi, au CHV, un protocole (document et informatisé dans le logiciel de prescription) est en cours de validation pour l'administration des héparines reprenant les indications d'utilisation, le suivi biologique (activité anti-Xa (horaire de prélèvement par rapport aux injections) et numération plaquettaire) et une adaptation des doses d'HNF selon l'activité anti-Xa pour les HNF.

Ce suivi du traitement par héparine est un travail conjoint entre le médecin prescripteur, le pharmacien assurant l'analyse de l'ordonnance et la délivrance des traitements, le biologiste pour le suivi biologique de ces traitements et l'adaptation de posologie et l'infirmière réalisant l'injection et les prélèvements sanguins pour le suivi.

Conclusion

Malgré les limites imposées par son caractère rétrospectif, cette étude menée au CHV montre que la TIH est souvent soupçonnée abusivement. En effet, seulement 3 cas ont été avérés sur les 45 patients ayant été inclus. La rareté de cet effet indésirable des traitements par héparine n'en exclut cependant pas la potentielle gravité, et il reste important d'avoir le moyen de repérer rapidement un patient ayant les manifestations biologiques d'une TIH, à savoir l'évolution de la numération plaquettaire.

Bien que les cas étudiés ne regroupent pas tous les critères clinico-biologiques caractérisant le « profil type » du patient manifestant une TIH, un point cependant reste commun à ce qui est décrit dans la littérature : la numération plaquettaire. C'est donc bien le critère numéro 1 sur lequel se sont basés les prescripteurs des bilans biologiques de TIH dans cette étude. Mais nous avons rappelé l'importance de prendre en compte les caractéristiques de la chute de la numération plaquettaire (délai d'apparition, intensité).

L'étude met en évidence l'intérêt du calcul systématique du score des 4T. L'utilisation de ce score est un outil précieux pour le clinicien, qui possède une base afin de juger en toute objectivité de la probabilité pour un patient donné de manifester une TIH, d'autant que ce score se base sur des critères biologiques pouvant être facilement suivis.

En dehors du contexte hospitalier, de nombreux patients bénéficient à leur domicile d'un traitement héparinique. Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer puisqu'après le médecin prescripteur, il est le deuxième professionnel de santé à pouvoir s'assurer qu'un suivi de la numération plaquettaire a été introduit selon les situations cliniques. Dans cette thérapeutique, il prodigue les conseils et s'assure du bon déroulement du traitement.

Il est important de rappeler encore une fois le caractère pluridisciplinaire du suivi d'un traitement héparinique. Les médecins, pharmaciens et infirmières sont les maillages essentiels à la prévention de cet effet indésirable qu'est la TIH.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine. 2005.
2. WEISMANN RE, TOBIN RW. ARterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg.* 1958 Feb 1;76(2):219–27.
3. Roberts B, Rosato FE, Rosato EF. HEPARIN--A CAUSE OF ARTERIAL EMBOLI? *Surgery.* 1964 Jun;55:803–8.
4. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet.* 1973 Mar;136(3):409–16.
5. Fratantoni JC, Pollet R, Gralnick HR. Heparin-induced thrombocytopenia: confirmation of diagnosis with in vitro methods. *Blood.* 1975 Mar 1;45(3):395–401.
6. KLEIN HG, BELL WR. Disseminated Intravascular Coagulation During Heparin Therapy. *Ann Intern Med.* 1974 Apr 1;80(4):477–81.
7. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut.* 1989 Feb 1;58(2):53–7.
8. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1992 Jul 6;68(1):95–6.
9. Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM, et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):21–8.
10. Burgess JK, Lindeman R, Chesterman CN, Chong BH. Single amino acid mutation of Fc gamma receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995 Nov;91(3):761–6.
11. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007 Sep;83(983):575–82.
12. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Apr;31(3):353–66.
13. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2710–5.
14. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. *Blood Rev.* 2002 Mar 1;16(1):77–80.

15. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1330–5.
16. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2005 Feb 1;127(2_suppl):35S – 45S.
17. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin H-K, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(4):1137–42.
18. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2014 Oct 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD007557.pub2/abstract>
19. Warkentin TE. HITlights: A career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(S1):S92–9.
20. Ansell J, Slepchuk N, Kumar R, Lopez A, Southard L, Deykin D. Heparin induced thrombocytopenia: a prospective study. *Thromb Haemost*. 1980 Feb 29;43(1):61–5.
21. Green D, Martin GJ, Shoichet SH, DeBacker N, Bomalaski JS, Lind RN. Thrombocytopenia in a prospective, randomized, double-blind trial of bovine and porcine heparin. *Am J Med Sci*. 1984 Sep;288(2):60–4.
22. Bailey RT, Ursick JA, Heim KL, Hilleman DE, Reich JW. Heparin-associated thrombocytopenia: a prospective comparison of bovine lung heparin, manufactured by a new process, and porcine intestinal heparin. *Drug Intell Clin Pharm*. 1986 May;20(5):374–8.
23. Francis JL, Palmer GJ, Moroosse R, Drexler A. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jan;75(1):17–22.
24. Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2005 Jan;115(6):475–81.
25. Malcolm ID, Wigmore TA, Steinbrecher UP. Heparin-associated thrombocytopenia: low frequency in 104 patients treated with heparin of intestinal mucosal origin. *Can Med Assoc J*. 1979 May 5;120(9):1086–8.
26. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2003 Apr 15;101(8):2955–9.

27. Schmitt BP, Adelman B. Heparin-associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci.* 1993 Apr;305(4):208–15.
28. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. THE incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital*. *Chest.* 2007 Jun 1;131(6):1644–9.
29. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Recognition, treatment, and prevention: the seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004 Sep 1;126(3_suppl):311S – 337S.
30. Warkentin TE, Eikelboom JW. WHO is (still) getting hit? *Chest.* 2007 Jun 1;131(6):1620–2.
31. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, et al. Prevalence of Heparin-Associated Antibodies Without Thrombosis in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Circulation.* 1997 Mar 4;95(5):1242–6.
32. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2000 Sep 1;96(5):1703–8.
33. Pouplard C, May MA, lochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 1999 May 18;99(19):2530–6.
34. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of Thrombocytopenia in Hospitalized Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10):919–30.
35. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006 Nov 1;108(9):2937–41.
36. Gruel Y, Pouplard C, Lasne D, Magdelaine-Beuzelin C, Charroing C, Watier H. The homozygous FcγRIIIa-158V genotype is a risk factor for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2791–3.
37. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal Aspects of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001 Apr 26;344(17):1286–92.
38. Bartholomew JR. The Incidence and Clinical Features of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2005 Jul;42, Supplement 3:S3–8.
39. Prechel M, Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Feb;34(1):86–96.

40. Bauler S, Combe C, Munier P, Duchatel V, Arnuti B. Apparition d'une thrombopénie induite à l'héparine à distance du traitement par héparine. *J Pharm Clin*. 2012 Dec 1;31(4):241–4.
41. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 2;135(7):502–6.
42. Deitcher SR, Carman TL. Heparin-induced thrombocytopenia: natural history, diagnosis, and management. *Vasc Med Lond Engl*. 2001;6(2):113–9.
43. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The Pathogenesis of Venous Limb Gangrene Associated with Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 1;127(9):804–12.
44. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. WARfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):66–70.
45. Jang I-K, Hursting MJ. When Heparins Promote Thrombosis Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2671–83.
46. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J*. 2005 Oct 4;3(1):14.
47. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-Endothelial Interactions: Sepsis, HIT, and Antiphospholipid Syndrome. *ASH Educ Program Book*. 2003 Jan 1;2003(1):497–519.
48. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Apr;4(4):759–65.
49. Breddin HK. Platelet Count Monitoring and Laboratory Testing for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Jul 1;127(7):782–3.
50. Martin-Toutain I, Settegrana C, Ankri A. High levels of heparin-platelet factor 4 antibodies in patients with pseudothrombocytopenia: risk of misdiagnosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1416–8.
51. Pazner 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(7):1070–4.
52. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol*. 2007;82(12):1037–43.
53. Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer-Neumann C, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood*. 1996 Jul 15;88(2):410–6.

54. Gupta S, Tiruvoipati R, Green C, Botha J, Tran H. Heparin induced thrombocytopenia in critically ill: Diagnostic dilemmas and management conundrums. *World J Crit Care Med.* 2015 Aug 4;4(3):202–12.
55. Monographie Merck Orgaran.
56. 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 Feb 5;125(6):924–9.
57. Smythe MA, Stephens JL, Koerber JM, Mattson JC. A Comparison of Lepirudin and Argatroban Outcomes. *Clin Appl Thromb.* 2005 Oct 1;11(4):371–4.
58. Hein OV, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2001 Apr;27(4):673–9.
59. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005 Jan 1;105(1):139–44.
60. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Sheppard J-Al, Moore JC, Eriksson BI, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3791–6.
61. Tsakiris D, Korte W, Fontana P. Thrombocytopenie induite par l'héparine et gestion peri-interventionnelle des traitements antithrombotiques 9e ACCP Guidelines pour les traitements antithrombotiques. *Forum Med Suisse* 2013;1336692-695.
62. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141(2_suppl):e495S – e530S.
63. Refaai MA, Chuang C, Menegus M, Blumberg N, Francis CW. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun 1;8(6):1419–21.
64. Mismetti P, Baud J-M, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc.* 2010 Jun;35(3):127–36.
65. Afssaps. Modification sur la surveillance des plaquettes d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire. 2011.
66. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 Nov 15;120(20):4160–7.

67. Mouna Abane, Lotfi Boudali, Bénédicte Hay, Delphine Pallot, Kim Bouillon, Mahmoud Zureik, et al. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance.

Annexe 2A : Fiche de renseignement pour TIH – CHV (format papier)

CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES
POLE 2 : BIOLOGIE-HYGIENE

Réf : TRA_148
Document rattaché à : PRO-002

Diagnostic d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), Score des 4T (à remplir et à joindre au prélèvement pour toute recherche de TIH)

N° Sigma :	Service de soins (UF)	RESERVE A	
Nom : <i>COLLER ICI</i>	COLLER ICI	<i>L'ETIQUETTE CODE BARRE</i>	
Prénom : <i>L'ETIQUETTE</i>	<i>L'ETIQUETTE N° UF</i>	<i>INTERNE BIOLOGIE</i>	
Nom de jeune fille : SIGMA	-----	-----	
Né(e) le :	-----	-----	

Le score des 4T permet d'identifier le niveau de risque (faible, intermédiaire ou haut) et d'évaluer la probabilité clinique de TIH au moment de sa suspicion (Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia, 2012, 141, 2 Suppl. *Chesf*) - **Comment calculer le score des 4T ?**

points	2	1	0	Score
Thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution > 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes entre 20 et 100 G/L 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes entre 10 et 19 G/L 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes < 10 G/L 	/2
Temps de survie de la thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1^{er} jour si héparinothérapie récente (5-30 jrs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie survenue probablement entre J5 et J10 (numération plaquettaire manquante) ou après le 10^e jour de traitement ou au 1^{er} jour si héparinothérapie semi récente (31-100 jrs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie survenue dans les 4 premiers jours de traitement mais sans exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents. 	/2
Thrombose ou autres complications	<ul style="list-style-type: none"> - Nouvelle thrombose (confirmée) - Nécrose cutanée (point d'injection) - Réaction anaphylactique après bolus IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse récidivante - Suspicion de nouvelle thrombose - Lésions cutanées érythémateuses au point d'injection 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun événement 	/2
Autre cause de la thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'autre cause évidente 	<ul style="list-style-type: none"> - Autre cause possible - Sepsis sans contamination microbienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Autre cause certaine : Infections, Chimio / radiothérapie, CIVD.... 	/2
			Total	

Probabilité :
Forte : Score 6 à 8, Moyenne : Score 4 à 5, Faible : Score 0 à 3

03/2017 1713

Diagnostic d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), Score des 4T

Le score des 4T permet d'identifier le niveau de risque (faible, intermédiaire ou haut) et d'évaluer la probabilité clinique de TIH au moment de sa suspicion.

Thrombopénie

2-Dimnution >50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes entre 20 et 100 G/L

1-Dimnution de 30 à 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes entre 10 et 19 G/L

0-Dimnution de moins de 30% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou plaquettes < 10 G/L

Temps de survenue de la thrombopénie

2-Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1er jour si héparinothérapie récente (5-30 jrs)

1-Thrombopénie survenue probablement entre J5 et J10 (Num plaquettaire manquante) ou après le 10ième jour de traitement ou au 1er jour si héparinothérapie récente (31-100jrs)

0-Thrombopénie survenue dans les 4 premiers jours de traitement mais sans exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents

Thrombose ou autres complications

2-Nouvelle thrombose (confirmée) ou nécrose cutanée (point d'injection) ou réaction anaphylactique après bolus IV

1-Thrombose veineuse récidivante ou suspicion de nouvelle thrombose ou lésions cutanées érythémateuses au point d'injection

0-Aucun événement

Autre cause de la thrombopénie

2-Pas d'autre cause évidente

1-Autre cause possible sepsis sans contamination microbienne

0-Autre cause certaine : Infections, Chimio / radiothérapie, CIVD...

Total score 4T : **Probabilité:**

Forte : Score 6 à 8, Moyenne : score 4 à 5, Faible : Score 0 à 3

Annexe 3 : Autorisation de soutenance

Nom : LECOMTE

Prénom : Louise

ETUDE RETROSPECTIVE DES DEMANDES D'EXPLORATION DE THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE : EXPERIENCE AU POLE DE BIOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES

Mots-clés : thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ; Héparine ; suivi ; numération plaquettaire, score des 4T ; étude rétrospective ; Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV)

Résumé

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II est un effet indésirable rare mais potentiellement grave de l'héparinothérapie et dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. Toute suspicion de TIH impose l'arrêt de l'héparine en cause et la mise en place d'une anticoagulation substitutive validée, sans attendre la confirmation des tests biologiques. Le score des 4T, outil de diagnostic objectif de la TIH, est un score de probabilité clinique, basé sur des critères biologiques liés aux caractéristiques de la thrombopénie (délai d'apparition et intensité) et cliniques (évènement thrombotique, autres étiologies).

Devant la constatation de demandes d'explorations biologiques de TIH au laboratoire du CHV, parfois non justifiées et la méconnaissance du score des 4T par les prescripteurs, nous avons réalisé une étude rétrospective entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2012 afin d'évaluer la pertinence des prescriptions de ces tests spécialisés.

Au total, 45 patients pour lesquels une TIH a été suspectée et ayant bénéficié d'une exploration biologique ont été inclus dans cette étude. Seuls 3 patients ont développé une TIH. Le recueil rétrospectif des données a permis de mettre en évidence une prescription abusive et injustifiée d'exploration biologique des TIH, pour des patients qui ne répondaient pas aux critères clinico-biologiques du score des 4T. En effet, nous observons qu'hormis l'âge des patients et la chute de la numération plaquettaire, les données recueillies ne sont pas en accord avec celles de la littérature concernant le sex ratio, le contexte clinique, le type d'héparine et la cinétique de la thrombopénie.

Malgré son caractère rétrospectif, qui a souvent limité le recueil d'informations dans les dossiers des patients, et qui est aujourd'hui solutionné par le déploiement de l'informatisation des dossiers, cette étude a permis de confirmer l'intérêt du calcul du score des 4T dans l'aide au diagnostic de TIH et la mise en place d'un formulaire de renseignement. Le calcul de ce score est désormais obligatoire pour toute prescription des examens de biologie d'exploration de TIH afin de faciliter la discussion clinico-biologique et de limiter les prescriptions abusives à la fois d'explorations biologiques et de thérapeutiques substitutives aux héparines onéreuses.

Membres du jury :

Président : Mme Annabelle DUPONT, PU-PH, Université Lille Nord de France, CHRU Lille

Directeur de thèse : Mme Charlotte ROMA, Pharmacien Biologiste, CH Valenciennes

Assesseurs : Mme Amélie PRUVOST, Pharmacien Hospitalier, CH Valenciennes

Mme Anne VERDIER, Pharmacien d'officine titulaire, Valenciennes