

# Anesthésiologie

## CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

2009  
Volume 8, numéro 1

TEL QUE PRÉSENTÉ  
DANS LE DÉPARTEMENT  
D'ANESTHÉSIOLOGIE,  
FACULTÉ DE MÉDECINE,  
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

### La thrombopénie induite par l'héparine : Un paradoxe clinico-biologique complexe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire

PAR ISMAIL ELALAMY, M.D., Ph.D.

Les héparines, véritable standard dans la prophylaxie et le traitement anti-thrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de cinquante ans. Deux types de thrombopénies en cas d'héparinothérapie sont décrits : les thrombopénies associées à l'héparine de type I et de type II. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) correspond au type II. De nature immune et paradoxalement thrombosante, elle constitue la complication la plus redoutable de ce traitement<sup>1</sup>. En l'absence de critères de certitude, le diagnostic de TIH est établi sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques apportés par une analyse soigneuse de l'anamnèse et la réalisation de tests spécialisés. Toutefois, la prise en charge du patient reste une urgence et elle ne doit pas être différée dans l'attente des résultats de ces tests. Ce numéro d'*Anesthésiologie – conférences scientifiques* passée en revue l'épidémiologie, la pathologie, les caractéristiques cliniques et le diagnostic de la TIH. Les tests qui peuvent aider au diagnostic de la TIH sont évalués et les pistes de traitement sont décrites.

#### UNE EXPRESSION CLINIQUE SOUVENT DRAMATIQUE

La TIH est généralement caractérisée par une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une chute relative de plus de 50 % de la valeur initiale<sup>1</sup>. Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH est associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire. L'acronyme TIH veut donc plus souvent dire Thrombose Induite par Héparine.

Cet état d'hypercoagulabilité acquise persiste même si l'héparine est arrêtée. Ainsi, le taux d'événements thrombotiques est de 5 à 10 % par jour durant la première semaine, pour atteindre plus de 50 % en valeur cumulée à un mois<sup>2</sup>.

Le contexte clinique et le terrain influencent l'incidence de ces événements thrombotiques. Les accidents thromboemboliques veineux surviennent surtout en contexte chirurgical et les accidents artériels sont plus souvent décrits en cas d'athérosclérose. Les dispositifs intravasculaires de type stent, cathéter, filtre ou valve cardiaque sont des sites privilégiant la formation de thrombi à explorer en priorité.

Les complications thromboemboliques veineuses sont habituellement distinctes de la thrombose ayant initialement motivé la prescription d'héparine. Chez plus de 60 % des patients, elles existent au moment de la constatation de la thrombopénie<sup>2</sup>. Leur recherche doit donc être systématique<sup>3</sup>. Différentes localisations sont décrites : veines profondes proximales des membres inférieurs (50 %), embolies pulmonaires (25 % des cas), veines mésentériques ou porte, veine cave, sinus veineux cérébraux, voire membres supérieurs surtout en cas d'implantation de cathéter veineux central (5 %). L'atteinte thrombotique est un facteur d'évolution péjorative quadruplant le risque de mortalité.

Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut survenir sur un membre siège d'une thrombose veineuse. Elle est le plus souvent liée à un traitement anticoagulant oral avec un INR (*International Normalized Ratio*) supra-thérapeutique (>4) dans un contexte de relais par antivitamine K (AVK) avec arrêt de l'héparine.

Des thromboses artérielles ont été observées dans la plupart des territoires vasculaires. La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, et l'atteinte des cavités cardiaques droites est aussi une autre cause de mortalité et de

Comité de l'éducation  
médicale continue  
Département d'anesthésiologie  
Université de Montréal

Pierre Drolet, M.D.  
Co-éditeur et Directeur du  
département d'anesthésiologie  
Université de Montréal

Jean-François Hardy, M.D.  
Co-éditeur, CHUM

François Donati, M.D.  
Président et co-éditeur  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Gilles Girouard, M.D.  
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, M.D.  
Institut de Cardiologie de Montréal

Anna Fabrizi, M.D.  
CHUM

Robert Thivierge, M.D.  
Formation Continue  
Université de Montréal

Université de Montréal  
Département d'anesthésiologie  
Faculté de médecine

Université   
de Montréal  
Faculté de médecine  
Département d'anesthésiologie

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Ce numéro et le questionnaire d'EMC  
sont disponibles sur le site Internet  
[www.anesthesiologieconferences.ca](http://www.anesthesiologieconferences.ca)

pronostic péjoratif au cours des TIH. En fait, les territoires impliqués sont particuliers au cours des TIH avec un ordre de fréquence inverse (membres inférieurs > accident vasculaire cérébral – AVC > infarctus du myocarde – IDM) par rapport à celui de l'athérosclérose (IDM > AVC > membres inférieurs). Il s'agit typiquement de thrombi riches en plaquettes et en fibrine caractéristiques du syndrome du caillot blanc en anatomopathologie<sup>4</sup>.

Des **lésions cutanées** diverses aux points d'injection (érythème induré, urticaire localisé ou diffus, exanthème diffus) peuvent être révélatrices de TIH dans 20 % des cas. Certains patients ont un livedo (*livedo reticularis*) en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme. La lésion douloureuse avec une extension centrifuge peut prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec un décollement hémorragique, une évolution bulleuse et une nécrose centrale. Ces nécroses atteignent diverses parties du corps (thorax, sein, abdomen, cuisse). En fait, 75 % des patients ayant des signes cutanés n'ont pas de thrombopénie notable<sup>5</sup>.

L'**infarctus hémorragique uni- ou bilatéral des surrénales** demeure une complication insolite des TIH<sup>6</sup>.

D'autres signes fonctionnels, liés à des **réactions systémiques aiguës** pendant l'héparinothérapie, constituent de véritables signes d'alarme : fièvre, détresse respiratoire (pseudo-embolie pulmonaire), amnésie globale transitoire (amnésie aiguë antérograde), flush, hypertension, tachycardie, céphalées ou troubles digestifs à type de nausée ou de diarrhée. Ils apparaissent quelques minutes après l'injection d'héparine (surtout en bolus intraveineux)<sup>7</sup>.

Des **thromboses de circuit extracorporel**, et des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques sont rapportées. Il est donc important de veiller à l'absence de caillottage ou d'obstruction du filtre, du dialyseur ou du circuit extracorporel. Le raccourcissement insolite de la durée de vie des filtres est un signe à ne pas négliger.

En pratique, le risque de thrombose est omniprésent en cas de TIH et cela justifie une prise en charge thérapeutique substitutive la plus précoce et la plus efficace possible<sup>8</sup>.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES COMPLEXES

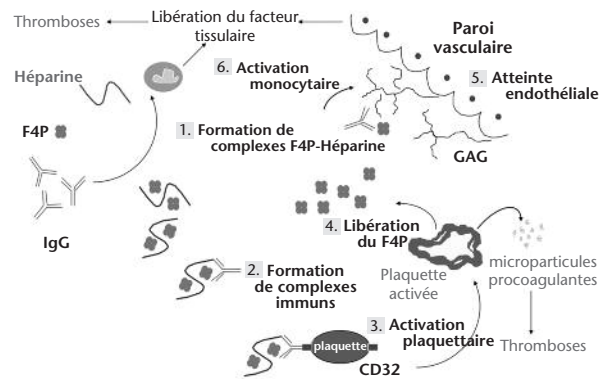
### La thrombopénie induite par l'héparine de type I

Souvent inaperçue, elle survient à l'induction du traitement anticoagulant avec une diminution modérée (< 20 %) de la numération plaquettaire. Elle est non immune, asymptomatique et à correction spontanée malgré la poursuite du traitement.

### La thrombopénie induite par l'héparine de type II = la TIH

D'origine immune et de survenue différée, elle apparaît, dans plus de 80 % des cas, entre le 5<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour et elle est exceptionnelle après la 3<sup>ème</sup>

**FIGURE 1 : Pathophysiologie multifactorielle de la TIH**



TIH = thrombose induite par héparine ; F4P = facteur 4 plaquettaire ; IgG = immunoglobuline G ; GAG = glycosaminoglycan

semaine de traitement. Elle complique de 1 à 5 % des traitements prolongés (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF)<sup>7</sup>. Cette incidence serait dix fois moindre avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)<sup>2</sup>, soit une incidence de 0,1 à 0,5 %.

Il est bien établi que la TIH est une thrombopénie périphérique due à l'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe macromoléculaire héparine/facteur 4 plaquettaire (F4P)<sup>1</sup>. Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou les phénomènes d'activation plaquettaire relatifs aux différents contextes médicaux ou chirurgicaux, accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes héparine/F4P. Ces complexes modifient la conformation du F4P et induisent la synthèse d'anticorps. La formation de complexes immuns entraîne une activation plaquettaire directe par l'interaction du fragment Fc des immunoglobulines G (IgG) avec les récepteurs FcγRII membranaires (CD32). Les autres Ig (A ou M) peuvent activer d'autres cellules (endothélium, lymphocytes, monocytes, neutrophiles).

La TIH est donc associée à une activation cellulaire disséminée du compartiment vasculaire pouvant aboutir à une véritable coagulation généralisée (figure 1). Plus rarement, certains patients ont des anticorps dirigés contre des chémokines différentes comme le *neutrophil-activating peptide* (NAP-2) et l'interleukine-8 (IL-8)<sup>2</sup>. La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre tableaux cliniques indiscutables de TIH et les examens biologiques.

## UN DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DIFFICILE

La TIH peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique. Il s'agit d'une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction relative de plus de 50 % de la valeur initiale<sup>2</sup>. En fait, il importe de connaître l'évolution naturelle de la numération plaquettaire dans un contexte donné. Le

profil type de la cinétique plaquettaire est une base importante pour « pister » les chutes insolites ou les « écarts suspects » permettant une suspicion précoce de la TIH. Le suivi de la numération plaquettaire constitue le véritable « hameçon » diagnostique de la TIH. Cet examen est le plus pertinent et le plus simple pour penser à la TIH avec l'observation d'une cassure de la courbe des plaquettes.

En cas de complication thromboembolique survenant sous héparine sans thrombopénie vraie, il faut aussi envisager ce diagnostic : la résistance clinique à l'héparine est une TIH jusqu'à preuve du contraire. Le diagnostic biologique de la TIH reste difficile. Il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par thrombo-agglutination sur l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA), vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires, etc.

Deux variétés de tests sont disponibles pour renforcer cette probabilité diagnostique, les tests fonctionnels et les tests immunologiques.

### Les tests fonctionnels

Ils détectent selon diverses méthodes l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire strictement dépendant de l'héparine.

- La technique agrégométrique la plus communément utilisée par les laboratoires spécialisés est issue de la méthode de Fratantoni décrite en 1975, le Test d'Agrégation Plaquettaire ou TAP<sup>1</sup>. Avec une bonne spécificité, supérieure à 90 %, sa sensibilité dépend des conditions de réalisation et du choix des plaquettes-témoins<sup>2</sup>. Un test négatif en cas de forte suspicion clinique de TIH peut être lié à la présence d'un taux trop faible d'anticorps libres dans le plasma du malade. Il est alors conseillé de renouveler cette recherche quelques jours plus tard.
- Le test de libération de la sérotonine radiomarquée, considéré comme le test de référence, mesure la sécrétion de la <sup>14</sup>C-sérotonine par des plaquettes-témoins lavées en présence d'héparine et du plasma du patient TIH. De réalisation longue, nécessitant l'utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées, il est réservé à de rares centres spécialisés.
- D'autres tests fonctionnels ont été décrits tels que la bioluminescence (libération d'ADP ou d'ATP) et la cytométrie en flux (expression de P-sélectine (CD62) à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes). Ces techniques demandent encore à être validées.

### Les tests immunologiques

Il s'agit de tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour mettre en évidence et quantifier, en phase solide, les trois isotypes IgG, IgA, et IgM des anti-F4P/héparine avec le test *Heparin Platelet Induced*

**TABLEAU 1 : Le score des 4 T**

<b>Thrombopénie relative</b>	
> 50 % ou nadir ≥ 20 G/L	2
relative 30–50 % ou nadir 10–19 G/L	1
relative < 30 % ou nadir < 10 G/L	0
<b>Temps de survenue de la thrombopénie</b>	
J5–J10 ou ≤ J1 si exposition ≤ 30 jours	2
> J10 ou ≤ J1 si exposition 31–100 jours ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible TIH	1
< J4 sans exposition récente	0
<b>Thrombose ou autre manifestation clinique</b>	
nouvelle thrombose documentée; nécrose cutanée ou réaction systémique aiguë après bolus IV HNF	2
extension ou récurrence de thrombose ou thrombose suspectée non prouvée; plaques érythémateuses	1
aucune	0
<b>Autre cause de thrombopénie</b>	
aucune évidente	2
possible	1
définie	0

Probabilité pré-test : élevée 6 – 8; intermédiaire 4 – 5; faible 0 – 3; J = jour

*Antibodies*<sup>®</sup> ou le PF4 Enhanced<sup>®</sup> reconnaissant les anticorps dirigés contre des complexes F4P-polyvinyl sulfate<sup>8</sup>. D'exécution facile et standardisée, ils sont accessibles à tous les laboratoires.

Un nouveau test diagnostique par immunodiffusion en gel, le particle gel immuno assay (ID-PaGIA<sup>®</sup>) est disponible depuis peu en France<sup>9</sup>. Ce test est strictement qualitatif. La sensibilité du test ID-PaGIA est de 86 %, sa spécificité 97 %, sa valeur prédictive positive 93 % et sa valeur prédictive négative voisine de 100 %<sup>9</sup>. De réalisation plus aisée en seulement 15 minutes, sans manipulation particulière, avec un test unitaire accessible à toute heure, cette méthode pourrait apporter une aide considérable dans la stratégie diagnostique d'une TIH. En cas de score pré-test < 6 (voir Tableau I), la négativité du test ID-PaGIA pourrait donc autoriser le maintien de l'héparinothérapie. En revanche, sa spécificité reste similaire à celle de l'ELISA et aussi limitée en cas de circulation extracorporelle (CEC)<sup>10</sup>.

Des discordances persistent entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH et des tests négatifs. A l'inverse, de nombreux patients (30 à 50 %), notamment en chirurgie cardiaque, mais aussi dans diverses situations cliniques (par ex. grossesse, diabète)<sup>1</sup> présentent des anticorps anti-complexes F4P/héparine sans thrombopénie ni le moindre signe de TIH. La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH<sup>11</sup>. Les deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique<sup>8</sup>.

En pratique, plusieurs critères s'associent pour concourir à l'établissement du diagnostic de TIH :

- chronologie de survenue de la thrombopénie sous héparine avec les nuances liées à une exposition préalable à l'héparine,

- thrombopénie relative ou diminution vraie (isolée) par rapport à la numération plaquettaire initiale,
- survenue d'un accident thrombotique paradoxal ou signe clinique suspect,
- exclusion d'autres causes possibles de thrombopénie,
- à posteriori, remontée et correction de la numération plaquettaire après interruption de l'héparine,
- tests biologiques positifs permettant de renforcer l'hypothèse diagnostique.

Warkentin et al. proposent un score d'imputabilité pré-test (score des 4 T; Tableau 1). La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soigneuse de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic de TIH de manière plus fiable<sup>12</sup>. Des algorithmes diagnostiques sont proposés pour envisager la prise en charge.

## UN TRAITEMENT URGENT

Le caractère pluridisciplinaire (hématologiste, anesthésiologiste, intensiviste, chirurgien, angiologue...) et la collaboration avec une équipe experte sont les garanties d'une optimisation de cette prise en charge.

### Traitement préventif

La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et d'éviter une prescription prolongée en réalisant si possible un relais précoce par AVK.

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est capitale avec une détermination initiale à l'instauration de tout traitement héparinique. En France, le GEHT (Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose) préconise une surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire du 5<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de traitement par héparine. Certains auteurs prônent même une surveillance quotidienne dans certains contextes aigus<sup>12</sup>.

### Traitement curatif

Le traitement d'une TIH requiert une approche multidisciplinaire. Il faut appliquer la règle des 4S : Suspicion de TIH, Suspension de l'héparine, Substitution antithrombotique, Surveillance clinico-biologique.

### Arrêt immédiat de toute héparinothérapie

Cela s'impose sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH en veillant à proscrire toute trace d'héparine telle que la « rinçure » des cathéters ou des dispositifs implantables.

### Traitement antithrombotique de substitution

Cette substitution est indispensable car l'arrêt de l'héparinothérapie ne supprime pas le risque thrombotique élevé<sup>12</sup>. Le relais rapide ou l'usage des AVK doit être proscrit car non seulement il n'assure pas une protection immédiate mais surtout il peut exposer à des accidents thrombotiques sévères ou de gangrène veineuse.

Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience en France : le danaparoïde sodique et l'hirudine recombinante, aussi appelée la lépirudine.

Le **danaparoïde** (demie-vie 22 h) est un héparinoïde naturel de poids moléculaire moyen de 5500 daltons formé par le mélange d'heparane sulfate (84 %), de dermatane sulfate (12 %) et de chondroïtine sulfate<sup>13</sup>. Avec un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (>20), il a pour l'essentiel l'action de l'héparine (action anti-Xa et anti-IIa indirecte). Le risque de réactivité croisée immune *in vitro* est faible (5 %). La pertinence clinique d'une réaction croisée *in vitro* reste discutée : certains patients ont été traités avec succès alors qu'il s'est avéré à *posteriori* qu'ils présentaient d'emblée une réactivité croisée, objectivée par des tests immunologiques et/ou fonctionnels. Seule la non-corréction des plaquettes, dans les 72 heures suivant la mise sous danaparoïde ou la survenue d'un nouvel épisode thrombotique devra faire penser à une réactivité croisée immune ou une posologie insuffisante pour contrôler le processus prothrombotique<sup>14</sup>. La numération plaquettaire quotidienne et la surveillance clinique accrue sont donc indispensables.

Il est recommandé d'utiliser d'emblée des doses curatives avec un bolus IV et la perfusion intraveineuse continue. Diverses posologies existent en fonction des contextes cliniques. La surveillance de l'activité anti-Xa est indispensable sans oublier le suivi quotidien de la numération plaquettaire. Des ajustements sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale (IR), de poids extrêmes ou de risque hémorragique accru. Le bon rapport bénéfice antithrombotique/risque hémorragique du danaparoïde explique qu'il soit le traitement de première ligne préconisé en cas de TIH<sup>14</sup>.

La **lépirudine** (demie-vie 90 min), primitivement extraite de la salive de sangsue (hirudine), est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une antithrombine directe puissante sans analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée<sup>12</sup>. La fréquence cumulée d'accidents graves (décès, amputations, nouvelles thromboses) est de l'ordre de 20 % et liée à une prise en charge tardive des patients<sup>15</sup>. Le risque hémorragique est corrélé à l'existence d'une IR, aux doses supérieures à 0,07 mg/kg/h et à la

durée prolongée du traitement<sup>15</sup>. La posologie recommandée par le fabricant est de 0,4 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 0,15 mg/kg/h et d'une surveillance du temps de céphaline activé (TCA, ou aPTT en Amérique du Nord), évalué 4 heures après le début du traitement, qui doit être compris entre 1,5 et 2 fois le TCA témoin. En fait, des posologies nettement inférieures (0,1 mg/kg/h) sans bolus sont actuellement préconisées pour limiter le risque hémorragique sans compromettre l'efficacité antithrombotique<sup>16</sup>.

L'utilisation reste contre-indiquée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement, à la différence du danaparoïde. L'apparition d'anticorps anti-hirudine a été rapportée chez 40 % des patients sans aucune incidence clinique particulière ni résistance au traitement itératif.

La **bivalirudine** est proposée dans les angioplasties et la chirurgie cardiaque avec des données cliniques fort prometteuses. Sa courte demi-vie, son caractère inhibiteur réversible de la thrombine et sa dégradation protéolytique seraient des atouts de meilleure tolérance chez les patients présentant une défaillance hépatique et/ou rénale. Les posologies varient selon le contexte clinique<sup>19</sup>:

- **Angioplastie coronaire** : Bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV continue 1,75 mg/kg/h durant la procédure. TCA ou aPTT 3 heures après le début de la perfusion : 2 × temps témoin. Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa par technique chromogénique (Kit Biogenic) : 0,5 µg/mL. Réduire les doses en cas d'IR modérée : bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV 1,4 mg/kg/heure ; en cas d'IR importante : pas de bolus et perfusion IV 0,15 à 0,2 mg/kg/heure.
- **Chirurgie cardiaque avec CEC** : Bolus pré-CEC 1,0 mg/kg puis perfusion IV continue 2,5 mg/kg/h, ajout de 50 mg dans la CEC, ajuster pour une cible d'anticoagulation évaluée par un allongement de 2,5 × le temps témoin de l'ACT (*activated clotting time*) ou de l'ECT (*ecarin clotting time*). En cas d'allongement insuffisant : bolus additionnel de 0,1 à 0,58 mg/kg.
- **Chirurgie cardiaque sans CEC (off-pump)** : bolus 0,75 mg/kg puis perfusion IV continue 1,75 mg/kg/h, ajuster pour une cible d'anticoagulation évaluée par un allongement de 2,5 × le temps de base de l'ACT ou de l'ECT. En cas d'allongement insuffisant ou ACT < 300 sec : bolus additionnel de 0,1 à 0,50 mg/kg ou augmenter la perfusion de 0,25 mg/kg/h.

L'**argatroban** (demi-vie 45 min), dérivé arginine synthétique, est une antithrombine directe réversible proposée dans le traitement des TIH aux États-Unis, au Japon et dans quelques pays européens. D'élimination hépatique, cette option

thérapeutique est appropriée chez les patients insuffisants rénaux.

- **En hémofiltration veino-veineuse** continue, un bolus n'est pas recommandé. Initier une perfusion IV continue en débutant à 1,0 µg/kg/min (en l'absence de thrombose) ou à 2,0 µg/kg/min (en cas de thrombose) puis augmentation progressive si besoin.

**Surveillance** : TCA ou aPTT 3 heures après initiation de la perfusion : 1,5 à 2,5 × temps témoin (avant la dialyse). Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa (Kit Biogenic) : 0,4 à 0,8 µg/mL.

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire (score de Child > 5) initier une perfusion IV continue de 0,5 µg/kg/min puis augmenter progressivement si nécessaire (aPTT 1,5 à 2,5 × temps témoin).

- **En hémodialyse intermittente** : Première dialyse Administrez un bolus de 250 µg/kg, suivi d'une perfusion IV continue de 2,0 µg/kg/min et arrêtez la perfusion 1 heure avant la fin de la dialyse (si filtre « propre »).

**Surveillance** : TCA ou aPTT 1 heure après le bolus : 1,5 à 2,5 × temps témoin (avant la dialyse). Il est recommandé de surveiller l'activité anti-IIa (Kit Biogenic) : 0,4 à 0,8 µg/mL.

En cas de risque thrombotique important ou de filtre « sale », arrêtez la dialyse en cours plus précocement et arrêtez de l'argatroban seulement 30 min avant la fin pour les dialyses suivantes. En cas d'insuffisance hépato-cellulaire (Score de Child > 5), bolus identique de 250 µg/kg puis perfusion continue en réduisant la dose (0,5 µg/kg/min) pour une même cible de TCA (1,5 à 2,5 × temps témoin).

Le **fondaparinux**, un pentasaccharide synthétique non recommandé à la phase aiguë des TIH, peut être proposé comme alternative thérapeutique en cas d'antécédent de TIH dans les situations nécessitant une anticoagulation préventive ou curative non héparinique. L'association rapportée du fondaparinux à des cas de TIH reste débattue<sup>17,18</sup>.

#### **Le relais par anticoagulant oral**

Ceci sera progressif et prolongé pour obtenir un INR (2 à 3) stable. Il n'existe aucune recommandation pour la durée de ce traitement prophylactique en cas de TIH asymptomatique. En l'absence de thrombose, il est préconisé d'assurer une couverture anticoagulante prophylactique par AVK pendant 4 à 6 semaines<sup>16</sup>.

#### **Le cas particulier de survenue de TIH en cours de relais héparine-AVK**

En cas de TIH survenant en période de relais AVK, même si l'INR est à un niveau satisfaisant (entre 2 et 3), il convient de substituer l'héparine

incriminée par un antithrombotique parentéral tel que le danaparoïde sodique. Le déséquilibre de la balance hémostatique (protéine C/facteur II) est aggravé avec l'hypercoagulabilité acquise de la TIH. Cela concourt donc à majorer le risque de survenue de nécrose cutanée et/ou de gangrène veineuse. Dans un tel contexte, il est même conseillé de corriger le déficit en vitamine K (10 à 20 mg en IV lente) à l'arrêt de l'AVK<sup>12</sup>. Certains proposent aussi la prescription de concentrés de protéine C pour compenser ce déficit en cas de thrombose associée.

## CONCLUSION

La TIH est la complication la plus sévère du traitement héparinique. Il s'agit d'un syndrome complexe à risque vital dont la prise en charge urgente doit être basée sur la coopération clinique et biologique et le concours de services spécialisés.

Il faudra toujours congeler un aliquot de plasma ou de sérum pour permettre le diagnostic même rétrospectif d'une TIH conditionnant l'avenir de la stratégie anticoagulante chez le patient. Les progrès dans la prise en charge des TIH sont indiscutables mais ils demandent encore à être mieux diffusés.

## POINTS CLÉS

- Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est incertain; il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques
- La prise en charge du patient reste une urgence et elle ne doit pas être différée dans l'attente des résultats des tests de laboratoire
- Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH veut souvent dire Thrombose Induite par l'Héparine
- La TIH est caractérisée par une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction relative de plus de 50 % de la valeur initiale
- Le traitement antithrombotique de substitution est indispensable car l'arrêt de l'héparine ne supprime pas le risque thrombotique élevé
- Plusieurs alternatives à l'héparine sont disponibles (danaparoïde, lépirudine, bivalirudine et argatroban) pour l'anticoagulation dans différents contextes : dialyse continue ou intermittente, angioplastie, chirurgie cardiaque avec ou sans CEC.

*Le D<sup>r</sup> Elalamy : Service d'Hématologie Biologique – Hôpital Tenon Paris.*

## Références

1. Elalamy I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. *EMC-Médecin* 2005;2(6):617-630.
2. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):37-45.
3. Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P, Venet C, Jospe R, Dacosta A. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1999;82(3):1199-1200.
4. Chevalier J, Ducasse E, Dasnoy D, Puppink P. Heparin-induced thrombocytopenia with acute aortic and renal thrombosis in a patient treated with low-molecular-weight heparin. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(2):209-212.
5. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest*. 2005;127(5):1857-1861.
6. Bakaeen FG, Walkes JC, Reardon MJ. Heparin-induced thrombocytopenia associated with bilateral adrenal hemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(4):1388-1390.
7. Warkentin TE HIT: lessons learned. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35(1-2):50-57.
8. Spinler SA. New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):17-21.
9. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, et coll. Prospective evaluation of the 4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1373-1379.
10. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol*. 2007; 82(12):1037-1043.
11. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. The quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost*. 2008 (in press).
12. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of Heparin-induced thrombocytopenia: recognition; the Eight ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133 (suppl 6): 340S-380S.
13. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) a report of 1478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid 2004. *Thromb Haemost*. 2006;95(16):967-981.
14. Conférence d'experts sur la Thrombopénie Induite par l'Héparine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22(2):150-159.
15. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I et coll. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood*. 2006;108(5):1492-6.
16. Watson HG, Keeling DM. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006;135(2):269.
17. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2653-55.
18. Elalamy I, Tribout B. Can heparin-induced thrombocytopenia be associated with fondaparinux? A rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1242-1243.
19. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):830-839.

*Le D<sup>r</sup> Elalamy déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Schering-Plough Canada Inc.

©2009 Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal seul responsable de cette publication. Édition SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Anesthésiologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.