

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

Thèse N°

THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE DE TYPE II

Observation d'un cas clinique et revue de la littérature

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le Vendredi 02 Décembre 2011

Par

Madame Eugénie Afiwa APEDJINOU-TCHALLA

Née le 24 Février 1978, à LOME

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur VIROT

Monsieur le Professeur JACCARD

Monsieur le Professeur FEUILLARD

Madame le Docteur DUMOITIER

Monsieur le Docteur FLEURANT

Président

Juge

Juge

Juge

Directeur de thèse

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES –PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S= Chef de service

ACHARD Jean –Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean- Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean- Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBAUD-MOUVEROUX Françoise (C .S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean- Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE –OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre(C.S)	OTO-RHIO-LARHINGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie(C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry(C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIELLISSEMENT
DARDE Marie Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE –VIROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANNAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne(C.S)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE-INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE –VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie(C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
SALLE Jean-Yves(C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Michel (C.S)	OTO-RHINO-LARHINGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE –MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND –FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE-CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie MEDECINE GENERALE
MENARD Dominique MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury :

Monsieur VIROT Patrice
Professeur des universités de cardiologie
Praticien hospitalier
Chef de service

Merci de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse.
Nous vous remercions pour votre confiance et votre disponibilité.

A notre jury de thèse :

Monsieur JACCARD Arnaud
Professeur des universités d'hématologie clinique
Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur FEUILLARD Jean
Professeur des universités d'hématologie biologique
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous vous remercions de votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Madame DUMOITIER Nathalie
Maître de conférences associé à mi-temps
Médecin généraliste

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être membre du jury de ce travail. Nous vous remercions de la formation que vous nous avez apportée au cours de notre internat. Merci de votre présence. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur FLEURANT Eric
Cardiologue
Chef du service de cardiologie de Brive

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail. Mon stage dans votre service a été très enrichissant. Nous vous remercions de votre enseignement, de votre disponibilité et de vos qualités humaines. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mes formateurs :

Au Professeur LIENHARDT Anne, mon stage d'internat dans votre service a été très formateur.

Aux Docteurs ROUSSANNE Alain, SANY Jean-Louis, et BOURLOIS Réginald, et DUBREUIL Elise : ce fût un plaisir de travailler à vos côtés en tant qu'interne. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A ma famille :

A mon père pour tout l'amour dont il m'entoure et de sa confiance. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes engagements et de m'avoir inculqué l'amour du travail bien fait. Je suis fière d'être ta fille.

A ma mère pour avoir toujours cru en moi, pour l'énergie que tu n'as cessé de dépenser pour notre éducation, et à toute la tendresse que tu me portes. Que ce travail soit l'aboutissement de tes efforts.

A mes frères et sœurs merci de votre soutien infailible dans tous les moments difficiles et de votre amour. Les mots ne sauraient exprimer toute la tendresse que je porte à chacun de vous.

A ACHILLE que j'aime et que j'admire. Les difficultés nous ont sans doute renforcés. Nous avons encore tant de belles choses à vivre ensemble.

Je dédie ce travail à mes **grands-parents** et à mes **beaux-parents** partis trop tôt, à **Jean-Christ**, à toute ma **belle-famille**, et aux **infirmières** de **MSA**.

SOMMAIRE

I/ INTRODUCTION

II/ METHODOLOGIE

III/ RAPPELS SUR L'HEMOSTASE

- A) Hémostase primaire
- B) La coagulation
- C) La régulation de la coagulation
- D) La fibrinolyse

IV/ LES HEPARINES

- A) Introduction
- B) L'héparine non fractionnée (HNF)
- C) Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

V/ LA THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (TIH)

- A) La TIH de type I
- B) La TIH de type II
 - 1) Définition
 - 2) Mécanisme
 - 3) Diagnostic
 - 4) Interprétation des résultats biologiques
 - 5) Le score de probabilité clinique de TIH II ou score 4T
 - 6) Interprétation des résultats du score 4T
 - 7) Les formes cliniques de TIH II
 - 8) Traitement d'une TIH
 - 9) Durée du traitement d'une TIH II
 - 10) Autres thérapeutiques utilisables chez un patient suspect de TIH II
 - 11) Les thérapeutiques dangereuses en phase aiguë d'une TIH II

VI/ OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE

- A) Facteurs de risque athéromateux
- B) Les antécédents extra cardiologiques
- C) Les antécédents cardiologiques
- D) En réadaptation fonctionnelle
- E) Aux Urgences de Brive
- F) Prise en charge à l'unité de soins intensifs cardiologiques (USIC)
- G) Synthèse de l'observation

VII/ DISCUSSION

- 1) Définition, incidence et fréquence
- 2) Diagnostic clinique
- 3) Diagnostic biologique
- 4) Prise en charge thérapeutique
- 5) Comparaison danaparoïde sodique, lépirudine et argatroban
- 6) Autre molécule utilisée dans le traitement de la TIH II
- 7) Prévention de la TIH II

VIII/ CONCLUSION

IX/ BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

ADP : adénosine diphosphate

AIT : accident ischémique transitoire

AMM : autorisation de mise sur le marché

AT: anti thrombine

AVK: anti vitamine K

AVC : accident vasculaire cérébral

BNP : brain natriurétic protein

°C : degré Celsius

CEC : circulation extra corporelle

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée

CPK(MB) : créatinine phospho kinase spécifique du myocarde

CP/J : comprimé par jour

CRP : protéine C réactive

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

ECT: temps d'Ecarinel

EDVMI : échographie doppler veineux des membres inférieurs

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EP : embolie pulmonaire

ETO : échographie cardiaque trans oesophagienne

ETT : échographie cardiaque trans thoracique

FP4 : facteur 4 plaquettaire

FT : facteur tissulaire

G/dl : gramme par décilitre

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

HTA : hypertension artérielle

IgA, IgG, IgM : immunoglobuline type A, G, M

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

INR: international normalized ratio

IVA : artère inter ventriculaire antérieure

IVSE : intraveineuse à la seringue électrique

Kg : kilogramme

L : litre

Mg : milligramme

Mm Hg : millimètre de mercure

Mm³ : millimètre cube

ml : millilitre

MVTE : maladie veineuse thromboembolique

NAP2 : neutrophil activating peptid 2

Ng/ml : nanogramme par millilitre

NFS: numération formule sanguine

PAC : pontage aortocoronarienne

PCo₂ : pression partielle en gaz carbonique

PGCS : protéoglycane de chondroïtine sulfate

Pg/ml : picogramme par millilitre

PO₂ : pression partielle en oxygène

PTH : prothèse totale de la hanche

RCT : rapport cardio thoracique

Sao₂ : saturation en oxygène

SCA : syndrome coronarien aigu

SRA : test d'activation de la sérotonine marquée

TA : tension artérielle

TAP : test d'agrégation plaquettaire

TCA: temps de céphaline activée

TFPI : tissue factor pathway inhibitor

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TTPa : temps de thromboplastine partiellement activée

TXA₂ : thromboxane A₂

UI/H/J : unité international par heure par jour

UI/ml : unité international par millilitre

u-PA : activateur urinaire du plasminogène

μG : microgramme

μG/ml : microgramme par millilitre

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°1 score de probabilité de TIH IIpage 45

Tableau N°2 évolution clinique et biologique du patient.....page 77

LISTE DES SCHEMAS

SCHEMA N°1 la coagulation in vivo.....page 19

SCHEMA N°2 physiopathologie de la TIHII.....page 36

COURBE de l'évolution du taux des plaquettes du patient.....pages 78

I

INTRODUCTION

Les héparines sont des molécules largement utilisées en cardiologie, en prévention et en traitement des maladies thrombo-emboliques.

Leur efficacité a été démontrée par de nombreuses études.

Elles présentent comme effets secondaires notables les accidents hémorragiques souvent liés à un surdosage, et les thrombopénies induites par l'héparine de type I (TIH I) et de type II (TIH II).

La TIH de type II est un effet secondaire rare mais gravissime.

Nous rapportons, le cas d'un patient coronarien connu ayant présenté une TIH de type II dans les suites opératoires d'un remplacement valvulaire aortique avec pontage aorto-coronarien (PAC).

A travers cette observation nous ferons le point sur la littérature et les différentes recommandations publiées ces dix dernières années.

II

METHODOLOGIE

Après avoir rapporté une observation clinique très démonstrative d'une TIH de type II, il est fait une synthèse de la littérature publiée ces dix dernières années : cas cliniques, consensus d'experts.

III

RAPPELS SUR

L'HEMOSTASE

L'hémostase comporte trois étapes indissociables : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

A)-L'hémostase primaire [1]

C'est l'ensemble des processus conduisant à la formation du clou hémostatique ou agrégation plaquettaire sur une brèche vasculaire.

Les différents éléments intervenant dans le déroulement de l'hémostase primaire sont : la paroi vasculaire ou endothélium, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène.

1) L'endothélium

Au repos, il a des propriétés anti-thrombotiques, mais une fois activé, il devient pro thrombotique. Une lésion de la paroi vasculaire entraîne sa contraction et sa rétraction par des mécanismes peu connus, mais où la sérotonine et le thromboxane A2 (TXA2), et le système neurovégétatif jouent un rôle.

2) Les plaquettes

Ce sont les éléments figurés les plus petits du sang circulants.

Leur cytoplasme renferme des granules contenant du facteur 4 plaquettaire (FP4), et le facteur Willebrand.

3) Le facteur Willebrand

C'est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (entre 0,5 et $15 \cdot 10^6$ Kilo-daltons). Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes.

4) Le fibrinogène

C'est une protéine formée de six chaînes polypeptidiques A- α , B- β , et γ identiques deux à deux.

5) Déroulement

Une lésion de l'endothélium ou brèche vasculaire favorise l'adhésion des plaquettes au sous endothélium ainsi mis à nu et aux éléments conjonctifs de ce dernier, grâce à des phénomènes biochimiques complexes.

Les plaquettes adhèrent à l'endothélium grâce aux glycoprotéines Ib, au facteur Willebrand, et aux forces hémodynamiques de cisaillement de la paroi vasculaire.

Elles forment ainsi une première couche.

D'autres plaquettes activées par des phénomènes membranaires se fixent à leur tour sur cette première couche : c'est **l'agrégation plaquettaire**.

Elle est rendue possible grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes par l'intermédiaire des glycoprotéines IIb IIIa, présentes à la surface des plaquettes activées.

Le **thrombus blanc** ou **clou plaquettaire** est ainsi formé.

B)-La coagulation ou fibrino formation [1]

C'est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble permettant la consolidation du thrombus blanc.

Elle comprend une cascade de réactions enzymatiques.

L'enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine est la thrombine.

Le processus de formation de la thrombine est complexe.

Il comprend une série ordonnée d'activation enzymatique.

On décrit deux voies d'activation de la coagulation : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque.

1) La voie intrinsèque

Elle fait intervenir le système contact.

Ce système comprend : les facteurs **XII, XI, IX, VIII**.

L'activation de ce système est déclenchée par le contact du facteur XII, avec une surface chargée négativement ou certains composés biochimiques comme par exemple les complexes immuns.

2) La voie extrinsèque

Elle comprend :

- le facteur tissulaire (FT), une protéine non enzymatique présente dans de nombreux tissus.

In vivo, il n'intervient qu'au cours des lésions vasculaires et tissulaires.

-et le facteur **VII** (ou pro convertine).

Le FT en se liant aux phospholipides de la membrane cellulaire notamment la phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine active le facteur **VII**.

Quelle que soit le type de voie activée (intrinsèque ou extrinsèque), la coagulation conduit à la formation du facteur **X**.

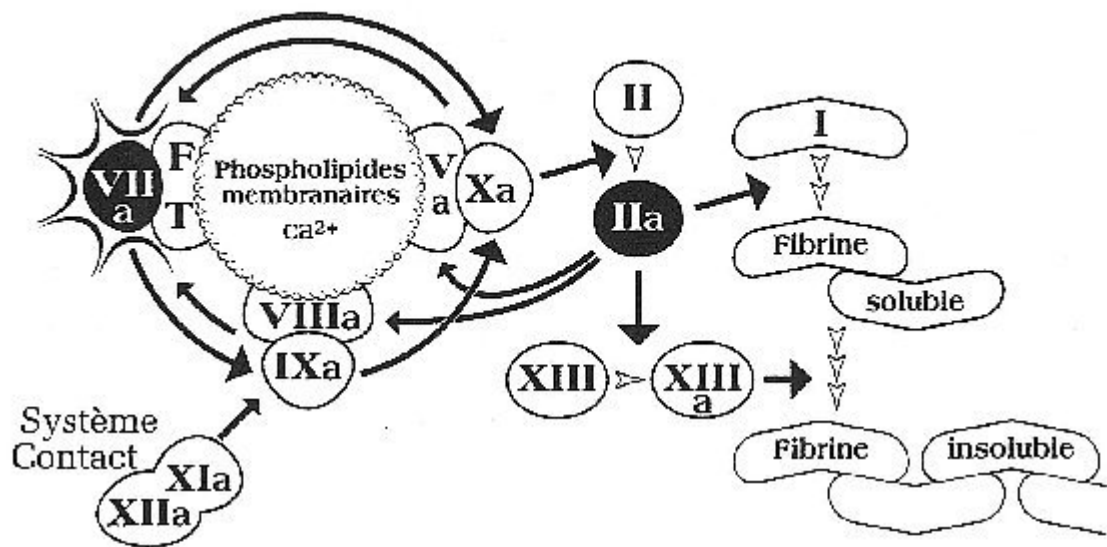
Le facteur **X** activé s'intègre dans un complexe appelé **complexe pro thrombinase** qui contient également le facteur **V** activé, le calcium, et les phospholipides de la surface cellulaire.

Le complexe pro thrombinase se transforme en thrombine (ou facteur **IIa**), une enzyme puissante qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

A noter que les facteurs **X, IX, VII, et II** sont vitamine K dépendants.

Ci-dessous un schéma récapitulatif de l'activation des deux voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation :

Schéma N°1 : [1]



La coagulation in vivo.

Ce schéma remplace désormais la classique cascade avec ses deux voies intrinsèque et extrinsèque. L'initiation de la coagulation commence par l'interaction entre le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII.

L'activation du facteur IX par le facteur tissulaire est l'un des mécanismes d'amplification de la génération de thrombine. On remarquera le rôle accessoire du système contact dont les anomalies perturbent les tests de coagulation in vitro, mais sont asymptomatiques.]

Les réactions essentielles de la coagulation font intervenir les facteurs VII, X, IX et II c'est-à-dire les 4 facteurs vitamine K dépendants fixés à la surface des phospholipides anioniques par l'intermédiaire du calcium ionisé.

C)-Régulation de la coagulation [1]

On connaît trois systèmes inhibiteurs de la coagulation :

- Le système de l'**antithrombine**
- Le système **protéine c-protéine s**
- Le tissue factor pathway inhibitor (**TFPI**)

1) Le système de l'antithrombine

Il inhibe la thrombine (**IIa**), mais aussi les facteurs **Xa, IXa, XIa, XIIa, VIIa** lié au **FT**. L'activité anticoagulante de ce système est potentialisée par l'héparine.

2) Le système protéine c-protéine s

La protéine **c** activée est un inhibiteur très puissant des facteurs **Va** et **VIIIa**. Son action est augmentée par la protéine **s**.

3) Le TPF

C'est un facteur inhibant l'activation du facteur **X** par le complexe **facteur VIIa-facteur tissulaire**.

D)-La fibrinolyse [1]

C'est le troisième temps de l'hémostase.

Il fait intervenir la **plasmine**, une enzyme puissante qui dégrade le caillot de fibrine.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à deux facteurs :

-l'activateur vasculaire du plasminogène encore appelé activateur tissulaire du plasminogène ou **t-PA**,

-et l'activateur urinaire du plasminogène ou pro-urokinase (**u-PA**).

La régulation de la fibrinolyse se fait grâce à l'inhibition du **t-PA** et **u-PA** par le **plasminogen activator inhibitor** ou **PAI**, qui est un régulateur de la fibrinolyse.

Le PAI a principalement pour rôle de prévenir toute activation intempestive du système de fibrinolyse.

IV

LES HEPARINES [2]

A)-Introduction

Ce sont des molécules complexes formées de l'association de protéines et de glycopolysaccharides.

On les classe : en héparines non fractionnées (HNF), et en héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en fonction de leur structure.

Elles possèdent une activité anticoagulante biologique reposant sur une séquence penta saccharide qui leur est commune, mais dont la structure est variable selon le type d'héparine.

B)-Les Héparines non fractionnées [2]

1) Définition

L'héparine non fractionnée ou héparine standard est un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés de charges négatives composé de résidus d'acide glucuronique et d'acide uronique.

Son poids moléculaire(PM) varie entre 3 et 30 kilo Dalton (kDA), avec un poids moyen de 15 kDA [2].

2) Types d'HNF et modes d'administration

On distingue deux types d'HNF :

- l'héparine sodique (HEPARINE CHOAY®) administrée exclusivement par voie intraveineuse
- et l'héparine calcique (CALCIPARINE®) administrée exclusivement par voie sous cutanée.

3) Origine

Son origine est biologique car elle est extraite de muqueuse intestinale porcine et pulmonaire bovine [2].

Elles sont produites dans l'organisme par : les tissus conjonctifs, le foie, la rate, et les poumons.

4) Propriétés

Elle exerce son effet anticoagulant via son cofacteur l'antithrombine (AT), l'inhibiteur physiologique naturel de la plupart des sérines protéases telles que la thrombine (facteur IIa), et le facteur Stuart (facteur Xa).

Sa liaison à l'antithrombine est assurée par une séquence pentasaccharidique particulière retrouvée sur près de 30 % de chaînes polysaccharidiques et répartie au hasard.

Le rapport d'activité antiXa/antiIIa est voisin de 1. Il existe une forte variabilité interindividuelle pour une dose fixe d'héparine.

Elle possède une demi-vie courte de 90 minutes.

5) Indications

a)-Traitement prophylactique

La CALCIPARINE® est indiquée en prévention des accidents thromboemboliques veineux :

- en milieu chirurgical
- et chez les patients alités présentant une insuffisance rénale sévère

L'HEPARINE CHOAY® est indiquée :

- dans la prévention des accidents thromboemboliques artériels,
- en cas de cardiopathies emboligènes (notamment les troubles du rythme supra ventriculaires),
- en cas de thérapeutiques endovasculaires et de chirurgie vasculaire artérielle
- en prévention de la coagulation des circuits de circulation extra corporelle (CEC) et d'épuration rénale.

b) - Traitement curatif

Les héparines calcique et sodique sont toutes les deux indiquées dans:

- les thromboses veineuses profondes constituées
- l'embolie pulmonaire en phase aiguë
- A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable
- les embolies artérielles extra cérébrales.

6) Posologies

a) En traitement préventif

On utilise principalement la CALCIPARINE®.

La posologie recommandée est de 5000 UI/12h pendant 10 jours au minimum.

b) En traitement curatif

Les deux types d'HNF peuvent être utilisés :

-la CALCIPARINE® : la dose initiale est de 500 UI/Kg répartie en deux à trois injections par jour à adapter aux résultats du TCA.

- l'héparine sodique : un bolus de 50 UI/Kg est initialement administré afin d'atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace, puis une dose d'entretien de 20 UI/Kg/h est mise en place à adapter aux résultats du TCA.

7) Surveillance et précaution d'emploi

La surveillance repose sur le dosage du TCA, quelque soit le type d'HNF utilisée.

En traitement préventif avec la CALCIPARINE[®], la surveillance du TCA et/ ou de l'activité anti Xa ne sont pas indispensables, mais la surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire.

En traitement curatif avec la CALCIPARINE[®] ou l'HEPARINE CHOAY[®]. Un premier TCA est dosé 6 heures après le début du traitement. Puis 4 à 6 heures après chaque modification de dose un TCA est prélevé.

La fréquence des contrôles est de un TCA et une numération plaquettaire au moins une fois par jour.

L'objectif est d'avoir un TCA compris entre 1,5 à 3 fois celui du témoin.

L'activité anti Xa (héparinémie) est un test spécifique à l'héparine.

Elle est préférée au TCA en cas d'anomalies préexistantes de ce dernier.

Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml lors d'un traitement curatif.

Les molécules suivantes augmentent le risque hémorragique lié au traitement par héparines : les antiplaquettaires, les anti-inflammatoires, le Dextran[®] 40.

8) Effets secondaires

Les manifestations hémorragiques sont très fréquentes (>10%).

Les thrombopénies notamment la T1H I et la T1H II sont rares (soit entre 0,01 et 0,1 %).

En cas de surdosage accidentel, l'antidote est le sulfate de protamine qui neutralise l'héparine en formant des complexes inactifs avec cette dernière. 100 U AH de protamine neutralisent l'activité de 100 UI d'héparine.

C)-Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [2], [3]

1) Définition et origine

Elles sont obtenues par fractionnement de l'HNF.

Elles ont une taille plus réduite que l'HNF et un poids moyen aux environs de 5 kDA.

2) Propriétés

Les propriétés suivantes les distinguent de l'HNF :

- une demi-vie plus longue,
- un rapport d'activité anti Xa/anti IIa supérieur à 1,
- une meilleure biodisponibilité,
- leur mode d'administration est exclusivement sous-cutanée
- leur élimination est rénale
- leur utilisation nécessite moins de surveillance.

Elles ont une efficacité égale voire supérieure à l'HNF, et sont de plus en plus largement utilisées avec une simplification des schémas thérapeutiques et des indications élargies.

4) Indications

a) Traitement prophylactique

Les HBPM sont indiquées :

- En traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, et chez les patients alités
- En prévention de la coagulation du circuit de circulation extra corporelle au cours de l'hémodialyse

b) Traitement curatif

Elles sont utilisées :

- En traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées avec ou sans embolie pulmonaire
- En traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

5) Posologie

a) Traitement préventif

La posologie recommandée est de 0,4 ml en une injection sous cutanée par jour pendant 10 à 14 jours.

b) Traitement curatif

La posologie recommandée est de 100 UI/Kg/jour répartie en 2 injections espacées de 12 heures.

6) Surveillance et précaution d'emploi

La surveillance repose sur la réalisation bihebdomadaire d'une numération plaquettaire.

L'utilisation des HBPM est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/minute).

Les antiagrégants plaquettaires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-vitamines K, le DEXTRAN 40® potentialisent l'action des HBPM.

7) Effets secondaires

Ils comprennent :

- l'apparition d'hématomes aux points d'injection,
- les thrombopénies de type I ou II,
- des réactions allergiques cutanées ou généralisées.

En cas de surdosage accidentel, le sulfate de protamine peut être utilisé comme antidote : 100 UAH de protamine neutralisent 100 UI d'HBPM.

V
LA THROMBOPENIE
INDUITE PAR L'HEPARINE
(TIH) [4]

La thrombopénie induite par l'héparine est une complication rare mais grave du traitement par héparine.

C'est la plus grave des thrombopénies médicamenteuses avec une mortalité élevée.

Elle est exceptionnellement associée à des hémorragies, et au contraire donne lieu à des complications sévères de type thrombotique artérielles et/ou veineuses.

Elle survient souvent lors de traitement anticoagulant par les HNF, mais elle se voit aussi avec les HBPM.

Elle se caractérise par une diminution de la numération plaquettaire initiale de plus de 40% et se traduit par une thrombopénie inférieure à 100.000/mm³.

Elle est liée à la production d'auto anticorps spécifiques de type IgG dirigés contre l'association moléculaire qui s'établit entre le FP4 et l'héparine.

On distingue deux types de thrombopénies survenant chez les patients traités par HNF, et HBPM, et pour lesquelles la responsabilité des héparines est retenue.

Leurs mécanismes physiopathologiques sont différents.

A)-La thrombopénie induite par l'héparine de type I

1)-Définition [2]

C'est la plus fréquente des thrombopénies induites par l'héparine.

Sa fréquence varie entre 10 et 20 %.

C'est une thrombopénie qui se caractérise par les termes suivants : précoce, modérée, bénigne, asymptomatique et transitoire.

Précoce : car elle survient en règle moins de cinq jours après le début du traitement par héparine, elle est donc d'installation rapide.

Modérée : parce que la numération plaquettaire reste supérieure à 100.000/mm³.

Transitoire : parce que la numération plaquettaire se normalise malgré la poursuite du traitement héparinique.

Bénigne et asymptomatique : car en général elle est sans conséquence clinique.

Il n'y a pas de tests biologiques spécifiques pour sa détection, et son mécanisme n'est pas immunologique.

La numération plaquettaire révèle cette thrombopénie.

2)-Mécanisme

Il s'agit d'une interaction directe non immunologique entre l'héparine et les protéines de surface plaquettaire. Cette interaction renforce la liaison entre le fibrinogène et les plaquettes provoquant une agrégation plaquettaire.

C'est l'effet proagrégant de l'héparine. Il est plus important avec les HBPM.

B)-La thrombopénie induite par l'héparine de type II [2], [4], [5], [6], [7], [8]

1)-Définition

Le terme de TIH est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous HNF, ou HBPM.

C'est une thrombopénie potentiellement grave, d'origine immune qui en règle générale se caractérise par les mots clés suivants : plus tardive, grave, réversible à l'arrêt immédiat du traitement par héparine.

Plus tardive : c'est -à-dire qu'elle apparaît entre le cinquième et le quinzième jour après le début du traitement par héparine.

Mais elle peut survenir plus tôt s'il y a eu une exposition à l'héparine dans les 100 jours qui précèdent, en raison de la persistance d'anticorps circulants. Elle peut également survenir plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt de l'héparine mais cette éventualité est très rare.

Grave : parce que la thrombopénie est plus prononcée et qu'elle s'installe de façon brutale.

Elle donne lieu à des complications de type thrombotiques avec des thromboses artérielles et veineuses.

On note le plus souvent une diminution plaquettaire supérieure à 40 voire 50% par rapport au taux initial, soit une numération plaquettaire comprise entre 30 et 70.000/mm³, et dans tous les cas inférieure à 100.000/mm³.

Réversible à l'arrêt de l'héparine : parce que l'arrêt immédiat de l'héparine permet la ré-ascension et la normalisation de la numération plaquettaire.

2)-Mécanisme physiopathologique

a) Les facteurs impliqués

On distingue :

- Les plaquettes, les cellules endothéliales, les monocytes mais aussi,
- Le facteur FP4 : une chémokine présente dans les granules alpha des plaquettes. Il est libéré sous forme tétramérique exposant un anneau de charges positives indispensable à la liaison de l'héparine.
- L'héparine : elle possède une charge négative grâce à la présence de groupements sulfates expliquant son affinité élevée pour le FP4 qui au contraire est riche en acides aminés basiques de charge positive.

L'interaction héparine-FP4 induit l'expression de néoépitopes impliquant plusieurs acides aminés (P37, R49, L55, K61) responsables de la réponse immune associée à la TIH qui est médiée par les lymphocytes T Helper.

- Les auto anticorps de type IgG : ils sont produits par l'organisme en présence de l'héparine. Le plus souvent, il s'agit d'IgG1 mais parfois IgG3.

Dans certains cas seuls les anticorps de type IgA et /ou IgM sans IgG anti FP4 sont décelés.

Les anticorps peuvent aussi dans de rares cas être dirigés contre d'autres chémokines différentes du FP4 comme l'interleukine 8 ou le Neutrophil Activating Peptid 2 (NAP-2).

La présence de ces anticorps de classe ou de spécificité différentes peut expliquer que le diagnostic biologique des TIH soit difficile chez certains patients, avec des résultats discordants entre les tests.

b) Déroulement

Les plaquettes et les cellules endothéliales stimulées par la présence d'héparine libèrent le FP4.

Le FP4 ainsi libéré se lie avec l'héparine pour former des complexes appelés complexes «FP4-héparine ».

Ces complexes « FP4-héparine » se fixent à la surface des plaquettes du sang circulant, et stimule la synthèse d'autoanticorps IgG par ces dernières.

Les IgG produits vont se lier à ces mêmes complexes «FP4-héparine » qui ont induit leur synthèse, et qui se trouvent fixés à la surface des plaquettes du sang circulant.

Il se produit alors une puissante activation plaquettaire qui s'accompagne de la libération importante de microparticules favorisant la génération de thrombine.

Par ailleurs d'autres cellules notamment les monocytes s'activent par interaction avec les plaquettes activées via la P-selectine ; Mais ils peuvent également s'activer lorsque se fixent à leur surface : soit des autoanticorps IgG préalablement liés aux complexes « FP4-héparine », soit d'autres molécules comme les protéoglycanes de chondroïtine sulfate (PGCS).

Cette activation monocyttaire majore la libération de thrombine avec synthèse de facteur tissulaire.

Les cellules endothéliales sont également activées par les complexes « FP4-héparine » contribuant à leur tour à majorer la libération de thrombine.

Dans ces conditions, l'activation de la coagulation résulte des interactions entre les différentes cellules impliquées et activées c'est-à-dire : les plaquettes, les cellules endothéliales, et les monocytes.

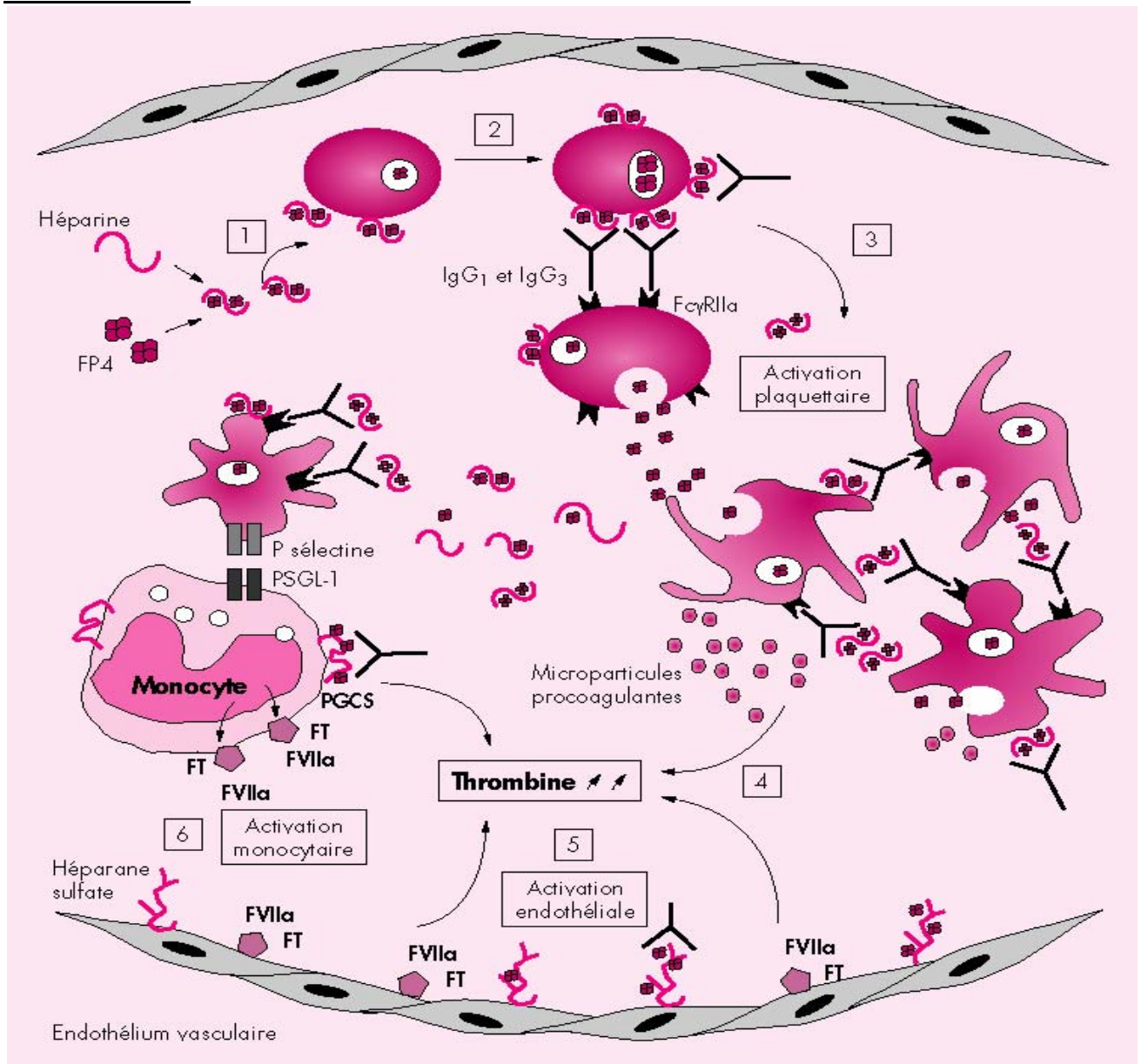
Cette activation pluricellulaire est plus importante s'il existe déjà un syndrome inflammatoire, un état pré thrombotique ou une situation clinique, génératrice d'une activation plaquettaire pouvant potentialiser la pathogénicité des auto anticorps produits.

Dans le cas particulier de la TIH II, la formation des thromboses est donc multifactorielle. Car l'excès de thrombine généré par l'activation des différentes cellules en présence, provoque la libération de microparticules procoagulantes.

Cette situation favorise la formation de thrombi fibrino-plaquettaires à l'origine d'une hypercoagulabilité et de thromboses.

Ci-dessus le schéma explicatif des différentes étapes de la physiopathologie de la TIH II :

SCHEMA N°2 :



3) Le diagnostic d'une TIH de type II [2], [4], [5], [6], [7], [8]

3-1-Circonstances de découverte

Le diagnostic d'une TIH II repose sur une concertation étroite entre le clinicien et le biologiste.

Ce sont les caractéristiques cliniques et biologiques de la TIH II qui permettent de poser avec certitude le diagnostic.

3-2-Aspects cliniques

Il s'agit essentiellement de manifestations thromboemboliques artérielles et veineuses.

Au plan veineux : les thromboses profondes sont les plus fréquentes soit environ 50% des patients. Elles doivent être systématiquement recherchées. Puis viennent les thromboses veineuses cérébrales.

Au plan artériel : les thromboses sont plus rares mais très évocatrices. Elles peuvent toucher toutes les artères mais avec une plus grande prédilection pour l'aorte abdominale et ses branches.

D'autres signes cliniques notamment les nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine peuvent survenir.

Les événements hémorragiques sont rares, sauf lorsque la TIH II est associée à une CIVD.

Lorsqu'une TIH II est fortement suspectée chez un patient, l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie s'impose, de même que la suppression de toutes les lignes de perfusion héparinée.

Le patient doit être admis dans une unité de soins intensifs.

La déclaration au centre régional de pharmacovigilance est obligatoire.

3-3-Aspects biologiques

a) La thrombopénie

Il est important d'adopter une démarche anamnestique rigoureuse, permettant d'analyser l'évolution de la numération plaquettaire du patient.

On pourra alors déterminer, le délai de survenue de la thrombopénie en se basant sur la chronologie d'apparition de cette dernière par rapport à la date de la première administration de l'héparine.

Typiquement la thrombopénie apparaît 5 à 8 jours après le début de l'héparinothérapie.

Mais ce délai peut être plus court, c'est-à-dire avant le cinquième jour, voire dès le premier jour du traitement surtout chez les patients exposés à l'héparine dans les trois mois précédents (patients sensibilisés).

Ce délai peut être aussi très long c'est-à-dire plus de trois semaines surtout avec les HBPM [11].

La numération plaquettaire est un autre élément important.

Le plus souvent le diagnostic de TIH est évoqué devant : une thrombopénie inférieure à $100.000/\text{mm}^3$.

Dans la majorité des cas la thrombopénie est comprise entre 30 et $70.000/\text{mm}^3$.

L'essentiel est d'éliminer, dans un premier temps une fausse thrombopénie, car certaines thrombo agglutinations peuvent persister même sur un tube citraté (contacter le laboratoire d'hématologie).

Il est important de souligner qu'une TIH II authentique peut être observée sans thrombopénie.

Dans ce cas seule une diminution de la numération plaquettaire supérieure à 40% par rapport à la numération initiale, permet de faire le diagnostic.

A ce stade de l'analyse anamnestique, tout l'enjeu est d'évoquer et d'éliminer les autres causes possibles de thrombopénie en tenant compte du contexte.

Il faut alors éliminer une thrombopénie due :

- à l'effet proagrégant de l'HNF, donc une thrombopénie modérée et précoce de type I

-à une hémodilution par consommation des plaquettes dans les circuits extracorporels ou la contre-pulsion par ballonnet intra aortique dans un contexte post opératoire en chirurgie cardiaque

-à une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD),

-à une allo immunisation anti plaquettaire par administration de produits sanguins labiles (transfusions massives),

- à une hémorragie, ou un sepsis,

-à un traitement associé comme l'usage de certains antibiotiques, ou antimitotiques, et surtout les inhibiteurs des glycoprotéines GP IIb et GP IIIa dans les SCA, qui sont potentiellement thrombopéniants.

Ces pathologies citées ci-dessus, que l'on retrouve souvent chez les patients de réanimation ou chez des patients opérés peuvent coexister avec la TIH II et aggraver la thrombopénie.

Cependant leur présence n'exclut pas le diagnostic.

Après confirmation de la thrombopénie par un nouveau prélèvement sur tube citraté, les tests biologiques permettant le diagnostic peuvent être effectués.

Il existe deux groupes de tests : les tests fonctionnels, et les tests immunologiques.

b)-Les tests fonctionnels

Ils comprennent le test d'agrégation plaquettaire (**TAP**), et le test de libération de la sérotonine marquée au **14 C (SRA)**.

*Le test d'agrégation plaquettaire (TAP) : [5], [6], [7]

C'est le test le plus utilisé couramment dans les laboratoires spécialisés.

Il recherche in vitro une activation plaquettaire en présence d'héparine.

Son principe consiste à mettre en contact et à faire incuber le plasma ou le sérum du patient avec des plaquettes témoins (provenant de donneurs), en présence d'héparine.

Une lumière incidente augmente en cas d'agrégation.

C'est un test qui nécessite des plaquettes témoins fraîches.

Il a une bonne spécificité de 80 %, et une bonne sensibilité jusqu'à 91 %.

*Le test de libération de la sérotonine marquée au 14 C (SRA) [5], [6], [7] :

Il est considéré comme le test de référence.

Il mesure la libération de la sérotonine marquée au **14 C** par des plaquettes témoins lavées et exposées au mélange d'héparine et de plasma du patient.

Son principe consiste à faire incuber des plaquettes témoins avec de la sérotonine marquée.

Ensuite elles sont lavées et mise en contact avec le sérum du patient et diverses concentrations d'héparine.

Si des anticorps spécifiques IgG sont présents, les plaquettes sont activées et elles relarguent de la sérotonine marquée.

Ensuite la radioactivité du surnageant est mesurée.

Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90 %.

De réalisation longue et contraignante il est réservé à de rares laboratoires spécialisés.

c)-Les tests immunologiques

Il s'agit du test d'immunodosage ELISA, et du test d'immunofixation en gel.

*Le test ELISA : c'est le test qui recherche des anticorps spécifiques de la TIH II : les IgG.

Le prélèvement sanguin pour la détection des anticorps héparine dépendants doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine.

Le délai de réalisation des tests de détection des anticorps et d'obtention de leurs résultats doit être le plus court possible. De façon optimale entre 48 et 72 heures.

Son principe : il consiste à utiliser un support solide recouvert de complexes FP4-héparine que l'on recouvre du sérum du patient.

On révèle les anticorps sériques éventuellement fixés avec un anticorps anti immunoglobuline humaine couplé à la peroxydase.

Avantages du test ELISA:

- Il est accessible à tous les laboratoires,
- sa pratique est standardisée et facile,
- Il est très sensible et spécifique vis-à-vis des auto anticorps anti-FP4,
- Il permet d'identifier les trois types d'immunoglobulines : IgG, mais aussi les IgA, et les IgM,
- Il permet de quantifier les anticorps dirigés contre les complexes « FP4-héparine »,
- le degré de concordance avec les tests fonctionnels est de l'ordre de 80%.

Inconvénients du test ELISA :

- sa réalisation est difficile dans l'urgence,
- c'est une bonne méthode mais elle n'est pas très spécifique car elle révèle tous les isotypes d'immunoglobulines humaines, alors que seules les IgG sont spécifiques de la TIH II,
- Il a une mauvaise valeur prédictive positive de la TIH, mais une bonne valeur prédictive négative,

-Il existe des techniques en phase liquide, qui sont de meilleure sensibilité car ne détectent que les IgG.

*L'immuno fixation en gel : son principe consiste à déposer dans un premier temps, le sérum du patient préalablement concentré sur un gel.

Un champ électrique est ensuite appliqué afin d'obtenir la migration des immunoglobulines en fonction de leur taille.

Dans un deuxième temps, des antigènes sont ajoutées individuellement sur chaque piste de migration.

La présence d'une immunoglobuline se traduit par l'apparition d'une bande étroite après coloration des complexes précipités.

Il est plus spécifique de la TIH II que le test ELISA, car il est moins sensible vis-à-vis des anticorps IgA et IgM.

Il a en plus l'avantage d'être plus facile à réaliser en urgence avec un délai de réponse rapide (en moins de trois heures).

d)-Autres tests biologiques

D'autres tests biologiques ont été récemment décrits et requièrent une validation par des études plus larges.

Il s'agit de :

-**La cytométrie en flux** : qui recherche une expression membranaire d'antigènes témoins d'une activation plaquettaire (CD62 ou P-sélectine), ou l'émission de microparticules phospholipidiques (Annexine V).

-**La bioluminescence** : elle mesure le relargage d'ATP par les granules denses plaquettaires en cas d'activation immunologique héparine dépendante.

4)-Interprétation des résultats biologiques

En cas de suspicion de TIH II, l'idéal serait de faire le test de référence soit le SRA.

Mais à défaut de ce dernier, les autres tests cités ci-dessus sont contributifs :

Le test d'activation plaquettaire (TAP), et le test ELISA sont complémentaires et permettent d'améliorer le diagnostic de TIH, les deux tests TAP et ELISA doivent donc être effectués systématiquement.

-Si les deux tests sont **négatifs** : le diagnostic de TIH II est peu probable.

-Si les deux tests sont **positifs** : le diagnostic de TIH II est très probable.

-Si les deux tests sont discordants: il peut s'agir de la détection d'anticorps IgA ou IgM qui n'activent pas les plaquettes et donc n'ont pas de conséquence clinique (faux positif).

A l'inverse la négativité d'un des tests n'exclut pas le diagnostic de TIH II, la clinique et la cinétique des plaquettes sont des critères essentiels au diagnostic.

Après une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, un résultat positif du seul test ELISA n'est pas suffisant pour poser le diagnostic.

5)-Le score de probabilité clinique de TIH II ou score 4 T [9]

C'est un score de probabilité clinico-biologique permettant de classer les patients du risque faible au risque élevé de TIH II.

Il a été proposé par WARKENTIN.

Ce score tient compte de la thrombopénie, du délai de survenue de celle-ci, de la présence de thrombose, de la présence ou non d'une autre cause de thrombopénie.

Il est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°1 : score de probabilité clinique de TIH II (4 T) [9], [17]

<p><u>THROMBOPENIE</u></p> <p>a)-Diminution de plus de 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100.000/mm³</p> <p>b)-Diminution de 30 à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 20.000/mm³</p> <p>c)-Diminution de moins de 30 % de la numération plaquettaire ou plaquettes < 10.000/mm³</p>	<p><u>SCORE</u></p> <p>+ 2</p> <p>+1</p> <p>0</p>
<p><u>DELAI DE SURVENUE DE LA THROMBOPENIE</u></p> <p>a)-Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 8 jours après le début de l'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente</p> <p>b)-Chute de la numération (ou thrombose) après plus de 10 jours de traitement par héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi-récente (de 30 à 100 jours)</p> <p>c)-Aucun des cas précédents</p>	<p><u>SCORE</u></p> <p>+2</p> <p>+1</p> <p>0</p>
<p><u>THROMBOSE/CLINIQUE</u></p> <p>a)-Nouvelle thrombose ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'héparine</p> <p>b)-Extension d'une thrombose préexistante ou suspicion de thrombose non confirmée ou érythème cutané après injection d'héparine</p> <p>c)-Aucun évènement thrombotique</p>	<p><u>SCORE</u></p> <p>+2</p> <p>+1</p> <p>0</p>
<p><u>AUTRE DIAGNOSTIC DE THROMBOPENIE</u></p> <p>a)-Aucune autre cause possible de thrombopénie</p> <p>b)-Autre cause possible</p> <p>c)-Autre cause certaine de thrombopénie</p>	<p><u>SCORE</u></p> <p>+2</p> <p>+1</p> <p>0</p>

6)-Interprétation des résultats du score 4T [9]

Un score entre 0 à 3 : signifie qu'il y a une faible probabilité de TIH II.

Un score entre 4 à 5 : témoigne d'une probabilité modérée de TIH II.

Et score entre 6 à 8 : témoigne d'une probabilité élevée de TIH II.

7) Les formes cliniques de TIH II

On distingue :

7-1-La TIH II aiguë ou active

Ce sont des patients présentant une thrombopénie, et chez lesquels la présence d'anticorps anti héparine-FP4 a été détectée.

7-2-La TIH II récente ou subaiguë

Ce sont des patients ayant une numération plaquettaire normalisée mais pour lesquels les anticorps anti héparine-FP4 sont encore détectables.

7-3-La TIH II dite « antérieure »

C'est lorsque le patient présente une histoire antérieure de TIH, mais avec des anticorps indétectables.

7-4-La TIH II sans thrombose

C'est un patient présentant une thrombopénie, avec un dosage des anticorps anti héparine-FP4 positif sans aucune thrombose artérielle ou veineuse.

7-5-La TIH II avec thrombose

C'est la situation la plus fréquente. La thrombopénie est associée à des thromboses artérielles et/ou veineuses.

8) Traitement d'une TIH II

Actuellement nous disposons de médicaments constituant une alternative efficace aux héparines.

Trois molécules ont été particulièrement étudiées :

- le danaparoïde sodique (ORGARAN®),
- les hirudines avec notamment la lépirudine (REFLUDAN®) et accessoirement la désirudine (REVASC®),
- et l'argatroban (ARGATROBAN®).

8-1-Le danaparoïde sodique (ORGARAN®) [5]

8-1-1- Définition

C'est un héparinoïde dont la préparation contient de l'héparane-sulfate, du dermatane –sulfate et du chondroïtine-sulfate.

Il ne contient pas d'héparine, ni de fragment d'héparine.

8-1-2- Propriétés

Son action anti thrombotique semble principalement liée à son activité anti Xa associée à une faible activité anti IIa.

La demi-vie d'élimination de l'activité anti Xa est d'environ 25 heures celle de l'activité anti IIa de seulement 7 heures.

8-1-3- Indications

Elles comprennent :

- Le traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques en chirurgie orthopédique et oncologique
- Le traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH II aiguë sans thromboses artérielle ou veineuse
- Le traitement prophylactique des patients ayant des antécédents de TIH II nécessitant un traitement anti-thrombotique
- Le traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH II aiguë.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) concerne :

- le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie (cardiaque ou non, notamment en orthopédie), en médecine et en oncologie.
- Et le traitement prophylactique et curatif des manifestations thromboemboliques des patients atteints de TIH II, ou ayant des antécédents documentés de TIH II.

8-1-4- Posologie et modes d'administration

a) Traitement prophylactique

Chez les patients atteints de TIH II aiguë sans thromboses artérielle et/ ou veineuse, la posologie recommandée est de :

- 750 UI** en sous cutané trois fois par jour si le poids < **90 Kg**,
- 1250 UI** en sous cutané trois fois par jour si le poids > **90 Kg**.

Chez les patients ayant des antécédents de TIH II : la posologie est de :

- 750 UI** deux fois par jour si le poids <**90 Kg**,
- 1250 UI** en sous cutané deux fois par jour si le poids >**90 Kg**.

La durée du traitement prophylactique est de 7 à 10 jours quelque soit le type de patients.

b) Traitement curatif

Lorsqu'il est prescrit comme traitement d'une thrombose artérielle et ou veineuse, la posologie est identique que l'on se trouve à la phase aiguë, ou à distance de la TIH II.

*Une dose de charge qui varie selon le poids est initialement administrée. Elle est de :

- 1250 UI** en intra veineuse si le poids < **55 Kg**,
- 2500 UI** en intra veineuse si **55 Kg < poids < 90 Kg**
- **3750 UI** en intra veineuse si le **poids > 90 Kg**

*La dose d'entretien peut être administrée : en intraveineuse continue à la seringue électrique, ou en sous cutané avec une décroissance progressive.

**En intraveineuse continue (IVSE)*, le schéma de décroissance est le suivant :

- **400 UI/heure** pendant **4 heures** puis,
- **300 UI /heure** pendant les **4 heures** suivantes puis ensuite,
- **150 et 200 UI /heure** pendant toute la durée du traitement, à ajuster en fonction de l'activité anti Xa plasmatique.

**En sous cutané (SC)*, la dose d'entretien est adaptée au poids du patient:

- **1500 UI** deux fois par jour si le poids < **55 Kg**,
- **2000 UI** en sous cutané deux fois par jour si **55 Kg < poids < 90 Kg**,
- **1750 UI** en sous cutané trois fois par jour si le poids > **90 Kg**.

8-1-5- Surveillance et précautions d'emploi

La surveillance du traitement, se fait par la mesure de l'activité anti Xa. Il s'agit d'une activité anti Xa spécifique à l'ORGARAN® qu'il faut préciser au laboratoire d'hématologie.

Pour le traitement d'une thrombose constituée, l'activité anti Xa (ORGARAN®) doit être comprise entre **0,5 et 0,8 UI/ml**.

L'élimination est essentiellement rénale. La réduction de la posologie en cas d'insuffisance rénale doit être guidée par l'activité anti Xa (ORGARAN®).

Le relais danaparoïde sodique et AVK n'est institué que lorsque le risque thrombo embolique est bien contrôlé par le danaparoïde sodique soit 5 à 7 jours de traitement et quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm³.

L'association de l'ORGARAN® à l'aspirine conduira à la prudence compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique qu'elle peut induire.

Il est recommandé de n'arrêter l'ORGARAN® que, lorsque l'International Normalized Ratio (INR), se situe dans la zone thérapeutique deux jours de suite, après un minimum de 72 heures de traitement par anti vitamine K(AVK).

8-1-6- Effets secondaires

Malgré un risque de réactivité croisée in vitro de 5 à 10 % avec les anticorps associés à la TIH II, la faible fréquence des conséquences cliniques permet de proposer le danaparoïde sodique comme traitement anti thrombotique substitutif pour les patients présentant une TIH II.

Le traitement peut être débuté sans attendre les résultats d'une recherche de réactivité croisée in vitro.

En revanche, il convient de surveiller la numération plaquettaire de façon quotidienne jusqu'à sa normalisation.

En cas de surdosage, la conduite à tenir n'est pas clairement définie, et les experts ne recommandent d'autre solution que l'arrêt du danaparoïde sodique.

L'usage de la protamine, n'est pas recommandé bien qu'elle neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoïde sodique.

En cas d'hémorragie grave, le recours à la transfusion de plasma frais ou de plaquettes s'impose. Si l'hémorragie devient incontrôlable, une plasmaphérèse peut être envisagée.

8-2-Les hirudines [5]

8-2-1-La lépirudine (REFLUDAN®)

a) Définition

C'est une hirudine recombinante, inhibitrice directe de la thrombine humaine.

b) Propriété

Elle bloque tous les effets de la thrombine notamment la transformation du fibrinogène en fibrine, et l'activation plaquettaire.

La demi-vie d'élimination est comprise entre **0,8 et 1,7 heure**, et l'élimination est essentiellement rénale.

c) Indication

L'AMM concerne le traitement des patients atteints d'une TIH II, et le traitement de la maladie thrombo embolique en général.

d) Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de : **0,4 mg/Kg** en bolus intra veineux suivi de **0,15 mg/kg** en perfusion intra veineuse continue.

La voie d'administration est exclusivement intra veineuse.

e) Surveillance et précaution d'emploi

L'adaptation de la posologie est essentielle, étant donnée une grande variabilité intra et inter individuelle de l'action anti coagulante.

La surveillance biologique repose sur le dosage du TCA, mais les experts émettent des réserves, car dans certains cas, le TCA n'est pas le test le mieux adapté pour dépister un surdosage.

Ils proposent d'utiliser le temps d'Ecarinel (ECT) sur plasma ou sur sang total, ou l'activité anti thrombotique plasmatique par méthode chromo génique.

En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire le bolus à **0,2 mg/Kg**, et le débit de perfusion en fonction de la clairance de la créatinine.

Compte tenu de l'importance et de la difficulté de la surveillance biologique, il est recommandé de transférer ces patients dans des centres spécialisés ayant l'expérience du traitement par lépirudine.

Le relais lépirudine-AVK n'est institué que lorsque le risque thrombo embolique est bien contrôlé par la lépirudine.

L'AVK n'est commencé qu'après avoir réduit progressivement les doses de lépirudine pour obtenir un TCA à peine supérieur à 1,5 fois le témoin.

Dès que l'INR atteint 2, le traitement par lépirudine est arrêté.

f) Effets secondaires

Le risque majeur est hémorragique. Ce risque dépend principalement de la posologie utilisée et du contexte clinique.

Il est majoré lors d'une insuffisance cardiaque, d'un traitement thrombolytique associé, d'une chirurgie cardiaque, ou d'un cathétérisme récent.

Certains cas d'anaphylaxie ont été décrits suite à une sensibilisation, raison pour laquelle il n'est pas recommandé de l'utiliser plus d'une fois.

Des anticorps anti lépirudine se développent chez environ 30% des patients et leur présence peut prolonger l'effet thérapeutique.

En cas de surdosage, la conduite à tenir n'est pas clairement définie, il convient d'arrêter la lépirudine.

En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, et de concentrations excessives de lépirudine, des cas cliniques et des données obtenues in vitro suggèrent qu'une hémofiltration ou une hémodialyse peut être pratiquée en urgence.

8-2-2-La désirudine (REVASC®)

a) Définition

C'est une hirudine recombinante.

b) Propriétés

La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures et l'élimination urinaire atteint 40 à 50 % de la dose administrée.

c) Indication

La désirudine est indiquée dans la prévention de la thrombose veineuse après une prothèse de hanche et de genou.

d) Posologie et mode d'administration

La posologie est de **15 mg : 2 fois/J** sans adaptation au poids.
Elle est utilisable uniquement par voie sous cutanée.

e) Surveillance et précautions d'emploi

Le TCA est surveillé en cas d'insuffisance rénale (TCA ratio <2 au pic c'est-à-dire 1 à 3 heures après l'injection sous cutanée).

Des précautions doivent être prises lors de risques accrus de complications hémorragiques et ou sur certains terrains.

Ce médicament n'a pas été étudié pour les TIH II en phase aiguë. Il pourrait être proposé dans la prévention en chirurgie orthopédique pour un patient ayant des antécédents de TIH II.

8-2-3-L'argatroban (ARGATROBAN®) [28]

a) Définition

C'est un inhibiteur direct de la thrombine.

b) Propriétés

Il se lie de façon sélective et réversible au site catalytique de la thrombine agissant ainsi comme un inhibiteur compétitif.

Il n'y a pas de réaction croisée avec l'héparine.

Sa demi-vie est comprise entre 40 et 50 minutes.

c) Indications

L'AMM a été obtenu en Amérique du nord et au Japon pour les angioplasties coronariennes et le traitement de la TIH II.

d) Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est une perfusion intraveineuse avec :

- un débit de départ compris entre **0,5 et 1µg/Kg/minute** pouvant être augmenté à **2µg/Kg/minute** à ajuster au TTPa.
- qui doit être compris entre 1,5 et 3 fois la normale.

Cette posologie est réduite à 0,5µg/Kg/minute chez le patient présentant une insuffisance hépatique modérée. A ce jour, il n'existe pas d'antidote connu de l'argatroban.

Son administration se fait sous forme de perfusion intraveineuse continue.

e) Surveillance et précaution d'emploi

La surveillance du traitement se fait par le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa).

En curatif, le TTPa doit être compris entre 1,5 et 3 fois la normale.

Le traitement par l'argatroban augmente le TCA, le temps de Quick (TQ), le temps de coagulation activée, le temps de thrombine et l'INR.

Son métabolisme se fait principalement par le foie et son élimination est biliaire.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire selon l'âge, le sexe ou l'existence d'une insuffisance rénale (même chez les patients hémodialysés).

Des adaptations thérapeutiques sont nécessaires chez les patients ayant une insuffisance hépatique. La posologie est réduite à 0,5µg/Kg/minute en cas d'insuffisance hépatique modérée.

A ce jour, il n'existe pas d'antidote connu de l'argatroban.

9) Durée du traitement d'une TIH II [28]

Elle varie selon que l'on est en présence ou non de thromboses.

Dans le cadre d'une TIH II sans thrombose le traitement doit être poursuivi au minimum jusqu'à la normalisation de la numération plaquettaire.

Pour plus de prudence, il est recommandé par la suite de faire un mois supplémentaire de traitement par AVK.

Dans le cadre d'une TIH II avec thrombose, la mise en place du traitement alternatif à l'héparinothérapie doit être précoce et un relais par AVK est nécessaire pour une durée de 3 à 6 mois à partir du moment où la numération plaquettaire et l'état clinique du patient le permettent.

10)-Autres thérapeutiques utilisables chez un patient suspect de TIH II [5]

a) Les anti-vitamines K (AVK)

Ils ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë.

Ils sont introduits au plus tôt lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée.

Ils doivent être mis en route sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparoïde sodique ou hirudine).

b) Les antiplaquettaires

Ils ne peuvent être utilisés seuls.

L'intérêt de l'association agents anti plaquettaires et anti coagulants peut être discuté dans certains cas de TIH II avec complications thrombotiques artérielles.

L'efficacité d'une telle association n'est pas validée.

L'ilopost (ILOMEDINE®) et l'époprosténos (FLOLAN®) comportent des risques d'hypotension, et ne sont pas indiqués en dehors de la chirurgie cardio vasculaire.

c) Les antagonistes des récepteurs GP IIb IIIa [26]

Ils ont été utilisés avec succès dans certains cas rares d'occlusion coronaire aiguë post angioplastie au cours de TIH II.

d) Les thrombolytiques

Ils peuvent être une indication pour les complications thrombotiques graves.

e) Le fondaparinux sodique (ARIXTRA®)

C'est un penta saccharide de synthèse ayant une action anti Xa pure indirecte.

Il agit en inhibant de façon sélective le facteur X activé.

Le facteur X ainsi fixé n'est plus disponible.

Ce qui interrompt la cascade de la coagulation.

Du fait de sa structure expliquant sa faible immunogénicité, le fondaparinux n'interagit pas avec le FP4 ni avec le sérum du patient ayant présenté une TIH II.

Son utilisation dans le cadre d'une TIH II est encore en cours d'étude.

f) Immunoglobulines et plasmaphérèses

Ces thérapeutiques ont été exceptionnellement utilisées.

g) L'interruption cave

La pose d'un filtre peut être proposée, en cas d'embolie pulmonaire grave associée à un risque hémorragique élevé contre indiquant l'anticoagulation.

h) La thrombo-embolctomie chirurgicale

Sa pratique est exceptionnelle, et se justifie lorsque l'ischémie menace le pronostic fonctionnel du, ou des membres et/ou le pronostic vital.

i) Autres anti-thrombotiques non disponibles en France

Ils sont intéressants et utilisables au cours des TIH II.

Il s'agit du :

- **ximelagatran** : une autre anti thrombine directe active par voie orale dont l'utilisation thérapeutique dans les TIH II n'a pas encore été rapportée.

11) Les thérapeutiques dangereuses en phase aiguë de TII II [5]

-Les HBPM sont formellement contre indiquées en cas de TII II avec une HNF.

-La transfusion des plaquettes n'est pas recommandée car elle peut favoriser la survenue de thromboses ou le processus de consommation.

-Les hémorragies associées aux TII II sont exceptionnelles mais des transfusions plaquettaires sont envisageables en cas de saignement grave.

-Les AVK ne doivent jamais être utilisés seuls.

VI

**OBSERVATION D'UN
CAS CLINIQUE**

Mr L. âgé de 74 ans, cadre commercial à la retraite, est adressé aux urgences de BRIVE le 02/10/08, par le cardiologue du centre de réadaptation cardiaque.

En effet, il est hospitalisé dans ce centre depuis 4 jours en postopératoire d'un remplacement valvulaire avec pontages aorto-coronariens.

Il présentait un tableau de syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST.

A)-Facteurs de risque athéromateux

Les facteurs de risques athéromateux sont :

- Hypertension artérielle (HTA)
- Surpoids (poids : 83 Kg, et taille : 1,73m, IMC : 28,71)
- Dyslipidémie

B)- Antécédents extra-cardiologiques

-broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

-appendicectomie

C)-Antécédents cardiologiques

-Septembre 2007 : en raison d'un angor d'effort ancien, une coronarographie est réalisée.

Elle retrouve une sténose serrée de l'artère inter ventriculaire antérieure moyenne (IVA) : réalisation d'une angioplastie transluminale et pose de 3 stents.

-En Décembre 2007 : devant la persistance de l'angor d'effort, réalisation d'une épreuve d'effort et d'une scintigraphie myocardique qui sont revenues positives.

-Février 2008 : réalisation d'une nouvelle coronarographie.

Elle met en évidence :

- de nouvelles lésions coronariennes avec une sténose significative sur l'ostium de la circonflexe et la bissectrice
- il n'y a pas de resténose sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA)
- un rétrécissement aortique serré avec une surface indexée à 0,45 cm²/m², et un gradient moyen de 43 mm Hg.

Le rétrécissement aortique est confirmé par l'échographie trans-œsophagienne (ETO), qui de plus retrouve un athérome aortique avec des plaques calcifiées de 5 mm d'épaisseur sur l'aorte ascendante et la crosse aortique ainsi qu'un thrombus flottant pédiculé de 10 mm sur une plaque ulcérée de l'aorte descendante.

-En Juin 2008 : indication chirurgicale de remplacement valvulaire aortique posée avec pontages aorto-coronariens.

Mais l'intervention doit être reportée à Septembre 2008 en raison d'un accident ischémique transitoire (AIT).

-Le 19 septembre 2008 : il est opéré d'un remplacement valvulaire aortique avec mise en place d'une bio prothèse PERIMOUNT EASE N°23, associé à une double revascularisation : l'artère mammaire interne gauche sur l'IVA et un greffon veineux sur la marginale.

Les suites opératoires sont marquées par l'apparition de troubles respiratoires bénins dans un contexte de syndrome obstructif distal.

Le 20 Septembre 2008 : c'est-à-dire dès le lendemain de l'intervention, la CALCIPARINE® est débutée. La dose initiale est de 0,5 ml X 2/ jour à adapter aux valeurs du TCA.

-Le 29 Septembre 2008 : il est admis en convalescence au centre de réadaptation fonctionnelle.

D)-En réadaptation fonctionnelle

1) A l'admission

L'examen clinique : tension artérielle(TA) 15/8, pouls : 90/minute.

L'auscultation cardiaque retrouve un souffle proto méso-systolique en écharpe estimé à 2/6 à l'apex.

Il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs, mais on retrouve quelques crépitations aux deux bases pulmonaires.

L'insuffisance cardiaque est confirmée par un taux de Brain Natriuretic Protein (BNP) à 1700 pg/ml.

Il n'y a pas de souffle carotidien. On note la présence d'une ecchymose bénigne au niveau du pied et du mollet gauche (zone de prélèvement des greffons veineux).

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

2)-L'électrocardiogramme (ECG)

- Le rythme est régulier et sinusal à 85 battements par minute
- avec un aspect QS en V1 et V2
- un sous-décalage significatif d'environ 1,5 mm en V2, V3, V4, V5
- et un léger sus-décalage du segment ST en D3, et AVF compatible avec une nécrose actuelle ou semi récente.

3)-L'échographie cardiaque trans thoracique (ETT)

Elle retrouve : un ventricule gauche normal, une prothèse aortique fonctionnant bien, des pressions pulmonaires non mesurables.

4)-La radiographie du thorax

Elle montre un rapport cardio thoracique(RCT) à 0,50 et une petite surélévation de la coupole droite.

5)-Le traitement

Il comprend :

- CALCIPARINE®**: 0,45 ml trois fois par jour
- ASPEGIC® 100 mg** : 1 sachet par jour,
- LASILIX®500 mg** : ½ CP/j,
- CORDARONE®200 mg** : 1 CP /jour,
- CRESTOR®5 mg**: 1CP/jour,
- AMLOR®5 mg**: 1 CP/jour,
- KALEORID® 1000 mg** : 1 CP X2 /jour,
- **FORADIL®** : 1 bouffée X 2/jour.

Il est proposé au patient un programme de réadaptation douce (parcours de marche, gymnastique douce).

6)-Evolution clinique au centre de réadaptation fonctionnelle

-Dans la nuit du 29 au 30 Septembre 2008

Hyperthermie à 38°C.

-Le 30 Septembre 2008

Un bilan biologique est réalisé à la recherche d'un point d'appel.

Il retrouve :

-une hyperleucocytose à 15200 globules blancs avec 81% de neutrophiles,

-une CRP à 140 mg/l, et une anémie à 10,5 g/dl

- la BNP à 1470 pg/ml

La radiographie du thorax montre une petite opacité systématisée en base droite.

Devant cette pneumopathie basale droite, il est décidé de temporiser avant l'antibiothérapie pour prélever des hémocultures et un examen cytobactériologique des urines (ECBU).

Un traitement antipyrétique avec du PARACETAMOL 1 gramme (G) toutes les 6 heures, en systématique est prescrit.

Sur l'ECG, un bloc de branche droit et un héli bloc antérieur sont apparus.

En fonction des résultats du TCA, la CALCIPARINE® est augmentée à 0,5 ml x 3 par jour.

-Dans la nuit du 01 au 02 Octobre 2008 : Mr L. présente un épisode de dyspnée avec une désaturation à 67%, régressif sous oxygène à 4L/minute, associé à une majoration des râles crépitants, jusqu'à mi hauteur des poumons.

-Le matin du 02 Octobre 2008

L'échographie cardiaque est recontrôlée.

Elle ne donne pas d'éléments en faveur d'une embolie pulmonaire, les cavités droites ne sont pas dilatées, les pressions pulmonaires n'ont pas été calculées, aucun trouble manifeste de la contractilité ventriculaire gauche n'a été mise en évidence.

La bio prothèse aortique fonctionne normalement avec un gradient moyen de 10,6 mmHg et il n'y avait pas de fuite aortique.

La biologie retrouve :

- La troponine dosée pour la première fois, est augmentée à 1,66 ng/ml, pour une normale inférieure à 0,4 ng/ml.
- Les CPK MB sont normales,
- La myoglobine est très discrètement augmentée à 129 ng/ml pour une normale inférieure à 107 ng/ml;
- Les D dimères sont supérieurs à 5000 ng/ ml.

Devant cette forte suspicion de nécrose myocardique indolore, il est adressé aux urgences de l'hôpital de BRIVE.

E)-Aux urgences de l'hôpital de BRIVE

1)-A l'admission

Les constantes :

Pouls : 73 battements/minute, TA : 133/52 mm Hg, saturation en oxygène (SaO₂) 91% sous 3 L d'oxygène par minute, température 37,4°C.

L'examen clinique retrouve un patient modérément polypnéique sous oxygène avec des crépitants aux deux bases pulmonaires.

2)-L'ECG

Il met en évidence:

- un sus-décalage ST limité en inférieur,
- et un bloc de branche droit.

Une thrombose du pontage marginal est suspectée. L'indication de la réalisation d'une coronarographie est posée.

3)-La radiographie du thorax

Elle retrouve une cardiomégalie globale, et une stase péri hilare bilatérale.

4)-A la biologie

Le bilan est prélevé à 14H13. Les résultats sont les suivants :

- une hyperglycémie modérée à 9,83 mmol/l,
- la créatininémie est normale : 98 µmol, et l'urée est à 14,54 mmol/L.
- une hyponatrémie à 130 mmol/L,
- un potassium normal à 4,34 mmol/L
- les bicarbonates à 24 mmol/L,

- la troponine est élevée à 5,32 ng/ml ; La valeur de référence est <0,10 ng/ml, le seuil de suspicion d'un IDM est de 0,60 ng/ml ; Une nécrose myocardique en cours de constitution est confirmée.

-un syndrome inflammatoire avec une CRP à 97mg/L.

- le bilan hépatique est normal.

-Les Gaz du sang artériel : une pO₂ à 56,8 mm Hg, une pCO₂ à 30,9 mm Hg, des bicarbonates à 22,7 mmol/L,

-L'acide lactique est augmenté à 2,2 mmol/l.

-La numération et formule sanguine (NFS) met en évidence : une anémie à 9,9g/dl, une thrombopénie à 69.000/mm³, une hyperleucocytose à 13,55.10³/mm³ à polynucléaire neutrophiles 76,4 % soit 10,35.10³/mm³.

-L'hémostase montre un taux de prothrombine (TP) abaissé à 76%, un temps de céphaline activée (TCA) à deux fois celui du témoin,

-Les D dimères sont positifs à > 4µg/ml, pour un seuil de positivité à 0,50µg/ml.

-Le test de COOMBS indirect est négatif.

-L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est stérile.

5)-Le traitement reçu aux urgences

Un cathéter veineux périphérique est posé et du sérum glucosé 5% 500 ml est mis en garde veine.

Une dose de 250 mg d'**ASPEGIC**[®] est administrée en intra veineuse directe. Il reçoit du **PLAVIX**[®] : 4 comprimés de 75 mg per os (soit 300 mg).

Il est mis sous 3 litre par minute d'oxygène, et sous surveillance continue du rythme cardiaque par un scope.

Une surveillance de la saturation en oxygène (SaO₂) est également mise en place, et le patient est transféré aux soins intensifs de cardiologie pour une angioplastie.

F)-Prise en charge à l'unité de soins intensifs de cardiologie(USIC)

1)-A l'admission le 02/10/08 (J0 d'hospitalisation)

Les constantes : TA : 174/77, Pouls : 80 battements/minute, température: 37,1°C.

Le patient est dyspnéique avec une saturation à 90% sous 3L d'oxygène par minute.

L'auscultation retrouve de nombreux râles crépitants, aux deux bases pulmonaires associés à des râles d'encombrement bronchique.

2)-A la biologie

Un deuxième bilan est prélevé à 22H45 dès l'admission.

Les résultats sont les suivants :

-la troponine est à 4,14 ng/ml (Valeur de référence : <0,10 ng/ml, seuil de suspicion d'IDM : 0,60ng/ml

-l'anémie à 9,9 g/dl reste stable.

-l'hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile et la thrombopénie à 69000 plaquettes /mm³ sont également confirmées.

Cette thrombopénie à 69000 plaquettes par mm³, est apparue suspecte.

Après entretien avec le médecin du centre de réadaptation fonctionnelle, il est apparu que le taux de plaquettes a commencé à baisser le 30 Septembre 2008.

C'est-à-dire 11 jours après l'opération, alors que le patient était sous CALCIPARINE® à posologie efficace depuis le lendemain de l'intervention.

La cinétique de la décroissance des plaquettes depuis sa chirurgie valvulaire est la suivante:

- 25 Septembre 2008 : **376.000 /mm³**,
- 30 Septembre 2008 : **120.000/mm³**,
- 02 Octobre 2008 : **69.000/mm³**.

Le diagnostic de thrombopénie induite à l'héparine de type II (TIH II) est donc suspecté.

Un prélèvement sanguin pour la recherche d'anticorps anti-héparine-FP4 est alors prélevé le 02 Octobre 2008, avant le début du traitement **ORGARAN[®]**, afin de confirmer l'hypothèse diagnostique.

Le prélèvement est transmis à un laboratoire extérieur le 03 Octobre 2008.

3)-Traitement à l'USIC

Les injections de CALCIPARINE[®] sont arrêtées, et l'ORGARAN[®] est débuté le 02 Octobre 2008 à 17 heures avec :

- un **bolus** de **2500 UI** en injection intraveineuse,
- puis **400 UI/heure** pendant 4 heures,
- diminué à **300 UI/heure** pendant 8 heures,
- puis à **200 UI/heure** à ajuster à l'activité anti Xa (ORGARAN[®]) plasmatique.

Le reste du traitement comprend :

- AMLOR[®] 10 mg** : 1CP/ jour,
- VASTEN[®]40 mg** : 1CP/jour,
- DIFFU K[®]** : 1 CP le midi,
- les aérosols de **BRICANYL[®]/ATROVENT[®]/PULMICORT[®]**: 4 fois par jour.
- RISORDAN[®]**: 1mg/heure si TA>11 à la seringue électrique,
- insulinothérapie** à la seringue électrique est proposée si la glycémie capillaire >1,8 g/l,
- INEXIUM[®]20 mg** : 1 CP/jour.
- le patient reçoit en outre, un culot globulaire.

Le tableau clinique (syndrome coronarien aigu micro ST + dans le territoire inférieur avec un délai estimé autour de 12 heures), et biologique (une thrombopénie évolutive) n'a pas fait posé l'indication d'une coronarographie en urgence.

4)-Evolution clinique et biologique dans le service de cardiologie

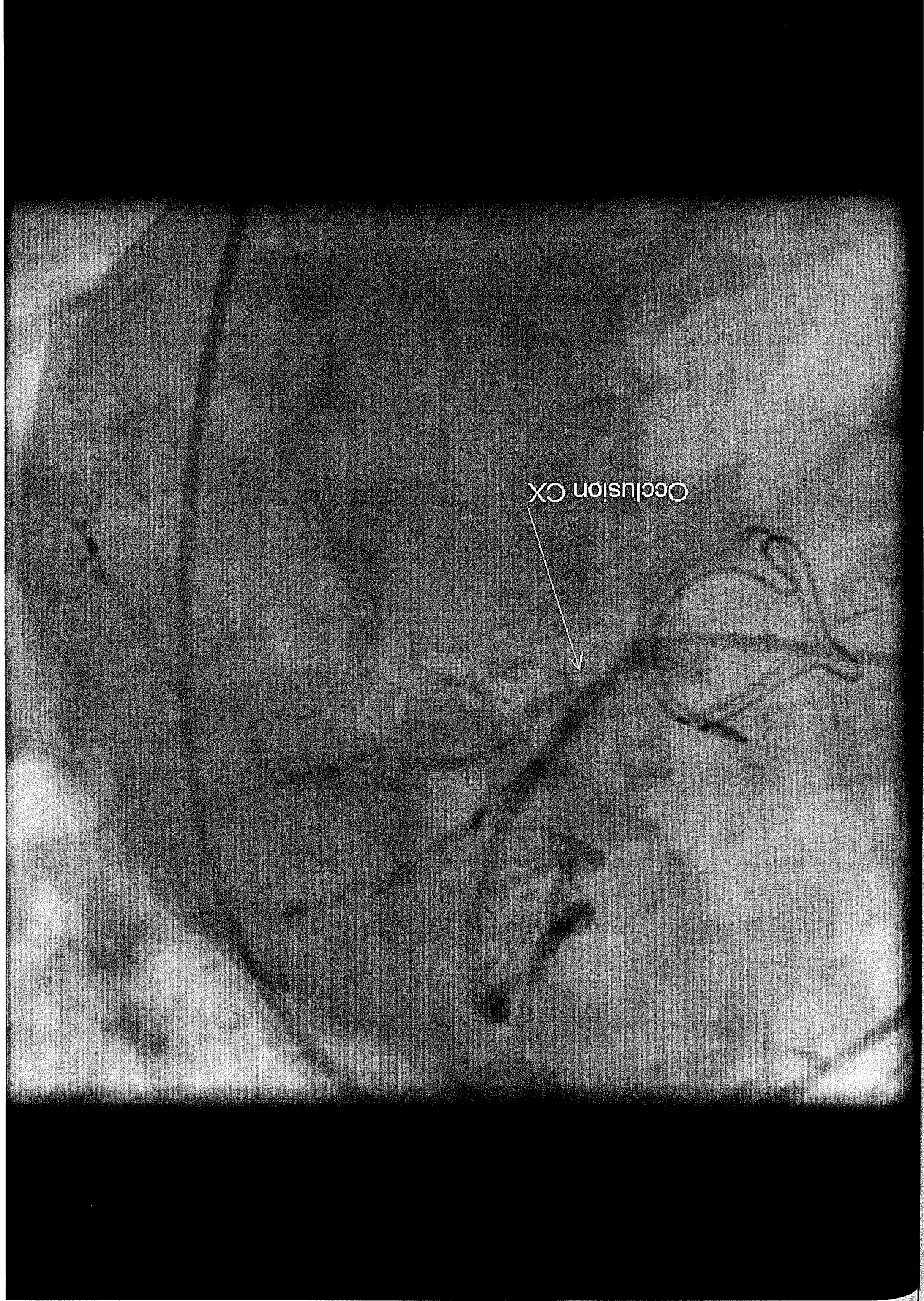
a)-Le 03 Octobre 2008(J1 d'hospitalisation)

L'hyperthermie persiste avec une température à 38,5°C.

La coronarographie est réalisée dans la matinée, elle retrouve :

- Une occlusion de l'artère circonflexe proximale expliquant l'infarctus récent,
- Une première marginale hétérogène sur son ostium,
- la perméabilité du pontage saphène - marginale 1,
- et la perméabilité du pontage mammaire gauche pédiculée - IVA II.

pont saphène latérale



Occlusion CX

A la biologie:

-l'hémoglobine est remontée à 11 g /dl, après la transfusion d'un culot globulaire,

-les plaquettes sont passées de 69.000 à 98.000 sous ORGARAN® curatif en IV : 200 UI/H/J

-l'activité anti Xa (ORGARAN®) est mesurée à 0,11 UI/ml à 8H42, 0,71UI/ml à 17 heures, puis 0,45 UI/ml à 17H56.

-l'hyperleucocytose a baissé discrètement avec des globules blancs à $10,21.10^3/\text{mm}^3$ dont $8,30.10^3/\text{mm}^3$ de polynucléaires neutrophiles.

-l'hyponatrémie s'est corrigée à 133 mmol/l,

- la créatinine est discrètement augmentée à $108\mu\text{mol/l}$,

-l'urée à $13,83\text{ mmol/l}$,

-la glycémie veineuse est à $6,54\text{ mmol/ml}$,

-la troponine devient descendante à $3,93\text{ ng/ml}$,

-la CRP à 104 mg/l ,

-TSH à $1,55\ \mu\text{U/ml}$.

Le bilan hépatique reste normal.

Adaptation thérapeutique :

En fonction des résultats de la coronarographie, une double anti-agrégation plaquettaire est poursuivie associant : **KARDEGIC®75 mg/J** à **PLAVIX®75 mg/J**.

L'ORGARAN® est passé en sous cutané à la dose de **750 UI** trois fois par jour.

La seringue de **RISORDAN®** est arrêtée, et une antibiothérapie par **AUGMENTIN®** 1 g x 3 fois/J pendant 10 jours est instaurée afin de traiter la pneumopathie basale droite.

b)-Le 04 Octobre 2008 (J2 d'hospitalisation)

A la biologie :

-une augmentation des plaquettes à 171000, l'activité anti Xa (ORGARAN®) est à 0,47 UI/ml.

-l'ionogramme sanguin et le bilan hépatique sont sans particularité,

-la troponine passe à 3,04 ng/ml,

-la CRP reste élevée à 122mg/l.

Adaptation thérapeutique :

-les aérosols de BRICANYL®/ATROVENT®/PULMICORT® sont arrêtés et remplacés par le **FORADIL®**: 1 gélule X 2/J,

-et du **PERFALGAN®**: 1 g /6 heures soit au maximum 4 g/J est ajouté au traitement.

c)-Le 05 Octobre 2008 (J3 d'hospitalisation)

Le patient reste fébrile à 38,1°C, alors qu'il est sous AUGMENTIN® 1 g x 3/J.

A la biologie :

- trois séries d'hémocultures sont prélevées, qui resteront négatives.
- l'hémoglobine reste stable à 12g/dl, et les plaquettes augmentent à 223000/mm³.

Le traitement : reste inchangé.

d)-Le 06 Octobre 2008 (J 4 d'hospitalisation)

Le patient est apyrétique.

A la biologie :

-les plaquettes sont à 310000/mm³

-l'activité anti Xa (ORGARAN®) est à 0,47 UI/ml.

-la troponine 1,03 ng/ml,

-la CRP à 104 mg/l.

-les D dimères restent >4 µg /ml faisant suspecter une maladie thrombo-embolique veineuse évolutive dans ce contexte de TIH.

A l'imagerie :

Un angio-scanner thoracique est réalisé. Il retrouve :

-une embolie pulmonaire pluri focale située au niveau des branches du tronc de l'artère pulmonaire droite,

-associée à une volumineuse formation hypo dense de l'oreillette droite très suspecte de thrombus,

-une importante thrombose extensive semi-circulaire de l'aorte thoracique descendante,

-un épanchement pleural bilatéral modéré,

-et une lame d'épanchement péricardique associée à des adénomégalies médiastinales.

Adaptation thérapeutique :

-**LASILIX® 40 mg** : 1 CP X 2/J est ajouté

- ainsi que **ZESTRIL® 5mg**, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) à la dose de 1 CP/J.

e)-Le 07 Octobre 2008 (J5 d'hospitalisation)

Le patient est apyrétique, les mollets sont bien souples et indolores. Il n'a pas fait de complications de son IDM. La dyspnée a disparu au repos, la SaO₂ en air ambiant est normale.

A la biologie :

- les plaquettes sont à 422.000/mm³,
- l'activité anti Xa : 0,52 UI/ml.
- la CRP continue sa décroissance à 76 mg/l.

A l'imagerie :

En raison de l'embolie pulmonaire et du contexte de TIH, une échographie doppler veineux des membres inférieurs (EDVMI) est réalisée et ne retrouve aucune thrombose veineuse.

L'échographie cardiaque trans oesophagienne (ETO) retrouve : un thrombus polylobé d'environ 15 mm de diamètre s'insérant dans l'auricule et flottant dans l'oreillette droite, une thrombose semi-circulaire suspendue de l'aorte descendante. Et une petite insuffisance mitrale centrale, le ventricule gauche est légèrement hypokinétique.

Adaptation thérapeutique :

PREVISCAN®20 mg : 1 CP le soir est débuté avec surveillance de l'INR toutes les 48 heures, et l'ORGARAN® est poursuivi à la même dose.



CH de BRIVE

Cardiaque TIS: 2.9 07/10/08
3R MPTE 5 MHz MI: 0.8 09:36

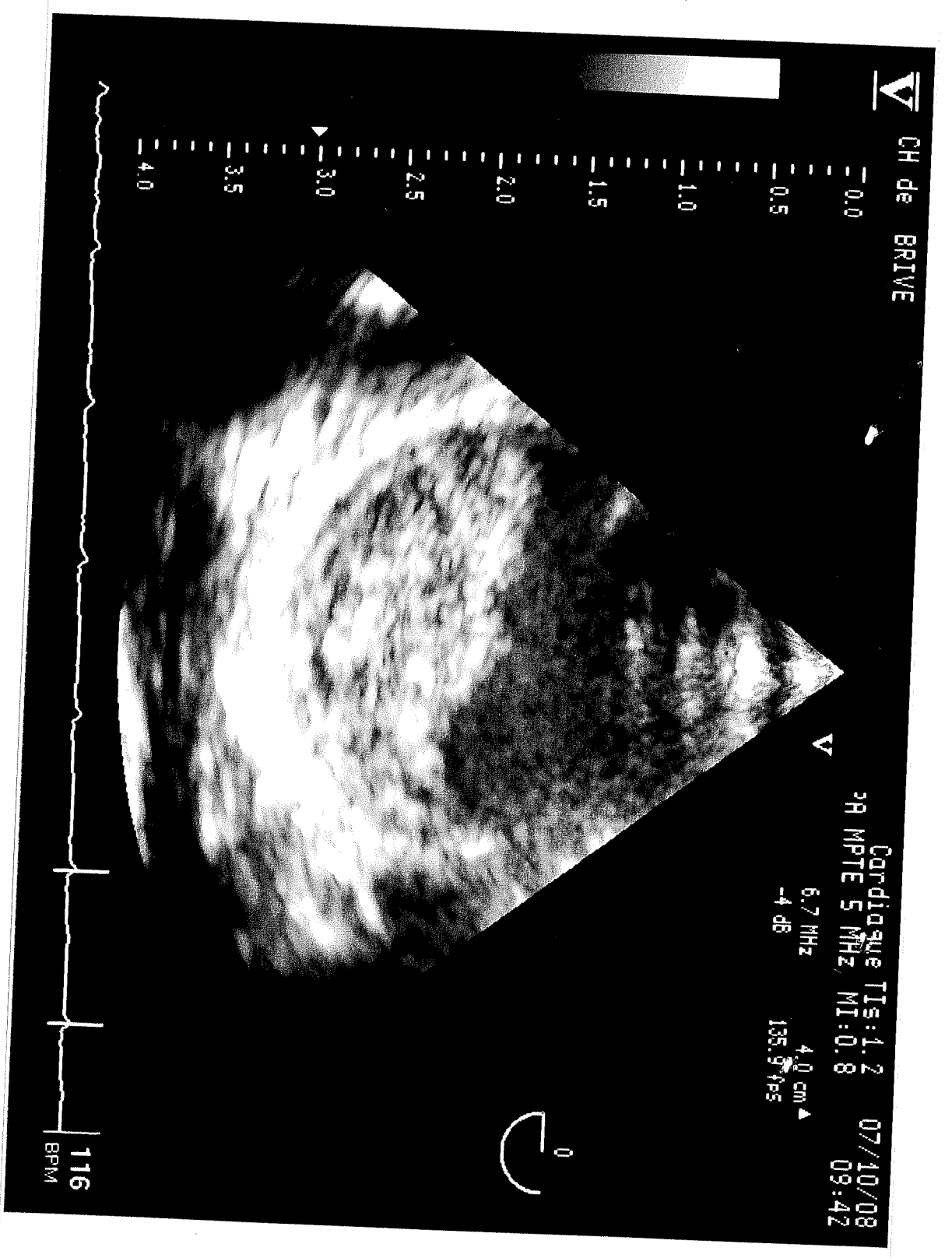
6.7 MHz 12.0 cm ▲
-4 dB 82.3 fps



0
-2
-4
-6
-8
-10
-12



98
BPM



f)-Le 08 Octobre 2008 (J6 d'hospitalisation)

Les gaz du sang en air ambiant se normalisent : avec un pH à 7,484, le pCO₂ à 36, 7 mm Hg, le pO₂ à 60, 6 mm Hg, HCO₃-c à 27 mol/L.

g)-Le 09 Octobre 2008 (J7d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 627000/mm³, l'activité anti Xa (ORGARAN®) est à 0,65 UI/ml.

La troponine est à 0,34 ng/ml, et la BNP à 496 pg/ml.

h)-Le 10 Octobre 08 (J8 d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 677000/mm³, l'INR : 1,3, l'activité Anti Xa(ORGARAN) : 0,70 UI /ml.

Le test de recherche des anticorps anti-héparine FP4 revient positif à 1,52(valeur seuil 0,48). Il confirme la présence d'anticorps antiFP4 en faveur d'une TIH II.

i)-Le 11 Octobre 2008 (J9 d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 744000/mm³, l'INR est à 1,4, et l'activité anti Xa est à 0,85 UI/ml.

j)-Le 12 Octobre 2008 (J 10 d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 771000/mm³, et l'INR à 1,4.

k)-Le 13 Octobre 2008 (J 11 d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 796000/mm³.

l)-Le 14 Octobre 2008 (J12 d'hospitalisation)

Le TP est à 42 %, l'INR à 2, le TCA est à 1,7 fois le témoin.

L'ORGARAN®est arrêté, le PREVISCAN ®seul est poursuivi.

m)-Le 15 Octobre 2008 (J13 d'hospitalisation)

Les plaquettes sont à 715000/mm³ ; le TP est à 35%, l'INR à 2,3.

La CRP s'est normalisée à 8 mg/l.

Mr L. est retransféré au centre de réadaptation fonctionnelle le 15/10/08.

G)-Synthèse de l'observation

En résumé ce patient a donc présenté une TIH de type II confirmée par la cinétique des plaquettes et la recherche des anticorps. Les manifestations thrombotiques ont été :

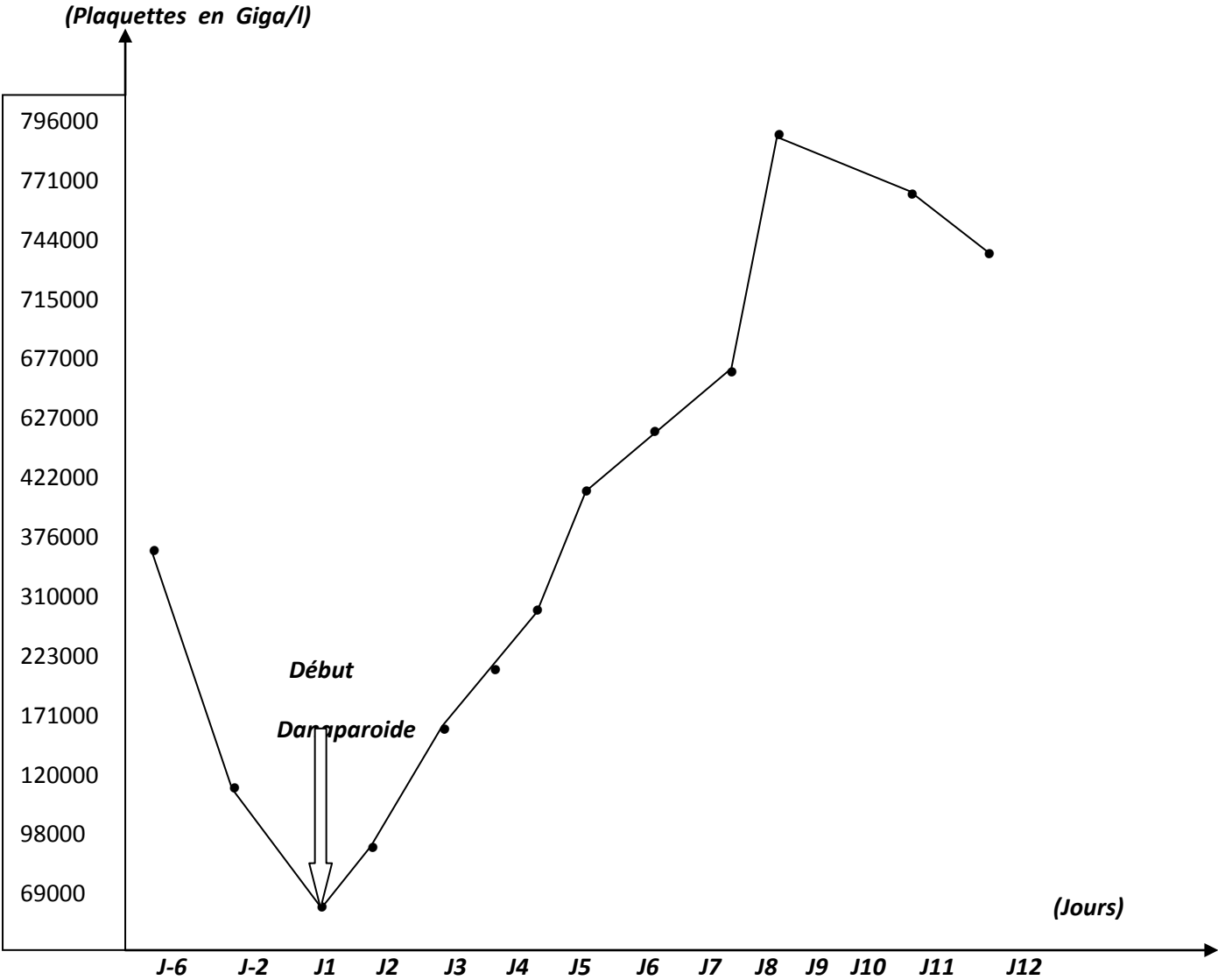
- veineuses avec un thrombus de l'oreillette droite, une embolie pulmonaire
- artérielles avec une thrombose de la coronaire circonflexe, une thrombose semi-circulaire extensive de l'aorte thoracique descendante.
- L'évolution a été favorable après arrêt de l'héparine relayé par ORGARAN®.

Le tableau ci-dessous résume l'évolution clinique et biologique du patient :

TABLEAU N°2 :

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13
Hémoglobine (g/dl)	9,9	11,1	11,9	12,1	11,9	11,6	11,1	11,7	11,4	11	11,3	11,4	-	10,9
Plaquettes (Giga/L)	69. 10 ³	98. 10 ³	171 10 ³	223 10 ³	310 10 ³	422. 10 ³	-	627 10 ³	677. 10 ³	744 10 ³	771. 10 ³	796. 10 ³	-	715. 10 ³
Troponine (ng/l) BNP(pg/ml)	4,14 1700	3,93 1470	3,04	-	1,03	-	-	0,34 496	-	-	-	-	-	-
Créatinémie (μmol/l)	98 108	108	103	96	87	-	75	71	72	63	-	67	-	66
Activité anti Xa Orgaran® (UI/L)	0,11	0,47	-	0,47	-	-	-	-	0,7	0,8	-	-	-	-
INR								-	1,3	1,4	1,4	-	2	2,3
Anticorps FP4	prélevé								résultat positif					
CRP (mg/l)	106	122	120	104	76	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Imagerie	-	Coronaro graphie	-	-	TDM thoracique	ETT EDMI	-	-	-	-	-	-	-	-
Traitement	début Orgaran®	-	-		-	Début Préviscan®	-	-	-	-	-	-	-	-

La courbe représentée ci-dessous montre l'évolution du taux de plaquettes du patient lors de son hospitalisation :



Evolution du taux de plaquettes en cours d'hospitalisation

VII

DISCUSSION

1) Définition, incidence et fréquence

La TIH II est une thrombopénie médicamenteuse périphérique rare mais grave qui se révèle le plus souvent par des phénomènes thromboemboliques artériels ou veineux multifocaux.

Son incidence serait de 1 à 5 % lors de traitements prolongés par HNF et de moins de 0,5 % lors de traitement par HBPM [15], [17].

Elle apparaît généralement entre le septième voire le cinquième jour, et le vingt et unième jour de traitement [16].

La posologie et la voie d'administration de l'héparine influencent peu cette incidence car même des doses infimes destinées à maintenir la perméabilité des cathéters suffisent à générer une TIH II [12], [13], [15].

Un contact préalable avec une héparine quelque soit le type a également une influence dans l'apparition de la TIH II. En effet une étude récente a montré que le délai classiquement observé de cinq à vingt et un jour avant l'apparition de la TIH II peut être ramenée à quelque heure (avec une médiane de 10,5 heures), en cas de contact récent de moins de 100 jours avec une héparine [18].

La survenue de cette TIH II est indépendante de la dose, du type d'héparine et de sa voie d'administration [18].

Chez notre patient de 74 ans, la TIH II est apparue à J12 postopératoire d'un remplacement valvulaire aortique et d'un double pontage aorto-coronarien (PAC).

Dans leur étude Slaughter et Greenberg décrivent des cas de TIH II après exposition préalable à l'héparine lors de PAC avec des conséquences désastreuses [19].

Il a été démontré qu'après une chirurgie cardio-vasculaire et l'administration de fortes doses d'héparine durant la CEC, la fréquence d'apparition d'une TIH II est de l'ordre de 3%.

En effet c'est une situation qui entraîne une activation plaquettaire importante avec libération intra-vasculaire de fortes quantités de FP4 favorisant la synthèse d'anticorps anti FP4 pathogènes chez environ 25 à 50 % des patients.

Par contre dans d'autres type de chirurgie ou dans un contexte médical y compris cardiologique, les patients qui ont reçus pendant plus de sept jours un traitement héparinique ne développent ces anticorps que dans une proportion de 5 à 15 %. Par exemple seulement 15 % des patients opérés d'une prothèse totale de hanche (PTH) développeront des anticorps anti FP4 [17].

Dans le contexte d'un syndrome coronarien aigu les TIH II sont observées dans 1% des cas, et c'est généralement l'usage de l'héparine à la phase précoce de l'infarctus du myocarde qui serait à l'origine de la TIH II [21].

2) Le diagnostic clinique

Les manifestations cliniques les plus souvent rencontrées dans la TIH II sont [15] :

- L'extension d'une thrombose veineuse en cours de traitement,
- une récurrence thrombotique veineuse insolite sous héparine dans un territoire différent de la thrombose initiale,
- des thromboses artérielles,
- des thromboses artérielles et veineuses à localisations inhabituelles par exemple un infarctus hémorragique des surrénales, thrombose de la veine mésentérique et du sinus veineux.

Dans notre observation, Mr L. a présenté plusieurs localisations thrombotiques.

Le début de sa symptomatologie est marqué par un infarctus du myocarde (IDM) inférieur consécutif à une thrombose de l'artère circonflexe proximale.

Il a également présenté une embolie pulmonaire bilatérale, un thrombus de l'oreillette droite, et une volumineuse thrombose hémicirculaire de l'aorte.

Il a donc présenté des thromboses veineuses et artérielles.

Cette observation est donc particulièrement démonstrative par l'association de manifestations thrombotiques artérielles et veineuses dans un contexte de traitement par HNF.

3) Le diagnostic biologique

La TIH est survenue à J12 post opératoire du remplacement valvulaire avec une numération plaquettaire qui n'a pas cessé de décroître depuis l'intervention chirurgicale passant de 376.000/ mm³ à 63.000/mm³ en 12 jours.

Nous avons eu recours au test ELISA avec recherche d'anticorps anti héparine-FP4.

Ce test a une grande valeur si sa positivité est associée à un contexte clinique évocateur. En effet les anticorps anti FP4 peuvent être détectés chez des patients traités par héparine mais sans TIH clinique.

Idéalement le test de référence pour le diagnostic de la TIH II est le test de libération de la sérotonine marquée (SRA) mais il ne se fait que dans des laboratoires spécialisés.

Par ailleurs la recherche des anticorps anti FP4 (test ELISA) que nous avons demandé aurait dû être complétée par le test d'agrégation plaquettaire (TAP). La positivité simultanée de ces deux tests ELISA et TAP nous aurait permis de poser avec certitude le diagnostic biologique de la TIH II.

4) La prise en charge thérapeutique

Notre option thérapeutique de première intention a été l'ORGARAN®. C'est la molécule la plus utilisée en première intention [22], [23], [29].

Le choix de l'ORGARAN® comme anticoagulant de remplacement à la phase aiguë du diagnostic de TIH II repose sur une plus grande expérience de ce produit par rapport à la lépirudine et un risque hémorragique potentiellement moindre.

Parfois les phénomènes thrombotiques persistent faisant suspecter une réaction immunologique croisée avec l'héparine.

Cette réaction croisée est observée in vitro dans 7 à 50% des cas selon les études [29], [30], mais les réactions in vivo avec évolution défavorable sont anecdotiques [21]. Cette réaction croisée in vivo est difficilement prévisible par les tests utilisés in vitro [29].

Il existe un test de recherche d'une sensibilité croisée HNF-Danaparoïde, mais la réalisation de ce test n'est pas recommandé systématiquement avant de débiter l'ORGARAN®.

Ce test est réservé aux situations cliniques évocatrices d'une sensibilité croisée (persistance ou extension des phénomènes thrombotiques sous ORGARAN®). D'autres auteurs [31] recommandent d'effectuer ce test systématiquement avant la mise sous ORGARAN® et de ne pas attendre le résultat de celui-ci avant d'initier la thérapeutique.

Si le test revient positif l'arrêt du danaparoïde s'impose et le choix d'un autre agent anti thrombotique s'avère nécessaire [29].

Même si l'évolution clinique paraît satisfaisante, l'absence de normalisation, du taux de plaquettes après 48 à 72 heures de traitement par danaparoïde doit faire vérifier l'absence de réaction croisée.

Le danaparoïde semble donc être un bon choix thérapeutique de première intention chez les patients ne présentant pas de co morbidité significative. Il peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale même sévère, il faut alors adapter les posologies.

Le test biologique permettant à la fois d'évaluer l'efficacité du danaparoïde sodique et d'adapter sa posologie est l'anti Xa (en précisant au laboratoire qu'il s'agit d'un patient sous ORGARAN®). Son taux en curatif doit être compris entre 0,5 et 0,8 UI/ml.

La lépirudine est réservée aux situations suivantes :

- Réaction croisée HNF- ORGARAN® [25]
- Insuffisance hépatique

L'argatroban est utilisé aux Etats-Unis et au Japon. Il n'est pas disponible sur le marché français.

5) Comparaison danaparoïde sodique, lépirudine, et argatroban

Il n'existe aucune étude comparative directe entre ces molécules. On ne peut rigoureusement comparer ces médicaments ni en terme d'efficacité ni en terme de tolérance.

Si la protamine inhibe partiellement le danaparoïde, il n'existe aucun antidote connu pour la lépirudine et l'argatroban.

L'ORGARAN® est moins coûteux d'environ un tiers que les autres molécules [29].

En France en cas de TIH II, l'alternative aux héparines est l'ORGARAN® en première intention. La lépirudine est réservée aux situations de réactions croisées ou d'insuffisance hépatique sévère.

6) Autre molécule

Une autre molécule est à l'étude dans le traitement de la TIH II. C'est le fondaparinux (ARIXTRA®) [24].

7) Prévention de la TIH II

Elle repose sur des traitements courts par héparine en privilégiant les HBPM et le relais précoce par AVK.

La surveillance des plaquettes doit être rigoureuse avec une numération plaquettaire :

- avant le début du traitement,
- puis deux fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement,
- puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'héparine.

Une déclaration au centre de pharmacovigilance est indispensable.

De même il est recommandé de remettre au patient un certificat médical de contre-indication à un traitement héparinique.

VIII

CONCLUSION

La TIH II reste une complication rare et grave de l'héparinothérapie malgré une meilleure connaissance de sa physiopathologie.

Les patients les plus à risque sont ceux ayant été exposés à l'héparine, en moyenne dans les 100 jours précédents sa réintroduction.

Son délai d'apparition varie entre le cinquième et le quinzième jour voire le trentième jour après la nouvelle exposition à l'héparine.

Sa physiopathologie repose sur la synthèse d'auto anticorps spécifiques appelés anticorps antiFP4. Ces derniers interagissent avec les complexes héparine-FP4 déclenchant ainsi une cascade de réactions conduisant à des phénomènes thrombotiques qui sont à l'origine des manifestations cliniques. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques comprenant :

- sur le plan clinique des thromboses multiples artérielles et veineuses, les hémorragies étant rares
- Et sur le plan biologique une thrombopénie profonde d'apparition brutale et tardive avec une numération plaquettaire inférieure à $100000/\text{mm}^3$.

Le test diagnostique de référence permettant d'affirmer le diagnostic est le test à la sérotonine marquée(SRA), mais ce dernier n'est réalisable que par quelques laboratoires ultra spécialisés.

A défaut de ce dernier, d'autres tests moins spécifiques sont utilisés : le TAP et les tests ELISA.

Le traitement consiste en l'arrêt immédiat de l'héparine, et son relais par un héparinoïde type danaparoïde (ORGARAN®) ou la lépirudine (REFLUDAN®).

Ces thérapeutiques ont l'AMM en France pour le traitement de la TIH II. L'inconvénient de l'ORGARAN® est le risque de réaction croisée avec l'héparine. Dans ce cas seule la lépirudine reste une alternative intéressante.

En Amérique du nord et au Japon, l'argatroban (ARGATROBAN®) a l'AMM pour le traitement de la TIH II.

Après thrombose artérielles ou veineuses, le relais des héparinoïdes par les AVK doit se faire dès que le taux de plaquettes est remonté au dessus de 100.000/mm³.

D'autres thérapeutiques sont en cours d'étude notamment le fondaparinux sodique (ARIXTRA®).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BONEU.B, CAZENAVE.J.P. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose, 1997, p. 8-87p et p. 250-263.
- [2]ELALAMY. I. Accidents iatrogènes liés à l'hépariothérapie. EMC-Médecine 2, 2005, p.617-630.
- [3] ALHEN-GELAS.M. Thrombopénies à l'héparine : est-ce la fin ? Rev Fr labo 2008, 399, p. 12-14.
- [4] GRUEL.Y. Thrombopénie et thromboses induites par l'héparine : physiopathologie, diagnostic et traitement. Rev Med Int, 2004, 25, p. 35-45.
- [5]Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'expert 2002. Conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie réanimation en collaboration avec le groupe d'étude d'hémostase et thrombose de la société française d'hématologie, la société française de cardiologie, et la société française de réanimation de langue française, 2003, 12, 455-464 p.
- [6] POUPLARD.C, REGINE. S, GRUEL.Y. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère, 2006, 378, p.49-58.
- [7]GRUEL.Y, POUPLARD.C. Allergie aux héparines. Rev Fr Allergo Immuno cliniq 2002, Vol 12, p. 97-103.
- [8] DIEHL.J.L, BORNSTAIN.C, SZTRYMF.B, LEROLLE.N. Risque des anti thrombotiques en réanimation, 2005, 14, p.430-435.
- [9]G.K.LO, JUHL.D, WARKENTIN.T.E, SIGOUIN.C.S, EICHLER.P, and GREINACHER. Evaluation of pretest clinical score (4 T'S) for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical setting. Journal of thrombosis and haemostasis, 2006, 4, p. 759-65.
- [10] ALHENC-GELAS.M. Thrombopénies à l'héparine : est-ce la fin? Rev fran labo, 2008, p.399.
- [11] CHIN.SP, ALVADO.G, LEMOINE.P. Thrombopénie induite par une héparine de bas poids moléculaire. Ann Fr Anesth Reanim, 1992, 11, p.587-591.

- [12] LEE.D.H, WARKENTIN.TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In WARKENTIN.TE, GREINACHER. A, editors, heparin-induced Thrombocytopenia. Second ed. New York: Basel, Marcel Dekker, Inc; 2001, p. 87-121.
- [13] LEE.D.H,WARKENTIN.T.E. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In WARKENTIN.T.E, GREINACHER.A, editors, heparin-induced Thrombocytopenia. Third ed. New York, Basel, Marcel Dekker, Inc; 2004 107-148.
- [14] POUPLARD.C, MAY.MA, IOCHMANN.S, AMIRAL. J, VISSAC. A. M, MARCHAND. M, GRUEL.Y. Antibodies to platelet factor 4. Heparin after cardiopulmonary bypass in patient's anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin, clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia, *Circulation* 99, 1999, p. 2530-2536.
- [15] WARKENTIN.TE, SHEPPARD. J.A, HORSEWOOD.P, SIMPSON.P.J, MOORE. J.C, KELTON.JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia, *Blood* 96, 2000, p. 1703-1708.
- [16] PLASSAT. R, COGENT. F, TERNISIEN.C, MENORET.N, DUBUS-BAUSIERE.V, BRUNEL.P, BONTOUX.L, BERNAT. C, RICHARD. I. Thrombopénie induite par l'héparine : présentation d'une observation avec des complications thrombotiques graves et revue de la littérature. *Ann Réadaptation Méd Phys* 2002, 45, p.216-23.
- [17] ELALAMY.I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. *EMC-Médecine*, 2005,2, p.620-1
- [18]BARGUES.L, FOISSAUD.V, JAULT.P, SAMSON.T, CARSIN.H. Thrombopénie induite par l'héparine de type II : description de quatre observations chez le brûlé grave. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006, 25, p.1135-9
- [19]GUERMAZI.S, ZNAZEN.R. Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée. *Rev Med Inter* 2009, 30,333-4.
- [20]SLAUGHTER.T.F, GREENBERG.C.S. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: implication for perioperative management. *Anesthesiology*, 1997, 87, p.667-75.

- [21] MAY.MA, Barriere JC. Les thrombopénies induites par l'héparine. Physiopathologie et thérapeutique. Conduite à tenir. RBM-News, 1998, 20, p. 42-46.
- [22] ROBLES.G, FEISSEL.M. Thrombopénie à l'héparine et syndrome coronarien aigu. Réanimation 2006, p.150-153.
- [23]Thrombopénie induite par l'héparine : réflexion à propos d'une conférence d'experts. Ann Fr Anesth Réanim 2003, 22, p. 88-90.
- [24] GARCIA-HEIJ.C, GARCIA.C, THEFENNE-ASTIER.H, SERVONNET.A, SAMSON.T, FOISSAUD.V. Fondaparinux : mise au point et perspective. Pathologie biologie, 2008, 56, p.97-103.
- [25]LEHOT. J.J et al. Traitement par Lépirudine et acénocoumarol d'une thrombopénie induite par l'héparine après chirurgie valvulaire, conseils de prudence. Ann Fr Anesth Réa, 2006, 25, p.1140-1143.
- [26]COMMUN.C, ROZEC.B, TROSSAERT.M, LE TEUNIER.Y, FOURNET.X, BLANCOEIL.Y. Chirurgie cardiaque effectuées avec une association héparine non fractionnée et inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa plaquettaire (Tirofiban) pour suspicion de TIH.
- [27]WARKENTIN.T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombopenia. Chest, 2005, 127, p.35S-45S.
- [28] COMMUN.P-L, ROZEC.B, TROSSAERT.M, LE TEURNIER.Y, FOURNET.X, BLANCOEIL. Chirurgie cardiaque effectuée avec une association héparine non fractionnée et inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa plaquettaire (tirofiban) pour suspicion de TIH. Ann Fr Anesth Réanim, 2006, 25, p.1153-1157.
- [29] MICHEL.M.C, B.Pharm, M.Sc. Thrombocytopénie induite par l'héparine. Prise de position sur le traitement, 2007, p.1-39.
- [30] AREPALLY.G.M. and ORTEL.T. L.Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia.NEngl JMed, 2006, 335(8), p.809-17.
- [31] MAGNINI.H.N, and GALLUS.A.Heparin-induced thrombocytopenia (HIT).A report of 1,478 clinical ourcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid 2004.Thromb haemost, 2006, 95(6), p.967-81.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, Ma langue taira les secrets qui lui sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Introduction : La thrombopénie induite par l'héparine de type 2 (TIH II) est une complication rare mais grave de l'héparinothérapie quelque soit sa forme, héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

Son diagnostic est clinique et biologique

Les manifestations cliniques sont le plus souvent des thromboses veineuses et/ ou artérielles.

Le diagnostic biologique repose sur l'apparition **brutale** et **tardive** d'une **thrombopénie** inférieure à **100.000/mm³**, et **réversible** à l'arrêt de l'héparinothérapie.

Le test de libération de la sérotonine marquée (**SRA**) est le test de référence.

Mais en pratique, le test d'agrégation plaquettaire (**TAP**) et la recherche des **anticorps anti FP4** (ELISA) sont plus utilisés car plus accessibles.

Son traitement repose sur l'arrêt immédiat de l'héparine, et l'utilisation des thérapeutiques alternatives que sont principalement le danaparoïde sodique et les hirudines.

Nous rapportons ici une observation caractéristique d'une TIH II avec manifestations thrombotiques artérielles et veineuses survenues en postopératoire d'un remplacement valvulaire aortique avec pontages aorto-coronariens.

A travers cette observation, et une revue de la littérature, les principaux éléments cliniques, paracliniques, et thérapeutiques sont passés en revue.

Malgré la détection précoce de la TIH II, et une thérapeutique adaptée, cette complication reste grave avec un pronostic dépendant essentiellement de la sévérité des complications artérielles et veineuses.

Mots clés : TIH II, Thrombopénie brutale tardive réversible, inférieure à 100.000/mm³, SRA, TAP, anticorps anti FP4, ORGARAN®, hirudines.

Background: The heparin-induced thrombocytopenia type 2 (HIT II) is a rare but serious complication of heparin therapy whatever its form (unfractionated heparin, low molecular weight heparin).

Its diagnosis is clinical and laboratory based.

Clinical manifestations are most often venous thrombosis and / or arterial thromboses.

The laboratory diagnosis is based on the sudden and late onset of a thrombocytopenia with a platelet count lower than 100.000/mm³, and reversible upon discontinuation of heparin therapy.

Serotonin Release Assay (SRA) is the reference test.

But in practice, the platelet aggregation tests (PAT) and the search for anti PF4 antibodies (ELISA) is more used since they are more accessible. The treatment of HIT II is based on the immediate cessation of heparin, and use of alternative therapies which are chiefly danaparoid sodium and hirudins.

We report here a typical case of HIT II with post-operative arterial and venous thrombotic events which occurred after an aortic valve replacement with CABG.

Through this case, and a review of the literature, the main clinical features, laboratory findings, and treatment are reviewed.

Despite the early detection of HIT II, and an appropriate therapy, it remains a serious complication with a prognosis which depends mainly on the severity of arterial and venous complications.

Keys words: HIT II, Sudden and late onset of Thrombocytopenia with platelet count lower than 100.000/mm³, SRA, PAT, anti PF4 antibody, ORGARAN®, hirudins.
