

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2009

THESE N° : 68

**THROMBOPENIES INDUITES A L'HEPARINE: AVANCEES
ACTUELLES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Adil BENJEDDI

Né le 31 Juillet 1985 à Guercif

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Thrombopénie – Héparine– Héparinoides – PF4 – Elisa

MEMBRES DE JURY

Mme. C. BENABDELLAH

Professeur d'Hématologie

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie biologique

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. H. BENZIANE

Professeur Agrégé de Pharmacie clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE RABAT
BIBLIOTHEQUE "B"

N° d'Enregistrement :

Classement :

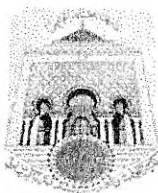
Date d'Arrivée : 07/10/09

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hamed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesslem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Noureddine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBABH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro - Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

- 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 347. Pr. HADDOUR Leila
- 348. Pr. HAJJI Zakia
- 349. Pr. IKEN Ali
- 350. Pr. ISMAEL Farid
- 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
- 352. Pr. KRIOULE Yamina
- 353. Pr. LAGHMARI Mina
- 354. Pr. MABROUK Hfid*
- 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
- 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
- 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 360. Pr. RACHID Khalid *
- 361. Pr. RAISS Mohamed
- 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 363. Pr. RHOU Hakima
- 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
- 365. Pr. SIAH Samir *
- 366. Pr. THIMOU Amal
- 367. Pr. ZENTAR Aziz*
- 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

- 369. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 370. Pr. AMRANI Mariam
- 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 375. Pr. BOULAADAS Malik
- 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 377. Pr. CHERRADI Nadia
- 378. Pr. EL FENNI Jamal*
- 379. Pr. EL HANCHI Zaki
- 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 382. Pr. HACHI Hafid
- 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 385. Pr. KHABOUZE Samira
- 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 387. Pr. LEZREK Mohammed*
- 388. Pr. MOUGHIL Said
- 389. Pr. NAOUMI Asmae*
- 390. Pr. SAADI Nozha
- 391. Pr. SASSENOU Ismail*
- 392. Pr. TARIB Abdelilah*
- 393. Pr. TIJAMI Fouad
- 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

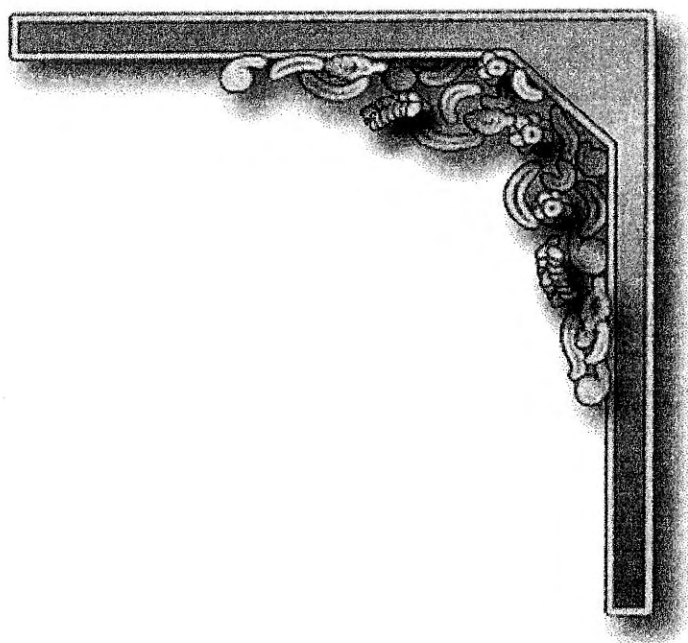
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCI Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

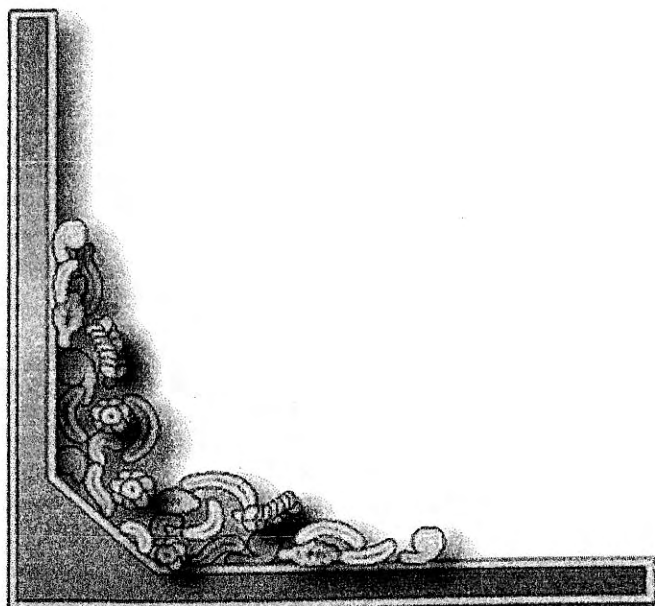
** Enseignants Militaires*

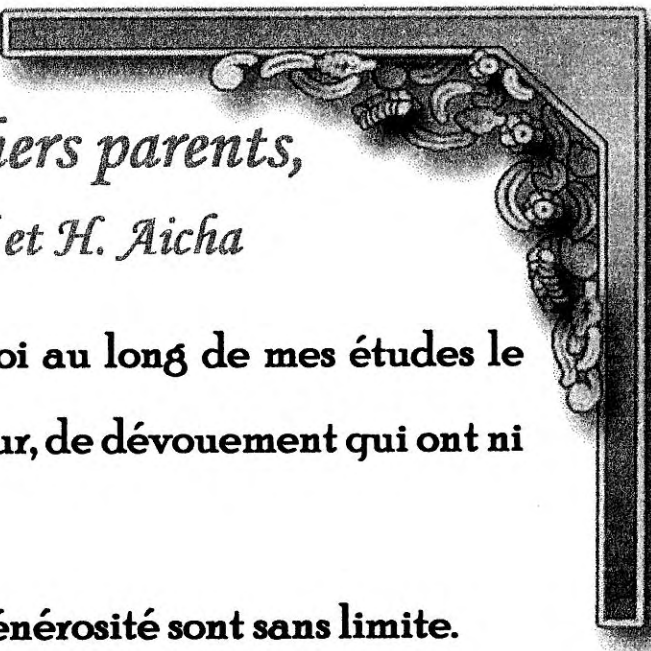
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique



Dédicaces





A mes très chers parents,

B. Mohamed et H. Aicha

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

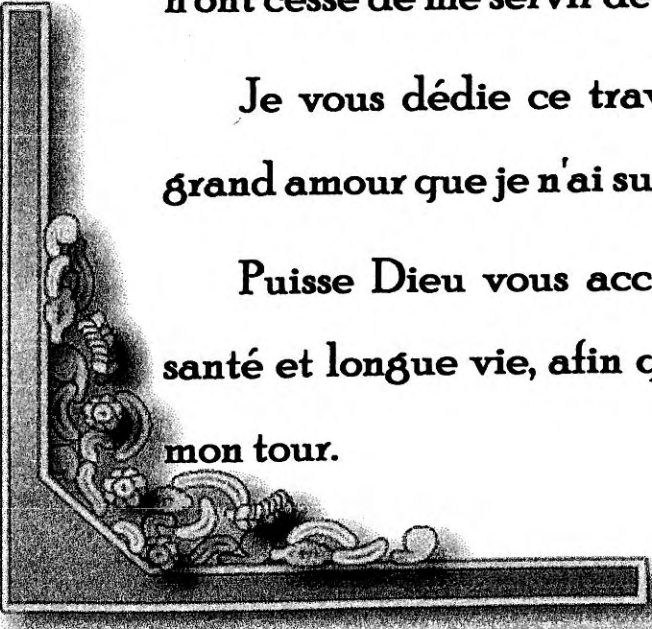
Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

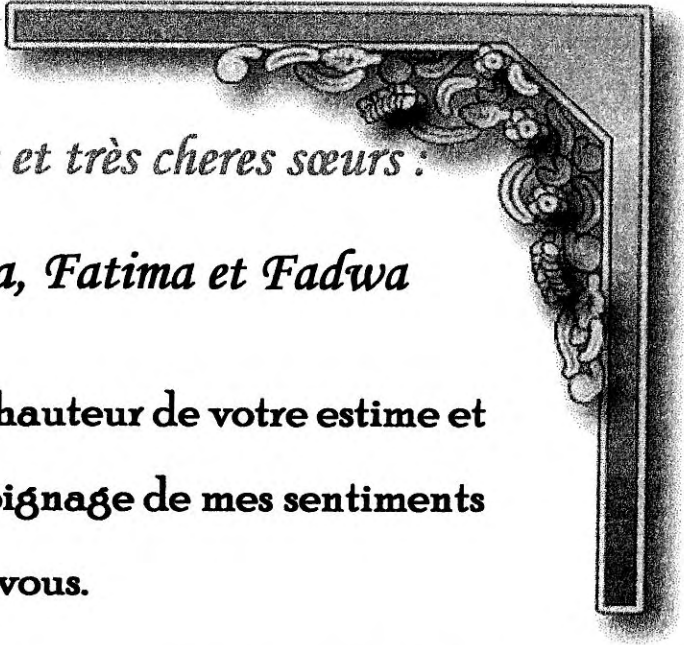
J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.



Puisse Dieu vous accorder sa sainte miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse vous combler à mon tour.



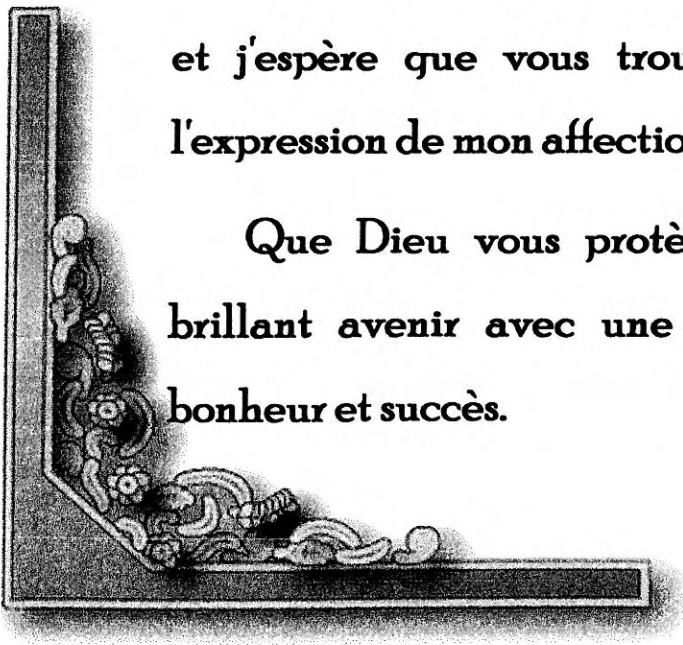
A mes très chers frères et très chères sœurs :

Najat, Rachid, Fayza, Fatima et Fadwa

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Je ne trouve pas les lettres pour vous exprimer tout ce que je ressens envers vous. Vous avez toujours été à mes côtés, votre amour et votre confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de vos espérances.

Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.



Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et succès.

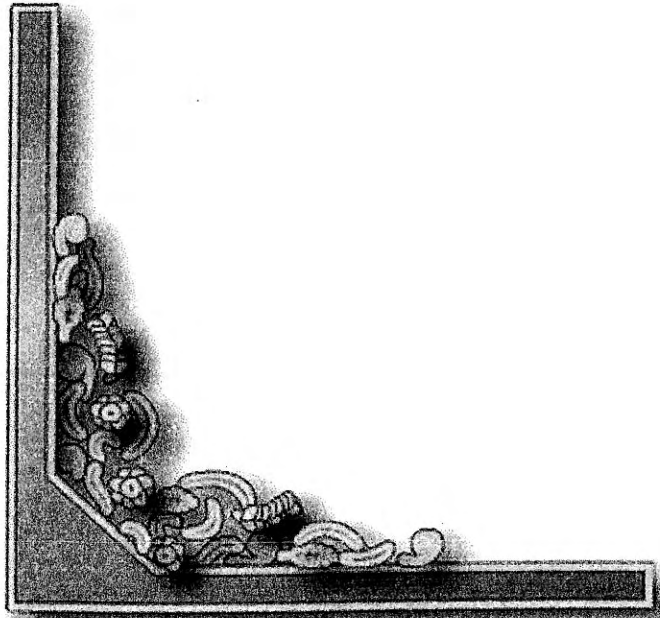


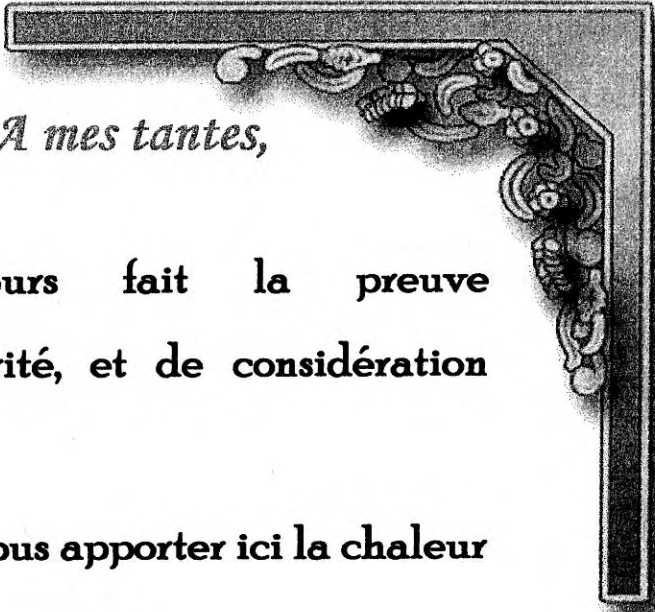
A tous les membres de ma famille :

Aucune des expressions ne saurait montrer mon affection pour vous, et la reconnaissance grandiose pour vos encouragements, et l'affection dont vous m'entourez depuis toujours.

Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A la petite de ma sœur Najat : Maha





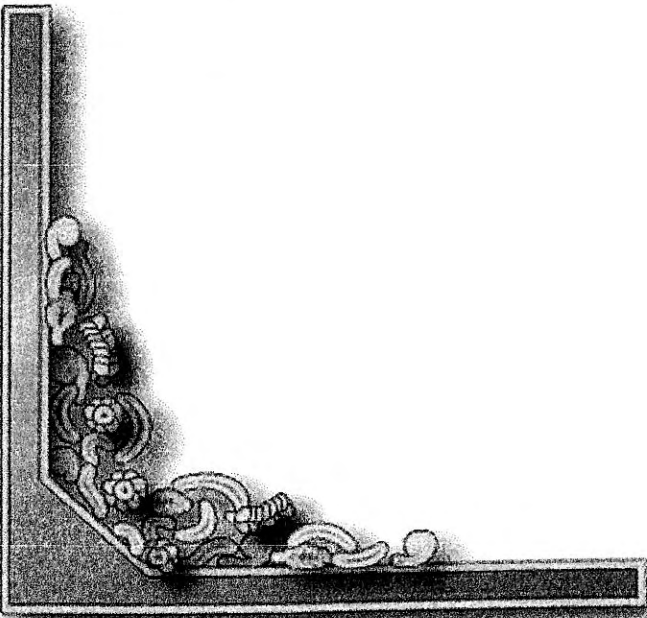
A mes oncles, A mes tantes,

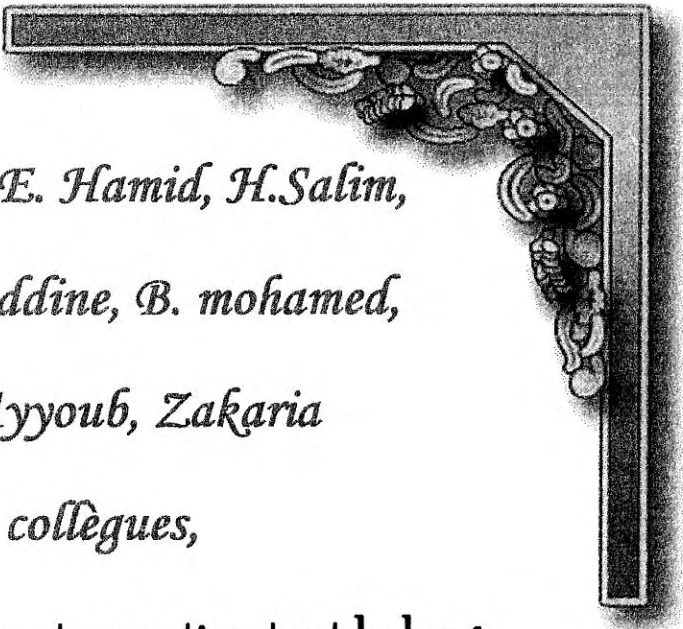
Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.





A tous mes amis (e) : E. Hamid, H. Salim,

B. Hassan, C. Noureddine, B. mohamed,

A. Housine, A. Ayyoub, Zakaria

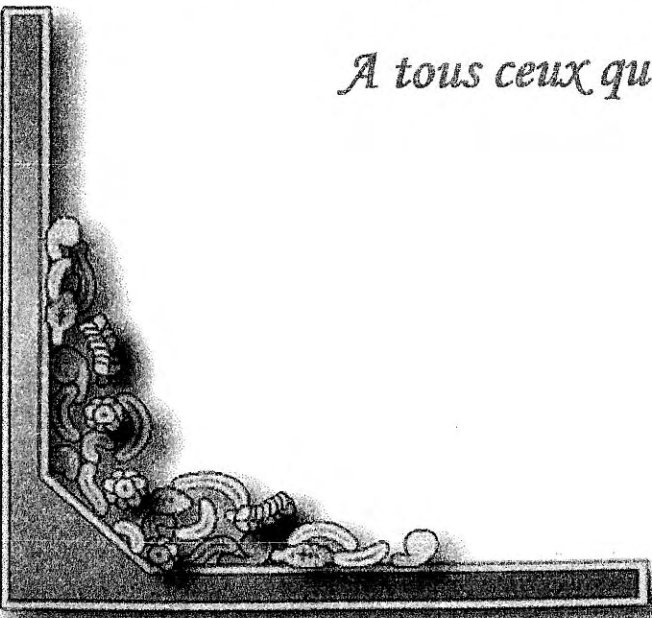
A tous mes collègues,

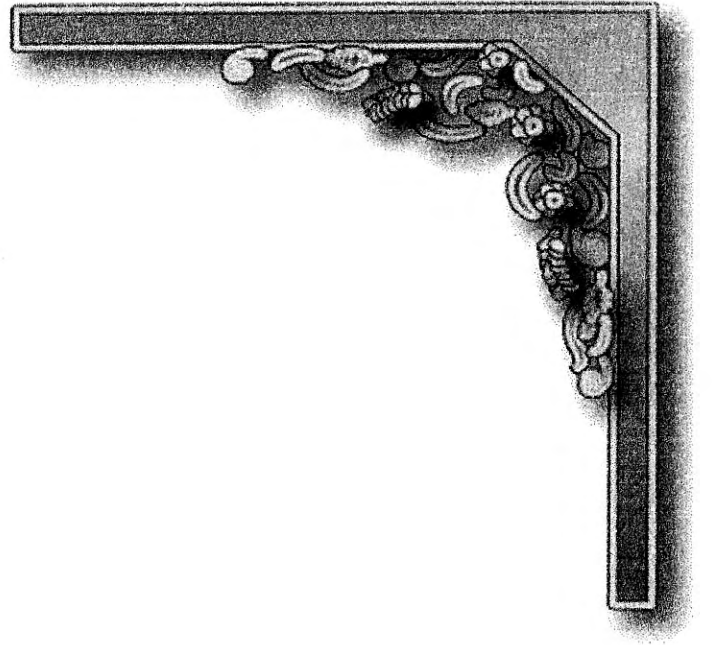
Je vous remercie pour votre soutien tout le long
de ces années de travail et pour les moments passés
de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un à
l'autre.

A tous mes maîtres

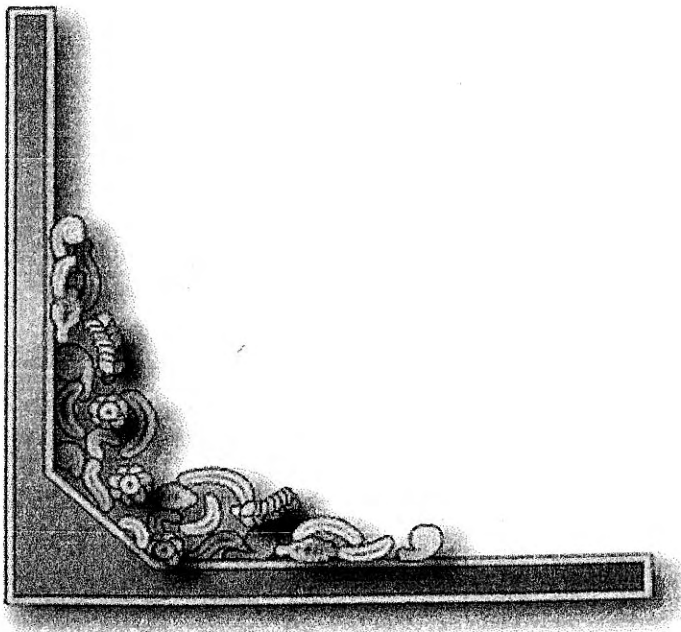
A tous les personnels de l'hôpital d'enfants

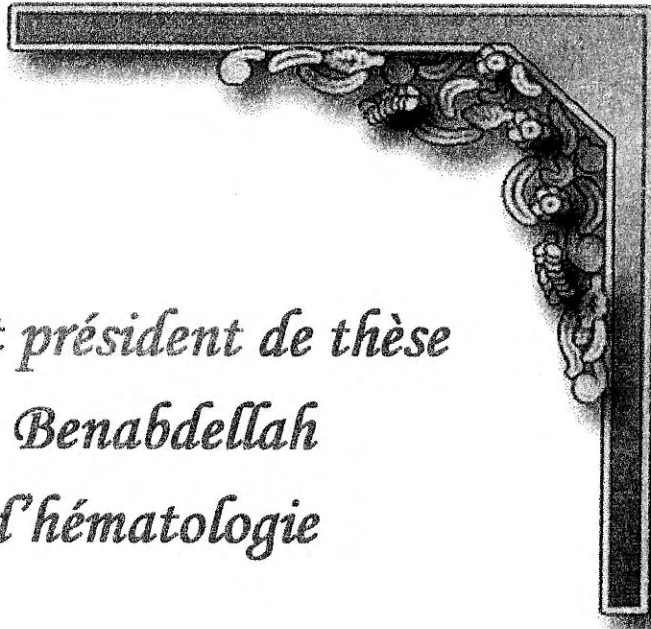
A tous ceux qui me sont chers





Remerciements

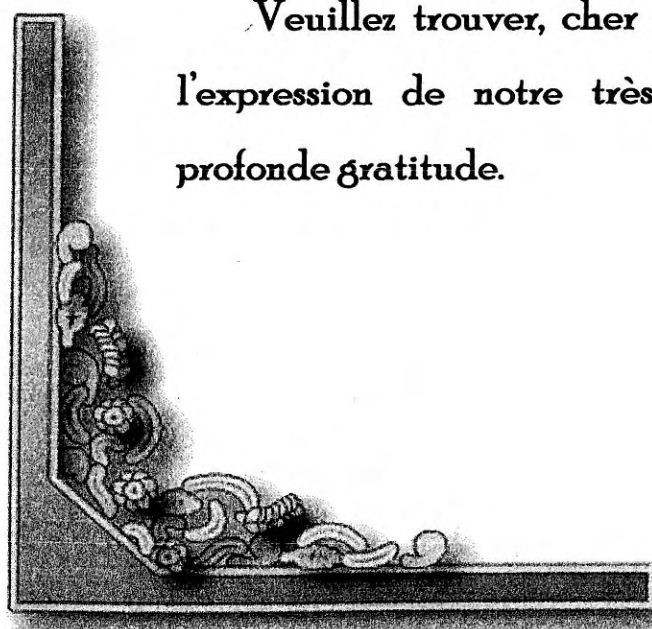




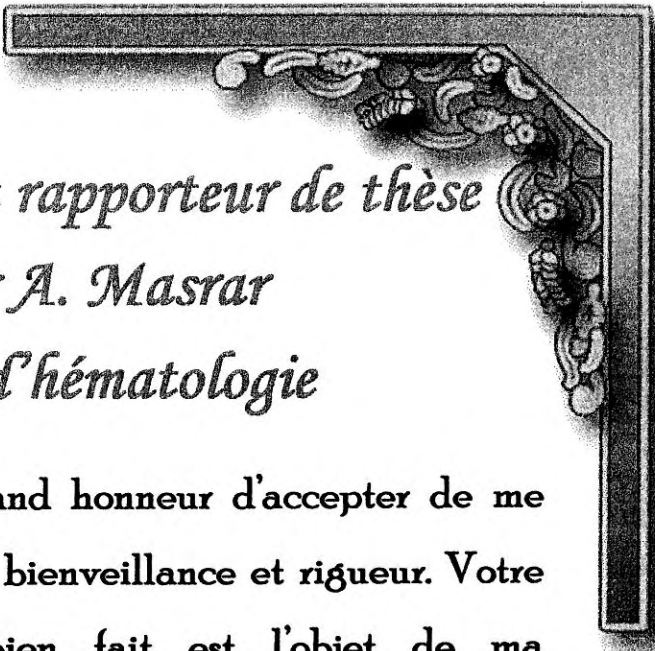
À notre maître et président de thèse
Madame C. Benabdellah
Professeur d'hématologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.



Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



A notre maître et rapporteur de thèse

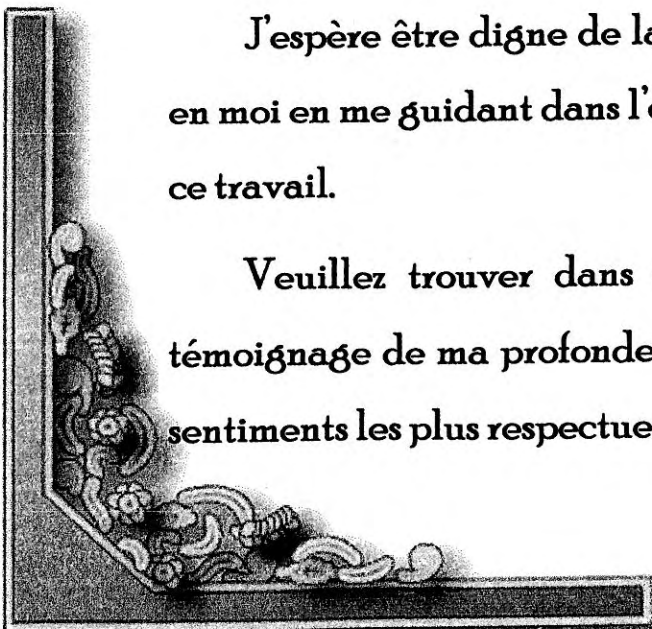
Monsieur A. Masrar

Professeur d'hématologie

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.



J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.

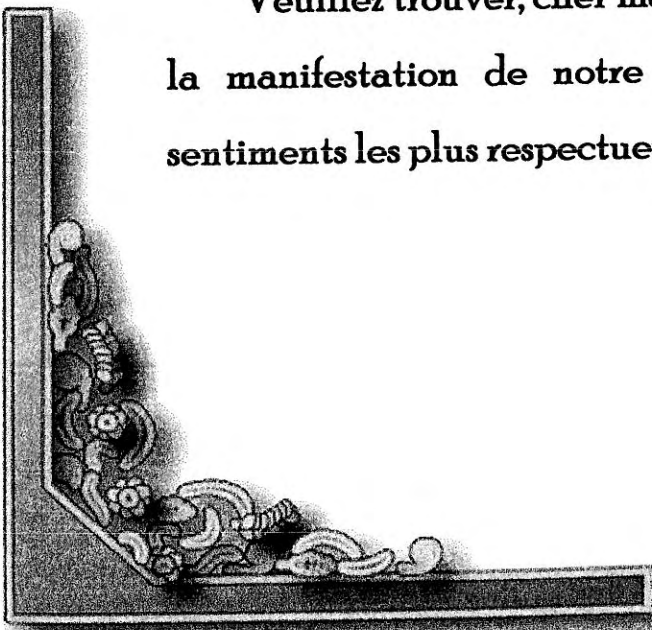
Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur A. Belmekki
Professeur d'hématologie*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.



Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

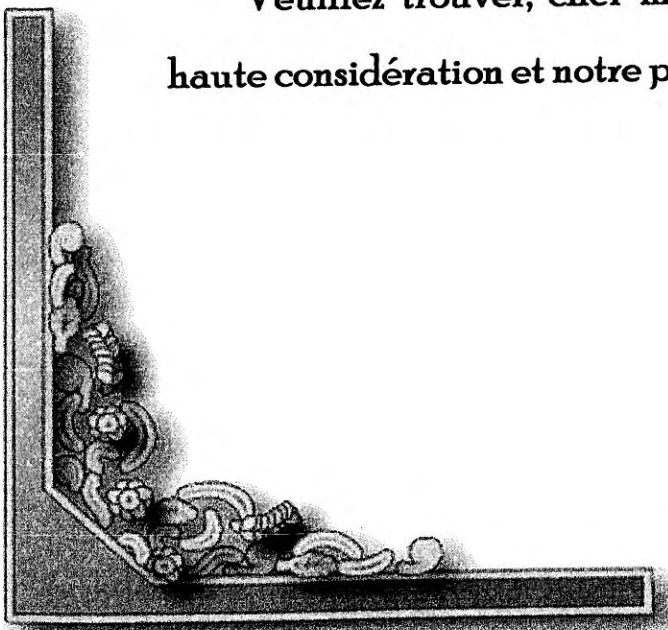


*A notre maître et juge De thèse
Monsieur H. Benziane
Professeur de biologie clinique*

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



ABBREVIATIONS

AC	Anticorp
AC anti PF4-H	Anticorps anti-complexe PF4-Héparine
AT III	Antithrombine III
EIA	Enzyme immuno-assay
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
Ig A	Immunoglobuline A
Ig IL-6, 8	Interleukine 6, 8
NAP2	Neutrophil activating peptide 2
PF4	Facteur 4 plaquettaire
PF4-H	Spectroscopie de résonance plasmonique de surface
SPR	Complexe facteur 4 plaquettaire-héparine
SPT	Score de probabilité pré-test
SRA	Serotonin release assay
TAP	Test d'agrégation plaquettaire
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine de type 2
VwF	Facteur Von Willebrand

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES PLAQUETTES SANGUINES ET LES HEPARINES	
I- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	6
1. MORPHOLOGIE DES PLAQUETTES	6
2. ULTRASTRUCTURE FONCTIONNELLE DES PLAQUETTES	8
2.1 <i>Le cytosquelette</i>	8
2.2 <i>La membrane plaquettaire</i>	9
2.3 <i>Les granules intraplaquettaires</i>	14
3. LE FACTEUR PLAQUETTAIRE 4.....	16
3.1 <i>Génétique</i>	16
3.2 <i>Activité biologique</i>	16
3.3 <i>Structure et liaison à l'héparine</i>	47
4. LES FONCTIONS DES PLAQUETTES DANS :	49
4.1 <i>L'hémostase primaire</i>	19
4.2 <i>La coagulation</i>	21
4.3 <i>La fibrinolyse</i>	22
4.4 <i>Autres fonctions</i>	22
II-HEPARINES ET HEPARINOIDES	23
1. HEPARINES.....	23
1.1 <i>Origine et structure</i>	23
1.2 <i>Mécanismes d'action</i>	54
1.3 <i>Pharmacocinétique</i>	57
1.4 <i>Modes de présentation</i>	57
1.5 <i>Posologies, voies d'administration</i>	58
1.6 <i>Surveillance du traitement</i>	30
1.7 <i>Indications</i>	32
1.8 <i>Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement</i>	34
1.9 <i>Contre-indications</i>	36
1.10 <i>Effets indésirables</i>	36

2. HEPARINOIDES	39
2.1 Structures	39
2.2 Mécanismes d'action.....	41
2.3 Pharmacocinétique	41
2.4 Indications.....	42
2.5 Effets indésirable.....	42
PARTIE II : LES THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE	
I-DEFINITION	44
II- EPIDEMIOLOGIE.....	45
1. THROMBOPENIE HEPARINO-INDUITE NON IMMUNE OU « TYPE I »	46
2. THROMBOPENIES HEPARINO-INDUITE IMMUNO-ALLERGIQUE OU « TYPE II »	47
III- PHYSIOPATHOLOGIE	50
1. TIH NON IMMUNE « TYPE I ».....	50
2. TIH IMMUNE « TYPE II ».....	50
2.1 Mise en évidence du rôle du facteur plaquettaire 4 (PF4)	50
2.2 Rôle des anticorps anti-[héparine-FP4].....	53
2.3 Induction des TIH par des anticorps anti-H-FP4.....	56
2.4 Autres mécanismes d'induction.....	58
3. CONSEQUENCES DE L'ACTIVATION PLAQUETTAIRE	59
4. FACTEURS PREDISPOSANTS AUX TIH	60
IV- MANIFESTATIONS CLINIQUE.....	62
1. COMPLICATIONS THROMBOTIQUES.....	64
2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	66
3. NECROSE CUTANEE	67
4. HEMORRAGIE	69
5. MANIFESTATIONS ATYPIQUES	70
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES TIH.....	71
1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DES TIH	71
2. OUTILS DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	77
2.1 Sensibilité et spécificité	77
2.2 Score de probabilité pré-test.....	78
2.3 Test d'agrégation plaquettaire (Test de dépistage).....	79

2.4	Détection d'anticorps anti-PF4	81
2.5	Test de libération de la sérotonine radiomarquée.....	83
2.6	Détection d'anticorps anti-IL-8 par la spectroscopie	84
VI-	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	89
1.	CAUSES DE THROMBOPENIE	89
2.	COMPARAISON DE LA TIH ET DES THROMBOPENIES IATROGENE	90
3.	LES FAUSSES RESISTANCES A L'HEPARINE.....	92
4.	LES DEFICITS CONGENITAUX EN ANTITHROMBINE	93
VII-	PRISE EN CHARGE DE LA TIH ET ALTERNATIVES A L'HEPARINE.....	95
1.	PRESENCE D'AC ANTI-PF4 SANS THROMBOPENIE NI CLINIQUE ASSOCIEES ...	95
2.	BUTS DE LA PRISE EN CHARGE.....	95
3.	ALTERNATIVES A L'HEPARINE.....	97
4.	RAPPEL DES DIFFERENTES FAMILLES D'ANTICOAGULANTS.....	98
5.	CARACTERISTIQUES INDIVIDUELLES DES ALTERNATIVES A L'HEPARINE	99
5.1	Enoxaparine sodique.....	99
5.2	Fondaparinux.....	99
5.3	Danaparoiide sodique.....	100
5.4	Lépirudine	100
5.5	Bivalirudine.....	101
5.6	Argatroban.....	101
5.7	Iloprost	102
5.8	Aspirine	102
5.9	Clopidogrel.....	103
6.	CERTAINES SITUATIONS POSANT DES PROBLEMES SPECIFIQUES.....	103
6.1	La chirurgie cardiaque	103
6.2	L'épuration extrarénale	105
6.3	Cathéters et chambres implantables	106
6.4	La grossesse	106
	CONCLUSION	107
	RESUME.....	108
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109

INTRODUCTION

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) représente pour l'anesthésiste une entité complexe qui fait cohabiter un risque thrombogène élevé parfois compliqué de thromboses et une thrombopénie, synonyme de risque hémorragique élevé dans d'autres situations [1, 2, 3, 4]. La conduite à tenir devant ce type de manifestation n'est pas encore bien codifiée à ce jour. Elle dépend du contexte clinique [3] et de la disponibilité des médicaments antithrombotiques. Le caractère particulièrement à risque de la période périopératoire rend encore plus difficile la gestion de la TIH durant cette période. Toute suspicion de TIH doit conduire à suivre une démarche rigoureuse qui permet :

- De rechercher d'autres causes de thrombopénie, et par conséquent de les classer selon leur imputabilité (étiologies le plus souvent médicamenteuses) ;
- D'obtenir des détails sur le traitement héparinique incriminé, sur la symptomatologie clinique et les variations de la numération des plaquettes
- De se mettre en rapport avec le laboratoire d'hémostase pour discuter de l'opportunité et des modalités de la réalisation d'un ou plusieurs tests biologiques visant à étayer le diagnostic ;
- De décider avec les autres membres de l'équipe médicale (biologiste, angéiologue, chirurgien, etc) de l'attitude thérapeutique à adopter ;
- De déclarer l'épisode à la pharmacovigilance.

La prise en charge de ces patients est difficile. Le diagnostic, comme la démarche thérapeutique, sont complexes. Le volet préventif ne doit pas être oublié.

L'objectif de ce travail n'est pas seulement de faire une revue sur la TIIH : épidémiologie, diagnostic et traitements ; mais aussi de mettre en évidence la gravité et l'ampleur de la maladie en l'absence des bonnes pratiques d'usages des héparines, d'une prise en charge adéquate et de l'alternative thérapeutique sur le marché.

La première partie du travail est constituée de deux volets qui résument les deux entités que sont la physiologie de la plaquette sanguine et les héparines. La deuxième partie est consacrée à l'étude de la maladie dans ses aspects physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques.

HISTORIQUE

En 1916 Maclean jeune étudiant en médecine, identifie une substance anticoagulante naturelle [5]. Quelques années plus tard, en 1918 Howell et Holt nomment la substance héparine, du mot « hepar » qui signifie foie car elle est extraite de tissus hépatiques animaux [6]. Après des purifications difficiles, une poudre brune d'héparine atteignait en 1923, un titre de 5 unités par mg. En 1927 : Shionoya découvre que l'héparine ne prévient pas les thromboses induites par les plaquettes [7].

En 1937, Crafoord effectue des études montrant que l'héparine prévient les thromboses [8], et c'est à Weismann que reviendra le lien entre les embolies artérielles au traitement par héparine en chirurgie. Il remarque que les embolies sont d'origine plaquettaire et qu'elles surviennent dans un délai moyen de 10 jours après le début de l'héparinothérapie. Il remarque également que le phénomène cesse lorsque le traitement d'héparine est stoppé [9].

En 1964, Roberts et ses collègues suspectent une origine immunitaire au phénomène des thromboses induites par l'héparine [10]. En 1973, Rhodes et ses collègues caractérisent les anticorps anti-héparine [11]. Quelques années plus tard, Fratantoni et ses collègues décrivent une aggrégation plaquettaire et un relargage de sérotonine de plaquettes normales en présence d'héparine, et qu'un facteur postulé est à l'origine d'une activation plaquettaire qui est un anticorps [12].

En 1974, Klein et Bell découvrent qu'il existe des thrombopénies d'origine non-immune [13]. Ce n'est qu'en 1989 que Chong et Berndt nomment TIIH type I quand il n'y a pas d'anticorps et TIIH type II quand c'est d'origine immune [14]. Amiral décrit, en 1992 que l'antigène reconnu par les anticorps du TIIH consiste en un complexe héparine-PF4 [15].

En 1994, Greinacher et ses collègues objectivent que des concentrations élevées d'héparine en solution induisent un relargage du PF4 provenant de complexes héparine-PF4 liés de façon covalente. On pense donc que de hautes concentrations d'héparine inhibent l'activation plaquettaire par la rupture du complexe multimoléculaire à la surface plaquettaire [16].

Première partie :
GENERALITES SUR LES
PLAQUETTES SANGUINES ET LES
HEPARINES

I- Physiologie des plaquettes

1. Morphologie des plaquettes [17, 18, 20]

Les plaquettes naissent dans la moëlle osseuse. La lignée donnant naissance aux plaquettes s'appelle la lignée mégacaryocytaire. Elle comprend d'abord des mégacaryoblastes puis des mégacaryocytes. Les plaquettes naissent en fait par fragmentation du cytoplasme, la maturation de la lignée mégacaryoblastique se caractérise par des endomitoses : le noyau se divise alors que le cytoplasme grossit. La fragmentation du cytoplasme à travers les sinus médullaires donne naissance aux plaquettes.

Elles sont de forme discoïde, avec un diamètre de 2 à 4 μ , et un volume moyen de 7 à 10 fl. Leur morphologie se modifie lorsqu'elles sont activées : elles deviennent sphériques et émettent des pseudopodes. Leur membrane s'invagine à l'intérieur du cytoplasme, déterminant un système canaliculaire ouvert à l'extérieur. Un cytosquelette est formé par des microfilaments et des microtubules.

Leur cytoplasme renferme des granulations essentiellement de deux types. Les granules α sont les plus nombreux (20 à 200 par cellule) et de grande taille. Les granules denses sont moins nombreux (2 à 10 par cellule) et de petite taille, contenant sérotonine, ADP, ATP, calcium, phosphore. Un système tubulaire dense, dérivé du réticulum endoplasmique, est un lieu de stockage du calcium intracellulaire et de synthèse des prostaglandines.

D'autres organelles sont communes à toute cellule : un petit nombre de mitochondries, de nombreux grains de glycogène, des lysosomes contenant des enzymes (arylsulfatase, phosphatases acides, cathepsine G et la GP53 ou CD63), microperoxysomes (catalase).

Le nombre de plaquettes circulantes chez l'adulte est de 150 à 400.109/L, leur durée de vie est de 8 à 10 jours, leur destruction se fait par les macrophages du système réticulo-histiocytaire de la rate, du foie, de la moelle osseuse, leur fonction majeure est leur implication dans l'hémostase dite primaire, où elles seront les premiers éléments à intervenir dans l'arrêt du saignement : elles subiront localement diverses modifications en rapport avec leur activité hémostatique. Elles ont en réalité un rôle majeur dans les mécanismes de l'hémostase, de la coagulation et de la thrombose. Leur structure et leur contenu conditionnent leur efficacité, comme le montrent à la fois leurs déficits quantitatifs et qualitatifs.

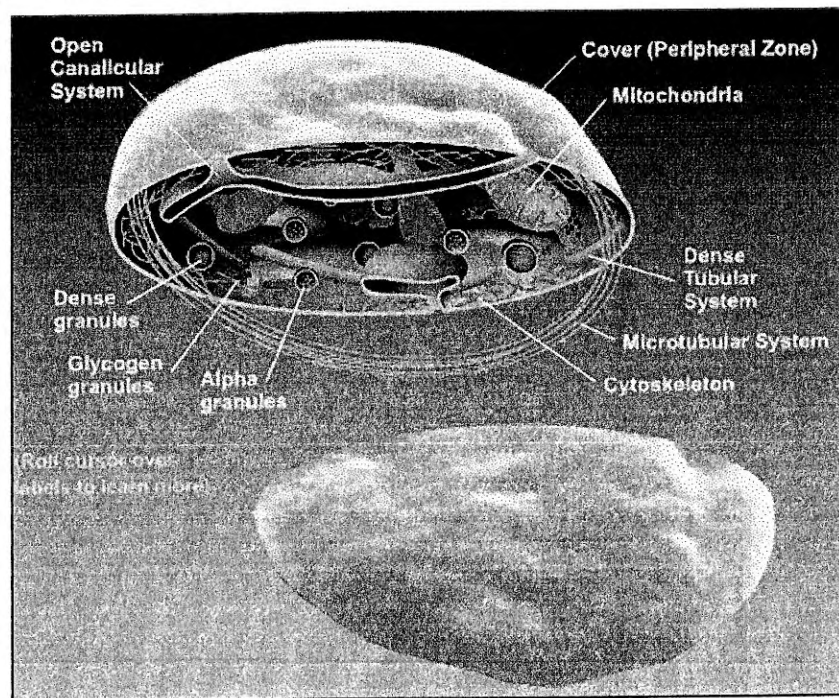


Figure 1 : représentation schématique d'une plaquette sanguine [18]

2. Ultrastructure fonctionnelle des Plaquettes. [17,20]

2.1 Le cytosquelette

Regroupe les divers composants structuraux de la plaquette :

- Un faisceau de 8 à 24 microtubules (tubuline) en périphérie interne de la plaquette, permettant de maintenir la structure discoïde de la plaquette au repos.
- Un réseau de microfilaments d'actine partant dans le cytoplasme, et un cytosquelette composé de petits filaments d'actine relié à la membrane externe qui interviennent dans la contraction, la dégranulation, la rétraction du caillot et l'émission de pseudopodes.
- Des filaments intermédiaires de vimentine.
- Des modifications dans l'activation plaquettaire. Les microfilaments d'actine se présentent sous forme dépolymérisée (actine G monomère) ou polymérisée (actine F).

A l'état basal, des protéines comme la profiline, la thymosine bêta-4 et la gelsoline limitent la polymérisation ; l'activation de la plaquette entraîne la polymérisation de l'actine, ce qui aboutit à une modification de forme (aspect sphérique, émission de fins filaments appelés filopodes) puis une redistribution des granulations intraplaquettaires et une redistribution de glycoprotéines de la membrane faisant intervenir également la spectrine et l'actinine (les 2 GP principales Ib-IX et IIb-IIIa sont concernées).

2.2 La membrane plaquettaire [19]

La membrane plaquettaire présente la structure trilaminaire classique, avec deux feuillets lipidiques externe et interne de composition différente, maintenant une couche riche en glycoprotéines. Sa Composition biochimique comprend des 60% des protéines et 15% des lipides.

Outre la membrane « externe », il existe un système canaliculaire connecté à la surface, appelé également système canaliculaire ouvert, correspondant à des invaginations profondes de la membrane externe au travers du cytoplasme, qui permet à la plaquette de disposer d'une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur. Ce « réservoir » de membranes facilite l'étalement des PLT et fournit un plus grand nombre de molécules (glycoprotéines) accessibles en surface lors de l'activation des PLT.

➤ Les lipides membranaires

Sont constitués essentiellement de phospholipides (80% du total lipidique). Phosphatidylcholine (PC) et sphingomyéline (SM) sont majoritairement situés dans le feuillet externe, tandis que phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI) sont majoritaires dans le feuillet interne. Il existe une asymétrie de distribution des lipides membranaires, les charges négatives étant confinées essentiellement dans le feuillet interne : au cours de l'activation PLT les charges négatives migreront vers le feuillet externe, étape importante qui va promouvoir la coagulation.

La composition en acides gras des phospholipides est particulièrement riche en acide arachidonique : lors de l'activation plaquettaire il sera libéré par la phospholipase A2. Une cyclooxygénase (= peroxydase plaquettaire) va induire la formation d'endoperoxydes et une thromboxane synthétase permettra la formation de thromboxane A2, de prostaglandines et de malondialdéhyde. Plusieurs de ces composants sont des agents agrégants ou inducteurs du release plaquettaire.

On retrouve également des lipides neutres, surtout du cholestérol (stabilisation de la membrane). Ces divers lipides constituent une base autour de laquelle se réalise l'activation des facteurs de coagulation. Un système de membranes non connecté à la surface, le système tubulaire dense, correspond à du réticulum endoplasmique lisse résiduel du mégacaryocyte. Il contient les enzymes du métabolisme lipidique (essentiellement prostaglandines) comme la peroxydase plaquettaire, mais aussi des ATPases Ca et Mg dépendantes pour la régulation du transport du Ca^{++} intracellulaire.

➤ Les glycoprotéines de la membrane plaquettaire.

Tableau I : Principales protéines de la membrane plaquettaire, classées en fonction de leur ligand [17].

Ligand principal	protéine	Autre dénomination
Collagène	Intégrine .2.1	CD49b
Collagène	GPVI	GMP 140, PADGEM
Thrombospondine	GPIV	CD36
Fibronéctine	Intégrine .5.1	CD49e
Laminine	Intégrine .6.1	CD49f
Fibrinogène (vWF)	Intégrine .II b.3	GP IIb-IIIa (CD41 + CD61 = CD41b)
Facteur de von willebrand	GP Ib-IX-V	CD42 a, b, c
Thrombine	PAR	Récepteurs couplés à la protéine G
ADP	P2	Récepteurs couplés à la protéine G

Les glycoprotéines ont les fonctions les plus importantes, l'adhésion des plaquettes à la matrice extracellulaire est médiée par des GP spécifiques. D'autres GP interviennent lors de l'activation pour l'agrégation des PLT entre elles. Plus de 40 molécules protéiques ont été identifiées à la surface plaquettaire, dont les complexes Ib-IX-V et IIb-IIIa sont les représentants majeurs.

- GP Ib, IX et V :

La GP Ib (CD42b) interagit avec la GP IX en formant un complexe qui fixe le facteur von Willebrand (vWF) collé au sous endothélium, aboutissant à l'adhésion stable de la PLT. Ce complexe comprend 2 molécules de Ib•, 2 molécules Ib•, 2 molécules IX, et une molécule V, Il existe environ 25 000 complexes Ib-IX par PLT La GP Ib constitue également un site de fixation pour la thrombine. La GP V formera des liaisons covalentes avec le complexe Ib-IX ; elle sera ultérieurement clivée par la thrombine après activation plaquettaire La GP Ib est connectée au cytosquelette : la formation du complexe Ib-IX-vWF active l'acting binding protein, ce qui débute la polymérisation de l'actine.

- GP IIb-IIIa :

Les GP IIb (CD41) et GP IIIa (CD61) forment le complexe majeur, (= CD41a) de la membrane plaquettaire : environ 50 000 à la surface de chaque PLT, auxquelles s'ajoutent environ 30 000 autres molécules contenues dans les granules alpha qui apparaîtront en surface lors de l'activation plaquettaire et qui sont des Membres de la famille des intégrines, leur structure de base requiert du Ca^{++} ; elles reconnaissent diverses protéines ayant une structure particulière RGD (arginine, glycine, aspartique). Elles vont donc pouvoir se

lier au fibrinogène, mais aussi au vWF et à d'autres molécules (fibronectine, thrombospondine) GP IIb-IIIa est le support des allo-Ag HP A-1, HPA-4 et HPA-3. A l'état normal la PLT incorpore divers composants plasmatiques dans ses granulations, et le complexe IIb-IIIa participe au transport du fibrinogène vers les granules alpha.

- GP Ia et GP IIa :

GP Ia (CD49b) est le récepteur pour le collagène : il intervient à la phase initiale de l'adhésion au sous endothélium (porte l'allo-Ag HPA-5), on trouve également Diverses intégrines : GP IIa (CD29) qui forme un complexe avec GP Ic (CD49e) et est le récepteur pour la fibronectine ; GP IIa constitue avec GP Id (CD49f) le récepteur de la laminine.

En effet, il existe de nombreuses autres protéines sur la membrane plaquettaire, parmi lesquelles on trouve Le facteur 3 plaquettaire qui est une lipoprotéine qui se lie à divers facteurs de la coagulation, en présence de Ca^{++} . Ceci permet d'activer le facteur X (PLT au repos) ou la prothrombine lors du release plaquettaire. Le CD9 (p24) sa fonction demeure inconnue il forme peut être un complexe avec GP IIb-IIIa après activation plaquettaire PECAM-1 (CD31) : Se lie aux molécules héparine-like. Le ICAM2 (CD102) interaction avec CD11a / CD18 Récepteur pour le Fc des IgG, des IgE et pour C3b et Divers récepteurs couplés aux protéines G, qui sont des récepteurs pour l'ADP (molécules P2) ou pour la thrombine (récepteurs PAR).

- Les allo antigènes spécifiquement plaquettaires : HPA 1 à HPA 13

Ils correspondent à des polymorphismes d'AA sur diverses glycoprotéines membranaires : 8 sont localisés sur la GP IIIa, dont HPA). Les plus importants sont HPA 1a & 1b (appelés également PLA1 & PLA2). Tous ces Ag ont été impliqués dans les thrombopénies néonatales, plusieurs dans des purpuras post transfusionnels ou un état réfractaire à la transfusion plaquettaire. Le HPA 1a est le plus fréquemment impliqué dans les thrombopénies allo immunes sévères.

2.3 Les granules intraplaquettaires

Lors de l'activation plaquettaire ces granulations vont s'unir à la membrane externe ou celle du système connecté en surface : leur membrane s'unit à celle de la PLT et leur contenu se déverse à l'extérieur.

- granules α :

Les granules α est le Principal réservoir intracellulaire des protéines, libérées au cours de l'activation. on trouve ainsi des protéines synthétisées au niveau du mégacaryocyte (b thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire, vWF) et des protéines plasmatiques incorporées dans les granules mais pas synthétisées (fibrinogène = 10% du poids de la PLT, thrombospondine, et de faibles quantités de presque toutes les protéines plasmatiques comme les IgG), Il existe également plusieurs facteurs ayant un rôle dans la régulation de croissance des mégacaryocytes ou d'autres cellules (PDGF, TGF β) La membrane des granules contient de nombreuses molécules : GP IIb-IIIa, GMP-33, sélectine P, CD9, PECAM-1. La GMP-33 et la sélectine P (GMP 140, CD62p ou PADGEM) vont se transloquer à la membrane externe de la plaquette lors de l'activation.

- granules denses :

Quelques unes (4-5) par PLT. Ovals ou arrondies, 0,2 – 0,3 μm de diamètre), denses aux électrons en microscopie électronique. Contiennent : ATP et ADP (synthèse au niveau local), Ca^{++} , sérotonine (provenance du plasma). Les nucléotides sont extrudés lors de l'activation (release) ; l'hydrolyse de l'ATP permet la polymérisation de l'actine.

- Lysosomes :

Elles ont une structure arrondie (0,2 μm de diamètre) contenant : hydrolases acides, phosphatase acide, cathepsine D, collagénase, proélastase. Leur mobilisation est plus lente dans l'activation plaquettaire, et leur rôle est plus important dans l'initiation de la lyse des thrombi que dans l'hémostase.

- microperoxyosomes

Microgranules contenant de la catalase ; leur fonction précise demeure inconnue.

3. Facteur plaquettaire

3.2 Génétique [186]

Le gène CXCL4 ou PF4 qui code pour le facteur plaquettaire 4 appartient à la superfamille des chémokines de motif X-C-X située sur le chromosome 4, sur la bande 4q12-q21 (figure 2) qui s'étend sur une localisation génomique de 882 bases azotées.

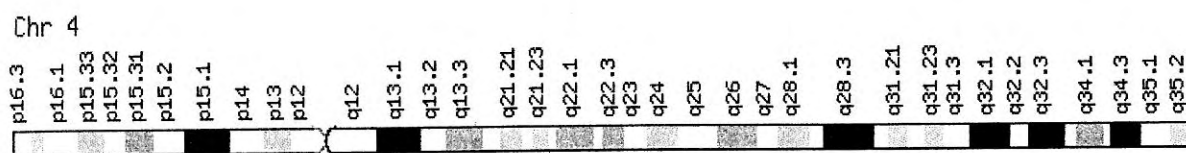


Figure2 : Localisation de la bande 4q12-q21 sur le chromosome humain 4. [186]

3.3 L'activité biologique

Le facteur Plaquettaire 4 est synthétisé par les mégacaryocytes et stocké avec le sulfate chondroïtine dans les granules denses plaquettaires [187, 188, 189]. Il est libéré lors de l'activation des plaquettes et purifié de la circulation par le foie [190]. Sa concentration plasmatique est très minime. Bien qu'il ait un certain nombre d'activités biologiques intéressantes [191], son rôle physiologique est incertain. Lors de l'hémostase normale, on pourrait exclure la liaison du facteur plaquettaire à la surface cellulaire endothéliale via l'héparane sulfate au site immédiat d'accumulation plaquettaire. En fait, le facteur plaquettaire 4 est fortement concentré dans le thrombi riche en plaquette [192]. Ainsi, quand les plaquettes sont activées, le facteur plaquettaire 4 lierait à la cellule endothéliale via héparane sulfate dans le secteur immédiat de la prise

plaquettaire, en déplaçant l'antithrombine de la surface cellulaire, mettant ainsi hors de service l'effet thrombinique neutralisant principal du sulfate d'héparane endogène [193]. Cela permettrait à la coagulation d'arriver au site de blessure.

3.1 Structure et liaison à l'héparine

Dans les conditions physiologiques, le facteur plaquettaire humain 4 existe comme une protéine tetramérique contenant quatre sous-unités identiques, chacune avec 70 acides aminés et un poids moléculaire de 7772, comme indiqué dans la Figure 3 [187, 194].

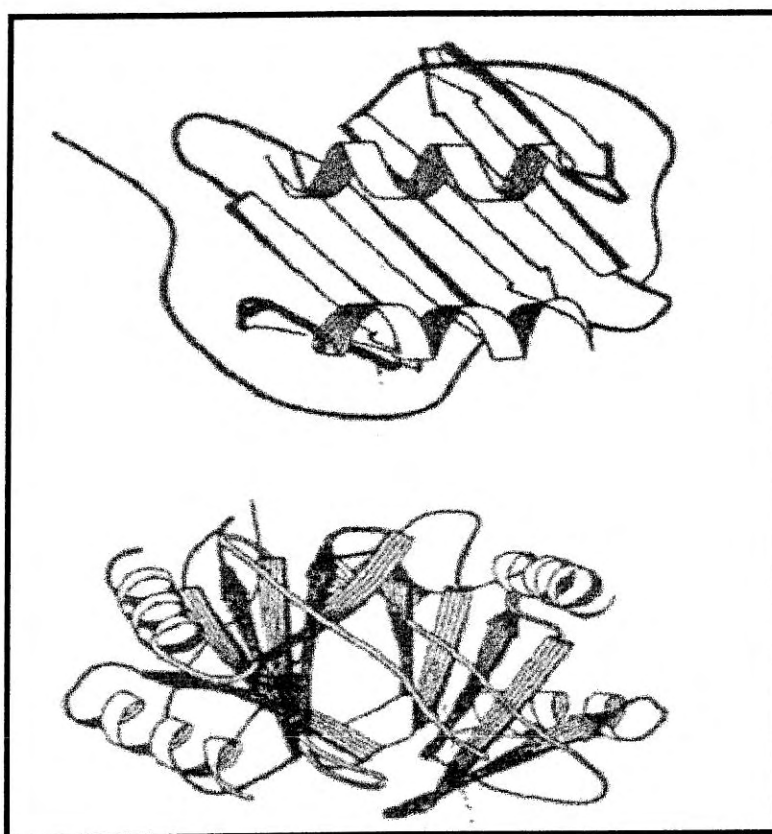


Figure 3 : Le facteur plaquettaire dimère (en haut) et tétramère [195]

Il lie à l'héparine avec une haute affinité ($K_d = 3 \times 10^{-8} \text{ M}$), élu en chromatographie sur l'héparine-Sépharose avec 1.4 M NaCl. Il lie aussi au sulfate héparane avec des propriétés semblables. En fait, parce que le facteur plaquettaire 4 a une haute affinité pour l'héparine, il a été utilisé comme un boueur pour l'héparine obligatoire pour changer complètement son effet anticoagulant. Les domaines de C-terminal, qui sont essentiels pour les activités biologiques de facteur plaquettaire 4 [196] (figure4):

NGRRICLDLQAPLYKKIIKKLLES
 50 55 60 65 70

Figure 4 : les ordres obligatoires dans les domaines C-terminal d'héparine.
[196]

Ces ordres sont présents dans les régions d'oct-spirale amphipathique de la chaîne de polypeptide. La haute affinité d'héparine exige la protéine tetramérique natale [197] pour que l'héparine puisse envelopper autour de la protéine et se lier à deux domaines du côté C-terminal [198, 199]. La liaison du facteur plaquettaire 4 à l'héparine se fait par des interactions électrostatiques relativement non spécifiques [200].

4. Les fonctions des plaquettes [21, 22]

4.1 Dans l'hémostase primaire

Les interactions avec la paroi vasculaire lésée, au cours d'une brèche vasculaire de petit calibre, et plaquettes, puis plaquettes - plaquettes, puis plaquettes et facteurs de coagulation mettent en jeu les divers composants de la plaquette.

En réponse à une lésion vasculaire, les plaquettes réagissent par une succession de phénomènes biochimiques rapides et de modifications cellulaires conduisant à la formation d'un thrombus plaquettaire. L'interaction plaquettes-vaisseau comporte une phase d'adhésion, et d'étalement, une phase d'activation et de sécrétion, une phase d'agrégation et une phase d'activité coagulante.

➤ Adhésion et étalement

Le facteur Willebrand () endothélial se lie à la GP Ib-IX et à la GP IIb-IIIa. La GP Ib-IX est exprimée de façon constitutive à la surface des plaquettes au repos, elle ne se lie au vWF qu'après interaction avec la matrice sous-endothéliale. Cette liaison entraîne, par la portion cytoplasmique du complexe GP Ib-IX, une activation des filaments d'actine résultant en une contraction des plaquettes avec formation de pseudopodes.

➤ Activation et sécrétion

L'activation des plaquettes se fait par des mécanismes initiateurs tel que l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium via le collagène après une lésion vasculaire. En outre d'autres inducteurs physiologique interviennent dont la formation de la thrombine sur la membrane plaquettaire dès les phases initiales de l'hémostase primaire, l'ADP d'origine double exogène et plaquettaire, l'adrénaline, l'acide arachidonique, ainsi que les complexes immuns circulants.

La transduction du signal se fait sous l'influence de différents stimulus précités, la transduction membranaire du signal d'activation plaquettaire induit des métabolismes biochimiques intraplaquettaire par le biais de 3 principales voies (phospholipase C, tyrosine kinases et phosphatidylinositol kinase).

Par conséquent, les plaquettes subissent des modifications morphologiques (deviennent sphériques et émettent des pseudopodes). Les constituants des granules se déversent dans l'espace extra-plaquettaire et l'induction du métabolisme des prostaglandines se poursuit.

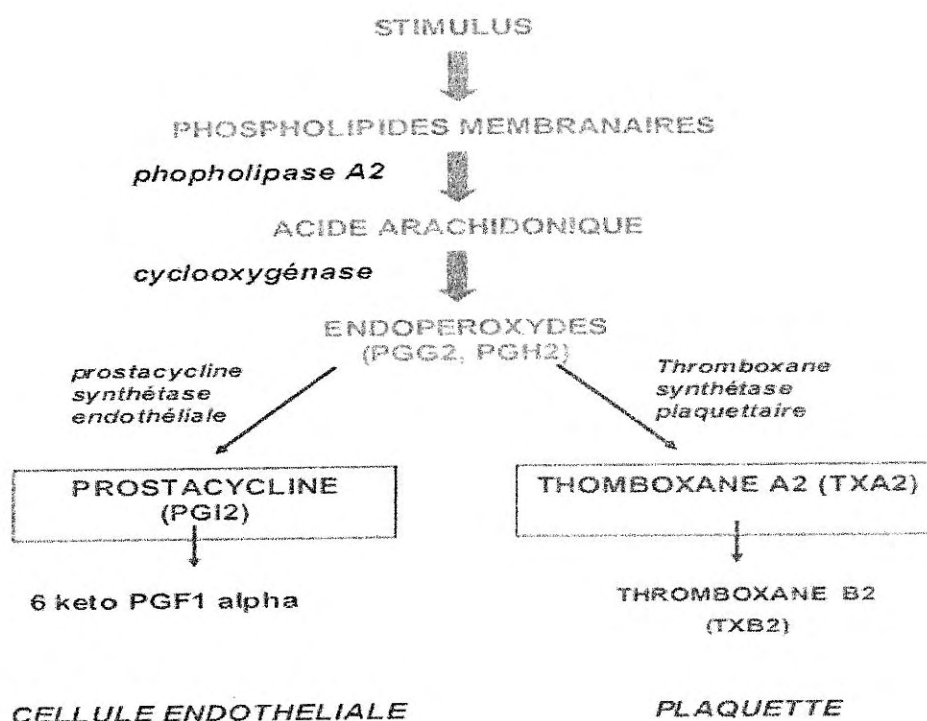


Figure 5 : schéma simplifié de la voie des prostaglandines dans les plaquettes et les cellules endothéliales. [22]

4.2 Dans la coagulation

La redistribution en surface des phospholipides anioniques de la partie interne de la membrane de la PLT sert de base à l'activation de facteurs de coagulation (Va et Xa), ce qui débute la génération de thrombine.

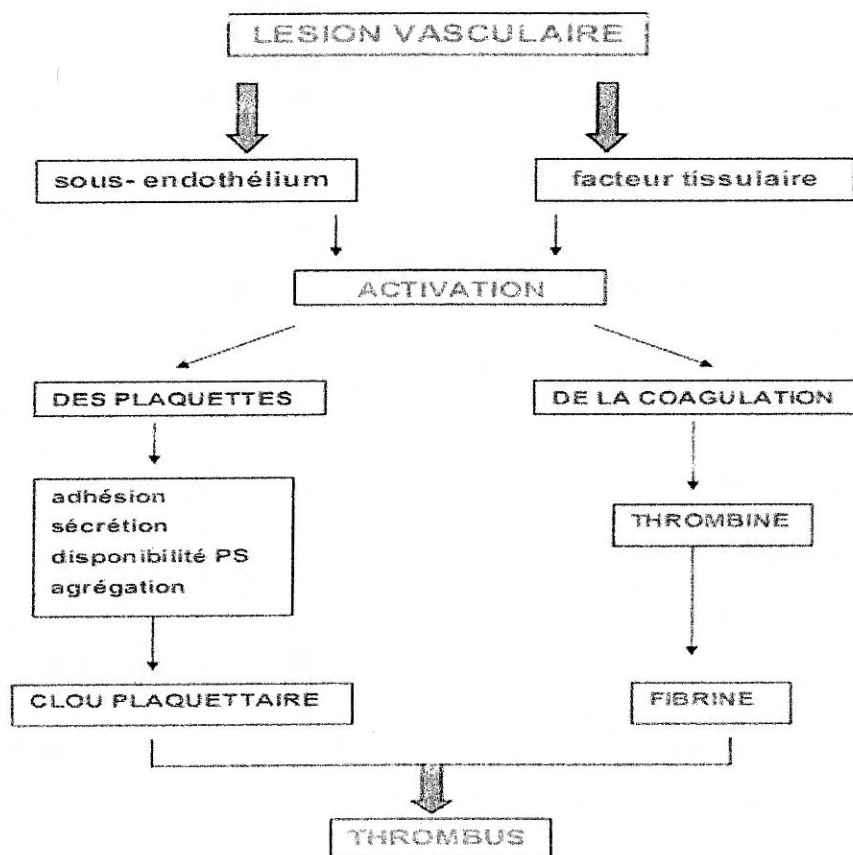


Figure 6 : rôle des plaquettes dans l'hémostase. [22]

4.3 Dans la fibrinolyse

Plus limité, cette fonction étant plus en rapport avec les cellules endothéliales.

4.4 Autres fonctions

- Inflammation

Les plaquettes peuvent majorer la réaction inflammatoire par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, leur aptitude à promouvoir le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (P-sélectine), et par la synthèse des prostaglandines.

- Immunologique

Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques : Les antigènes HPA, permettant de décrire 5 groupes plaquettaires : Les groupes HPA-1 à HPA-5). Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusion de plaquettes rendant les transfusions plaquettaires suivantes inefficaces. Les plaquettes ont à leur surface un récepteur pour les IgE. Elles peuvent être activées par les complexes Ag/Ac.

- Métastase des cancers

Les plaquettes forment des microthrombis autour des cellules malignes, favorisant à la fois leur immobilisation et leur pénétration dans les tissus. Les cellules tumorales sécrètent des facteurs stimulant l'angiogenèse.

- Action sur la paroi vasculaire

Les plaquettes sécrètent le PDGF, stimulant de la prolifération des fibres musculaires lisses. Leur rôle dans l'athérome a été rapporté.

II : Héparines et héparinoides

1. Héparines

1.1 Origine et structure

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange complexe de chaînes polysaccharidiques sulfatées naturelles [23] (figure 7), extrait industriellement de l'intestin de porc. Elle est hétérogène en taille avec un poids moléculaire variant de 5 000 à 30 000, pour un poids moléculaire moyen de 15 000 daltons [25] [24].

Les chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle peuvent être fractionnées par divers procédés. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont préparées selon des procédés différents qui génèrent des produits dont les propriétés ne sont pas identiques [26].

Une différence importante réside dans la distribution des poids moléculaires (PM) des chaînes polysaccharidiques qui composent l'héparine de bas poids moléculaire. Le poids moléculaire moyen des héparines de bas poids moléculaires est d'environ 5000 daltons (d) avec une distribution qui va de 2000 d à 10000 d [27].

Les chaînes d'héparine dont le poids moléculaire est supérieur à 5 400 d inhibent aussi bien le facteur IIa (thrombine) que le facteur Xa, tandis que celles dont le poids moléculaire est inférieur à 5 400 d inhibent exclusivement le facteur Xa [28]. La proportion de chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 d varie selon le type d'héparines de bas poids moléculaires.

Elles ont, par rapport à l'héparine non fractionnée, une plus faible activité anti-IIa et une activité anti-Xa comparable mais pas équivalente entre les différentes héparines de bas poids moléculaires. Le rapport activité anti-Xa/anti-IIa varie, en effet, d'une héparine de bas poids moléculaire à l'autre, de 1,8 à 3,6 (tableau II). L'aptitude d'une héparine de bas poids moléculaire à prolonger le temps de céphaline activée, moindre dans tous les cas que pour l'héparine non fractionnée, est fonction de son activité anti-IIa. Ces différences pharmacologiques entre les héparines de bas poids moléculaires expliquent également pourquoi une même dose exprimée en unité anti-Xa/kg de 2 héparines de bas poids moléculaires distinctes puisse générer des héparinémies, mesurées par activité anti-Xa, significativement différentes chez un même sujet (tableau III) [28].

Tableau II : Activités biologiques moyennes des différentes héparines de bas poids moléculaire [28]

HBPM	Poids moléculaire moyen (d)	Anti-Xa/anti-IIa
-Fraxiparine calcique	4500	3
-Fragmine	5000	2
-innohep	4500	1,8
-Clivarine	3900	3,3
-Lovenox	4800	3,3

Tableau III : Héparinémie des différentes héparines de bas poids moléculaire. [28]

HBPM (dose curative en SC)	Héparinémie (réalisée 4h après injection)
Fraxiparine	0,1 à 1 U/mL
Fraxodi*	1,3 U/mL
Fragmine	0,6 U/mL
Innohep*	0,7 à 0,8 U/mL
Lovenox	0,9 à 1 U/mL
*Une seule injection par jour en traitement curatif	

b. Action lipolytique

L'héparine favoriserait la libération et l'activation de la lipoprotéine lipase et provoquerait la diminution des chylomicrons d'où ses propriétés de «clarification» du sérum lactescent après un repas riche en graisse [27].

c. Action sur le système fibrinolytique

Il pourrait exister une discrète action fibrinolytique en provoquant la stimulation ou la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette action reste cependant contestée en raison du rôle de la fibrinolyse physiologique [30].

1. 3 Pharmacocinétique

Les héparines ne sont pas absorbées par voie orale et doivent être administrées par voie parentérale. Elle est métabolisée par le foie en métabolites inactifs et ce n'est qu'à forte dose qu'elle est éliminée par les reins. La demi-vie ($T_{1/2}$) de l'héparine standard varie avec la dose administrée [29], la $T_{1/2}$ augmente quand on augmente la dose [27]. Pour une dose de 100 UI/Kg, la $T_{1/2}$ est approximativement de 1 heure. Les HBPM Sont éliminées principalement par voie rénale quand elles sont administrées à faible dose pour un traitement prophylactique ; il existe un métabolisme hépatique ; la $T_{1/2}$ est environ 4 heures.

1.4 Modes de présentation

L'héparine non fractionnée doit être prescrite en unités internationales. Si autrefois l'activité spécifique de l'héparine non fractionnée était de 100 UI/mg, elle est aujourd'hui comprise entre 150 et 200 UI/mg. Prescrire l'héparine en mg est donc une erreur, d'autant plus que l'activité spécifique (nombre d'unités par mg) des préparations commerciales utilisées n'est jamais mentionnée sur les flacons. De la même façon, la concentration (nombre d'unités par ml) des solutions d'héparine susceptibles d'être injectées varie selon les préparations, ce qui est une autre cause d'erreur [29]. Plusieurs héparines de bas poids moléculaires sont actuellement disponibles et utilisées en France à doses préventives ou curatives avec des modes de présentation très différents (tableau IV) [29] [31].

Tableau IV : Présentation des héparines de bas poids moléculaire

HBPM	Fraxiparine	Fraxodi	Fragmine	Innohep	Clivarine
Présentation (amp. SC)	0,2 mL 0,3 mL 0,4 mL 0,5 mL 0,8 mL	1 mL	0,2 mL 0,2 mL 0,75 mL 1 mL	0,5 mL 0,7 mL 0,9 mL	0,25 mL 0,60 mL 0,90 mL
Concentration (UI) anti-Xa	2050 3075 4 100 6 150 8 200	20 500	2 500 5 000 7 500 10 000	10 000 14 000 18 000	1 432 3 436 535

1.5 Posologie, voie d'administration [29, 28,31]

Le traitement prophylactique est classiquement de 5 000 UI (0,2 ml), 2 fois/j par voie sous-cutanée sans adaptation posologique à un test biologique. En cas de haut risque, la posologie peut être augmentée à 5 000 UI, 3 fois /j et (ou) être adaptée au temps de céphaline activée.

Le traitement curatif est habituellement administré par voie intraveineuse en perfusion continue mais l'administration par voie sous-cutanée en 2 ou 3 injections/j peut constituer une solution tout aussi fiable sauf chez l'obèse où l'on craint un problème de mauvaise absorption et en cas de nécessité de posologie ou de volume élevé à injecter.

La mise en route du traitement consiste à débiter par une dose d'héparine non fractionnée calculée en fonction du poids du patient soit 500 U/kg/j, dose secondairement adaptée aux résultats des tests biologiques. Elle peut être précédée d'un bolus de 50 U/kg, même si l'efficacité clinique de ce bolus n'a jamais été clairement démontrée. En son absence, 4 à 6 h sont en effet nécessaires pour obtenir une anticoagulation stable. Les intraveineuses en injections discontinues ne sont plus utilisées en raison du risque hémorragique.

Avec le traitement prophylactique, les posologies sont définies en fonction du risque thromboembolique. Elles s'utilisent par voie sous-cutanée à raison d'une seule injection sous-cutanée par jour). Dans le traitement curatif, on retrouve l'hétérogénéité de présentation. Les héparines s'administrent pour la plupart en 2 injections/j, sous-cutanées, à 12 h d'intervalle. Certaines héparines de bas poids moléculaire existent actuellement sous forme concentrée permettant une seule injection par jour (tableau V).

Tableau V : Posologie des héparines de bas poids moléculaire

HBPM	Posologie
Fraxiparine	0,1 mL/10 Kg 2/j
Fraxodi*	0,1 mL/10 Kg /j
Fragmine	100 UI/Kg 2/j
Innohep*	175 UI/Kg /j
Lovenox	10 mg/10 Kg 2/j
Clivarine	70 UI/Kg 2/j
* 1 seule injection par jour produit concentration	

1.6 Surveillance du traitement [28,31]

a. Activité anticoagulante

• Héparine non fractionnée

Le contrôle de l'efficacité du traitement repose sur la mesure du temps de céphaline activée ou de l'héparinémie (mesure de l'activité anti-Xa) qui doit être effectuée 6 h après la mise en route de la perfusion et contrôlée 6 h après chaque changement de posologie. En effet, il est très probable que le taux de récives précoces est directement lié à la rapidité d'efficacité du traitement anticoagulant. Le contrôle est ensuite réalisé au moins une fois par jour. La zone thérapeutique pour le temps de céphaline activée se situe entre 1,5 et 2,5 fois le témoin. Héparine non fractionnée a l'inconvénient de nécessiter une adaptation posologique car il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Elle présente cependant l'avantage de ne pas s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

La sensibilité des réactifs utilisés pour effectuer la mesure du temps de céphaline activée varie cependant de façon très importante d'un laboratoire à un autre, ce qui constitue un problème majeur, source d'accidents thérapeutiques potentiellement graves par sur- ou sous dosage.

Il est donc plutôt conseillé de surveiller si possible le traitement par l'héparinémie, particulièrement en cas d'inefficacité biologique ou d'inefficacité clinique. Au départ, il convient de demander au laboratoire les zones thérapeutiques pour le réactif du temps de céphaline activée utilisé, zones qui doivent correspondre à une héparinémie entre 0,3 et 0,7 U/ml. En cas d'injection sous-cutanée, le prélèvement doit s'effectuer à mi-distance entre 2 injections.

• Héparines de bas poids moléculaire

Quelle que soit la posologie, contrairement à l'héparine non fractionnée, il n'est pas nécessaire de faire d'adaptation posologique par l'activité anti-Xa du fait d'une moindre variabilité inter- et intra-individuelle. Toutefois, l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa peut s'avérer utile dans certains cas, pour dépister un surdosage ou un risque hémorragique (insuffisance rénale, sujet très âgé, obésité). La zone thérapeutique, qui n'est pas validée, se situerait entre 0,5 et 1 UI anti-Xa/ml selon les héparines de bas poids moléculaires (tableau III), le prélèvement devant être effectué entre la 3^e et la 4^e h après l'injection, au minimum 2 j après le début du traitement.

b. Numération plaquettaire sanguine

Elle est absolument nécessaire afin de permettre le dépistage de la thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH). Cette numération plaquettaire doit être réalisée avant le début du traitement puis 2 fois par semaine jusqu'au 21^e j voire plus si le traitement est prolongé au delà.

Même si l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine de type II sous héparine de bas poids moléculaires est moindre que sous héparine non fractionnée, il demeure indispensable de réaliser la même surveillance de la numération plaquettaire.

1.7 Indications

Prévention de la maladie veineuse thromboembolique l'héparine non fractionnée est actuellement délaissée au profit des héparines de bas poids moléculaires. Pour celles-ci, la posologie recommandée est différente selon le risque thrombotique auquel est exposé le patient.

- En chirurgie, les héparines de bas poids moléculaires sont aussi sûres et efficaces que l'héparine non fractionnée en chirurgie générale, indication dans laquelle la durée du traitement est de 10 j. Elles ont par contre démontré leur supériorité en chirurgie orthopédique (chirurgie de la hanche ou du genou), où elles sont recommandées pendant 5 semaines après l'intervention. Cette supériorité, associée à une plus grande maniabilité et une meilleure tolérance, explique le remplacement de l'héparine non fractionnée par les héparines de bas poids moléculaires dans ces indications (tableau VI). La présence d'une insuffisance rénale sévère reste la seule situation où il est licite d'utiliser l'héparine non fractionnée.
- En médecine, une étude récente a permis de valider une héparine de bas poids moléculaire (Lovenox 40 mg/j) pour une durée de 10 j dans le traitement de la prévention de la maladie veineuse thromboembolique chez le sujet âgé alité avec facteurs de risque associés. L'héparine non fractionnée a également cette indication mais tend à être abandonnée sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique

Actuellement, seule une minorité de malades atteints d'une thrombose veineuse profonde sont encore traités par héparine non fractionnée. Il s'agit avant tout d'insuffisants rénaux sévères (contre-indication aux héparines de bas poids moléculaires) et d'embolies pulmonaires graves (absence d'études avec les héparines de bas poids moléculaires). L'héparine non fractionnée est encore également utilisée par voie intraveineuse continue chez les obèses pour lesquels se pose, avec les héparines de bas poids moléculaire en sous-cutané, un problème potentiel de biodisponibilité.

Comme pour la prévention, les héparines de bas poids moléculaire sont au moins aussi sûres et efficaces que l'héparine non fractionnée pour le traitement des thromboses veineuses. A ce jour, une seule a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'embolie pulmonaire non grave (Innohep à la dose de 175 U/kg une fois/j).

Seules deux héparines de bas poids moléculaire peuvent s'administrer en une seule injection par jour (Innohep et Fraxodi), les autres étant administrées en 2 injections par jour (tableau V). Cette simplification a rendu possible le traitement des thromboses veineuses à domicile. La durée maximale de traitement est de 10 j avec un relais par antivitamines K précoce.

1.8 Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement

L'héparine non fractionnée ne traverse pas la barrière placentaire, elle est donc a priori sans risque pour les fœtus. Les doses préventives sont de 5 000 UI x 2/j. Il est recommandé d'adapter la dose pour obtenir 0,1 à 0,2 U/ml d'activité anti-Xa. Le traitement curatif s'effectue selon les modalités habituelles. Il existe un risque hémorragique à qui nécessite l'arrêt du traitement 12 à 24 h, l'héparine étant reprise 12 h après l'accouchement.

Les héparines de bas poids moléculaire ne traversent pas non plus la barrière placentaire. De nombreuses observations concernant surtout le traitement préventif semblent indiquer que les héparines de bas poids moléculaires en traitement curatif sont aussi efficaces et aussi sûres que l'héparine non fractionnée. Cependant, en l'absence d'essais cliniques prospectifs, les héparines de bas poids moléculaires n'ont pas pour l'instant l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte. Aussi, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires en préventif au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse ne doit être envisagée d'après l'AFSSPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) que si nécessaire. Leur utilisation en traitement curatif n'est même pas mentionnée par l'AFSSPS même si elles sont largement utilisées sur le terrain. Par ailleurs, aucune héparine ne passe pas dans le lait et toutes peuvent donc être utilisées pendant l'allaitement.

Tableau VI : Posologie prophylactique des héparines de bas poids moléculaires en chirurgie

HBPM	Risque modéré (chirurgie générale)	Risque élevé (chirurgie hanche-genou)
-Fraxiparine	2 850 UI/j	38 UI/Kg/j
-Fragmine	2 500 UI/j	5 000 UI/j
-Innohep	2 500 UI/j	4 500 UI/j
-lovenox	20 mg/j	40 mg/j
-Clivarine	1 432 UI/j	3 436 UI/j

Tableau VII : Posologie des HBPM dans l'angor instable et l'infarctus sans onde Q

HBPM	Posologie
-Fraxiparine	0,1 mL/10 Kg/ 12 h
-Fragmine	120 UI/ Kg/12h
-Lovenox	1 mg/ Kg/ 12h

1.9 Contres indications

Les principales contre-indications sont identiques pour les héparines de bas poids moléculaire et l'héparine non fractionnée : Les antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, la diathèse hémorragique, l'hémorragie en cours et enfin classiquement l'endocardite infectieuse. Toutes les ponctions artérielles et la périurale sont également contre-indiqués en cas de traitement héparinique. En cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min, les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées en curatif et déconseillées en préventif.

1.10 Effets indésirables [33, 32, 29, 28]

a. Hémorragies

Au cours du traitement curatif, la fréquence des accidents hémorragiques graves est d'environ 5 %. Ces accidents peuvent survenir dans des circonstances diverses le plus souvent par surdosage par erreur thérapeutique (injection biquotidienne des formes concentrées prévues pour une seule injection/j, durée du traitement au delà de 10 j, accumulation des héparines de bas poids moléculaires lors d'une insuffisance rénale sévère...) ou après des gestes agressifs (ponctions artérielles ou biopsies). Le sulfate de protamine neutralise complètement l'activité du facteur IIa mais incomplètement l'activité du facteur Xa. Il est donc plus difficile de neutraliser l'effet des héparines de bas poids moléculaire que celui de l'héparine non fractionnée.

Pour neutraliser 100 UI d'héparine non fractionnée, il faut 1 mg de sulfate de protamine. Des réactions rares mais sévères d'intolérance avec bradycardie et hypotension sont décrites, ainsi que des réactions anaphylactiques chez un patient déjà sensibilisé. Pour toutes ces raisons, cet antidote est très rarement utilisé.

b. Thrombopénies

- Une thrombopénie apparaissant dès les premiers jours de traitement ou thrombopénie de type I qui reste modérée, disparaît à la fin de la première semaine et est sans conséquence clinique;
- Une thrombopénie de type II dite thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Celle-ci est d'origine immuno-allergique et s'exprime beaucoup plus souvent par des thromboses artérielles ou veineuses que par des hémorragies.

c. Manifestations dermatologiques

Il s'agit le plus souvent d'urticaire voire de nodules et exceptionnellement de nécroses cutanées au point d'injection. Sur le plan biologique, il s'y associe parfois une éosinophilie importante.

d. Réactions allergiques

Les réactions d'hypersensibilité à l'héparine sont très rares. Les symptômes principalement retrouvés sont: le bronchospasme, les conjonctivites, les rhinites, la tachycardie et l'hypertension, les manifestations les plus sévères étant l'œdème angioneurotique et le choc allergique. Sur le plan biologique, il peut s'y associer également une hyperéosinophilie.

e. Ostéoporose

Des phénomènes d'ostéoporose ont été constatés parfois lors de traitement au long cours par héparine, particulièrement au cours de la grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire exposeraient moins à ce risque que l'héparine non fractionnée.

f. Perturbations métaboliques

Le traitement par héparine peut entraîner un hypo-aldostéronisme responsable d'hyperkaliémie rarement sévère, sauf en cas d'association à des thérapeutiques hyperkaliémiantes. Il est souvent observé une augmentation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement et sans aucune conséquence clinique.

2. Les héparinoïdes

Ce sont des produits synthétiques ou semi-synthétiques formés de plusieurs chaînes sulfatées d'acide D-glucuronique et de D-glucosamine on trouve :

- Le danaparoïde ou Orgaran®
- Le polysulfate de pentosane ou Hémoclar®

2.1 Structure

Bien que danaparoïde est souvent reconnu comme une héparine de faible poids moléculaire (HBPM), en fait, des différences dans la chimie, la pharmacologie, la pharmacocinétique et entre le danaparoïde et l'héparine non fractionnée (HNF) et l'héparine de bas poids (HBPM).

Le Danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes à savoir, l'héparane sulfate (84%), sulfate de dermatane (12%), et de la chondroïtine sulfate (4%) [1]. Une petite proportion de l'héparane sulfate molécules ont une forte affinité pour l'antithrombine [34] [35]. La danaparoïde a une masse moléculaire d'environ 6000 Da. Il ne contient pas de l'héparine ou fragments d'héparine, et diffère de la composition chimique de l'héparine par la répétition des unités disaccharide et l'héparane sulfate. Sont essentiellement l'acide glucuronique et de N-acétyl-glucosamine, alors que pour l'héparine, ils sont pour la plupart des iduronique glucosamines et d'acide N-sulfate [36] (Figure 8).

Le danaparoïde a un moindre degré de sulfatation et une plus faible densité de charge. Ces deux facteurs jouent un rôle important de liant aux protéines plasmatiques et les plaquettes, ce qui est particulièrement pertinent pour le profil pharmacologique du la drogue [37].

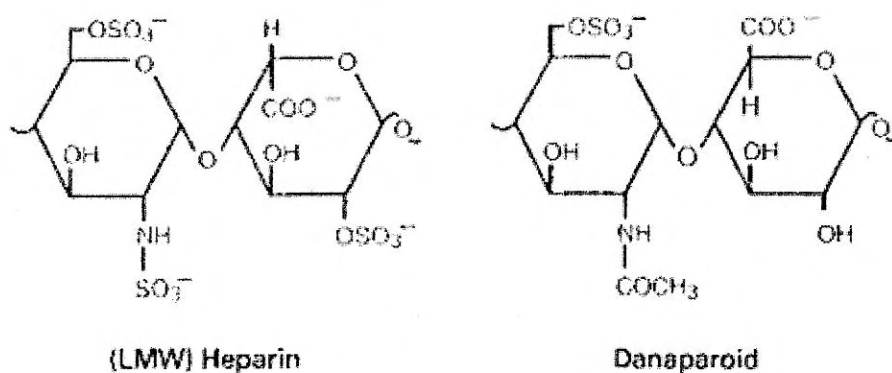


Figure 8 : Comparaison de la structure disaccharidique de l'héparine et la danaparoïde danaparoïde. L'héparine de bas poids moléculaire (à gauche) est le plus souvent un N-sulfate glucosamine et (à droite) l'acide iduronique, alors que le principal constituant de la danaparoïde, est principalement héparane sulfate, (à gauche), N-acétyl-glucosamine et (à droite) l'acide glucuronique. Les degrés de sulfatation (sulfate par disaccharide) pour l'héparine et la danaparoïde sont respectivement d'environ 2.0-2.5 et 1.0-1.5.

2.2 Mécanisme d'action

La danaparoïde exerce ses effets principalement par l'inhibition du facteur Xa, elle a une activité anti-IIa très minime avec un ratio anti-Xa / anti-IIa = 22 alors que pour les HBPM ceci est de 4 ce qui est médiocre [38], [36].

L'inhibition de la danaparoïde est médiée par l'antithrombine III (AT III). La grande sélectivité vis-à-vis du facteur Xa confère à la molécule une inhibition linéaire de la thrombine et la fibrinoformation. Un autre avantage c'est que la molécule n'interfère pas avec la fonction plaquettaire [3], [39].

2.3 Pharmacocinétique

Similaire aux HBPM, le chlorure de protamine neutralise l'activité anticoagulante du danaparoïde d'une façon très minime. Il n'y a pas d'antidote efficace pour la drogue [40], et en cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et substitué. Il n'existe pas de preuves que la plasmaphérèse peut accélérer l'élimination de la drogue [41].

2.4 Indications

La Danaparoïde a été largement utilisée pour traiter les patients atteints de TIH [42]. Après le diagnostic de TIH et à l'arrêt de l'administration d'héparine, les patients ont souvent besoin d'une alternative anticoagulant pour l'une des mentions suivantes:

- Traitement des thromboses récentes.
- Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse.
- Cathétérisme cardiaque ou d'angioplastie coronaire.
- Entretien des cathéters intravasculaire.
- Anticoagulation pour circulation extracorporelle (CPB) de chirurgie ou de chirurgie artérielles périphériques.
- Anticoagulation de l'hémodialyse ou hémofiltration.

2.5 Effets indésirables

Des hémorragies sévères surviennent rarement et d'une façon exceptionnelle chez les patients recevant de très fortes doses. Ou chez les insuffisants rénaux qui développent une accumulation de la drogue.

De très rares réactions cutanées de type hypersensibilité immédiate ont été rapporté à la danaparoïde .l'ostéoporose en cas de traitement prolongé n'est jamais observée avec cette drogue.

Deuxième partie :
THROMBOPENIES INDUITES
PAR LES HEPARINES

I-Définition

La TIH est diagnostiquée sur des critères cliniques et/ou biologiques : baisse absolue des thrombocytes à moins de 150 G/L ou baisse relative de plus de 50% de la valeur de base des thrombocytes avant le début de l'héparinothérapie, ou par la survenue d'une complication thromboembolique artérielle ou veineuse survenant pendant ou après une exposition à l'héparine indépendamment du mode d'administration et du type d'héparine (héparine non fractionnée ou HNF, héparine de bas poids moléculaire ou HBPM, danaparoïde sodique) [68].

L'exposition est valable même si elle survient après héparinisation d'un cathéter ou la présence d'un cathéter enduit d'héparine. La dose d'héparine pouvant entraîner une TIH peut être très faible et une TIH est décrite même après une exposition unique de 250 U. Bien que sous HBPM le délai de survenue d'une TIH puisse excéder 3 semaines[69], si la thrombopénie survient après le 21^{ème} jour d'exposition à l'héparine, la TIH devient moins vraisemblable et il faut rechercher une autre étiologie à la thrombopénie.

In vitro, on a décrit qu'un titre élevé d'anticorps de la TIH était capable d'activer les plaquettes même en l'absence d'héparine. Dans ces cas, la thrombopénie et les thromboses peuvent survenir plusieurs jours après l'arrêt du traitement héparinique.

II- Epidémiologie des TIH

L'héparine est l'un des anticoagulants les plus fréquemment prescrits dans le monde. Une minorité de patients traités avec cet agent développeront une thrombocytopénie. Les conséquences peuvent être sérieuses puisque plusieurs de ces patients subiront des complications thromboemboliques pouvant avoir une évolution fatale [43,44]. Un diagnostic posé rapidement et un traitement adéquat contribuent à réduire la morbidité et la mortalité des complications thromboemboliques induites par l'héparine (TIH).

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) représente pour l'anesthésiste une entité complexe qui fait cohabiter un risque thrombogène élevé parfois compliqué de thromboses et une thrombopénie, synonyme de risque hémorragique élevé dans d'autres situations [45, 46, 47, 48].

La conduite à tenir devant ce type de manifestation n'est pas encore bien codifiée à ce jour. Elle dépend du contexte clinique [49] et de la disponibilité des médicaments antithrombotiques. Le caractère particulièrement à risque de la période périopératoire rend encore plus difficile la gestion de la TIH durant cette période.

Deux types de thrombopénies survenant dans le cadre d'une héparinothérapie sont décrits : les thrombopénies de type I et de type II. La thrombopénie de type I, très fréquente après l'administration d'héparine est bénigne, modérée et transitoire. La TIH de type II, de nature immune et potentiellement thrombosante, constitue la complication la plus redoutable de ce traitement. [50] La difficulté est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications compromettant le pronostic vital.

Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être basée sur un diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnestique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles responsables d'une thrombose veineuse extensive résistante au traitement anticoagulant bien mené : les cancers et le célèbre syndrome de Trousseau.

1. Thrombopénie héparino-induite non immune ou « type I »

Elle est non immune. Elle apparaît à l'induction du traitement anticoagulant avec une diminution modérée de moins de 20 % de la numération plaquettaire. Elle est asymptomatique et se corrige spontanément malgré la poursuite du traitement. Elle serait liée à l'interaction directe des plaquettes avec l'héparine provoquant une augmentation de la liaison du fibrinogène et facilitant leur élimination par la rate. En fait, leur fréquence (20. 30 %) et leur mécanisme physio pathogénique restent encore mal connus [51].

2. Thrombopénies héparino-induite immuno-allergique ou « Type II »

Elle est d'origine immune et de survenue retardée. Elle apparaît dans plus de 80 % des cas entre le 5^e et le 15^e jour et elle est exceptionnelle après la 3^e semaine de traitement héparinique. La médiane de survenue est de 10 jours [52]. En cas de présensibilisation lors d'un traitement héparinique antérieur, le délai de survenue peut être raccourci, avec une thrombopénie notable en 24 ou 48 heures [53, 54].

Il s'agit généralement d'une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction de plus de 30 à 50 % de la valeur initiale et souvent inférieure. 100 giga/l [52, 55]. En fait, en cas de complication thromboembolique survenant sous héparine sans thrombopénie vraie, il importe d'envisager ce diagnostic et de connaître l'évolution naturelle de la numération plaquettaire [56, 57].

La thrombopénie peut être profonde, s'aggravant avec la poursuite de l'héparine. Elle est aussi paradoxalement associée à des thromboses artérielles et/ou veineuses avec une morbi-mortalité accrue. Il s'agit d'un effet secondaire de fréquence notable compliquant jusqu'à 1 à 5 % des traitements prolongé (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF) [55, 58]. En fait, l'incidence reste difficile à évaluer. Elle dépend de plusieurs critères :

- le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude ;
- les critères retenus pour le diagnostic de TIH ;
- le type d'héparine utilisée, les héparines d'origine bovine étant plus souvent incriminées que celles d'origine porcine [11]. Avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) des TIH ont été rapportées avec chacune des préparations commerciales disponibles [59-60] mais avec une incidence nettement inférieure. celle des HNF [61].

Dans une étude prospective dans le cadre de la stratégie prophylactique veineuse post-chirurgie orthopédique, Warkentin et coll. rapportent une incidence de TIH de 2,7 % avec l'HNF (9/332, intervalle de confiance (IC) 1,3. 5,1 %) et de 0 % avec l'HBPM (0/333, IC 0. 1,1 %) [58]. Dans une étude similaire, chez des patients ayant une prothèse totale de hanche, Elalamy et coll. rapportent un seul cas sur 500 sujets recevant une prophylaxie par HBPM [62]. En fait, il est classique de considérer une incidence de 0,1 à 0,2 % avec les HBPM.

- la durée du traitement héparinique : il est possible que l'incidence soit un peu plus élevée aux doses curatives prolongées. Ainsi, dans l'étude PREPIC, 2 cas de TIH sont rapportés parmi 195 patients (1,03 %) traités par HBPM [63] alors qu'aucune TIH n'est signalée dans l'étude de Simonneau et coll. [64] comportant 308 patients et la durée de traitement par HBPM est plus brève ;
- compte tenu de la nature idiosyncrasique de cet accident, la posologie d'héparine influence peu cette incidence car mêmes des doses infimes destinées. maintenir la perméabilité des cathéters [65] ou celles incorporées à la paroi de certains cathéters [66] suffisent à générer une TIH.
- le terrain est probablement en cause car les notions d'inflammation, de sepsis ou d'intervention chirurgicale sont assez régulièrement retrouvées. Elles seraient responsables de la génération accrue de cytokines et de chémokines participant. la constitution de complexes antigéniques en présence d'héparine [67].

- La durée du traitement héparinique : l'incidence serait un peu plus élevée lors des traitements curatifs prolongés.
- La voie d'administration et la posologie influence peu cette incidence. La thrombopénie, étant survenue à des doses infimes destinées à maintenir la perméabilité des cathéters [58].

La TIH est redoutable, elle est fatale dans 10 % des cas symptomatiques ou si le diagnostic est tardif.

III- Mécanismes pathogéniques au cours de TIH

1. TIH non immune « type I »

Il s'agit d'une thrombopénie bénigne, asymptomatique et modérée. Elle serait particulièrement fréquente chez les patients ayant déjà une hyperréactivité plaquettaire : Artériopathie des membres inférieurs, insuffisance coronaire ou même anorexie mentale [94]. L'action directe de l'héparine majorant la liaison du fibrinogène aux plaquettes et une augmentation du volume plaquettaire sont rapportées. Ces phénomènes sont spontanément réversibles malgré la poursuite du traitement.

2. TIH immune « type II »

Les thrombopénies sévères de type II (TIH) ont une origine immunologique certaine. Leur mécanisme est complexe, il fait intervenir le facteur plaquettaire (FP4), les anticorps héparine-dépendants, les plaquettes et d'autres cellules.

2.1 Mise en évidence du rôle du facteur plaquettaire 4 (PF4)

Les TIH sont au développement d'anticorps dirigés contre l'antigène plaquettaire héparine-dépendant dont la nature est longtemps restée méconnue. Dès 1978, green et al suggéraient que ces anticorps réagissaient avec un complexe héparine-plaquette [95]. En 1992, Amiral J. et al ont montré grâce à la chromatographie d'affinité de lysats plaquettaires humains sur l'héparine-sépharose que cet antigène plaquettaire est un complexe formé d'héparine et de FP4 [96].

En effet, le PF4 est une protéine métamérique libérée des granules α au moment de l'activation plaquettaire [97]. Cette protéine est normalement présente en petite quantité dans le courant circulatoire [98]. Il a la propriété de se lier à l'héparine grâce à ses nombreux acides aminés chargés positivement et à de la neutraliser [99]. Cependant, les anticorps des patients avec TIH réagissant faiblement avec le PF4 isolé est fortement avec le complexe H-PF4, lorsque ce dernier atteint son rapport optimal cela permet une forte cohésion aux anticorps anti-heparin-PF4 (figure 9). La mise en évidence de cette réactivité a permis la mise au point d'une méthode de diagnostic des TIH par ELISA [100].

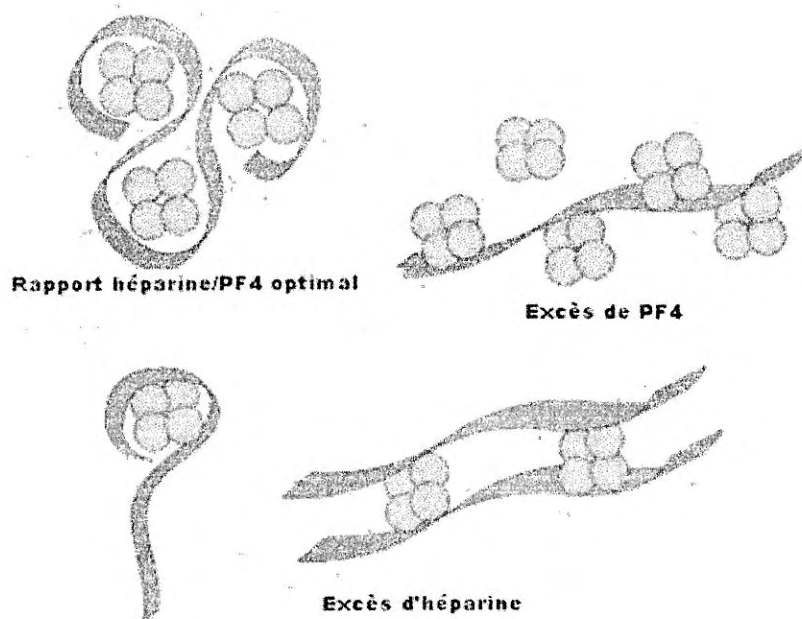


Figure 9 : rôle du rapport héparine/PF4 optimal au cours des TIH [99]

L'implication de FP4 dans le TIH a été confortée par les travaux de Gruel et al. qui démontrent que les plasmas des patients ayant le TIH agrégeant les plaquettes des sujets normaux et non celles des patients avec le syndrome des plaquettes grises [100]. Les anticorps réagissent avec tout polysaccharide sulfaté (héparine standard, HBPM, poly sulfate de pentosane) mais la spécificité est restreinte aux néo-antigènes générés après la réaction entre FP4 et polysaccharide sulfatés [100].

Les néo-antigènes reconnus par les anticorps sont essentiellement exprimés par des complexes macromoléculaires dont la structure nécessite la présence du FP4 sous forme tetramérique et un rapport bien défini entre les concentrations des deux molécules constitutives [97]. Ce rapport varie selon l'héparine utilisée, son degré de sulfatation, et la longueur des chaînes oligosaccharidiques [100]. Si l'héparine est en excès, les complexes sont dissociés avec une réactivité diminuée vis-à-vis du FP4 [97].

Au sein de ces complexes, des interactions de grande affinité se créent entre l'héparine et le FP4. L'héparine s'enroule autour de FP4 en réagissant spécifiquement avec certains résidus basiques de la protéine, il s'en suit alors une modification structurale de la protéine. Cette modification aboutit à la transformation ou au masquage de nombreux motifs antigéniques et à l'apparition des néo-antigènes qui peuvent devenir immunogènes et induire la formation d'auto anticorps [100].

Les HBPM, du fait de leur affinité pour le FP4 plus faible, donnent des complexes macromoléculaire moins immunogènes, ce qui pourrait expliquer en partie la faible incidence des anticorps antiH-FP4 et des TIH lors des héparinothérapie à bas poids moléculaire[101]. Aussi, l'hétérogénéité des préparations de HBPM fait que seulement une faible proportion des molécules a une taille supérieure à 14 U. oligosaccharidiques, taille minimale requise pour la liaison au FP4.

2.2 Rôle des anticorps anti-[héparine-FP4]

a. Isotype IgG

Il s'agit d'une thrombopénie périphérique dont le mécanisme immunologique était suspecté depuis Rhodes et coll. [102]. Les IgG sont plus particulièrement incriminés dans le processus immunologique des TIH [103, 104]. Elles interviennent dans l'activation plaquettaire par leurs fragments Fab et Fc. L'héparine administrée aux malades libère le PF4 lié aux glycosaminoglycanes endothéliaux et forme des complexes macromoléculaires avec ce dernier [105]. Ces complexes se fixent sur la surface des plaquettes particulièrement sur des sites de fixation pour l'héparine. La liaison des complexes est d'autant plus importante que les plaquettes soient activées.

La fixation des IgG aux complexes héparine-PF4 augmente l'affinité de leurs fragments Fc pour leurs récepteurs. Divers types de récepteurs spécifiques des IgG sont présents sur les cellules sanguines et endothéliales [106] :

- Les FcγRI, présent sur les monocytes et les macrophages sont de forte affinité.
- Les FcγRII présent sur les neutrophiles et les cellules endothéliales, les plaquettes, les monocytes et les lymphocytes, sont de faible affinité.

- Les Fc γ RIII , également de faible affinité, sont présents sur les neutrophiles, les monocytes, les cellules NK et certains lymphocytes T.
- Un sous-type de Fc γ RII, le Fc γ RII-A ou CD 32 est présent sur les plaquettes et exprimé avec une grande variabilité selon les sujets et le degré d'activation.

Ainsi la liaison des IgG à la fois aux complexes H-FP4 et aux récepteurs Fc γ RII-A induirait une activation intraplaquettaire ou interplaquettaire. Cette activation induirait une agrégation, et une thrombopénie par la suite, et dans certains cas une thrombose [107]. La libération par les plaquettes du FP4 et de microparticules procoagulantes est à l'origine d'une boucle d'amplification [108].

Cependant, les IgG peuvent se fixer sur les cellules sanguines présentant leurs récepteurs Fc γ RI et/ ou Fc γ RIII. Cette interaction des IgG aboutit à l'activation et l'élimination des plaquettes. Parallèlement, les anticorps IgG reconnaissent le PF4 complexé au sulfate d'héparane des cellules endothéliales, il s'en suit une lésion endothéliale s'accompagnant d'une libération du facteur tissulaire responsable de l'activation de la coagulation et des plaquettes via la thrombine [108].

En outre, les foyers d'activation de l'hémostase et / ou de l'inflammation pourraient accroître les interactions des plaquettes activées avec les monocytes, les neutrophiles, les lymphocytes et les cellules endothéliales, les neutrophiles activés libèrent la cathepsine G qui pourrait activer les plaquettes. La β thromboglobuline ainsi sécrétée par les plaquettes activées, est clivée en neutrophil activating peptide 2 (NAP2), puissant activateur des neutrophiles [27].

b. Isotype IgA et IgM

Les anticorps de classe IgA et/ou IgM peuvent aussi être impliqués dans la TIH. Ils entraînent une thrombopénie par un mécanisme indépendant du récepteur FcγRII-A. L'activation plaquettaire peut être directe ou indirecte [25]. Dans le cas du PF4, aucun récepteur spécifique n'a été déterminé à ce jour. Cependant, il existerait un récepteur spécifique transmembranaire pour le PF4 homologue des récepteurs des autres chémokines de la famille du PF4 (exemple IL-8). Le PF4 se fixe en absence de l'héparine aux plaquettes et aux cellules sanguines ou endothéliales via les glycosaminoglycanes cellulaires. L'héparine, lorsqu'elle est présente, se fixe aux plaquettes et aux cellules sanguines, ce qui permet d'y cibler le PF4. Ainsi, la seule liaison des anticorps IgA ou IgM par leur fragment Fab aux complexes H-PF4 présents à la membrane plaquettaire pourrait induire une activation directe des plaquettes, et en cas des IgM, la lyse de ces cellules après fixation du complément [107].

Cependant, la négativité des tests d'aggrégation chez la majorité des patients est en faveur de l'hypothèse d'une activation directe. Ainsi, les anticorps se fixeraient d'une part, aux complexes H-PF4 plaquettaires et d'autre part, à leurs récepteurs cellulaires spécifiques : Fcμ R présent sur les lymphocytes pour les IgM et Fc R pour les monocytes et les neutrophiles pour les IgA. La fixation des anticorps à ces cellules est à l'origine de l'élimination des plaquettes par phagocytose. En outre, d'une manière identique aux anticorps de classe IgG, les interactions entre les plaquettes et les autres cellules entraînent une boucle d'amplification aboutissant à la formation d'agrégats cellulaires qui renforcent l'activation de ces cellules sanguines et endothéliales [109].

2.3 Induction des TIH par des anticorps anti-H-FP4

L'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe macromoléculaire héparine-facteur 4 plaquettaire (F4P) [110-95]. Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou les phénomènes d'activation plaquettaire relatifs aux différents contextes médicaux ou chirurgicaux, accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes F4P/héparine. Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps.

Ces anticorps participent à la formation de complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par l'interaction du fragment Fc des IgG avec les récepteurs FcγRII-A membranaires (CD32). Les autres immunoglobulines (A ou M) peuvent activer directement d'autres cellules (lymphocytes, monocytes, neutrophiles) mais aussi indirectement les plaquettes après fixation du complément par exemple [111].

Le rapport moléculaire F4P/héparine est important pour la réactivité des anticorps avec le complexe. Ainsi les héparines de bas poids moléculaires semblent moins immunogènes [97, 112]. Constituant un véritable syndrome clinique au risque thrombotique paradoxalement accru, la TIH est ainsi associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire pouvant aboutir à une véritable coagulation généralisée aux conséquences dramatiques. La conjonction de ces phénomènes cellulaires et plasmatiques est responsable des thromboses et de la thrombopénie observées [113, 114, 115] (figure 10).

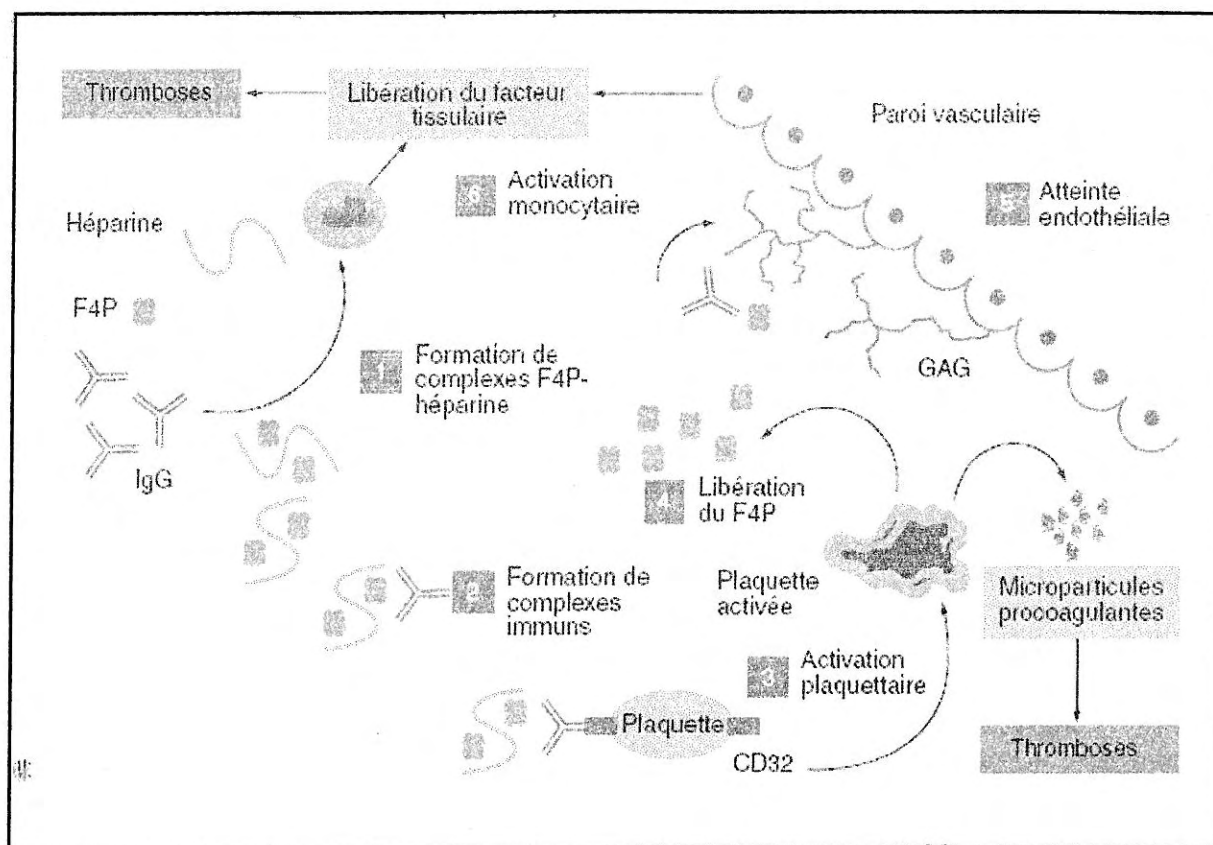


Figure 10 : Mécanismes des thrombopénies induites par les héparines [115].

FP4 : facteur plaquettaire

4GaG : glycosaminoglucanes

Ig : immunoglobuline

2.4 Autres mécanismes d'induction

Des études récentes suggèrent que dans de plus rares cas, les TIH de type II peuvent être liées à d'autres mécanismes. Ainsi, certains patients développent des anticorps anti-F4P/héparine de type IgA et/ou IgM dont la pathogénicité semble aussi sévère que les IgG [116]. D'autres présentent des anticorps dirigés contre des chémokines comme le neutrophil-activating peptide ou NAP-2 et l'interleukine-8 ou IL8 qui peuvent être reconnues même en l'absence d'héparine par des anticorps développés au cours des thrombopénies induites par l'héparine [117]. La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre tableaux cliniques indiscutables de TIH et Les examens biologiques [106, 118].

En effet, l'héparinothérapie pourrait mobiliser ces chémokines des sites inflammatoires ou elles sont présentes en grande quantité, entraînant la formation d'immuns-complexes qui, en se fixant sur les plaquettes, entraîneraient une activation cellulaire et la thrombopénie. La présence de ces anticorps dans le plasma des malades peut être suggérée par des tests fonctionnels d'activation plaquettaire positifs (agrégation ou libération de la sérotonine radio marquée) en dépit d'une absence d'anticorps anti-H-FP4 dont témoigne un test ELISA négatif.

3. Les thromboses conséquences d'une activation plaquettaire et activation de la coagulation.

Au total, la thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes par les anticorps antiH-FP4 quelque soit leur isotype et d'autre part de l'élimination par le système réticulo-endothélial des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

Les complications thrombotiques veineuses et artérielles sont les conséquences de l'activation plaquettaire mais sont aussi favorisées par la génération de la thrombine et la neutralisation de l'héparine par le FP4. La libération des microparticules riches en phospholipides par les plaquettes activées contribue à activer la coagulation. La coagulation est déclenchée aussi suite à la fixation des anticorps au FP4 de l'endothélium. Cette activation de la coagulation peut conduire à une coagulopathie de consommation avec diminution importante des taux de la protéine C et d'antithrombine qui concourt au risque thrombotique élevé [119].

La survenue de thrombose lors d'une TIH pourrait être liée aussi à la stimulation de la synthèse du facteur tissulaire (principal initiateur de la coagulation), par les monocytes activés par les anticorps antiH-FP4 [120], et cet événement contribuerait in vivo au développement des thromboses.

4. Facteurs prédisposants aux thrombopénies induites par l'héparine.

Auparavant les TIH étaient fréquemment observées lorsque les malades recevaient une héparinothérapie pour une thrombose évolutive ou au décours de certaines chirurgies, cardiovasculaire ou traumatologiques. Ces circonstances s'accompagnent d'une activation plaquettaire, qui favorise la formation de complexes macromoléculaire héparine-FP4 et le développement ultérieur d'anticorps.

En témoigne l'observation récente selon laquelle après une circulation extracorporelle, 25 à 30 % des malades qu'ils soient traités en postopératoire par une héparine non fractionnée ou une héparine de bas poids moléculaire (risque très réduit), développent des anticorps anti-héparine-PF4 détectables en ELISA.

En dehors du terrain, le phénotype des récepteurs du complément pourrait être un autre facteur influençant l'apparition des anticorps et / ou leur pathogénicité.

La séquence peptidique du complément comprend en position 131 soit une histidine soit une arginine. Dans un premier temps, il a été montré qu'un phénotype histidine 131 pour Fcγ RII-A était plus fréquemment observé chez les patients ayant une TIH. Par ailleurs, ce phénotype est caractérisé par une forte affinité pour les anticorps IgG2, sous classe préférentielle des anticorps héparine-dépendants selon Burgess et al.

Cette notion est en fait très discutée avec d'une part la description récente chez les malades ayant une TIH d'anticorps héparine-dépendants préférentiellement de sous classe IgG1 ou IgG3, et d'autre part la non prédominance d'un phénotype Fcγ RII-A particulier.

En fin le type d'héparine reçue par le malade est un élément déterminant pour la pathogénicité des anticorps héparine-dépendants. Ceci est en accord avec la fréquence indiscutablement plus faible des thrombopénies lors d'un traitement par les héparines de bas poids moléculaire.

IV- Manifestations cliniques

Les formes symptomatiques sont en général représentées par des complications thrombotiques. Dans 10 % des cas environs, des signes biologiques témoignant d'une génération majorée de thrombine avec parfois une coagulopathie de consommation sont présents et donc une CIVD n'exclut pas le diagnostic d'une TIH [70].

La fréquence des formes asymptomatiques est élevée, cette situation serait due à une héparinothérapie de courte durée. Un modèle dit « modèle de l'iceberg » (figure 11) a été choisi par Warkentin et al pour simplifier l'expression clinique des TIH de type II. Ainsi moins de 10% des patients traités par l'héparine développent des anticorps potentiellement impliqués dans l'apparition d'une thrombopénie. Parmi ces derniers, 3% à 5% des patients vont développer une thrombopénie. 30% à 60 % du groupe de patients ayant une thrombopénie vont faire des manifestations thrombotiques isolées. En fin, une très faible proportion (0,01 à 0,1) des patients ayant une thrombose peuvent exceptionnellement présenter des thromboses multiples dont l'origine pourrait être liée à l'activation des cellules endothéliales par les anticorps héparine-dépendants [71].

Ces complications thrombotiques permettent de distinguer la TIH des autres thrombopénies médicamenteuses classiques caractérisées par leurs complications hémorragiques [72].

Dans la TIH, les manifestations hémorragiques sont plus rares et souvent bénignes [73].

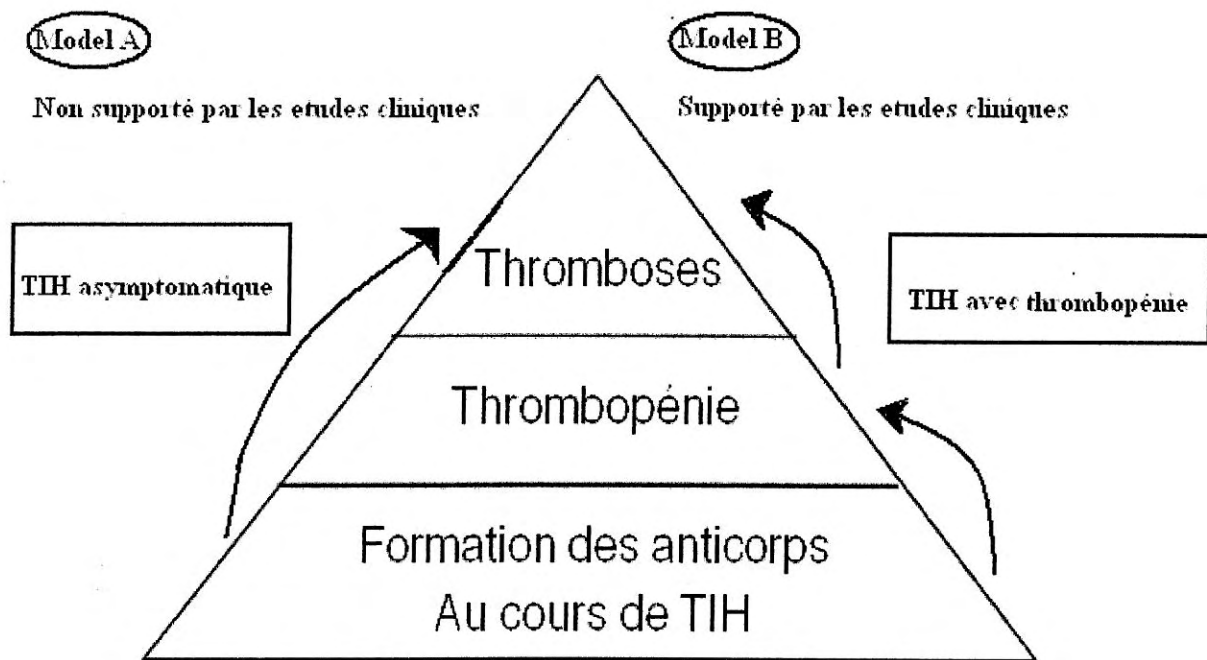


Figure 11: Modèle de « l'iceberg » des TIH, d'après Warkentin [71]. modèle A indique l'induction des thromboses par les anticorps héparine-dépendants sans passer par une thrombopénie intermédiaire. Contrairement à droite, le modèle B indique l'induction des TIH par les anticorps héparine-dépendants avec thrombopénie.

1. Complications thrombotiques

Les complications thrombotiques se produisent fréquemment sur un site vasculaire endommagé. Les thromboses artérielles (moins fréquentes que les thromboses veineuses) peuvent entraîner un AVC, un infarctus du myocarde, une ischémie d'un membre ou un infarctus d'un organe [75]. Les sites préférentiels des thromboses artérielles sont l'aorte abdominale et ses branches mais tous les territoires peuvent être touchés [74].

D'une manière générale les thromboses veineuses sont plus fréquentes chez les patients orthopédiques et médicaux et les thromboses artérielles sont aussi fréquentes que les thromboses veineuses chez les patients de chirurgie cardiaque ou vasculaire. Le risque de thrombose reste élevé pendant quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de l'héparine et même lorsque le compte plaquettaire est redevenu normal. Par rapport à la cinétique, tout est décrit :

La thrombose peut survenir avant, concomitamment ou après la thrombopénie. Il faut donc suspecter une TIH même en l'absence de thrombopénie si une thrombose survient lors d'une héparinothérapie [76,77].

Le risque de thrombose chez un patient avec une TIH est 30 fois plus élevé que dans la population normale. La fréquence de survenue des thromboses artérielles ou veineuses varie selon les références. Elle varie entre 20 et 50% mais s'élève jusqu'à 65%. Les embolies pulmonaires surviennent dans 10-25% des cas de TIH. La mortalité est élevée entre 8 et 20% [74, 79-78].

a. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont typiques mais plus rares que les thromboses veineuses. Elles touchent souvent l'aorte et ses branches, mais peuvent aussi concerner les artères des membres supérieurs, les coronaires, les artères cérébrales et les troncs mésentériques.

Les thromboses artérielles expliquent la mortalité élevée des TIH, mais entraînent aussi une morbidité sévère secondaire en particulier aux accidents vasculaires cérébraux, aux infarctus du myocarde et aux ischémies de membres inférieurs conduisant à des amputations. Classiquement les caillots, extraits chirurgicalement, sont riches en plaquettes et en leucocytes et ont un aspect blanchâtre [80].

b. Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses profondes ont longtemps été sous-estimées car elles sont l'une des indications les plus fréquentes d'un traitement par l'héparine. En fait, elles concernent près de la moitié des malades et correspondent souvent à une extension ou une récurrence de la thrombose [81].

La prescription isolée d'une antivitamine K peut favoriser la survenue d'une gangrène veineuse [82]. Les thromboses veineuses ne sont pas toujours évidentes à l'examen clinique et la réalisation systématique d'examens permettant leur dépistage (écho-doppler) est recommandée par certains [83]. Elles peuvent enfin concerner les troncs veineux des membres supérieurs, notamment chez les malades avec un cathéter [84].

c. Embolie pulmonaire (EP)

L'embol cruorique qui vient obstruer l'artère pulmonaire provient le plus souvent d'une veine des membres inférieurs. Cela ne signifie pas pour autant que ce thrombus qui se sera détaché de la paroi veineuse aura engendré une symptomatologie au niveau des membres inférieurs.

Par ailleurs ce thrombus migrateur peut provenir des veines pelviennes, abdominales, des veines des membres supérieurs voire des cavités cardiaques droites, situations qui ne donnent que peut fréquemment une symptomatologie facile à reconnaître.

L'Embolie pulmonaire peut donc venir compliquer une thrombose veineuse qui était déjà connue (cette complication survient alors essentiellement du fait d'une mauvaise prise en charge thérapeutique de la TVP), elle est le plus souvent inaugurale et révélatrice de la « maladie thromboembolique veineuse ». Il est effectivement capital de considérer que la thrombose veineuse et l'EP représente une seule et même maladie. L'EP pouvant être considérée comme la principale complication de la Thrombose veineuse induite par l'héparine [85].

2. Complications neurologiques

Il s'agit d'AVC ischémiques, de thromboses veineuses cérébrales, d'états confusionnels ou d'amnésies transitoires qui surviennent chez environ 10% des patient(e)s [74].

3. Nécrose cutanée

La nécrose cutanée induite par l'héparine (image 1) est rare et atypique et se produit surtout sur les endroits gras comme l'abdomen ou bien sur les extrémités et le nez. Il peut s'avérer que La nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire sans microthrombi (image 2). L'examen bactériologique et La recherche de cryoglobulinémie ou d'anticorps antinucléaires peuvent êtres négatives.



Image 1 : Lésion cutanée de la cuisse gauche [86]

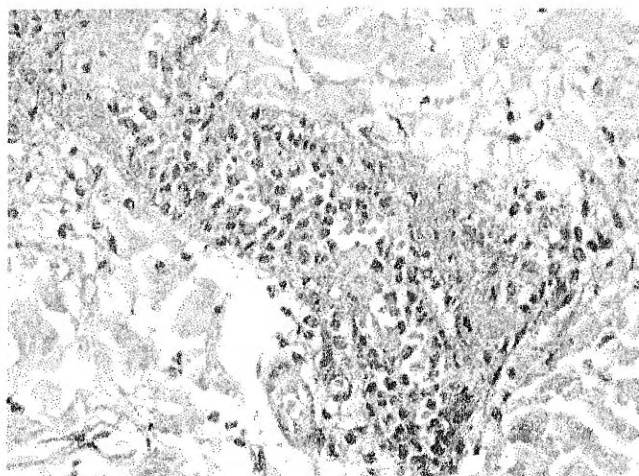


Image 2 : Biopsie cutanée en zone périnécrotique : nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux dermiques dilatés avec substance amorphe intraluminale sans microthrombi et polynucléaires neutrophiles leucocytoclasiques, éosinophiles et quelques lymphocytes dans la paroi [86].

4. Hémorragie

Comme la thrombopénie est rarement très sévère (rarement inférieure à 10 G/L), la TIH n'entraîne pas d'hémorragie. La thrombopénie n'est pas sévère car il n'y a pas beaucoup d'anticorps qui se lient aux plaquettes et donc ces plaquettes ne sont pas éliminées par le système réticulo-endothélial.

Les manifestations hémorragiques sont beaucoup plus rares et plus souvent modérées, se résumant à un purpura et des hématomes.

5. Manifestations rares et atypiques

De rares cas de nécrose hémorragique des surrénales conduisant à une insuffisance surrénale aiguë [89] et de gangrène veineuse des membres ont été décrits (image 3), amnésie transitoire [88], une cécité secondaire à des thromboses veineuses au niveau de la rétine, frissons et dyspnée après injection intraveineuse d'héparine [90]. Les patients peuvent aussi présenter des plaques érythémateuses aux points d'injection et contemporaines de la thrombopénie [87]. Une nécrose cutanée est plus rare mais évocatrice et pouvant accompagner une CIVD.



Image 3 : Gangrène des membres inférieurs au cours de TIH [88]

6. Cas particulier

La TIH II est associée dans 50 % des cas à des complications thrombotiques artérielles ou veineuses [91]. La survenue d'une TIH II au cours d'un syndrome coronarien aigu (SCA) est rare et survient plus souvent après angioplastie. Les modalités thérapeutiques sont à ce jour encore complexes [92]. Les thérapeutiques mises en route pour traiter la TIH II au cours du (SCA) actuellement sont :

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) et la lépirudine (Refludan®). Le danaparoïde sodique est utilisé fréquemment en première intention [93] notamment en présence d'une insuffisance rénale. L'efficacité antithrombotique est liée à son activité anti-Xa dont le mécanisme reste encore obscur. L'adaptation thérapeutique est guidée par l'activité anti-Xa. (0,5–1 UI/ml). Ainsi, le danaparoïde sodique est utilisé en première intention tant pour le patient que pour l'épuration extrarénale

V- Diagnostic biologique des TIH

1. Circonstances de découverte des TIH

Le diagnostic se base surtout sur la clinique et la présence d'une thrombopénie mais une fois qu'une TIH est suspectée, une diminution de la numération plaquettaire est assez fréquente au début d'un traitement par l'héparine, en particulier si l'on administre des doses élevées d'héparine non fractionnée. La figure 12, illustre la cinétique typique d'une TIH. Dans un premier temps, on observe une chute progressive des plaquettes après l'introduction d'héparine puis une normalisation du taux dès l'arrêt de l'héparine. Dans un deuxième temps, on note une chute rapide et précoce des plaquettes après tentative de réintroduction d'héparine.

L'héparine potentialise l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, et cet effet est plus important avec les fractions de haut poids moléculaire. Il peut expliquer une thrombopénie précoce survenant avant le 5^{ème} jour de traitement, mais celle-ci reste modérée, en règle supérieure à $100 \times 10^9/l$ et transitoire, régressant malgré la poursuite du traitement anticoagulant.

Dans certaines circonstances, comme chez les malades porteurs d'une prothèse valvulaire ou en cas de maladie vasculaire périphérique, l'héparine peut favoriser l'agrégation plaquettaire in vivo. Enfin, l'héparine potentialisant l'effet agrégeant d'immuns complexes ou de protéines d'origine bactérienne, peut favoriser l'apparition d'une thrombopénie en cas d'infection.

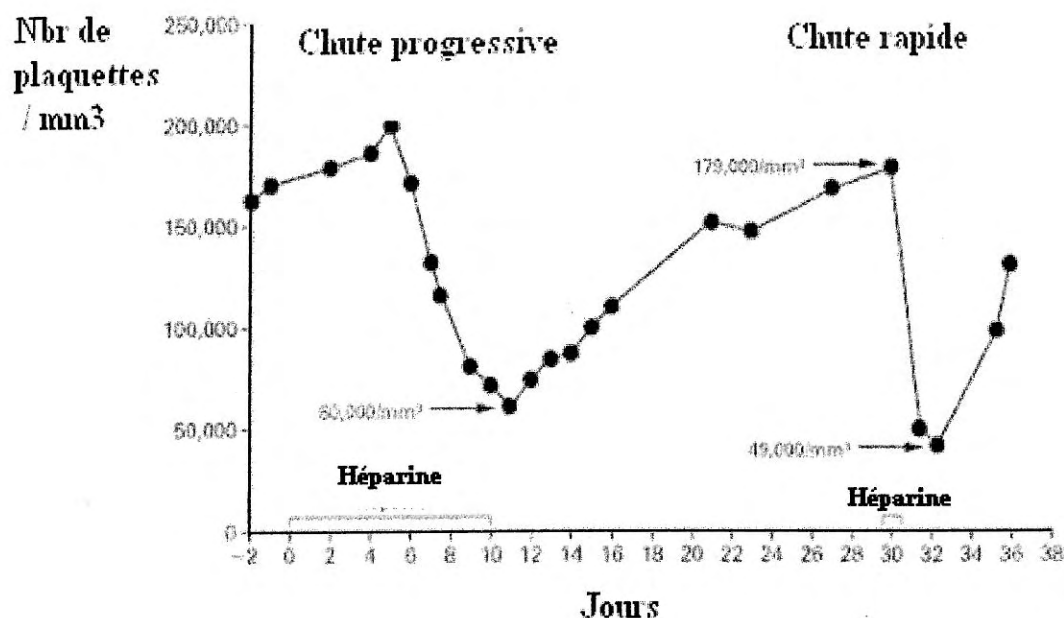


Figure 12 : cinétique classique de la TIH [121]

Il y a également des tests fonctionnels qui objectivent l'activation plaquettaire et des tests immuns qui détectent la présence d'anticorps. Il existe également des scores de probabilité incluant des paramètres cliniques, la sévérité de la thrombopénie et le résultat des tests. Ils permettant d'évaluer le risque qu'il s'agisse d'une TIH plutôt que d'une autre cause de thrombopénie. Après l'arrêt de l'héparine, on peut observer un effet rebond du compte plaquettaire qui plaide également pour une TIH. Parmi les nombreux tests existants, certains sont techniquement difficiles, coûtent très cher ou demandent trop de temps pour être utilisés dans des laboratoires de routine [121,122].

Le diagnostic de TIH est souvent difficile car plusieurs causes possibles de thrombopénie coexistent souvent chez un même malade. Parfois l'évolution de la numération plaquettaire après arrêt de l'héparine, l'exclusion de toute autre cause de thrombopénie (éventualité en fait assez rare en pratique) et les caractères cliniques des thromboses permettent d'évoquer fortement le diagnostic.

Toutefois, même si le diagnostic clinique semble évident, il est indispensable de le confirmer dans tous les cas par des tests biologiques. En effet, en dehors d'une TIH, l'arrêt de l'héparine peut être très préjudiciable en cas de thromboses évolutives. De plus, l'identification rigoureuse des malades ayant une TIH est très importante pour limiter le plus possible les prescriptions ultérieures d'héparine et le risque de récurrence. Deux catégories de tests biologiques doivent être demandées et pratiquées par le laboratoire devant toute suspicion clinique de TIH [123].

Les tests fonctionnels permettent de démontrer la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps héparine dépendants activant les plaquettes in vitro. L'étude de l'agrégation plaquettaire réalisée avec du plasma riche en plaquettes ou des plaquettes lavées de volontaires sains est souvent réalisée. Toutefois, ces tests imposent avant d'affirmer un résultat négatif l'évaluation préalable de plusieurs donneurs car la réponse des plaquettes aux anticorps est variable d'un sujet à l'autre. Plus rarement, certaines équipes mesurent une libération de sérotonine radiomarquée (test SRA) dont l'intensité reflète le niveau d'activation plaquettaire.

Dans tous les cas les tests d'activation plaquettaire sont de réalisation délicate et ont une sensibilité variable d'un laboratoire à l'autre. Leur spécificité est meilleure s'ils sont réalisés avec au moins deux concentrations d'héparine.

L'une doit être voisine de celles obtenues en thérapeutique (entre 0,1 et 0,5 U/ml) et permet d'induire si des anticorps sont présents, une activation plaquettaire. Avec l'autre concentration beaucoup plus élevée (entre 10 et 100 U/ml), l'activation plaquettaire induite par les anticorps est inhibée et ce résultat renforce la spécificité et la valeur prédictive positive du test vis-à-vis du diagnostic de la maladie. Plus récemment, des techniques immunoenzymatiques recherchant dans le sang du malade des anticorps se fixant au FP4 complexé à l'héparine (HPIA Stago) ou au polyvinyl sulfonate (Diagast) ont été développées.

Le test HPIA détectant les anticorps de classe IgG, IgA ou IgM a été évalué par plusieurs équipes et a une sensibilité excellente, proche de 95 % [124,125]. Toutefois la spécificité clinique des tests Elisa n'est pas bonne dans certaines situations et notamment après circulation extracorporelle au décours de laquelle apparaissent des anticorps sans pour autant être responsables de thrombopénie [126,128-129]. Dans de rares cas, le test Elisa est négatif car le FP4 n'est pas la cible antigénique des anticorps. Ceux-ci peuvent en effet être spécifiques de l'IL-8 (interleukine 8) [127,132] ou plus exceptionnellement du NAP-2 (neutrophile activating peptide 2). Les tests d'activation plaquettaire et notamment le SRA qui a la meilleure spécificité voisine de 100% [131], ont donc la meilleure valeur prédictive positive. Toutefois, le SRA n'a pas une sensibilité de 100 % et ce test impliquant l'utilisation d'un réactif radiomarqué n'est disponible que dans quelques laboratoires.

La recherche d'anticorps anti-héparine-FP4 est en fait complémentaire avec les méthodes fonctionnelles d'activation et en pratique nous avons montré qu'afin d'assurer un diagnostic biologique efficace il était nécessaire d'associer systématiquement un test Elisa à l'étude de l'agrégation plaquettaire ou à la mesure de la libération de sérotonine marquée [130], avec l'élaboration d'un arbre décisionnel (Figure 13).

Trois mois après la TIH, les anticorps ne sont plus détectés dans 80 % des cas par les tests d'activation plaquettaire [133]. Les examens biologiques doivent donc impérativement être réalisés dès la découverte de la thrombopénie.

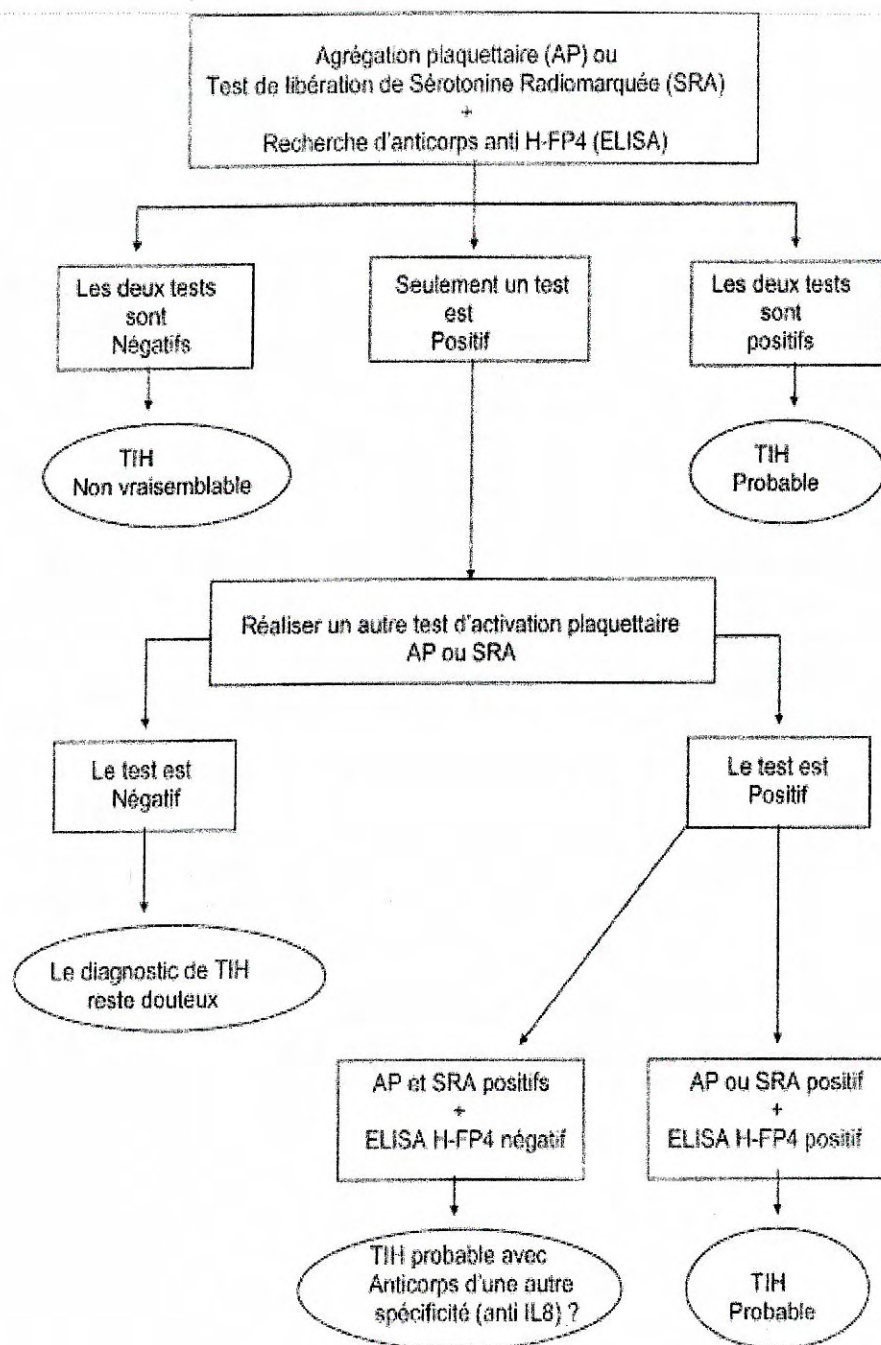


Figure 13 : stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par les héparines d'après Pouplard et al. [130]

2. Outils du diagnostic biologique

2.1 Sensibilité et spécificité

Il existe des tests plutôt spécifiques tels le teste de libération de la sérotonine radiomarquée (TLS) ou le teste d'agrégation plaquettaire (TAP) ainsi que des tests plutôt sensibles tels la détection des anticorps anti-PF4 [134, 122, 135, 136, 137].

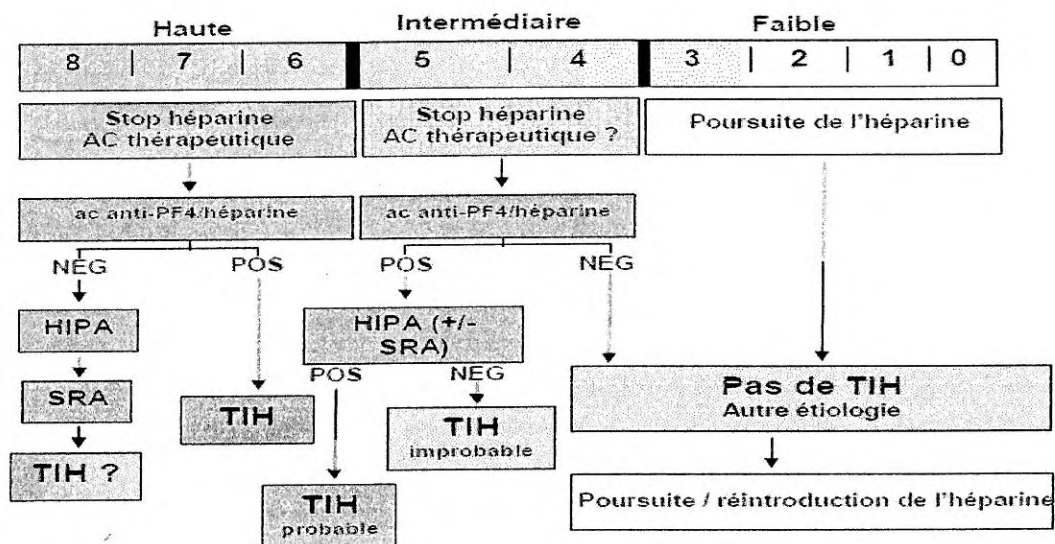
Sensibilité et spécificité des différents tests biologiques

	Sensibilité	Spécificité
Dosage des anti PF4	97%	74-86 %
TLS	88-100%	89-100%
TAP	90%	77-100%

2.2 Score de probabilité pré-test (ou TTT)

Algorithme d'aide diagnostic en cas de suspicion de TIH

	2	1	0
Thrombopénie (taux le plus bas)	20 – 100 G/l ou chute > 50%	10 – 19 G/l ou chute 30 - 50%	< 10 G/ ou chute < 30%
« Timing » chute des plaquettes	J5-10 ou ≤ J1 si héparine ≤ 30 j précédent	> J10 ou ≤ J1 si Exposition 31 – 100 j ou indéterminée (pas de NFS).	≤ J4 (sans héparine récente)
Thrombose ou Autres causes de thrombopénie	Aucune évidente.	Possible.	Définie



Algorithme d'aide au diagnostic en fonction de la probabilité pré-test

2.3 Test d'agrégation plaquettaire (TAP)

Le test d'agrégation plaquettaire est un test fonctionnel. Le sérum du patient est mis en présence de plaquettes lavées d'un donneur sain ou en présence de plasma riche en plaquettes. S'il y a agrégation, cela signifie qu'il y a des anticorps qui déclenchent l'agrégation plaquettaire dans le sérum du malade. L'agrégation se mesure en trois temps : sans héparine (contrôle) puis avec une dose faible d'héparine (0,1 à 0,3 U/mL) puis avec une dose élevée d'héparine (10 à 100 U/mL). A chaque étape, on évalue l'agrégation plaquettaire. Les méthodes pour détecter l'agrégation plaquettaire sont multiples : soit on utilise des plaquettes lavées et on peut effectuer un test visuel d'agrégation plaquettaire ou détecter l'ATP release par luminographie ou quantifier des microparticules dérivées des plaquettes par cytométrie de flux ou encore mesurer le relargage de sérotonine marquée (SRA), soit on utilise des plaquettes dans du plasma citraté riche en plaquettes et on quantifie la liaison de l'annexine V aux phospholipides anioniques exprimés sur les plaquettes activées par cytométrie de flux ou l'agrégation plaquettaire par agrégométrie.

Le test est positif s'il n'y a pas d'agrégation sans héparine, agrégation avec une faible dose d'héparine et pas d'agrégation avec une dose élevée d'héparine. La concentration optimale d'héparine est entre 0,1 et 1,0 ml. Avec ces concentrations, la sensibilité varie de 39% avec les plaquettes les moins réactives à 81% avec les plaquettes les plus réactives. Les tests d'agrégation plaquettaires sont valables quel que soit l'anticorps impliqué (AC anti PF4-H, AC anti IL-8, AC anti NAP2) [148].

Deux variables ont particulièrement un effet sur la sensibilité et la spécificité du test : La dose d'héparine utilisée ainsi que le type de plaquettes utilisées [150, 151]. En effet, la réaction est médiée par les récepteurs plaquettaires Fc et leur densité sur les plaquettes peut affecter les résultats du test. La valeur prédictive positive varie en fonction de la concentration d'héparine et des plaquettes du donneur utilisées pour le test. Si les plaquettes sont lavées, la performance du test s'améliore [69, 152].

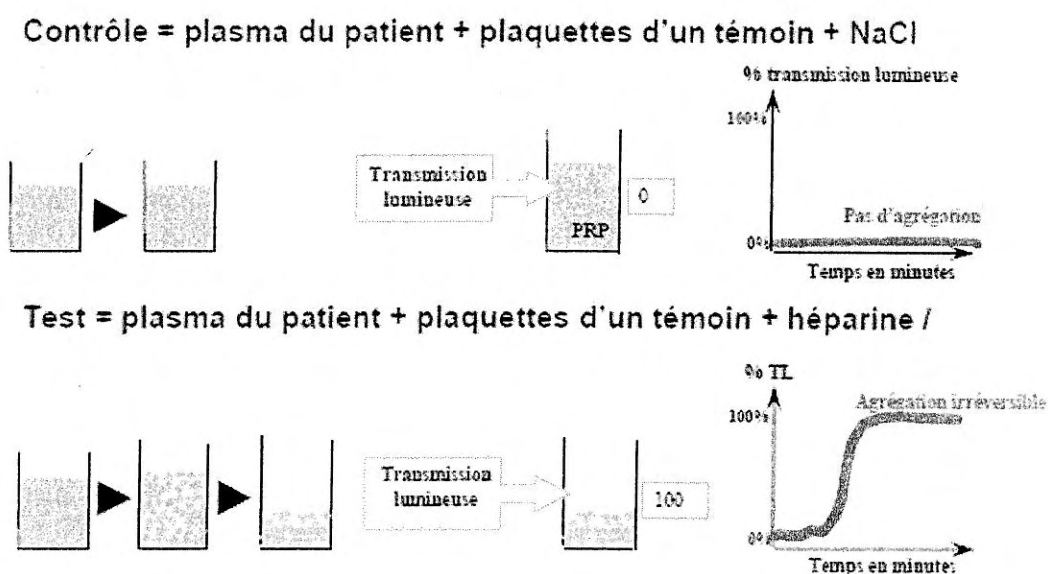


Figure 15 : Illustration du Test d'agrégation plaquettaire (TAP)

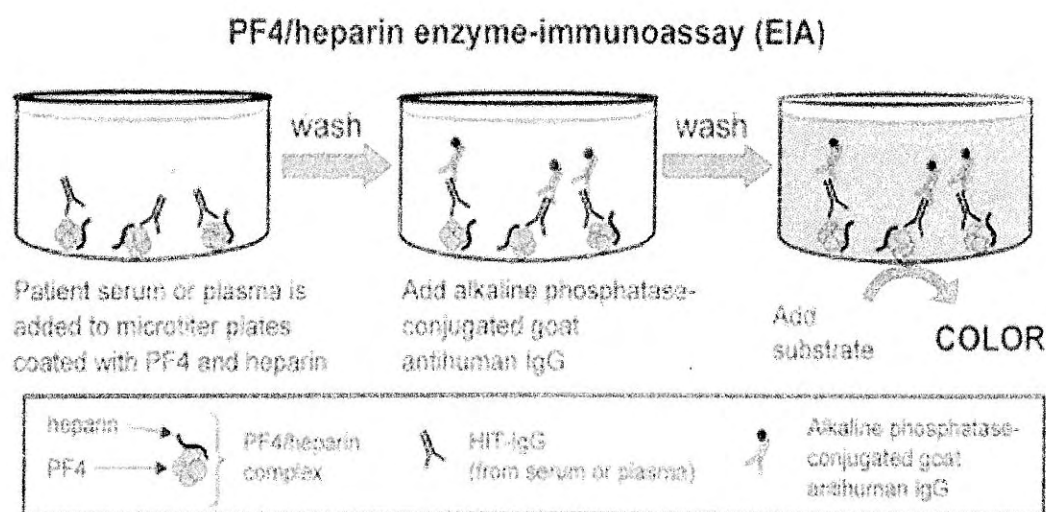
2.3 Détection d'anticorps anti-PF4

Il s'agit d'un test immunologique de phase solide type ELISA Sandwich (enzyme-linked immunosorbent assay) (figure 14). Il ne s'agit pas d'un test fonctionnel. Des complexes PF4-H sont étalés sur une plaque et on y rajoute le sérum du patient. Si des anticorps HPIA®, (Stago) ou HAT® (Diagast) sont présents dans le sérum ils vont se lier au complexe ce qui va être détecté avec un deuxième anticorps. Les anticorps anti-PF4 disparaissent de la circulation dans une médiane de 85 jours [138]. La sensibilité de ce test est de l'ordre de 90% et sa spécificité médiocre car les anticorps peuvent être présents sans qu'il n'y ait de TIH. La valeur prédictive positive est basse. La spécificité est améliorée avec un dosage des IgG seuls [139, 140], mais il permet d'identifier les trois isotypes G, A, M des immunoglobulines.

Ce test d'exécution facile a l'avantage d'être standardisé et accessible à tous les laboratoires. Le degré de concordance est de l'ordre de 80 % avec les tests fonctionnels. À l'inverse, de nombreux patients (10 à 30 %), notamment en chirurgie cardiaque post-CEC, mais aussi dans diverses situations cliniques (grossesse, diabète, etc.) présentent des anticorps anti-F4P sans critère de TIH associé. La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH et la recherche isolée de ces anticorps n'est pas recommandée en routine. Il apparaît que dans près de 20 % des cas, ce test soit mis en défaut. [141]

La recherche directe d'anticorps a été proposée comme outil diagnostique des thrombopénies médicamenteuses immunologiques. Plusieurs techniques ont été utilisées. L'immunofluorescence permet de mettre en évidence les anti-corps présents à la surface des plaquettes. L'Elisa et le western blot (WB) permettent également cette détection mais aussi une identification de la spécificité des

anticorps. La cytométrie de flux présente l'avantage d'être à la fois rapide et hautement sensible notamment en ce qui concerne les médicaments les plus fréquemment impliqués tels que la quinine, la quinidine et les sulfamides [142, 143, 144]. La sensibilité de ces différents tests n'est pas de 100%. Les faux-négatifs sont liés au manque de solubilité de certaines molécules ou au fait que certains anticorps soient dirigés contre l'un des métabolites et non contre la molécule elle-même [145]. L'autre limite considérable aux tests sérologiques de détection est leur lenteur et leur complexité qui les rendent inadaptés au contexte d'urgence diagnostique et thérapeutique. En pratique, hormis la thrombopénie induite par l'héparine où la recherche d'anticorps anti-FP4-héparine est très importante pour la prise en charge ultérieure des patients, la recherche d'anticorps comme test diagnostique n'est pas nécessaire et ne fait donc pas partie des critères d'imputabilité utilisés en pratique clinique [146, 147].



Warkentin Chest 2005;127:353

Figure 14: Illustration du test Elisa pour la détection des AC anti-FP4.

2.5 Test de libération de la sérotonine radiomarquée ou 14C-serotonin release assay (SRA)

Il est considéré comme le test de référence. Dans ce test on utilise des plaquettes de donneurs normaux marquées à la 14C-sérotonine. Les plaquettes sont ensuite lavées et on y rajoute le sérum du patient puis des doses d'héparine. Le test est positif s'il y a relargage de 14C-sérotonine à des doses thérapeutiques d'héparine.

Le SRA a une meilleure sensibilité (65% à 94%) que l'agrégation plaquettaire et une meilleure spécificité (90-100%). Du fait de la variabilité fonctionnelle plaquettaire, il serait à peine plus sensible que le TAP réalisé dans de bonnes conditions alors que sa spécificité apparaît excellente, sa sensibilité varie en fonction de la concentration d'héparine : à doses thérapeutiques (0,05-1 U/mL) on observe une agrégation plaquettaire mais à hautes doses (10-100 U/mL) il n'y a pas d'agrégation plaquettaire [69].

Le désavantage du test consiste non seulement en un coût élevé mais aussi à l'utilisation de matériel radioactif. De même que pour le test d'agrégation plaquettaire, les anticorps en jeu n'ont que peu d'importance. Donc sa réalisation longue et contraignante, il est réservé à de rares centres spécialisés.

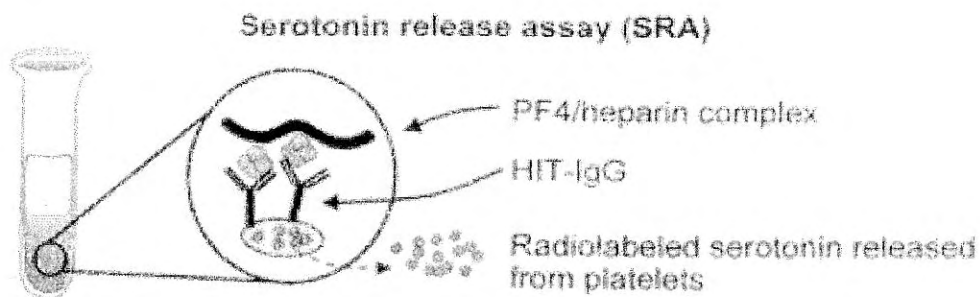


Figure 16 : Illustration du test de libération de la sérotonine radiomarquée, d'après Warkentin Chest 2005

2.6 Détection d'anticorps anti-IL-8 par la spectroscopie de résonance plasmonique de surface (SPR)

La recherche d'anticorps se liant à de l'interleukine 8 immobilisée est réalisée en utilisant la spectroscopie de résonance plasmonique de surface (SPR pour surface plasmon resonance en anglais). Les interactions ont été étudiées dans des conditions de flux (ce qui présente l'avantage d'être plus proche de ce qui se passe *in vivo*), à des densités de protéines compatibles avec celles qui pourraient être présentes sur des surfaces cellulaires. La spectroscopie de résonance plasmonique de surface s'appuie sur le phénomène optique de réflexion interne totale. En effet, la lumière traversant un milieu optiquement dense (ex: verre) est en partie réfléchiée et en partie réfractée lorsqu'elle atteint une interface d'un milieu optiquement moins dense (ex: milieu aqueux). Au delà d'un certain angle d'incidence (angle critique), la lumière est totalement réfléchiée mais une petite partie de la lumière incidente pénètre dans le milieu optiquement

moins dense (onde évanescente). Si la lumière est polarisée et monochromatique et si l'interface entre les deux milieux contient un matériel conducteur alors l'onde évanescente peut interagir avec les électrons libres (plasmons) du film conducteur (en l'occurrence film métallique). L'énergie lumineuse perdue est plus importante qu'en l'absence de film métallique ce qui se traduit par une diminution de l'intensité de la lumière réfléchie à un angle bien précis : c'est la résonance plasmonique de surface.

La détection se fait par la mesure de l'angle auquel la lumière réfléchie est fortement diminuée. Cet angle dépend des paramètres suivants: propriétés du film métallique (constantes), longueur d'onde de la lumière incidente (constante), indice de réfraction du verre (constant) et indice de réfraction du milieu aqueux qui va varier si des interactions entre biomolécules ont lieu à l'interface métal - milieu aqueux.

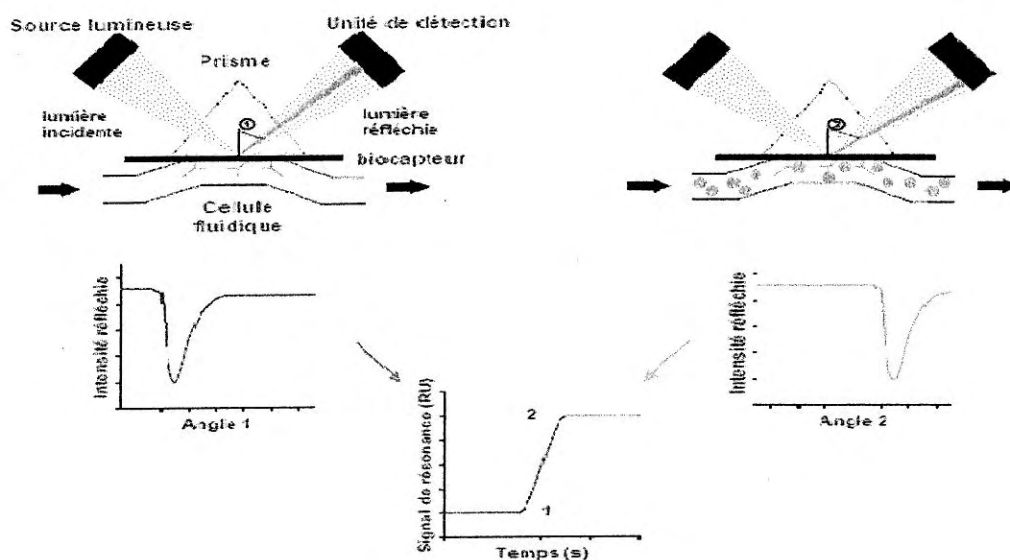


Figure 17 : Illustration de la spectroscopie de résonance plasmonique (SRP).

Il faut immobiliser par liaison covalente l'un des partenaires de la réaction que l'on souhaite étudier.

Le biocapteur utilisé est composé par :

- Un film d'or qui possède une inertie chimique ainsi qu'un signal de résonance pour une combinaison appropriée d'angle de réflexion et de longueur d'onde de lumière.
- Du dextran qui assure un environnement hydrophile ainsi qu'une matrice flexible avec une certaine épaisseur pour un bon degré d'accessibilité des molécules et dont le pH et la force ionique influencent la flexibilité et qui est composé de dextran linéaire non réticulé (polysaccharide) et de carboxyméthyle (1 groupement carboxyl / résidu de saccharose) afin de procurer un groupement chimique pour l'immobilisation covalente (donne une charge négative si bien que les molécules chargées positivement sont attirées électrostatiquement par la couche de dextran à faible force ionique (il y donc possibilité de l'utiliser même pour des solutions peu concentrées).

La phase d'activation:

L'activation d'environ 30 à 40 % des groupements carboxyls et après immobilisation la matrice porte encore une charge négative contrebalancée en partie par le ligand et à n'importe quel pH, les forces électrostatiques entre les molécules immobilisées et les effets électrostatiques des résidus carboxyls peuvent être minimisés par des tampons de force ionique relativement élevée ($\geq 0,15$ M) (Figure 18).

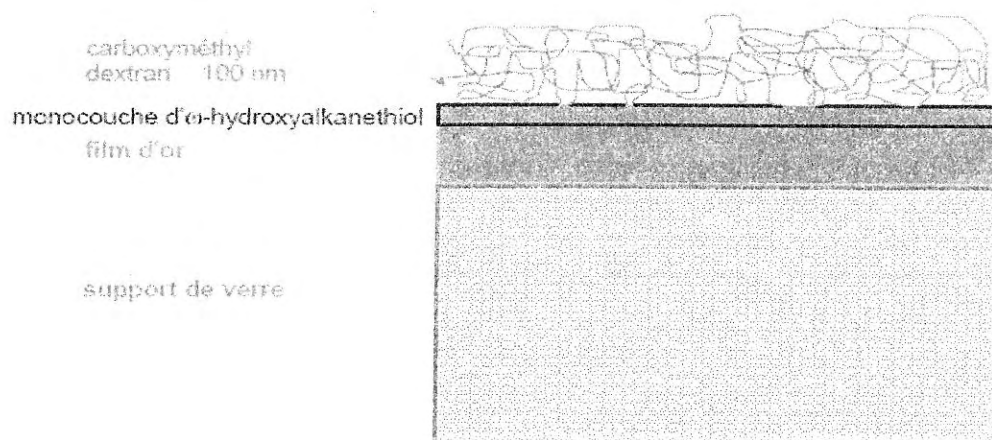


Figure 18 : Schéma simplifié du bioréacteur utilisé dans la (SPR)

Note :

L'IL-8 utilisée provient de chez Santa Cruz Biotechnology (Figure 19). L'IL-8 est immobilisée par couplage covalent sur un biocapteur CM5 (matrice de dextran carboxylé).

Les expériences de liaison peuvent être réalisées à l'aide de l'appareil Biacore X. Le tampon de course est un tampon Hepès-NaCl (Hepes 10 mM, NaCl 140 mM, pH 7,35 contenant du Tween 20 à 0,005%). Les expériences se réalisent à 25°C à un débit de 5 µL/min. Après injection du plasma dilué au 1/5, les anticorps fixés sont détectés par injection d'anticorps de chèvre anti-IgG humaines (spécifiques du domaine Fc ; Sigma, St. Louis, MO) ou par injection d'anticorps de lapin anti-IgM humaines (Dako, Glostrup, Denmark). Des liaisons non spécifiques au biocapteur sont minimisées en ajoutant du dextran carboxyméthylé à toutes les solutions injectées.

Le biocapteur est régénéré par injection de NaOH 10 mM. Les données s'analysent à l'aide du logiciel Biaevaluation 3.0

RECONSTITUTION

In order to avoid freeze/thaw damaging of the active protein, dilute protein when first used to desired working concentration. Either a sterile filtered standard buffer (such as 50mM TRIS or 1X PBS) or water can be used for the dilution. Store any thawed aliquot in refrigeration at 2° C to 8° C for up to four weeks, and any frozen aliquot at -20° C to -80° C for up to one year. It is recommended that frozen aliquots be given an amount of standard cryopreservative (such as Ethylene Glycol or Glycerol 5-20% v/v), and refrigerated samples be given an amount of carrier protein (such as heat inactivated FBS or BSA to 0.1% v/v) or non-ionic detergent (such as Triton X-100 or Tween 20 to 0.005% v/v), to aid stability during storage.

STORAGE

Store desiccated at -20° C; stable for one year from the date of shipment.

RESEARCH USE

For research use only, not for use in diagnostic procedures.

PROTOCOLS

See our web site at www.scbt.com or our catalog for detailed protocols and support products. 28

BACKGROUND

Interleukin-8, or IL-8, the prototypic member of the C-X-C, or α , family of chemokines, is a chemoattractant cytokine involved in the chemotaxis and activation of neutrophils. IL-8 expression has been correlated to a large number of chronic inflammatory diseases, including inflammatory bowel disease (IBD) and atherosclerosis. IL-8 is cleaved from a 99 amino acid precursor to a 72 amino acid, nonglycosylated, biologically active protein with a molecular weight of 8 kDa. Whether IL-8 functions in vivo as a monomer or a hydrogenbonded dimer has not yet been resolved. Two IL-8 receptors, designated IL-8RA and IL-8RB, have been described and share 77% sequence identity. Both are seven transmembrane domain proteins (7TMD), similar to the G protein-coupled receptors, and, in addition to IL-8, serve as receptors for other members of the α and β chemokine families.

SOURCE

IL-8 (hBA-72) is produced in *E. coli* as 8.4 kDa biologically active protein corresponding to 72 amino acids of IL-8 of human origin.

PRODUCT

IL-8 (hBA-72) is purified from bacterial lysates (>98%); supplied as 25 μ g purified protein.

BIOLOGICAL ACTIVITY

IL-8 (hBA-72) is biologically active as determined by chemotaxis over a wide concentration range in an assay using human peripheral blood neutrophils. Significant chemotaxis was achieved using a concentration range of 10 to 100 ng/ml.

Figure 19 : Fiche d'identité de l'IL-8 (hBA-72) sc-4600 de Santa Cruz Biotechnology

VI- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la thrombopénie à l'héparine est large. Il englobe toutes les autres causes de thrombopénies ainsi que les états pouvant favoriser la survenue de thromboses veineuses ou artérielles.

1. Causes de thrombopénie

Le diagnostic différentiel de la thrombopénie inclut les causes interférant avec la production des plaquettes, les causes augmentant la destruction ou la consommation des plaquettes et les causes de dilution. Dans un second temps, un frottis sanguin périphérique voire une ponction-biopsie de moelle osseuse peut s'avérer nécessaire afin de distinguer une étiologie d'une autre.

1.1 Production plaquettaire avec des mégacaryocytes diminués ou absents dans la moelle osseuse

Leucémie, anémie aplasique, hémoglobinurie paroxystique nocturne, médicaments myélosuppresseurs.

1.2 Production plaquettaire diminuée malgré la présence de mégakaryocytes dans la moelle osseuse

Thrombopénie induite par l'alcool, anémie mégaloblastique, thrombopénie associée au HIV, certains syndromes myélodysplasiques.

1.3 Hypersplénisme

Cirrhose avec splénomégalie, myélofibrose accompagnée de métaplasie myéloïde, maladie de Gaucher.

1.4 Destruction plaquettaire d'origine immune

Purpura thrombopénique idiopathique, thrombopénie associée au HIV, purpura posttransfusionnel, thrombopénie induite par les médicaments, thrombopénie néonatale alloimmune, maladie du tissu conjonctif, maladies lymphoprolifératives.

1.5 Destruction plaquettaire d'origine non immune

Coagulation intravasculaire disséminée, purpura thrombotique thrombopénique, syndrome hémolytico-urémique, thrombopénie dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte

1.6 Hémodilution

En cas de transfusion massive.

2. Comparaison de la TIH et des thrombopénies induites par d'autres médicaments

L'incidence annuelle précise des thrombopénies idiosyncrasiques est mal connue [145]. Pour les formes modérées à sévères, elle est estimée d'après des études européennes et américaines à environ dix cas par million de sujets et rejoindrait donc celle des autres cytopénies, notamment celle des neutropénies médicamenteuses [153,154]. Les personnes âgées et les patients hospitalisés, notamment dans des contextes d'urgence, semblent être plus prédisposés à développer une thrombopénie médicamenteuse [145,155]. Certains médicaments sont par ailleurs nettement plus fréquemment pourvoyeurs de thrombopénie idiosyncrasique que d'autres. Ainsi, des études cas-témoins incluant la quinine et le cotrimoxazole ont révélé des incidences annuelles respectives de thrombopénies immunologiques respectives de 26 et 38 cas par million [156].

De très nombreux médicaments sont connus pour induire une thrombopénie tels la quinine, la rifampicine, la ranitidine, le co-trimoxazol et bien d'autres encore (tableau VIII). Le mécanisme conduisant à une thrombopénie est cependant différent de celui de la TIH sous plusieurs aspects.

En effet, contrairement à la TIH qui induit un état hypercoagulable, la thrombopénie due aux autres médicaments induit un état hypocoagulable et une diathèse hémorragique. [157]

Le plus fréquemment, le médicament se lie à une glycoprotéine de surface comme GP Ib-IX ou/et GP IIb/IIIa ce qui induit un changement de conformation exposant un épitope. Cela peut aussi être la structure moléculaire du médicament lui-même qui est antigénique. En général, la liaison est facilement réversible car elle s'effectue de façon non covalente.

Certaines s'effectuent de façon covalente, comme la pénicilline, à la membrane cellulaire. Pour les autres médicaments en cause dans les thrombopénies, il n'existe pas de test de laboratoire fiable. Il n'existe pas non plus de traitement spécifique de la thrombopénie induite par des médicaments, on propose essentiellement d'arrêter le médicament suspect et de suivre le compte plaquettaire. En général, dès que le traitement est suspendu, on observe une correction de la thrombopénie. S'il y a des signes de gravité tels qu'une thrombopénie sévère ou des signes de saignement, il faut envisager un traitement avec des corticoïdes (comme pour le purpura thrombopénique idiopathique) et parfois transfuser des plaquettes.

3. Les fausses résistances à l'héparine

Le TCA peut ne pas s'allonger de manière satisfaisante si on ne respecte pas les conditions préanalytiques générales aux prélèvements sanguins pour l'étude de l'hémostase en général et la surveillance des traitements curatifs par HNF en particulier. Les conditions de prélèvements, de transport et les délais de traitement des échantillons doivent être vérifiés avant de conclure à une résistance à l'héparine. En effet, un prélèvement difficile ou transporté dans de mauvaises conditions de température (grande chaleur ou au contraire froid intense) peut activer les plaquettes qui libèrent alors le PF4 (facteur 4 plaquettaire) antihéparine [158,159].

Il est vivement recommandé de ne pas dépasser deux heures entre le moment du prélèvement et la réalisation du test pour limiter ce risque de neutralisation de l'héparine in vitro par les plaquettes. L'utilisation de tube dit « CTAD » contenant des antiactivateurs plaquettaires (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole) augmente la durée de stabilité des échantillons. De même, il est nécessaire de signaler au biologiste l'heure du prélèvement sanguin ainsi que la posologie, la voie d'administration et l'heure d'injection de l'héparine.

4. Les déficits congénitaux en antithrombine

Ils sont rares, puisque dans les séries de patients ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes, on retrouve environ 2 à 3% de cas de décrits. Les déficits en AT peuvent être quantitatifs ou qualitatifs [160,161]. Les déficits quantitatifs de type 1, hétérozygotes, présentent un taux d'AT, d'activité ou d'antigène, proche de 50% (valeurs normales : 80 à 120%). On décrit aussi d'exceptionnels déficits qualitatifs de type 2 en AT par mutation portant sur le site de liaison à l'héparine ou le site de liaison à la thrombine. Généralement, le traitement par HNF à dose curative permet d'obtenir une anticoagulation satisfaisante. Parfois on observe une résistance biologique avec un TCA peu ou pas allongé, ce qui rend nécessaire une augmentation progressive des posologies d'héparine pour un niveau d'anticoagulation efficace [162,163].

Dans de rares cas, l'allongement du TCA n'est toujours pas obtenu et il est alors nécessaire d'apporter des concentrés d'AT pour lever une résistance biologique franche à l'héparine [161]. La dose utilisée est de 30 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les deux jours selon l'évolution clinique et biologique. L'objectif du traitement substitutif est de maintenir un taux d'AT plasmatique toujours supérieur à 70%. Le dosage de l'AT en urgence est indispensable pour poser l'indication d'un traitement substitutif chez les sujets déficitaires ne répondant pas au traitement anticoagulant par l'héparine. L'interprétation du dosage doit tenir compte du fait qu'une baisse de l'ordre de 15% environ du taux d'AT est observée sous héparine, et donc un déficit est très probable en cas de taux inférieur à 60%. Un contrôle à distance, en dehors d'une héparinothérapie, est nécessaire lorsque le taux d'AT est compris entre 60 et 80%.

Tableau VIII : Principaux drogues et toxines associés aux microangiopathies thrombotiques secondaires

Immune-mediated	Pentostatin
Quinine	Sulfonamides
Ticlopidine	Penicillin
Clopidogrel	Ampicillin
All- <i>trans</i> -retinoic acid	Oxophenarsine
Bleomycin plus cisplatinum	Valacyclovir
Carmustine	Estrogen/progestogen oral contraceptives
Chlorozotocin	Mestranol, norethindrone
Cytosine arabinoside	17-estradiol transdermal patch
Daunorubicin	Conjugated estrogens
Deoxycoformycin	Cocaine
Estramustine	Heroin
Gemcitabine	Ecstasy
Lomustine (CCNU)	Atorvastatin
Mitomycin C	Simvastatin
Tamoxifen	Cimetidine
Cyclosporine	Famotidine
Tacrolimus	Polio vaccination
Penicillamine	Measles/mumps/rubella vaccination
Muromonab-CD3 (OKT3)	Bacillus Calmette-Guerin (intravesicular)
Interferon α	Influenza vaccination
Interferon β	Bee sting
Ciprofloxacin	Bupropion
Clarithromycin	Chlorpropamide
Cephalosporin	Procainamide
Piperacillin	Iodine
Rifampicin	Carbon monoxide
Metronidazole	Chloronaphthalene (in varnish)

VII- Prise en charge de la TIH et alternatives à l'héparine

1. Présence d'AC anti-PF4 sans thrombopénie ni clinique associées

Chez les patients chez qui on détecte des anticorps anti-PF4 sans thrombopénie ni thrombose, notamment les patients ayant subi une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, aucun traitement particulier n'est recommandé [134].

2. Buts de la prise en charge

Dans les autres cas, le but de la prise en charge est de réduire le risque thrombotique en diminuant l'activation plaquettaire et la génération de thrombine. Toutes les sources d'héparine doivent être éliminées (héparinisation de cathéter, héparine dans les filtres de dialyse, etc.). Il faut ensuite initier une anticoagulation alternative (figure 20). Il n'est pas recommandé de changer de type d'héparine car les anticorps ont une réaction croisée avec l'HBPM ou le danaparoïde sodique [136].

Certaines thérapies ne sont pas recommandées notamment les antivitamines K (effet pro-coagulant temporaire), l'aspirine, la pose d'un filtre cave ou la transfusion de plaquettes (augmentation du processus d'activation plaquettaire et d'agrégation) [164].

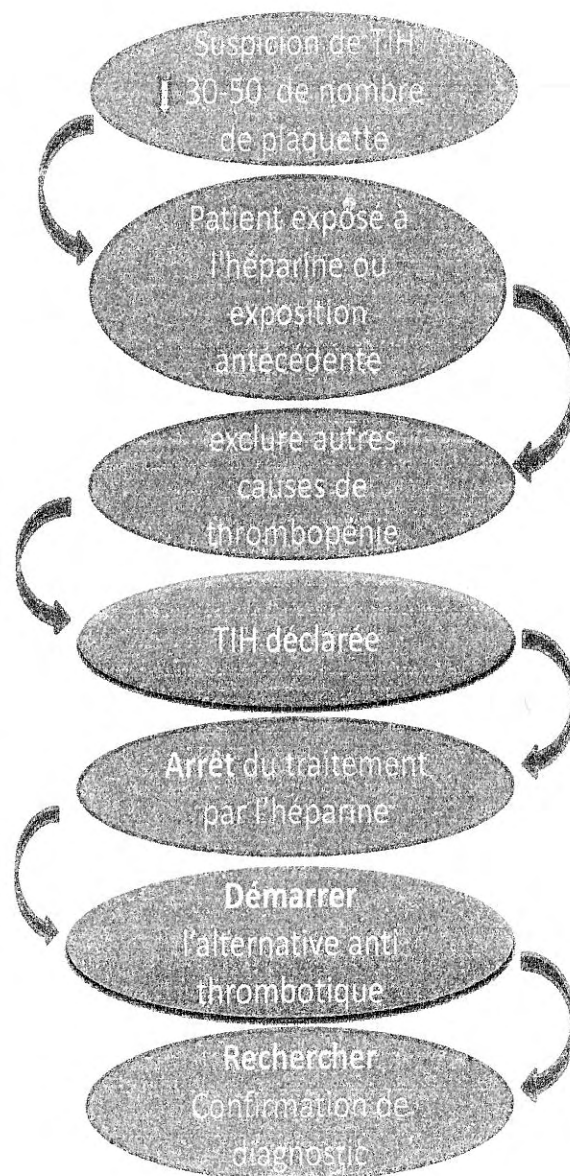


Figure 20 : Algorithme de traitement de TIH sévère d'après [165]

3. Alternatives à l'héparine

Les alternatives à l'héparine sont donc les inhibiteurs directs de la thrombine. Les inhibiteurs directs de la thrombine se lient et inactivent directement la thrombine et, contrairement à l'héparine, ne passent pas via l'antithrombine. Ils ont des demi-vies courtes et il n'y a pas de réaction croisée avec l'héparine [136].

La durée de traitement alternatif à l'héparine lors d'une TIH dépend de la présence ou non d'un événement thrombotique. Chez les patients qui présentent une thrombopénie isolée, une anticoagulation alternative est recommandée jusqu'à ce que le compte plaquettaire soit de nouveau normal [136]. Le risque de thrombose reste cependant élevé et une anticoagulation avec une coumarine peut être envisagée pendant encore 4 semaines [77, 166, 167].

Pour les patients qui présentent une thrombopénie et une thrombose, une anticoagulation alternative doit être introduite jusqu'à ce que le compte plaquettaire soit au – dessus de 150 G/L afin de débiter ensuite une coumarine. L'introduction de la coumarine doit se faire sous couvert de l'anticoagulation alternative pendant au moins 5 jours et l'INR doit être thérapeutique pendant 48h avant qu'on puisse arrêter l'anticoagulation alternative [136].

4. Rappel des différentes familles d'anticoagulants :

a. Inhibiteurs indirects de la thrombine

- HBPM
- HNF
- fondaparinux
- danaparoïde sodique

b. Inhibiteurs directs de la thrombine

- lepirudine
- bivalirudine
- argatroban

c. Anti-vitamine K

d. Inhibiteurs de la fonction plaquettaire

- aspirine
- clopidogrel
- tirofibran
- abxicimab

e. Autres

- iloprost
- nouveaux anticoagulants oraux en développement (AntiF Xa ...)

5. Caractéristiques individuelles des alternatives à l'héparine non fractionnée

5.1 Enoxaparine sodique (Clexane®)

Il s'agit d'une HBPM (4500 daltons) qui se fixe sur l'antithrombine et catalyse l'inhibition de la thrombine. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa sur l'activité anti-facteur IIa se situe entre 3,3 et 5,3. L'énoxaparine sodique ne modifie pas l'agrégation plaquettaire ni la fixation du fibrinogène sur les plaquettes. Sa demi-vie à dose unique est de 4 heures et à doses répétées de 7 heures. Sa métabolisation est hépatique, puis des fragments actifs et inactifs sont excrétés par le rein. Chez les patients avec une clearance de la créatinine <30 ml/min, il faut diminuer les doses ou les espacer.

5.2 Fondaparinux (Arixtra®)

Il s'agit d'un pentasaccharide synthétique de la famille des glycosaminoglycans. Le fondaparinux se lie spécifiquement à l'antithrombine et l'active. Contrairement à l'héparine qui agit aussi via l'antithrombine, l'effet anti-thrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du seul facteur Xa. L'inhibition physiologique du facteur Xa par l'antithrombine est catalysée et accélérée d'un facteur 300 en présence du fondaparinux alors que la thrombine (facteur IIa) n'est pas inhibée. Le fondaparinux n'a en principe pas d'effet sur les plaquettes. Sa demi-vie d'élimination est de 14 à 21 heures et son élimination se fait par excrétion rénale sans métabolisation.

Un cas jusqu'à présent unique de cross-réactivité entre les anticorps de la TIH et le fondaparinux vient d'être décrit.

5.3 Danaparoïde sodique (Orgaran®)

Il s'agit d'un mélange de glycosaminoglucuronanes sulfatés de bas poids moléculaire composé d'héparane-sulfate, de dermatane-sulfate et de petites quantités de chondroïtine-sulfate. Il agit comme l'héparine en catalysant l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine. Il a une grande activité anti-Xa et une faible activité anti-IIa et pratiquement aucun effet sur l'agrégation plaquettaire. Sa demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est de 25 heures et sa demi-vie d'élimination de l'activité anti-IIa de 7 heures. Son antidote est la protamine et il se monitorise via son activité anti-Xa. Son élimination est rénale.

Le danaparoïde sodique présente une réaction croisée faible (inférieure à 10%) avec les anticorps induits par l'héparine, car il ne contient pas d'héparine et se caractérise par un degré de sulfatation faible. Le taux de réaction croisée est d'environ 3% lorsqu'il est évalué par un test sérologique, la survenue d'un problème clinique ou une réduction plaquettaire [168].

Dans une étude rétrospective comparant la lépirudine et le danaparoïde, les patients avec une TIH sans thrombose qui ont reçu du danaparoïde à une dose prophylactique étaient plus susceptibles de développer une complication thromboembolique que ceux recevant de la lépirudine à une dose thérapeutique [169].

5.4 Lépirudine (Refludan®)

Il s'agit d'une hirudine recombinante produite par des cellules de levures. L'hirudine naturelle est produite par la sangsue *Hirudo medicinalis*. La lépirudine agit comme inhibiteur direct et spécifique de la thrombine. Une molécule d'hirudine se lie à une molécule de thrombine et le mode d'action est indépendant de l'antithrombine. Le PF4 n'inhibe pas la lépirudine. Sa demi-vie initiale est de 10 minutes et sa demi-vie terminale de 1,3 heures.

Chez les patients avec une insuffisance rénale terminale, la demi-vie peut atteindre 48 heures car l'élimination de la lépirudine est rénale.

Concernant le monitoring on observe que tous les tests de la coagulation dépendant de la thrombine sont influencés. Il faut viser une valeur de 1,5 à 2,5 fois l'aPTT de départ. En cas de présence de lupus anticoagulant, il y a prolongation de l'aPTT in vitro et il faut doser directement l'hirudinémie.

Par rapport à l'indication de la lépirudine en cas de TIH, on observe un taux de mortalité, d'amputation et de thromboses à 35 jours plus bas chez les patients ayant reçu de la lépirudine que chez les patients contrôles mais le taux de saignement est aussi plus élevé (17% vs 5,8%) ce qui fait qu'il faut faire particulièrement attention à ne pas surdoser l'hirudine chez les patients âgés et insuffisant rénaux [170, 171].

L'inconvénient de l'hirudine est que des anticorps se développent dans 30% des patients après une première exposition et chez 70% après une exposition répétée. Comme un choc anaphylactique fatal a déjà été reporté, il n'est pas recommandé de traiter les patients plus d'une fois avec de l'hirudine [172, 173].

5.5 Bivalirudine (Angiomax®)

C'est un autre analogue de l'hirudine soit un inhibiteur direct de la thrombine synthétique indiqué lors d'angioplastie transcutanée chez les patients risquant une TIH. Il n'existe pas d'études incluant des patients avec une TIH.

5.6 Argatroban

Il s'agit d'une petite molécule synthétique dérivée de la L-arginine. Elle agit comme inhibiteur direct de la thrombine en se fixant sur le site catalytique de la thrombine de manière réversible (autre site que

l'hirudine). Son mode d'action est indépendant de l'antithrombine et son élimination est hépatique.

Concernant son indication dans la TIH, l'outcome combiné de mortalité, d'amputation et de thrombose à 37 jours est plus bas chez les patients recevant de l'argatroban que chez les patients contrôles (35% vs 43%). Comme pour la lépirudine, le bénéfice est surtout dans la réduction d'apparition de nouvelles complications thromboemboliques (10% vs 25%). Les taux de saignement des patients contrôles et des patients sous argatroban sont similaires [174].

Pour le moment, aucun anticorps contre l'argatroban n'a été décrit. Le médicament n'est pas encore enregistré en Suisse.

5.7 Iloprost (Ilomédine®)

Il s'agit d'un analogue de la prostacycline PGI₂. Son effet est donc d'inhiber l'agrégation, l'adhésion des thrombocytes et d'activer la fibrinolyse. Son mécanisme d'action est mal connu et sa demi-vie est de 30 minutes. Son élimination est à 80% rénale et à 20% biliaire. Ils peuvent être associés au danaparoïde sodium dans certains cas avec des thromboses artérielles mais ils augmentent le risque hémorragique. L'iloprost [175] et l'époprosténol [176] induisent un risque d'hypotension et ne sont pas indiqués en dehors éventuellement d'une chirurgie cardiovasculaire avec CEC.

Les antagonistes de GPIIb-IIIa ont très rarement été utilisés avec succès au cours des TIH. Le tirofiban a été administré avec succès chez quelques malades pour la réalisation d'une chirurgie cardiaque avec CEC [177].

5.8 Aspirine

L'aspirine inhibe la synthèse de la thromboxane A₂ dans les thrombocytes de manière irréversible et empêche donc l'agrégation plaquettaire de manière indirecte.

5.9 Clopidogrel (Plavix®)

Il inhibe spécifiquement l'agrégation plaquettaire via l'inhibition de la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire. Il n'y a donc pas d'activation du complexe GPIIb/IIIa ni d'agrégation plaquettaire.

6. Certaines situations posant des problèmes spécifiques

6.1. La chirurgie cardiaque

Si une CEC est indispensable, la première option consiste à utiliser une HNF pour anticoaguler le circuit mais ceci n'est possible que si des antagonistes puissants des fonctions plaquettaires sont associés. Les molécules utilisables à cet effet sont essentiellement l'iloprost et le tirofiban. L'iloprost est un analogue stable de la prostacycline. Administré dès l'induction à des doses croissantes à partir de 3 ng/kg par minute jusqu'à 40 ng/kg par minute, il permet une inhibition de l'agrégation plaquettaire qui peut être vérifiée par des tests *in vitro* [175,178]. Lorsque l'effet antiagrégant souhaité est atteint, l'HNF (300 U/kg) est injectée. En fin de CEC, l'iloprost est diminué à 6 ng/kg par minute et arrêté ensuite après administration de la protamine. L'hypotension artérielle fréquente nécessite la perfusion continue de noradrénaline à des doses parfois élevées. L'époprostenol a été proposé à la place de l'iloprost mais les expériences rapportées sont moins nombreuses [176]. De même, avec le tirofiban, l'expérience clinique lors d'une CEC est plus faible qu'avec l'iloprost [177]. Cette molécule anti-GPIIbIIIa a été administrée 5 minutes avant le bolus d'héparine (400 UI/kg) à la dose de 10 g/kg avec durant la CEC une perfusion continue (0,15 g/kg par minute) arrêtée lors du déclampage aortique. L'HNF a été administrée durant la CEC pour maintenir unACT supérieur à 480 secondes et neutralisée ensuite par l'aprotinine. L'action antiplaquettaire du tirofiban a été contrôlée par des tests d'agrégation en réponse à l'ADP. Le tirofiban n'entraîne

aucune modification hémodynamique, ce qui est un avantage par rapport à l'iloprost et les fonctions plaquettaires sont restituées dans les 8 h après l'arrêt de la perfusion. Cette approche est recommandée en cas d'insuffisance rénale. La seconde option consiste à utiliser la lépirudine pour anticoaguler le circuit de CEC. Le danaparoïde sodique, compte tenu de sa demi-vie longue et de la fréquence élevée des saignements postopératoires excessifs [176,179] n'est pas recommandé en première intention pour une CEC chez un patient ayant une TIH. La lépirudine est donc plus souvent employée [180,181] avec un bolus de 0,25 mg/kg et une injection de 0,2 mg/kg dans le volume d'amorçage puis d'une perfusion continue de 0,15 mg/kg par heure. La surveillance biologique peropératoire repose sur l'ECT (temps de coagulation par l'écarine du sang total citaté) qui doit être fréquemment mesuré (toutes les 15 min) ce qui implique en pratique de déplacer une équipe d'hémostase au bloc opératoire. Le TCA, sans pour autant être le test le mieux adapté pour ajuster les posologies de lépirudine, est utilisable en postopératoire car les doses administrées sont plus faibles (de l'ordre de 0,05 à 0,1 mg/kg par heure). Les circuits pré-héparinés ne doivent pas être utilisés lors de la CEC.

Si celle-ci doit être réalisée en urgence sans surveillance possible par l'ECT, les doses de lépirudine peuvent être adaptées afin de maintenir un ACT supérieur à 400 secondes, ce test étant effectué toutes les 15 min. Après la CEC, l'élimination de la lépirudine peut être éliminée par une diurèse forcée.

Si une CEC n'est pas indispensable pour une chirurgie de revascularisation coronaire. Le danaparoïde sodique est utilisable avec bolus de 2250 U IV administré lors du prélèvement de l'artère mammaire interne suivi d'une perfusion continue de 150 U/h arrêtée 45 minutes avant la fin de l'intervention. L'activité anti-Xa mesurée toutes les 15 minutes doit être maintenue à 0,6 U.

anti-Xa par ml. sang total citraté) qui doit être fréquemment mesuré (toutes les 15 min) ce qui implique en pratique de déplacer une équipe d'hémostase au bloc opératoire. Le TCA, sans pour autant être le test le mieux adapté pour ajuster les posologies de lépirudine, est utilisable en postopératoire car les doses administrées sont plus faibles (de l'ordre de 0,05 à 0,1 mg/kg par heure). Les circuits pré-héparinés ne doivent pas être utilisés lors de la CEC. Si celle-ci doit être réalisée en urgence sans surveillance possible par l'ECT, les doses de lépirudine peuvent être adaptées afin de maintenir unACT supérieur à 400 secondes, ce test étant effectué toutes les 15 min. Après la CEC, l'élimination de la lépirudine peut être éliminée par une diurèse forcée.

Si une CEC n'est pas indispensable pour une chirurgie de revascularisation coronaire. Le danaparoïde sodique est utilisable avec bolus de 2250 U IV administré lors du prélèvement de l'artère mammaire interne suivi d'une perfusion continue de 150 U/h arrêtée 45 minutes avant la fin de l'intervention. L'activité anti-Xa mesurée toutes les 15 minutes doit être maintenue à 0,6 U anti-Xa par ml.

6.2 L'épuration extrarénale

Chez un patient traité par hémodialyse séquentielle ou par hémofiltration, le danaparoïde sodique est utilisable mais l'activité anti-Xa résiduelle en fin de séance et la demi-vie longue de cette molécule favorisent les complications hémorragiques plusieurs heures après la fin de l'hémodialyse [182].

L'emploi de la lépirudine est envisageable [183] à la condition d'utiliser des membranes de faible perméabilité mais le risque hémorragique doit aussi être pris en compte. Dans tous les cas, une surveillance biologique rigoureuse est indispensable.

6.3 Cathéters et chambres implantables

Leur perméabilité peut être maintenue avec du citrate de sodium. Une faible dose de coumadine (1 mg/j) est une alternative possible.

6.4 La grossesse

Le danaparoïde sodique qui ne passe pas la barrière placentaire est le seul médicament utilisable [184,185], la lépirudine étant contre-indiquée.

CONCLUSION

Vis-à-vis du risque de TIH, une meilleure connaissance de la pathologie, l'emploi des HBPM dans les indications autorisées, des modifications des pratiques thérapeutiques telles que la réduction de la durée des traitements et une surveillance stricte de la numération plaquettaire sont bénéfiques et ont d'ores et déjà très certainement contribué à une réduction de leur fréquence.

Il est important d'insister sur le fait que le risque de TIH engendré par un traitement par HBPM est en fait très faible dans certains contextes. Si les résultats des études cliniques de phase III plaident en faveur d'un risque de TIH nul sous fondaparinux, on manque de recul et il convient d'être prudent. Le risque de TIH survenant lors d'un relais fondaparinux/héparine mérite d'être retenu.

Pour l'héparine non fractionnée comme pour les HBPM, l'élimination rénale, la demi-vie longue et l'absence de possibilité de neutralisation engendrent des mises en garde et sont à l'origine de contre-indications. Il existe de ce fait des situations où l'emploi de l'HNF ne peut toujours pas être évité (insuffisance rénale, circulations extra-corporelles en particulier en chirurgie cardio-vasculaire, certains patients des réanimations...) et souvent avec des durées de traitement qui, étant fonction de l'état des patients, ne peuvent pas être systématiquement réduites.

L'application généralisée de la « stratégie clinico-biologique » du diagnostic telle que décrite devrait permettre de réduire le nombre de faux-diagnostic positifs qui restent à ce jour trop nombreux et qui ne sont pas sans conséquences (attitudes thérapeutiques inadéquates et parfois délétères, impact économique non négligeable).

RESUME

La thrombopénie induite par l'héparine est une baisse absolue des thrombocytes à moins de 150 G/L ou baisse relative de plus de 50% de la valeur de base des thrombocytes avant le début de l'héparinothérapie, ou par la survenue d'une complication thromboembolique artérielle ou veineuse

En effet, moins de 10% des patients traités par l'héparine développent des anticorps potentiellement impliqués dans l'apparition d'une thrombopénie. Parmi ces derniers, 3% à 5% des patients vont développer une thrombopénie. 30% à 60 % du groupe de patients ayant une thrombopénie vont faire des manifestations thrombotiques isolées.

Leur diagnostic est essentiellement biologique qui consiste à des tests fonctionnels (test d'agrégation plaquettaire qui est le test de dépistage) et immunoenzymatiques (ELISA) dans un contexte clinique évocateur.

En pratique, il faut arrêter immédiatement l'héparine non fractionnée ou l'héparine de bas poids moléculaire.

À l'exclusion de l'interruption de veine cave, de la revascularisation chirurgicale et des thrombolytiques, les traitements qui peuvent être proposés appartiennent aux deux catégories suivantes : les anticoagulants et apparentés et les agents antiplaquettaires.

Au maroc la non disponibilité des tests biologiques spécifiques; l'absence sur le marché des médicaments de substitution indiqués dans la prise en charge de la TIH, constitue un autre problème majeur pour la prise en charge des patients présentant une TIH et menacés de thrombose.

موجز

نقص الصفائح الدموية الناجمة عن الهيبارين هو الانخفاض المطلق للصفائح أقل من 150 غرام / لتر أو الانخفاض النسبي لأكثر من 50 ٪ من القيمة الأساسية للصفائح الدم قبل بدء العلاج بالهيبارين ، أو وقوع تجلط الدم في الشرايين أو الجلطات الدموية الوريدية ، التي حدثت أثناء أو بعد التعرض للهيبارين بغض النظر عن كيفية تناول ونوع الهيبارين.

في الواقع ، أقل من 10 ٪ من المرضى الذين عولجوا بالهيبارين يطورون مضادات الأجسام التي من شأنها أن تكون مسببة للجلطات الدموية. من بين هؤلاء ، 3 ٪ إلى 5 ٪ من المرضى سيتعرضون لقلة الصفائح. 30 ٪ إلى 60 ٪ فقط من مجموعة المرضى الذين يعانون من نقص الصفائح سيتعرضون لخطر تخثر الدم.

تشخيصهم هو في الأساس البيولوجي لاختبارات وظيفية (الصفائح التجميع الاختبار هو اختبار الفرز) والاختبار المناعاتي (أليسا) في حالات سريرية محددة. في المرحلة الحادة من نقص الصفائح الدموية الناجمة عن الهيبارين ، هناك مشكلة تتبع العلاج ، و اختيا البديل المناسب للهيبارين .

عمليا ، فإنه يجب أن يتوقف فورا العلاج بالهيبارين غير المجزئ أو منخفض الوزن الجزيئي ، و الاتصال بمختبر أمراض الدم ، وتقديم تقرير عن الحادث إلى مركز اليقظة الدوائية. لا يوصف الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي في وجود نقص الصفائح الدموية الناجمة عن الهيبارين القياسية.

عدا عن انقطاع الوريد الكبدي ، وزرع الأوعية بالجراحة و مضادات التخثر فان العلاج المقترح ينتمي إلى فئتين : مضادات التخثر والمضادات الشبيهة ت (هيدرودين، دنبرويد، فيتامين ك) ومضادات الصفائح (الوبروست).

يعتبر عدم توفر الفحوصات المخبرية المتخصصة ، و مضادات التخثر البديلة المخدرات البديلة بالمغرب مشكلة أخرى رئيسة لتسيير حالات التخثر الناتجة عن قلة الصفائح الدموية.

نقص الصفائح الناتج عن تخثر الدم لن يختفي حاليا و لكن عدد المرضى يمكن أن يستقر عند مستوى أدنى.

SUMMARY

Heparin induced thrombocytopenia is an absolute decline of thrombocytes less than 150 G / L or relative decline of over 50% of the base value of platelets before the start of heparin therapy, or the occurrence of complication arterial or venous thromboembolism occurring during or after exposure to heparin regardless of the mode of administration and type of heparin.

Indeed, less than 10% of patients treated with heparin develop antibodies potentially involved in the onset of thrombocytopenia. Of these, 3% to 5% of patients will develop thrombocytopenia. 30% to 60% of the group of patients with thrombocytopenia will be isolated thrombotic events.

Their diagnosis is essentially biological. Functional tests (platelet aggregation test is a screening test) and immunoassay (ELISA) in specific clinical situations. In the acute phase of thrombocytopenia induced by heparin, there is the problem of continuing antithrombotic treatment, and then relay the heparin molecule by another.

In practice, it must stop immediately unfractionated heparin or low molecular weight, contact the hematology laboratory, and report the incident to pharmacovigilance.

In Morocco the unavailability of specific laboratory tests reserved for specialized laboratories, alternative drugs listed in the management of HIT (danaparoid and hirudin) are unavailable in the market, which is another major problem for the management patients with HIT and thrombosis risks.

REFERENCES

- [1]Y. Gruel. Les thrombopénies induites par l'héparine. Notions actuelles. Sang Thrombose Vaisseaux 1989;1: 233-236
- [2]Y. Gruel, Pouplard C. Thrombopénies induites par les héparines : physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement. Sang Thromb Vaiss 1999;11:439-447
- [3]S. Nand, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross-Fisher SG. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. Am J Hematol 1997 ; 56 : 12-16
- [4]TE. Warkentin: Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. Drug Saf 1997 ; 17 : 325-341
- [5]J. Mac Lean. The discovery of heparin. Am J Physiol 1916; 41: 250.
- [6]WH. Howell, E Holt. Studies on heparin. Am J Physiol 1918; 47: 328.
- [7]T. Shionoya. Studies in experimental extracorporeal thrombosis : Effects of certain anticoagulants (heparin and hirudin) on extracorporeal thrombosis and on the mechanism of thrombus formation. JEM 1927; 46: 19-26.
- [8]C. Crafoord. Preliminary report on post operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. Acta Chir Scand 1937; 79: 407-26.
- [9]RE Weissman, RW Tobin. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. AMA Arch Surg 1958; 76: 219-25.

- [10]B. Roberts, FE Rosato. Heparin a cause of arterial emboli Surg 1964; 55: 803-8.
- [11]GR. Rhodes, RH Dixon, D Silver. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. Surg gynecol obstet 1973; 136:409-16.
- [12]JC. Fratantoni, R Pollet, HR Gralnick. Heparin-induced thrombocytopenia : confirmation of diagnosis with in vitro methods. Blood 1975; 45: 395-401.
- [13]HG. Klein, WR Bell. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. Ann Intern Med 1974; 80: 477-81.
- [14]BH. Chong, MC Berndt. Heparin-induced thrombocytopenia. Blut 1989; 58: 53-7.
- [15]J. Amiral, F Bridey, M Dreyfus. Platelet factor 4 complexed to heparin is target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb haemost 1992; 68: 95-6.
- [16]A. Greinacher, J Amiral, V Dummel, A Vissac, V Kiefel, C Mueller-Eckhardt. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. Transfusion 1994; 34: 381-16.
- [17]R. Handin Ed, Lippincott Williams & Wilkins Life of the Blood platelet. Blood, principles and practice of hematology, , 2003, pp1050-1079

- [18]L. Williams & Wilkins Platelets and megakaryocytes. Wintrobe's clinical hematology. Lee GR et al Eds., 1999. pp615-660
- [19]G. Sébahoun, dans Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp167 169
- [20]Cahier de formation Bioforma n°20, « Hémostase et Thrombose », septembre 2000
- [21]GR Lee et al Eds.Lippincott Williams & Wilkins,Platelets in hemostasis and thrombosis Wintrobe's clinical hematology. 1999. pp661-683
- [22]JP Levy , B Varet et coll, Eds, Les plaquettes sanguines et leur pathologie quantitative. Hématologie et transfusion ; collection Abrégés Masson, Paris, 2001. pp189-191
- [23]A.Touil médicaments de la coagulation en dehors des antivitamines K. Thèse de pharmacie, Rabat 1994' N°67.
- [24]Y Sultan.traitement anticoagulant. L'hématologie de Bernard Dreyfus 3 éme 2dition Flammarion 1992, 1172-76.
- [25]J.Amiral pathogenicity of Ig A/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin induced thrombocytopenia.Br J haematol 1996, 954-959.
- [26]E Brandt, Flad HD Structure and function of platelet-derived cytokines of the thromboglobulin/interleukin 8 family. Platelets 1992, 3: 295-305
- [27]GM.Rodgers Thrombosis and antithrombotic therapy, Wintrob's Clinical hematology, 1999, VOLUME2, Williams & winkins.

- [28]MM. Samama, Desnoyers PC. Héparines. Enceclo. Med., Edition Elsevier 1996, cardio-angiologie, 11-912-A-10, hématologie, 13-022-D-10.
- [29]M. Moulin Pharmacologie, collection Abrégés de médecine, édition Masson 1998, 425-445.
- [30]M. Frikh Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine non fractionnée. Thèse de médecine, Rabat 1999, n°199.
- [31][Http://www.193.55.12.135/cours/hematologie/hemato-patho/heparin.html](http://www.193.55.12.135/cours/hematologie/hemato-patho/heparin.html)
- [32]PH. Auzépy Manigand G. Accidents médicamenteuses. Edition Ellipses'Occase 1990, 251-260
- [33]F.Bachmann Anticoagulants et Agents thrombolytiques. Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques .
- [34]DG.Meuleman Synopsis of the anticoagulant and antithrombotic profile of the low molecular weight heparinoid Org 10172 in experimental models. Thromb Haemost 1987; 58:376-380.
- [35]FA. Ofori Anticoagulant mechanisms of Orgaran (Org 10172) and its fraction with high affinity to antithrombin III (Org 10849). Haemostasis 1992; 22:66-72.
- [36]DL, Gordon Linhardt R, Adams HP. Low-molecular-weight heparins and heparin-oids and their use in acute or progressing ischaemic stroke. Clin Neuropharmacol 1990; 13:522-543.
- [37]B.Casu Structural features of chondroitin sulphate, dermatan sulphate and heparan sulphate. Semin Thromb Haemost 1991; 17(suppl 1):9-14.

[38]DG. Meuleman Orgaran (Org 10172): its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* 1992; 22:58-65 1991; 17(suppl 1):9-14.

[39]DP, Mikhailidis Fonseca VA, Barradas MA, Jeremy JY, Dandona P. Platelet activation following intravenous injection of a conventional heparin: absence of effect with a low molecular weight heparinoid (Org 10172). *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24:415-424.

[40]JC, Stiekema Wijnand HP, van Dinther TG, Moelker HCT, Dawes J, Vincenzo A, Toeberich H. Safety and pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid Org 10172 administered to healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:39-48.

[41]TE, Schmahl Ganjoo AK, Harloff MG. Orgaran (Org 10172) for cardiopulmonary bypass in heparin-induced thrombocytopenia: role of adjunctive plasmapheresis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:262-263.

[42]BH, Chong Magnani HN. Orgaran in heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 1992; 22:85-91.

[43]TE. Warkentin, Clinical Presentation of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35 (Suppl. 5):9-16.

[44]DA, Borkowski Force RW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52:2528-36.

[45] Y. Gruel Les thrombopénies induites par l'héparine. Notions actuelles. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1989 ; 1 :233-236

[46]Y. Gruel, Pouplard C. Thrombopénies induites par les héparines : Physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic Et traitement. Sang Thrombus Vaiss 1999 ; 11 :439-447

[47]S. Nand, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross-Fisher SG. Heparin-induced thrombocytopenia with Thrombosis: incidence, analysis of risk factors and clinical Outcomes in 108 consecutive patients treated at a single Institution. Am J Hematol 1997 ; 56 : 12-16

[48]TE.Warkentin Heparin-induced thrombocytopenia.Pathogenesis, frequency, avoidance and management.Drug Saf 1997 ; 17 : 325-341

[49]B. TARDY, PAGE Y, TARDY-PONCET B, COMTET C, ZENI F, BERTRAND JC : Thrombop.nie induite par une héparine de Bas poids moléculaire. Thérapie 1990;45:453.

[50]TE. Warkentin, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA,Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene Associated with heparin-induced thrombocytopenia. Ann Intern Med 1997 ; 127 : 804-812

[51]BH. CHONG: Annotation: heparin-induced thrombocytopenia.Br J Haematol 1995;89:431-9.

[52]Y. GRUEL Thrombopénies induites par les héparines: manifestations Cliniques et physiopathologie. Presse M.d, 1998;27:S7-S12

[53]J. LASTER, CIKRIT D, WALKER N, SILVER D : The heparin induced Thrombocytopenia : an update. Surg 1987;104: 763-70.

[54]Y GRUEL, LANG M, DARNIGE L et al. : Fatal effect of reexposure To heparin after previous heparin-associated thrombocytopenia And thrombosis. Lancet 1990;336:1077-8.

[55]TE. WARKENTIN, CHONG BH, GREINACHER A. Heparin-induced Thrombocytopenia : Towards a consensus. Thromb Haemost 1998;79:1-7.

[56]PHELAN BK : Heparin-associated thrombosis without thrombocytopenia. Ann Intern Med 1983;99:637-8.

[57]V. HACH-WUNDERLE, KAINER K, SALZMANN G, MUELLERBERGHAUS G, POETSCH B : Heparin-related thrombosis despite Normal platelet counts in vascular surgery. Amer J Surg 1997;173:117-9.

[58]TE. WARKENTIN, LEVINE MN, HIRSCH J et al. : Heparin-induced Thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-Weight heparin or unfractionated heparin. N Eng J Med 1995;332:1330-5.

[59]B.TARDY, PAGE Y, TARDY-PONCET B, COMTET C, ZENI F, BERTRAND JC : Thrombop.nie induite par une héparine de Bas poids moléculaire. Thérapie 1990;45:453.

[60] JG. ROLAND, MASSADE E, SERRANO M, TOUZAIN F, FRANCO A :
Thrombocytop.nie sous héparine de bas poids moléculaire Avec recherche
d'anticorps anti-plaquettes positives-en Présence de Fraxiparine. *Thérapie*
1991;46:497-501.

[61] WEITZ JI : Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.

[62] I. ELALAMY, POTEVIN F, LECRUBIER C, BARA L, MARIE JP, SAMAMA MM : A fatal low molecular weight heparin associated
Thrombocytopenia after hip surgery : possible usefulness Of PF4-heparin
ELISA test. *Blood Coag Fibrinolys* 1996;7:665-71.

[63] H. DECOUSUS, LEIZOROVICZ A, PARENT F et al. (PREPIC STUDY) :
A clinical trial of vena caval filters in the prevention Of pulmonary embolism in
patients with proximal deepvein Thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.

[64] G. SIMONNEAU, SORS H, CHARBONNIER B et al. : A comparison Of
low-molecular-weight heparin with unfractionated Heparin for acute pulmonary
embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.

[65] PS. HEEGER, BACKSTROM JT : Heparin flushes and thrombocytopenia.
Ann Intern Med 1986;105:143.

[66] J. LASTER, SILVER D : Heparin-coated catheters and heparininduced
Thrombocytopenia. *J Vasc Surg* 1988;7:667-72.

[67]J. AMIRAL : Le facteur 4 plaquettaire, cible des anticorps antiHéparine : application au diagnostic biologique du thrombus.nie induite par l'héparine. Ann M.d Int 1997;148: 142-9.

[68]GM. Arepally, TL Ortel. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006; 355: 809-17.

[69]Y. Blanloeil. Thrombopénie induite par l'héparine. STV 2003; 15: 315-25.

[70]Y. Gruel thrombopénies induites par l'héparine. De la physiologie à la thérapeutique. Ann.Med.interne 1997, 148(3) : 136-141.

[71]TE. Warkentin Interaction of heparin with platelets, including heparin induced thrombocytopenia In : bounameaux H. low molecular weight heparin in prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases. New York, Dekker, 1994: 75-127

[72]E. Maistre, Wahl D, Briquel ME, André E, Lecompt T. Thrombopénie induite par l'héparine. Ann.cardio.Angiol, 1999, 48(1) 37-41.

[73] J. Amiral, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fessinaud E, Wolf M, meyer D. platelets factor 4 complexed to heparin is target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. Thromb haemost 1992, 68: 95-96

[74]Y. Blanloeil. Thrombopénie induite par l'héparine. STV 2003; 15: 315-25.

[75]P. Prandoni, A Falanga, A Piccioli. Cancer, thrombosis and HIT. *Thromb Res* 2007; 120: 137-40.

[76]A. Greinacher, B Farner, H Kroll, T Kohlmann, TE Warkentin, P Eichler. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: a retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 132-5.

[77]TE. Warkentin, JG Kelton. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-7.

[78]R. Pendleton, MM Wheeler, GM Rodgers. Argatroban dosing of patients with heparin-induced thrombocytopenia and an elevated aPTT due to antiphospholipid antibody syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40: 972-6.

[79]B. Girolami, P Prandoni, PM Stefani, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101: 2955-59.

[80]J. Towne, Bernhard V, Hussey C, Garancis J. White clot syndrome. Peripheral vascular complications of heparin therapy. *Arch Surg* 1979; 114:372-7.

[81]TE. Warkentin Heparin-induced thrombocytopenia: A ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999;50:129-47.

[82]TE. Warkentin, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997;127:804–12.

[83]B. Tardy, Tardy-Poncet B, Fournel PCV, Jospe R, Dacosta A. Lower limbs veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemostas* 1999;82: 1199–2000.

[84]AP. Hong, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003;101:3049–51.

[85]TE. Warkentin, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001b; 135:502–506.

[86]S. Perbeta, P. Trouillera, C. Paugam-Burtza, M.-H. Denningerb, J. Mantza Nadroparin-induced skin necrosis then thrombocytosis in intensive care unit: difficulty in diagnosis

[87]TE. Warkentin Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996;92:4947.

[88]T. Warkentin, Hirte H, Anderson D, Wilson W, O'Connell G, Lo R. Transient global amnesia associated with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1994;97:489–91.

[89]A. Delhumeau, Moreau X, Chapotte C, Houi N, Bigorgne J. Heparin-associated thrombocytopenia syndrome: an underestimated etiology of adrenal hemorrhage. *Intensive Care Med* 1993;19:475-7.

[90]TE. Warkentin Venous thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:343-51.

[91]Y. Gruel Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine. Physiopathologie, diagnostic et traitement. Mise au point. *Rev Med Intern* 2004;25:35-45.

[92]T. Matsuo, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T. Incidence of héparine-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2005;115:475-81.

[93]TB. Keng, Chong BH. Heparine-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: in vivo cross-reactivity with danaparoid and successful treatment with r-hirudin. *Br J Haematol* 2001;114:394-6.

[94]DP. MIKHAILIDIS, BARRADAS MA, MIKHAILIDIS AM et al. : Comparison of the effect of à conventional heparin and a Low molecular weight heparinoid on platelet function. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:43-8.

[95]J. AMIRAL, BRIDEY F, WOLF M et al. : Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia : a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995;73:21-8

[96]Y. GRUEL Thrombop.nies induites par les héparines: manifestations Cliniques et physiopathologie. Presse M.d, 1998; 27:S7-S12

[97]C. POUPLARD, AMIRAL J, BORG J, VISSAC A, DELAHOUSSE B, GRUEL Y : Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparod sodium (Orgaran). Br J Haematol 1997;99:273-80.

[98]SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B et al. : A comparison Of low-molecular-weight heparin with unfractionated Heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1997;337:663-9.

[99]DECOUSUS H, LEIZOROVICZ A, PARENT F et al. (PREPIC STUDY) : A clinical trial of vena caval filters in the prevention Of pulmonary embolism in patients with proximal deepvein Thrombosis. N Engl J Med 1998;338:409-15.

[100]GRUEL Y, LANG M, DARNIGE L et al. : Fatal effect of reexposure To heparin after previous heparin associated thrombocytopenia And thrombosis. Lancet 1990;336:1077-8.

[101]AREPALLY G, REYNOLDS C, TOMASKI et al. : Comparison of PF4/heparin ELISA assay with 14C-serotonin release assay in the diagnosis heparin induced thrombocytopenia : Am J Clin Pathol 1995;104:648-54

[102]RHODES GR, DIXON RH, SILVER D : Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. Surg Gynecol Obstet 1973;136:409-16.

[103]Amiral G, peynaud- Debaye E, wolf M, Bridey F, Vissac AM, Meyer D. generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low molecular weigth heparin. Am hematol (in press).

[104]Maister E, Wahl D, Briquel ME, André E, Lecompte T. Thrombopénie induite par l'héparine. Ann.cardio.Angiol., 1999, 48(1) : 37-41.

[105]O'Brien JR, Etherington MD, Pashley M. Intraplatelet Factor 4 and the heparin mobilisable pool of PF4 in Health and atherosclerosis. Thromb Haemost 1984 51: 354-7 .

[106]Anderson CL, Chacko GW, Osborne JM, Brandt JT. The Fc receptor for immunoglobulin G (Fc RII) on humain platelets semin thromb haemost 1995, 21: 1-9.

[107]Amiral J, wolf M, vissac AM, Mayer D. Mécanismes moléculaires et cellulaires des thrombopénies induites par l'héparine.hématologie 1996,2(4) : 279-286

[108]Depasse F, Samama MM. Thrombopénie induite par l'héparine. Ann biol clin 2000,58 :317-326

[109]Marcus AJ, safier LB, Broekman MJ, Islam N, et al. Thrombosis and inflammation as multicellular processes : significance of cell-cell interactions. *Thrombo haemostasis* 1995, 74: 213-217.

[110]AMIRAL J, BRIDEY F, DREYFUS M et al : Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.

[111]AMIRAL J : Le facteur 4 plaquettaire, cible des anticorps anti Héparine : application au diagnostic biologique du thrombopenie induite par l'héparine. *Ann M.d Int* 1997;148:142-9.

[112]WARKENTIN TE, KELTON JG : A 14-year study of heparininduced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-7.

[113] WARKENTIN TE, CHONG BH, GREINACHER A. Heparin-induced Thrombocytopenia : Towards a consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1-7.

[114]CINES DB, TOMASKI A, TANNENBAUM S : Immune endothelial- cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1987;316:581-9.

[115]ASTER RH : Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374-6.

[116]AMIRAL J, WOLF M, FISHER AM, BOYER NEUMAN C, VISSAC AM, MEYER D : Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparinDPF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 1996;92:954-9.

[117]AMIRAL J, MARFAING-KOKA A, WOLF M et al. : Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. Blood 1996;88:410-16.

[118]ELALAMY I, LECRUBIER C, AMIRAL J, POTEVIN F, MARIE JP, SAMAMA MM : Discrepancies between heparin-platelet-induced antibodies (HPIA) test and platelet aggregation test (PAT) : other target for heparin induced antibodies? Thromb Haemost 1997;78,449 (abstract)

[119] Frikh M. Thrombopénie et thromboses par l'héparine non fractionnée. Thèse de medecine, rabat 1999,n°199

[120] Pouplard C, Iochmann S, Renard B, Amiral J, Hérault O, Gruel Y. Les anticorps anti-FP associées aux thrombopénies induites par l'héparine induisent l'expression d'une activité procoagulante et une synthèse de facteur tissulaire par les monocytes.

[121]A Greinacher, B Farner, H Kroll, T Kohlmann, TE Warkentin, P Eichler. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis:a retrospective analysis of 408 patients. Thromb Haemost 2005; 94: 132-5.

[122]BH Chong, J Burgess, F Ismail. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1993; 69: 344-50.

[123]Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory testing for Heparin-induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Second ed. New York: Basel: Marcel Dekker, Inc; 2001. p. 231-70.

[124]Arepally G, Reynolds C, Tomaski A, Amiral J, Jawad A, Poncz M, et al. Comparison of PF4/heparin Elisa assay with the c-14-serotonin release assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1995;104:648-54.

[125]Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test., carbon 14serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzymelinked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999;111:700-6.

[126] Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4, Heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin, Clinical implications for heparininduced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:2530-6.

- [127]Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer Neumann C, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996;88:410–6.
- [128]Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997;95:1242–6.
- [129]Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703–8.
- [130]Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14 serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999;111:700–6.
- [131]Regnault V, De Maistre E, Carteaux JP, Gruel Y, Nguyen P, Tardy B, et al. Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood* 2003;101:1419–21.
- [132]Sheridan D, Carter C, Kelton J. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986;67:27–30.

[133]Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.

[134]TE Warkentin, J-A Sheppard, P Horsecwood, PJ Simpson, JC Moore, JG Kelton. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703-8.

[135]TE Warkentin. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 35-45.

[136]TE Warkentin, A Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: suppl: 311S-337S.

[137]C Pouplard, P Gueret, M Fouassion, C Ternisien, M Trossaert, S Régina, Y Gruel. Prospective evaluation of the "4Ts" score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of HIT. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373-9.

[138]TE Warkentin, JG Kelton. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-92.

[139]C Pouplard, J Amiral, JY Borg, S Laporte-Simitsidis, B Delahousse, Y Gruel. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-sertotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 700-6.

[140]GK Lo, D Juhl, TE Warkentin, CS Sigouin, P Eichler, A Greinacher. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-65.

[141]Fohlen-Walter A, De Maistre E, Mulot A, Marchand-Arvier M, Lecompte T. Does negative heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay effectively exclude heparin-induced thrombocytopenia? *J Thromb Haemost* 2003;1:1844-5.

[142] VisentinGP, LiuCY. Drug-induced thrombocytopenia. *HematolOncolClin North Am* 2007;21:685-96

[143]Visentin GP, Wolfmeyer K, Newman PJ, Aster RH. Detection of drug-dependent, platelet-reactive antibodies by antigen-capture ELISA and flow cytometry. *Transfusion* 1990;30:694-700.

[144]Scognamiglio F, Corso C, Madeo D, Castaman G, Visco C, Borghero C, et al. Flow cytometry in the diagnosis of drug-induced thrombocytopenia: two illustrative cases. *Am J Hematol* 2008;83:326-9.

[145]Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-7.

[146]Linkins LA, Warkentin TE. The approach to heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:66-74.

[147]Unkle DW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Orthop Nurs* 2007;26:383-7.

[148]J Amiral, A Marfaing-Koka, M Wolf, MC Alessi, B Tardy, C Boyer-Neumann, AM Vissac, W Fressinaud, M Poncz, D Meyer. Presence of autoantibodies to IL-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88: 410-16.

[150]D Sheridan, C Carter, JG Kelton. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67: 27-30.

[151]SL Pfueller, R David. Different platelet specificities of heparin-dependent platelet aggregating factors in heparin-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1986; 64: 149-59.

[152]J Harenberg, G Huhle, CH Giese, LC Wang, M Feuring, XH Song, U Hoffmann. Determination of serotonin release from platelets by enzyme immunoassay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000; 109: 182-6.

[153] van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004;27:1243-52.

[154]Theophile H, Begaud B, Martin K, Laporte JR, Capella D. Incidence of agranulocytosis in Southwest France. *Eur J Epidemiol* 2004;19:563–5.

[155]Strom BL, Carson JL, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M. Descriptive epidemiology of agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1992;152: 1475–80.

[156]Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, Sandler A, Harmon D, Stolley PD, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82:2714–8.

[157]A Greinacher, M Gopinadhan , JU Gunther, MA Omer-Adam, U Strobel, TE Warkentin, G Papastavrou, W Weischies, CA Helm. Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, ahead of print

[158]Anderson J, Saenko E. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002;88:467–9

[159]Monte S, Lyons G. In vitro evidence of gender-related heparin resistance. *Intern J Obst Anaesth* 2004;13:91–4.

[160]Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haemat* 1981;10:369–90.

[161]Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: Epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 2007;67:1429–40.

[162]Muta T, Okamora T, Kawamoto M, Ichimiya H, Yamanaka M, Wada Y, et al. Successful therapy with argatroban for superior mesenteric vein thrombosis in a patient with congenital antithrombin deficiency. *Eur J Haematol* 2005;75:167-70.

[163]Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.

[164]TE Warkentin, LJ Elavathil, CP Hayward, MA, Hohnston, JI Russett, JG Kelton. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804-12.

[165]<http://emc.medicines.org.uk/emc/html/displaydoc.asp?documentid=1386>

[166]TE Warkentin, JG Kelton. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502-6.

[167]LMD Rice, WKMD Attisha, AMSRN Drexler, JLP Francis. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-15.

[168]HN Magnani, A Gallus. Heparin induced thrombocytopenia (HIT): a report of 1478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006; 95: 967-81.

[169]B Farner, P Eichler, H Kroll, A Greinacher. A comparison of danaparoid and leprudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950-57.

[170]N Lubenow, P Eichler, T Lietz, A Greinacher. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia: results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2428-36.

[171]N Lubenow, P Eichler, T Lietz, B Farner, A Grenacher. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004; 104: 3072-7.

[172]SL Perry, SI O'Shea, TL Ortel. Management of lepirudin therapy for a patient with antiphospholipid antibody syndrome using the whole blood ecarin clot time and activated partial thromboplastin time. *Blood Coag Fibrinolysis* 2003; 14: 601-4.

[173]A Greinacher, N Lubenow, P Eichler. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2003; 108: 2062-5.

[174]BE Lewis, DE Wallis, SD Berkowitz, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-43.

[175]Kappa J, Fisher C, Todd B, Stenach N, Bell P, Campbell F, et al. Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 1990;49:714-22.

[176]Aouifi A, Blanc P, Piriou V, Bastien OH, Ffrench P, Hanss M, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2001;71:678-83.

[177]Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzlufft F, et al. Anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin, induced thrombocytopenia type II and renal impairment using heparin and the platelet glycoprotein IIb-IIIa antagonist tirofiban. *Anesthesiology* 2001;94:245-51.

[178]Addonizio V, Fisher C, Kappa J, Ellison N. Prevention of heparin-induced thrombocytopenia during open heart surgery with iloprost (ZK36374). *Surgery* 1987;102:796-807.

[179]Grocott H, Root J, Berkowitz S, de Bruijn N, Landolfo K. Coagulation complication cardiopulmonary bypass in patient with heparin-induced thrombocytopenia receiving the heparinoid, danaparoid sodium. *J Cardiothorac Vasc Anesthesiol* 1997;11: 875-7.

[180] Greinacher A, Volpel H, Janssens U, HachWunderle V, KemkesMatthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (Lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia, A prospective study. *Circulation* 1999;99:73–80.

[181] Greinacher A, Lubenow N. Recombinant Hirudin in Clinical Practice: Focus on Lepirudin. *Circulation* 2001;103:1479–84.

[182] Fischer KG. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Basel: Marcel dekker, Inc; 2001. p. 409–27.

[183] Fischer KG, van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 72):S46–50.

[184] Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, Mueller-Eckhardt C. Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res* 1993;71:123–6.

[185] Macchi L, Sarfati R, Guicheteau M, Chamlian V, Pourrat O, Gruel Y, et al. Thromboembolic prophylaxis with danaparoid (Orgaran) in a high, thrombosis-risk pregnant woman with a history of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and Widal's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:187–9.

[186]L.W. Hillier , Graves T.A., Fulton R.S., Fulton L.A., Pepin K.H., Minx P., Wagner-McPherson C., Layman D., Wylie K., Sekhon M., Becker M.C., Fewell G.A., Delehaunty K.D., Miner T.L., Nash W.E., Kremitzki C., Oddy L., Du H.Wilson R.K. Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. 434:724-731(2005)

[187]S. Moore, Pepper, D. S., and Cash, J. D. (1975) Platelet antitheparin activity: the isolation and characterization of platelet factor 4 released from thrombin aggregated washed human platelets and its dissociation into subunits and the isolation of membrane-bound antiheparin activity, *Biochim. Biophys. Acta* 379, 379-384.

[188]A. Barber, J., Kaser-Glanzmann, R., Jajabova, M., and Loscher, E. F. (1972) Characterization of chondroitin 4-sulfate proteoglycan carrier for heparin-neutralizing activity (platelet factor 4) released from human blood platelets, *Biochim. Biophys. Acta*. 286, 312-329.

[189]S. Levine, Knieriem, L. K., and Rager, M. /L (1990) Platelet factor 4 and the platelet secreted proteoglycan: immunologic characterization by crossed immunoelectrophoresis, *Blood* 75, 902-910.

[190]B. Rucinski , Knight, L. C., and Niewiarowski, S. (1986) Clearance of human platelet factor 4 by liver and kidney: its alteration by heparin, *Am. J. Physiol.* 251, H800-H807.

[191]C. Ravanat, Gachet, C., Herbert, J.-M., Schuhler, S., Guillemot, J.-C., Uzabiaga, F., Picard, C., Ferrara, P., Freund, M., and Cazenave, J.-P. (1994) Rat platelets contain glycosylated and non-glycosylated forms of platelet factor 4, *Eur. J. Biochem.* 223, 203- 210.

[192]D. Eitzman, T., Chi, L., Saggin, L., Schwartz, R. S., Lucchesi, B. R., and Fay, W. P.(1994) Heparin neutralization by platelet-rich thrombi; role of platelet factor 4, *Circulation* 89, 1523-1529.

[193]D. Lane, AL (1989) Heparin binding and neutralizing proteins, in *Heparin: Chemical and Biological Properties, Clinical Applications*, eds., Lane, D. A. & Lindahl, U., CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, pp. 363-391.

[194]P. Bock, E., Luscombe, M., Marshall, S. E., Pepper, D. S., and Holbrook, J. J. (1980) The multiple complexes formed by interaction of platelet factor 4 with heparin, *Biochem.* 1. 191,769-776.

[195]X. Zhang, , Chen, L., Bancroft, D. P., Lai, C. K., and Malone, T. E. (1994) Crystal structure of recombinant human platelet factor 4, *Biochemistry* 33, 8361-8366.

[196]M. Zucker, and and Katz, I. R. (1991) Platelet factor 4: production, structure, and physiologic and immunologic action, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 198, 693-702.

[197]B. Rucinski, Niewiarowski, S., Stryzewski, M., Holt, J. C., and Mayo, K. H. (1990) Human platelet factor 4 and its C-terminal peptides: heparin binding and clearance from the circulation, *Thromb. Haemostas.* 63, 493-498.

[198]K. Ibel, Poland, G. A., Baldwin, J. P., Pepper, D. S., Luscombe, M., and Holbrook, J. J. (1986) Low resolution structure of the complex of human blood platelet factor 4 with heparin determined by small angle neutron scattering, *Biochim. Biophys. Acta* 870, 58-63.

[199]C. J. Talpas, Walz, D. A., and Lee, L. (1991) ¹H-NMR studies of bovine platelet factor 4: histidine assignments and interactions with heparin, *Biochim. Biophys. Acta* 1078, 208-218.

[200]M. Maccarana, , and Lindahl, U. (1993) Mode of interaction between platelet factor 4 and heparin, *Glycobiology* 3, 271-277.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

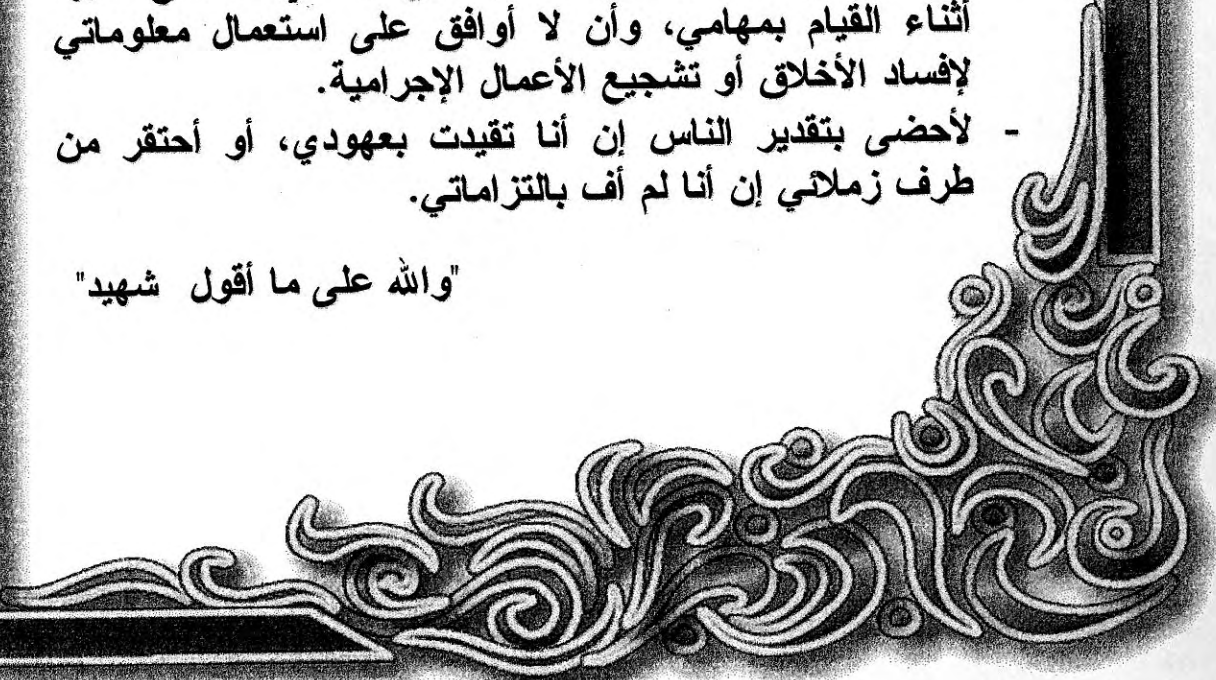
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



نقص الصفائح الدموية الناجم عن الهيبارين: التطورات الراهنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد: بنجدي عادل

المزداد في : 31 يوليوز 1985 بجرسيف

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: قلة الصفائح - الهيبارين - الهيبارينويد - العامل الصفحي 4 - إيسا

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: شهرزاد بنعبد الله

أستاذة في علم الدم

مشرف

السيد: عزالعرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أعضاء

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: حميد بنزيان

أستاذ مبرز في علم الصيدلة السريرية