

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 56

THROMBOPENIES INDUITES A L'HEPARINE :
AVANCEES RECENTES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Omar MKIRA

Né le 16 Juillet 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Héparine – Thrombopénie – Anti-pf4 héparine –
Classification.

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

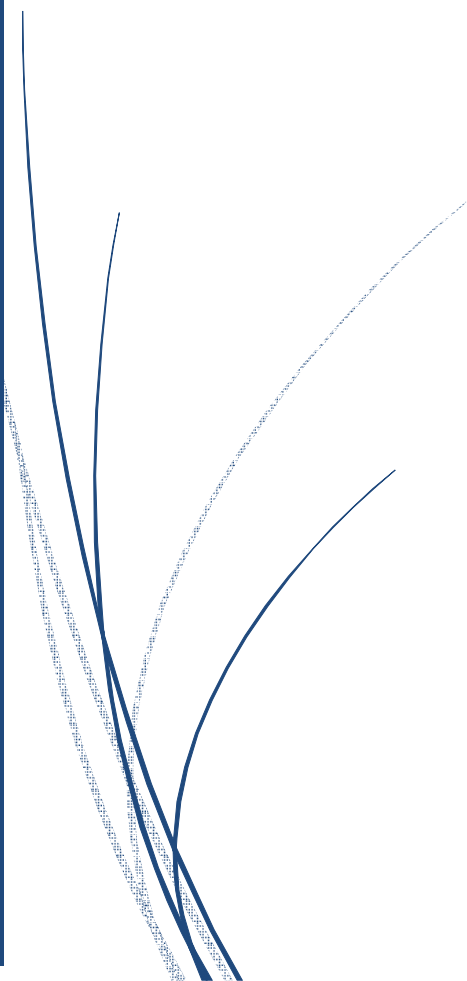
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A la mémoire de mes grands parents

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mon très cher père

Je te serai reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Ma très chère Sœur Fouzia et son mari

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.

Tu as toujours été pour moi l'amie et la sœur sur qui je peux compter.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes très chers cousins Meryem, Boubker, Abouelkacem et Latifa Qaiss

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Votre aide m'a toujours été précieuse. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mes oncles, tantes et cousins (es)

A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments d'amour.

Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre grande famille.

*A mes très chers Bouchaib Karine, Keltoum Mahdi et leur fils Anass
Karine*

A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments d'amour.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A tous mes très chers amis (es)

Il me serait difficile de vous citer tous, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute ma famille.

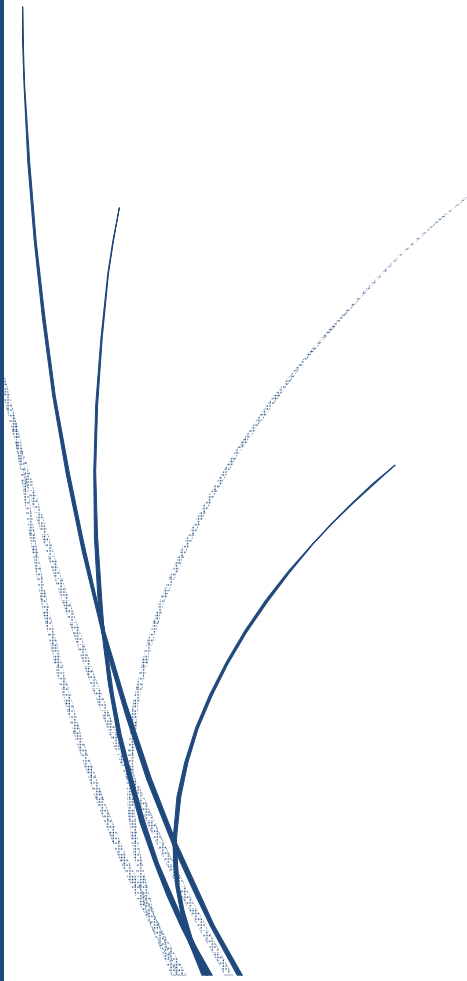
A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Aux enseignants qui m'ont marqué tout au long de mon cursus, avec respect et reconnaissance.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de jury

Madame le professeur BENKIRANE Souad

*Professeur d'hématologie biologique à la faculté de médecine
et de pharmacie de RABAT*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Soyez assurée de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le professeur MASRAR Azlarab

*Professeur d'hématologie biologique à la faculté de médecine et de
pharmacie de RABAT*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous
avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur
sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions
de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.*

A notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur NAZIH Mouna

Professeur d'hématologie à la faculté de médecine

et de pharmacie de RABAT

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse et votre accueil très amiable.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur DAMI Abdellah

Professeur de biochimie à la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT

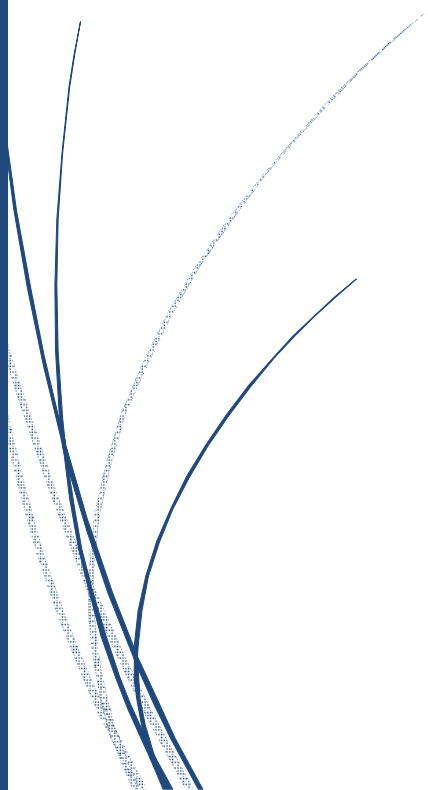
Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

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

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ACCP	: American College of Clinical Pharmacy
AG	: Antigène
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AVK	: Antivitamines K
CEC	: Circulation extracorporelle
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
CS	: Chondroïtine sulfate
DO	: Densité optique
ECT	: Temps d'Ecarinel
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ETE	: Evénements thromboemboliques
FP4	: Facteur 4 plaquettaire
FP4 /H	: Complexe facteur 4 plaquettaire - héparine
FT	: Facteur tissulaire
GEHT	: Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose
GP	: Glycoprotéines
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée

HS	: Héparan sulfate
IDM	: Infarctus du myocarde
ID-PAGIA	: L'immunodiffusion en gel : le particle gel immuno assay
IDT	: Inhibiteur direct de la thrombine
Ig	: Immunoglobuline
IgA, IgG, IgM	: Immunoglobuline type A, G, M
IL	: Interleukine
INR	: L'international normalized ratio
IV	: Intraveineux
IVSE	: Intraveineuse à la seringue électrique
Kg	: Kilogramme
L	: Litre
Mg	: Milligramme
Mm Hg	: Millimètre de mercure
Mm3	: Millimètre cube
NAP2	: Neutrophil activating peptid 2
NP	: Numération plaquettaire
OR	: odds ratio
PRP	: Plasma riche en plaquettes
PTP	: Protéines tyrosine phosphatases
RI	: Réponse immunitaire

SCA	: Syndrome coronarien aigu
SRA	: Test de libération de la sérotonine marquée au 14 C
TAP	: Test d'agrégation plaquettaire
TCA	: Temps de céphaline activée
TIH	: Thrombopénies induites par l'héparine
TP	: Temps de prothrombine
TQ	: Temps de quick
TTPa	: Temps de thromboplastine partiellement activée
UI	: Unité internationale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Rodger Elmer Weismann	4
Figure 2 : Illustre la cinétique typique d'une TIH.....	9
Figure 3 : Incidence contextuelle des thrombopénies induites par l'héparine (TIH). D'après Warkentin	12
Figure 4 : Représentation d'un tétramère de FP4 et de ses 2 sites antigéniques impliqués dans la physiopathologie des TIH.	20
Figure 5 : Modele de l'iceberg illustrant la physiopathologie des TIH.....	24
Figure 6 : Activation multicellulaire induite par les anticorps de TIH.....	26
Figure 7 : Phlébite bleue : Phlegmatia coerulea dolens	33
Figure 8 : Coupe scanographique thoracique (fenêtre médiastinale horizontale et sagittale) montrant un thrombus à l'origine des artères pulmonaire droite et gauche (indiqué par des flèches).....	33
Figure 9 : Nécrose des extrémités	34
Figure 10 : Erythème induré	39
Figure 11 : Plaques érythémateuses avec nécrose centrale	39
Figure 12 : Image montrant l'aspect de livedo reticularis au niveau du dos ...	40
Figure 13 : Image scannographique montrant l'aspect d'un infarctus hémorragique bilatérale des surrénales (flèches), Thrombus aortique mural postérieur (A).....	41

Figure 14 : Algorithme d'aide au diagnostic en fonction de la probabilité pré-test	46
Figure 15 : Agrégation des plaquettes d'un témoin en réponse à l'exposition au plasma d'un patient atteint de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) en présence d'héparine.....	52
Figure 16 : Principe du test de libération de la serotonine radiomarquée	54
Figure 17 : Illustration du test Elisa pour la détection des AC anti-PF	56
Figure 18 : Illustration du test d'immunodiffusion en gel	58
Figure 19 : Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des thrombopénies associées au traitement héparinique type 1/type 2 (TIH)	8
Tableau II : Estimation de l'incidence des séroconversions, des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) et des événements thromboemboliques (ETE) en fonction de la pathologie étudiée et des molécules utilisées. D'après Lee et al	13
Tableau III : Incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) en fonction du type d'héparine. D'après Martel et al.....	14
Tableau IV : Incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) en milieu médical sous héparine non fractionnée (HNF) et sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM).....	15
Tableau V : Incidence accrue des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) après héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en milieu médical en cas d'exposition préalable aux héparines. D'après Prandoni et al.	16
Tableau VI : Incidence des séroconversions, des thrombopénies induites par l'héparine de type 2 (TIH) et des thromboses chez 254 patients traités par héparine au cours d'un syndrome coronaire aigu. D'après Matsuo et al. (24).	16
Tableau VII : Caractéristiques cliniques et biologiques des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sous héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM). D'après Gruel et al. (25).....	17
Tableau VIII : Recommandations relatives à la surveillance de la numération plaquettaire lors d'une héparinothérapie.	30

Tableau IX : Risque thrombotique et thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : Comparaison aux autres états d'hypercoagulabilité acquise	37
Tableau X : Score des 4Ts pour évaluer la probabilité pré-test de TIH (Linkins et al Chest 2012 (47))	45
Tableau XI : Comparant le danaparoïde sodique à l'argatroban	73



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
DEFINITION ET CLASSIFICATION	6
EPIDEMIOLOGIE	10
PHYSIOPATHOLOGIE	18
I. La réponse immunologique est dirigée contre des néo-épitopes du FP4	19
II. La réponse immunologique vis-à-vis des complexes FP4/H est atypique .	22
III. La TIH résulte d'une activation multicellulaire	25
DIAGNOSTIC	29
I. Diagnostic clinique	30
A. Thromboses	31
1. Thromboses veineuses	31
2. Thromboses artérielles	36
B. Lésions cutanées	38
C. Nécrose bilatérale des surrénales	41
D. Thromboses ex vivo sur prothèses ou lors d'épuration extrarénale	42
E. Thromboses tardives	42
F. Symptômes non spécifiques	43

G. Probabilité clinique de TIH et démarche diagnostique.....	43
H. Les formes cliniques de TIH II	47
1. La TIH II aiguë ou active	47
2. La TIH II récente ou subaiguë.....	47
3. La TIH II dite « antérieure ».....	47
4. La TIH II sans thrombose.....	47
5. La TIH II avec thrombose	47
II. Diagnostic biologique.....	48
A. La thrombopénie	48
B. Les tests fonctionnels.....	50
1. Le test d'agrégation plaquettaire (TAP)	50
2. Le test de libération de la sérotonine marquée au 14 C (SRA).....	53
C. Les tests immunologiques	55
1. Le test ELISA	55
2. L'immunodiffusion en gel : le particle gel immuno assay (ID-PaGIA) 56	
D. Place des tests fonctionnels et immunologiques dans la démarche diagnostique	59
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	61
I. Traitement préventif	62
II. Principes généraux de la prise en charge	63

A. Suspicion	64
B. Suspension	65
C. Substitution	65
D. Surveillance.....	65
III. Traitement d'une TIH II	67
A. Le danaparoïde sodique (ORGARAN®)	67
1. Définition	67
2. Propriétés	67
3. Indications : Elles comprennent	68
4. Posologie et modes d'administration	68
5. Surveillance et précautions d'emploi.....	70
6. Effets secondaires	71
B. L'argatroban (ARGATROBAN®)	71
1. Définition	71
2. Propriétés	71
3. Indications	72
4. Posologie et mode d'administration	72
5. Surveillance et précaution d'emploi	72
C. Les hirudines	74

1. La lépirudine (REFLUDAN®).....	74
a) Définition	74
b) Propriété	74
c) Indication	74
d) Posologie et mode d'administration	74
e) Surveillance et précaution d'emploi	74
f) Effets secondaires	75
2. La désirudine (REVASC®).....	76
a) Définition	76
b) Propriétés	76
c) Indication	76
d) Posologie et mode d'administration	76
e) Surveillance et précautions d'emploi	77
IV. Durée du traitement d'une TIH II	77
V. Autres thérapeutiques utilisables chez un patient suspect de TIH II.....	78
A. La bivalirudine	78
B. Le fondaparinux sodique (ARIXTRA®)	78
C. Les anti-vitamines K (AVK).....	79
D. Les antiplaquettaires	79

E. Les antagonistes des récepteurs GP IIb IIIa	79
F. Les thrombolytiques	79
G. Immunoglobulines et plasmaphérèses	80
H. L'interruption cave	80
I. La thrombo-embolctomie chirurgicale	80
CONCLUSION	81
RESUMES	83
REFERENCES	87



INTRODUCTION

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

Leur efficacité a été démontrée par de nombreuses études.

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

La thrombopénie de type I est précoce, minime, non immune, et bénigne, car elle régresse toujours spontanément malgré la poursuite du traitement.

La thrombopénie de type II, ou TIH proprement dite, s'y oppose point par point. Elle est d'apparition plus tardive, liée au développement d'anticorps spécifiques, associée à des thromboses aux conséquences graves, voire létales.

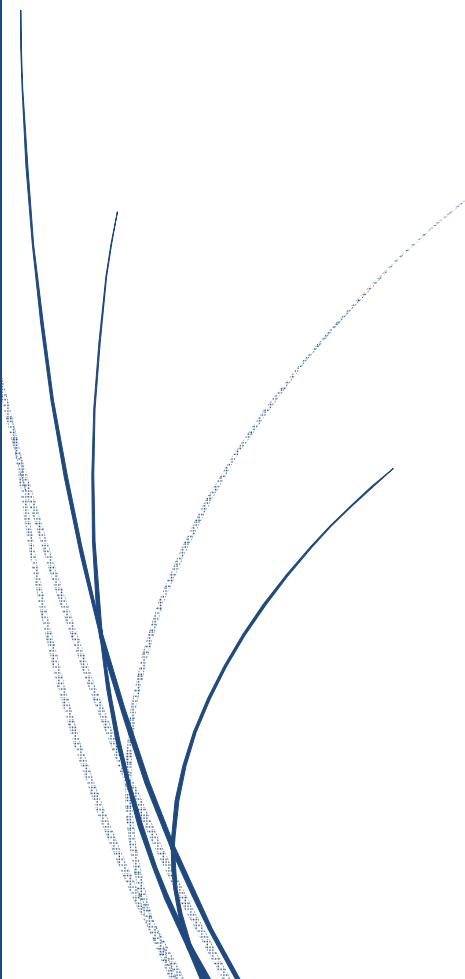
La TIH constitue la complication iatrogène la plus redoutable de ce traitement **(1)**.

La TIH doit être identifiée le plus précocement possible, car le défaut de prise en charge adaptée et précoce peut exposer à un risque de complications dramatiques compromettant le pronostic vital.

Nous nous intéresserons donc exclusivement à la thrombopénie induite à l'héparine de type II en étudiant successivement sa physiopathologie, son diagnostic qui reste difficile et la stratégie thérapeutique mise en œuvre.



HISTORIQUE



- **1916** : McLean identifie une substance anticoagulante naturelle alors qu'il était encore étudiant en médecine **(2)**.

- **1918** : Howell et Holt nomment la substance héparine, du mot « hepar » qui signifie foie car elle est extraite de tissus hépatiques animaux **(3)**.

- **1927** : Shionoya découvre que l'héparine ne prévient pas les thromboses induites par les plaquettes **(4)**.

- **1937** : Crafoord effectue des études montrant que l'héparine prévient les thromboses **(5)**.

- **1958** : Weismann associe des 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 **(6)**.



Figure 1 : Rodger Elmer Weismann

- **1964** : Roberts et ses collègues suspectent une origine immune au phénomène des thromboses induites par l'héparine **(7)**.

- **1973** : Rhodes et ses collègues caractérisent les anticorps anti-héparine **(8)**.

- **1974** : Klein et Bell découvrent qu'il existe des thrombopénies d'origine non-immune **(9)**.

- **1975** : Fratantoni et ses collègues décrivent une agrégation plaquettaire et un relargage de sérotonine de plaquettes normales en présence d'héparine. Postulation que le facteur qui active les plaquettes est un anticorps **(10)**.

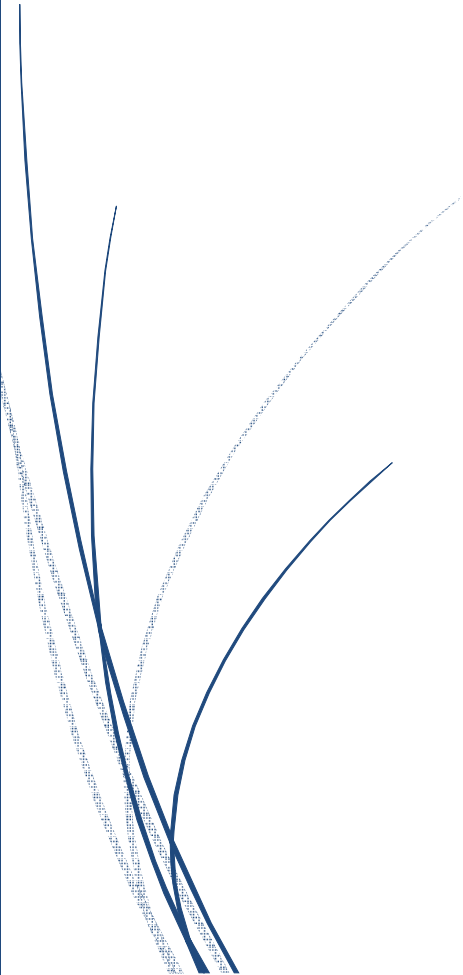
- **1989** : Chong et Berndt nomment TIH type I quand il n'y a pas d'anticorps et TIH type II quand c'est d'origine immune **(11)**.

- **1992** : Amiral décrit que l'antigène reconnu par les anticorps du TIH consiste en un complexe héparine-PF4 **(12)**.

- **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 **(13)**.



*DEFINITION ET
CLASSIFICATION*



Les thrombopénies induites à l'héparine type II correspondent à un désordre d'origine immune, caractérisé par une diminution significative de la numération plaquettaire après administration de l'héparine et pouvant s'accompagner de complications thrombotiques artérielles et/ou veineuses sévères voire mortelles.

Depuis 1980 (14), on distingue deux types de thrombopénies pouvant survenir sous traitement héparinique :

➤ **La thrombopénie de type I** survient dans 10 à 20% des cas, elle est précoce (les deux premiers jours suivant le début de l'héparine), habituellement asymptomatique (sans aucune complication thrombotique) et régresse malgré la poursuite de traitement par l'héparine. La thrombopénie est modérée, et passe souvent inaperçue (les plaquettes diminuent rarement en dessous de 100 Giga/L). Elle est due à une potentialisation de l'activation des récepteurs à l'ADP en présence des longues chaînes polysaccharidiques et une liaison accrue du fibrinogène à la surface plaquettaire.

➤ **La thrombopénie de type II** est plus rare, survient dans 1 à 5% des cas avec les HNF et dans 0,1 à 0,2% des cas avec les HBPM, elle est retardée (entre le 5e et le 21e jour et exceptionnellement après la 3e semaine suivant le début de l'héparine).

Une chute plus précoce au 2e ou 3e jour du traitement est possible en cas d'administration récente d'héparine datant de moins de 3 mois.

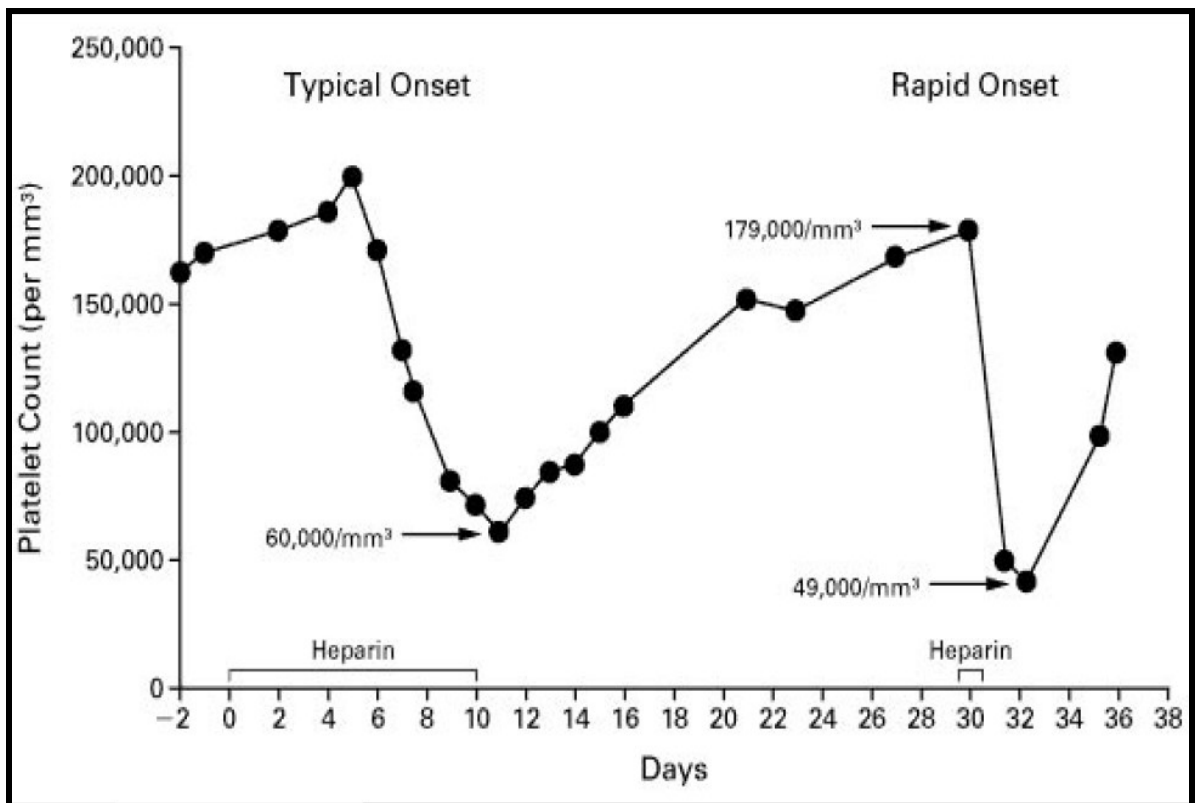
La thrombopénie induite à l'héparine de type II peut être potentiellement grave (complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles) imposant l'arrêt immédiat de l'héparine.

La thrombopénie est plus marquée avec une réduction de plus de 30% à 50% de la numération plaquettaire initiale, et résulte d'un mécanisme immuno-allergique.

Le terme de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

Tableau I : Caractéristiques des thrombopénies associées au traitement héparinique type 1/type 2 (TIH). (15,16)

	TIH type 1	TIH type 2
<i>Thrombopénie</i>	Modérée ↓ plaquettes < 20%	Brutale et profonde ↓ plaquettes > 40%
<i>Délai</i>	1-2 jours	5-12 jours
<i>Manifestations cliniques</i>	Aucune	Thromboses veineuses > artérielles
<i>Incidence</i>	Fréquente	< 0,1% à 3%
<i>Mécanisme</i>	Effet direct	immun
<i>Arrêt héparine</i>	Non	Oui



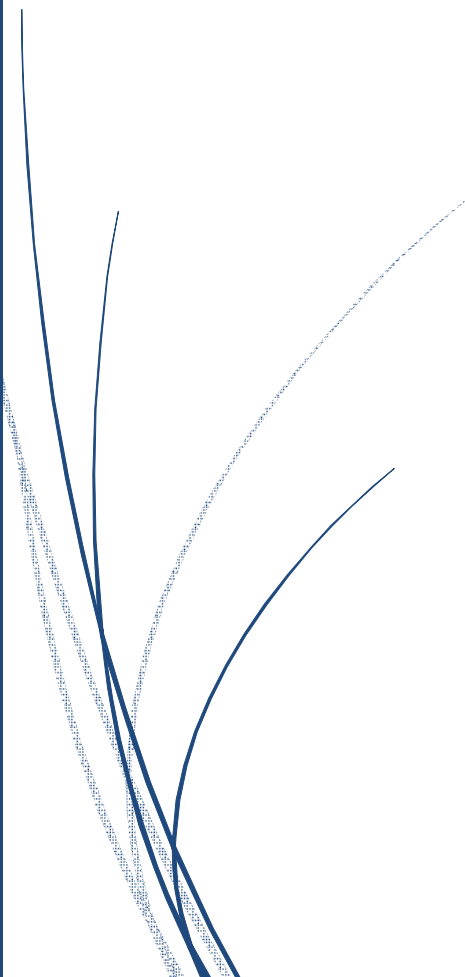
Warkentin & Kelton NEJM 2001 ; 344:1286

Figure 2 : 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.



EPIDEMIOLOGIE



L'incidence réelle des TIH reste difficile à évaluer. Elle paraît dépendre de plusieurs facteurs (17, 18, 19) :

- le terrain, qui est probablement en cause, car un contexte d'inflammation ou d'intervention chirurgicale est assez régulièrement retrouvé ;
- la durée du traitement héparinique : il est possible que l'incidence soit un peu plus élevée à dose curative et surtout sur une durée prolongée ;
- la prescription préalable et itérative d'héparine (< 3 mois) ;
- la nature de l'héparine et sa structure (longueur et composition des chaînes polysaccharidiques) : en premier lieu l'héparine non fractionnée (HNF) d'origine bovine, suivie de l'HNF d'origine porcine elle-même suivie de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ;
- enfin et surtout, le contexte clinique (la chirurgie cardiaque et l'orthopédie étant les contextes les plus fréquents, et bien plus rarement la médecine interne), le taux de séroconversion pouvant aller de 1% dans les situations médicales jusqu'à plus de 50% en chirurgie cardiaque (Fig. 3).

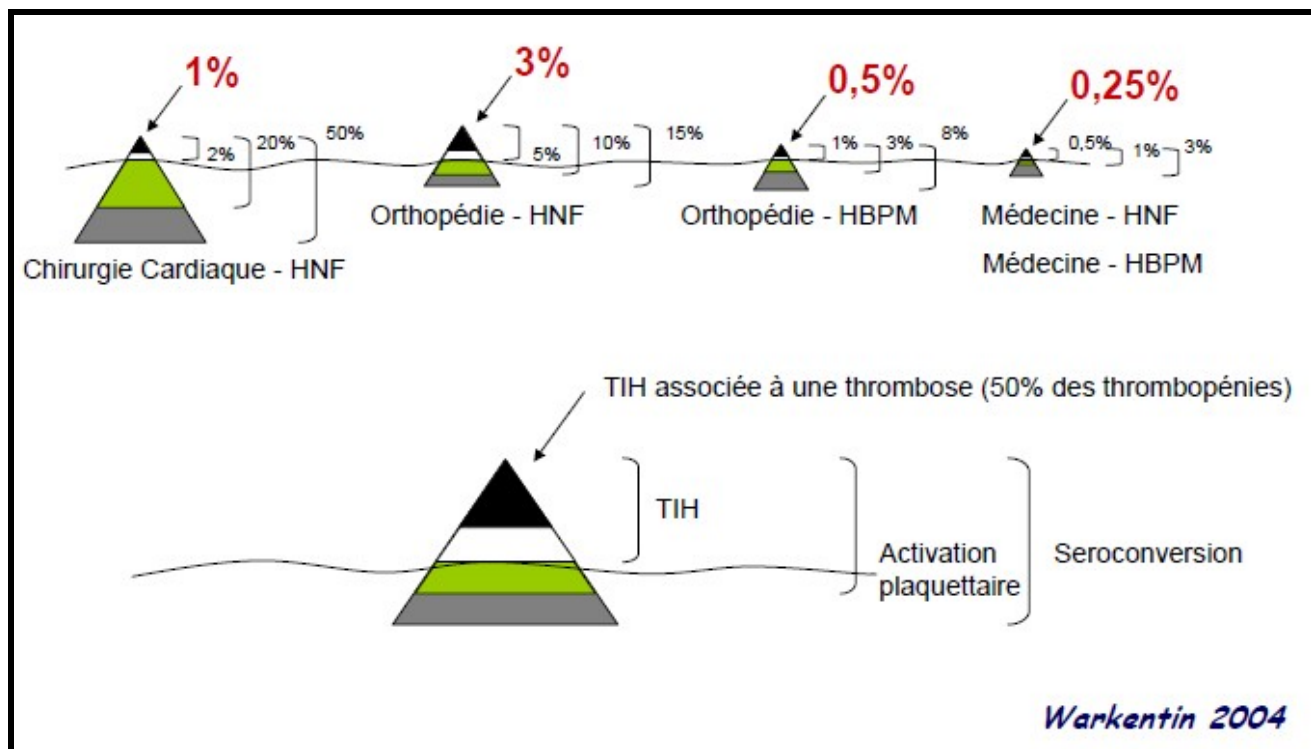


Figure 3 : Incidence contextuelle des thrombopénies induites par l'héparine (TIH).

D'après Warkentin (15, 17).

L'incidence apparente dépend aussi des performances des tests biologiques utilisés pour le diagnostic des TIH et des critères exigés (15).

Cependant, le développement d'anticorps anti-FP4/héparine n'est pas systématiquement associé à une TIH. C'est pourquoi le diagnostic de TIH authentique requiert toujours une analyse soignée de l'anamnèse clinicobiologique.

L'incidence rapportée de TIH après chirurgie va de 1% et 5% sous HNF et de 0,1% et 1% sous HBPM (Tableau II) (19, 20).

Tableau II : Estimation de l'incidence des séroconversions, des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) et des événements thromboemboliques (ETE) en fonction de la pathologie étudiée et des molécules utilisées. D'après Lee et al (19).

Événements	HNF			HBPM	
	Chirurgie cardiaque	Chirurgie orthopédique	Médecine	Chirurgie orthopédique	Médecine
Séroconversion	50%	15%	3%	8%	3%
TIH	2%	5%	0,5%	1%	0,5%
ETE	1%	2,5%	0,25%	0,5%	0,25%

La méta-analyse d'essais randomisés et de séries prospectives comparatives entre HNF et HBPM, portant sur près de 2 500 patients, a montré que le risque de TIH est 10 fois supérieur avec l'HNF (Tableau III) (21).

Tableau III : Incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) en fonction du type d'héparine. D'après Martel et al. (21).

Type d'héparine	n	% [intervalle de confiance à 95%]
<i>HNF</i>	1223	2,6% [1,5-3,8]
<i>HBPM</i>	1255	0,2% [0,1-0,4]
<i>OR (HBPM /HNF)</i>	0,10 [0,03-0,33] ; $p < 0,001$	

Différentes séries prospectives, reposant sur des critères diagnostiques validés, ont permis d'évaluer l'incidence des TIH en milieu médical au cours de la prévention et du traitement de la maladie thromboembolique veineuse avec l'HNF ou avec une HBPM (22, 23) (Tableau IV).

Tableau IV : Incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) en milieu médical sous héparine non fractionnée (HNF) et sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Etude	Type d'héparine, objectif thérapeutique	n	% [IC 95%]
Girolami 2003	HNF	598	0,8% [0,1-1,6]
	HNF prophylactique	360	1,4% [0,5-3,2]
	HNF curative	238	0%
Prandoni 2005	HBPM	1754	0,8% [0,43-1,34]
	HBPM prophylactique	376	0,8%
	HBPM curative	728	0,8%
	HBPM intermédiaire	650	0,8%
TIH/pas TIH sous HNF		OR=41	[5-162]
TIH/pas TIH sous HBPM		OR=17	[5-55]

L'incidence moyenne est inférieure à 1%.

À l'inverse de la chirurgie, elle ne diffère pas significativement entre l'HNF et HBPM, ni entre dose prophylactique et dose curative.

L'odds ratio est plus élevé avec l'HNF (41 versus 17), mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Il semble en revanche que l'incidence des TIH sous HBPM soit plus élevée en cas d'exposition préalable à un traitement héparinique (1,7% contre 0,3%) (Tableau V) (23).

Tableau V : Incidence accrue des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) après héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en milieu médical en cas d'exposition préalable aux héparines. D'après Prandoni et al. (23).

Ensemble	<i>n</i> = 1 754	0,8% [0,43-1,34]
Héparine préalable	<i>n</i> = 598	1,7%
Pas d'héparine préalable	<i>n</i> = 1 156	0,3%

Dans une série japonaise de 254 patients traités par HNF au cours d'un syndrome coronarien aigu, l'incidence des séroconversions a été inférieure à 10%, celle des TIH inférieure à 2%, avec deux cas de thrombose sur quatre cas de TIH (Tableau VI) (24).

Tableau VI : Incidence des séroconversions, des thrombopénies induites par l'héparine de type 2 (TIH) et des thromboses chez 254 patients traités par héparine au cours d'un syndrome coronaire aigu. D'après Matsuo et al. (24).

Séroconversion	TIH	Thrombose
N=22	N=4	N=2
8,7%	1,6%	0,8%
[5,9-13,1]	[0,04-3,1]	

OR : risque thrombotique/séroconversion = 17,4 [5,2-58,4] ; $p < 0,001$

D'autres différences existent entre les TIH qui surviennent sous HNF et les TIH qui surviennent sous HBPM en terme de délai d'apparition, de profil de la thrombopénie et de délai de correction de la numération plaquettaire. Le groupe

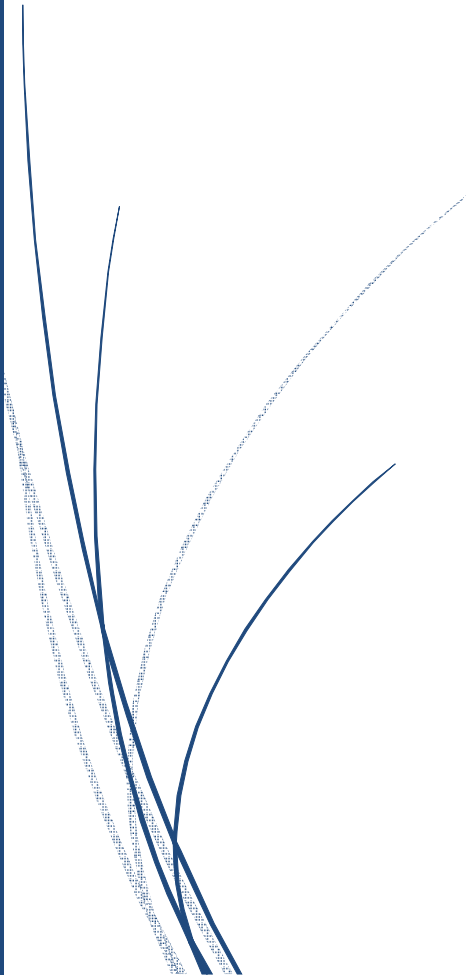
d'étude de la TIH au sein du *Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose* (GEHT) a montré que les TIH après HBPM tendent à être plus tardives, avec une thrombopénie plus profonde et plus lente à se réparer (Tableau VII) (25).

Tableau VII : Caractéristiques cliniques et biologiques des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sous héparine non fractionnée (HNF) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM). D'après Gruel et al. (25).

	Délai d'apparition (extrêmes)	Nadir des plaquettes (G/l)	Thrombopénie < 15 G/l	Délai de réparation (extrêmes)
HNF	9j (1-26)	50 (13-134)	3%	3j (2-13)
HBPM	14j (7-48)	42 (7-90)	27%	5j (2-37)



PHYSIOPATHOLOGIE



I. La réponse immunologique est dirigée contre des néo-épitopes du FP4 :

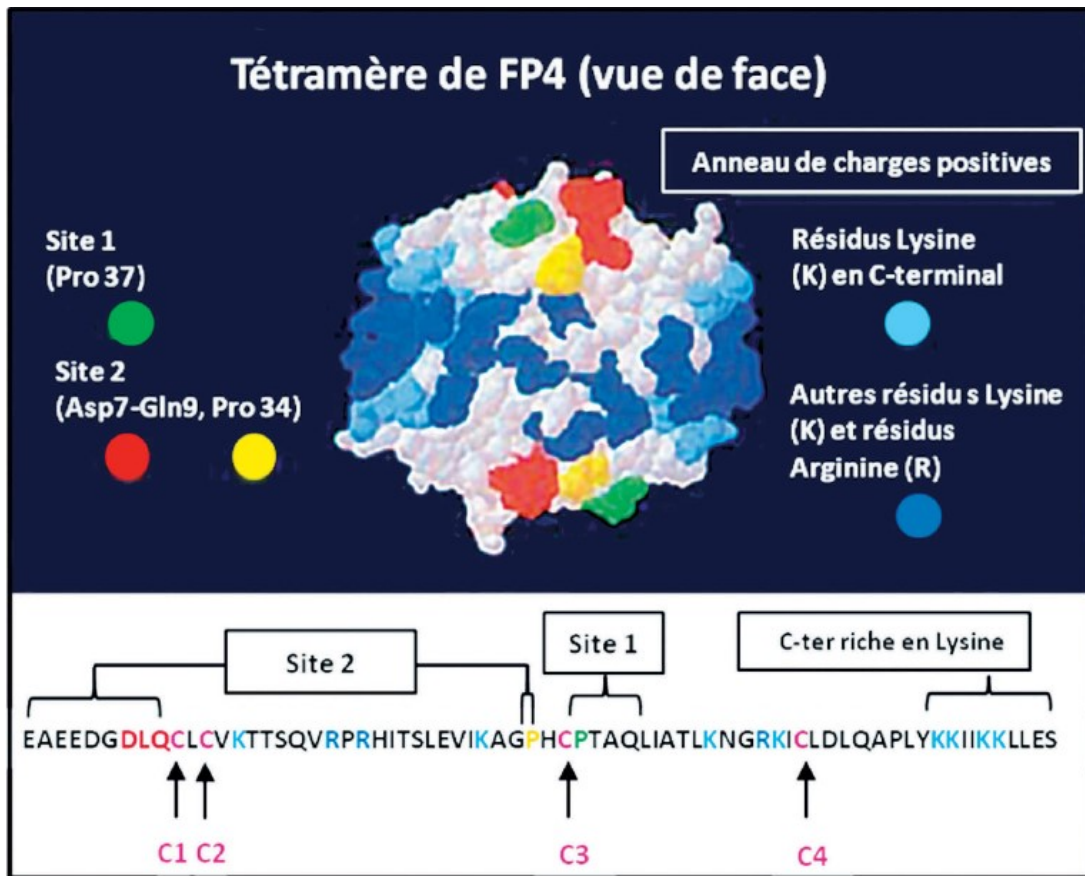
- La TIH est due au développement d'anticorps spécifiquement dirigés contre des épitopes exprimés par des complexes macromoléculaires formés par le FP4 et d'héparine **(26)**.

Le FP4 est libéré des granules α au cours de l'activation plaquettaire.

- Il s'organise en tétramères, caractérisés notamment par un anneau de charges positives formé de résidus basiques (*figure 4*) et expliquant l'affinité élevée du FP4 pour les molécules électronégatives, comme l'héparine, les glycosaminoglycans (GAG) endogènes, voire même l'ADN.

- Le FP4 se fixe ainsi avec une forte affinité à la surface de différents types cellulaires, dont les plaquettes, qui expriment majoritairement des protéoglycanes de type chondroïtine sulfate (CS), mais aussi les cellules endothéliales, les monocytes, ou les polynucléaires neutrophiles.

- Le domaine C terminal, riche en lysine, est particulièrement impliqué dans la liaison du FP4 aux structures anioniques, lesquelles induisent un changement conformationnel, et l'apparition de néo-épitopes **(27)** responsables du développement d'anticorps anti-FP4/H chez une partie des patients recevant une héparinothérapie.



- Partie supérieure de la figure : structure tridimensionnelle du FP4 avec visualisation de l'anneau électropositif entourant le tétramère responsable de son interaction avec les polyanions (résidus Lysine : bleu clair ; résidus arginine : bleu foncé). Les deux sites antigéniques apparaissent respectivement en vert et en rouge/jaune.
- Partie inférieure de la figure : séquence linéaire des 70 acides aminés d'un monomère de FP4. Les résidus cystéine (C) sont visualisés en rose.

D'après Warkentin TE et al., BJH 2003 (28).

Figure 4 : Représentation d'un tétramère de FP4 et de ses 2 sites antigéniques impliqués dans la physiopathologie des TIH.

- L'immunogénicité du FP4 est observée principalement lorsqu'il est présent dans des rapports stœchiométriques avec l'héparine. Il existe un certain état d'équilibre entre monomères, dimères, et tétramères de FP4.

La liaison des tétramères à l'héparine permet leur stabilisation et la formation de complexes de grande taille ou *ultra-large complexes (ULC)*. Ces complexes sont dans un premier temps immunogènes, puis deviennent la cible des Ac de TIH.

Plusieurs épitopes sont impliqués dans la liaison du FP4 avec les Ac anti-FP4/H. À l'heure actuelle, deux sites antigéniques différents ont été identifiés : le premier (site 1) localisé entre les 3^e et 4^e résidus cystéine (Proline 37) ; et le second (site 2), impliquant des résidus du domaine N terminal du FP4 (Proline 34) (**figure 4**) (**28**).

- L'affinité de l'héparine et des polysaccharides pour le FP4 dépend principalement de la longueur de leurs chaînes et de leur degré de sulfatation.

L'HNF est plus responsable de la formation d'Ac anti-FP4/H, puisque les plus longs fragments polysaccharidiques se fixent aux tétramères de FP4 plus efficacement que les fragments de bas poids moléculaire.

II. La réponse immunologique vis-à-vis des complexes FP4/H est atypique :

- Le FP4 complexé à l'héparine induit une réponse immunitaire

(RI) atypique, dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Cette RI n'est pas associée à une commutation isotypique, puisqu'apparaissent simultanément chez les patients des anticorps anti-FP4 modifiés d'isotypes IgM, A et G.

Lors d'un traitement par l'héparine, on observe une synthèse rapide (dès le 4^e jour) d'anticorps anti-FP4/H d'isotype IgG, classe d'immunoglobulines prédominante. Ces caractéristiques, inhabituelles pour une RI primaire, pourraient résulter d'une association du PF4 avec des composés anioniques comme les polysaccharides chargés négativement à la surface des bactéries ou les acides nucléiques, qui entraîneraient des modifications conformationnelles similaires à celles observées avec l'héparine **(29)**.

La TIH pourrait ainsi découler d'une réponse immunitaire secondaire, assimilée à une «défense anti-infectieuse mal dirigée»

Les expérimentations réalisées sur des modèles animaux cherchent à identifier les mécanismes cellulaires impliqués dans cette réponse immunitaire.

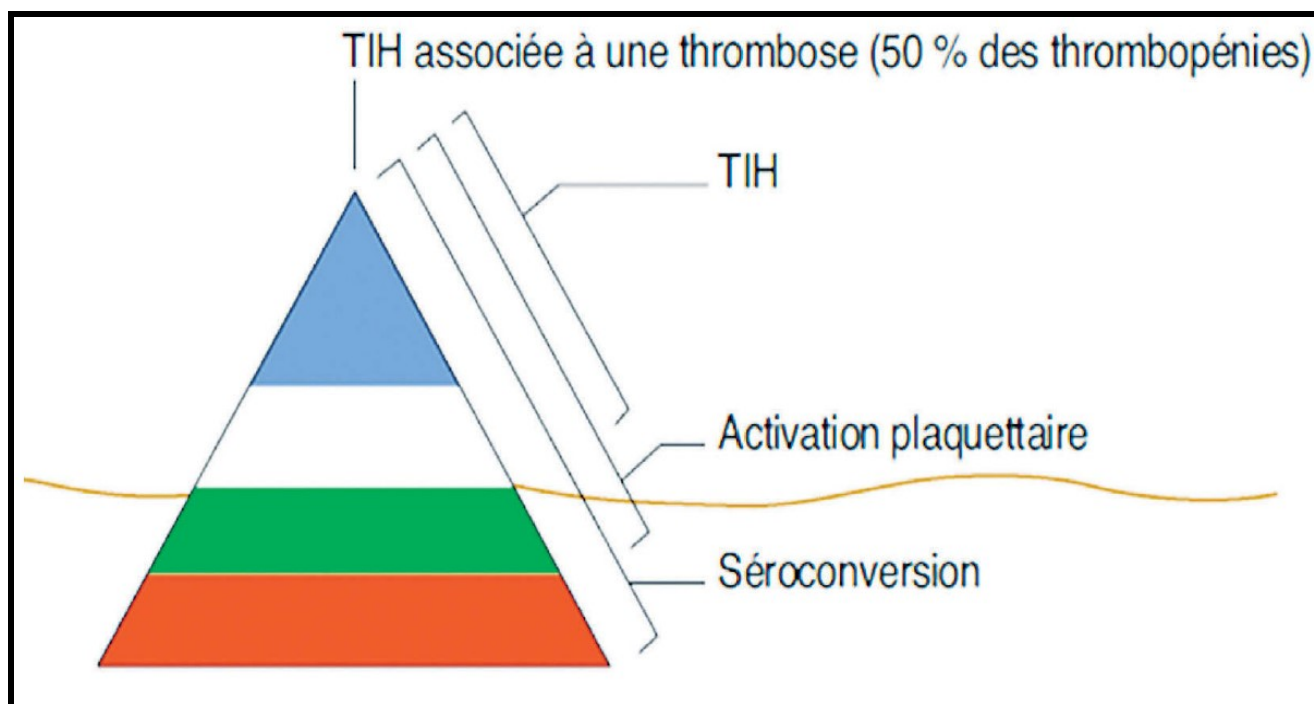
À ce jour, plusieurs modèles murins ont démontré le rôle des lymphocytes *T helper*.

Cependant d'autres auteurs ont souligné l'implication des lymphocytes B de la zone marginale, associés à une réponse immunitaire indépendante des lymphocytes T **(29)**.

- Une autre particularité de la RI au cours de la TIH est l'apparente absence de mémoire immunologique, associée à une disparition rapide des anticorps, indétectables dans la majorité des cas dans les 3 mois après arrêt de l'héparine.

Ainsi, la récurrence d'une TIH n'est pas systématique lors d'une nouvelle exposition à l'héparine à distance d'un premier épisode **(30)**.

- La physiopathologie de la TIH est complexe. En effet, seule une partie des patients traités par héparine développe des Ac anti-FP4/H, et parmi eux, une fraction encore plus faible présente une TIH clinique. Cette notion est parfaitement illustrée par le modèle de l'iceberg, proposé par Théodore Warkentin *et al.* **(28) (figure 5)**.



L'iceberg dans son ensemble représente tous les patients traités par héparine ayant développé des Ac anti-FP4/H. Seule une partie de ces patients présente des Ac activateurs des plaquettes et potentiellement pathogènes (bandes verte, blanche et bleue). Parmi eux, une fraction ne présente aucun signe clinique (bande verte, zone immergée de l'iceberg), tandis qu'une autre partie développe une TIH clinique, associée à l'apparition d'une thrombopénie (bande blanche, partie émergée de l'iceberg). Parmi ces patients, des événements thrombotiques ne surviennent que dans 50% des cas (sommets bleu de l'iceberg).

D'après Warkentin TE et al , BJH 2003 (28).

Figure 5 : Modèle de l'iceberg illustrant la physiopathologie des TIH.

Les raisons pour lesquelles seule une partie de ces patients s'immunise contre le FP4 modifié ne sont que partiellement élucidées.

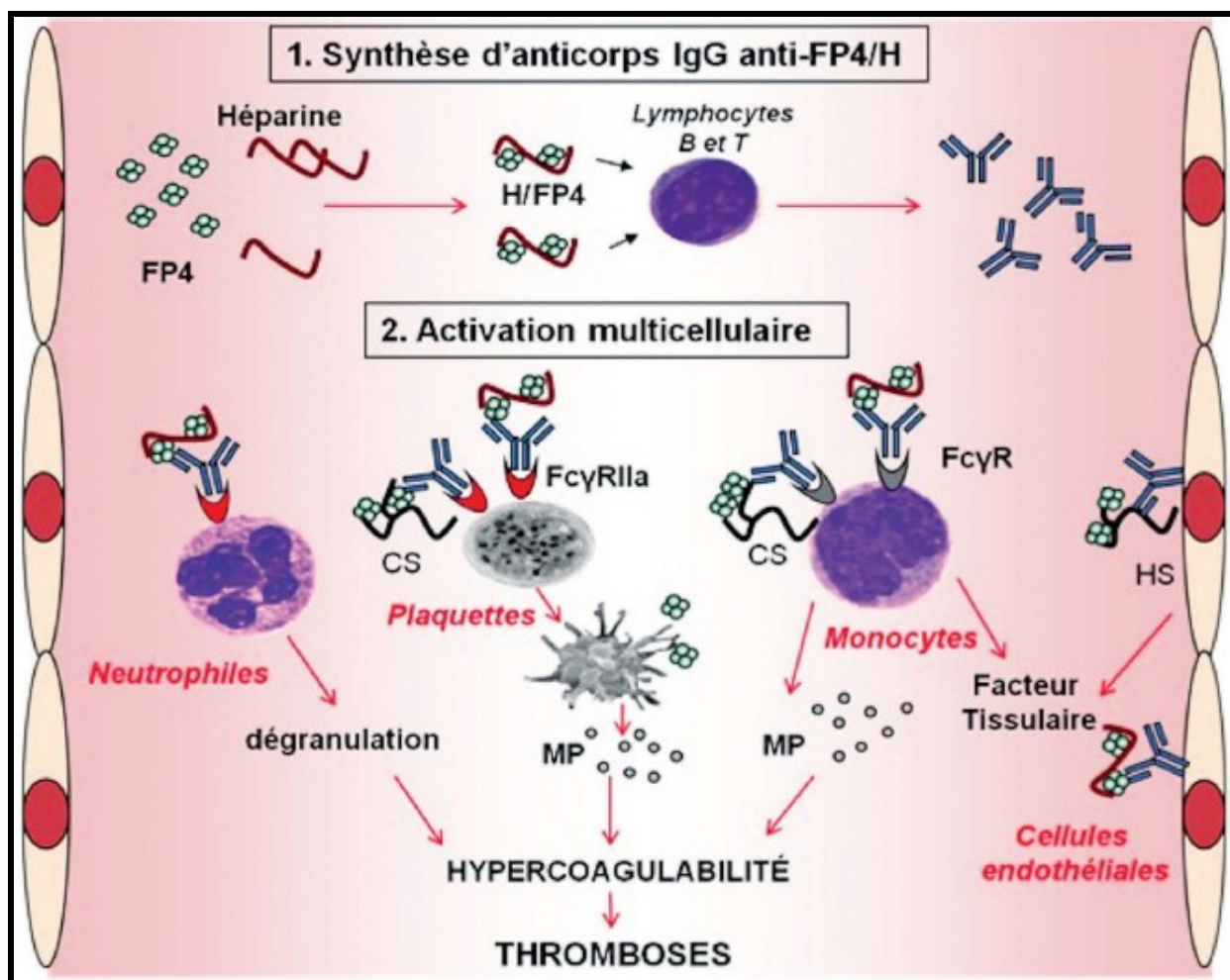
- Des variations génétiques dans le promoteur du gène de l'interleukine-10 (IL-10) pourraient avoir un rôle critique dans la réponse immunitaire associée aux traitements hépariniques et ainsi moduler le risque de TIH **(31)**.

De plus, les protéines tyrosines phosphatases (PTPs), dont ACP1, jouent un rôle important dans la régulation de l'activation lymphocytaire, et il a été montré qu'un polymorphisme génétique affectant le niveau d'activité de cette PTP pouvait influencer la réponse immune vis-à-vis des complexes FP4/H **(32)**.

III. La TIH résulte d'une activation multicellulaire :

- Contrairement à d'autres médicaments thrombopéniants, induisant une diminution de la numération plaquettaire associée à des saignements, la TIH est caractérisée par un risque très élevé de complications thrombotiques veineuses ou artérielles.

- Le rôle central des IgG dans la TIH résulte de leur capacité à activer les cellules via les FcγR membranaires **(figure 6)**.



- Les anticorps héparine-dépendants d'isotype IgG reconnaissent des épitopes exprimés par le FP4 modifié par l'héparine. Les complexes IgG/FP4/héparine se fixent par le fragment Fc aux récepteurs plaquettaire FcγRIIa, conduisant à une activation plaquettaire associée à une libération de grandes quantités de FP4, et de microparticules phospholipidiques procoagulantes.
- Le PF4 se lie également aux molécules d'héparan sulfate (HS) et de chondroïtine sulfate (CS) présentes à la surface des cellules endothéliales, et des monocytes ; ce qui permet une fixation des Ac héparine-dépendants, une activation multicellulaire et l'expression de FT, potentialisant encore la génération de thrombine et de microparticules phospholipidiques procoagulantes (MP). Les neutrophiles expriment également FcγRIIa et libèrent leur contenu granulaire sous l'action des anticorps de TIH.

D'après Gruel et al., Rev Med Interne 2014 (31).

Figure 6 : Activation multicellulaire induite par les anticorps de TIH.

- La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes par les anticorps anti-FP4/H, suivie de leur élimination par le système réticulo-endothélial. Cette activation plaquettaire dépendante du FcγRIIIa est également associée à une augmentation de la génération de thrombine, en lien avec une libération importante de microparticules riches en phospholipides.

- La liaison des anticorps anti-FP4 aux cellules endothéliales et aux monocytes induit la synthèse et l'expression de facteur tissulaire (FT), principal initiateur de la cascade de la coagulation **(31)**. Les polynucléaires neutrophiles expriment également FcγRIIIa, et même si leur implication dans la physiopathologie de la TIH reste peu étudiée, il a été montré que des anticorps monoclonaux anti-FP4 induisent leur activation.

Les interactions plaquettes/neutrophiles induites par les Ac de TIH pourraient aussi favoriser l'activation de l'endothélium vasculaire.

- Seule une partie des patients ayant développé des Ac anti-

FP4 présente une thrombopénie (*figure 5*), partie émergée de l'iceberg). Plusieurs éléments conditionnent l'apparition de cette thrombopénie. Tout d'abord, la liaison Ag/Ac à la surface des cellules a lieu uniquement lorsque le FP4 et l'héparine sont présents en quantités équimolaires. Par ailleurs, les anticorps pathogènes sont principalement d'isotype IgG1 et présents à un titre élevé.

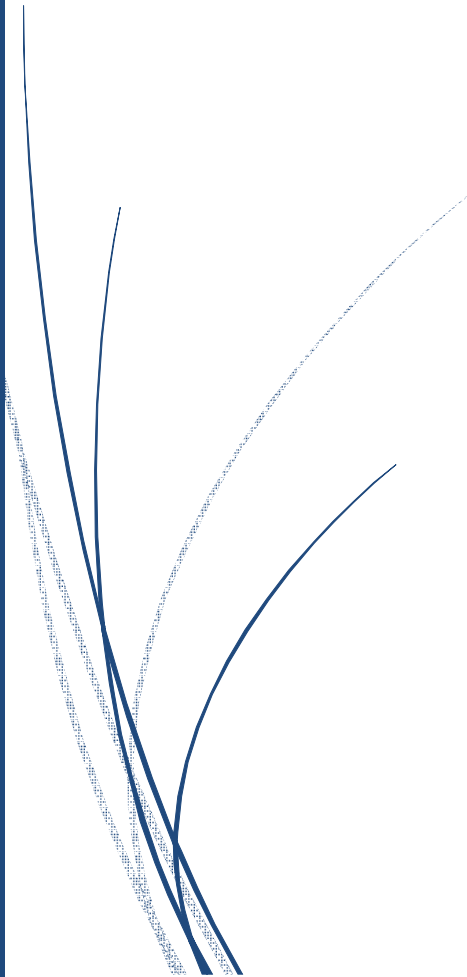
- Les IgA et IgM dirigées contre le FP4 sont souvent détectables dans le plasma des patients mais leur capacité à induire une TIH n'a pas été clairement démontrée.

- Enfin, la spécificité des épitopes reconnus par les Ac anti-FP4/H influencerait aussi leur pathogénicité, puisque les Ac pathogènes stabiliseraient les tétramères de FP4, favorisant la formation de nouveaux complexes FP4/H.

- La TIH est associée à des complications thrombotiques dans environ un cas sur deux. Même si les mécanismes régulant l'apparition de ces complications sont encore peu définis, des travaux récents mettent en avant le rôle du polymorphisme H131R du FcγRIIa à la surface des plaquettes. En effet, les patients homozygotes pour l'allèle FcγRIIa 131R ont un risque plus élevé de thrombose, probablement due à un effet inhibiteur plus faible des Ig endogènes, notamment des IgG2, sur l'activation plaquettaire induite par les anticorps anti FP4/H (33).



DIAGNOSTIC



I. Diagnostic clinique

- La caractéristique révélatrice essentielle de la TIH est une diminution rapide de la numération plaquettaire, de plus de 50% de sa valeur initiale, et souvent sévère, inférieure à 100 G/l, voire proche de 20 G/l (34). Elle justifie la surveillance systématique et bihebdomadaire de la numération plaquettaire.

Tableau VIII : Recommandations relatives à la surveillance de la numération plaquettaire lors d'une héparinothérapie. D'après Linkins et al. (35) et Watson et al. (36).

Numération plaquettaire (NP) de référence chez tout patient traité par HNF, HBPM, ou fondaparinux
Pas de surveillance de la NP Chez les patients médicaux et obstétricaux traités par une HBPM ou fondaparinux, quelle que soit l'indication (préventive ou curative) Chez les patients chirurgicaux (hors chirurgie cardiaque) traitée par une HBPM ou le fondaparinux
Surveillance de la NP Tous les 2 à 3 jours, entre le 4e et le 14e jour de traitement, ou jusqu'à l'arrêt du traitement Chez tout patient traité par HNF, Chez tout patient opéré d'une chirurgie cardiaque, même traité par une HBPM 24 heures après le début de toute héparinothérapie, chez les patients chirurgicaux préalablement exposés à une héparine dans les 100 jours précédents

- Du fait de la génération accrue de thrombine, la thrombopénie, même profonde, n'est qu'exceptionnellement responsable de manifestations hémorragiques, décrites en cas de diagnostic tardif et dans moins de 5% des cas. Lorsqu'elles existent, ces hémorragies sont généralement bénignes : saignement aux points de ponction ou ecchymoses plus ou moins étendues, et rarement hématomes profonds (37).

A. Thromboses

- La TIH est surtout, paradoxalement, associée à des thromboses artérielles et/ou veineuses (38, 39, 40).

- En cas de chute relative de la numération plaquettaire de plus de 50% par rapport à sa valeur préthérapeutique, le risque de thrombose est multiplié par 6 à 12 (38).

- Le risque de thrombose est omniprésent en cas de survenue de TIH. Première cause de morbidité et de mortalité, cette redoutable complication justifie une prise en charge active et précoce, qui conditionne l'évolution clinique et même le pronostic vital.

1. Thromboses veineuses

- Les manifestations thrombotiques les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses, habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine.

- Ces thromboses paradoxales sous héparinothérapie bien conduite, associées ou non à une thrombopénie, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic. Chez plus de 60% des patients, elles sont concomitantes de la chute

du nombre de plaquettes. Leur recherche doit être systématique en cas de suspicion de TIH **(40, 41)**.

- Il peut s'agir de

- thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs (50%),
- d'embolies pulmonaires, souvent graves et étendues (25%),
- de thromboses des veines mésentériques ou portes,
- de la veine cave,
- des sinus veineux cérébraux,
- des membres supérieurs, surtout en cas d'implantation d'un cathéter veineux central (5% des cas).

La localisation multifocale, à distance du foyer initial ou l'extension de la thrombose sous héparinothérapie efficace sont particulièrement évocatrices **(41)**.

- Des « phlébites bleues » (phlegmatia coerulea dolens) ont été décrites **(42)**.



Figure 7 : Phlébite bleue : Phlegmatia coerulea dolens

- L'embolie pulmonaire, décrite dans près de 40% des cas, est la principale cause de mortalité en cas de TIH. Souvent asymptomatique au début, elle doit être recherchée systématiquement en cas de forte probabilité clinique de TIH et surtout en cas d'antécédents vasculaires.

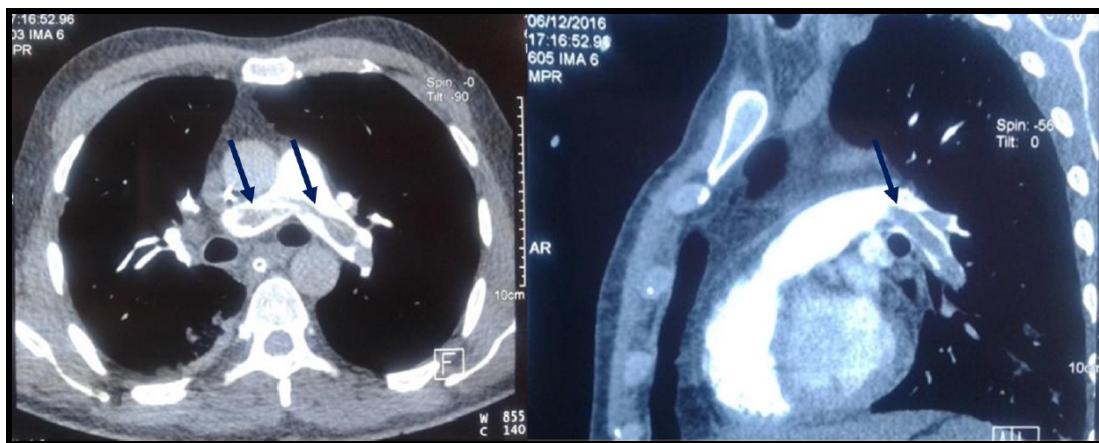


Figure 8 : Coupe scannographique thoracique (fenêtre médiastinale horizontale et sagittale) montrant un thrombus à l'origine des artères pulmonaire droite et gauche (indiqué par des flèches)

- L'atteinte thrombotique neurologique est aussi un facteur d'évolution péjorative, avec un risque de mortalité multiplié par 4 (40, 41).

- Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut venir compliquer une thrombose veineuse (42).



Figure 9 : Nécrose des extrémités

- Ce sont les veines de grand ou moyen calibre et les veinules qui sont obstruées.

- Cette complication dramatique est le plus souvent observée au cours de TIIH lorsqu'un anticoagulant oral est prescrit pour une thrombose symptomatique sans être associé à un traitement antithrombotique de substitution efficace.

- En effet, l'anticoagulant oral induit rapidement une baisse profonde des taux de protéine C, dont la demi-vie est courte, générant un déséquilibre important de la balance hémostatique et une hypercoagulabilité relative liée aux facteurs procoagulants à durée de vie plus longue tels que la prothrombine **(43)**.

- Ce syndrome est rapporté, notamment lors du relais par voie orale d'un traitement inhibiteur direct de la thrombine (IDT), comme la lépirudine ou l'argatroban.

Son incidence reste mal estimée. En fait, il serait lié à une mauvaise appréciation de l'effet hypocoagulant de ces IDT, responsable d'une interférence sur le temps de Quick et d'une interprétation erronée de l'*international normalized ratio* (INR).

La demi-vie courte de ces antithrombotiques parentéraux et le long délai d'action des antivitamines K (AVK) exige un biseau prolongé (plus de 5 jours) et une analyse attentive de l'hypocoagulation effective par le dosage de l'activité des facteurs vitamine K dépendants : le taux des facteurs II et X doit être inférieur à 30% avant que le traitement antithrombotique puisse être interrompu.

- Pour éviter cet accident grave, le traitement anticoagulant oral ne doit être introduit qu'après normalisation complète de la numération plaquettaire, de manière progressive et sans dose de charge. Il est même préconisé de préférer des antithrombotiques non IDT, influençant peu l'INR, pour réaliser ce relais **(44)**.

2. Thromboses artérielles

- Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires : aorte abdominale et/ou ses branches, artères iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires.

La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, ou celle des cavités cardiaques droites est une cause majeure de mortalité au cours des TIH.

Il a aussi été rapporté des infarctus du myocarde (IDM) ou des accidents ischémiques cérébraux.

- Les territoires impliqués au cours des TIH ne sont pas répartis de façon aléatoire : en premier, les membres inférieurs suivis des artères cérébrales, puis des artères coronaires, soit un ordre de fréquence inverse de celui de l'athérosclérose.

- Des récurrences après embolectomie endovasculaire de type Fogarty sont rapportées, avec parfois des microembolisations génératrices d'ischémie sévère avec nécrose. Il s'agit typiquement d'un thrombus blanc, riche en plaquettes et en fibrine : on parle ainsi de « syndrome du caillot blanc » lors des vérifications anatomopathologiques.

La constitution peropératoire d'un thrombus blanc est également évocatrice de TIH.

Tableau IX : Risque thrombotique et thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Comparaison aux autres états d'hypercoagulabilité acquise (45).

État d'hypercoagulabilité acquise	Risque relatif de thrombose
TIH	
- Avec thrombopénie < 150 G/l	36,9
- Avec chute des plaquettes > 50% de la valeur de référence	12,4
- Avec chute des plaquettes > 50% et persistance d'un taux > 150 G/l.	6,0
Anticoagulant de type lupique	5,4
Syndrome des antiphospholipides	9,0
Âge	2,0
Obésité	1,5 à 2,0
Antécédents de thrombose veineuse	3,0
Cancer	3,0 à 7,0
Chirurgie	3,0 à 6,0
Contraception estroprogestative	4,0 à 6,0
Traitement hormonal substitutif	2,0
Grossesse	4,0
Post-partum	14,0
Immobilisation prolongée	11,0
Insuffisance cardiaque congestive	2,0
Infection	2,5
Varices	2,5

B. Lésions cutanées :

- Des lésions cutanées diverses aux points d'injection de l'héparine (érythème induré, urticaire localisée ou diffuse, exanthème diffus) peuvent révéler une TIH **(39)** ainsi que des plaques érythémateuses ou prurigineuses et des lésions nécrotiques, parfois même sans thrombopénie associée et à distance des points d'injection.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes avec oedème de Quincke sont rapportées **(42)**.



Figure 10 : Erythème induré



Figure 11 : plaques érythémateuses avec nécrose centrale

- Certains patients ont un livédo (livedo reticularis) en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme.



Figure 12 : Image montrant l'aspect de livedo reticularis au niveau du dos

- La lésion est d'abord douloureuse et bien délimitée, d'extension centrifuge. Elle peut ensuite prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec un décollement hémorragique, une évolution bulleuse et une nécrose centrale entourée d'une ligne claire de démarcation. Ces nécroses cutanées, induites ou non par le traitement anticoagulant oral, ont généralement une distribution centrale (thorax, sein, abdomen, cuisse). La greffe cutanée chirurgicale est alors indispensable.

C. Nécrose bilatérale des surrénales :

- L'infarctus hémorragique uni- ou bilatéral des surrénales est une complication insolite décrite au cours des TIH.
- Elle doit être suspectée en cas de douleurs abdominales associées à un collapsus par hypovolémie avec hyponatrémie, fuite hydrosodée, effondrement des résistances vasculaires systémiques et mauvaise réponse au traitement adrénergique.
- La thrombose des veines surrenaliennes est favorisée par l'état prothrombotique et aboutit à la nécrose hémorragique des glandes (37).
- Cette complication est aussi décrite au cours du syndrome malin des antiphospholipides et de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

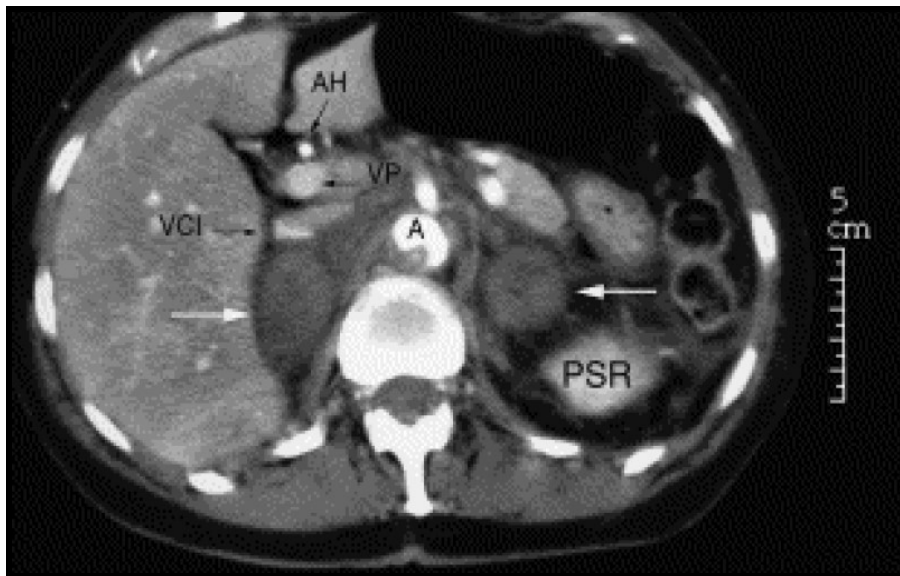


Figure 13 : Image scannographique montrant l'aspect d'un infarctus hémorragique bilatérale des surrénales (flèches),
Thrombus aortique mural postérieur (A)

D. Thromboses ex vivo sur prothèses ou lors d'épuration extrarénale :

- Des thromboses ex vivo de circuit extracorporel, aux conséquences parfois dramatiques en chirurgie cardiaque ou en hémodialyse, ainsi que des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques sont rapportées lors des TIH.

- Il est important de veiller à l'absence de caillottage ou d'obstruction du filtre du dialyseur ou du circuit extracorporel par des thrombi fibrinoplaquettaires.

- En hémodialyse, l'occlusion par thrombose de la fistule artérioveineuse native ou du pontage prothétique a été rapportée, même en l'absence de réaction systémique de type anaphylactoïde en début de séance ou de thrombopénie patente (44).

E. Thromboses tardives :

- Quatorze observations d'accidents thrombotiques à distance de toute héparinothérapie ont été rapportées chez des patients exposés à l'héparine pendant une courte période (8 jours en moyenne) qui avaient quitté l'hôpital sans aucun problème évident (46).

- L'épisode thromboembolique artériel ou veineux, avec ou sans thrombopénie, est survenu après une période moyenne de 13 jours (extrêmes : 9-40). Dans tous ces cas, la réadministration d'héparine a induit une chute rapide et profonde de la numération plaquettaire, avec parfois une aggravation des thromboses.

- Trois sujets sont décédés dans les suites immédiates. Les tests biologiques ont confirmé dans tous les cas l'existence d'anticorps de type TIH. Les taux

élevés d'anticorps produits chez ces patients exposés à l'héparine seraient responsables d'une activation endothéliale avec génération accrue de thrombine.

Des faits analogues ont été rapportés dans une autre série rétrospective (47).

- Il convient de penser à l'éventualité d'une TIH chez tout patient récemment exposé à l'héparine (moins de 30 jours) et qui présente, dans le mois qui suit, un épisode thrombotique inopiné et/ou un nombre de plaquettes abaissé.

F. Symptômes non spécifiques

- Certaines réactions systémiques aux injections d'héparine témoignent du caractère multifocal de l'atteinte microcirculatoire par les thrombus plaquettaires : fièvre, détresse respiratoire (pseudoembolie pulmonaire), douleurs abdominales, amnésie globale transitoire (amnésie aiguë antérograde), flushs, hypertension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs.

- Ils apparaissent dans les 5 à 30 minutes qui suivent l'injection d'héparine par bolus intraveineux. Ce sont des signes d'alarme qui invitent à rechercher une TIH (40, 42).

- Une diminution concomitante de la numération plaquettaire est rapportée.

- En fait, tout signe clinique insolite survenant dans les minutes qui suivent un bolus d'héparine doit faire suspecter une TIH.

G. Probabilité clinique de TIH et démarche diagnostique

- La probabilité clinique de TIH peut être évaluée en utilisant des scores de probabilité clinique, utilisables chez tous les patients à l'exclusion des patients ayant subi une CEC.

- Le plus utilisé est le score des 4Ts modifié (**tableau X**) (47) basé sur 4 critères :

- profondeur de la thrombopénie (*Thrombocytopenia*),
- délai de chute de la numération plaquettaire (*Timing*),
- apparition d'évènements thrombotiques (*Thrombosis*),
- exclusion de toute autre cause de thrombopénie (*Other causes of thrombocytopenia*).

- Ce score permet de définir trois niveaux de probabilité de TIH (faible, modéré, ou élevé) et guide la réalisation d'examens biologiques ultérieurs.

- Il a été démontré qu'un **score des 4Ts faible ($4Ts \leq 3$)** permet d'exclure la TIH et rend inutile la réalisation d'examens biologiques puisque sa valeur prédictive négative est de 99,8% (48).

- Des **scores intermédiaires ($4Ts = 4$ ou 5) ou élevé ($4Ts > 6$)** ont une valeur prédictive positive insuffisante, respectivement de 9 à 22% et de 40 à 83%, ce qui justifie la prescription et la réalisation de tests biologiques pour confirmer le diagnostic.

- Le score des 4Ts n'est pas adapté à la chirurgie cardiaque, et le suivi de l'évolution de la numération plaquettaire en post-CEC reste l'outil le plus efficace pour identifier les patients ayant développé une TIH (49).

Tableau X : Score des 4Ts pour évaluer la probabilité pré-test de TIH (*Linkins et al Chest 2012 (47)*)

	2	1	0
Thrombopénie	Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire et plaquettes nadir > 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 à 50% ou Plaquettes entre 10 et 19 G/L ou Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire avec chirurgie	Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire ou Plaquettes nadir < 10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (de 5 à 30 jours)	Chute de la numération plaquettaire (après plus de 10 jours d'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente (de 31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'HNF ou hémorragie des surrénales	Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante ou suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation ou érythème cutané après injection d'héparine	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre	Autre cause possible : - Sepsis sans confirmation microbiologique - Thrombopénie associée à une ventilation mécanique - Autres	Autre cause probable : - Chirurgie dans les 72 heures - Infection confirmée - Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours - CIVD due à autre cause - Purpura post-transfusionnel - Plaquettes < 20 G/L et médicament thrombopéniants

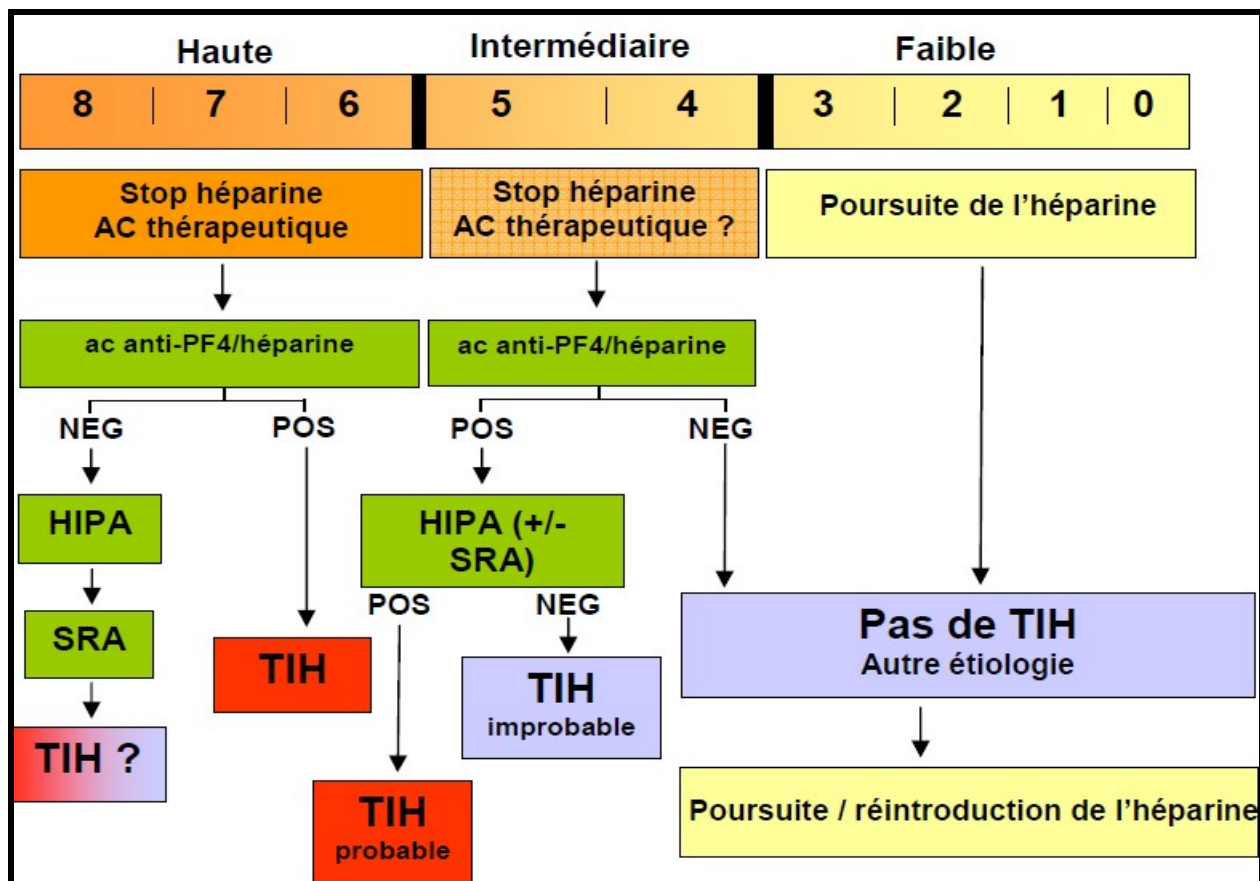


Figure 14 : Algorithme d'aide au diagnostic en fonction de la probabilité pré-test

H. Les formes cliniques de TIH II (50)

On distingue :

1. La TIH II aiguë ou active

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

2. La TIH II récente ou subaiguë

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

3. La TIH II dite « antérieure »

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

4. La TIH II sans thrombose

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

5. La TIH II avec thrombose

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

II. Diagnostic biologique

A. La thrombopénie : (51), (52), (53)

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

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

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

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

Ce délai peut être aussi très long c'est-à-dire plus de trois semaines surtout avec les HBPM (54).

- La numération plaquettaire est un autre élément important.

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

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

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

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

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

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

Il faut alors éliminer une thrombopénie due :

- à l'effet proagrégant de l'HNF, donc une thrombopénie modérée et précoce de type I
- à une hémodilution par consommation des plaquettes dans les circuits extracorporels ou la contre-pulsion par ballonnet intra aortique dans un contexte post opératoire en chirurgie cardiaque
- à une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD),
- à une allo immunisation anti plaquettaire par administration de produits sanguins labiles (transfusions massives),
- à une hémorragie, ou un sepsis,
- à un traitement associé comme l'usage de certains antibiotiques, ou antimétabolites, et surtout les inhibiteurs des glycoprotéines GP IIb et GP IIIa dans les SCA, qui sont potentiellement thrombopéniants.

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

Cependant leur présence n'exclut pas le diagnostic.

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

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

B. Les tests fonctionnels

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

1. Le test d'agrégation plaquettaire (TAP) :

- Le test d'agrégation plaquettaire (TAP) est le test fonctionnel le plus communément utilisé par les laboratoires spécialisés.

Il consiste à incuber le plasma du patient en présence d'héparine et de plaquettes témoin fonctionnellement normales.

- La sensibilité est variable selon les conditions de réalisation et il est recommandé de tester plusieurs donneurs (2 à 5) n'ayant pris aucun médicament susceptible d'interférer avec les réponses plaquettaires.

- Le test est réalisé généralement sur du plasma riche en plaquettes citraté, plus rarement sur des plaquettes lavées, en présence de concentrations d'héparine voisines de celles utilisées en thérapeutique (0,5 et 1 UI/ml).

- L'utilisation de plusieurs témoins augmente la sensibilité du test, car la réponse plaquettaire in vitro au stimulus immunologique est variable d'un sujet à l'autre. La sélection de témoins « répondeurs » à un plasma TIH connu est

indispensable. La courbe d'agrégation est caractéristique avec un délai de réponse et un profil sigmoïde.

- L'enregistrement est effectué pendant 15 à 20 minutes et la variation de transmission lumineuse témoigne de l'agrégation des plaquettes.

- Le test est positif si la transmission lumineuse augmente de plus de 25% par rapport à la ligne de base lorsque les plaquettes témoin sont exposées au plasma du patient en présence d'héparine. En revanche, cette réponse n'est observée ni avec le plasma du patient sans héparine, ni avec l'héparine seule. En présence de fortes concentrations d'héparine (100 UI/ml), il n'y a plus de réponse plaquettaire.

- Cette épreuve de neutralisation améliore la spécificité de la méthode fonctionnelle et souligne l'importance d'un ratio antigène/ anticorps optimal pour induire l'activation immune plaquettaire.

- L'abolition de la réactivité des plaquettes témoin peut être aussi obtenue par incubation préalable avec un anticorps monoclonal bloquant le récepteur membranaire (CD32) du fragment Fc des immunoglobulines G (IV-3). Elle confirme ainsi le caractère immun de la réponse cellulaire induite par l'héparine.

- Si ces étapes sont strictement respectées, la spécificité d'un test positif dépasse 90% **(55)**. La sensibilité varie de 40% à 90%. Le résultat peut être obtenu en 3 à 4 heures.

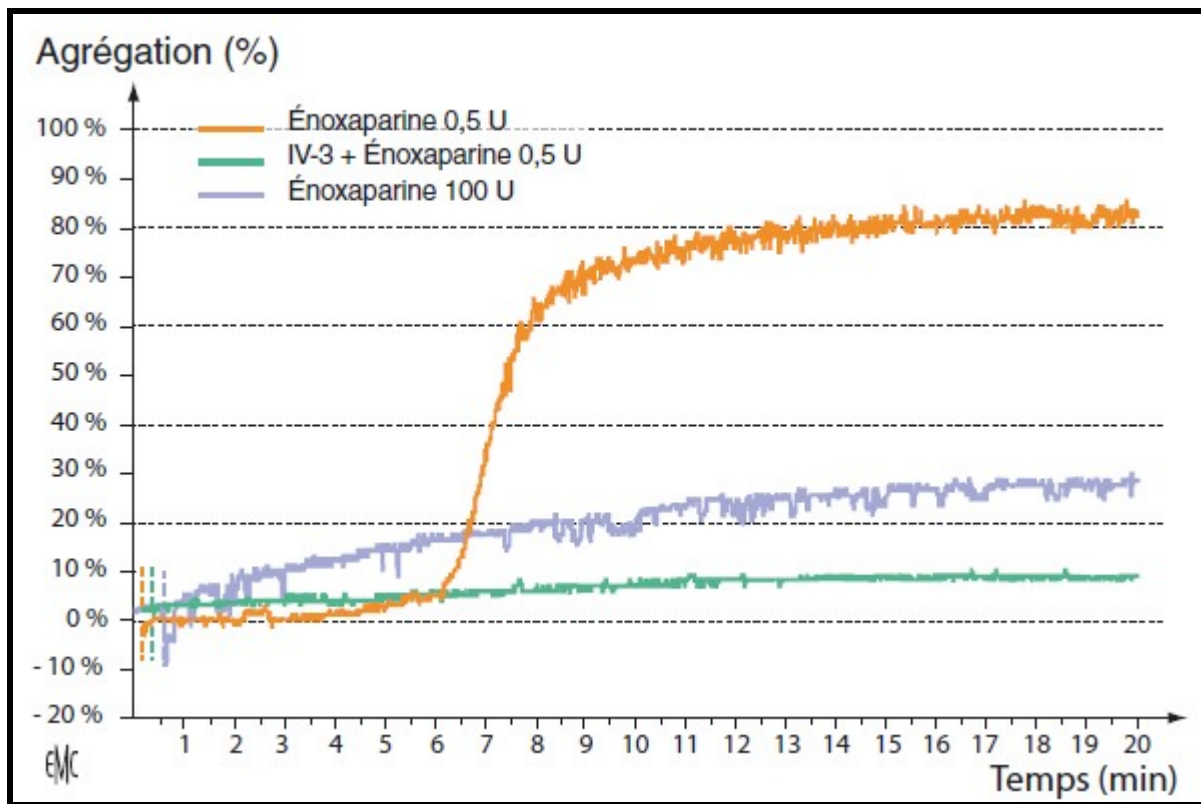


Figure 15 : Agrégation des plaquettes d'un témoin en réponse à l'exposition au plasma d'un patient atteint de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) en présence d'héparine : aspect sigmoïde caractéristique (courbe orange en présence d'Énoxaparine 0,5 U/ml). L'inhibition par les fortes concentrations d'héparine (courbe bleue en présence d'Énoxaparine 100 U/ml) et par un anticorps monoclonal bloquant le CD32 membranaire (courbe verte en présence de IV-3 + Énoxaparine 0,5 U/ml) confirme la nature immune de la réponse plaquettaire et son caractère héparine-dépendant.

2. Le test de libération de la sérotonine marquée au 14 C (SRA) (51), (52), (53) :

- Il est considéré comme le test de référence.

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

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

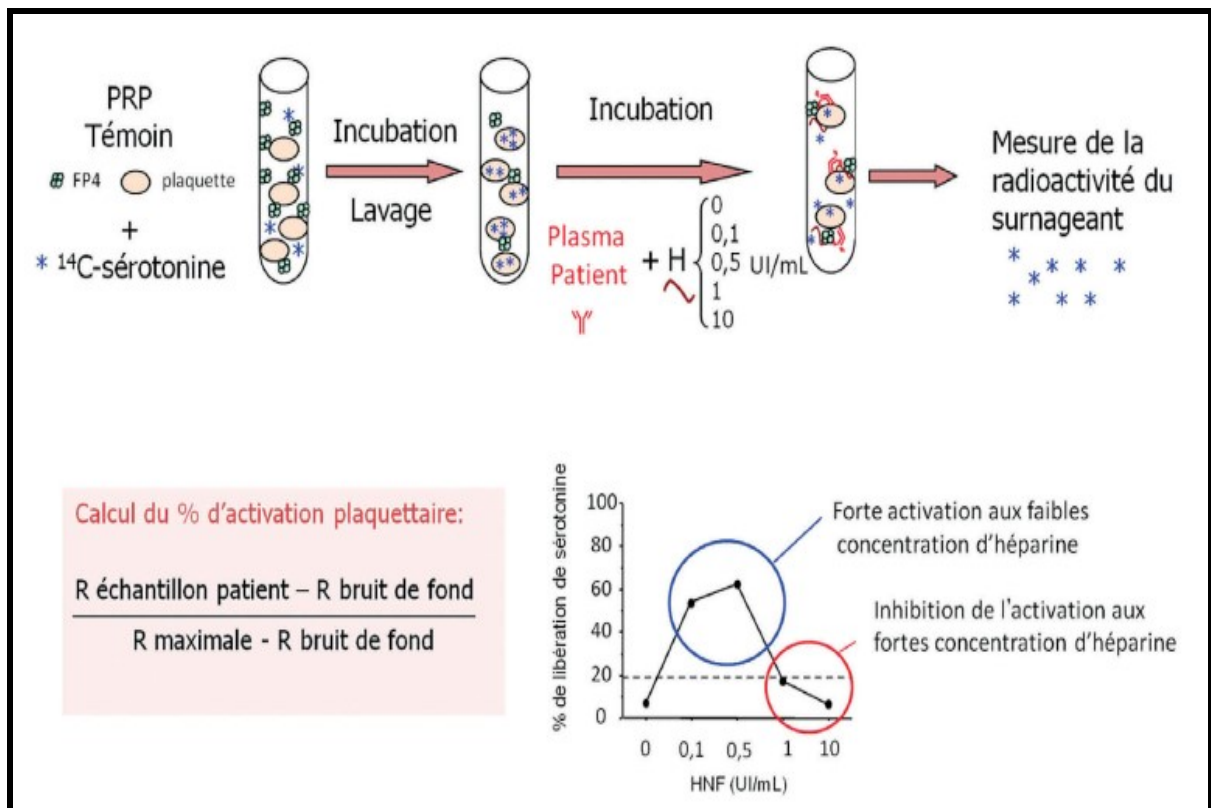
Ensuite elles sont lavées et mise en contact avec le sérum du patient et diverses concentrations d'héparine.

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

Ensuite la radioactivité du surnageant est mesurée.

- Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90%.

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



Le plasma riche en plaquettes (PRP) d'un sujet sain est incubé en présence de sérotonine radiomarquée au carbone 14 (¹⁴C-sérotonine). Les plaquettes lavées sont ensuite incubées avec le plasma du patient et des concentrations croissantes d'héparine. En cas de TIH, les Ac anti-FP4/H du patient activent les plaquettes avec libération du contenu des granules denses dans le milieu extracellulaire. La radioactivité (R) mesurée dans le surnageant est proportionnelle à l'état d'activation plaquettaire. Les résultats sont exprimés en pourcentage de libération de sérotonine radiomarquée. Le résultat est considéré positif en cas de libération de sérotonine ≥ 20% aux faibles concentrations d'héparine, avec une inhibition de la libération à forte concentration.

© Caroline Vayne, Eve-Anne Guery, Yves Gruel, Claire Pouplard

Figure 16 : Principe du test de libération de la sérotonine radiomarquée

C. Les tests immunologiques :

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

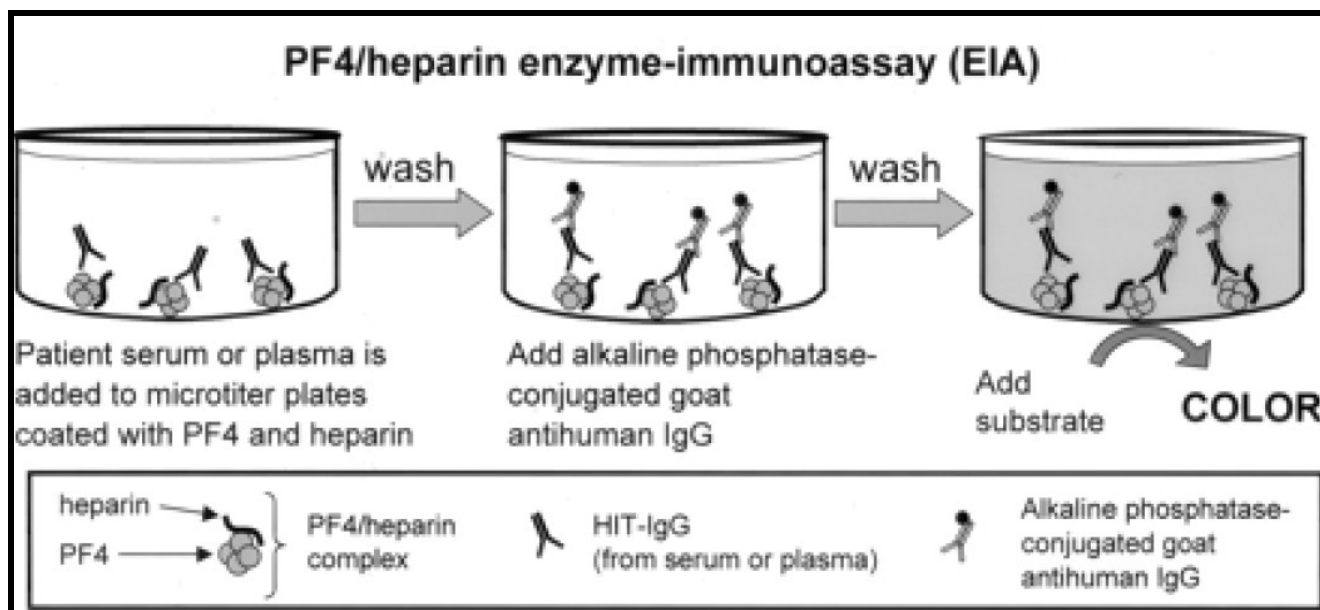
1. Le test ELISA :

- Ce test immunoenzymatique permet de détecter et quantifier en phase solide les trois isotypes IgG, IgM et IgA anti-PF4-H.

- IL présente l'avantage d'être standardisé, accessible à tous les laboratoires et ne nécessite pas de plaquettes témoins.

- Cette technique, plus sensible et reproductible que les méthodes fonctionnelles est toutefois moins spécifique puisque 10 à 25% des patients mis sous héparine à l'occasion d'une circulation extracorporelle présentent un taux élevé d'anticorps anti-PF4-H, et ce en dehors de toute manifestation de TIH (56). Des réactions positives sans thrombopénie ni aucun signe de TIH sont observées au cours de la grossesse, du syndrome des antiphospholipides et du diabète (57, 58).

- Ainsi, la valeur prédictive négative de TIH par cette technique est forte, mais pour le diagnostic positif seules les réactions avec signal puissant ont une bonne valeur prédictive positive. Une densité optique supérieure à 1 unité confère au test une spécificité de 95% en comparaison avec le test de relargage de la sérotonine radiomarquée (59, 60). Pour les DO < 1, il y a un risque de surestimation des TIH ; si le score de probabilité clinique de TIH est faible ou modéré, il est préférable de compléter par un test fonctionnel s'il est disponible.



Warkentin Chest 2005 ; 127 :35S

Figure 17 : Illustration du test Elisa pour la détection des AC anti-PF

2. L'immunodiffusion en gel : le particle gel immuno assay (ID-PaGIA) (61)

- Simplement qualitatif, il permet de mettre en évidence les anticorps héparine-dépendants dirigés contre le F4P.
- Des billes recouvertes de F4P sont incubées avec le plasma ou le sérum du patient suspect de TIH, puis une simple centrifugation est effectuée.
- En présence d'anticorps, les billes sont agglutinées et retenues dans le gel, auquel elles donnent un aspect moucheté. En l'absence d'anticorps, toutes les billes tombent au fond du puits de gel.

- Dans une série multicentrique française de près de 300 sujets suspects de TIH, la pertinence du test ID-PaGIA a été évaluée par confrontation au score clinicobiologique d'imputabilité des « 4T » et aux résultats des tests classiques.

- La sensibilité du test ID-PaGIA atteint 86%, sa spécificité 97%, sa valeur prédictive positive 93% et sa valeur prédictive négative 96% (communication personnelle, Grenoble, réunion du groupe de travail sur l'hémostase et la thrombose [GEHT], 2005).

- De réalisation aisée en seulement 15 minutes, sans manipulation particulière, accessible à toute heure, ce test pourrait se révéler précieux dans la stratégie diagnostique d'une TIH en raison de sa forte valeur prédictive négative.

- En cas de score prétest inférieur à 6, la négativité du test ID-PaGIA devrait permettre d'autoriser la poursuite de l'héparinothérapie **(62)**. Cette possibilité doit encore être validée par des études complémentaires.

- Comme celle du test Elisa, la spécificité du test d'immunodiffusion serait particulièrement limitée en cas de CEC **(63)**.

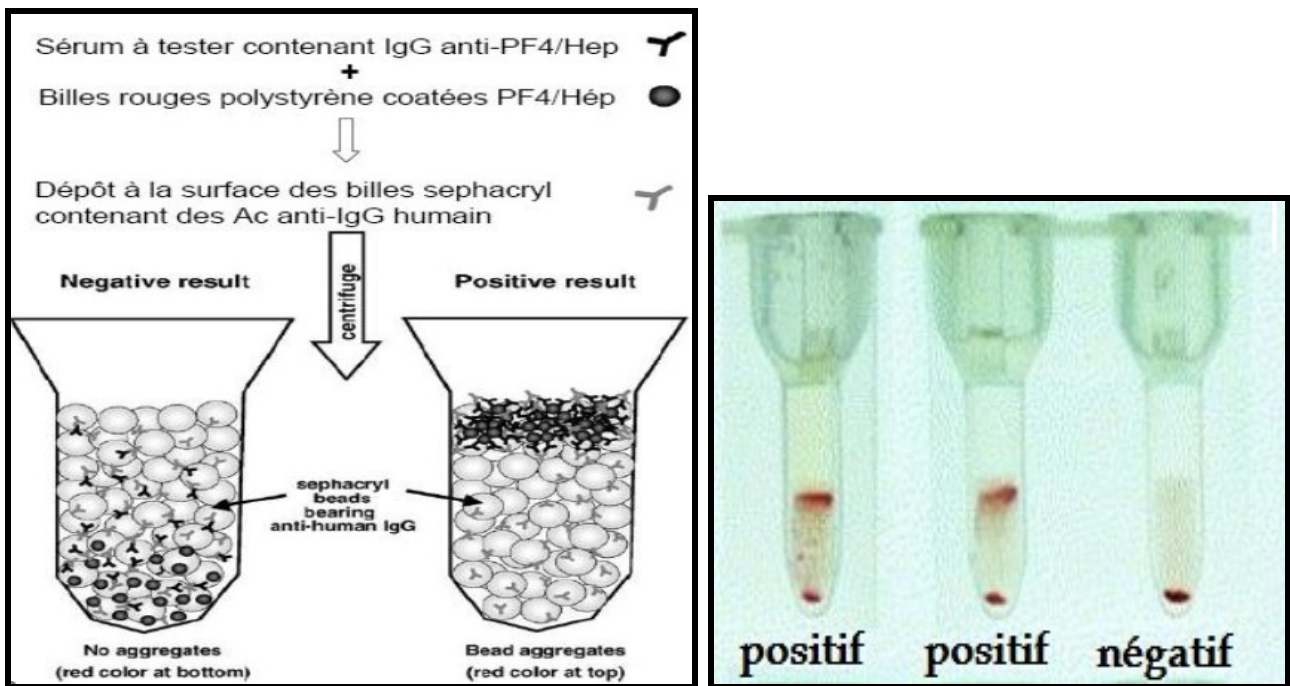


Figure 18 : Illustration du test d'immunodiffusion en gel

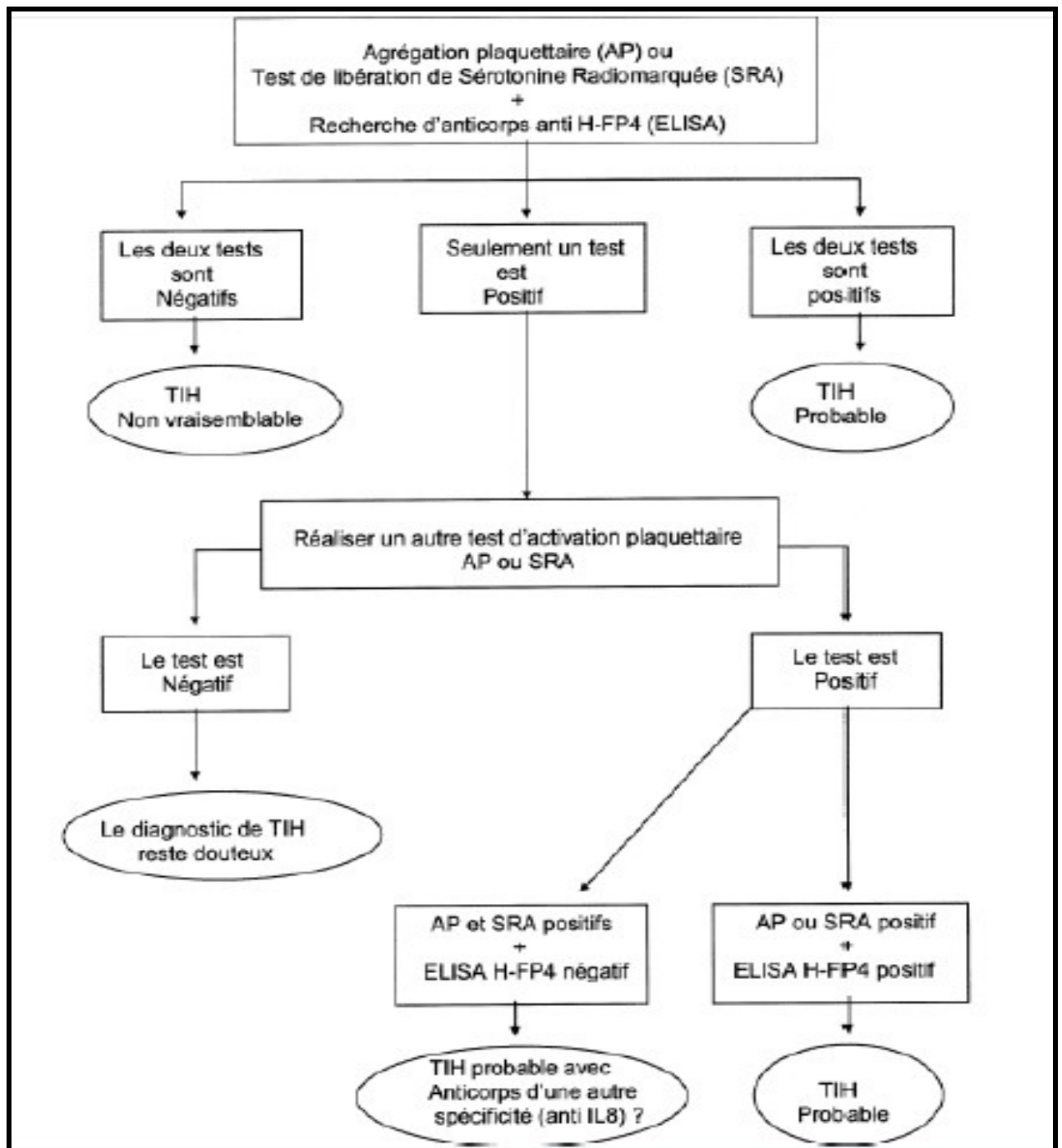
D. Place des tests fonctionnels et immunologiques dans la démarche diagnostique :

- Étant donné les limites de chacun des tests biologiques disponibles, les études cliniques montrent, d'une part, qu'aucun n'est complètement satisfaisant et, d'autre part, que les deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique.

- Des discordances persistent entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH et la négativité d'un seul ou des deux tests. D'autres cibles antigéniques et d'autres isotypes d'anticorps peuvent être en cause. Dans 15% des cas, la cible antigénique n'est pas le F4P, mais le *neutrophil activating peptide 2* (NAP2) ou l'interleukine 8 (IL8). Cette éventualité serait particulièrement fréquente en cas de sepsis ou en réanimation **(64, 65)**.


- La disponibilité de tests Elisa unitaires pour détecter les anticorps avec des seuils plus pertinents, tests combinés à des tests fonctionnels plus faciles à réaliser et sans préparation pré analytique particulière, devrait permettre de répondre en moins de 30 minutes en cas de suspicion de TIH **(66)**.

- Avec une valeur prédictive négative proche de 100%, l'utilisation de ces tests Elisa est analogue à celle des D-dimères pour éliminer une thrombose veineuse : en dessous d'un certain seuil de densité optique et en combinaison avec un score de probabilité faible, il est alors possible d'exclure l'éventualité d'une TIH.

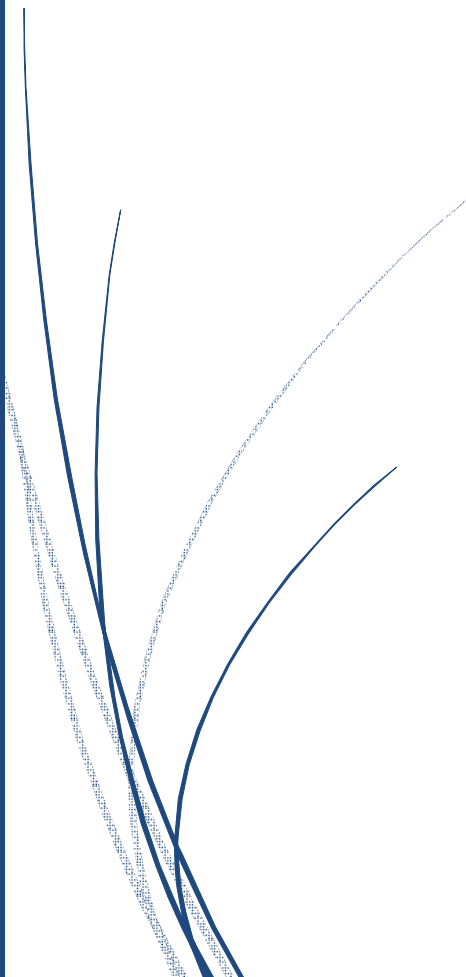


ELISA H-FP4 : recherche des anticorps se fixant aux le complexes héparine-facteur plaquettaire 4.

Figure 19 : Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine (67)



*PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE*



Les thrombopénies associées à l'héparine dites de type 1 ne requièrent aucune mesure particulière. Elles sont par définition asymptomatiques et spontanément régressives malgré la poursuite de l'héparinothérapie.

Toute la difficulté réside dans le diagnostic différentiel avec une authentique TIH chez un sujet déjà sensibilisé à l'héparine, avec une chute relative précoce et significative de la numération plaquettaire avant le 5e jour. L'anamnèse et les critères du score clinicobiologique des 4T doivent permettre de surmonter ces difficultés.

I. Traitement préventif :

- La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et à éviter une prescription prolongée. En effet, les TIH sont bien moins fréquentes avec les HBPM et elles apparaissent surtout vers le 8e jour de traitement, voire au cours de la seconde semaine (68, 69).

- Le traitement par l'héparine doit être le plus court possible, ce qui impose de réaliser un relais précoce par les AVK.

Néanmoins, certaines situations cliniques ne le permettent pas : *femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, difficultés à obtenir un INR dans la zone thérapeutique*, etc.

La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire.

- Il est capital de disposer d'une numération plaquettaire lors de l'instauration du traitement par l'héparine.

- En France, le *groupe* d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) préconise une surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire du 5e au 21e jour de traitement (70, 71).

- Ces recommandations sont à considérer comme un minimum et une surveillance quotidienne peut être indiquée dans certains contextes aigus en cas de traitement antérieur par l'héparine (72).

- L'utilisation prochaine des nouveaux antithrombotiques non hépariniques **inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban –Xarelto®)** ou du **facteur IIa (dabigatran étexilate – Pradaxa®)** dans la prophylaxie en *chirurgie orthopédique à haut risque* et dans le traitement de la *maladie thromboembolique veineuse* contribuera aussi à réduire l'incidence des TIH (73).

- La **prévention secondaire** repose sur *l'information du médecin traitant et du patient*, auquel est remise une **carte mentionnant l'intolérance à l'héparine**.

II. Principes généraux de la prise en charge :

- La suspicion de TIH constitue une urgence et l'attitude thérapeutique est déterminante pour le pronostic (74).

- La prise en charge précoce et la substitution antithrombotique visant à inhiber la génération accrue de thrombine sont des conditions fondamentales pour une évolution clinicobiologique favorable (68).

- Cette prise en charge est multidisciplinaire, avec la coopération de l'hématologue compétent en hémostase, de l'anesthésiste-réanimateur et du chirurgien, en relation avec un service spécialisé expert.

Ses modalités précises dépendent du contexte clinique et de la gravité du syndrome.

- La règle des 4S résume la conduite à tenir (75) : *Suspicion*

- *Suspension – Substitution – Surveillance.*

- L'hospitalisation dans une unité de soins intensifs ou un service de médecine pour compléter les investigations et surveiller l'évolution est hautement souhaitable.

A. Suspicion :

- La numération plaquettaire est, comme il a été indiqué précédemment, l'élément clé de cette suspicion : sa diminution relative significative et inopinée constitue le signal d'alarme le plus simple et usuel d'une TIH.

- L'importance d'une analyse fine de la cinétique plaquettaire replacée dans le contexte clinique est de plus en plus soulignée. Ainsi, en contexte chirurgical, la chute de la numération plaquettaire dans la période postopératoire immédiate n'est pas un argument fort en faveur d'une TIH, mais la **cassure secondaire de la courbe cinétique plaquettaire** ou **l'absence de réascension du compte plaquettaire dans les jours qui suivent (j5-j6)** constituent un signe d'alerte particulièrement pertinent (76).

- En contexte médical ou en unité de soins intensifs, la cinétique plaquettaire est souvent difficile à interpréter dans une situation où l'éventualité d'une thrombopénie est très fréquente.

- Il est alors utile de définir un profil type de cette évolution plaquettaire selon un contexte donné et les habitudes thérapeutiques locales (77, 78). Les

valeurs de la numération plaquettaire insolites ou discordantes par rapport à ce profil classique sont ainsi plus facilement repérables.

B. Suspension

- Si la TIH est suspectée, il est urgent de suspendre le traitement héparinique pour ne pas entretenir le conflit immunologique et la génération de complexes immuns proactivateurs du compartiment vasculaire.

- Cet arrêt s'impose sans attendre une confirmation biologique de la TIH **(68)**.

- Nous avons montré que l'arrêt précoce de l'héparine conditionne l'évolution favorable d'une TIH **(74)**.

C. Substitution

- L'abstention d'héparine n'est pas suffisante pour limiter le conflit vasculaire et éviter la survenue d'un accident thrombotique compte tenu de la génération explosive de thrombine dans ce contexte.

- Une substitution anticoagulante s'impose dans tous les cas. Le choix de l'antithrombotique de substitution doit être déterminé en collaboration avec un service spécialisé **(68, 75)**.

- Un délai trop long (plus de 48 heures) et le caractère différé de cette substitution par rapport au moment de survenue de la TIH sont des facteurs prédictifs importants de l'évolution péjorative des patients **(74)**.

D. Surveillance

- Les patients atteints de TIH sont souvent âgés, avec une fonction rénale altérée et une comorbidité lourde.

- Une étroite surveillance clinique et biologique est donc nécessaire. Toutefois, les tests recommandés pour la surveillance des antithrombotiques de substitution ne sont pas de pratique courante (68, 75).

- Outre **l'échographie-Doppler des membres à la recherche d'une thrombose asymptomatique**, qui doit être **systématique**, une surveillance clinique journalière des axes veineux et artériels est indispensable (68, 79).

- Une hypotension artérielle avec hyperthermie, douleurs abdominales, hyponatrémie doit faire évoquer une **insuffisance surrénalienne aiguë par nécrose hémorragique des surrénales**.

- L'absence de réascension de la numération plaquettaire au bout de 72 heures doit faire reconsidérer le diagnostic ou faire envisager une réactivité croisée immune avec le danaparoïde (5% des cas) ou une extension thrombotique.

- Cette absence de correction de la numération plaquettaire est en fait le plus souvent due à une posologie insuffisante de l'antithrombotique de substitution car, en l'absence d'une thrombose patente évolutive et devant une thrombopénie parfois profonde, le clinicien opte pour une posologie prophylactique par crainte du risque hémorragique. Le risque thrombotique étant particulièrement accru, il justifie logiquement la recommandation d'un traitement hypocoagulant à visée curative (68).

- Nous avons confirmé que le sous-dosage de l'antithrombotique de substitution, probablement par crainte du risque hémorragique chez des patients thrombopéniques, est un facteur majeur de mauvais pronostic lors de la prise en charge des TIH (74).

- *Le paradoxe de la TIH est donc double : l'anticoagulant se comporte comme un agent prothrombotique et plus la thrombopénie est importante, plus le risque thrombotique lié à la génération pluricellulaire de thrombine est grand, justifiant ainsi la substitution curative de l'héparinothérapie sans délai.*

III. Traitement d'une TIH II:

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

- Trois molécules ont été particulièrement étudiées :

❖ le **danaparoïde sodique (ORGARAN®)**,

❖ l'**argatroban (ARGATROBAN®)**.

❖ Et les **hirudines** avec notamment la **lépirudine (REFLUDAN®)** et accessoirement la **désirudine (REVASC®)**,

A. Le danaparoïde sodique (ORGARAN®) (51)

1. Définition :

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

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

2. Propriétés

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

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

3. Indications : Elles comprennent :

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

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

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

4. Posologie et modes d'administration :

❖ Traitement prophylactique :

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

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

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

-**750 UI** deux fois par jour si le poids **<90 Kg**,

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

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

❖ **Traitement curatif :**

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

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

- **1250 UI** en intra veineuse si le poids **< 55 Kg**,

- **2500 UI** en intra veineuse si **55 Kg < poids < 90 Kg**

- **3750 UI** en intra veineuse si le **poids > 90 Kg**

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

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

- **400 UI/heure** pendant **4 heures** puis,

- **300 UI /heure** pendant les **4 heures** suivantes puis ensuite,

- **150 et 200 UI /heure** pendant toute la durée du traitement, à ajuster en fonction de l'activité anti Xa plasmatique.

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

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

5. Surveillance et précautions d'emploi

- La surveillance du traitement, se fait par la mesure de l'activité anti Xa.
- Il s'agit d'une activité anti Xa spécifique à l'ORGARAN® qu'il faut préciser au laboratoire d'hématologie.
- Pour le traitement d'une thrombose constituée, l'activité anti Xa (ORGARAN®) doit être comprise entre **0,5 et 0,8 UI/ml**.
- L'élimination est essentiellement rénale. La réduction de la posologie en cas d'insuffisance rénale doit être guidée par l'activité anti Xa (ORGARAN®).
- Le **relais danaparoïde sodique et AVK n'est institué que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoïde sodique soit 5 à 7 jours de traitement et quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm³**.
- L'association de l'ORGARAN® à l'aspirine conduira à la prudence compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique qu'elle peut induire.
- Il est recommandé de n'arrêter l'ORGARAN® que, lorsque l'International Normalized Ratio (INR), se situe dans la zone thérapeutique *deux jours de suite*, après un *minimum de 72 heures de traitement par anti vitamine K(AVK)*.

6. Effets secondaires :

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

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

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

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

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

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

B. L'argatroban (ARGATROBAN®) (80)

1. Définition :

C'est un inhibiteur direct de la thrombine.

2. Propriétés :

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

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

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

3. Indications :

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

4. Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est une perfusion intraveineuse avec :

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

Cette posologie est réduite à 0,5µg/Kg/minute chez le patient présentant une insuffisance hépatique modérée.

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

Son administration se fait sous forme de perfusion intraveineuse continue.

5. Surveillance et précaution d'emploi :

- La surveillance du traitement se fait par le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa).
- En curatif, le TTPa doit être compris entre 1,5 et 3 fois la normale.
- Le traitement par l'argatroban augmente le TCA, le temps de Quick (TQ), le temps de coagulation activée, le temps de thrombine et l'INR.
- Son métabolisme se fait principalement par le foie et son élimination est biliaire.
- Aucun ajustement de dose n'est nécessaire selon l'âge, le sexe ou l'existence d'une insuffisance rénale (même chez les patients hémodialysés).

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

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

Tableau XI : comparant le danaparoïde sodique à l'argatroban (81, 82)

	Danaparoïde sodique	Argatroban
Classe/mode d'action	Héparinoïde Activité anti-Xa/anti-IIa>20	Inhibiteur direct de la thrombine
Demi-vie	25 h	45 min
Elimination	Rénale	hépatique
Posologie habituelle en cas de TIH	Préventive : voie sous-cutanée voie IV <90 kg : 750 U 3x/jr >90 kg : 1 250 U 3x/jr Curative : voie IV Bolus : 1 250 à 3 750 U Entretien : 400 U/h 4h puis 300 U/h 4h puis 150-200 U/h	2 ug/kg/min (voie IV)
Suivi biologique	Activité anti-Xa	Ratio TCA/TCAi 1x/jour minimum
Présentation	Flacon de 750 U anti-Xa/0,6 mL Solution injectable	Flacon de 100 mg/250 mL Solution à diluer pour perfusion
Coût par flacon	21,80 Euro	250 Euro
Coût de traitement journalier moyen (patient de 70 kg)	Préventif 65 Euro Curatif 145 Euro	500 Euro

C. Les hirudines (51)

1. La lépirudine (REFLUDAN®)

a) Définition :

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

b) Propriété :

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

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

c) Indication :

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

d) Posologie et mode d'administration :

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

- La voie d'administration est exclusivement intra veineuse.

e) Surveillance et précaution d'emploi :

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

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

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

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

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

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

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

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

f) Effets secondaires

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

Il est majoré lors d'une :

- ✓ insuffisance cardiaque,
- ✓ d'un traitement thrombolytique associé,
- ✓ d'une chirurgie cardiaque,
- ✓ ou d'un cathétérisme récent.

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

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

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

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

2. La désirudine (REVASC®)

a) Définition :

C'est une hirudine recombinante.

b) Propriétés :

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

c) Indication

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

d) Posologie et mode d'administration

- La posologie est de **15 mg : 2 fois/J** sans adaptation au poids.

- Elle est utilisable uniquement par voie sous cutanée.

e) Surveillance et précautions d'emploi

- Le TCA est surveillé en cas d'insuffisance rénale (TCA ratio <2 au pic c'est-à-dire 1 à 3 heures après l'injection sous cutanée).
- Des précautions doivent être prises lors de risques accrus de complications hémorragiques et ou sur certains terrains.
- Ce médicament n'a pas été étudié pour les TIH II en phase aiguë. Il pourrait être proposé dans la prévention en chirurgie orthopédique pour un patient ayant des antécédents de TIH II.

IV. Durée du traitement d'une TIH II (80)

- Elle varie selon que l'on est en présence ou non de thromboses.
- Dans le cadre d'une TIH II sans thrombose le traitement doit être poursuivi au minimum jusqu'à la normalisation de la numération plaquettaire.
- Pour plus de prudence, il est recommandé par la suite de faire un mois supplémentaire de traitement par AVK.
- Dans le cadre d'une TIH II avec thrombose, la mise en place du traitement alternatif à l'héparinothérapie doit être précoce et un relais par AVK est nécessaire pour une durée de 3 à 6 mois à partir du moment où la numération plaquettaire et l'état clinique du patient le permettent.

V. Autres thérapeutiques utilisables chez un patient suspect de TIH II

A. La bivalirudine :

- c'est un petit peptide de synthèse, analogue de l'hirudine, ayant une action inhibitrice directe et réversible de la thrombine.

- Elle inhibe à la fois la thrombine libre et celle liée au caillot de fibrine. Elle s'administre par voie intraveineuse.

- Il est indiqué en cas d'intervention coronaire percutanée chez les patients ayant une TIH, ou des antécédents de TIH avec persistance des anticorps anti-PF4-H ou non vérification de la disparition de ces anticorps.

- Il est également indiqué en cas de chirurgie cardiaque, et de syndrome coronarien aigu chez les patients avec antécédents de TIH **(83)**.

- La bivalirudine n'a pas d'indication au cours des TIH observées en dehors de ces contextes **(84)**.

B. Le fondaparinux sodique (ARIXTRA®) :

- il s'agit du pentasaccharide support de l'activité anti-Xa des héparines, obtenu par synthèse chimique.

- Il se fixe sur l'antithrombine et potentialise son action inhibitrice du Xa.

- Malgré quelques observations **(85, 86)** suggérant un rôle du fondaparinux dans la survenue de TIH, d'autres études peu nombreuses sont en faveur de l'utilisation de ce médicament comme alternative à l'héparine au cours des TIH **(87, 88)**. Le sujet fait encore débat et l'ACCP 2012 reste prudent sur cette question **(89)**.

C. Les anti-vitamines K (AVK) (51) :

- Ils ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë.
- Ils sont introduits au plus tôt lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée.
- Ils doivent être mis en route sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparöide sodique ou hirudine).

D. Les antiplaquettaires :

- Ils ne peuvent être utilisés seuls.
- L'intérêt de l'association agents anti plaquettaires et anti coagulants peut être discuté dans certains cas de TIH II avec complications thrombotiques artérielles.
- L'efficacité d'une telle association n'est pas validée.

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

E. Les antagonistes des récepteurs GP IIb IIIa (84) :

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

F. Les thrombolytiques (51) :

Ils peuvent être une indication pour les complications thrombotiques graves.

G. Immunoglobulines et plasmaphérèses (51) :

Ces thérapeutiques ont été exceptionnellement utilisées.

H. L'interruption cave (51) :

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

I. La thrombo-embolctomie chirurgicale (51) :

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



CONCLUSION

La thrombopénie induite par l'héparine est un syndrome clinicobiologique complexe et paradoxal où l'héparine, véritable standard anticoagulant, est responsable d'un contexte prothrombotique majeur. Elle représente la plus grave des complications iatrogènes de l'héparinothérapie.

Le défaut de prise en charge précoce et adaptée peut aboutir à des complications dramatiques et engager le pronostic vital.

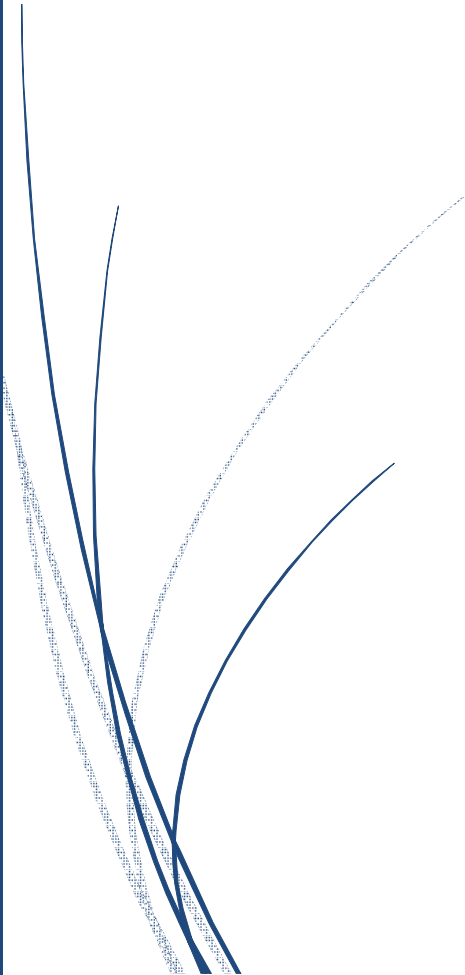
Malgré les progrès accomplis dans la compréhension de son mécanisme et le développement de tests biologiques de plus en plus performants, le diagnostic reste difficile alors que sa prise en charge constitue une véritable urgence thérapeutique.

Le relais par des agents antithrombotiques non hépariniques tels que le danaparotide sodique et les inhibiteurs directs de la thrombine est impératif, visant à inhiber l'hypercoagulabilité induite par la génération explosive de thrombine.

Un contact étroit entre les cliniciens et les spécialistes d'hémostase est un élément essentiel à la pertinence du diagnostic, à l'optimisation de la prise en charge du patient et au bon pronostic de ce syndrome redoutable.



RESUMES



Résumé

Titre : Thrombopénies induites à l'héparine : avancées récentes

Auteur : Mkira Omar

Mots clés : Héparine – Thrombopénie – Anti-pf4 héparine – Classification.

Les thrombopénies induites par l'héparine de type II sont une complication immuno-allergique redoutable des traitements par l'héparine, plus fréquente avec les héparines non fractionnées que les héparines de bas poids moléculaires.

Elles sont plus fréquentes en milieu chirurgical qu'en milieu médical.

Les manifestations cliniques sont dominées par les thromboses veineuses et/ou artérielles, des manifestations cutanées, des gangrènes veineuses, rarement une coagulation intra vasculaire disséminée.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments ; l'étude minutieuse de la cinétique plaquettaire, le calcul d'un score clinique de probabilité, les tests biologiques fonctionnels, la recherche d'anticorps anti-PF4-héparine par des méthodes immunologiques. Ces tests fonctionnels et immunologiques ne font pas à eux seuls le diagnostic mais apportent des arguments à confronter aux autres données clinico-biologiques.

Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine impose un arrêt immédiat de l'héparine et le recours à des traitements anticoagulants alternatifs dont l'action doit immédiatement relayer celle de l'héparine, à dose efficace ; le danaparotide, l'argatroban sont les plus utilisés actuellement. Les nouveaux anticoagulants oraux ne sont pas encore validés dans cette indication.

La survenue de thrombopénie induite par l'héparine contre indique définitivement l'utilisation de l'héparine chez le patient.

La prévention de cette grave complication repose sur le recours aux héparines de bas poids moléculaire plutôt que les héparines non fractionnées, sur des périodes si possible courtes, une surveillance du taux de plaquettes pendant le premier mois, surtout chez les patients considérés à risque en milieu chirurgical.

Summary

Title : Heparin-induced thrombocytopenia : recent advances

Author : Mkira Omar

Key words : Heparin – thrombocytopenia – anti-PF4 heparin – Classification.

Heparin-induced thrombocytopenia type II is a serious immunoallergic complication of heparin treatment, more frequently with unfractionated heparin than low molecular weight heparins. They are reported more often in surgical than medical context.

The clinical manifestations are dominated by venous and/or arterial thrombosis, cutaneous manifestations, venous gangrene, and rarely disseminated intravascular coagulation. The diagnosis is based on a combination of arguments; a careful study of platelet kinetics, the calculation of a clinical score of probability, functional bioassays, and the detection of PF4-heparin antibodies by immunological methods.

These functional and immunological assays are not diagnosis tests but provide arguments with other clinical and biological data. The diagnosis of HIT requires immediate discontinuation of heparin and the use of alternative anticoagulants whose action must immediately relay that of heparin ; danaparoid and argatroban are most commonly used for this indication. New oral anticoagulants are not yet validated in this indication.

In patients who develop heparin-induced thrombocytopenia, heparin is definitely contraindicated.

Prevention of heparin induced thrombocytopenia type II requires the use of low molecular weight heparin rather than unfractionated heparin over periods shorter if possible, monitoring of platelet count during the first month, especially in patients considered at risk such as in surgical context.

ملخص

العنوان: النقص في عدد الصفائح الدموية الناجم عن الهبارين: التطورات الحديثة

الكاتب: مقبرة عمر

الكلمات الأساسية: الهبارين - النقص في عدد الصفائح الدموية - مضاد-pf4-هبارين - تصنيف.

النقص في عدد الصفائح الدموية من النوع الثاني الناجم عن الهبارين يعتبر من المضاعفات الحساسة المناعية الخطيرة لعلاجات الهبارين، أكثر شيوعاً مع الهبارين الغير مجزأة مقارنة مع الهبارين ذا الكتلة الجزيئية المنخفضة. هم أكثر شيوعاً في الأوساط الجراحية مقارنة مع الأوساط الطبية.

أهم المضاعفات السريرية تتمثل في الجلطات الوريدية و/أو الشريانية، الأعراض الجلدية والغرغرية الوريدية ونادراً تخثر شامل داخل الأوعية الدموية.

التشخيص يعتمد على مجموعة من الحجج؛ دراسة متأنية لحركية الصفائح الدموية، حساب درجة الاحتمال السريري، اختبارات بيولوجية وظيفية، والبحث عن مضادات الأجسام مضاد -pf4- هبارين بطرق مناعية.

لا نقتصر في التشخيص على الاختبارات الوظيفية والمناعية لأنها تزودنا فقط بمعطيات يجب مقارنتها مع أخرى سريرية-بيولوجية.

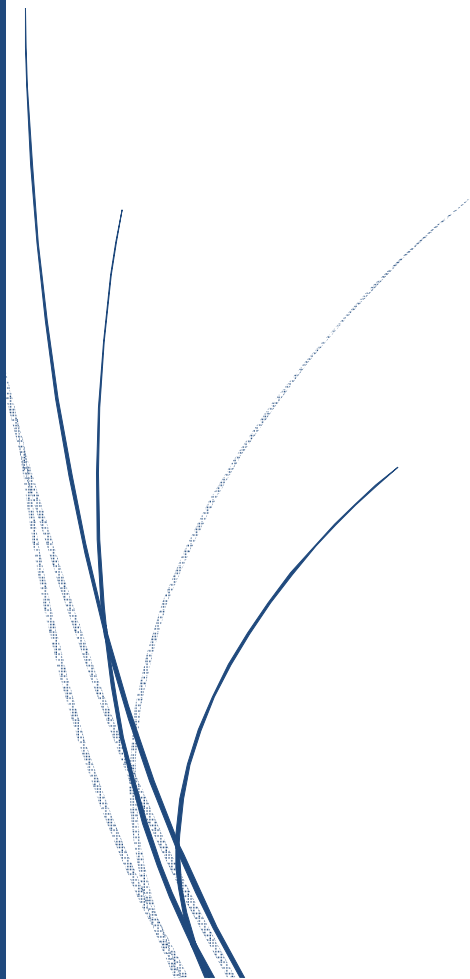
ان تشخيص نقص الصفائح الدموية الناجم عن الهبارين يفرض وقف فوري للهبارين واللجوء إلى العلاجات البديلة المضادة لتخثر والتي يجب أن تتصرف فوراً بجرعات فعالة لتوقيف الهبارين؛ والاكثراً استعمالاً حالياً هم دانابارويد واركتربان. بالنسبة لمضادات التخثر الفموية الجديدة لم يتم بعد التحقق منها.

حدوث نقص الصفائح الدموية الناجم عن الهبارين يمنع بشكل نهائي استخدام الهبارين لذا المريض.

الوقاية من هذه المضاعفات الخطيرة تعتمد على استخدام الهبارين المنخفضة الكتلة الجزيئية بدلاً عن الهبارين غير المجزأة، لمدة قصيرة إذا كان ذلك ممكناً، ورصد نسبة الصفائح الدموية طيلة الشهر الأول خاصة لدى المرضى المعرضين للخطر في الأوساط الجراحية.



REFERENCES



- [1] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM, American College of Chest Physicians.. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; **133**(suppl6):340S-380S.
- [2] J Mac Lean. The discovery of heparin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250.
- [3] WH Howell, E Holt. Studies on heparin. *Am J Physiol* 1918; 47: 328.
- [4] T Shionoya. Studies in experimental extracorporeal thrombosis : III. Effects of certain anticoagulants (heparin and hirudin) on extracorporeal thrombosis and on the mechanism of thrombus formation. *JEM* 1927; 46: 19-26.
- [5] C Crafoord. Preliminary report on post operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937; 79: 407-26.
- [6] RE Weissman, RW Tobin. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg* 1958; 76: 219-25.
- [7] B Roberts, FE Rosato. Heparin a cause of arterial emboli ? *Surg* 1964; 55: 803-8.
- [8] GR Rhodes, RH Dixon, D Silver. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg gynecol obstet* 1973; 136: 409-16.
- [9] HG Klein, WR Bell. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 477-81.

- [10] JC Fratantoni, R Pollet, HR Gralnick. Heparin-induced thrombocytopenia : confirmation of diagnosis with in vitro methods. *Blood* 1975; 45: 395-401.
- [11] BH Chong, MC Berndt. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut* 1989; 58: 53-7.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Rev* 1988 ; 2:108-14.
- [15] Warkentin TE, GreinacherA, KosterA, LincoffAM, American College of Chest Physicians.. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; **133**(suppl6):340S-380S.
- [16] GreinacherA. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009;7 (suppl1):9-12.

- [17] Warkentin TE. HIT: lessons learned. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; **35**:50-7.
- [18] Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Bakhos M. Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2005;**11**:385-91.
- [19] Lee DH, Warkentin TH. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker; 2008. p. 81-112.
- [20] Ahmad S, Haas S, Hoppensteadt DA, Lietz H, Reid U, Bender N, et al. Differential effects of clivarin and heparin in patients undergoing hip and surgery for the generation of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies. *Thromb Res* 2003;**108**:49-55.
- [21] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;**106**:2710-5.
- [22] Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;**101**:2955-9.

- [23] Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F, BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;**106**:3049-54.
- [24] Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T, Research HIT. Group of Japan. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2005;**115**:475-81.
- [25] Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, Borg JY, Derlon A, Juhan-Vague I, et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;**121**:786-92.
- [26] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013 ; 368 (8):737-44.
- [27] Suh JS, Aster RH, Visentin GP. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis recognize different epitopes on heparin : platelet factor 4. *Blood*. 1998 ;91 (3):916-22.
- [28] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia : pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003 ; 121(4):535-55.
- [29] Khandelwal S, Arepally GM. Immune pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016 ; 116(5):792-8.

- [30] Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2016 ; 128(3):348-59.
- [31] Gruel Y, Rollin J, Leroux D, et al. [Heparin-induced thrombocytopenia: recent data]. *Rev Med Interne* 2014 ; 35(3):174-82.
- [32] Rollin J, Pouplard C, Leroux D, et al. Impact of polymorphisms affecting the ACP1 gene on levels of antibodies against platelet factor 4-heparin complexes. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11(8): 1609-11.
- [33] Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia : Focus on Fcγ3 receptors. *Thromb Haemost* 2016 ; 116(5):799-805.
- [34] Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2009:225-32.
- [35] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e495S–530S.
- [36] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012;159:528–40.

- [37] Bakaeen FG, Walkes JC, Reardon MJ. Heparin-induced thrombocytopenia associated with bilateral adrenal haemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;**79**:1388-90.
- [38] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;**35**:37-45.
- [39] Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006;**81**:36-44.
- [40] Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005;**94**:132-5.
- [41] Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005;**111**:2671-83.
- [42] Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 2005;**127**:1857-61.
- [43] Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; **61**:77-90.
- [44] Murray PT, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin solely for hemodialysis. *Ren Fail* 2006; **28**:537-9.

- [45] Warkentin TE. HIT: lessons learned. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;**35**:50-7.
- [46] Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;**136**:210-5.
- [47] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 ; 141(2 Suppl) : e495S-530S.
- [48] Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012 ; 119(10):2209-18.
- [49] Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet count profile : the most reliable tool for identifying patients with true heparin induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8(1):27-9.
- [50] G.K.LO, JUHL.D, WARKENTIN.T.E, SIGOUIN.C.S, EICHLER.P, and GREINACHER. Evaluation of pretest clinical score (4 T'S) for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical setting. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2006, 4, p. 759-65.

- [51] Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'expert 2002. Conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie réanimation en collaboration avec le groupe d'étude d'hémostase et thrombose de la société française d'hématologie, la société française de cardiologie, et la société française de réanimation de langue française, 2003, 12, 455-464 p.
- [52] POUPLARD.C, REGINE. S, GRUEL.Y. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère, 2006, 378, p.49-58.
- [53] GRUEL.Y, POUPLARD.C. Allergie aux héparines. Rev Fr Allergo Immuno cliniq 2002, Vol 12, p. 97-103.
- [54] CHIN.SP, ALVADO.G, LEMOINE.P. Thrombopénie induite par une héparine de bas poids moléculaire. Ann Fr Anesth Reanim, 1992, 11, p.587-591.
- [55] Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;**127**(suppl2):35S-45S.
- [56] Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol* 2007 ;82:1037-43.
- [57] Walenga JM, Jeske WP, Fasanella AR, et al. Laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999 ;25(Suppl1) :43-9.

- [58] Lasne D, Saffroy R, Bachelot C, et al. Tests for heparin-induced thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997 ;97:939.
- [59] Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzymeimmunoassays. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6:1304-12.
- [60] Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, et al. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2:2133-7.
- [61] Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparininduced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002; **116**:887-91.
- [62] Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparininduced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:1373-9.
- [63] Risch L, Bertschmann W, Heijnen IA, Huber AR. A differentiated approach to assess the diagnostic usefulness of a rapid particle gel immunoassay for the detection of antibodies against heparin-platelet factor 4 in cardiac surgery patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**:99-106.

- [64] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009;7(suppl1):9-12.
- [65] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:37-45.
- [66] Ban-Hoefen M, Francis C. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb Res* 2009;124:189-92.
- [67] **Pouplard C, Regina S, Gruel Y.** Thrombopénie et thrombose induite par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère. *Revue francophone des laboratoires* Janvier 2006 ; 378 : 49-58.
- [68] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM, American College of Chest Physicians.. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(suppl6):340S-380S.
- [69] Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009;7(suppl1):9-12.
- [70] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Groupe d'étude hémostasie et thrombose de la Société française d'hématologie; Société française de cardiologie; Société de réanimation de langue française. Thrombopénies induites par l'héparine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:150-9.

- [71] Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *STV* 2006;**18**:29-42.
- [72] Elalamy I, Lecrubier C, HorellouMH, Conard J, SamamaMM. Heparin induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management. *Ann Med* 2000;**32**(suppl1):60-7.
- [73] Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Hoppensteadt D, Maddineni J, Iqbal O, et al. Rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor—has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008;**143**:92-9.
- [74] Elalamy I, Tardy-Poncet B, Mulot A, de Maistre E, Pouplard C, GEHT HIT Study Group.. Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2009;**124**:554-5.
- [75] Elalamy I, Gerotziafas GT. Une prise en charge multidisciplinaire. In: *Les dix points clés sur les thrombopénies induites par l'héparine*. Paris: L'Européenne d'Éditions; 2007. p. 69-78.
- [76] Warkentin T. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T, Greinacher A, editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 21-66.

- [77] Selleng S, Mallowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, et al. Early onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:30-6.
- [78] Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet count profile: the most reliable tool for identifying patients with true heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2010;**8**: 27-9.
- [79] Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P, Venet C, Jospe R, Dacosta A. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999; **82**:1199-200.
- [80] COMMIN.P-L, ROZEC.B, TROSSAERT.M, LE TEURNIER.Y, FOURNET.X, BLANCOEIL. Chirurgie cardiaque effectuée avec une association héparine non fractionnée et inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa plaquettaire (tirofiban) pour suspicion de TIH. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2006, 25, p.1153-1157.
- [81] Vidal. Monographie du danaparoiide sodique. Dictionnaire Vidal, 2011.
- [82] Vidal. Monographie de l'argatroban. Dictionnaire Vidal, 2012.
- [83] Van De Car DA, Rao SV, Ohman EM. Bivalirudin : a review of the pharmacology and clinical application. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 ; **8**:1673-81.

- [84] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. American college of chest physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012 ; 141(2Suppl) :e495S-530S.
- [85] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med 2007 ; 356:2653-5.
- [86] Salem M, Elrefai S, Shrit MA, et al. Fondaparinux thromboprophylaxis-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome complicated by arterial thrombotic stroke. Thromb Haemost 2010 ; 104:1071-2.
- [87] Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, et al. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia : a single-center experience. Clin Appl Thromb Hemost 2010 ; 16:663-7.
- [88] Lobo B, Finch C, Howard A, et al. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 2008 ; 99:208-14.
- [89] COMMINS.C, ROZEC.B, TROSSAERT.M, LE TEUNIER.Y, FOURNET.X, BLANCOEIL.Y. Chirurgie cardiaque effectuées avec une association héparine non fractionnée et inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa plaquettaire (Tirofiban) pour suspicion de TIH.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

النقص في عدد الصفائح الدموية الناجم عن الهبارين: التطورات الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عمر مقيرة

المزاد في 16 يوليوز 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الهبارين - النقص في عدد الصفائح الدموية -
مضاد-pf4-هبارين - تصنيف.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية