

**²UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT**

ANNEE: 2018

THESE N°: 61/2018

**THROMBOPENIES INDUITES PAR
L'HEPARINE
AVANCEES ACTUELLES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Safaa BASSIL

Née 03 Avril 1991 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: héparine, plaquettes, PF4, thrombose, diagnostic

MEMBRES DE JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie

Mr. A. DAMI

Professeur de biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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

Médecine Interne – *Clinique Royale*

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie – Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria

Gastro-Entérologie

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

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

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

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

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA 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

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

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Radiothérapie
Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

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

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

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

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

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

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

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. MAHFOUDI M'barek*

Pr. OUADGHIRI Mohamed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie

Chirurgie Pédiatrie

Abdelkrim Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Radiologie

Traumatologie-Orthopédie

Néphrologie

Cardiologie

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

Gynécologie-Obstétrique

Urologie

Neurologie

Pédiatrie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie

Gynécologie Obstétrique

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*

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.

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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
Métaboliques
Pr. MAHASSINI Najat Anatomie
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

Pathologique
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. BENOACHANE 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

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

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie
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

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
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
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 Abdeloihab*
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
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
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	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (<i>mise en disponibilité</i>)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said*

Radiologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika

O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid*

Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal

Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam

Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun

Anesthésie Réanimation

Pr. HARMOUCHE Hicham

Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila

Radiologie

Pr. KARMOUNI Tariq

Urologie

Pr. KILI Amina

Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan

Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir

Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*

Pharmacie Galénique

Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Parasitologie

Pr. MANSOURI Hamid*

Radiothérapie

Pr. OUANASS Abderrazzak

Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya*

Endocrinologie

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Psychiatrie

Pr. SOUALHI Mouna

Pneumo – Phtisiologie

Pr. TELLAL Saida*

Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila

Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*

Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*

Traumatologie orthopédie

Pr. AOUI Sarra

Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*

Anesthésie réanimation *Directeur ERSM*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*

Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
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

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Fatima Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie

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 *

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-phthisiologie

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*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

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 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*
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

Chirurgie Thoracique

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.

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

***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

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.

***Enseignants Militaires**

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 OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie Pr.
DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
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 REDHA Ahlam	Chimie Organique Pr. 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*



Dédicaces





A *la mémoire de mon père Mohammed Bassil*

Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père Mohammed BASSIL,

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre,

À cette source de tendresse, de patience et de générosité, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.


Trois ans déjà que tu nous as quittés. Et quelle tristesse je ressens aujourd'hui encore à constater ton absence !

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie.

Tu nous manqueras toujours et le temps n'effacera jamais le vide que tu as laissé.

Puisse Dieu t'accueillir dans son paradis en récompense de toutes les bonnes actions réalisées sur terre.

Repose en paix Papa !





A ma très chère mère Lalla Khadija,

Affable, honorable, aimable,

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 ses 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 mon très cher fiancé Marouane Agharbaoui,

Tu es ma joie, ma force, mon énergie positive...
Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie et la
lumière de mon chemin.

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt
que tu portes à ma vie,

pour tes sacrifices, ton

Soutien inconditionnel
moral et matériel, ta
gentillesse sans égal, ta

compréhension, m'ont permis de
réussir mon travail.

Sans ton aide, tes conseils et tes
encouragements ce travail n'aurait
jamais vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins
pour un long commun serein
et que ce travail soit témoin de ma
reconnaissance et de mon amour
sincère et fidèle.



A ma très chère sœur Yousra,

Plus qu'une sœur, tu es mon amie, ma confidente, ma complice. Je suis chanceuse de t'avoir à mes côtés.

Ma chère petite sœur présente dans tous mes moments d'examens par ton soutien moral et ses belles surprises sucrées

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour

A mon très cher frère Youness et son épouse Hind,

Mes fidèles accompagnants dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

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

A mon très cher frère Hatim, son épouse Soukaina et leurs petits Mohamed Reda et Joumana

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

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



A mes beaux-parents *Hafida Bourkia et Haddou Agharbaoui,*

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

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

A mes très chères belles sœurs *Fatima Ezzahra et Maria Agharbaoui,*

Merci de m'avoir accueilli parmi vous.

Merci du fond du cœur ma très chère belle-sœur Fatima Ezzahra pour les efforts fournis jour et nuit pour la réalisation de mon travail.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.





A ma très chère cousine *Fatima Zahra Merzouk*,

Ma confidente ma sœur, ma très chère cousine présente dans tous mes moments d'examens par son soutien moral.

Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Tu as toujours été présente.

Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A mon très cher oncle *Hassan Nouass*,

Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.

Jamais je ne pourrai oublier tous les services que tu m'as rendus...

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.





A mon très cher oncle Mohamed Hammoucha et mon cousin Hassan

Hallou,

Vous ne m'avez pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager durant ces années...

Quoique je puisse vous dire, ça ne sera jamais en mesure d'exprimer ce que vous représentez pour moi.

Pour votre aide si précieuse et votre sympathie, je vous offre ce travail.

A ma très chère tante Farida,

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.

Malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé.

A tous les membres de ma famille, petits et grands,

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entouré.

Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.





A *Monsieur Abdelhakim Elmassoudi,*

Mon merveilleux ami, toujours compréhensif attentionné et de bonne humeur.

J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés, et je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Je t'offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé ensemble.

A *mes très chers amis,*

En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des préparations passées ensemble, je vous dédie ce travail signe de l'affection que j'ai pour vous avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.


A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail. A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.



Remerciements






A *Notre Maitre et Président de thèse*
Monsieur le Professeur A. MASSRAR
Professeur D'hématologie Biologique

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de notre thèse.*

*Permettez-nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect. Veuillez accepter cher Maitre nos vifs
remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez
fait preuve.*





A *Notre Maître et Rapporteur de thèse Mme S.*

BENKIRANE
Professeur D'hématologie Biologique

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse. Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation. Votre bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.

Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements pour l'aide de la compréhension que vous nous avez apporté durant l'élaboration de ce travail.



A

Notre professeur et juge de thèse Mme. M. NAZIH

Professeur D'hématologie Biologique

Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup. Votre qualité d'enseignante nous a énormément imprégné, votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incitent d'avantage à vouloir puiser de votre savoir. Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.





A *Notre Maître et juge de thèse Mr. A. DAMI*

Professeur de Biochimie

Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore. Croyez chère professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte. Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous prions de trouver, ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.



TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
1 Les héparines.....	3
1.1 Définition	3
1.2 Structure	4
1.3 Mécanisme d'action.....	7
1.4 Classification.....	10
1.5 Les Héparines non fractionnées	10
1.5.1.1 Définition	10
1.5.1.2 Types d'HNF et modes d'administration	10
1.5.1.3 Origine.....	11
1.5.1.4 Pharmacocinétique.....	11
1.5.1.5 Propriétés.....	14
1.5.1.6 Indications	15
1.5.1.6.1 Traitement prophylactique	15
1.5.1.6.2 Traitement curatif	15
1.5.1.7 Posologies.....	16
1.5.1.7.1 Traitement préventif.....	16
1.5.1.7.2 Traitement curatif	16
1.5.1.8 Surveillance et précaution d'emploi.....	16
1.5.1.9 Effets secondaires	17
1.5.1.10 Antidote.....	17

1.5.2	Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).....	20
1.5.2.1	Définition et origine.....	20
1.5.2.2	Types d'HBPM et modes d'administration.....	20
1.5.2.3	Origine.....	21
1.5.2.4	Pharmacocinétique.....	22
1.5.2.5	Propriétés.....	23
1.5.2.6	Indications.....	23
1.5.2.6.1	Traitement prophylactique.....	23
1.5.2.6.2	Traitement curatif.....	23
1.5.2.7	Posologie.....	24
1.5.2.7.1	Traitement préventif.....	24
1.5.2.7.2	Traitement curatif.....	24
1.5.2.8	Surveillance et précaution d'emploi.....	24
1.5.2.9	Effets secondaires.....	25
1.5.2.10	Antidote.....	25
1.6	Comparaison des Avantages et inconvénients des HBPM et des HNF	26
2	Thrombopénies induites par l'héparine.....	28
2.1	Définition et classification.....	28
2.2	Historique.....	30
2.3	Epidémiologie.....	31
2.4	Physiopathologie.....	33
2.4.1	Interaction héparine-PF4.....	35
2.4.2	Activation du système immunitaire et synthèse d'anticorps....	36

2.4.3	Activation plaquettaire.....	37
2.4.4	Lésions endothéliales.....	38
2.4.5	Réponse inflammatoire.....	38
2.5	Aspects cliniques des TIH.....	40
2.5.1	Thromboses veineuses.....	40
2.5.2	Thromboses artérielles.....	43
2.5.3	Manifestations cliniques non thrombotiques.....	44
2.5.3.1	Les réactions cutanées.....	44
2.5.3.2	Les réactions systémiques.....	45
2.6	Aspects biologiques des TIH.....	45
2.6.1	La thrombopénie.....	45
2.6.2	Mise en évidence d'une réaction immunologique héparino-dépendante.....	47
2.6.2.1	Les tests immunoenzymatiques.....	47
2.6.2.1.1	Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).....	47
2.6.2.2	L'immunodiffusion en gel.....	49
2.6.2.2.1	Autres tests biologiques.....	50
2.6.2.3	Les tests fonctionnels.....	50
2.6.2.3.1	Le test de libération de la sérotonine radio marquée.....	51
2.6.2.3.2	Le test d'agrégation.....	51
2.6.3	Des tests discordants.....	53
2.7	Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH.....	54
2.8	Démarche diagnostique : la synthèse clinico-biologique.....	55
2.8.1	La conduite pratique pour établir le diagnostic de TIH.....	55

2.8.2	Les autres étiologies d'une thrombopénie chez un patient traité par l'héparine.....	58
2.8.3	Les moyens de prévention de la TIH.....	59
2.8.4	Les moyens de diagnostic précoce de TIH chez le patient traité par héparine.....	59
2.9	Prise en charge thérapeutique de la TIH.....	63
2.9.1	Principes généraux.....	63
2.9.2	Les principaux médicaments de substitution :.....	64
2.9.2.1	Le danaparoïde sodique (ORGARAN®).....	64
2.9.2.1.1	Définition.....	64
2.9.2.1.2	Propriétés.....	65
2.9.2.1.3	Indications.....	65
2.9.2.1.4	Posologie et modes d'administration.....	65
2.9.2.1.4.1	Traitement prophylactique.....	65
2.9.2.1.4.2	Traitement curatif.....	66
2.9.2.1.5	Surveillance et précautions d'emploi.....	67
2.9.2.1.6	Effets secondaires.....	67
2.9.2.2	Les hirudines.....	68
2.9.2.2.1	La lépirudine (REFLUDAN®).....	68
2.9.2.2.1.1	Définition.....	68
2.9.2.2.1.2	Propriété.....	68
2.9.2.2.1.3	Indication.....	68
2.9.2.2.1.4	Posologie et mode d'administration.....	69
2.9.2.2.1.5	Surveillance et précaution d'emploi.....	69
2.9.2.2.1.6	Effets secondaires.....	69

2.9.2.2.2 La désirudine (REVASC®)	70
2.9.2.2.2.1 Définition	70
2.9.2.2.2.2 Propriétés	70
2.9.2.2.2.3 Indication	70
2.9.2.2.2.4 Posologie et mode d'administration.....	71
2.9.2.2.2.5 Surveillance et précautions d'emploi.....	71
2.9.2.3 L'argatroban (ARGATROBAN®).....	71
2.9.2.3.1 Définition.....	71
2.9.2.3.2 Propriétés	71
2.9.2.3.3 Indications	71
2.9.2.3.4 Posologie et mode d'administration	71
2.9.2.4 Surveillance et précaution d'emploi.....	72
2.9.3 Comparaison danaparoïde sodique–lepirudine (H).....	72
2.9.4 Durée du traitement d'une TIH	73
2.9.5 Les stratégies thérapeutiques qui peuvent être proposées en milieu médical en présence d'une TIH	73
2.9.6 Les autres médicaments ou traitements utilisables chez un patient suspect de TIH.....	75
2.9.6.1 Antagonistes de la vitamine K (AVK)	75
2.9.6.2 Agents antiplaquettaires.....	75
2.9.6.3 Thrombolytiques.....	76
2.9.6.4 Immunoglobulines, plasmaphérèses.....	76
2.9.6.5 Interruption cave.....	76
2.9.6.6 Chirurgie.....	76

2.9.6.7 D'autres agents antithrombotiques intéressants : (voir thèse héparine dans documents).....	76
2.9.7 Les thérapeutiques dangereuses lors de la phase aiguë de TIH	81
2.9.8 Prévention de la TIH.....	82
2.10 Aspects économiques.....	82
C onclusion.....	84
R ésumé.....	85
A bstract.....	86
ملخص.....	87
B ibliographies.....	88

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure chimique de la molécule d'héparine	4
Figure 2: Schéma et formule du pentasaccharide	7
Figure 3: Mécanisme d'action des héparines	8
Figure 4: Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa	9
Figure 5: Courbe montrant la cinétique d'élimination non linéaire de l'héparine	12
Figure 6: Schéma montrant les différentes structures plasmatiques qui se lient à l'héparine	13
Figure 7: Modèle de l'iceberg	32
Figure 8: Physiopathologie de la TIH	34
Figure 9: Tétramère de PF4-héparine	36
Figure 10: Nécrose distale chez un patient ayant reçu un AVK au cours d'une TIH	42
Figure 11: Zones de nécrose abdominales multiples chez un patient recevant une HNF en prophylaxie	42
Figure 12: Nécrose mésentérique chez un patient ayant une TIH : les anses intestinales lésées sont de couleurs rouge sombre	42
Figure 13: Ischémie aigue de membre inférieur droit avec nécrose secondaire	43
Figure 14: Placard érythémateux avec nécrose centrale au point d'injection.	44
Figure 15: Evolution typique de la numération plaquettaire au cours d'une TIH	46

Figure 16: Principe du test ELISA PF4-héparine.....	48
Figure 17: Illustration du SRA	51
Figure 18: Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine.....	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les héparines non fractionnées commercialisées au Maroc	19
Tableau II: Les HBPM commercialisées au Maroc.....	20
Tableau III: Avantages et inconvénients des HBPM et des HNF	27
Tableau IV: Récapitulatif des caractéristiques des deux types de TIH.	30
Tableau V: Estimation de l'incidence des séroconversions, TIH et événements thromboemboliques (ETE) en fonction de la pathologie et des molécules utilisées.	32
Tableau VI: Facteurs de risque de TIH	33
Tableau VII: Discordance isotype/épitope entre le test d'agrégation et le test ELISA	53
Tableau VIII: Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH	54
Tableau IX: Score des 4T	61
Tableau XI: Les AOD disponibles en France.	78
Tableau XII: Les AOD disponibles au Maroc (d'après la Direction de Médicament et de la Pharmacie – Rabat).	79
Tableau XIII: Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage.	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAS : Acide Acétyle Salicylique

AC : Anti Corps

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AT : Anti Thrombine

AVK : Anti Vitamines K

CEC : Circulation Extracorporelle

CIVD : Circulation Intra Vasculaire Disséminée

CL : Clairance

CTAP-III : Connective tissue-activating peptide II

Da : Daltons

DO : Densité Optique

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EP : Embolie Pulmonaire

FcyR : Récepteurs Fc-gamma

FT : Facteur Tissulaire

FXa : Facteur Stuart activé

F4P : Facteur 4 Plaquettaire

GP : Glycoprotéine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HCII : Cofacteur II de l'héparine.

HNF : Héparine Non Fractionnée

IDM : Infarctus du myocarde.

Ig : Immunoglobuline

IL : Inter Leukine

INR : International Normalized Ratio

IR : Insuffisance Rénale

IV : Intra Veineuse

KDA : Kilo Daltons

MTE : Maladie Thromboembolique

NACO : Nouveaux Anti Coagulants Oraux

NAP-2 : Neutrophil-Activating Peptide-2

PAL-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PBP : Platelet Basic Protein

PGCS : Protéoglycanes d'héparan sulfate

PLQ : Plaquettes

RCP : Résumé des

PPM : Prix public Marocain. **RH**:

Résistance à l'héparine.

SC : Sous Cutanée

SRA : Sérotonin Release Assay

ST : Ségment ST

T ½ : Temps de demi-vie

TAP : Test d'activation

Plaquettaire

TCA : Temps de Céphaline

Activée

TIH : Throbopénie Induite par

l'héparine

TIH I : Throbopénie Induite par

l'héparine de type 1

Caractéristiques du Produit

TIH II : Throbopénie Induite par

l'héparine de type 2

TQ : Temps de Quick

TTPa : Temps de

Thromboplastine Partiellement

Activée

TVP : Thromboses Veineuses

Profondes

UAH : Unite anti-héparine.

UI : Unité Internationale

USD : Dollar des États-Unis

VwF : Facteur de Von Willebrand

Introduction

Les héparines, véritable standard dans la prophylaxie et le traitement antithrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de cinquante ans [1]. La découverte de l'héparine est attribuée à Jay Mac Lean en 1916. *William Henry Howell*, en 1918, en a précisé la nature chimique mais ce n'est qu'en 1936 qu'elle a été utilisée pour la première fois chez l'homme comme anticoagulant. A cette époque, l'héparinothérapie n'était fondée que sur des bases empiriques, puisqu'il faudra attendre les années 1970 pour découvrir le mécanisme précis d'action de l'héparine.

Depuis, de nombreux travaux se sont attachés à préciser sa structure et son mode d'intervention dans la coagulation : la molécule apparaît être très hétérogène tant sur le plan physique que chimique. Il vaut alors mieux parler des héparines plutôt que de l'héparine. Ces recherches ont permis la mise au point d'héparines de bas poids moléculaire. Ces dernières ont largement supplanté les héparines non fractionnées qui ne conservent aujourd'hui qu'une place secondaire dans l'arsenal thérapeutique. Au cours des dix dernières années, l'arrivée de nouveaux médicaments encore plus ciblés a élargi les possibilités thérapeutiques dans plusieurs domaines, citons parmi ceux-là, le Danaparoïde sodique de la famille des héparinoïdes, le Fondaparinux et l'Idraparinux de la famille des pentasaccharides.

L'objectif de ce travail n'est pas seulement de faire une revue sur les héparines; mais aussi de faire une actualisation des données sur la thrombopénie induite par l'héparine, tout en relevant les complications majeures induites par l'héparine.

La première partie de ce travail détaille donc la structure et la pharmacologie des héparines non fractionnées, et des héparines de bas poids moléculaires.

La deuxième partie est consacrée à la thrombopénie induite par l'héparine tout en relevant les complications majeures induites par l'héparinothérapie et les attitudes thérapeutiques adoptées devant ces incidents.

1 Les héparines

1.1 Définition

Entre 1916 et 1918, dans leur laboratoire de l'Université John Hopkins, McLean et Howell ont découvert accidentellement un anticoagulant naturel [2]. Cette substance est nommée « héparine » pour souligner sa première isolation du foie (Grec. $\rho\alpha\rho$ [hepar], foie) [2]. Depuis sa découverte, l'héparine est devenue un outil d'anticoagulation et de thromboprophylaxie incontournable [3].

Les héparines sont des glycosaminoglycanes, de masse moléculaire variant de 5000 à 30000 daltons, d'origine biologique (particulièrement abondantes dans le foie, d'où son nom hepar), extraites industriellement le plus souvent de la muqueuse intestinale du porc, parfois du parenchyme pulmonaire bovin. On retrouve physiologiquement des molécules d'héparine dans les granules des mastocytes, ainsi qu'à la surface de la cellule endothéliale, de tailles très différentes. À partir d'un produit d'extraction constituant l'héparine non fractionnée (HNF), on obtient, par différents procédés de dépolymérisation, des fractions de plus faible masse moléculaire appelées héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Ces dernières diffèrent des HNF, par leur action biologique, leur posologie, leur voie d'injection et leur mode de surveillance. Les indications des héparines de bas poids moléculaires, initialement limitées, tendent à rejoindre celles des héparines non fractionnées avec l'avantage d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi [4-6].

Les héparines font partie des anticoagulants. C'est une famille de médicaments antiprotéasiques agissant par voie indirecte en catalysant l'activité d'un inhibiteur naturel, l'antithrombine (AT) (anciennement antithrombine III), sur les facteurs Xa et IIa, freinant ainsi la génération de

thrombine, donc ce sont des **inhibiteurs indirects** de la **thrombine** et du **facteur Stuart activé** [7]. Cette activité biologique repose sur une séquence commune : le pentasaccharide [6].

Ce sont des médicaments destinés à limiter l'extension d'une thrombose déjà existante (éviter la formation d'un nouveau caillot). Ils ne peuvent en aucun cas dissoudre un caillot existant.

Dans un but préventif, ils sont donnés pour éviter la formation d'un caillot chez un patient à haut risque; ce qui explique leur indication principale: la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques [5].

1.2 Structure

Les héparines sont des glycoaminoglycanes. Cette classe d'osides est constituée de polymères dont la protomère est constituée d'un acide uronique avec une osamine (D-glucosamine) liés par une liaison osidique.

Dans l'héparine, l'acide uronique est l'acide L-iduronique, remplacé quelquefois par l'acide Dglucuronique. Cet acide iduronique est lié par une liaison -1,4 avec une glucosamine qui est liée à l'acide iduronique suivant. La richesse en acide iduronique permet une grande flexibilité conformationnelle [8, 9]. Un certain nombre de fonction alcool ou amine sont sulfatées: fonction amine de la glucosamine, fonction alcool primaire de la glucosamine, fonction alcool secondaire du carbone n° 3 de la glucosamine et quelquefois fonction alcool secondaire du carbone n° 2 de l'acide iduronique (**Figure 1**) [9].

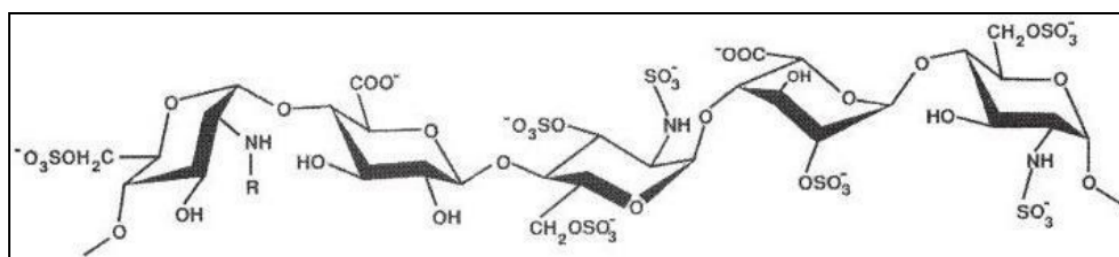


Figure 1: Structure chimique de la molécule d'héparine [5].

Ceci explique la forte charge anionique qui permet aux molécules d'héparine d'interagir, de façon non spécifique, avec de nombreux constituants biologiques portant des charges positives (polypeptides, protéines, lipoprotéines, phospholipides..) venant modifier leur fonctionnalité biologique.

Ainsi, l'héparine provoque une augmentation dans le sang circulant des lipases, d'où le « *pouvoir clarifiant* » décrit depuis longtemps ; de même, des propriétés *anti-inflammatoires* par potentialisation de l'activation de la voie classique du complément sont bien connues et retrouvées en situation clinique. *L'augmentation de l'activité fibrinolytique*, quant à elle, est bien démontrée *in vitro* mais est moins nette *in vivo*. L'importance physiologique et pharmacologique de *l'effet antiprolifératif* sur les cellules musculaires lisses venant entraver les processus d'athérosclérose, si elle est largement prouvée en expérimentation *in vitro*, doit encore être appréciée précisément en clinique. Enfin, soulignons encore l'effet *antiangiogénique* de l'héparine et de ses dérivés, largement démontré *in vitro* et par l'expérimentation animale, qui peut même possiblement expliquer l'effet positif de l'héparine sur le ralentissement de l'évolution tumorale lorsqu'elle a été utilisée comme adjuvant de protocoles chimiothérapeutiques chez l'homme. Récemment même, on lui a découvert un pouvoir à *favoriser la mégacaryopoïèse* [8]. Donc, outre son activité anticoagulante, bien établie, l'héparine est douée de beaucoup d'autres propriétés grâce à sa structure particulière et hétérogène, et elle n'a pas encore fini de surprendre.

La richesse en disaccharides trisulfatés fait de l'héparine le polyanion le plus acide de toutes les molécules biologiques actuellement connues. Cette propriété est exploitée dans les procédés de purification de la molécule à partir des tissus biologiques.

Les héparines ne sont pas anticoagulantes par elles-mêmes, mais accélèrent, après modification conformationnelle, l'activité inhibitrice naturelle de l'antithrombine (AT).

L'interaction avec l'AT implique une séquence spécifique, pentasaccharidique (**le pentasaccharide**), répartie de façon aléatoire dans les chaînes d'héparine. Cette structure, augmente l'interaction thrombine - antithrombine plasmatique [10]. Plusieurs études ont été menées afin de préciser la structure du site de liaison de l'héparine.

En 1979, R.D.Rosenberg a séparé 2 fractions d'héparine par chromatographie d'affinité pour l'AT:

- ❖ Une première fraction, représentée par les 2 tiers de l'héparine de départ, ne se fixe pas sur l'AT. Elle possède 15% de l'activité anticoagulante.
- ❖ Une deuxième fraction, représenté par un tiers de l'héparine de départ et affine pour l'AT, possède 85% de l'activité anticoagulante.

Dans cette dernière fraction, il a remarqué une séquence, un tétrasaccharide, fréquemment retrouvé dans les chaînes d'héparine affines pour l'AT. Pour Rosenberg ce tétrasaccharide correspondait à la zone de fixation de l'héparine à l'AT.

En 1979, U.Lindhall isole un hexasaccharide qui inclut le tétrasaccharide de Rosenberg.

En 1980, J.Choay, par dépolymérisation enzymatique et par chromatographie d'affinité pour l'AT, montre que le site minimal de liaison de l'héparine possédant une haute activité inhibitrice sur le facteur Xa est un pentasaccharide.

En 1983, J.Choay et M.Petitou réussissent la synthèse chimique de ce pentasaccharide [11] (Figure 2).

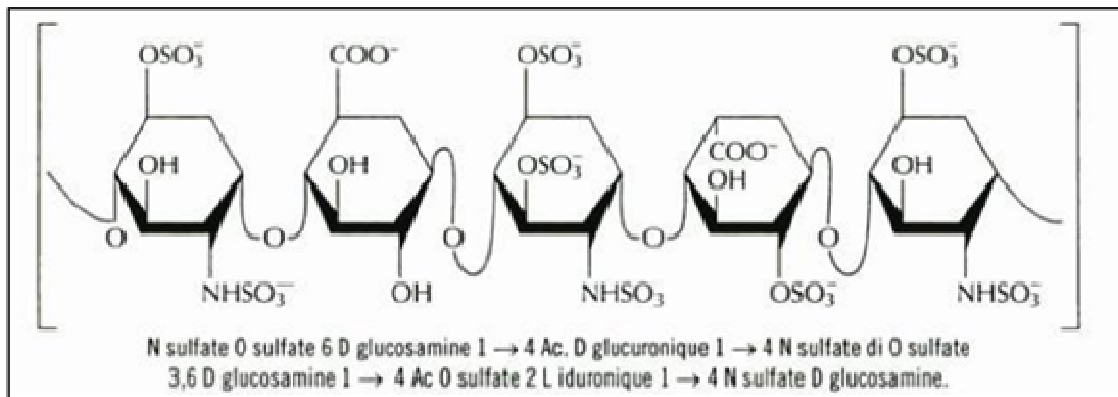


Figure 2: Schéma et formule du pentasaccharide [11].

1.3 Mécanisme d'action

L'héparine, par sa structure pentasaccharidique, se lie à l'AT (un des principaux inhibiteurs physiologiques des sérine protéases de la coagulation) et en modifie la structure conformationnelle, ce qui augmente son affinité (d'environ 1 000 fois) vis-à-vis des protéines de la coagulation qu'elle inhibe [12]. L'AT est capable d'inhiber plusieurs enzymes (sérineprotéases) de la coagulation. L'interaction de ces sérine-protéases avec l'AT aboutit à une protéolyse de cette dernière, ce qui modifie brusquement sa conformation: l'AT peut alors emprisonner l'enzyme comme dans une sorte de « piège à souris ». Le complexe AT-enzyme est rapidement éliminé par le système macrophagique, en particulier au niveau du foie.

L'héparine peut ensuite se libérer de ce complexe et interagir avec d'autres molécules d'AT. Toutes les sérine-protéases de la coagulation peuvent interagir et être neutralisées par l'AT [4]. Les cibles préférentielles de l'AT sont la thrombine et le facteur Xa. La thrombine est environ 10 fois plus sensible à l'inhibition par rapport au facteur Xa. L'Héparine catalyse l'inhibition de la thrombine médiée par AT en se liant à la fois à l'AT, via sa séquence pentasaccharide, et à la thrombine, d'une façon non spécifique dépendante de la charge, pour former un complexe ternaire héparine / AT / thrombine. En revanche, pour catalyser l'inhibition du facteur Xa par l'AT,

héparine n'a besoin que de se lier à AT via son pentasaccharide de haute affinité [13].

L'AT peut également inhiber le facteur IXa, le facteur XIIa et, dans certaines conditions, le **facteur VIIa** (Figure 3).

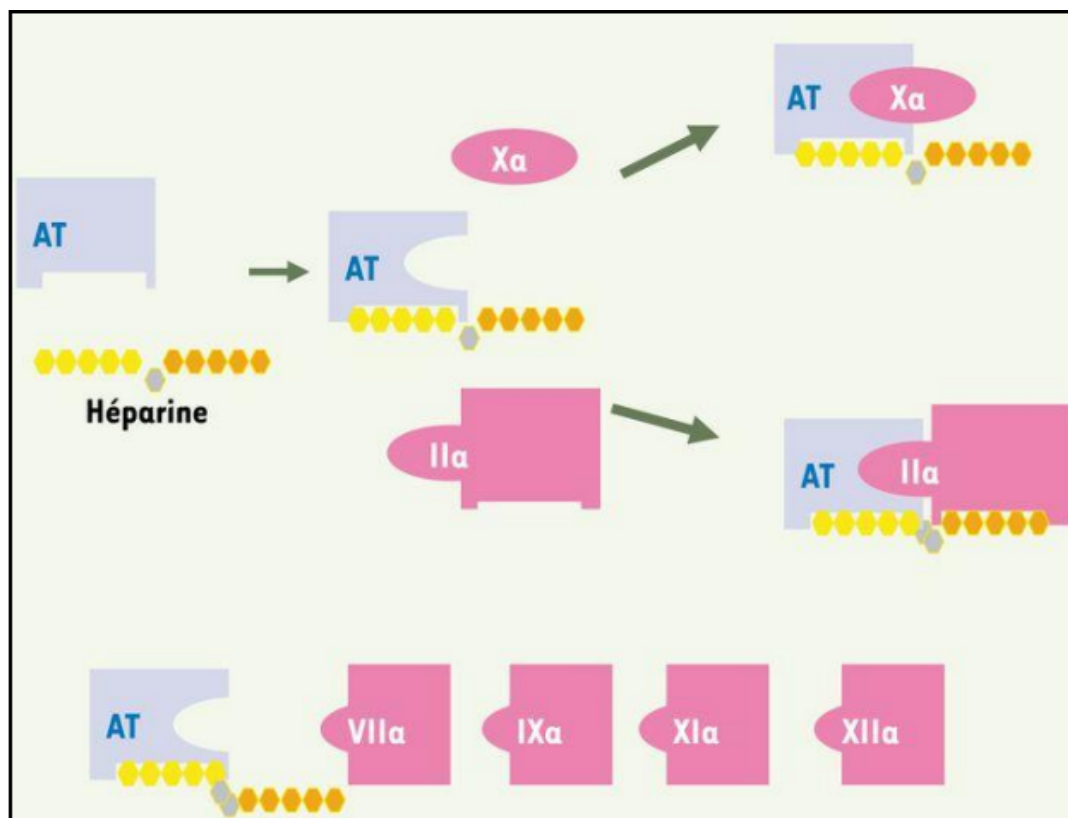


Figure 3: Mécanisme d'action des héparines [14].

L'AT semble incapable d'inhiber l'activité des enzymes de la coagulation lorsque celles-ci sont fixées sur les surfaces phospholipidiques nécessaires à l'activation de la coagulation.

Malgré leur haute affinité pour l'AT, les chaînes d'héparine comportant moins de 18 saccharides ne sont pas capables d'inhiber la thrombine, alors qu'elles conservent leur activité inhibitrice sur les facteurs Xa et XIIa. Ceci est dû au fait que, pour être inhibée, la thrombine nécessite l'interaction des molécules polysaccharidiques non seulement avec l'AT, mais également avec la thrombine. Au contraire, l'inhibition du facteur Xa ou du facteur XIIa ne

nécessite pas l'interaction polysaccharide-héparine. Quant à l'interaction du deuxième cofacteur de l'héparine, seules les chaînes contenant au minimum 24 unités saccharidiques ont un effet d'inhibition de la thrombine (Figure 4) [13].

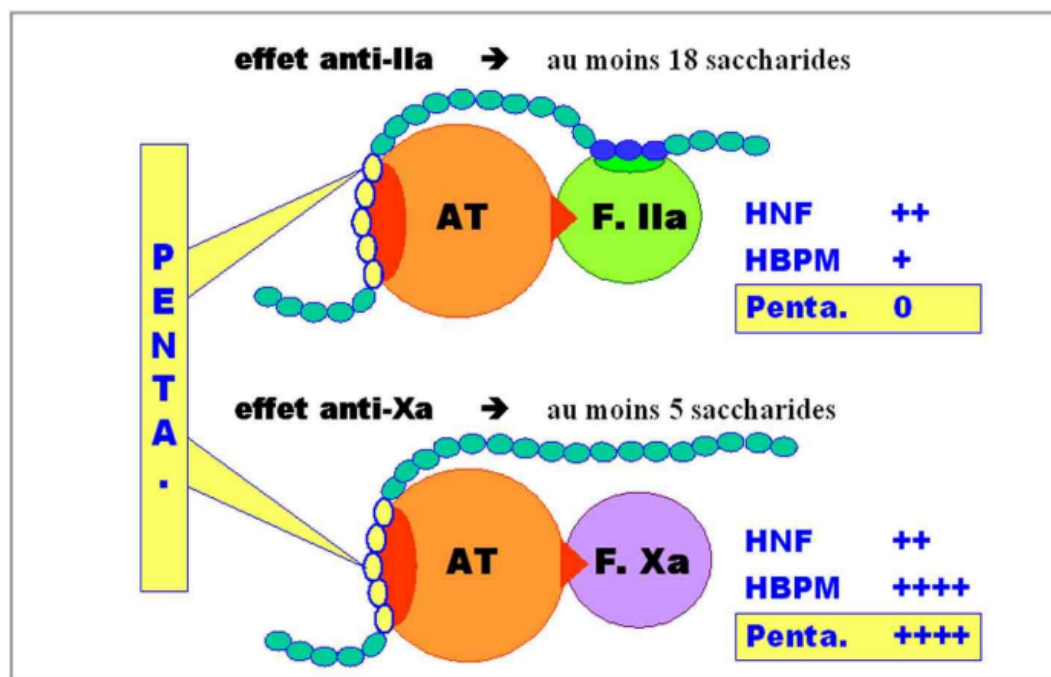


Figure 4: Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa [15].

C'est vraisemblablement en inhibant les premières traces de thrombine libre que le complexe AT-héparine inhiberait la coagulation plasmatique. Cette thrombine libre est en effet capable d'activer les facteurs VIII et V, puissants « accélérateurs » de la coagulation plasmatique. Par ailleurs, la thrombine est un puissant activateur plaquettaire. L'héparine n'agit qu'à fortes doses sur le deuxième cofacteur de l'héparine (HCII). Cet inhibiteur, appartenant à la même famille moléculaire que l'AT, n'inhibe que l'activité enzymatique de la thrombine. Son activité biologique semble néanmoins essentiellement tissulaire, alors qu'elle est très faible dans le plasma.

In vitro, l'effet anticoagulant de l'héparine est moins net en plasma riche en plaquettes qu'en plasma dépourvu de plaquettes. Cela ne tient au

fait que les plaquettes activées relarguent, à partir de leurs granules α , le facteur 4 plaquettaire (F4P). Le F4P possède une forte affinité pour l'héparine et il en neutralise l'activité [4].

1.4 Classification

On distingue deux grandes catégories d'héparine :

- ❖ La première catégorie est constituée par l'héparine non fractionnée (**HNF**), d'action immédiate, qui agit sur la formation de la thrombine par activation de l'antithrombine III.
- ❖ La seconde catégorie regroupe les héparines de bas poids moléculaires (**HBPM**) qui agissent en inhibant le facteur Xa et donc la formation de thrombine.

1.4.1 Les Héparines non fractionnées

1.4.1.1 Définition

L'héparine non fractionnée ou héparine standard est un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés de charges négatives composé de résidus d'acide glucuronique et d'acide uronique. Son poids moléculaire (PM) varie entre 3 et 30 kilo Dalton (kDA), avec un poids moyen de 15 kDA [1].

1.4.1.2 Types d'HNF et modes d'administration

On distingue deux types d'HNF :

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

1.4.1.3 Origine

Son origine est biologique car elle est extraite de muqueuse intestinale porcine et pulmonaire bovine [1].

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

1.4.1.4 Pharmacocinétique

L'héparine est très peu absorbée per os. Cependant, certains travaux ont montré une certaine efficacité de cette **voie d'administration** à condition d'augmenter fortement les concentrations, d'y adjoindre certains agents stabilisants ou d'inclure les molécules d'héparine dans des liposomes.

La voie parentérale reste donc aujourd'hui l'unique voie d'administration des HNF. Elle utilise, soit la voie intraveineuse (perfusion intraveineuse continue), soit (et de plus en plus fréquemment) la voie sous-cutanée. Lorsque la voie sous-cutanée est choisie pour la livraison des doses de traitement de l'héparine, la dose de héparine doit être supérieure à la dose habituelle prise par IV pour compenser la biodisponibilité réduite associée à l'administration sous-cutanée [13].

La durée de vie de l'héparine est dépendante de la concentration plasmatique et augmente avec celle-ci. Dans les traitements préventifs, utilisant de très faibles posologies d'HNF, la concentration plasmatique atteinte est faible, **la biodisponibilité** est de l'ordre de 30 % [4, 16]. Avec des posologies plus élevées, on atteint une concentration plasmatique également plus haute et la biodisponibilité peut atteindre 100%.

La demi-vie est également dépendante de la dose administrée [4, 11]. Elle est d'environ 30 minutes après une injection de 25 U/kg (dose préventive, à faibles doses). Après l'administration d'un bolus (450 U/kg), la demi-vie est estimée à 150 minutes. La demi vie de l'HNF est donc relativement courte et augmente avec les fortes doses [17], ce qui influence

le rythme d'administration: l'héparine non fractionnée doit être administrée soit par perfusion intraveineuse (seringue électrique) soit par voie sous cutanée toutes les 12 heures.

La diffusion des molécules d'HNF dans l'organisme est différente selon la voie d'administration, intraveineuse ou sous-cutanée. Néanmoins, les posologies nécessaires pour obtenir un effet curatif sont assez semblables entre ces deux voies d'administration.

L'élimination de HNF se fait grâce à une combinaison d'un mécanisme saturable rapide (cellulaire) et un mécanisme du premier ordre, plus lent, rénal (Figure 5).

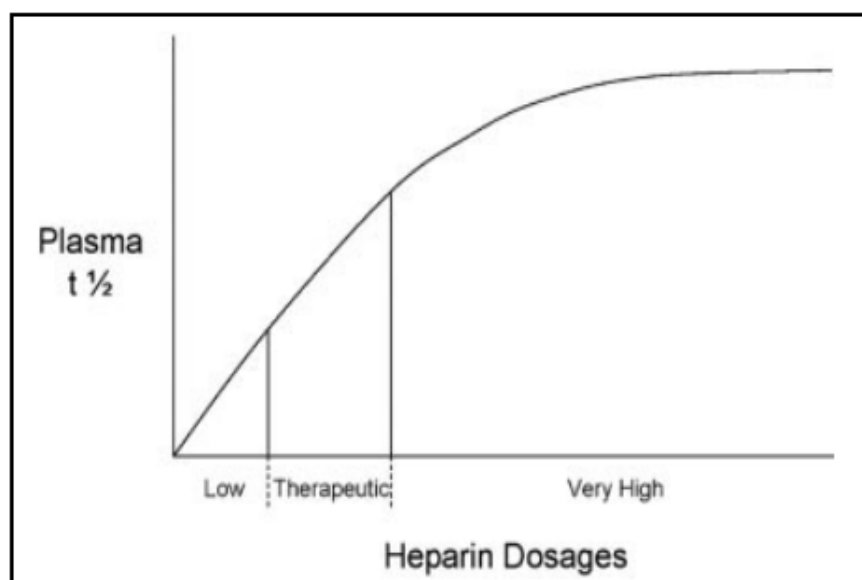


Figure 5: Courbe montrant la cinétique d'élimination non linéaire de l'héparine [13].

De faibles doses d'héparine s'éliminent rapidement du plasma grâce à un mécanisme saturable (cellulaire) et à un mécanisme rénal, plus lent, non saturable, et dose indépendant. Les fortes doses d'héparine sont principalement éliminées par l'intermédiaire du mécanisme rénal.

L'élimination plasmatique dépend de la taille moléculaire. Les chaînes les plus courtes (moins de 5 400 daltons) sont filtrées par le rein, pendant que Les chaînes de taille supérieure sont captées par l'endothélium qui les dégrade, donc éliminées plus rapidement [18].

La phase saturable de la clairance de l'héparine est considérée comme due à la liaison de l'héparine aux récepteurs des cellules endothéliales et les macrophages. Une fois liée à ces cellules, elle est intériorisée et dépolymérisée, en fraction plus petite et moins sulfatée (Figure 6). Le mécanisme de la clairance le plus lent et non saturable est en grande partie rénal [13], mais en général, l'élimination rénale de ces molécules est faible [4].

La cinétique de l'Héparine est ainsi non linéaire, la saturation des sites protéiques et cellulaires étant atteinte avec les fortes doses [17]. Aux doses thérapeutiques, une proportion importante de l'héparine est éliminée, par l'intermédiaire du mécanisme saturable rapide, dose-dépendent, c'est-à-dire cellulaire.

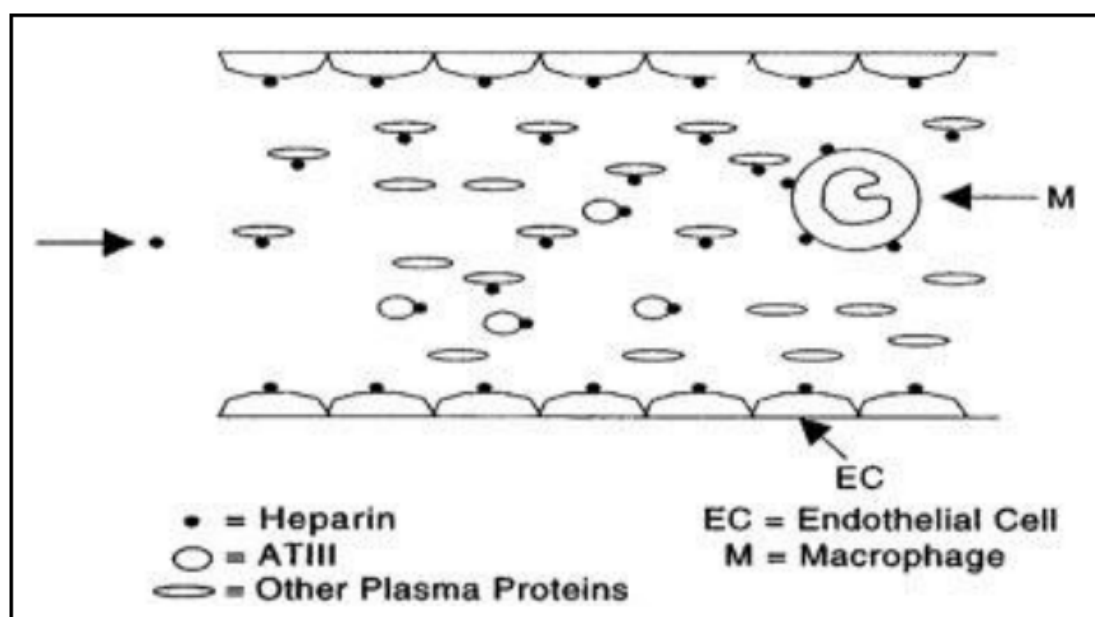


Figure 6: Schéma montrant les différentes structures plasmatiques qui se lient à l'héparine [13].

Quand l'héparine entre dans la circulation, elle se lie à des protéines liantes de l'héparine (c'est-à-dire, autres protéines plasmatiques), aux cellules endothéliales, aux macrophages et AT. Ce n'est qu'avec l'héparine possédant le pentasaccharide de haute affinité que se lie l'AT, mais la liaison à d'autres protéines et aux cellules est non spécifique et se produit indépendamment du site de liaison à l'AT.

L'héparine ne franchit pas les séreuses (le péritoine, la plèvre, les méninges) ni la barrière placentaire et peut donc être utilisée chez la femme enceinte. Elle ne passe pas dans le lait [11].

Une des grandes difficultés des traitements par HNF est liée aux larges variations des réponses observées en fonction des individus. Ces variations individuelles de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'héparine, sont le fait d'une **clairance** différente de ces molécules (la clairance varie selon la dose administrée [19]), mais témoignent surtout de la fixation de l'héparine sur les protéines plasmatiques (indépendamment de sa fixation sur l'AT), en particulier lors d'états inflammatoires. Cette fixation réduit encore la biodisponibilité, déjà réduite à faible concentration, de l'HNF et peut entraîner une résistance apparente vis-à-vis de ce médicament [4].

L'héparine se lie également aux cellules de l'endothélium et aux macrophages, une propriété qui complique encore sa pharmacocinétique. La liaison de l'héparine au facteur de *Von Willebrand* (VwF) inhibe également la fonction plaquettaire dépendante du VwF [13].

La réaction inflammatoire, fréquemment associée aux thromboses en phase aiguë, rend compte, au moins en partie, des difficultés à obtenir un bon équilibre du traitement. C'est un argument justifiant l'injection d'un bolus d'HNF lors de l'initiation d'un traitement curatif [4].

1.4.1.5 Propriétés

Elle exerce son effet anticoagulant via son cofacteur l'antithrombine (AT), l'inhibiteur physiologique naturel de la plupart des sérines protéases telles que la thrombine (facteur IIa), et le facteur Stuart (facteur Xa) [1].

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

Le rapport d'activité antiXa/antiIIa est voisin de 1. Il existe une forte variabilité interindividuelle pour une dose fixe d'héparine. Elle possède une demi-vie courte de 90 minutes.

1.4.1.6 Indications

1.4.1.6.1 Traitement prophylactique

La CALCIPARINE® est indiquée :

- ❖ en prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical, et chez les patients alités présentant une insuffisance rénale sévère [1].

L'HEPARINE CHOAY® est indiquée :

- ❖ dans la prévention des accidents thromboemboliques artériels,
- ❖ en cas de cardiopathies emboligènes (notamment les troubles du rythme supra ventriculaires),
- ❖ en cas de thérapeutiques endovasculaires et de chirurgie vasculaire artérielle, en prévention de la coagulation des circuits de circulation extra corporelle (CEC) et d'épuration rénale [1].

1.4.1.6.2 Traitement curatif

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

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

1.4.1.7 Posologies

1.4.1.7.1 Traitement préventif

On utilise principalement la CALCIPARINE®. La posologie recommandée est de 5000 UI/12h pendant 10 jours au minimum [1].

1.4.1.7.2 Traitement curatif

Les deux types d'HNF peuvent être utilisés :

- ❖ la CALCIPARINE® : la dose initiale est de 500 UI/Kg répartie en deux à trois injections par jour à adapter aux résultats du TCA [1].
- ❖ l'héparine sodique : un bolus de 50 UI/Kg est initialement administré afin d'atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace, puis une dose d'entretien de 20 UI/Kg/h est mise en place à adapter aux résultats du TCA [1].

1.4.1.8 Surveillance et précaution d'emploi

La surveillance biologique d'un traitement par l'HNF est indispensable car la pharmacocinétique de l'héparine est telle qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose délivrée et l'effet biologique résultant.

De plus il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse à une même dose de l'héparine (pour une dose usuelle en thérapeutique (50 UI/Kg), la demi-vie de l'HNF peut varier de 30 à 90 min). D'autre part, l'héparine peut se lier de façon non spécifique à d'autres protéines que l'antithrombine. Cet effet peut augmenter en cas de syndrome inflammatoire, par exemple à l'occasion d'une maladie thromboembolique. En conséquence, la dose d'héparine **doit être ajustée pour chaque malade** afin d'éviter un surdosage entraînant un risque hémorragique ou un traitement insuffisant entraînant un risque d'extension ou de récurrence de thrombose [20].

La surveillance biologique d'un traitement curatif par HNF (la surveillance biologique d'un traitement préventif est inutile) fait appel à:

- ❖ la mesure du **temps de céphaline avec activateur (TCA)** qui reflète l'hypocoagulabilité globale.
- ❖ la détermination de **l'héparinémie ou activité anti-Xa** qui reflète la sensibilité in vivo à l'héparine.
- ❖ la **numération plaquettaire** pour dépister une éventuelle thrombopénie induite à l'héparine.

La fenêtre thérapeutique étroite de l'héparine non fractionnée justifie une surveillance rapprochée pour assurer une efficacité et une sécurité optimales. Un traitement inadéquat dans les premières 24 heures pourrait augmenter le risque de rechute à long terme, malgré un traitement d'entretien bien équilibré.

Cela pourrait s'expliquer par les difficultés d'atteindre un dosage approprié de l'HNF dans les premières heures (par exemple 6,9 % de rechutes de la MTE dans le groupe HNF en IV continu versus 2,8 % dans le groupe HBPM) [21].

1.4.1.9 Effets secondaires

Les manifestations hémorragiques sont très fréquentes (>10%). Les thrombopénies notamment la TIH I et la TIH II sont rares (soit entre 0,01 et 0,1 %) [1].

1.4.1.10 Antidote

L'un des avantages de l'héparine est que le sulfate de protamine peut rapidement inverser ses effets anticoagulants. Le Sulfate de protamine est une protéine polycationique fortement alcaline en raison de sa composition faite de 67 à 70% d'arginine. Elle dérive du sperme du saumon et de beaucoup d'autres poissons. Administrée seule, la protamine exerce un effet anticoagulant. Toutefois, lorsqu'on l'administre en présence d'héparine, il y

a formation d'un sel stable par liaison ionique, avec comme résultat, perte de l'activité anticoagulante pour les deux agents.

1 mg de Sulfate de protamine, neutralise approximativement 100 U d'héparine. Par conséquent, un patient qui saigne immédiatement après avoir reçu un bolus IV de 5.000 U de l'héparine nécessite 50 mg de protamine sulfate pour neutraliser l'héparine. Le sulfate de protamine est éliminé de la circulation avec une demi-vie d'environ 7 min.

La Neutralisation de l'héparine administrée par voie sous-cutanée requiert une perfusion prolongée de sulfate de protamine. Le TCA peut être utilisé pour évaluer l'efficacité du sulfate de protamine dans la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine.

Le risque de réactions indésirables graves à la protamine sulfate, tels que l'hypotension ou une bradycardie, peut être minimisés par l'administration de la protamine lentement. Les patients qui ont reçu préalablement du sulfate de protamine contenant de l'insuline, ont subi la vasectomie, ou ont connu une sensibilité au poisson, ont un risque élevé d'avoir des anticorps préformés contre le sulfate de protamine et à souffrir de réactions allergiques. Les patients à risque de l'allergie au sulfate de protamine peuvent être prétraités avec les corticoïdes et les antihistaminiques.

Le tableau I résume les HNF commercialisées au Maroc selon le guide des médicaments au Maroc.

Tableau I: Les héparines non fractionnées commercialisées au Maroc [22, 23].

Les voies d'administration	DCI et nom commercial	Technique d'administration	Forme et présentation	PPM (DH)
Voie intraveineuse	Héparine sodique (HEPARINE SODIQUE LEURQUIN®) <i>Lab Léo/cooper Maroc</i> <i>Tableau A</i>	-Injection continue avec une seringue électrique.	-perfusion IV à 25000UI/solution inj. IV par 5ml, boîte de 10.	149,60
Voie sous cutanée	Héparine calcique (CALCIPARINE SOUS-CUTANEE®) <i>Lab Sanofi-Aventis</i> <i>Tableau A</i>	-ne pas purger la bulle d'air. -réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postéro latérale, ou à la face antérieure des cuisses, alternativement du côté droit et du côté gauche. -l'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.	- solution inj. SC à 12500UI/0,5 ml : ampoule, boîte de 2. - solution inj. SC à 25000UI/ml : ampoules, boîte de 2.	43.80 57.70
			- solution inj. SC à 5000UI/0,2ml : seringues préremplies, boîte de 2.	35,30

Un certain nombre d'autres substances ou dispositifs ont été montré pour neutraliser les effets anticoagulants de l'héparine non fractionnée (HNF). Il s'agit notamment hexadimethrine (*POLYBRENE*), héparinase (*NEUTRALASE*), PF4, héparine extracorporelle dispositifs de retrait, et des variantes synthétiques de la protamine. Aucune de ces substances ou dispositifs ne sont approuvés pour usage clinique. Le sulfate de protamine est commercialisé au Maroc sous le nom de *PROTAMINE CHOAY*®, sous forme d'une solution injectable intraveineuse de 1000 UAH/ml [13, 24].

1.4.2 Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

1.4.2.1 Définition et origine

Elles sont obtenues par fractionnement de l'HNF [1, 25]. Elles ont une taille plus réduite que l'HNF et un poids moyen aux environs de 5 kDA [1, 25].

1.4.2.2 Types d'HBPM et modes d'administration

Le tableau II montre les HBPM commercialisés au Maroc selon Le guide des médicaments au Maroc.

Tableau II: Les HBPM commercialisées au Maroc [22, 23].

DCI et nom commercial	Formes présentations et voies d'administration	PPM en (DH)
Enoxaparine sodique LOVENOX® CLEXANE® <i>Lab Sanofi-Aventis</i> <i>Tableau A</i>	Pour LOVENOX®:	
	-sol inj. par voie SC à 6000 UI antiXa/0,6 ml, boîtes de 2.	218,20
	-sol inj. par voie SC à 8000 UI antiXa/0,8 ml, boîtes de 2.	244,00
	-sol inj. par voie SC et intravasculaire à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 6.	284,10
	-sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 2.	94,70
	-sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 30000 UI anti-Xa/3 ml, boîte de 1.	457,70
	-sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 2.	189,40
-sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 4000 UI anti-Xa/0.4 ml, boîte de 6.	567,40	

	Pour CLEXANE® : -sol inj. SC et intravasculaire à 15000 UI anti-Xa/1 ml, boîte de 10. -sol inj. SC et intravasculaire à 15000 UI anti-Xa/1 ml, boîte de 2.	966,00 320,00
Daltéparine sodique FRAGMIN® <i>Lab Pharmacia / Laprophan Tableau A</i>	-sol inj. SC et intravasculaire à 2500 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 10. -sol inj. SC et intravasculaire à 5000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 10. -voie d'administration : voie SC(en dehors de l'indication en hémodialyse).	275,50 512,30
Nadroparine calcique FRAXIPARINE® FRAXODI® <i>Lab GSK Tableau A</i>	Pour FRAXIPARINE® : -sol inj. par voie SC et intravasculaire à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 10. -sol inj. par voie SC et intravasculaire à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie SC et intravasculaire à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 10. -sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 3800 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC et intravasculaire à 5700 UI anti-Xa/0,6 ml, boîte de 2. - sol inj. par voie SC et intravasculaire à 7600 UI anti-Xa/0,8 ml, et à 9500 UI anti-Xa/ml, boîte de 2. Pour FRAXODI® : -sol inj. par voie SC à 11400 UI antiXa/0,6 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 15200 UI antiXa/0,8 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 19000 UI anti-Xa/1 ml , boîtes de 2.	388,80 96,90 361,40 109,10 193,80 245,60 368,00 466,40 466,40
Tinzaparine sodique INNOHEP® <i>Lab Léo / Polymédic Tableau A</i>	-sol inj. par voie SC à 10000 UI antiXa/0,5 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 14000 UI antiXa/0,7 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie SC à 3500 UI antiXa /0,35 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 18000 UI antiXa/0,9 ml , boîte de 2. - sol inj. par voie SC à 2500 UI antiXa/0,25 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 4500 UI antiXa/0,45 ml , boîte de 2.	304,40 378,10 115,50 480,10 77,00 154,50

1.4.2.3 Origine

Les héparines de bas poids moléculaires sont obtenues par fractionnement de l'héparine standard; daltéparine sodique (*FRAGMINE**),

danaparoïde (*ORGARAN**), énoxaparine sodique (*LOVENOX**), tinzaparine sodique (*INNOHEP**), nadroparine calcique (*FRAXIPARINE**, *FRAXODI**) [1, 25].

1.4.2.4 Pharmacocinétique

La durée de vie des HBPM est indépendante des doses administrées en comparaison avec l'HNF. **La demi-vie** est environ deux fois plus longue que celle d'une HNF.

La biodisponibilité des HBPM, après injection par voie sous-cutanée, est proche de 100 %. L'interaction avec l'endothélium est beaucoup plus faible que ne l'est celle des HNF [4, 13].

L'élimination est quasi exclusivement rénale. En conséquence, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale des patients lorsque l'administration d'HBPM est envisagée. En cas d'insuffisance rénale majeure (clairance inférieure à 30 ml/min), l'administration d'HBPM peut être dangereuse et non maîtrisable en raison du risque majeur d'accumulation du produit.

Pour les insuffisances rénales modérées, le risque d'accumulation du produit reste possible. La contre-indication des HBPM devient relative, mais il est recommandé d'éviter les prescriptions prolongées et une surveillance biologique par mesure de l'activité anti-Xa, voire une adaptation de la dose doivent être mises en place.

L'excellente biodisponibilité des HBPM, associée à une durée de vie plus longue de ces molécules, autorise l'utilisation de **la voie sous-cutanée**. Les posologies préventives sont administrées en une seule injection quotidienne. Les posologies curatives ont été initialement réparties en deux injections quotidiennes (toutes les 12 heures). Actuellement, on utilise également la mono-injection quotidienne des HBPM dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse.

La faible variation des réponses interindividuelles chez les patients traités par HBPM autorise leur utilisation **sans surveillance systématique** de leur effet biologique. Ainsi, la surveillance de l'activité anti-Xa n'est-elle pas proposée, que ce soit en traitement préventif ou en traitement curatif.

L'effet biologique des HBPM, administrées à fortes doses, est différent selon que l'on fractionne la dose quotidienne en deux injections ou que l'on n'effectue qu'une injection par 24 heures [4, 13, 26].

1.4.2.5 Propriétés

Les propriétés suivantes les distinguent de l'HNF :

- ❖ une demi-vie plus longue,
- ❖ un rapport d'activité anti Xa/anti IIa supérieur à 1,
- ❖ une meilleure biodisponibilité,
- ❖ leur mode d'administration est exclusivement sous-cutanée,
- ❖ leur élimination est rénale,
- ❖ leur utilisation nécessite moins de surveillance [1, 25].

Elles ont une efficacité égale voire supérieure à l'HNF, et sont de plus en plus largement utilisées avec une simplification des schémas thérapeutiques et des indications élargies [1, 25].

1.4.2.6 Indications

1.4.2.6.1 Traitement prophylactique

Les HBPM sont indiquées :

- ❖ En traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, et chez les patients alités
- ❖ En prévention de la coagulation du circuit de circulation extra corporelle au cours de l'hémodialyse [1, 25].

1.4.2.6.2 Traitement curatif

Elles sont utilisées :

- ❖ En traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées avec ou sans embolie pulmonaire
- ❖ En traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire [1, 25].

1.4.2.7 Posologie

1.4.2.7.1 Traitement préventif

La posologie recommandée est de 0,4 ml en une injection sous cutanée par jour pendant 10 à 14 jours [1, 25].

1.4.2.7.2 Traitement curatif

La posologie recommandée est de 100 UI/Kg/jour répartie en 2 injections espacées de 12 heures [1, 25].

1.4.2.8 Surveillance et précaution d'emploi

Un des avantages des HBPM est la réduction voir la suppression du suivi de l'anticoagulation des patients traités. En pratique, ils ne nécessitent aucun suivi en dehors de la réalisation bihebdomadaire d'une numération des plaquettes.

Le **dosage de l'activité anti-Xa plasmatique** permet de tester l'activité des héparines de bas poids moléculaire, car la faible activité antithrombinique de ces produits ne permet pas d'utiliser les tests habituellement employés pour régler les traitements par l'héparine standard [27]. Le TCA ne peut donc être utilisé dans la surveillance des HBPM. Un allongement du TCA s'observe pourtant lorsque de fortes concentrations d'HBPM sont administrées, notamment en cas de surdosage ou d'accumulation. Ainsi, un ratio de TCA normal rend peu vraisemblable l'éventualité d'un surdosage en HBPM [4].

Par conséquent, La mesure de l'activité anti-Xa reste le test biologique de référence dans la surveillance de ces molécules. L'évaluation de cette activité se fait par une prise de sang réalisée 4h après la troisième injection en cas de traitement avec 2 injections par jours, ou 4h après la deuxième injection en cas de traitement avec une seule injection par jours [28, 29].

L'utilisation des HBPM est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/minute) [1, 25].

Les antiagrégants plaquettaires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-vitamines K, le DEXTRAN 40® potentialisent l'action des HBPM [1, 25].

1.4.2.9 Effets secondaires

Ils comprennent :

- ❖ l'apparition d'hématomes aux points d'injection,
- ❖ les thrombopénies de type I ou II,
- ❖ des réactions allergiques cutanées ou généralisées [1, 25].

1.4.2.10 Antidote

Pour HBPM (utilisation plus rare de l'antidote): L'antagonisation de l'hypocoagulation induite par les HBPM est problématique. En cas de surdosage accidentel, le sulfate de protamine peut être utilisé comme antidote. La fixation de la protamine est limitée du fait du faible poids moléculaire, expliquant une neutralisation incomplète de l'activité anti-Xa. Seule 60 % de l'activité anticoagulante serait alors reversée. En outre, l'activité anti-Xa ne serait pas totalement adaptée pour contrôler l'efficacité de la protamine sur la normalisation de la coagulation et sur le saignement clinique. La protamine reste néanmoins le seul agent actuellement recommandé en cas de saignement sous HBPM, à la dose de 1mg pour 100 unités d'HBPM administrée dans les huit heures précédant la survenue du saignement [30]. La durée de vie plus longue des héparines de bas poids

moléculaire justifie la fragmentation des doses de l'antidote en plusieurs injections successives, ou son administration en perfusions continues [31].

1.5 Comparaison des Avantages et inconvénients des HBPM et des HNF

L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont deux armes majeures de l'arsenal thérapeutique de l'anticoagulation.

Leurs indications sont déterminés en raison de leurs composition, de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Le tableau III montre les avantages et les inconvénients des HNF et HBPM.

Tableau III: Avantages et inconvénients des HBPM et des HNF [21].

Types d'héparine	Avantages	Inconvénient
HNF	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidité d'action. - Disparition rapide de l'activité à l'arrêt du traitement (demi-vie courte). - Utilisable en cas d'insuffisance rénale. - La seule à utiliser en cas d'embolie pulmonaire avec hémodynamique instable ou très symptomatique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Corrélation dose-effet imprévisible - Fenêtre thérapeutique étroite (surveillance rapprochée). - Risque de saignement, de thrombopénie, d'ostéoporose Augmenté. - Traitement nécessitant une hospitalisation.
HBPM	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité > 90 %. - Demi-vie plasmatique longue. - Simplicité de traitement (1 à 2 prises par jour). - Clairance prévisible. - Activité anticoagulante corrélée avec le poids. - Surveillance biologique non nécessaire (sauf cas particuliers). - Risque de saignement, de thrombopénie, d'ostéoporose diminuée. - Très peu d'interactions médicamenteuses - Permettent un traitement ambulatoire. - Diminution du coût de la phase aiguë. 	<ul style="list-style-type: none"> - Problème de dosage en cas d'obésité ou de variations du Poids. - Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et prudence en cas d'insuffisance modérée.

2 Thrombopénies induites par l'héparine

2.1 Définition et classification

Les thrombopénies induites par l'héparine consistent en chute du taux de plaquettes consécutive à une exposition à l'héparine.

La TIH se distingue des autres thrombopénies médicamenteuses par le risque de complications thrombotiques. Les complications hémorragiques sont exceptionnelles, même en cas de thrombopénie inférieure à 50 g/l. Les complications thrombotiques sont devenues rares ces dernières années. Cela est probablement dû à une plus grande vigilance des cliniciens, qui pensent au diagnostic dès le stade de thrombopénie, avant la thrombose; cela est peut-être dû au risque thrombogène qui est moindre lorsqu'il est associé aux HBPM, par rapport aux HNF. Les accidents thrombotiques sont veineux ou artériels et ils sont évocateurs s'ils sont les deux à la fois ou de siège insolite (veine du membre supérieur, veine mésentérique, aorte abdominale...).

La Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH) est une pathologie rare. Malgré de nombreuses publications, peu de grandes séries de patients ont été publiées et encore moins d'études randomisées ont comparé les différentes approches thérapeutiques. De ce fait, le niveau de preuve des études est faible et la force des recommandations en médecine factuelle, en particulier concernant le traitement, est du niveau le plus bas. Les experts ont donc estimé inutile d'assortir chaque proposition d'un grade de recommandation. Néanmoins la gravité potentielle, les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie justifient complètement les recommandations d'une conférence d'experts [32].

Depuis 1980, il est distingué deux types de thrombopénies survenant chez des patients traités par héparines (héparine non fractionnée ou HNF et

héparine de bas poids moléculaire ou HBPM) [32] et pour lesquelles la responsabilité des héparines est retenue:

- ❖ Le type 1, forme bénigne non immunologique. La chute des plaquettes semble secondaire à un effet proagrégant passager de l'héparine. Elle est toujours précoce (inférieur à 5 jours) et est constamment asymptomatique. En effet, la diminution du taux plaquettaire est en général inférieure à 20 % et se normalise malgré la poursuite du traitement anticoagulant [33, 34].
- ❖ Le type 2, plus communément appelée TIH, est un syndrome clinico-biologique grave et immuno-médié. Il est le plus souvent dû à un anticorps reconnaissant un complexe macromoléculaire : le facteur 4 plaquettaire (PF4) lié à l'héparine (H). Il est en résulte une activation des plaquettes et de la coagulation. Il se caractérise par un risque de thrombose très élevé (taux de thrombose 30 fois plus élevé que dans une population contrôle), une chute retardée (entre le 5eme et le 21eme jour de traitement) de la numération plaquettaire (de plus de 40-50 % par rapport à une valeur préalable) [35]. 20 à 50% des patients présentent des complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles [36]. Bien que sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) le délai de survenue d'une TIH puisse excéder 3 semaines, le créneau typique d'apparition est entre 5 et 21 jours. En cas d'exposition préalable à l'héparine dans les 100 jours précédents, la chute plaquettaire peut survenir plus rapidement lors d'une réexposition en raison de la persistance d'anticorps circulants.

Cette complication peut survenir quel que soit le type d'héparine, mais plus souvent avec une HNF. Toute TIH nécessite l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie et interdit sa réintroduction, d'où l'importance d'un

diagnostic exact [37]. Le pronostic de cette affection reste effroyable et le taux de mortalité est de 8 à 20% [36].

Le tableau IV résume les caractéristiques de chaque type de TIH.

Tableau IV: Récapitulatif des caractéristiques des deux types de TIH.

	TIH de type 1	TIH de type 2
	Précoce	Tardive
	Asymptomatique	Grave
	Non immune	Immune
	Régresse spontanément	Pas de régression
Comment définir une TIH		
	TIH de type 1	TIH de type 2
Thrombopénie	Modérée PLQ sup à 100G/L	Sévère, brutale et profonde sup à 40%
Délai de survenue	Précoce (1à 2 jours)	Retardée (5 à 10 jours)
Incidence	Fréquente (10 à 20%)	Plus rare (1 à 5%)
Mécanisme	Interaction directe de l'héparine avec les plaquettes	Mécanisme immuno-allergique
Manifestation clinique	Asymptomatique	Thromboses veineuses+++ qu'artérielles.
Tests biologiques (Ac anti-FP4)	Négatifs	Positifs
Arrêt du traitement	Non	Indispensable

2.2 Historique

Quelques dates importantes permettront de mieux appréhender l'odyssée des TIH qui s'étale sur presque un siècle et continue encore de nos jours :

- ❖ 1916 : McLean identifie une substance anticoagulante naturelle [38],

- ❖ 1918 : Howell et Holt nomment la substance « héparine », car elle est extraite des foies animaux [39] et le foie en grec se disant ἥπαρ « hépar »,
- ❖ 1958 : Weissman et Tobin présentent une série de 10 cas de thrombus blancs et émettent l'hypothèse d'un lien avec le traitement par l'héparine [40],
- ❖ 1969 : Le terme de thrombopénie induite par l'héparine est utilisé par Natelson pour la première fois. Le dosage de plaquettes en routine est apparu depuis peu [41],
- ❖ 1973 : Rhodes découvre le caractère dysimmunitaire de la TIH et les anticorps dépendant de l'héparine [42],
- ❖ 1992 : Amiral décrit l'antigène reconnu par les anticorps lors d'une TIH : un complexe héparine-PF4 [43],
- ❖ 2008: Warkentin publie 3 cas de TIH sans exposition préalable à l'héparine [44].

2.3 Epidémiologie

Séroconversion, thrombopénie et événements thromboemboliques sont intriquées de façon variable et contextuelle, raison pour laquelle l'incidence des TIH est elle-même variable et contextuelle. Elle dépend du type d'héparine utilisé mais aussi du contexte clinique. (Tableau 5). Cet effet secondaire complique jusqu'à 1 à 5 % des traitements par HNF et 0,1 à 0,2 % des traitements par HBPM [45]. Un schéma dit le l'iceberg a été modélisé pour résumer toutes ces variantes (Figure 7). Cependant l'incidence des TIH reste encore imprécise du fait, d'une part, de la complexité du diagnostic et d'autre part, d'une hétérogénéité liée à la pathologie étudiée. Une amélioration des performances des tests biologiques et une stratégie diagnostique homogène et consensuelle (score des 4T par exemple)

permettront peut-être d'estimer avec plus de précision l'incidence de la TIH [46]. Par ailleurs certains facteurs de risques ont été individualisés.

Tableau V: Estimation de l'incidence des séroconversions, TIH et événements thromboemboliques (ETE) en fonction de la pathologie et des molécules utilisées[47].

Evènements	HNF			HBPM	
	Chir. cardiaque	Chir. orthoo	Médecine	Chir. orthoo	Médecine
Séroconversion	50%	15%	3%	8%	3%
TIH	2%	5%	0.5%	1%	0.5%
TIH+ETE	1%	2.5% à 3%	0.25%	0.5%	0.25%

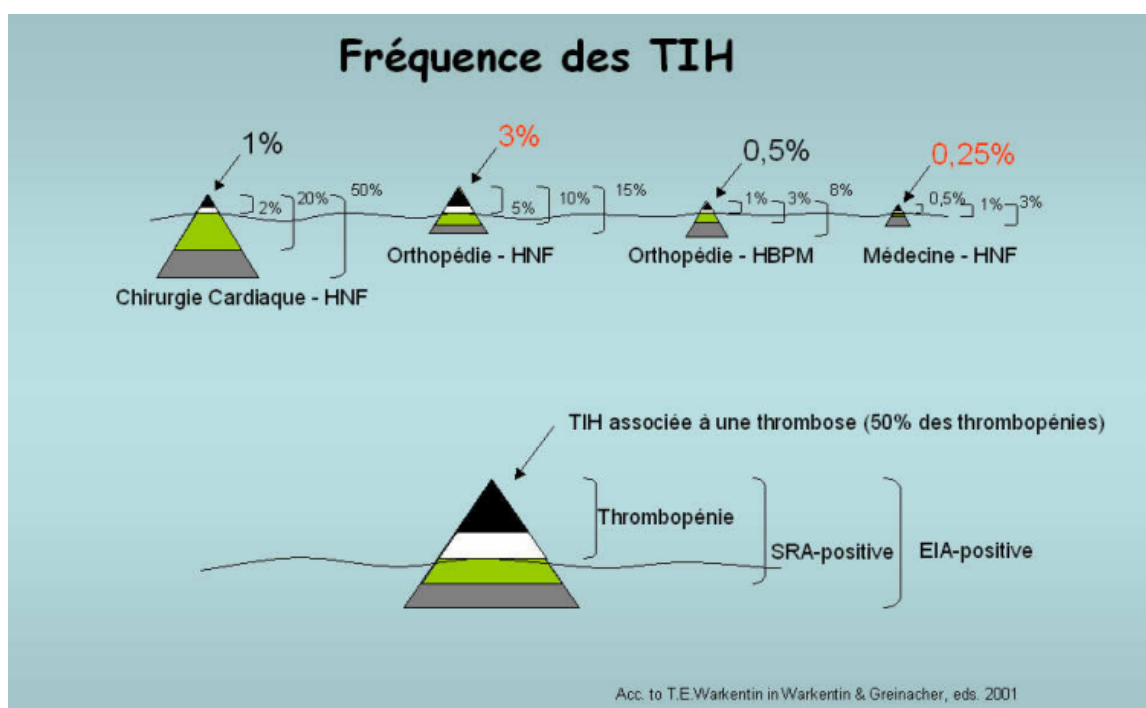


Figure 7: Modèle de l'iceberg [47].

L'utilisation prolongée d'une héparine non fractionnée à forte dose fait le lit de la TIH (Tableau 6).

Le risque de thrombose lors d'une TIH est caractérisé par un Odds ratio de 36 ! [37]. De plus la présence d'une thrombose est particulièrement

péjorative car le risque de mortalité est multiplié par 4, toute pathologie confondue [48].

Tableau VI: Facteurs de risque de TIH [35].

Risk Factors	Relative Importance of Risk Factor		
	Major (OR > 5)	Moderate (OR 3-5)	Minor (OR 1-3)
Heparin duration > 4 d†	Yes		
Recent heparin (past 100 d)‡	Yes		
UFH > LMWH§	Yes		
Postsurgery > medical > obstetric		Yes	
Dose of heparin			
Immunizing: prophylaxis > therapeutic¶		Yes	
Manifesting: therapeutic > prophylaxis > "flushes"¶¶		Yes	
Gender: female > male			Yes
Examples of patient groups with risk estimated to be > 1%			
Postoperative patients receiving prophylactic-dose UFH > 4 d			
Postoperative patients receiving therapeutic-dose UFH > 4 d#			
Examples of patient groups with risk estimated to be 0.1-1%			
Medical/obstetric patients receiving prophylactic or therapeutic-dose UFH > 4 d			
Postsurgery patients receiving LMWH > 4 d			
Postsurgery patients receiving UFH "flushes" > 4 d			
Medical/obstetric patients receiving LMWH after first receiving UFH			
Examples of patients groups with risk estimated to be < 0.1%			
Medical/obstetric patients receiving LMWH > 4 d**			
Medical/obstetric patients receiving only heparin flushes			
Any patient receiving UFH or LMWH < 4 d			

*Based upon assessment of the published literature.^{1,2,4,6,15,17,19,20,34-71}

†Risk declines after 14 days (in the absence of intervening surgery).

‡Risk of rapid-onset HIT if heparin is restarted in a patient exposed within the past 100 days (and especially the last 30 days).

§Difference in risk between UFH and LMWH best established in postsurgery patients and in females.

¶Theoretically, stoichiometric concentrations of PF4/UFH and PF4/LMWH are most likely to be achieved at prophylactic doses.

¶¶Among patients who have HIT antibodies, higher doses of heparin usually result in greater platelet count falls.

#Best established in post-cardiac surgery patients.

**One study³⁸ suggested that the frequency of HIT in medical patients receiving LMWH could be between 0.1-1%, but this study is a statistical outlier and its conclusions remain to be confirmed.^{39,41}

2.4 Physiopathologie

La TIH est une réponse immunitaire contre néo antigène (complexe héparine-PF4). L'apparition d'une TIH compliquée nécessite plusieurs étapes indispensables (Figure 8):

- 1) la formation de complexes macromoléculaires héparine-PF4 ;
- 2) la synthèse d'anticorps anti-PF4-héparine ;
- 3) une activation plaquettaire ;
- 4) une libération de PF4 et de microparticules ;
- 5) des lésions vasculaires immunomédiées et une hyperplasie vasculaire. C'est pour cette raison que seuls quelques patients ayant des anticorps évoluent vers une véritable TIH avec complications thromboemboliques.

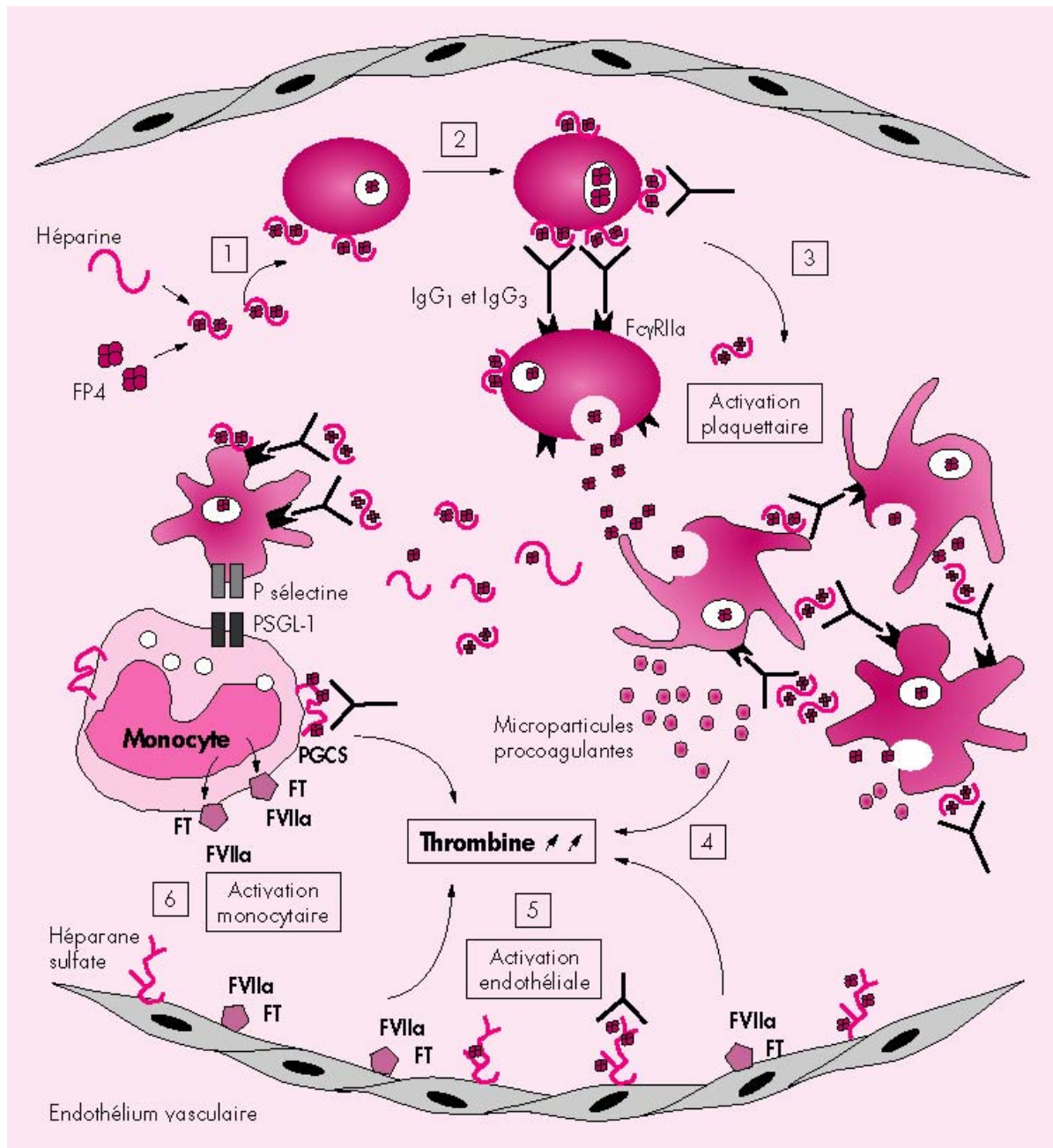


Figure 8: Physiopathologie de la TIH [49].

Les complexes FP4-héparine se fixent aux plaquettes (1). Le FP4 modifié induit la synthèse d'IgG se fixant aux complexes par leur Fab (2) et activant les plaquettes par leur Fc fixé à Fc gamma RIIa (3). Les plaquettes activées libèrent du FP4 neutralisant l'héparine et des microparticules qui favorisent la génération de thrombine (4), celle-ci étant peut être majorée par une activation endothéliale (5) et monocyttaire (6) avec une synthèse de facteur tissulaire (FT). Les monocytes pourraient être stimulés après fixation des anticorps à des complexes associant le FP4 à des protéoglycanes d'héparan sulfate (PGCS).

2.4.1 Interaction héparine-PF4

Les molécules d'héparine et héparine-like sont liées et neutralisées par le PF4 (platelet factor4). Il se trouve dans les granules alpha plaquettaires et existe aussi sous forme liée à l'heparan-sulfate endothéliale. C'est une protéine de 70 acides aminés appartenant à la super famille des bêta-chemokines. Le PF4 constitue 2-3% du pool protéique total d'une plaquette mature. Les rôles exacts du PF4 sont encore méconnus, on sait qu'il peut intervenir dans de multiples processus physiologiques (inflammation, angiogenèse, coagulation et hémostase, mégacaryocytopoièse). En cas d'exposition à l'héparine, le PF4 se lie avec une très haute affinité et forme des complexes macromoléculaires héparine-PF4. Une dose adéquate semble nécessaire pour que les complexes se forment [43] (adéquat : 0.25 UI/ml d'héparine pour 10 ug/ml de PF4).

Cette forte affinité s'explique par la concentration élevée en lysine de l'extrémité C-terminale qui se lie à la molécule d'héparine fortement anionique. Ce complexe néoformé devient immunogène par modification de la conformation du PF4 (exposition d'épitopes antigéniques tels que le 3^{ème} et 4^{ème} résidu cystéine). La TIH survient plus souvent avec les héparines non fractionnées qu'avec les HBPM. Ces polyanions se lient tous au PF4. Cependant la taille des différents complexes varie ainsi que le nombre de complexes formés, d'où la différence d'immunogénicité. Les complexes HNF-PF4 sont composés de deux tétramères de PF4 associé à un polyanion d'héparine et sont beaucoup plus immunogènes [43]. La figure 9 montre une représentation 3D du tétramère PF4 avec les 2 néoépitopes et les charges positives.

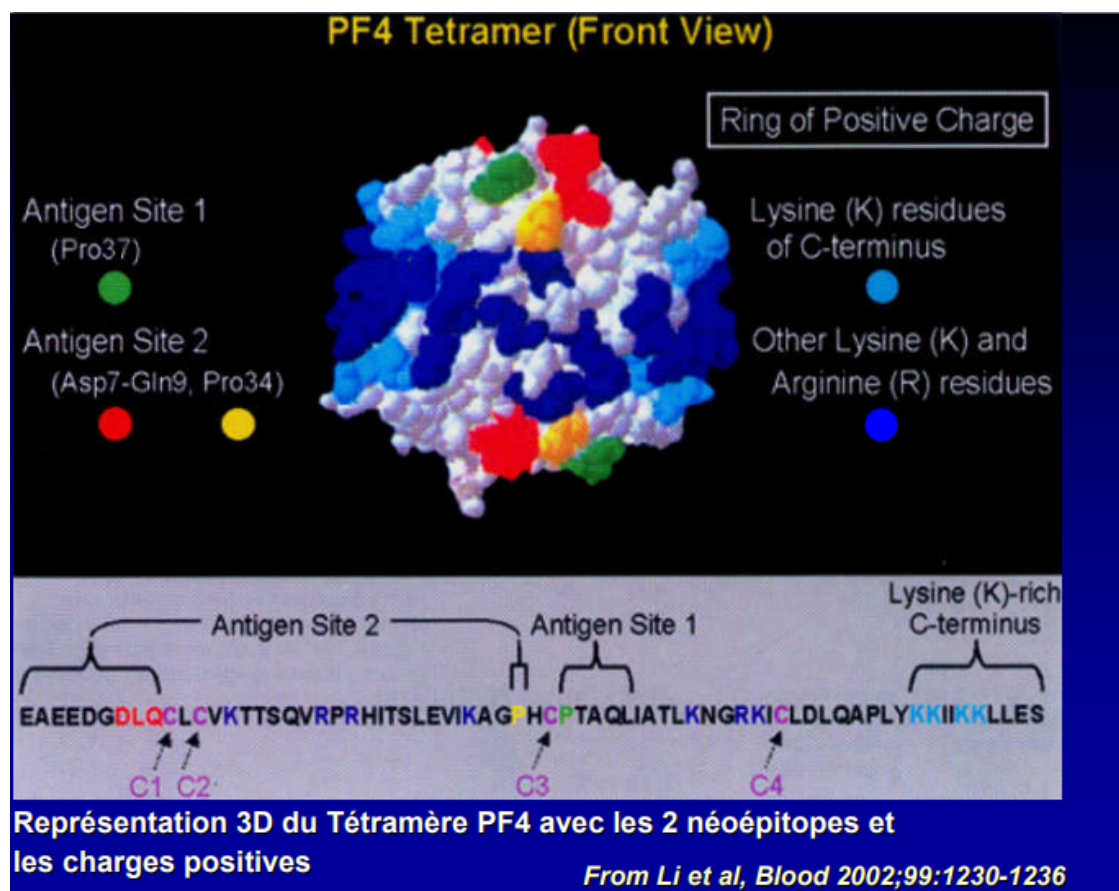


Figure 9: Tétramère de PF4-héparine [49].

2.4.2 Activation du système immunitaire et synthèse d'anticorps

Une fois les épitopes exposés, les cellules présentatrices de l'antigène vont phagocyter les complexes macromoléculaires et apprêter l'antigène T dépendant afin de le présenter aux lymphocytes T-helper. Après coopération avec les lymphocytes B et différenciation plasmocytaire, il ya synthèse d'immunoglobulines. Les isotopes sont surtout des IgG mais parfois des IgM et des IgA. Les épitopes majoritaires sont les complexes héparine-PF4 (dans 75% des cas, les patients développent des anticorps contre le complexe héparine-PF4, dans un quart des cas, les anticorps se lient in vitro à des épitopes exclusivement situés sur le PF4) [50].

De façon plus rare, les anticorps sont dirigés contre l'IL8 ou le NAP2 (*neutrophil-activating peptide-2*) [51].

Le NAP2 est issu de la Platelet Basic Protein (PBP). Elle est stockée dans les granules alpha des mégacaryocytes. Un clivage de la portion N-terminal conduit à la formation de la CTAP-III qui est présente dans les granules plaquettaires alpha. Lors de l'activation plaquettaire le CATP-III est clivé en NAP2. Celui-ci présente une homologie de 60% avec le PF4, incluant la partie C-terminale, portion impliquée dans la liaison avec l'héparine) [51].

L'IL-8 est relargué par les cellules endothéliales sous forme d'une protéine de 77 acides aminés et par les monocytes et les neutrophiles sous une forme plus courte de 72 acides aminés. C'est une chemokine qui attire et active les neutrophiles et un agent de l'angiogenèse. L'IL-8 à 40% d'acides aminés en commun avec le PF4 mais se lie à l'héparine avec une affinité moindre que le NAP2 et le PF-4 [52].

Des auto-anticorps dirigés contre l'IL-8 ont été décrits chez des individus sains à de faibles concentrations. Des concentrations plus élevées, ont été rarement relevées au cours de certains états inflammatoires comme des tumeurs, des infections, en post-opératoire ou dans des maladies auto-immunes [53].

2.4.3 Activation plaquettaire

L'activation plaquettaire est un élément fondamental de la TIH. Une fois les anticorps(IgG) liés aux complexes héparine-PF4 et la formation de complexes immuns réalisés, ceux-ci sont fixés par le FcγRIIA (CD32), récepteur membranaire plaquettaire. Cette liaison provoque l'activation des plaquettes mais aussi leur agrégation et leur dégranulation libérant ainsi encore plus de PF4 et favorisant le cercle vicieux. Certains polymorphismes du CD32 favoriseraient une hyper activation plaquettaire cumulative [54] et augmenteraient le risque thrombotique au cours des TIH [55].

Au même moment sont libérées des visécules de membranes plaquettaires appelées microparticules. Elles sont composées de GPIb, IIb, IIIa, P-selectine, thrombospondine. Elles sont particulièrement thrombogènes et déclenchent une activation intense de la coagulation avec génération de thrombine et dégradation des inhibiteurs (antithrombine, protéine C et héparine cofacteur II) [56]. De plus ces microparticules peuvent générer des lésions sous endothéliales, augmentant ainsi le risque thrombotique. Pour les complexes immuns formés avec des IgM et des IgA, il existe une possible implication des monocytes et des neutrophiles qui expriment les récepteurs Fc-alphaR pour les complexes avec des IgA et des lymphocytes qui exposent des récepteurs Fc-muR pour les complexes avec IgM [57].

2.4.4 Lésions endothéliales

Le PF4 se lie également aux protéoglycanes membranaires de l'endothélium tel que l'héparane-sulfate. En effet celui-ci a une homologie structurale avec l'héparine circulante. Les anticorps peuvent également avoir une réactivité croisée avec les complexes HS-PF4. Par l'action de l'immunité humorale (complexes immuns et activation du complément) mais aussi de l'immunité cellulaire, apparaissent des lésions endothéliales [58]. Il y a alors exposition de tissue factor et de *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), deux facteurs particulièrement pro-thrombotiques.

Certains pensent également qu'il y aurait une hyperplasie endothéliale participant au phénomène d'occlusion vasculaire [59].

2.4.5 Réponse inflammatoire

Bien qu'il soit évident que la réponse humorale occupe une part importante dans la physiopathologie. La réponse cellulaire participe

également. Premièrement on constate in vitro des complexes leucoplaquettaires lorsque du sérum de patient avec un TIH est mis en contact avec du sang total. De plus les monocytes expriment également des glycoaminoglycanes pouvant fixer le PF4 et devenir pro coagulant en sa présence (augmentation de la synthèse de monocyte tissue factor) [57]. Il a été montré que les taux de selectines (P comme plaquettaire, E comme endothéliale et L comme leucocytes) augmentent de façon majeure au cours d'une TIH. Or ces chemokines ont un rôle prépondérant dans le chimiotactisme et la migration des leucocytes au cours de la réponse inflammatoire. Ce constat est un argument de plus pour la participation de l'immunité cellulaire dans les lésions vasculaires [60]. On sait que l'interaction héparine/PF4 induit l'expression de néo-épitopes impliquant plusieurs acides aminés (P37, R49, L55 et K61) et responsables de la réponse immune associée aux TIH qui est médiée par les lymphocytes T helper. La thrombopénie et les complications thrombotiques sont la conséquence d'une activation multicellulaire impliquant les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes [46]. L'activation plaquettaire est secondaire à la fixation des IgG de TIH par leur fragment Fc aux récepteurs plaquettaires FcγRIIIa. Cette interaction induit une activation cellulaire avec libération du contenu des granules plaquettaires et génération de microparticules riches en phospholipides. Les anticorps de TIH pourraient également activer l'endothélium en se fixant au niveau de complexes héparane sulfate/PF4. Les IgG e TIH induisent aussi in vitro en présence de PF4 une synthèse de facteur tissulaire par les monocytes et ce mécanisme pourrait contribuer in vivo aussi à une génération majorée de thrombine et à la survenue de complications thrombotiques [49].

2.5 Aspects cliniques des TIH

La TIH est un paradoxe. Malgré l'utilisation d'un anticoagulant et l'association à une thrombopénie, c'est en fait un véritable état d'hypercoagulabilité qui apparaît. Celui-ci est acquis et médié par le système immunitaire. Du fait d'une importante génération de thrombine, les manifestations hémorragiques (pétéchies, purpura, hémorragies, hématomes au point de ponction...) ne sont pas au 1er plan, ne dépassant pas les 5% des cas [37]. En dehors de certains services de réanimation où celles-ci peuvent atteindre 85% (versus 35% dans le bras non TIH), du fait d'une association beaucoup plus fréquente avec une CIVD [60]. Mise à part cette exception, ce sont les manifestations thrombotiques qui font toute la gravité de cette pathologie.

2.5.1 Thromboses veineuses

Ce sont les complications thromboemboliques veineuses qui sont le plus fréquemment rencontrées au cours des TIH (ratio de 4 :1 pour la thrombose veineuse versus thrombose artérielle) [61]. Elles peuvent apparaître de novo ou au contraire aggraver la thrombose pour laquelle l'héparine était prescrite. Il peut également s'agir de récurrences. Une thrombose ou l'aggravation d'une thrombose sous héparine doit donc toujours mettre la puce à l'oreille du clinicien. 50% des atteintes touchent les membres inférieurs mais toutes les localisations sont possibles (veines mésentériques (Figure 12), sinus cérébraux, veine cave et veine porte, membres supérieurs). Il a été rapporté des cas de *phlegmatia coerulea dolens*. La principale cause de mortalité est l'embolie pulmonaire avec 25.2% [61]. Il semblerait que l'existence préalable d'une lésion endothéliale (cathéter d'angiographie par exemple) soit un facteur de risque de thrombose locale [46].

Une localisation atypique et assez spécifique est la nécrose hémorragique des surrénales (uni ou bilatérale) secondaire à la thrombose des veines surrénaliennes. Elle doit être suspectée en cas de douleurs abdominales avec hyponatrémie-hyperkaliémie, un collapsus peut être associé. Cette complication est également rapportée dans le syndrome des anti-phospholipides et les CIVD (classiquement dénommé syndrome de Waterhouse-Frederickson lors des méningococcémies) [46].

Une autre particularité clinique de la TIH est la gangrène veineuse. Souvent localisée au niveau des membres inférieurs (figure 10), elle peut également être plus centrale (abdomen et thorax) (figure 11). Elle est secondaire à une obstruction des veines de moyen calibre mais aussi des veinules. Heureusement rare, ce syndrome est en général dû à un traitement anticoagulant oral prescrit en relai alors que persiste la thrombopénie. En effet les anti-vitamines K induisent une baisse rapide de la protéine C (de demi-vie plus courte que les autres facteurs vitamine K dépendant), ce qui aggrave de façon transitoire l'état d'hypercoagulabilité. Il existe alors un déséquilibre de la balance hémostatique par surconsommation d'inhibiteur physiologique (protéine C).

Ce syndrome a été particulièrement rapporté lors des traitements par inhibiteurs directs de la thrombine (Lépirudine et argatroban) [62]. En effet du fait d'une interférence avec le temps de Quick, l'estimation de l'INR est faussée, rendant le relais fort périlleux. Un dosage des facteurs vitamine K dépendant serait donc plus judicieux pour juger du niveau d'anticoagulation orale (facteurs II et X inf à 30%). Pour éviter toute complication, le traitement par AVK devra être introduit de manière progressive et seulement après normalisation du taux de plaquettes. Cette complication existe également au cours des déficits homozygotes en protéines C [62].



Figure 10: Nécrose distale chez un patient ayant reçu un AVK au cours d'une TIH [63].



Figure 11: Zones de nécrose abdominales multiples chez un patient recevant une HNF en prophylaxie [63].



Figure 12: Nécrose mésentérique chez un patient ayant une TIH : les anses intestinales lésées sont de couleurs rouge sombre [63].

2.5.2 Thromboses artérielles

Toutes les localisations sont également possibles, de l'infarctus mésentérique à l'ischémie aiguë de membre inférieur (Figure 13) en passant par l'infarctus splénique et l'infarctus du myocarde. Cependant contrairement à l'athérosclérose, les thromboses artérielles des membres inférieurs sont plus fréquentes que les accidents ischémiques cérébraux et les infarctus du myocarde. Typiquement le thrombus est riche en plaquettes et en fibrine et constitue le syndrome du thrombus blanc. Les amputations ne sont pas rares du fait d'une récurrence après embolectomie par Fogarty et microembolisations plus nécrose. En cas de cathétérisme artériel, le site de ponction est également un lieu privilégié de thrombose [62].

A noter également des cas de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) [46].



Figure 13: Ischémie aiguë de membre inférieur droit avec nécrose secondaire [63].

2.5.3 Manifestations cliniques non thrombotiques

2.5.3.1 Les réactions cutanées

Nous avons déjà parlé des gangrènes veineuses, mais il existe d'autres lésions cutanées aspécifiques au cours des TIH. On peut noter des plaques érythémateuses inflammatoires prurigineuses ou non aux points d'injection mais également à distance (Figure 14). Ces lésions sont parfois nécrotiques [64].



Figure 14: Placard érythémateux avec nécrose centrale au point d'injection [63].

Certains patients présentent des livedos en rapport avec une microangiopathie par thromboses micro vasculaires du derme. Ces lésions peuvent parfois prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec décollement bulleux. On rapporte également des réactions anaphylactoides à type d'œdème de Quincke.

Le fait le plus important à remarquer est que 75% des patients présentent des signes dermatologiques n'ont pas de thrombopénie [46].

2.5.3.2 Les réactions systémiques

Dans les 5 à 30 minutes après injection intraveineuse, certains patients présentent des signes systémiques. Ces symptômes sont diverses et variés : fièvre, détresse respiratoire, douleurs abdominales, nausées, flush, diarrhées, hypertension, tachycardie, céphalées et parfois même amnésie antérograde. De façon constante, ces symptômes s'accompagnent d'une chute brutale de la numération plaquettaire [65].

2.6 Aspects biologiques des TIH

2.6.1 La thrombopénie

La thrombopénie est relative. Au cours d'une TIH, elle survient le plus souvent (80% des cas) entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour (80% des cas). Elle consiste en une chute de plus de 40% de la numération plaquettaire de référence. On peut parler de TIH sans réelle thrombopénie. En cas d'exposition à l'héparine dans les 100 jours précédant, la chute plaquettaire peut survenir plus rapidement lors de la réexposition en raison de la persistance d'anticorps circulants. Le délai d'apparition est plus long avec les HBPM (14 jours) qu'avec les HNF (9 jours en moyenne) [66].

Il faut d'abord confirmer cette chute de la numération plaquettaire. Pour cela, il faut s'assurer de l'absence d'agglutination sous EDTA en vérifiant la numération sur tube citraté à 37°. Il est également possible de vérifier l'absence d'amas plaquettaire ou de satellitisme plaquettaire (contexte inflammatoire) au microscope optique [46]. Un dosage capillaire par Unopette reste la référence mais classiquement peu utilisé. Au cours d'une circulation extracorporelle et notamment en chirurgie cardiaque, l'interprétation du taux de plaquettes peut être difficile. En général, on considère que la thrombopénie est interprétable à partir de J5 postopératoire [37, 67].

L'autre paramètre important est l'évolution cinétique de cette chute plaquettaire. Celle-ci doit toujours être interprétée dans le contexte médico-chirurgical du patient. Il faut rechercher une autre cause possible à cette thrombopénie, en sachant que celle-ci peut venir obscurcir le jugement quant à l'imputabilité de l'héparine. Toutefois la cassure du taux de plaquettes par rapport à la date d'introduction de l'héparine est un indice primordial dans l'approche diagnostique [67] (Figure 15).

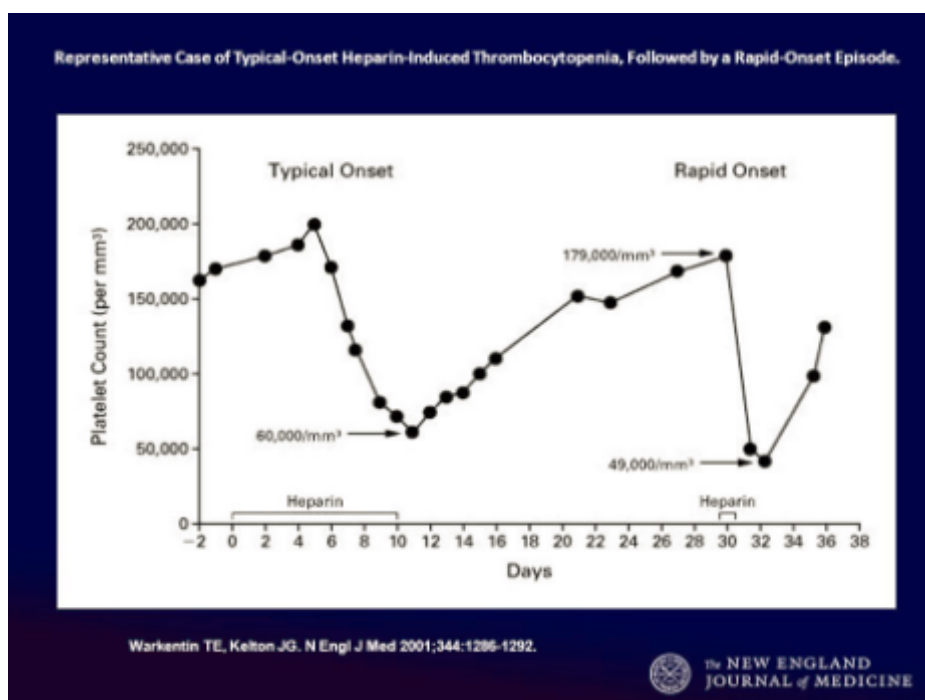


Figure 15: Evolution typique de la numération plaquettaire au cours d'une TIH [67].

Selon les recommandations internationales parues dans CHEST en 2008, la surveillance de la numération plaquettaire n'est plus obligatoire en routine lorsque le risque de TIH est inférieur à 0,1%. Globalement cette recommandation s'applique pour les patients en médecine/obstétrique, traités seulement par HBPM ou les patients médicaux recevant des rinçages d'HNF [37].

Cette recommandation privilégie la contrainte physique et économique de la surveillance plaquettaire au diagnostic et au traitement précoce d'une TIH.

2.6.2 Mise en évidence d'une réaction immunologique héparino-dépendante

Après confirmation de la thrombopénie par un nouveau prélèvement sur tube citraté, les tests biologiques permettant le diagnostic peuvent être effectués. Il existe deux grandes classes de tests biologiques pour détecter la présence d'anticorps dans une TIH : la détection directe d'anticorps à l'aide de tests immunoenzymatiques. Et les tests fonctionnels [68].

2.6.2.1 Les tests immunoenzymatiques

Ces tests détectent la présence d'anticorps sans étudier leurs capacités fonctionnelles [69]. Ces tests sont simples et standardisés [70, 71], et permettent d'obtenir les résultats en 0,5 à 4 heures [72].

Il s'agit du test d'immunodosage ELISA, et du test d'immunofixation en gel. Ils permettent la mise en évidence et la quantification des anticorps anti-PF4.

2.6.2.1.1 Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

C'est le test qui recherche des anticorps spécifiques de la thrombopénie induite par l'héparine.

Ce test permet l'identification de l'isotype de l'immunoglobuline (IgG, IgA et IgM). Celui-ci reconnaît le complexe PF4 lié à l'héparine ou à une autre structure polyanionique (*polyvinyl sulfonate*). Ceux sont des tests standardisés et donc faciles d'accès. Le test est positif si la densité optique dépasse un seuil donné [68].

La sensibilité de ce test est bonne (90 à 97%). Cependant la spécificité est médiocre (74 à 86%) [73]. Il existe donc de nombreux faux-positifs. 30 à 50% des patients sont positifs en sortie de circulation extracorporelle (CEC). Classiquement, la grossesse, le diabète et le syndrome des antiphospholipides sont des causes de positivisation des tests. En cas de négativité avec une probabilité pré-test élevée, il ya lieu de refaire le test 2 à 3 jours après l'arrêt de l'héparinothérapie. Le test revient alors positif dans environ 30% des cas [74].

Par ailleurs, le complexe PF4-héparine ne semble pas être le seul antigène responsable. Il existe des anticorps anti-IL8 ou anti-NAP2 (*neutrophil activating peptide 2*) qui peuvent être impliqués [51]. Ces anticorps ont également été relevés au cours de certains états inflammatoires comme des tumeurs, des infections, en post-opératoire ou dans des maladies autoimmunes [53].

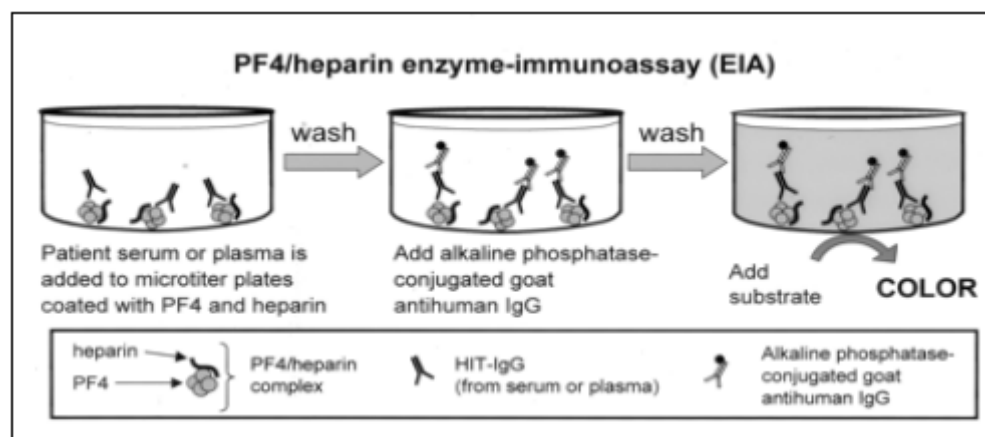


Figure 16: Principe du test ELISA PF4-héparine [4].

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

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

Son principe : il consiste à utiliser un support solide recouvert de complexes FP4-héparine que l'on recouvre du sérum du patient. On révèle les anticorps sériques éventuellement fixés avec un anticorps anti immunoglobuline humaine couplé à la peroxydase.

Avantages du test ELISA:

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

Inconvénients du test ELISA :

- ❖ sa réalisation est difficile dans l'urgence,
- ❖ c'est une bonne méthode mais elle n'est pas très spécifique car elle révèle tous les isotypes d'immunoglobulines humaines, alors que seules les IgG sont spécifiques de la TIH II,
- ❖ Il a une mauvaise valeur prédictive positive de la TIH, mais une bonne valeur prédictive négative,
- ❖ Il existe des techniques en phase liquide, qui sont de meilleure sensibilité car ne détectent que les IgG.

2.6.2.2 L'immunodiffusion en gel

C'est un test qualitatif mettant en évidence des anticorps héparine-dépendants contre le F4P. Il consiste en un test d'agglutination de billes de polystyrène rouge recouvert de PF4-héparine en présence de sérum du

patient. En cas de positivité les billes sont agglutinées et sont retenues dans le gel après centrifugation [75]. Des études à plus grande échelle restent cependant nécessaires pour asseoir cette méthode ayant l'avantage théorique de la rapidité.

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

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

2.6.2.2.1 Autres tests biologiques

D'autres tests biologiques ont été récemment décrits et requièrent une validation par des études plus larges. Il s'agit de :

- ❖ **La cryométrie en flux**: qui recherche une expression membranaire d'antigènes témoins d'une activation plaquettaire (CD62 ou P-sélectine), ou l'émission de microparticules phospholipidiques. (Annexine V).
- ❖ **La bioluminescence** : elle mesure le relargage d'ATP par les granules denses plaquettaires en cas d'activation immunologique héparine dépendante.

2.6.2.3 Les tests fonctionnels

Ils sont basés sur la faculté des IgG du patient à activer les plaquettes du sujet témoin en présence d'héparine, mais ne permettent pas la détection des IgA et IgM. Cependant les tests d'agrégation plaquettaires sont valables quel que soit l'épitope impliqué (PF4-Héparine, IL-8, NAP2) [51]. Deux types de tests fonctionnels prédominent.

2.6.2.3.1 Le test de libération de la sérotonine radio marquée

C'est le gold standard [68]. 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 [76-78].

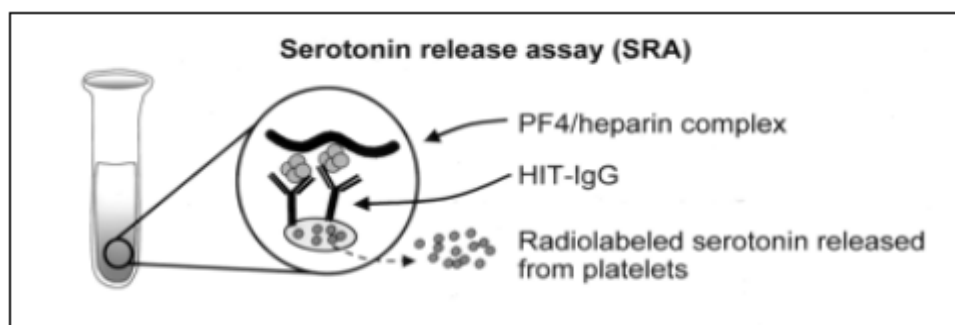


Figure 17: Illustration du SRA [79].

2.6.2.3.2 Le test d'agrégation

Le sérum du patient est mis en présence de plaquettes lavées d'un donneur témoin. Si on constate une agrégation, il ya donc des anticorps dans le sérum du malade. L'agrégation se mesure au cours de trois phases différentes :

- ❖ Sans héparine (contrôle) ;
- ❖ Avec une dose faible d'héparine (0.1 à 0.3 U/mL) ;
- ❖ Avec une dose élevée d'héparine (10 U/mL).

En général, le test est positif s'il y a une agrégation avec une faible dose d'héparine, pas d'agrégation avec une dose élevée d'héparine et, bien sûr pas d'agrégation avec le contrôle.

Il existe plusieurs méthodes de détection de l'agrégation plaquettaire:

- ❖ Les premières s'effectuent sur des plaquettes lavées. L'agrégation est détectée par un test visuel d'agrégation plaquettaire, ou par détection de l'« ATP release » par luminographie ou par quantification de P-selectine voir de microparticules procoagulantes par cytométrie de flux (le test de libération de la sérotonine radiomarquée appartient également à ce groupe d'examen).
- ❖ Le second type de techniques usité est basé sur du plasma citraté riche en plaquettes. Soit on quantifie les liaisons de l'annexine V aux phospholipides anioniques (exprimés sur les plaquettes activées) par cytométrie de flux, soit on juge de l'agrégation plaquettaire par agrégométrie [68].

Deux variables importantes doivent être prises en compte pour l'évaluation des performances diagnostiques de ces tests [80].

La dose d'héparine utilisée. La concentration optimale est entre 0.1 et 1.0 ml le type de plaquettes, car la réaction dépend des récepteurs plaquettaires FcγRIIA (CD32) et leur densité plaquettaire peut affecter les résultats du test d'agrégation. Les performances sont meilleures avec des plaquettes lavées.

Du fait de cette optimisation indispensable, la sensibilité varie de 39% (avec les plaquettes les moins réactives) à 81% (avec les plaquettes les plus réactives) [81].

Les valeurs prédictives positives et négatives dépendent également de la concentration d'héparine et des plaquettes utilisées.

2.6.3 Des tests discordants

Que cela soit au niveau des épitopes reconnus ou des isotypes identifiés, les nombreux tests disponibles sont très différents. Et malheureusement pour le clinicien, leurs négativités n'excluent pas forcément le diagnostic de TIH (Tableau VII).

Tableau VII: Discordance isotype/épitope entre le test d'agrégation et le test ELISA [46].

Complexes	TAP	ELISA
IgG/PF4-polyanion	+	+
IgA ou IgM/PF4-polyanion	-	+
IgG/autre cible	+	-
IgM ou IgA/autre cible	-	-

Interprétation biologique :

En cas de suspicion de TIH II, l'idéal serait de faire le test de référence soit le SRA. Mais à défaut de ce dernier, les autres tests cités ci-dessus sont contributifs.

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

- ❖ **négatifs** : le diagnostic de TIH II est peu probable,
- ❖ **positifs** : le diagnostic de TIH II est très probable.
- ❖ **discordants**: il peut s'agir de la détection d'anticorps IgA ou IgM qui n'activent pas les plaquettes et donc n'ont pas de conséquence clinique (faux positif).

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

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

2.7 Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH

Le tableau VIII résume les avantages et les inconvénients différentes méthodes de diagnostic sérologiques.

Tableau VIII: Comparaison des différentes méthodes diagnostiques sérologiques de la TIH [5].

Tests sérologiques	Avantages	Inconvénients
Agrégation plaquettaire induite à l'héparine	-Accessible facilement au laboratoire. -Résultats immédiats. -Valeur prédictive négative très élevée	-Sensibilité variable (30% à 80%) -Requiert un pool de plasma riche en plaquettes fraîches.
Mesure de l'IgG antihéparine-PF4 (ELISA)	Haute sensibilité et haute spécificité	-10 % de faux négatifs. -Difficile de procéder à l'analyse d'un seul spécimen -Les spécimens doivent être groupés.
Test de libération plaquettaire 14C-sérotonine	Étalon-or (gold standard).	-Peu de laboratoires exécutent cette analyse. -Il s'agit d'une technique laborieuse

2.8 Démarche diagnostique : la synthèse clinico-biologique

La TIH est un syndrome complexe qui nécessite un dialogue efficace entre le clinicien et le biologiste. Ce diagnostic n'est pas à porter à la légère, car il conditionne fortement le devenir du patient, à court et long terme. Une synthèse en deux temps se doit d'être faite systématiquement. Initialement lors de la suspicion diagnostique et rétrospectivement (le meilleur argument pour un diagnostic positif étant la remontée des plaquettes à l'arrêt de l'héparine). Des critères diagnostiques erronés, induisant un sur-diagnostic de TIH, majorent le risque de saignement mais également de décès à court terme [82].

2.8.1 La conduite pratique pour établir le diagnostic de TIH

- a) Ce diagnostic doit reposer sur un ensemble d'arguments :
- ❖ chronologiques : reconstitution de l'évolution de la numération plaquettaire par rapport à l'administration ou la ré-administration de l'héparine ;
 - ❖ séméiologiques : recherche d'accidents thromboemboliques veineux et artériels ;
 - ❖ biologiques: recherche d'anticorps héparine-dépendants ; et après une recherche rigoureuse et approfondie d'une autre cause de thrombopénie ;
 - ❖ la normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément capital du diagnostic malgré son caractère rétrospectif. La réascension des plaquettes débute dès la 48^e h et le temps moyen de correction au-dessus de 150 g l⁻¹ est de 4 à 7 j.

- ❖ Chez des patients avec une thrombopénie très marquée et/ou en présence d'une CIVD, cette correction peut être plus lente jusqu'à 2 semaines [32].
- b) La réalité de la thrombopénie doit être confirmée en éliminant une pseudo thrombopénie. Certaines thrombo-agglutinations persistent avec le tube citraté ; il faut dans ce cas contacter le service d'hématologie biologique [32].
- c) Une authentique TIH peut être observée sans thrombopénie. Seule une diminution des plaquettes de plus de 40 % est objectivée par rapport à une numération de référence, obtenue le plus souvent avant traitement [32].
- d) L'interrogatoire et l'étude anamnestique rigoureuse fournissent les premiers éléments de réflexion. Le plus souvent, les patients présentent des pathologies et des traitements associés (antibiotiques, diurétiques..) potentiellement thrombopéniants [32].
- e) Une autre pathologie hématologique aiguë doit toujours être recherchée et l'analyse rigoureuse de l'hémogramme est nécessaire. Une allo-immunisation antiplaquettaire doit également être évoquée dans le cas d'une administration récente de produits sanguins labiles [32].
- 6) La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès suspicion de la TIH [32].
- 7) Le prélèvement sanguin pour la détection des anticorps héparine-dépendants doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine [32].
- 8) Le délai de réalisation des tests de détection des anticorps héparine-dépendants et d'obtention de leurs résultats doit être le plus court possible (de façon optimale entre 48 à 72 h). Le résultat de cette

démarche biologique ne conditionne pas la prise en charge précoce des patients [32].

9) Les deux types de tests (Elisa et activation plaquettaire) sont complémentaires et permettent d'améliorer le diagnostic de TIH. Il est donc nécessaire d'effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-F4P et un test fonctionnel (AP ou SRA):

- ❖ si les 2 tests sont positifs, le diagnostic de TIH est très probable ;
- ❖ si les deux tests sont négatifs le diagnostic de TIH est peu probable. Cependant si la probabilité clinique de TIH est assez élevée, le diagnostic de TIH ne peut être formellement exclu ; plus rarement, dans une authentique TIH un seul des tests peut être positif. Si seul le test Elisa est positif, il peut s'agir d'une vraie TIH liée à la présence d'anticorps de classe IgA ou IgM qui n'activent pas in vitro les plaquettes. Toutefois après chirurgie cardiaque avec CEC un résultat positif du seul test Elisa n'est pas suffisant pour retenir le diagnostic de TIH [32].

10) Au terme de l'épisode, il est important d'aboutir à une conclusion diagnostique claire qui prenne en compte tous les éléments y compris l'évolution de la numération plaquettaire [32].

11) Il est obligatoire de déclarer au centre régional de pharmacovigilance toute suspicion de TIH [32].

En conclusion, le diagnostic de TIH nécessite une concertation entre cliniciens et biologistes compte tenu notamment des enjeux immédiats (choix du traitement antithrombotique) et secondaires (possibilité d'une prescription ultérieure d'un traitement antithrombotique) très importants pour le malade.

Le résultat de cette démarche biologique ne conditionne pas la prise en charge précoce du patient ! Il ne faut donc pas attendre les résultats

biologiques pour arrêter l'héparine et la substituer. Le score des 4T permet d'établir une probabilité pré-test [82]. Son principal intérêt est de donner au clinicien un support décisionnel pour l'arrêt de l'héparine.

Il faut toujours éliminer une autre cause de thrombopénie (médicaments autres, infection, auto-immunité, envahissement médullaire, carences vitaminiques...) et rechercher systématiquement une CIVD. Tout en sachant que les causes de thrombopénie peuvent être intriquées et donc n'excluent pas forcément le diagnostic [83]!

2.8.2 Les autres étiologies d'une thrombopénie chez un patient traité par l'héparine

a) En rapport avec l'héparine

Une thrombopénie précoce, dans les deux premiers jours et modérée peut résulter de l'effet proagrégant de l'HNF. Elle peut aussi témoigner d'une TIH de survenue précoce après réintroduction d'héparine chez un patient sensibilisé [32].

b) D'autres diagnostics sont possibles et doivent être confirmés:

- ❖ L'hémodilution dans un contexte postopératoire, la consommation des plaquettes dans les circuits extracorporels ou la contre-pulsion par un ballonnet intra-aortique sont des circonstances cliniques le plus souvent faciles à identifier [32].
- ❖ Le purpura post-transfusionnel, lié à une alloimmunisation, ne doit pas être méconnu (typiquement baisse majeure, brutale des plaquettes et contexte hémorragique). Le diagnostic de cette thrombopénie allo-immune est indispensable compte tenu de l'attitude différente à envisager et de l'urgence de cette décision [32].
- ❖ L'utilisation de plus en plus fréquente des inhibiteurs des glycoprotéines GPIIb-IIIa dans les syndromes coronaires aigus a

révélé la survenue possible de thrombopénie précoce et majeure [32].

- ❖ La responsabilité de certaines chimiothérapies antimitotiques est aussi à évaluer chez les patients cancéreux qui présentent des circonstances favorisant intriquées et pour qui l'établissement du diagnostic formel de TIH reste délicat [32].

2.8.3 Les moyens de prévention de la TIH

La prévention primaire des TIH s'articule essentiellement autour de trois grands axes:

- ❖ utilisation des héparines uniquement dans les indications validées;
- ❖ durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK ;
- ❖ utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées [32].

La prévention secondaire passe par l'établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH [32].

2.8.4 Les moyens de diagnostic précoce de TIH chez le patient traité par héparine

Ces moyens doivent être appliqués à tous les patients recevant de l'héparine quels que soient son poids moléculaire, sa dose et sa voie d'administration (intraveineuse, sous-cutanée, purge de cathéter, cathéter ou circuit préenduit d'héparine) [32].

Le diagnostic précoce repose sur la surveillance de la numération plaquettaire. Un comptage des plaquettes doit être fait avant le début du traitement par héparine, puis, à partir du 5^e j, au moins 2 fois par semaine pendant au minimum le 1^{er} mois du traitement par héparine [32].

Chez les patients chirurgicaux, les numérations plaquettaires en périodes préopératoire et postopératoire immédiates servent de référence ; elles permettent de détecter l'absence de ré-ascension des plaquettes ou leur diminution de 40 % après leur ré-ascension [32].

Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, une surveillance des plaquettes dès les premières heures après la réintroduction de l'héparine s'impose [32].

La recherche d'une TIH doit être faite quelle que soit l'évolution du compte plaquettaire chez tous les patients présentant une thrombose ou une aggravation symptomatique d'une thrombose préexistante sous traitement héparinique.

Une règle «pré-tests», appelée règle des 4T (illustrée dans le tableau IX) [82], permet d'évaluer la probabilité d'une TIH.

La règle des 4T a été proposée par WARKENTIN et correspond à un score de probabilité clinico-biologique permettant de classer les patients du risque faible au risque élevé de TIH [82]. Ce score tient compte de la thrombopénie, du délai de survenue de celle-ci, de la présence de thrombose, de la présence ou non d'une autre cause de thrombopénie [82].

Probabilité :

- *Forte : Score 6 à 8* (témoigne d'une probabilité élevée de TIH II),
- *Moyenne : Score 4 à 5* (témoigne d'une probabilité modérée de TIH II),
- *Faible : Score 0 à 3* (signifie qu'il y a une faible probabilité de TIH II).

Tableau IX: Score des 4T [82]

	Score	2	1	0			
Thrombopénie		Chute relative des plaquettes > 50 % avec nadir des plaquettes $\geq 20 \times 10^9/L$	Chute relative des plaquettes de 30-50 % ou nadir des plaquettes $10-19 \times 10^9/L$	Chute relative des plaquettes < 30% ou nadir des plaquettes < $10 \times 10^9/L$			
Timing ^b de la chute de plaquettes		Apparition ^c de la chute clairement entre les jours 5-10 ou \leq jour 1 si exposition récente à l'héparine durant les 30 derniers jours	Apparition ^c de la chute pendant les jours 5-10 compatible avec une TIH mais histoire incertaine (p. ex. décomptes de plaquettes manquants) ; début de chute après le jour 10 ; début de chute \leq jour 1 (si exposition à l'héparine durant les 31 à 100 derniers jours)	Apparition ^c de la chute < jour 4 sans exposition à l'héparine			
Thrombose ou autre manifestation		Nouvelle thrombose documentée; nécrose cutanée ou réaction systémique aiguë après un bolus IV d'héparine non fractionnée	Extension ou récurrence de thrombose; plaques érythémateuses; thrombose suspectée (pas encore prouvée)	Aucune			
Autre cause de chute des plaquettes		Aucune évidente	Possible	Définie			
Score TOTAL		Réévaluation périodique selon les informations disponibles					
Probabilité pré-test							
Élevée		Intermédiaire			Faible		
8	7	6	5	4	3	2	1

La numération plaquettaire qui permet d'établir la thrombopénie et d'éliminer une pseudo thrombopénie est indispensable et urgente pour le diagnostic. Un taux de plaquettes inf à 100 G/L ou une diminution de la numération plaquettaire de 30 à 50% de la valeur initiale plaident en faveur d'une TIH. Une TIH peut en effet être diagnostiquée en l'absence de thrombopénie absolue sur la base d'une diminution des plaquettes de plus de 30% par rapport au taux de départ. Cette thrombopénie/diminution

plaquettaire survient fréquemment entre le 5ème et le 20ème jour de traitement par héparine. Il est donc recommandé de réaliser une numération plaquettaire avant de commencer un traitement par héparine. Une surveillance du taux de plaquettes doit être instaurée à partir du 5ème jour, puis 2 fois par semaine pendant au minimum le premier mois du traitement. Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, la surveillance des plaquettes doit être réalisée dès les premières heures après avoir réinstauré l'administration d'héparine.

La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soigneuse de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic de TIH de manière plus fiable. Des algorithmes diagnostiques sont proposés pour envisager la prise en charge (Figure 18) [84].

En conclusion, Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement à son diagnostic. Le diagnostic biologique est essentiel et doit être conduit de manière rigoureuse. En pratique le diagnostic ne peut être établi que plusieurs jours après la suspicion. Il ne doit jamais retarder l'arrêt de l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution à action immédiate [85].

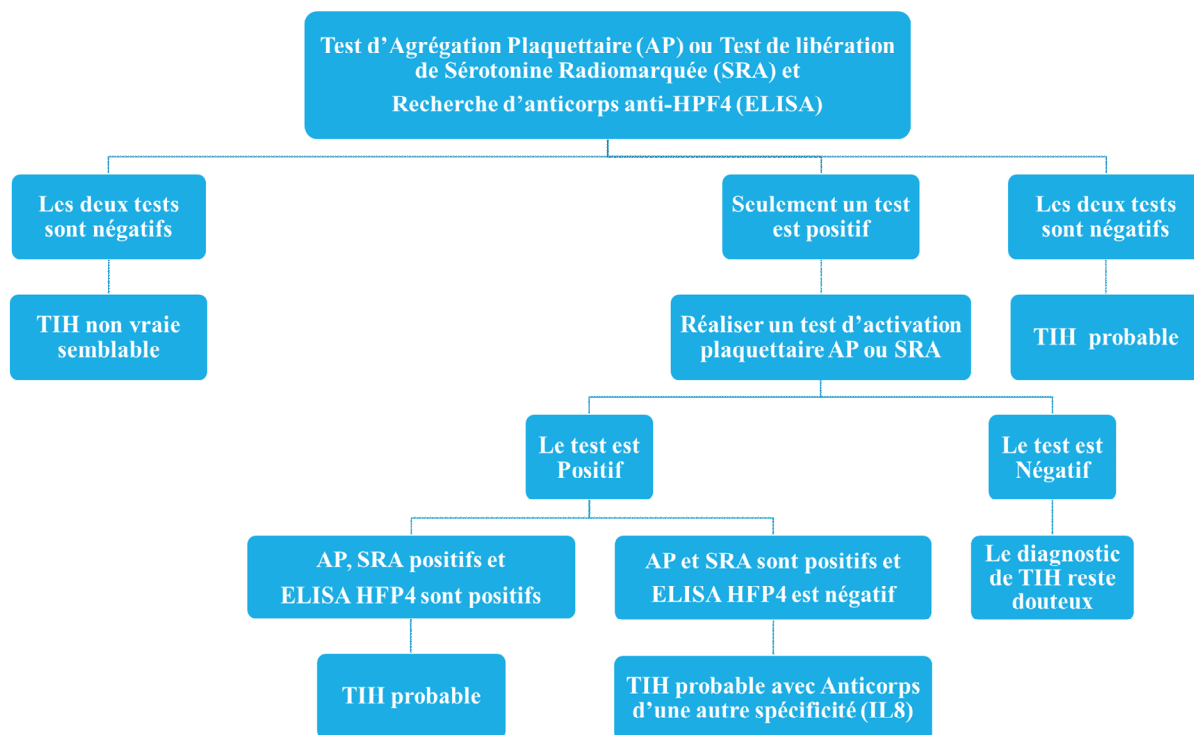


Figure 18: Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine [77].

Abréviations

AP : test d'agrégation plaquettaire, *SRA* : test de libération de sérotonine radio marquée,

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

2.9 Prise en charge thérapeutique de la TIH

2.9.1 Principes généraux

Le but de la prise en charge est de diminuer la génération de thrombine et l'activation plaquettaire afin de minimiser le risque thrombotique. Pour ce faire, on peut suivre l'aphorisme du Pr Elalamy : « Suspicion, Suspension, Substitution, Surveillance » [86].

La conduite à tenir devant une suspicion de TIH est l'arrêt de l'héparine et son remplacement par un autre agent anti-thrombotique après contrôle de la numération plaquettaire [87]. Enfin une substitution immédiate par un autre anticoagulant doit être débutée. Il ne faut pas attendre les résultats

biologiques car tout délai d'attente entraîne un risque vital pour le patient, avec un risque d'événements cliniques de 6% par jour en cas de délai sans anticoagulant substitutif [88]. Une échographie doppler des membres inférieurs doit être effectuée pour guider les posologies d'anticoagulant, cet examen permettant de déterminer l'existence ou non d'une thrombose cliniquement non décelée. Pour finir il faut surveiller l'absence de complications et aussi la remontée des plaquettes sous traitement de substitution (confirmation rétrospective du diagnostic). En effet l'absence de remontée dans les 72 heures doit faire évoquer une réaction croisée au danaparoïde ou une extension thrombotique liée à une insuffisance de traitement ou une erreur diagnostique bien sûr [86].

2.9.2 Les principaux médicaments de substitution :

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

Trois molécules ont été particulièrement étudiées:

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

2.9.2.1 Le danaparoïde sodique (ORGARAN®)

2.9.2.1.1 Définition

C'est un héparinoïde dont la préparation contient de l'héparane-sulfate, du dermatane –sulfate et du chondroïtine-sulfate [76]. Il ne contient pas d'héparine, ni de fragment d'héparine.

2.9.2.1.2 Propriétés

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

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

2.9.2.1.3 Indications

Elles comprennent :

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

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

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

2.9.2.1.4 Posologie et modes d'administration

2.9.2.1.4.1 Traitement prophylactique

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

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

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

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

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

2.9.2.1.4.2 Traitement curatif

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

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

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

La dose d'entretien peut être administrée:

- ❖ En intraveineuse continue à la seringue électrique, ou en sous cutané avec une décroissance progressive.
- ❖ *En intraveineuse continue (IVSE)*, le schéma de décroissance est le suivant:
 - **400 UI/heure** pendant **4 heures** puis,
 - **300 UI /heure** pendant les **4 heures** suivantes puis ensuite,
 - **150 et 200 UI /heure** pendant toute la durée du traitement, à ajuster en fonction de l'activité anti Xa plasmatique.
- ❖ *En sous cutané (SC)*, la dose d'entretien est adaptée au poids du patient:
 - **1500 UI** deux fois par jour si le poids < **55 Kg**,

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

2.9.2.1.5 Surveillance et précautions d'emploi

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

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

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

Le relais danaparoïde sodique et AVK n'est institué que lorsque le risque 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).

2.9.2.1.6 Effets secondaires

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

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

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

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

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

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

2.9.2.2 Les hirudines

2.9.2.2.1 La lépirudine (REFLUDAN®)

2.9.2.2.1.1 Définition

C'est une hirudine recombinante, inhibitrice directe de la thrombine humaine [76].

2.9.2.2.1.2 Propriété

Elle bloque tous les effets de la thrombine notamment la transformation du fibrinogène en fibrine, et l'activation plaquettaire [76].

La demi-vie d'élimination est comprise entre **0,8 et 1,7 heure**, et l'élimination est essentiellement rénale [76].

2.9.2.2.1.3 Indication

L'AMM concerne le traitement des patients atteints d'une TIH II, et le traitement de la maladie thrombo-embolique en général [76].

2.9.2.2.1.4 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de: **0,4 mg/Kg** en bolus intraveineux suivi de **0,15 mg/kg** en perfusion intra veineuse continue. La voie d'administration est exclusivement intra veineuse [76].

2.9.2.2.1.5 Surveillance et précaution d'emploi

L'adaptation de la posologie est essentielle, étant donnée une grande variabilité intra et inter individuelle de l'action anticoagulante [76].

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 [76].

Ils proposent d'utiliser le temps d'Ecarinel (ECT) sur plasma ou sur sang total, ou l'activité anti thrombotique plasmatique par méthode chromogénique [76].

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 [76].

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 [76].

Le relais lépirudine-AVK n'est institué que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par la lépirudine [76].

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 [76].

2.9.2.2.1.6 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.

Cependant une étude de Tardy [76] a montré qu'une posologie de **0.06 mg/kg/h** permettait de diminuer les complications hémorragiques sans aggraver le pronostic thrombotique.

Selon cette même étude, les deux facteurs de risque de saignement sont une dose supérieure à 0.07 mg/kg/h, une durée longue de traitement et l'insuffisance rénale. D'ailleurs en cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire les posologies en fonction de la clairance de la créatinine et des tests biologiques.

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.

2.9.2.2.2 La désirudine (REVASC®)

2.9.2.2.2.1 Définition

C'est une hirudine recombinante [76].

2.9.2.2.2.2 Propriétés

La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures et l'élimination urinaire atteint 40 à 50 % de la dose administrée [76].

2.9.2.2.2.3 Indication

La désirudine est indiquée dans la prévention de la thrombose veineuse après une prothèse de hanche et de genou [76].

2.9.2.2.4 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 [76].

2.9.2.2.5 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) [76].

Des précautions doivent être prises lors de risques accrus de complications hémorragiques et ou sur certains terrains [76].

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 [76].

2.9.2.3 L'argatroban (ARGATROBAN®)

2.9.2.3.1 Définition

C'est un inhibiteur direct de la thrombine [32].

2.9.2.3.2 Propriétés

Il se lie de façon sélective et réversible au site catalytique de la thrombine agissant ainsi comme un inhibiteur compétitif [32].

Il n'y a pas de réaction croisée avec l'héparine [32].

Sa demi-vie est comprise entre 40 et 50 minutes [32].

2.9.2.3.3 Indications

L'AMM a été obtenu en Amérique du nord et au Japon pour les angioplasties coronariennes et le traitement de la TIH II [32].

2.9.2.3.4 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.(= TTPa : temps de thromboplastine partiellement activée),
- ❖ qui doit être compris entre 1,5 et 3 fois la normale [32].

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 [32].

2.9.2.4 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 [32].

2.9.3 Comparaison danaparoïde sodique–lepirudine (H)

Il n'existe aucune étude comparative directe entre ces deux molécules. On ne peut rigoureusement comparer ces deux médicaments ni en terme d'efficacité ni en terme de tolérance [32].

Il n'existe aucun antagoniste pharmacologique pour ces deux médicaments [32].

2.9.4 Durée du traitement d'une TIH

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 [89].

2.9.5 Les stratégies thérapeutiques qui peuvent être proposées en milieu médical en présence d'une TIH

1. Traitement anticoagulant à visée curative dans le cadre de la maladie thromboembolique d'origine veineuse, de l'insuffisance coronaire aiguë et des cardiopathies avec arythmie.

La lépirudine ou le danaparoiide sodique sont prioritairement utilisés en prenant en compte le terrain (en particulier le risque hémorragique et l'existence éventuelle d'une insuffisance rénale) ainsi que les possibilités locales de surveillance biologique [32].

2. Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse

L'usage préférentiel du danaparoiide sodique est recommandé [32].

3. Radiologie interventionnelle

La lépirudine est recommandée. L'utilisation du danaparoiide sodique est possible.

4. Épuration extrarénale : hémodialyse séquentielle

Chez un patient relevant de l'hémodialyse séquentielle, on peut utiliser le danaparoiide sodique, avec une surveillance biologique étroite; l'activité

anti-Xa résiduelle non négligeable en fin de séance et la longue demi-vie du danaparoïde sodique, favorisent les complications hémorragiques pendant plusieurs heures après la fin de l'hémodialyse. L'usage de la lépirudine dans cette indication est envisageable à la condition d'utiliser des membranes de faible perméabilité mais avec un risque hémorragique augmenté. L'utilisation du citrate de sodium ou de la prostacycline est envisageable dans des centres expérimentés [32].

5. Hémofiltration

L'utilisation du danaparoïde sodique paraît la solution la plus logique, avec les mêmes limitations que pour l'hémodialyse séquentielle. La lépirudine est préconisée en seconde intention, malgré une expérience limitée dans ce cadre [32].

Les contraintes techniques liées à l'utilisation du citrate de sodium et le risque d'instabilité hémodynamique inhérent à la prostacycline paraissent des facteurs limitant majeurs [32].

6. Héparinisation des cathéters

L'arrêt de toute héparinisation des cathéters, de même que l'ablation éventuelle des matériels imprégnés d'héparine sont impératifs. La perméabilité des cathéters est maintenue sans médicament ou avec du citrate de sodium. La coumadine à dose fixe de 1 mg/j pourrait être une alternative.

Pour les chambres implantables l'absence d'anticoagulation peut être proposée, sinon le citrate de sodium ou le danaparoïde sodique peuvent être utilisés.

7. Femme enceinte

Le danaparoïde sodique ne passant pas la barrière placentaire est recommandé. La lépirudine est contre indiquée.

8. Enfant

Le danaparoïde sodique ou la lépirudine sont utilisables en adaptant les doses et sous réserve d'une surveillance biologique adaptée.

2.9.6 Les autres médicaments ou traitements utilisables chez un patient suspect de TIH

2.9.6.1 Antagonistes de la vitamine K (AVK)

- ❖ ils ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë,
- ❖ ils sont introduits au plutôt, lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée,
- ❖ ils doivent être mis en route sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparoïde sodique ou hirudine),
- ❖ les relais danaparoïde sodique–AVK et lépirudine–AVK nécessitent des précautions explicitées par le RCP,
- ❖ A l'heure actuelle, l'acénocoumarol : Sintrom® 4mg est le seul AVK disponible au Maroc. En pratique courante, le traitement est initié à 1/4 de cp, la posologie est adaptée ensuite en fonction des résultats de l'INR, et l'augmentation de la dose se fait par pallier de 1mg [32].

2.9.6.2 Agents antiplaquettaires

Les agents antiplaquettaires ne peuvent être utilisés seuls. L'intérêt de l'association d'agents antiplaquettaires et d'anticoagulants peut être discuté dans certains cas de TIH avec complications thrombotiques artérielles [32].

L'association de l'aspirine à un anticoagulant augmente le risque hémorragique. L'efficacité d'une telle association n'a pas été validée. L'iloprost (Iloprost®) et l'époprosténol (Flolan®) comportant des risques d'hypotension sévère, ne sont pas indiqués en dehors de la chirurgie cardiovasculaire [32].

Les antagonistes des récepteurs GPIIb–IIIa ont été utilisés avec succès dans de rares cas d'occlusion coronaire aiguë post-angioplastie au cours de TIH et le tirofiban (Agrastat®) pour la réalisation de CEC en chirurgie cardiaque [83].

2.9.6.3 Thrombolytiques

Ils peuvent être une indication de la prise en charge des complications thrombotiques graves survenant au cours des TIH.

2.9.6.4 Immunoglobulines, plasmaphérèses

Ces thérapeutiques ont été exceptionnellement utilisées.

2.9.6.5 Interruption cave

L'interruption cave par la pose d'un filtre peut être proposée en cas d'embolie pulmonaire grave associée à un risque hémorragique élevé mais avec un risque d'oblitération thrombotique aiguë.

2.9.6.6 Chirurgie

La thromboembolctomie chirurgicale appartient à l'éventail thérapeutique, mais sa pratique est exceptionnelle et se justifie lorsque l'ischémie menace le pronostic fonctionnel du ou des membre (s) et/ou le pronostic vital.

2.9.6.7 D'autres agents antithrombotiques intéressants : (voir thèse héparine dans documents)

Apparus depuis 2008 en Anglais, ils ont d'abord été appelés NOAC : New Oral Anti-Coagulants puis Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants, pour les distinguer des AVK. Enfin le terme DOAC : Direct oral Anticoagulants a été proposé en Juin 2015 (Barnes et al, JTH 2015). Le terme DOAC a été adopté au Sous-Comité : Control of Anticoagulant du Congrès de l'ISTH (International society on Thrombosis and Haemostasis) à Toronto. En Français, le terme NACO (Nouveaux Anti-Coagulants Oraux) était remplacé depuis quelque temps par AOD (Anticoagulants oraux Directs). Ainsi, maintenant, le terme Anglais est DOAC, Français est AOD [90].

Tous les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ne nécessitent pas de co-facteur pour être efficaces, ils inhibent de façon directe et réversible un facteur spécifique de la cascade de coagulation, ce qui implique que le délai d'apparition et de disparition de l'effet anticoagulant est rapide (quelques heures). La dénomination des AOD fait référence à leur mécanisme d'action :

- ❖ Les gatrans (dabigatran, ximélagatran retiré en 2006 en raison de son hépatotoxicité) : Le dabigatran étexilate, après administration orale, est rapidement transformé en dabigatran. Il inhibe directement la thrombine libre ou lié au thrombus et empêche la conversion du fibrinogène en fibrine soluble. Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques ni au facteur 4 plaquettaire [91, 92].
- ❖ Les xabans (apixaban, rivaroxaban, edoxaban et betrixaban): ce sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa libre ou lié, ils empêchent la transformation de la prothrombine en thrombine. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques [91, 92].

Les AOD ont fait leur apparition sur le marché dans les années 2000. La première molécule commercialisée en mai 2004 en Europe et en juillet 2005 en France était le Ximélagatran ou EXANTA®, un inhibiteur direct de la thrombine. Il était indiqué dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après une chirurgie programmée de pose de prothèse totale de hanche ou de genou. Mais l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été retiré en 2006 du fait de sa trop grande toxicité hépatique [93]. D'autres molécules ont ensuite été développées (Voir le Tableau XI) [94]:

- ❖ Le Dabigatran étexilate ou PRADAXA® (75, 110 et 150 mg) est également un inhibiteur direct de la thrombine (anti-facteur II). Il est commercialisé en France depuis juillet 2008 ;

- ❖ Le Rivaroxaban ou XARELTO® (10 mg, 15 mg et 20 mg) et l'Apixaban ou 14 ELIQUIS® (2,5 et 5 mg), inhibiteurs directs du facteur X activé (facteur Xa). Le Rivaroxaban est commercialisé en France depuis janvier 2009 ;
- ❖ L'Apixaban est sorti en janvier 2012.

Tableau X: Les AOD disponibles en France [94].

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Forme galénique	Date de commercialisation
Inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa)	Rivaroxaban (Bayer)	Xarelto® 10 mg	comprimé	2009
		Xarelto® 15 mg	comprimé	
		Xarelto® 20 mg	comprimé	
	Apixaban (Pfizer)	Equilis® 2,5 mg	comprimé	2012
Inhibiteur direct de thrombine	Dabigatran étextilate (Bohringer)	Pradaxa® 75 mg	Gélule	2008

Le rivaroxaban est le seul AOD utilisable au Maroc (Tableau XII) dans la prévention des événements athérombotiques.

Tableau XI: Les AOD disponibles au Maroc (d'après la Direction de Médicament et de la Pharmacie – Rabat).

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Inhibiteur direct du facteur X activé (Xa)	Rivaroxaban (Bayer)	Xarelto® 10 mg Cp PELLICULE BOITE DE 10
		Xarelto® 10 mg Cp PELLICULE BOITE DE 100
		Xarelto® 10 mg Cp PELLICULE BOITE DE 5
		Xarelto® 15 mg Cp PELLICULE BOITE DE 14
		Xarelto® 15 mg Cp PELLICULE BOITE DE 42
		Xarelto® 20 mg Cp PELLICULE BOITE DE 14
		Xarelto® 20 mg Cp PELLICULE BOITE DE 28

L'argatroban est une antithrombine directe utilisée au Japon et en Amérique du Nord, qui a déjà obtenu l'autorisation d'utilisation dans ces pays pour la prise en charge des TIH avec complications thromboemboliques. La posologie initiale recommandée est 2ug/kg/min (0,5 à 1,2 ug/kg/min dans les cas d'insuffisance cardiaque, d'anasarque, en post-opératoire de chirurgie cardiaque et en cas de défaillance multi-viscérale) et est ajustée pour atteindre un temps de céphaline activé de 1,5 à 3,0. Les posologies actuellement recommandées pour l'ensemble de la population semblent être adéquates pour les insuffisants rénaux [95].

L'argatroban augmente l'INR, rendant le relais avec les AVK plus périlleux.

En France La première indication des AOD ayant obtenu l'AMM était la prévention de la maladie thromboembolique veineuse dans les suites d'une chirurgie de mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou [96] :

- ❖ Pradaxa® 75 mg et 110 mg (AMM en mars 2008) ;
- ❖ Xarelto® 10 mg (AMM en septembre 2008) ;

❖ Eliquis® 2,5 mg (AMM en mai 2011).

Seul le Rivaroxaban (extension d'AMM accordée en novembre 2012), était indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et dans la prévention de leur récurrence chez l'adulte. Le rivaroxaban est également le seul AOD utilisable dans la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'ASS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine [96, 97].

Contrairement aux **AVK**, ces nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves.

Le **pentasaccharide** ou fondaparinux sodium (**Arixtra®**) est une molécule de synthèse ayant une action anti-Xa pure et indirecte.

La posologie en prévention de la thrombose veineuse profonde en chirurgie orthopédique est de 2,5 mg en une injection sous-cutanée par jour. Elle est de 7,5 mg en une injection sous-cutanée par jour dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire ; la dose est réduite à 5 mg chez les patients de moins de 50 kg et est augmentée à 10 mg chez les patients pesant plus de 100 kg.

Par ailleurs, le Fondaparinux a démontré son efficacité dans les syndromes aigus coronariens pour la prise en charge de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST. Ces indications sont basées sur les résultats de deux études cliniques, Oasis 5 et Oasis 6, qui ont inclus respectivement plus de 20 000 et plus de 12 000 patients, et dont les résultats ont été publiés en 2006. La posologie initiale est de 2,5 mg, utilisée en prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux, en une injection par voie intraveineuse, suivie d'une injection par

jour à la dose de 2,5 mg par voie sous-cutanée pendant huit jours. Le groupe contrôle recevait de l'Enoxaparine ou de l'héparine non fractionnée à doses thérapeutiques [98].

Tableau XII: Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage.

DCI	Nom commercial		Indication	
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)	
rivaroxaban		Xarelto®		10 mg
apixaban		Eliquis®		2,5 mg
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque	
rivaroxaban		Xarelto®		15 mg 20 mg
apixaban		Eliquis®		2,5 mg 5 mg
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte	
rivaroxaban		Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine: prévention des événements athérotrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
		Dosage non disponible à ce jour en France		

2.9.7 Les thérapeutiques dangereuses lors de la phase aiguë de TIH

- ❖ Les HBPM sont formellement contre-indiquées en cas de TIH avec l'HNF,
- ❖ La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée car elle peut favoriser la survenue de thromboses ou le processus de

consommation. Les hémorragies associées aux TIH sont exceptionnelles, mais des transfusions plaquettaires sont envisageables en cas de saignement grave,

- ❖ Les AVK ne doivent jamais être utilisés seuls [32].

2.9.8 Prévention de la TIH

La prévention primaire des TIH nécessite : une utilisation raisonnée des héparines, une durée d'utilisation des héparines la plus courte possible et une utilisation préférentielle des HBPM. L'idéal serait d'arrêter l'utilisation au profit d'autres anticoagulants. Les études sont en cours [32].

La prévention secondaire passe par un diagnostic de certitude et l'établissement d'un certificat médical attestant celui-ci [32].

De même il est recommandé de remettre au patient un certificat médical de contre-indication à un traitement héparinique [32].

2.10 Aspects économiques

Selon Smythe [99], le surcout d'un patient présentant une TIH est de **14387 US dollars** avec une augmentation de 14.5 jours de la durée d'hospitalisation. Soit **719350 USD** par an pour un hôpital qui accueillerait 50 nouveaux cas par an et ayant un faible taux d'occupation de ses lits. Ce surcout peut augmenter jusqu'à **1493299 USD** si le taux d'occupation est élevé et en fonction du stade de gravité de la TIH. Il est également important de noter que ces calculs ont été effectués avec une incidence de TIH à 0,2 %.

Frame [100] a évalué le surcout des TIH dans un centre de chirurgie cardio-vasculaire sur une période de 4.5 ans. Sur 129 patients diagnostiqués, la durée d'hospitalisation était augmentée de 11.9 jours et le cout total par patient était de **30202 dollars** soit un surcout total de **3896058 USD**. De plus le cout d'un patient ayant une TIH secondaire à un traitement par HNF serait doublé par rapport au patient exposé à une HBPM.**70** [101].

Selon Wilke [102], le surcout est évalué à **9000 euros**. En France, les surcouts semblent plus modestes.

Une étude d'Elalamy [103] a estimé le cout d'une TIH à **3300-3700 euros** par patient.

Conclusion

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est la complication la plus sévère du traitement héparinique. L'intérêt du diagnostic biologique est évident pour l'épidémiologie, la pharmacovigilance de ces accidents et pour définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Cet intérêt est accru en raison de l'absence d'un critère clinique diagnostique de certitude. Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être fondée sur le diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnétique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles, responsables d'une thrombose veineuse extensive résistant au traitement anticoagulant. Il faudra toujours congeler un aliquote de plasma ou de sérum pour permettre le diagnostic même rétrospectif afin d'établir une déclaration à la pharmacovigilance et un certificat attestant de cette immunisation conditionnant l'avenir de la stratégie anticoagulante éventuelle chez le patient. Les progrès dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TIH sont indiscutables mais ils demandent encore à être mieux diffusés.

Malgré de nombreuses publications, peu de grandes séries de patients ont été publiées et encore moins d'études randomisées ont comparé les différentes approches thérapeutiques. De ce fait, le niveau de preuve des études est faible et la force des recommandations en médecine factuelle, en particulier concernant le traitement, est du niveau le plus bas.

Résumé

Titre : Thrombopénies induites par l'héparine avancées actuelles

Auteur : Safaa BASSIL

Mots clés: héparine, plaquettes, PF4, thrombose, diagnostic

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est une maladie clinico-biologique qui est caractérisée par une diminution du nombre de plaquette sanguine survenant après l'administration de tout type d'héparine.

Il y a deux différents types de TIH. Le premier est le TIH de Type I qui est le plus fréquent et qui survient chez 10% des patients. C'est un trouble non-immunitaire qui n'est pas associé à un risque accru de thrombose.

Le deuxième, le TIH de type II est une complication rare et dangereuse qui affecte 1% à 3% des patients recevant de l'héparine. C'est un trouble immunitaire associé à un risque accru de thrombose.

Un diagnostic clinique et biologique précoce et un traitement adéquat peuvent réduire considérablement la morbidité et la mortalité.

Le diagnostic de TIH est basé essentiellement sur les résultats cliniques et soutenu par des tests laboratoire, principalement des immuno-dosages et des tests fonctionnels.

Quand une TIH est suspectée ou confirmée chez un patient, toute administration d'héparine doit être arrêtée et une autre forme d'anticoagulation doit être administrée jusqu'à ce que la numération plaquettaire se rétablisse. Les options de traitement comprennent l'inhibition de la formation de thrombine ou utilisation d'inhibiteurs directs de la thrombine.

L'objectif de ce travail est d'analyser les principales caractéristiques des deux types de TIH, en insistant sur le diagnostic, les manifestations cliniques et le traitement de ce syndrome.

Abstract

Title: Advanced Heparin-Induced Thrombocytopenia

Author: Safaa BASSIL

Key words: Heparin, platelets, PF4, thrombosis, laboratory diagnosis.

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) is a clinico-biological syndrome characterized by a decrease in platelet count occurring after administration of various forms of heparin, an anticoagulant.

Two different types of HIT are described. The first, HIT Type I is the most common form of HIT, occurs in 10% of patients. It's a non-immune disorder and is not associated with an increased risk of thrombosis.

The second, HIT type II is a rare and dangerous condition which affects 1% to 3% of patients receiving heparin. It's an immune-mediated disorder and is associated with an increased risk of thrombosis.

Early clinical and biological diagnosis and an adequate treatment can significantly reduce the morbidity and mortality associated with HIT.

The diagnosis of HIT is based on clinical findings and supported by confirmatory laboratory testing, mainly immunoassays and functional tests.

After HIT is suspected or confirmed, all forms of heparin should be withdrawn and an alternative form of anticoagulation should be administered until the platelet count recovers. The Treatment options include inhibition of thrombin formation or direct thrombin inhibitors.

In this thesis, we will analyze the main characteristics of both types of HIT, focusing mostly on the diagnosis, clinical manifestations and treatment of this syndrome.

ملخص

العنوان: نقص الصفائح المحدث بالهيبارين

المؤلف: صفاء باسل

الكلمات المفتاحية: الهيبارين، الصفائح الدموية، PF4، تخثر الدم، التشخيص.

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين هي متلازمة سريرية بيولوجية تتميز بانخفاض عدد الصفائح الدموية نتيجة تناول أشكال مختلفة من مضاد التخثر الهيبارين.

يوجد نوعين مختلفين من TIH. الأول، TIH نوع I هو الشكل الأكثر شيوعاً، ويصيب 10% من المرضى. انه اضطراب غير مناعي وغير مرتبط بخطر تخثر الدم.

الثاني، TIH نوع II هو حالة نادرة وخطيرة تصيب من 1% إلى 3% من المرضى الذين يتلقون الهيبارين. انها اضطراب مناعي بوساطة ومرتبطة بخطر تخثر الدم. TIH

التشخيص السريري والبيولوجي المبكر لنقص الصفائح المحدث بالهيبارين والعلاج المناسب يمكن أن تقلل بشكل كبير من معدلات الاعتلال والوفيات.

يستند تشخيص TIH على النتائج السريرية وبدعم بالاختبارات المعملية المؤكدة، خاصة الاختبارات الوظيفية والمناعية.

بعد الاشتباه أو تأكيد الإصابة بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين، يجب إيقاف جميع أشكال العلاج بالهيبارين وينبغي إعطاء شكل بديل من مضادات التخثر حتى يسترجع عدد الصفائح الدموية. وتشمل خيارات العلاج تثبيط تشكيل الثرومبين أو مثبطات الثرومبين المباشرة.

الهدف من هذه الأطروحة هو تحليل موجز للخصائص الرئيسية لكلا النوعين من نقص الصفائح المحدث بالهيبارين، مع التركيز على التشخيص والمظاهر السريرية والعلاج من هذه المتلازمة.

Bibliographies

1. Elalamy, I., *Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie*. . EMC-Médecine, 2005. **2** p. 617-630.
2. Warkentin, T.E. and A. Greinacher, *Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery*. *Ann Thorac Surg*, 2003. **76**(6): p. 2121-31.
3. Bussey, H., J.L. Francis, and G. Heparin Consensus, *Heparin overview and issues*. *Pharmacotherapy*, 2004. **24**(8 Pt 2): p. 103S-107S.
4. Potron G, N.P., *Héparines*. . *Encycl Méd Chir*, 2001. **11**: p. 19-3560.
5. Kassis, J., *Thrombocytopénie: portez une attention particulière à l'héparine*. *Ann Biol Clin Qué*, 2006. **43**(2) p. 24-27.
6. *Anticoagulants : principes et règles d'utilisation des héparines*. . <http://www.besancon-cardio.org/cours/56-anticoagulants-heparines.php>, 15/04/2018.
7. Émile, C., *Est-ce la fin des thrombopénies induites à l'héparine?* . *Actualités pharmaceutiques hospitalières* 2008. **16**(novembre): p. 4-5.
8. Caen, J. and S. Bellucci, *Faut-il prescrire l'héparine pour faire remonter le chiffre plaquettaire*. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1996. **8**(2) (février): p. 125-8.
9. *Héparine*. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/POLY.Chp.5.2.html>, 15/04/2018.
10. H., C.H., et al., *Le domaine Choay - la structure responsable de l'activité anticoagulante des héparines*. *Bull. Acad. Natle Méd*, 2003. **187**(1): p. 59-67.
11. M., V., *Biochimie hématologie*. . Vol. 2 Edition 3 2007: WOLTERS KLUWER, de collection le moniteur internat
12. Camboulives J, P.O.T.d.t.c.l.e.m.a.e.f., *Traitement des thromboses chez l'enfant : médicaments antithrombotiques et fibrinolytiques*. *Réanimation* 2001. **10** p. 487-94.
13. Samama, J.I., Weitz Hirsh J, Kenneth Bauer A, Maria Donati B, Gould M, Meyer M. , *Parenteral Anticoagulants*. *Chest* 2008 **133** p. 141S-159S.

14. Drouet L, R.L., *Cibles des médicaments antithrombotiques. Biophotonique et imagerie*. 2006 **22(10)**(octobre): p. 887-892.
15. *Hémostase : anticoagulants : héparines et dérivés*. http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_1860.html. 15/04/2018.
16. Niclot, P., *Héparine*. Correspondances en neurologie vasculaire, 2001 **1**.
17. Jude, B., et al., [*Monitoring of heparin therapy during extracorporeal bypass: what are the remaining questions?*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2004. **23(6)**: p. 589-96.
18. *Héparines, anti vitamines K*.; <http://www.medix.free.fr/sim/heparines-antivitamine-k.php>. 15/04/2018.
19. Hemker, H.C., A.M. Fischer, and P. Cornu, *Héparine*. . Sem Hôp Paris, 1986. **62(6): 341-35**.
20. Ariel Cohen A., B.N., *Coeur et médecine interne* Vol. 2. 2002: Éditions Estem. Paris.
21. Laza-Achille, M., E. Desruennes, and M. Di Palma, [*Treatment of venous thrombosis in cancer patients: practical aspects*]. Bull Cancer, 2006. **93(3)**: p. 271-81.
22. Kettani, N., *Le guide des médicaments au Maroc GMM*. Médika, 2008. **Edition 3**
23. *Collectif. Vidal, le dictionnaire*. 2009. **Edition 85**.
24. Isetta, C., *Réversion de l'héparine*. RBM 1999 **21(1)**: p. 26-30.
25. ALHEN-GELAS, M., *Thrombopénies à l'héparine : est-ce la fin ?* . Rev Fr labo, 2008. **399**: p. 12-14.
26. Leclerc-Foucras, S., P.M. Mertes, and P. N'Guyen, [*What kind of treatment are available in deep vein thrombosis prevention?*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24(8)**: p. 862-70.
27. Caquet, R., *250 examens de laboratoire : prescription et interprétation*. 2008. **Edition 10**
28. Perlemuter, L.P., G., Pitard, L. , *Guide pratique de l'infirmière*. 2008. **Edition 2**.
29. *Laboratoire CERBA. Guide des analyses spécialisées*. 2007. **Edition 5**

30. Tremeya, B.V., B. , *Prise en charge des accidents des anticoagulants*. Réanimation, 2008. **17**: p. 363-369.
31. Mottier, D., *Prise en charge des accidents hémorragiques liés aux antithrombotiques dans un contexte d'urgence*, in *8 ème Conférences Médecins SFMU LC*. 2003 p. 13-26.
32. Blanloeil, Y. and G. Janvier, [*Heparin-induced thrombocytopenia: about an Experts' Conference*]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2003. **22**(2): p. 88-90.
33. Franchini, M., *Heparin-induced thrombocytopenia: an update*. *Thromb J*, 2005. **3**: p. 14.
34. Samama, M.-M.A.a., *Hémorragies et thromboses*. 2009: Paris.
35. Warkentin, T.E., et al., *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest.*, 2008. (**8th Edition**). **133**(6 Suppl): p. 340S-380S.
36. Arepaly, G.M. and T.L. Ortel, *Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia*. *N Engl J Med.*, 2006. **24 ;355 (8):809-17**.
37. Warkentin, T.E., *Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. e454-8.
38. Mac Lean, J., *The discovery of heparin*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 1916. **41: 250**.
39. Howell, W.H. and E. Holt, *Studies on heparin*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 1918. **47 :328**.
40. Weissman, R.E. and R.W. Tobin, *Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy*. *AMA Arch Surg*, 1958. **76 : 219-25**.
41. Natelson, E.A., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected reponse to treatment of consumption coagulopathy*. *Ann Intern Med*, 1969. **71**: p. 1121-1125.
42. Rhodes, G.R., R.H. Dixon, and D. Silver, *Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations*. *Surg gynecol obstet* 1973. **136 :409-16**.

43. Amiral, J., et al., *Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia*. *Thromb Haemost*, 1992. **68**(1): p. 95-6.
44. Warkentin, T.E., et al., *A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia*. *Am J Med*, 2008. **121**(7): p. 632-6.
45. Martel, N., J. Lee, and P.S. Wells, *Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis*. *Blood*, 2005. **106**(8): p. 2710-5.
46. Elalamy, I., *Les 10 points clés sur les TIH*. 2007, L'Européenne d'éditions.: Boulogne, France.
47. Lee, D.H. and T.E. Warkentin, *Heparin-induced thrombocytopenia in HIT*, M.D. Inc., Editor. 2001: New York. .
48. La Monte, M.P., P.M. Brown, and M.J. Hursting, *Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy*. *Crit Care Med*, 2004. **32** (4) :976-80.
49. Gruel, Y. and C. Poulard, *Physiopathologie des thrombopénies et des thromboses induites par les héparines*. *Hematol.*, 2002. **8**(4): p. 241-52.
50. Poulard, C., et al., *Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium*. *Br J Haematol*, 1997. **99**(2): p. 273-80.
51. Amiral, J., et al., *Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia*. *Blood*, 1996. **88**(2): p. 410-6.
52. Baggiolini, M., A. Walz, and S.L. Kunkel, *Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils*. *J Clin Invest*, 1989. **84**(4): p. 1045-9.
53. Sylvester, L., et al., 1992. *J Clin Invest Neutrophil attractant protein-1-immunoglobulin G immune complexes and free anti-NAP-antibody in normal human serum*. **90**: p. 471-81.

54. Carlsson, L.E., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia: new insights into the impact of the FcγRIIa-R-H131 polymorphism*. Blood, 1998. **92**(5): p. 1526-31.
55. Carlsson, L.E., et al., *Platelet receptor and clotting factor polymorphisms as genetic risk factors for thromboembolic complications in heparin-induced thrombocytopenia*. Pharmacogenetics, 2003. **13**(5): p. 253-8.
56. Warkentin, T.E., et al., *Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia*. Blood, 1994. **84**(11): p. 3691-9.
57. Pouplard, C., et al., *Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia*. Blood, 2001. **97**(10): p. 3300-2.
58. Cines, D.B., A. Tomaski, and S. Tannenbaum, *Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia*. N Engl J Med, 1987. **316**(10): p. 581-9.
59. Kwaan, H.C. and S. Sakurai, *Endothelial cell hyperplasia contributes to thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia*. Semin Thromb Hemost, 1999. **25 Suppl 1**: p. 23-7.
60. Fareed, J., et al., *Selectins in the HIT syndrome: pathophysiologic role and therapeutic modulation*. Semin Thromb Hemost, 1999. **25 Suppl 1**: p. 37-42.
61. Warkentin, T.E. and J.G. Kelton, *A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia*. Am J Med, 1996. **101**(5): p. 502-7.
62. Spencer, F.A., *Heparin-induced thrombocytopenia: patient profiles and clinical manifestations*. J Thromb Thrombolysis, 2000. **10 Suppl 1**: p. 21-25.
63. Ali, O., *Images in heparin-induced thrombocytopenia*. J Thromb Thrombolysis, 2000. **10 Suppl 1**: p. 27-33.
64. Warkentin, T.E., et al., *Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study*. Chest, 2005. **127**(5): p. 1857-61.

65. Warkentin, T.E., et al., *Acute systemic reactions to IV bolus heparin therapy : characterization and relationship to heparin-induced thrombocytopenia* Blood, 1992. **80 (Suppl. 1)**: p. 160-1.
66. Gruel, Y., et al., *Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia*. Br J Haematol, 2003. **121(5)**: p. 786-92.
67. Warkentin, T.E. and J.G. Kelton, *Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2001. **344(17)**: p. 1286-92.
68. Warkentin, T.E., *Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia*. J Thromb Thrombolysis, 2000. **10 Suppl 1**: p. 35-45.
69. Francis, J.L., *A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex*. Semin Thromb Hemost, 2004. **30(3)**: p. 359-68.
70. Bartholomew, J.R., S.M. Begelman, and A. Almahameed, *Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management*. Cleve Clin J Med, 2005. **72 Suppl 1**: p. S31-6.
71. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Groupe d'étude hémostase et thrombose de la Société française d'hématologie, Société française de cardiologie, Société de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine.* , in SFAR, C. d'experts., Editor. 2002: Paris.
72. Leo, A. and S. Winteroll, *Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants*. Clin Diagn Lab Immunol, 2003. **10(5)**: p. 731-40.
73. Arepally, G.M. and T.L. Ortel, *Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia*. N Engl J Med, 2006. **355(8)**: p. 809-17.
74. Refaai, M.A., M. Laposata, and E.M. Van Cott, *Clinical significance of a borderline titer in a negative ELISA test for heparin-induced thrombocytopenia*. Am J Clin Pathol, 2003. **119(1)**: p. 61-5.
75. Eichler, P., et al., *The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays*. Br J Haematol, 2002. **116(4)**: p. 887-91.
76. *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. Thrombopénie induite par l'héparine.*, in *Conférence d'experts*. 2003: Paris. p. 455-464.
77. POUPLARD, C., S. REGINE, and Y. GRUEL, *Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine : un syndrome clinico-biologique sévère*. 2006. **378**: p. 49-58.
78. GRUEL, Y. and C. POUPLARD, *Allergie aux héparines*. Rev Fr Allergo Immuno cliniq 2002. **12**: p. 97-103.
79. Warkentin, T.E., *New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia*. Chest, 2005. **127**(2 Suppl): p. 35S-45S.
80. Pfueller, S.L. and R. David, *Different platelet specificities of heparin-dependent platelet aggregating factors in heparin-associated immune thrombocytopenia*. Br J Haematol, 1986. **64**(1): p. 149-59.
81. Sheridan, D., C. Carter, and J.G. Kelton, *A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia*. Blood, 1986. **67**(1): p. 27-30.
82. Lo, G.K., et al., *Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(4): p. 759-65.
83. *Conférence d'experts thrombopénie induite par l'héparine*. SFAR, GEHT, SRLF, SFC., in *Conférence d'experts*. 2002: Paris; France. .
84. Elalamy, I., *Heparin-induced thrombocytopenia: A complex clinical and laboratory paradox requiring multidisciplinary management*. Anesthesiology rounds, 2009 **8**(1).
85. Lavigne-Lissalde, G., E. Dorangeon, and S. Brun, *Les thrombopénies: Un état des lieux*. SPECTRA BIOLOGIE 2005. **152**: p. 26-33.
86. Elalamy, I., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management*. Ann Med, 2000. **32 Suppl 1**: p. 60-7.
87. Baccus, C., P. Hans, and J.F. Brichant, *Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH)*. Rev Med Liège, 2009. **64 : 9** p. 450-456.

88. Rice, L., *Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient)*. Arch Intern Med, 2004. **164**(18): p. 1961-4.
89. Commin, P.L., et al., *[Use of heparin and platelet GPIIb/IIIa inhibitor tirofiban for cardiac surgery in patients for suspicion of heparin-induced thrombocytopenia]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2006. **25**(11-12): p. 1153-7.
90. Conard, J., *les AOD*
<http://www.gitathrombose.org/data/ModuleGestionDeContenu/FlashActu/NAC/O/945.asp>, in *les AOD au Congrès de l'ISTH à Toronto*. 06 octobre 2015.
91. Allain, P., *Nouveaux anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, Apixaban*.
<http://www.pharmacorama.com/ezine/20110213170621.php>, in *Pharmacorama, connaissance des médicaments*. Février 2011.
92. Alsac, E., T. Bar, and M. Crétal, *Rivaroxaban, the first oral direct factor Xa inhibitor*. Informa healthcare, 2009. **10** (18): p. 2945-6.
93. ANSM, *Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran*.
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Pointspresse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>.
14 Février 2006.
94. ANSM, *Les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance*.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf. 2012.
95. Redy, B.V., et al., *Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy*. Ann Pharmacother, 2005. **39** (10): p. 1601-5.
96. ANSM, *Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance*. www.ansm.sante.fr. avril 2014: p. 78.
97. (HAS)., H.A.d.S. *Commission de la Transparence Xarelto (Fibrillation Atriale) [Internet]*. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242080/fr/xarelto-avcavisct11771. 15/04/2018.
98. Samama, M. and F. Depasse, *[From old to new anticoagulants: the role of the biologist]*. Ann Biol Clin (Paris), 2009. **67**(5): p. 525-34.

99. Smythe, M.A., et al., *The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia*. Chest, 2008. **134**(3): p. 568-573.
100. Frame, J.N., *The heparin induced thrombocytopenia task force model : implementing quality improvement and economic outcome initiatives*. Sem Hematol, 2005 **Suppl 42**(3): p. s28-s35.
101. Baroletti, S., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) : clinical and economic outcomes*. . Thromb Haemost, 2008. **100** (6) p. 1130-5.
102. Wilke, T., et al., *The costs of heparin-induced thrombocytopenia : a patient-based cost of illness analysis*. J Thromb Haemost, 2009. **7** (5): p. 766-73.
103. Elalamy, I., et al., *Heparin-Induced Thrombocytopenia : An Estimate of the Average Cost in the Hospital Setting in France*. Clin Appl Thromb Hemost, 2009 **15**(4) p. 428-34.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté:

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب و الصيدلة - الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم
أن أراقب الله في مهنتي
أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي
وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم
أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما
فيه صالحا لصحة
العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي
تجاه
المريض و كرامته الإنسانية.
أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و
بأدب
السلوك و الشرف، وكذا بالاستقامة و الترفع
أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع
عليها أثناء
القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد
الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف
زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي
و الله على ما أقول شهيد.



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2018

أطروحة رقم: 61/2018

نقص الصفائح المحدث بالهيبارين

اطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....:

من طرف

الآنسة: صفاء باسل

المزودة في 03 أبريل 1991 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الهيبارين، الصفائح الدموية، PF4، تخثر الدم، التشخيص

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة: سعاد بن كيران.

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

