

LES THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE (TIH) OU LE DEVENIR PROTHROMBOTIQUE D'UN ANTICOAGULANT

MM SAMAMA, I. ELALAMY.

Service d'Hématologie Biologique, HOTEL-DIEU de PARIS

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) d'origine auto-immune représente un paradoxe et la complication la plus grave de l'héparinothérapie. Elle survient dans 1 à 5% des traitements par héparine non fractionnée et dans 0,1 à 0,2% en cas d'héparine de bas poids moléculaire. Il s'agit généralement d'une diminution brutale (>50%) de la numération plaquettaire apparaissant dans plus de 80% des cas entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour. La génération d'anticorps dirigés contre des complexes antigéniques héparine/Facteur 4 Plaquettaire (F4P) est retrouvée chez plus de 80% des patients. Ces anticorps ont la potentialité d'activer les plaquettes (via le CD32), les monocytes et les cellules endothéliales (via les glycosaminoglycanes) en provoquant ainsi une activation systémique de la coagulation responsable de la symptomatologie thrombotique fréquemment associée à ce syndrome. L'étude minutieuse de l'anamnèse clinico-biologique est indispensable pour évaluer la probabilité d'imputabilité de TIH avec l'établissement d'un score diagnostique. Le diagnostic biologique est réalisé par des laboratoires spécialisés. Il existe deux types de tests (Score des 4T). **Les tests fonctionnels** qui détectent l'existence d'un facteur plasmatique chez le patient capable d'activer les plaquettes de sujets témoin de façon strictement dépendante de l'héparine. Diverses méthodes sont proposées : technique agrégométrique, test de libération de la sérotonine radiomarquée, bioluminescence (libération d'ADP ou d'ATP granulaire) et cytométrie en flux (expression de P-sélectine (CD62) à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes). **Les tests immunologiques** en ELISA permettent la mise en évidence et la semi-quantification, en phase solide, des anticorps générés : anti-Facteur 4 Plaquettaire/héparine (HPIA (Diagnostica-Stago), anti-Facteur 4 Plaquettaire/polyanion (GTI (Diagast)), immunodiffusion en gel (PaGIA (Diamed)). Ces tests d'exécution facile ont l'avantage d'être standardisés et accessibles à tous les laboratoires. Compte tenu des limites des tests disponibles, ces deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique.

Le traitement d'une TIH requiert une approche multidisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée associant cliniciens et biologistes. Cette prise en charge doit être rapide avec :

- **l'arrêt immédiat de toute héparinothérapie** sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH.

- **mise en route d'un traitement antithrombotique de substitution**

Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience et ont, en France, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge des TIH : le Danaparoiïde (Orgaran[®]) et l'Hirudine recombinante, la Lépirudine (Refludan[®]). Le Danaparoiïde est un héparinoïde de synthèse qui possède un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé et pour l'essentiel l'action de l'héparine. L'hirudine primitivement extraite de la salive de sangsue, est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une antithrombine directe puissante n'ayant aucune analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée.

- **la surveillance quotidienne de la numération plaquettaire** permet de s'assurer de la correction progressive de la thrombopénie (dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour) et de l'évolution favorable.

- si nécessaire, le relais par **anticoagulant oral** sera entrepris dès que possible en insistant sur la nécessité d'obtenir un INR (cible 2,5) stable après une prolongation suffisante de ce relais.

D'autres agents sont prometteurs dans cette prise en charge : l'Argatroban (Novastan[®]), une antithrombine directe déjà utilisée au Japon et en Amérique du Nord, et prochainement le Pentasaccharide (Arixtra[®]) et le Ximélagatran (Exanta[®]). La **déclaration au centre de pharmacovigilance** et l'établissement d'un **certificat médical** attestant de cette TIH sont indispensables pour une meilleure évaluation de l'incidence de cet accident iatrogène et une optimisation de sa prévention secondaire.