

# Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM Rennes

N° 83 MAI - JUIN 1999

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

## Prise en charge des thrombopénies immunoallergiques induites par l'héparine

Les thrombopénies induites par l'héparine constituent une complication rare mais potentiellement gravissime. Elles peuvent survenir quelque soit le type d'héparine, la posologie ou la voie d'administration. L'incidence de cette affection est mal connue. Elle est estimée à 1 % pour les héparines non fractionnées (HNF) (incidence plus fréquente pour les HNF d'origine bovine). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) semblent moins incriminées avec une incidence de 0,5 %<sup>(1,2)</sup>. L'Hémoclar® (polysulfate de pentosane), a également été impliqué dans la survenue de TIH<sup>(3)</sup>.

La prescription d'une HNF ou d'une HBPM, impose la surveillance bi-hebdomadaire de la numération plaquettaire, tout particulièrement lors des trois premières semaines de traitement.

### GENERALITES

Il est classique d'opposer deux types de thrombopénies induites par l'héparine :

- Une forme transitoire et bénigne : la TIH de type I. C'est une thrombopénie d'apparition précoce et transitoire durant les trois premiers jours de traitement au cours desquels la chute du taux de plaquettes reste modérée (taux résiduel > 100 000/ $\mu$ l). Cette thrombopénie ne s'accompagne pas de complication thrombotique ou hémorragique. Elle est la traduction d'un effet pro-agrégant de l'héparine sur les plaquettes et régresse spontanément sans arrêt du traitement.
- Une forme potentiellement grave : la TIH de type II, de mécanisme immunoallergique. Elle survient plus tardivement (5 à 21 jours de traitement), avec un pic de fréquence au 8<sup>ème</sup> jour. C'est une thrombopénie profonde, souvent < 100 000/ $\mu$ l, en moyenne 50 000/ $\mu$ l, rarement < 20 000/ $\mu$ l. Elle s'accompagne d'accidents thromboemboliques veineux dans près de 50 % des cas (thromboses veineuses proximales, embolie pulmonaire, progression d'une thrombose pré-existante), mais aussi d'accidents artériels pouvant toucher les artères des membres inférieurs (amputation des extrémités dans 20 % des cas), l'aorte, les artères cérébrales, coronaires, mésentériques, rénales...

Paradoxalement, on peut observer des accidents hémorragiques dans près de 20 % des cas. C'est donc une affection grave avec un taux de mortalité élevé (10 à 30 % des cas symptomatiques)<sup>(4)</sup>.

- Mais cette opposition TIH de type I/type II, peut être trompeuse. Une TIH de type II peut survenir très précocement dès le J1, en cas de sensibilisation préalable à une héparine et elle peut être suspectée devant une chute rapide de plus de 50 % du taux plaquettaire, même si le patient n'est pas thrombopénique.

### PHYSIOPATHOLOGIE (schéma 1)

Le mécanisme pathogénique des TIH reste encore mal connu. Le scénario retenu est le suivant<sup>(5)</sup> :

- La fixation de l'héparine à la surface des plaquettes favorise la sécrétion plaquettaire de PF4, qui va s'associer aux chaînes d'héparine pour former un complexe [héparine-PF4]. Le PF4 ainsi complexé va changer de conformation et devenir immunogène. Les anticorps anti-[héparine-PF4] (généralement de type Ig G, plus rarement de type Ig M ou Ig A), vont activer les plaquettes via le récepteur (Fc $\gamma$ RIIa). Cette activation plaquettaire s'accompagne d'une génération de microvésicules plaquettaires procoagulantes et d'une libération de PF4 supplémentaire qui alimente ainsi le cycle.
- Le PF4 en excès se fixe à la surface des cellules endothéliales pour former des complexes de même nature que les complexes [héparine-PF4]. Les anticorps héparine dépendants vont reconnaître ces complexes et activer les cellules endothéliales avec expression de facteur tissulaire responsable d'un état d'hypercoagulabilité.

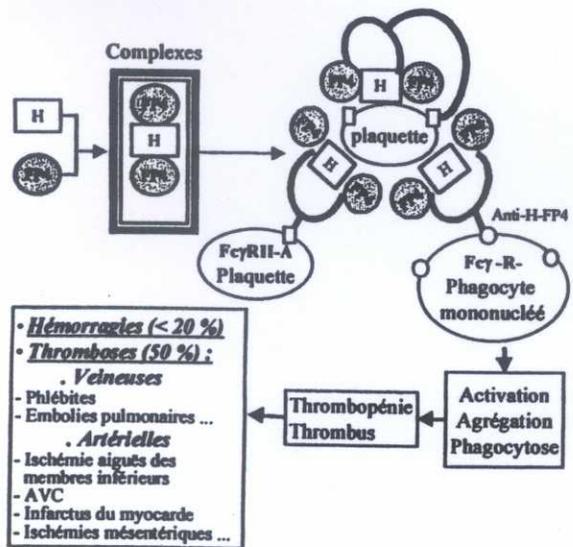
C'est donc l'action conjuguée des anticorps anti [héparine-PF4] sur les plaquettes et les cellules endothéliales qui favorise la formation d'un thrombus.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, L. AUGEREAU Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES  
H. ALLAIN, E. POLARD, - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES  
Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU  
CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 RENNES CEDEX

☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10



**Schéma 1 : Mécanismes physiopathologiques des thrombopénies immunoallergiques à l'héparine (d'après Amiral et al. (5)).**



H = héparine; FP4 = facteur plaquettaire 4.

**Rôle des complexes [héparine-FP4] et des autoanticorps anti-[héparine-FP4] dans le mécanisme des thrombopénies induites par l'héparine.**  
Les anticorps anti-[héparine-FP4] d'isotype Ig G se fixent sur les plaquettes par l'intermédiaire des complexes [héparine-FP4], puis leur fragment Fc réagit avec les récepteurs plaquettaire FcγRII-A présents sur une autre plaquette (liaisons interplaquettaires) ou sur la même plaquette (effet scorpion), induisant l'activation et l'agrégation plaquettaire ; la fixation du fragment Fc sur les récepteurs FcγR- des phagocytes mononucléés contribue à la thrombopénie par phagocytose.

Des complexes [HBPM-FP4] formés dans les mêmes conditions, sont également capables de se lier aux Ac induits par une HNF. C'est pourquoi leur utilisation en relais en cas de TIH survenant sous HNF est déconseillée, en raison du risque d'allergie croisée.

#### LES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de TIH peut être difficile à établir avec certitude et la décision est le plus souvent basée sur une probabilité plus ou moins forte. Il repose sur des arguments cliniques et biologiques.

##### Les éléments cliniques

La normalisation de la numération plaquettaire après l'arrêt de l'héparine est un critère primordial, mais rétrospectif, ce qui limite son utilité pour la prise en charge immédiate des patients.

L'élimination des autres causes de thrombopénies peut parfois être délicate notamment dans un contexte post-opératoire ou dans une unité de soins intensifs (sepsis, carence aiguë en folates, transfusions massives, CEC, hémofiltration...). Les thrombopénies iatrogènes doivent être recherchées en premier. L'élimination de toute autre cause, implique l'arrêt immédiat de l'héparinothérapie, car l'apparition des complications thrombotiques est concomitante à l'apparition de la thrombopénie.

Des systèmes de score clinicobiologique (tableau 1) permettent d'établir le degré de vraisemblance du diagnostic (7, 8), mais leur utilité en pratique courante est limitée car ils s'appuient en partie sur l'évolution de la thrombopénie après l'arrêt de l'héparine.

**Tableau 1 : Exemple de score d'imputabilité diagnostique de TIH employé par l'équipe de l'Hôtel Dieu de Paris (7, 8) :**

Critères	Score
% de chute de la numération plaquettaire	
< 30%	0
de 30% à 50%	+1
> 50%	+2
Normalisation de la numération plaquettaire (> 100 000/μl)	
• Dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'héparine ou augmentation de la numération plaquettaire > à 50 000/μl en moins de 48 h	+2
• Normalisation entre 10 et 21 jours	+1
• Persistance de la thrombopénie en dépit de l'arrêt de l'héparine	-2
• Issue inconnue (mort du patient)	0
Autres causes de thrombopénie	
• Exclus	+2
• Existence d'une cause probable (septicémie, cancer...)	-2
• Administration simultanée de médicaments éventuellement thrombopénisants (ex : carbamazépine, hydrochlorothiazide, méthildopa, meprobamate, phénytoïne, quinine, rifampicine,...)	0
Développement de thromboses	
• Artérielles en l'absence de lésions préexistantes de la paroi artérielle	+4
• Artérielles mais présence de lésions athérosclérotiques	+3
• Extension thrombotique veineuse, en dépit d'un traitement curatif approprié par l'héparine	+2
• Veineuses, en dépit d'un traitement préventif adéquat	+1

La TIH est :

improbable : score < 1 / possible : 1 ≤ score < 3

probable : 3 ≤ score < 6 / certaine : score ≥ 6

#### Les tests biologiques.

Il n'existe pas de tests biologiques fiables à 100 % et la négativité des tests biologiques n'exclut pas pour autant le diagnostic.

Schématiquement, trois types de tests sont utilisés

##### • Test de libération de Sérotonine radiomarquée (test de Kelton).

C'est certainement le test de référence, il présente une sensibilité de près de 90 % et une spécificité de l'ordre de 95 % (7, 9). Mais ce test coûteux ne peut être effectué que par un laboratoire homologué pour la manipulation des radioisotopes, ce qui limite fortement son usage.

##### • Tests d'agrégation en présence d'héparine

C'est un test spécifique (90 %) mais peu sensible (36 à 83 %), réalisé à partir de plaquettes témoins issues de plusieurs donneurs. Il est à noter que la présence d'héparine lors du prélèvement, peut négativer ce test.

##### • Recherche d'anticorps anti-[héparine-PF4]

C'est un test ELISA qui détecte tous les isotypes d'anticorps anti-[héparine-PF4] (Ig G, A, M), contrairement aux tests fonctionnels précédents qui ne mettent principalement en évidence que les Ig G (9, 10).

C'est un test qui paraît sensible et spécifique en comparaison au test de libération de sérotonine radiomarquée, mais qui apparaît positif dans 15 % des cas après 7 jours de traitement par héparine standard et dans 8 % des cas après 10 jours de traitement par HBPM, sans qu'il n'y ait de différence significative du taux de plaquettes, que les patients aient ou n'aient pas développé de thrombopénie (11).



## REFERENCES

1. Warkentin T.E. et al. Prog. Haemost. Thromb. ; 10 : 1-34, 1991.
2. Warkentin T.E. et al. N. Engl. J. Med. ; 332 : 1330-5, 1995
3. Follea G. et al. Thromb. Res. ; 42 : 413-8, 1986.
4. Chong B.H. Br. J. Haematol. ; 89 : 431-9, 1995.
5. Amiral J. et al. Hématologie ; Vol. 2, n°4 : 279-86, 1996.
6. Warkentin T.E. et al. Thromb. Haemost. ; 79 : 1-7, 1998.
7. Sheridan D. et al. Blood ; 67 : 27-30, 1996.
8. Elalamy I. et al. Feuilles de biologie ; Vol 34, n°220 : 9-16, 1998
9. Kelton J. G. et al. Blood ; 72 : 925-930, 1998.
10. Amiral J. et al. Br. J. Haematol. ; 92 : 954-9, 1996.
11. Arepally G. et al. Amer. J. Clin. Pathol. ; 104 (6) : 648-54, 1995.
12. Amiral J. et al. Blood ; 88 : 410-16, 1996.
13. Greinacher A. et al. Transfusion ; 34 : 381-5, 1994.
14. Greinacher A. et al. Thromb. haemost. ; 66 : 734-6, 1991.
15. Greinacher A. et al. Thromb. Haemost. ; 67 : 545-9, 1992.
16. Magnani H.N. Thromb. Haemost. ; 70 : 554-561, 1993.
17. Warkentin T.E. Blood ; 88 : (Suppl 1) : 626a, 1996.
18. Magnani H.N. Platelet ; 8 (1) : 74-81, 1997.
19. Wilde I.M. et al. Drugs ; 54 (6) : 903-24, 1997.
20. Greinacher A. et al. Blood ; 88 (Suppl.1) : 281a, 1996.
21. Greinacher A. et al. Circulation ; 99 : 73-80, 1999.

**Pierre GUERET** - Assistant - Laboratoire d'Hématologie-Immunologie  
**Laurence AUGEREAU** - Pharmacien Attaché - CRIM

Cet article est issu du rapport de trimestre de synthèse effectué par :  
**Magalie BINARD** et **Sophie LOPPION** - Externes en Pharmacie.

## PROPOSITION D'ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES TIH DE TYPE II (voir feuillet supplémentaire)

### LEGENDE

- ① D'après numération plaquettaire bi-hebdomadaire ou signes cliniques évocateurs.
- ② Lorsque le diagnostic de TIH certaine est fait : le traitement est la priorité, les tests biologiques ne sont réalisés que pour confirmation.
- ③ La recherche d'une allergie croisée au danaparoïde est généralement réalisée systématiquement, en même temps que les autres examens biologiques.
- ④ Durée des analyses au laboratoire : 4 à 6 heures
- ⑤ Peu d'arguments cliniques permettent d'établir des critères de choix entre un traitement par lépirudine ou danaparoïde, si ce n'est le respect de leurs contre-indications absolues. Cependant, le risque de survenue d'incidents hémorragiques semble plus élevé sous lépirudine, ce qui privilégie l'emploi de danaparoïde en première intention. D'autre part, le dossier ORGARAN® propose davantage de schémas d'adaptation posologique lors de contextes cliniques particuliers (insuffisance rénale, pédiatrie, situations interventionnelles ou chirurgicales).  
La prise en compte de données économiques constitue également un critère de choix possible : Un calcul du coût global de traitement pour un sujet de 70 kg est en faveur de l'utilisation de l'ORGARAN® (environ 4000 à 6500 F contre 4000 à 20 000 F pour le REFLUDAN®). Il faut cependant évaluer le surcoût entraîné par la surveillance biologique quotidienne de chaque traitement.
- ⑥ Le danaparoïde peut être utilisé si le test conclut à l'absence d'agrégation in vitro (plasma du patient + danaparoïde). Les réactions croisées (agrégation positive) apparaissent dans 5 à 10 % des cas<sup>(6)</sup>.
- ⑦ Le traitement par danaparoïde nécessite une surveillance plaquettaire quotidienne. De plus, une surveillance biologique par mesure de l'activité anti-Xa est nécessaire dans certains cas particuliers comme chez l'insuffisant rénal ou chez les patients pesant plus de 90 kg.
- ⑧ Voir plus si l'état clinique du patient le nécessite.
- ⑨ L'administration en perfusion IV est particulièrement recommandée chez les patients qui présentent un risque élevé d'extension de la thrombose, ainsi que chez les sujets pesant plus de 90 kg.
- ⑩ L'élimination du risque se détermine en fonction des éléments cliniques et fonctionnels. La seule normalisation des plaquettes n'est pas suffisante d'autant plus qu'elle se produit « naturellement », suite à l'arrêt de l'héparine incriminée.
- ⑪ Le contrôle de l'INR doit être réalisé le matin, avant l'injection de danaparoïde.
- ⑫ En cas d'allergie croisée au danaparoïde, l'utilisation de la lépirudine peut constituer une alternative thérapeutique à la prévention des thromboses sous TIH. Cette indication ne figure cependant pas dans l'AMM du produit et aucun schéma posologique adapté n'est spécifiquement défini. Le recours à d'autres substances, dont la désirudine (REVASC®), semble à éviter car n'ayant pas fait l'objet d'étude dans les TIH.

### N. B.

- Un flacon de REFLUDAN® contient 50 mg de lépirudine.
- Une ampoule d'ORGARAN® contient 750 U anti-Xa de danaparoïde.

