

LES THROMBOPÉNIES INDUITES PAR L'HÉPARINE (TIH)

CH. BACCUS (1), P. HANS (2), J.F. BRICHANT (3)

RÉSUMÉ : La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication qui peut survenir après administration de tout type d'héparine qui est plus souvent observée avec les héparines non fractionnées. Cette complication rare mais potentiellement sévère peut entraîner des désordres thromboemboliques ou hémorragiques responsables d'une évolution fatale. On décrit deux types de TIH. Les TIH de type I sont d'origine non immunitaire. Elles ne donnent pas de manifestations cliniques et se résolvent spontanément à l'arrêt du traitement par héparine. Les TIH de type II, potentiellement plus graves, sont d'origine immunitaire et impliquent la formation d'un complexe IgG-facteur 4 plaquettaire activant les plaquettes. Ces TIH se caractérisent par une chute absolue ou relative de la numération plaquettaire ($< 100.000/\text{mm}^3$ ou diminution de 30 à 50 % du taux de plaquettes sur deux numérations successives). Le diagnostic nécessite l'élimination de toute autre étiologie et la mise en évidence, par deux tests, immunologique ou fonctionnel, d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaires activant les plaquettes. L'arrêt de l'héparine est obligatoire et un traitement anti-thrombotique substitutif doit être prescrit. Un diagnostic précoce, clinique et biologique, et un traitement adéquat permettent de réduire significativement la morbidité et la mortalité associées à cette complication.

MOTS-CLÉS : Héparines - Thrombopénies - Thromboses - Danaparoïde sodique - Hirudine

INTRODUCTION

Les héparines sont des polysaccharides qui font partie des glycosaminoglycanes et sont aujourd'hui largement prescrites par les cliniciens. 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. L'effet anticoagulant obtenu avec les HBPM est plus stable que celui obtenu avec l'HNF. Les HBPM ont ainsi remplacé pour une très large part l'HNF (1).

De nos jours, les indications de l'HNF sont de plus en plus restreintes. Ce type d'héparine est encore utilisé par certains dans la prévention primaire de la thrombose veineuse lors d'une intervention chirurgicale avec risque thrombogène

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

SUMMARY : Heparin-induced thrombopenia (HIT) may occur as a complication of any type of heparin but is more frequently observed after administration of unfractionated heparins. Such a complication is scarce but potentially severe and may cause life-threatening thromboembolic and hemorrhagic disorders. Two types of HIT are described. Type I HIT are of non immunologic origin. They have no clinical expression and spontaneously resolve after heparin therapy has been stopped. Type II HIT which are potentially severe and of immunologic origin, are related to the formation of a IgG-platelet factor 4 complex which activates platelets. They are characterized by an absolute or relative reduction of the platelet number observed on two successive assays. Once other causes of thrombopenia have been ruled out, the diagnostic relies on immunologic or functional tests evidencing the platelet anti-factor 4. Stopping heparin administration is mandatory and surrogate anti-thrombotic measures must be instituted. An early diagnosis and an appropriate treatment of this complication result in a significant reduction of morbidity and mortality.

KEYWORDS : Heparins - Thrombocytopenia - Thrombosis - Sodium danaparoïde - Hirudin

modéré, dans les cardiopathies ischémiques et dans le traitement de la maladie thromboembolique artérielle périphérique qu'elle soit traitée chirurgicalement ou médicalement. Par ailleurs, la prescription des HBPM est classiquement recommandée dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. A titre préventif et en pathologie chirurgicale, la posologie dépend du risque individuel qui est lui-même conditionné par les antécédents du patient et le type d'intervention auquel il est soumis. Lors d'une affection médicale aiguë, que les patients soient hospitalisés ou alités au domicile, le risque d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est également présent et une prophylaxie par HBPM doit donc être prescrite (2). Enfin, à titre curatif en présence de thromboses veineuses constituées, l'efficacité des HBPM est supérieure à celle de l'HNF et la posologie recommandée est conditionnée par le poids corporel.

La prescription d'héparine requiert une surveillance biologique selon des modalités précises, dans le but évident de prévenir une complication hémorragique liée à un surdosage mais aussi de dépister une complication rare du traitement, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Le diagnostic de la TIH est parfois difficile car de nombreuses causes potentielles de thrombopénie sont fréquemment présentes chez un même

(1) Chef de Clinique-Adjoint

(2) Professeur de clinique, Chef de Service

(3) Chargé de cours, Chef de Service, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

patient (3). Depuis 1980, deux types de thrombopénies (TIH de type I et TIH de type II) survenant chez des patients traités par héparines (HNF et HBPM) et pour lesquelles ces héparines sont directement incriminées, ont été démontrés. En dépit de nombreuses publications sur le sujet, il n'existe pas d'études portant sur de grandes séries de patients. Les différentes approches thérapeutiques ont également été peu investiguées de sorte que les recommandations ne sont pas étayées par un niveau de preuve élevé.

Cet article a pour objectifs de définir les deux types de HIT et de rappeler les grandes lignes diagnostiques et thérapeutiques recommandées au clinicien confronté à cette complication.

DÉFINITION DE LA TIH

Une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) doit être suspectée lorsque, dans le décours d'un traitement par héparine, survient au moins un des éléments suivants :

- une numération plaquettaire $< 100.000/\text{mm}^3$ et, ou une diminution relative (de 30 à 50%) du taux de plaquettes sur deux numérations successives;
- l'apparition d'une thrombose veineuse ou artérielle;
- une résistance au traitement par héparine avec extension du processus thrombotique initial;
- l'apparition d'une thrombose ou d'une thrombopénie après arrêt du traitement par héparine (4).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Il est important de distinguer les deux types de TIH qui diffèrent à la fois en termes d'incidence, de manifestations cliniques et d'évolution.

De manière générale, l'incidence globale de la TIH est difficile à estimer par plusieurs facteurs. En effet, différentes préparations d'héparine sont commercialisées sur le marché international. Certaines sont extraites de la muqueuse intestinale porcine et d'autres du parenchyme pulmonaire bovin. Ces préparations sont associées à une incidence variable de TIH. On a pu également mettre en évidence une relation entre la dose d'héparine et le risque de TIH. Enfin, les HBPM semblent être associées à un risque de TIH beaucoup plus faible que l'HNF (Tableau I).

Chez les patients traités par HNF, les TIH de type I surviennent dans 10 à 20 % des cas. La fréquence de la TIH de type II est, quant à elle, plus variable entre 1 à 5%. L'incidence de

ce type II est de l'ordre de 1% chez les patients souffrant d'une pathologie médicale et de 3 % chez les patients opérés. Cette incidence peut être de 5 % chez les malades qui ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque ou orthopédique.

Par contre, chez les patients traités par HBPM, l'incidence de la TIH de type II est plus faible et est estimée à $< 0,2\%$ (5, 6, 7). Il n'existe, par contre, aucune donnée concernant l'incidence des TIH de type I avec les HBPM (8).

TIH de type I

Les TIH de type I sont d'origine non immunitaire. Elles surviennent précocement; leur délai d'apparition est de l'ordre de 1 à 2 jours après le début d'un traitement par HNF ou HBPM. Elles apparaissent essentiellement lors de traitement avec des doses élevées d'héparine. Elles sont transitoires et se caractérisent par une diminution modérée de la numération plaquettaire. Elles ne donnent aucune manifestation clinique et ne présentent aucun risque thrombotique. Elles régressent spontanément malgré la poursuite du traitement (9).

TIH de type II

Les TIH de type II sont d'origine immunitaire. Elles constituent un syndrome à la fois biologique et clinique.

Au plan biologique, un désordre auto-immun transitoire induit par l'héparine provoque la formation d'anticorps antiplaquettaires héparine dépendants, qui sont essentiellement de type IgG, mais parfois du type IgA ou IgM. Ces anticorps sont dirigés le plus souvent contre des complexes Héparine - Facteur 4 plaquettaire (F4P) immunogènes présents dans les granules α plaquettaires, et plus rarement contre le NAP-2 (Neutrophil Activating Peptide-2) ou l'IL-8 (Interleukine 8). Ils induisent une activation pluricellulaire qui concerne les plaquettes, les monocytes, les lymphocytes et les cellules endothéliales (Fig. 1) (10, 11).

TABLEAU I. INCIDENCE DE LA TIH DE TYPE II SELON LE TYPE DE PRÉPARATION ET LE DOSAGE DES HÉPARINES (8).

Type d'héparine	Dose d'héparine (UI/24 heures)	Fréquence TIH II
Bovine, HNF	Dose thérapeutique : 25.000 à 40.000	5 % à 10 %
Porcine, HNF	Dose thérapeutique : 25.000 à 40.000	5%
Porcine, HNF	Dose intermédiaire : 15.000	2% à 3%
Porcine, HBPM	Dose intermédiaire : 60 mg	Moins de 1%

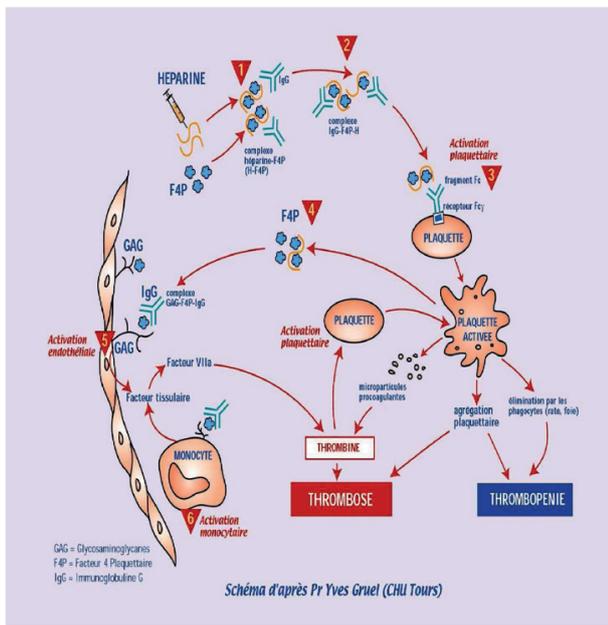


Figure 1. Physiopathogénie des TIH :

1. Formation des complexes F4P – héparine
2. Formation des complexes IgG - F4P – Héparine
3. Activation plaquettaire par les complexes IgG – F4P – Héparine
4. Libération du F4P
5. Activation endothéliale
6. Activation monocyttaire (11).

La thrombopénie qui caractérise les TIH de type II est d'apparition brutale. Elle résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes *in vivo* avec agrégation des plaquettes entre elles, et d'autre part, de l'élimination des plaquettes sensibilisées par les anticorps par le système des phagocytes mononucléés. Cette thrombopénie peut être absolue ($<100.10^3/mm^3$) ou relative (chute de 30 à 50% de la valeur précédente de la numération plaquettaire).

Ces modifications biologiques engendrent un état d'hypercoagulabilité systémique qui peut avoir des manifestations cliniques. En effet, l'activation plaquettaire intense associée à l'activation de la coagulation est à l'origine d'accidents thrombo-emboliques, veineux et/ou artériels fréquents (50% environ). Par contre, les complications d'origine hémorragique dans le cadre des TIH de type II sont exceptionnelles.

De nombreux facteurs de risque peuvent favoriser la thrombose dans le cadre d'une TIH. Parmi ceux-ci, il faut citer un *nadir* plaquettaire faible, le contexte chirurgical, un taux élevé d'anticorps, des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle ou encore un traitement inadéquat.

La TIH de type II apparaît en général entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement, avec un pic de fréquence observé au 10^{ème} jour. Cependant, des cas isolés ont été rapportés au-delà du 21^{ème}

jour de traitement par héparine. Ce syndrome peut également survenir de manière précoce, voire le premier jour de l'héparinothérapie en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois qui précèdent (12). Dans cette éventualité, la thrombopénie ne régressera qu'à l'arrêt du traitement par héparine.

DIAGNOSTIC DE LA TIH

Le diagnostic de TIH est fondé sur une série d'arguments cliniques et biologiques :

- Reconstitution précise du profil de la numération plaquettaire par rapport à l'administration ou la ré-administration d'héparine;
- Survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels;
- Recherche d'anticorps héparine-dépendants par deux types de test;
- Recherche d'une autre cause de thrombopénie;
- Normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine. Cette caractéristique est un élément capital du diagnostic en dépit de son caractère rétrospectif.

Il est également important de rechercher une coagulopathie de consommation telle que la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). En effet, celle-ci n'exclut pas la TIH mais y est associée dans 10 à 20% des cas.

Une règle «pré-tests», appelée règle des 4T et illustrée dans le tableau II permet d'évaluer la probabilité d'une TIH (Tableau II) (9).

Probabilité

- Forte : score 6 à 8
- Moyenne : score 4 à 5
- Faible : score 0 à 3

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 $<100.10^3/mm^3$ 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 5^{ème} et le 20^{ème} 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 5^{ème} jour,

TABLEAU II. RÈGLES DES 4T

Points	2	1	0
Thrombopénie	Numération plaquettaire réduite de plus de 50% ou située entre 20 et $100.10^3/mm^3$	Numération plaquettaire réduite de 30 à 50% ou située entre 10 et $19.10^3/mm^3$	Numération plaquettaire réduite d'au moins 30% ou inférieure à $10.10^3/mm^3$
Timing d'apparition de la thrombopénie	Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement par héparine ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombopénie survenue après le 10 ^{ème} jour de traitement par héparine.	Thrombopénie survenue dans les 5 premiers jours de traitement par héparine mais sans sensibilisation préalable par une héparino-thérapie récente dans les 100 jours précédents
Thrombose ou autres complications	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique après injection IV.	Thrombose récidivante ou en aggravation Lésions cutanées érythémateuses Thrombose suspectée	Pas de complication thrombotique
Autre cause de thrombopénie (médicaments,...)	Pas d'autre cause évidente	Autre cause possible	Autre cause effective

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.

Au plan clinique, la survenue d'accidents thrombotiques veineux et/ou artériels sous héparine est très évocatrice d'une TIH. Les thromboses veineuses profondes peuvent concerner 50% des patients avec une TIH et une embolie pulmonaire survient dans 10 à 25% des cas. Toute extension du processus thrombotique initial doit retenir l'attention. Les thromboses artérielles sont moins fréquentes que les thromboses veineuses mais plus caractéristiques du syndrome. Le processus thrombotique est susceptible d'affecter tout le système vasculaire, avec une plus grande prédilection pour l'aorte abdominale et ses branches principales. Des complications neurologiques surviennent chez 9,5% des patients. Parmi celles-ci et par ordre de fréquence croissante, on retrouve des états confusionnels ou des

amnésies transitoires, des thromboses veineuses cérébrales et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les lésions dermatologiques peuvent aussi constituer un point d'appel pour le diagnostic d'une TIH; elles débutent par un érythème qui évolue vers des nécroses cutanées typiques aux points d'injection de l'héparine (13). Ces lésions peuvent survenir avant toute thrombopénie. D'autres types de nécrose peuvent également être présents, telles les nécroses hémorragiques des glandes surrénales. Les complications hémorragiques sont assez rares; elles peuvent être favorisées par une CIVD et sont alors associées à une mortalité importante (6).

La recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine est indiquée en première intention devant la suspicion d'une TIH (4).

Deux tests permettent de mettre en évidence ces anticorps associés aux TIH :

- les tests immuno-enzymatiques (ELISA) : recherche d'anticorps anti H-FP4;
- les tests d'activation plaquettaire : test d'agrégation plaquettaire *in vitro* en présence d'héparine ou d'Orgaran®.

Le prélèvement sanguin destiné à la réalisation de ces tests doit être effectué à l'arrêt de l'héparine. Ces tests constituent un des éléments permettant d'établir le diagnostic de TIH et doivent être réalisés en première intention. Ils permettent d'adapter la prise en charge du patient à court et long termes.

Les deux tests mentionnés sont complémentaires. Si ces deux tests sont positifs, le diagnostic de TIH est très vraisemblable. S'ils sont tous les deux négatifs, le diagnostic de TIH peut pratiquement être exclu (6). Cependant, en cas de probabilité clinique élevée de TIH, le diagnostic ne peut être formellement écarté en présence de tests biologiques négatifs, en particulier chez les patients pour lesquels aucune autre cause potentielle de thrombopénie n'a été identifiée. Une discordance entre le test immunologique et les tests d'activation plaquettaire est peu fréquente. Dans le cas où 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 les plaquettes *in vitro*. Par contre, si les tests d'activation plaquettaire sont positifs de manière isolée, des anticorps pathogènes de spécificité anti IL-8 ou anti NAP-2 peuvent alors être présents. Il importe toutefois de remarquer qu'après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, un résultat positif du seul test ELISA n'est pas suffisant pour retenir le diagnostic de TIH.

Une autre pathologie hématologique aiguë doit toujours être recherchée de manière systématique et une analyse rigoureuse de l'héмограмme est nécessaire. Une allo-immunisation antiplaquettaire doit également être évoquée lors d'une administration récente de produits sanguins labiles. Dans ce cas, l'interrogatoire et l'étude anamnesticque systématique fournissent les premiers éléments de réflexion. Le plus souvent, ils mettent en évidence des pathologies et des traitements associés (antibiotiques, diurétiques...) qui sont potentiellement thrombopéniants.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

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.

A la phase aiguë de toute suspicion de TIH et avant même d'obtenir les résultats des tests biologiques, l'hirudine (Refludan[®], antithrombine directe) et le danaparoïde sodique (Orgaran[®], agent antithrombotique) sont les seuls agents qui peuvent être utilisés en première intention comme alternative thérapeutique. Un contrôle quotidien des plaquettes doit être réalisé, ainsi qu'une recherche d'éventuelles thromboses.

Lorsque les résultats des tests biologiques sont positifs et qu'il n'existe aucune réactivité croisée des anticorps avec Orgaran[®], le traitement par Orgaran[®] est poursuivi avec un relais rapide par les anti-vitamines K (AVK) dès que la numération plaquettaire est supérieure à $150.10^3/mm^3$. Si, par contre, il existe une réactivité croisée des anticorps avec Orgaran[®], celui-ci sera stoppé en cas d'aggravation de la thrombopénie ou si la numération plaquettaire ne se corrige pas en 72 heures. Dans cette éventualité, une alternative thérapeutique par Refludan[®] doit être envisagée.

Lorsque les tests biologiques sont négatifs, un nouveau contrôle doit être effectué quelques jours plus tard en cas de forte suspicion clinique, étant donné le risque de faux négatif. Si les tests biologiques restent négatifs, la stratégie thérapeutique est discutée en fonction du degré d'expression clinique de la TIH : reprise du traitement par héparine, arrêt du traitement préventif (selon les facteurs de risque thrombotique), poursuite du traitement par Orgaran[®].

Le relais par les AVK doit être instauré dès que possible. Il faut cependant attendre une remontée du taux plaquettaire jusqu'à la valeur

initiale ou au-delà d'un seuil critique de $150.10^3/mm^3$.

Lorsqu'un patient présente une thrombose artérielle ou veineuse associée à une thrombopénie, il doit être placé sous Orgaran[®] à dose curative avec numération quotidienne des plaquettes.

Chez tout patient présentant un antécédent de TIH et devant être traité par un anticoagulant, il faut d'abord s'assurer que le diagnostic de TIH a bien été documenté. Si le diagnostic est récent mais mal étayé, les examens manquants doivent être réalisés. L'Orgaran[®] est la seule alternative thérapeutique qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'antécédents de TIH. Il sera prescrit à dose préventive ou curative selon la présence ou non de thrombose. Un relais par AVK sera instauré le plus tôt possible. Ces AVK ne doivent jamais être utilisés seuls car ils majoreraient le risque de thrombose et de nécrose cutanée. Il faut débiter le traitement progressivement, sans dose de charge, en maintenant le traitement de substitution. Après avoir obtenu une valeur d'INR correcte (entre 2 et 3) deux jours de suite, le traitement par Orgaran[®] peut être stoppé.

La transfusion de plaquettes n'est pas recommandée. En effet, elle peut favoriser, soit la survenue de thromboses, soit un processus de consommation, et ne sera proposée qu'en cas de saignement grave. Cependant, il faut noter que les hémorragies associées aux TIH sont exceptionnelles.

Enfin, l'association de l'aspirine à un anticoagulant risque d'augmenter l'hémorragie et n'est pas validée dans la littérature.

L'ORGARAN[®]

Le danaparoïde sodique ou Orgaran[®] est un héparinoïde constitué d'un mélange d'héparane sulfate, de dermatane sulfate et de chondroïtine sulfate (14). Son activité antithrombotique est principalement liée à une activité anti-Xa, et dans une moindre mesure à une faible activité anti-IIa. A la différence des HBPM, sa réactivité vis-à-vis des Ac héparine dépendants présents chez les patients atteints de TIH est très faible. Il existe en effet un très faible risque de réactivité croisée *in vitro*, de l'ordre de 5 à 10%. Cette caractéristique lui confère un avantage dans le traitement prophylactique des thromboses ou en cas de complications thrombotiques veineuses ou artérielles. Sa demi-vie d'élimination est variable en fonction de sa cible : elle est d'environ 25 heures pour l'activité anti-Xa et d'environ 7 heures pour l'activité anti-IIa. Il peut être injecté

par voie sous-cutanée à raison de 2 à 3 injections par jour, et peut également être administré par voie intraveineuse à débit continu précédé d'un bolus.

La posologie de l'Orgaran® est variable en fonction des circonstances cliniques et selon qu'il est administré à visée préventive ou curative (Tableau III).

L'activité anti-Xa est maintenue entre 0,5 et 0,8 U anti-Xa/ml. Cette activité doit être surveillée en cas d'insuffisance rénale puisque le médicament est essentiellement éliminé par le rein, de même que chez les patients obèses ou en déficit pondéral.

La surveillance de la numération plaquettaire doit être quotidienne. Par contre la surveillance biologique de l'anti-Xa n'est généralement pas nécessaire, excepté chez les patients présentant des extrêmes pondéraux (< 50/> 90 kg) ou en présence d'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 30 ml/min). Les concentrations optimales toutes les 4 à 6h après injection sont au jour 1 de 0,2 U/ml et au jour 5 de 0,2 à 0,4 U/ml. La concentration thérapeutique maximale doit être inférieure ou égale à 0,4 U/ml.

En préopératoire, la dernière dose doit être administrée 1 à 4h avant l'intervention chirurgicale.

LE REFLUDAN®

Le Refludan® fait partie des hirudines recombinantes. Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine humaine qui bloque tous les effets de la thrombine, notamment la transformation du fibrinogène en fibrine, et l'activation plaquettaire, ce qui rend compte de ses propriétés anti-thrombotiques. Après l'Orgaran®, le Refludan® est le deuxième anti-thrombotique utilisable, mais uniquement lorsque la TIH est confirmée par un test biologique et si une thrombose a été objectivée (Tableau IV). Il est administré par voie veineuse. Sa demi-vie d'élimination est de 0,8 à 1,7h et son élimination est essentiellement rénale. Le risque d'hémorragie est majoré en cas d'insuffisance rénale, d'obésité ou de petit poids. Ce risque est non négligeable et directement lié à l'administration de doses excessives. Une surveillance biologique doit être également poursuivie mais celle-ci est plus délicate. Un dosage du TCA est recommandé. Sa variabilité en fonction du réactif est telle que chaque laboratoire détermine ses propres zones thérapeutiques. Le suivi de l'efficacité thérapeutique doit donc se faire dans le même laboratoire.

Un relais par AVK s'impose également. Il est cependant plus difficile dans la mesure où le Réfludan® allonge l'INR.

TABLEAU III. PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION PAR L'ORGARAN®

Traitement prophylactique				
TIH aiguë sans thrombose	Poids ≤ 90 kg	750 UI	Toutes les 8 h en SC	7 à 10 jours
	Poids ≥ 90 kg	1.250 UI	Toutes les 8 h en SC	7 à 10 jours
Antécédents de TIH	Poids ≤ 90 kg	750 UI	Toutes les 12 h en SC	7 à 10 jours
	Poids ≥ 90 kg	1.250 UI	Toutes les 12 h en SC	7 à 10 jours
Traitement curatif : complications thrombo-emboliques dues à une TIH aiguë ou à des antécédents de TIH				
Dose de charge	Poids ≤ 55 kg Poids 55 – 90 kg Poids ≥ 90 kg		1.250 UI en IV 2.500 UI en IV 3.750 UI en IV	
Dose d'entretien	IV (de préférence si risque élevé de thrombose et surpoids) : 400 UI/heure pendant 4h puis 300 UI/heure pendant 4h puis 150 à 200 UI/heure		SC (toutes les 12h au niveau de 2 sites d'inj. distincts) : < 55 kg : 1.500 UI 2 x/j 5-90kg : 2.000 UI 2 x/j > 90 kg : 1.750 UI 3 x/j	
Surveillance biologique: dosage anti-Xa	IV - 0,5 à 0,7 U/ml 5 à 10 min après le bolus - Toujours ≤ 1 U/ml pendant la phase d'ajustement - 0,5 à 0,8 U/ml pendant le traitement d'entretien		SC au 3 ^{ème} jour, à mi-temps entre deux injections : 0,4 à 0,6 U/ml	

TABLEAU IV. PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION PAR LE REFLUDAN®

Posologie	0,4 mg/kg en bolus IV puis 0,15 mg/kg/h en IV continue (pas de bolus car risque d'hémorragies).
Surveillance	Adapter les doses selon le TCA (2 fois le témoin).

CONCLUSION

En pratique, on retiendra que les TIH et les accidents thrombotiques liés à celles-ci sont des complications possibles du traitement par héparine. Leur incidence est plus fréquente avec l'HFN qu'avec les HBPM. Le risque lié à ces complications est également plus élevé chez les patients qui ont déjà été traités par héparine. Il s'agit d'une complication clinique sérieuse qui peut avoir une évolution fatale. Une surveillance clinique et biologique par numération plaquettaire au cours des deux premières semaines d'un traitement par HFN ou HBPM s'avère donc indispensable. Le danaparoiide sodique ou Orga-

ran® constitue l'alternative thérapeutique de première intention en cas de TIH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Comité du Médicament et des dispositifs médicaux stériles du Centre Hospitalier d'ALBI, Angles A.— Guide de prescription des HBPM. Juin 2003.
2. Hermans C.— La prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients médicaux (non chirurgicaux) : état de la question près de 10 ans après MEDENOX. *Le magazine des glems*, 2008, octobre, 24-26.
3. Collège Français de Perfusion.— www.cfperf.com/documentation/congres/poitiers/com/pouplard.pdf - Consultation du 13 octobre 2008.
4. Haute Autorité de Santé.— www.has-santé.fr - Consultation de 18 octobre 2008
5. Elalamy I, Page Y, Viallon A, et al.— Diagnosis and development of heparin-induced thrombocytopenia. Biological and clinical aspects. *Rev Mal Respir*, 1999, **16**, 961-974.
6. Société française d'anesthésie et de réanimation, Groupe d'étude hémostasie et thrombose de la Société française d'hématologie, Société française de cardiologie, Société de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine. *Ann Fr Anesth Réan*, 2003, **22**, 150-159.
7. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.— www.sfar.org/t/IMG/pdf/tihconfexp.pdf - Consultation le 18 octobre 2008.
8. Kassis J.— Thrombocytopénie: portez une attention particulière à l'héparine. *Ann Biol Clin Qué*, 2006, **43**, 24-27.
9. Association pour le développement de l'internet en pharmacie.— adiph.org/procedure_tih_1_real_V7_04_2008.pdf - Consultation le 16 octobre 2008.
10. Schenk JF, Pindur G, Stephan B, et al.— On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Oragaran®) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb-Hem*, 2003, **9**, 25-32.
11. Gruel Y, Pouplard C.— Physiopathologie des thrombopénies et des thromboses induites par les héparines. *Hématologie*, 2002, **8**, 241-252.
12. Wan C, Warner M, DeVarenes B, et al.— Clinical presentation, temporal relationship, and outcome in thirty-three patients with type 2 héparin-induced thrombocytopenia after cardiectomy. *Ann Thorac Surg*, 2006, **82**, 21-27.
13. Denoel C, Fontinois V, Soubirac L, et al.— Nécrose cutanée après traitement prophylactique par héparine. *Rev Med Lg*, 2002, **57**, 502-504.
14. Kojiro Yasunaga, et al.— Evaluation of clinical effect of danaparoid sodium (KB-101) on disseminated intravascular coagulation (DIC). Double Blind comparative study. *JPN Pharmacol Ther*, 1995, **23**, 2815-2834.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Baccus, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : c.baccus@skynet.be