

Thrombopenies iatrogènes

B Megarbane, L Drouet, I ElAlamy

I- Introduction

En réanimation, la découverte d'une thrombopénie est un problème quotidien : la difficulté est d'en reconnaître l'origine qui va conditionner sa prise en charge. Les patients de réanimations sont des patients souvent aux antécédents pathologiques multiples et aux thérapeutiques anciennes et d'urgence associées : reconnaître l'étiologie de la thrombopénie est toujours missoon difficile voire impossible. L'origine iatrogène (médicamenteuse ou mécanique) est à éliminer en priorité car c'est en général sur elle que l'on peut agir le plus facilement. L'objectif de ce chapitre est de revoir les connaissances sur les étiologies iatrogènes les plus fréquentes, leur mécanisme, leur diagnostic et leur prise en charge.

II- Thrombopénies médicamenteuses

Globalement, les molécules médicamenteuses peuvent induire 3 types de thrombopénies :

- les molécules utilisées en chimiothérapie ou en immunothérapie (1,2) peuvent induire une suppression de l'hématopoïèse, pouvant conduire au maximum à une pancytopénie plus ou moins profonde plus ou moins dissociées et dans ce cadre induire une thrombopénie centrale,
- quelques drogues inhibent de façon préférentielle la mégacaryocytopoïèse et peuvent induire des thrombopénies isolées,
- la majorité des molécules induisent une thrombopénie par accélération de la destruction des plaquettes le plus souvent dans le cas d'un phénomène immun, plus rarement dans le cadre d'un phénomène non immun (1 ,2).

II-1 Mécanismes

Les formes les plus fréquentes sont les formes immunes liées à un anticorps et dans ces conditions là, la chute plaquettaire survient une à deux semaines après le début du traitement.

Les données épidémiologiques évaluent qu'environ 10 patients par million sont atteints d'une thrombopénie immune médicamenteuse par an (3). Mais cette incidence est probablement plus forte chez les patients âgés, les patients hospitalisés surtout dans des conditions sévères comme les patients de réanimation qui sont plus souvent a même d'être exposés à plusieurs types de médicaments.

Deux types de médicaments comme les sulfamides ou les quinine-quinidines seraient responsables respectivement de 36 et 28 thrombopénies par million de semaines d'exposition (4). Les anémies

hémolytiques médicamenteuses par comparaison sont beaucoup plus rares que les thrombopénies médicamenteuses, on évalue environ à ce qu'elles soient 10 fois plus rares.

Les mécanismes des thrombopénies médicamenteuses immunologiques ne sont pas uniques ; on a l'habitude de distinguer 6 mécanismes :

- 1- les anticorps induits par un haptène, le type en est les antibiotiques de type pénicilline ou céphalosporine. La macro-molécule se fixe sur la plaquette et l'anticorps reconnaît le complexe formé par la plaquette par liaison covalente l'antigène. Ce mécanisme est le mécanisme le plus fréquemment rencontré pour les anémies hémolytiques médicamenteuses (5) mais il n'est pas le mécanisme principal des thrombopénies. De rares cas ont été rapportés avec la pénicilline (6), la pipericilline (7), les céphalosporines (8,9).
- 2- Les thrombopénies de type quinine-quinidine : le mode d'action est assez différent, il semble que pour ce type de thrombopénie induite par la quinine, la quinidine, la rifampicine, la ranitidine... soient impliquées des immunoglobulines naturelles pré-existantes, ayant une relativement faible affinité pour les glycoprotéines de membrane plaquettaire. Si les molécules médicamenteuses en question se fixent sur les glycoprotéines, elles induisent un changement conformationnel de la séquence variable de l'immunoglobuline de telle façon qu'elles la rendent beaucoup plus affine pour l'antigène membranaire plaquettaire induisant la liaison de l'anticorps en présence de la molécule aux plaquettes dans des concentrations stoïchiométriques relativement étroites (10,11). Mais il existe encore des débats pour savoir si la molécule se lie d'abord à l'anticorps ou l'antigène plaquettaire. La grande majorité de ces anticorps se lient aux glycoprotéines GP IIb/IIIa ou GP Ib/IX. Des domaines spécifiques de GP Ib/IX (12-14) et de GP IIIa (15) semblent être les cibles privilégiées des anticorps induits par la quinine, la quinidine, la rifampicine, la ranitidine.
- 3- Les thrombopénies induites par les séquences RGD mimétiques : la séquence RGD est une séquence assez universelle de liaison protéique et en particulier elle est impliquée dans la liaison du fibrinogène aux glycoprotéines de membrane plaquettaire du groupe GPIIb/IIIa. Une classe thérapeutique est née de cette constatation avec 2 molécules commercialisées et largement utilisées, une petite molécule synthétique imitant un résidu RGD le tirofiban et un peptido-mimétique cyclique reprenant la séquence RDG : l'éptifibatide. Le type de ces anticorps n'est entièrement déterminé mais il apparaît que ces anticorps ne reconnaissent pas GPIIb/IIIa lié à la séquence peptidique. L'hypothèse la plus probable étant que la séquence peptidique entraîne une modification conformationnelle de GPIIb/IIIa qui le rende affin pour des anticorps probablement là encore des anticorps naturels mais la séquence RGD mimétique n'est pas impliquée au moment de la liaison. Ce type de mode d'action expliquerait la survenue très précoce des thrombopénies à

l'induction du traitement (16-17). La fréquence de ces anticorps naturels est estimée par la fréquence des thrombopénies à 0.1 à 2% de la population.

- 4- Les thrombopénies induites par l'abciximab :l'abciximab est un anticorps monoclonal de souris secondairement humanisé qui reconnaît spécifiquement, une boucle peptidique du domaine bêta A de la GP IIIa (18). Environ 2% des patients recevant de l'abciximab pour la première fois (19) et 10-12% des patients ayant une réintroduction (20) développent une thrombopénie. Les anticorps pathologiques reconnaissent les plaquettes normales ayant lié l'abciximab, mais il est difficile de reconnaître cet anticorps car il existe un deuxième type d'anticorps naturel développé contre le site de coupure par la papaïne de l'IgG murine (21). Pour le mode d'action des anticorps thrombopéniants, plusieurs hypothèses pouvant se rencontrer sur différents types de patients ont été évoquées :
 - des anticorps dirigés contre des épitopes murins persistant sur l'anticorps monoclonal d'origine murine,
 - des modifications conformationnelles de GPIIb/IIIa par l'abciximab, d'une façon assez similaire à ce qui vient d'être décrit pour les RGD mimétiques
 - et enfin des formations spécifiques d'anticorps dirigés contre le complexe abciximab-GPIIb/IIIa apparaissant chez certains patients dont le développement de la thrombopénie n'est pas immédiat ou très rapide comme chez la majorité d'entre eux mais apparaissant dans un délai compatible avec la création d'une auto-immunité (22-23).
- 5- Les molécules responsables du développement d'auto anticorps. Ces molécules sont la procainamide, la pénicillamine, le sulfaméthoxazol, la L-dopa (24) et surtout les sels d'or (25) prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde. Le mode d'action n'est pas totalement compris : il apparait probable que la molécule modifie le catabolisme des GP de membrane plaquettaire par le système macrophagique induisant la formation de peptides cryptiques non connus du système immunitaire, induisant une réaction contre la GP originelle (24). A côté de ces molécules « classiques », il a été récemment décrit des formes à peu près similaires chez des patients traités par des anticorps monoclonaux pour des pathologies cancéreuses ou immunitaires comme par exemple l'Infliximab qui est un anticorps anti TNF-alpha, le Rituximab qui est un anticorps anti CD20, l'Etanercept qui est un anticorps récepteur au TNF-alpha et l'Efalizumab qui est un anticorps anti CD11a (26-29). Il n'est pas établi si l'apparition des thrombopénies est liée à l'effet immunomodulateur de ces molécules
- 6- La dernière forme de thrombopénie immunitaire liée aux médicaments est représentée par les thrombopénies liées à l'héparine. La forme la plus fréquente est due à des anticorps formés contre le complexe héparine/PF4. Ce type de thrombopénie est généralement revu spécifiquement (30,31) et fera l'objet dans cette présentation d'un chapitre à lui seul.

II-2 Molécules impliquées dans les thrombopénies immunitaires liées aux médicaments

Le groupe de James Georges est particulièrement impliqué dans la reconnaissance de ces molécules responsables de thrombopénie liées aux médicaments et ils sont responsables d'un site internet <http://www.ouhsc.edu/platelets> sur lequel peut être trouvée une liste des molécules pour lesquelles les anticorps ont pu être mis en évidence. Les publications les plus récentes relatives à cette pathologie et une base de données de toutes les publications ayant rapporté des thrombopénies médicamenteuses.

Cette liste regroupe 51 molécules pour lesquelles l'implication est certaine (niveau 1) et 17 molécules pour lesquelles l'implication est probable. C'est à eux aussi que l'on doit un score permettant de reconnaître l'imputabilité de la drogue selon 4 critères :

- critère 1 : le traitement avec la molécule candidate précède l'apparition de la thrombopénie
- critère 2 : récupération de la thrombopénie complète et stabilité après arrêt de la molécule candidate,
- critère 2 bis : la molécule candidate était la seule molécule utilisée avant le développement de la thrombopénie ou d'autres molécules ont été continuées ou réintroduites après arrêt du traitement avec la molécule coupable sans affectation du chiffre plaquettaire resté normal,
- critère 3 : les autres causes de thrombopénie ont été exclues
- critère 4 : une réexposition à la molécule candidate induit une récurrence de la thrombopénie.

Lorsque les critères 1, 2,3 et 4 sont réunis l'imputabilité est définitive avec un niveau d'évidence 1. Lorsque les critères 1, 2,3 mais pas le 4 sont réunis l'imputabilité probable avec un niveau d'évidence 2. Lorsque seul le critère 1 est présent l'imputabilité est possible. Lorsque le critère 1 n'est pas présent l'imputabilité est très peu probable.

Le tableau 1 reproduit la liste des classes thérapeutiques ainsi que les molécules individuelles qui ont été rapportées entre 1998 et 2008 pour être associées à des thrombopénies (32). Il est à noter que la cause n'est pas toujours unique par exemple les molécules contenant du platine utilisées en chimiothérapie des cancers ont un effet myelosuppressif donc thrombopéniant connu mais en plus il vient d'être montré qu'elles pouvaient induire des thrombopénies immuno-allergiques (33.)

Les critères de George sont utiles pour identifier les agents causaux de thrombopénies, mais ils ne permettent pas une identification absolue. La mise en évidence d'un anticorps réagissant en présence de la drogue et pas en son absence est aussi un élément important mais avec ses limitations : il n'est pas toujours possible techniquement de le mettre en évidence et même quand il est présent, il est possible que ce dernier ne soit pas thrombopéniant comme il vient d'être mis en évidence dans une large étude sur la vancomycine (34)

II-3 Présentation clinique

A part les molécules éptifibatide, tirofiban, abciximab qui peuvent passer par des anticorps naturels pré-existants, les autres cas de thrombopénie demandent une exposition de sensibilisation d'au moins une semaine avant que n'apparaisse la thrombopénie. Cliniquement, il peut exister des signes généraux en rapport avec l'immunisation (35-38) ou des signes liés à l'atteinte des autres lignées (39,40) si la réponse immunitaire n'est pas spécifique aux plaquettes. Quoiqu'il en soit l'expression est essentiellement celle du saignement dont la sévérité est inversement corrélée à la profondeur de la thrombopénie en notant que ces thrombopénies périphériques mêmes profondes, n'ont quelques fois aucun signe hémorragique.

Les manifestations des thrombopénies sévères sont habituellement les manifestations habituelles du purpura cutané et muqueux avec hématurie. Les thrombopénies induites à la quinine peuvent s'accompagner d'une micro-angiopathie thrombotique et/ou d'un syndrome hémolytique et urémique (37, 41). Cette présentation de purpura thrombotique, thrombocytopénique est exceptionnelle pour les autres formes de thrombopénies liées aux médicaments (42, 43).

Quant l'étiologie a été reconnue et que la molécule coupable a été arrêtée, la symptomatologie hémorragique généralement disparaît en 1 à 2 jours et le chiffre plaquettaire revient à la normale en 4 à 8 jours. Il est rare que la thrombopénie persiste pour plusieurs semaines. Les tableaux hémorragiques catastrophiques sont inhabituels mais des cas d'hémorragies fatales intracrâniennes (44) et intrapulmonaires (45) ont été rapportées. Le syndrome hémolytique et urémique/purpura thrombotique thrombocytopénique requière une prise en charge spécifique basée sur l'hémodialyse jusqu'à récupération de la fonction rénale qui est habituelle.

II-4 Diagnostic

Le diagnostic doit être suspecté chez tous les patients qui présentent une thrombopénie aiguë dont l'étiologie n'est pas évidente. Un interrogatoire draconien doit être entrepris. Ainsi, pour la quinine, il faut savoir qu'elle est contenue dans certaines boissons (46), mais aussi ne pas oublier que c'est une molécule qui peut être utilisée en dehors des prescriptions habituelles par auto-médication pour la prévention et le traitement des crampes nocturnes. Dans l'enquête « policière » à la recherche de la molécule « coupable » il faut tenir compte des traitements médicamenteux qui ont pu être interrompus avant l'hospitalisation et savoir que la thrombopénie peut rechuter rapidement à la reprise d'un traitement en cours d'hospitalisation. Bon nombre de thrombopénies médicamenteuses sont prises pour des thrombopénies autoimmunes avant que le diagnostic ne soit redressé (35, 47). Il faut tenir compte que certaines formes aiguës de thrombopénie médicamenteuse s'accompagnent de fièvre et de frissons (35-37) qui peuvent faire suspecter une cause infectieuse (36). Le test de base est celui qui consiste à mettre en évidence dans le sérum du patient les anticorps se fixant sur des plaquettes témoins en présence du médicament. Le test le plus fréquemment utilisé consiste à incuber des plaquettes témoins avec le sérum du patient et la molécule, de laver en présence de la molécule et de révéler l'anticorps fixé par cytométrie de flux (11, 48). D'autres techniques de fixation du

complément, de lyse plaquettaire (49), d'induction d'une activité procoagulante plaquettaire (50), d'hémagglutination passive existent mais sont beaucoup moins sensibles et spécifiques. Les tests de recherche d'anticorps médicamenteux antiplaquettaires ne sont pas largement disponibles car peu de laboratoires les pratiquent et ils ne sont habituellement pas disponibles dans le domaine de l'urgence. Ce test n'est pas toujours techniquement réalisable. En effet, un certain nombre des molécules potentiellement thrombopéniantes sont hautement insolubles en milieu aqueux et sont donc difficiles/impossibles à utiliser dans les tests *in vitro*. D'autre part, ce n'est pas toujours la drogue elle-même, mais un de ses métabolites qui est l'agent sensibilisant (51) : ceci a été particulièrement mis en évidence pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (52) et le paracétamol (53). Ce type d'anticorps responsables de thrombopénies médicamenteuses persiste habituellement pour au moins un mois voire indéfiniment. Le test de réintroduction pour confirmer le diagnostic n'est pas recommandé et si il est effectué, il doit être fait avec la plus grande prudence (54)

II-5 La prise en charge des thrombopénies médicamenteuses

Cette prise en charge repose sur l'arrêt de la ou des molécules potentiellement impliquées et lorsqu'elles sont indispensables elles doivent être remplacées par des molécules de structure chimique différente. Lorsque la thrombopénie profonde s'accompagne d'un purpura extensif en particulier muqueux, ce sont les formes dans lesquelles les patients sont le plus à risque d'hémorragie intracérébrale (55) et dans ces conditions il est raisonnable de transfuser ces patients en plaquettes. Quoiqu'il en soit, il n'existe pas de données démontrant l'efficacité de ces transfusions. Il est de pratique clinique habituelle d'administrer des corticostéroïdes à ces patients ; mais là encore il n'est pas établi si ceci est bénéfique. Habituellement, la molécule disparaît de la circulation en quelques jours permettant une remontée en 1 à 2 jours des plaquettes. Rarement la thrombopénie et le syndrome hémorragique persistent pour plusieurs semaines et c'est dans ces cas là qu'ont été étudiés les traitements par immunoglobulines intraveineuses (56, 57) et même échanges plasmatiques (58) où là encore le bénéfice n'a pas été prouvé. L'identification d'un anticorps réagissant avec le médicament coupable chez un patient présentant une thrombopénie médicamenteuse n'est pas indispensable à la prise en charge clinique de ce patient mais va aider dans cette prise en charge présente et surtout future en permettant d'éviter la réintroduction de la molécule avec les risques qu'elle représente.

III-Thrombopénie et chimiothérapie :

III-1 Introduction

L'incidence de la thrombopénie en réanimation est importante, de 15 à 58% selon les séries, avec des étiologies multiples (59). Les thrombopénies induites par les médicaments, dont l'incidence est estimée à 10 cas pour un million d'habitants (60) sont à l'origine de complications hémorragiques

significatives pouvant conduire en réanimation, dont 9% d'hémorragies massives et 28% d'hémorragies plus mineures.

Plusieurs causes peuvent mener à l'installation d'une thrombopénie : baisse de production, destruction excessive ou séquestration splénique. Les mécanismes de survenue des thrombopénies induites par les médicaments sont d'ordre immunologique ou non-immunologique (59). L'héparine est le médicament le plus fréquemment associé à la survenue d'une thrombopénie. Parmi les mécanismes non-immuns se trouve l'insuffisance médullaire liée à l'exposition à une chimiothérapie anticancéreuse, un antiviral, un diurétique thiazidique ou de l'éthanol, par exemple. Le délai d'apparition de ces thrombopénies peut être plus ou moins long et l'expression clinique s'étaler sur plusieurs semaines. La mégacaryopoïèse, processus qui donne naissance aux plaquettes dans la moelle, met en jeu de nombreux médiateurs nécessaires à la différenciation des cellules progénitrices, à la prolifération et maturation des mégacaryocytes puis à la production de plaquettes dans les sinusoides médullaires. Les facteurs de croissance impliqués sont la thrombopoïétine (TPO), les interleukines-1, 3, 6, 11 et le SCF ou *stem cell factor*. Le TPO a été utilisé pour traiter les thrombopénies induites par la chimiothérapie myélotoxique mais son utilisation a été interrompue en raison du développement d'auto-anticorps anti-TPO.

III-2 Mécanismes de toxicité

La toxicité médullaire induite par les chimiothérapies est un problème fréquent avec des conséquences significatives pour le patient et pour le cours du traitement proposé. La myélotoxicité touche à des degrés divers les trois lignées cellulaires, se traduisant ainsi par la survenue souvent associée des complications respectives de chacune de ces atteintes. La thrombopénie induite par la chimiothérapie survient chez des patients traités pour un cancer ou une hémopathie maligne (61). Les épisodes de thrombopénie profonde sont plus fréquents au cours des hémopathies malignes que des tumeurs solides. La thrombopénie est constante et profonde dans les suites d'une greffe de moelle osseuse. Un modèle mathématique a été établi pour prédire les risques d'une chimiothérapie donnée sur la thrombopoïèse d'un patient en cours de traitement (62). Mais la thrombopénie peut aussi être en relation avec un envahissement médullaire.

Les facteurs de risque de survenue d'une thrombopénie sont le type de chimiothérapie, les doses (fortes et uniques ou cumulées), le nombre de plaquettes au départ ($< 150.10^9 /L$), le nombre de lymphocytes ($< 0.7.10^9 /L$), l'âge et le statut général (*OMS Performans Status* ≥ 2) (63, 64). Chez les patients porteurs d'une tumeur solide, la thrombopénie est dose-dépendante, survenant typiquement de 6 à 14 jours après un ou plusieurs cycle de chimiothérapie, témoignant d'une certaine toxicité cumulative (65). La quasi-totalité des chimiothérapies cytotoxiques peuvent induire une thrombopénie. Néanmoins, la cinétique et le nadir de cette thrombopénie dépend du mécanisme d'action du médicament. Ainsi, alors que la majorité des chimiothérapies exerce son activité antimitotique sur les progéniteurs des dernières phases de développement du mégacaryocyte, le busulfan et le carboplatine

agissent sur les premières cellules souches et exposent donc à un risque accru de thrombopénie prolongée et réfractaire. Les associations ICE (ifosfamide + carboplatine + étoposide), AI (doxorubicine + ifosfamide) et MAID (mesna + doxorubicine + ifosfamide + dacarbazine) sont responsables d'un nadir plus précoce que le carboplatine, le melphalan, ou les nitrosourées.

A côté des chimiothérapies myélotoxiques, les nouveaux agents anticancéreux spécifiques de cibles cellulaires sont aussi pourvoyeurs de thrombopénie. Ainsi, plusieurs cas de thrombopénie ont été attribués, par exemple, au rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, utilisé dans les hémopathies malignes B (66). De même, le bortzomib, inhibiteur de l'activation du facteur NF- κ B, atteint la capacité des mégacaryocytes à générer des plaquettes. La thrombopénie est cyclique (/ 14jours), sa sévérité dépend du chiffre de plaquettes pré- chimiothérapie et son nadir se réduit avec le nombre de cycle (67). Le thalidomide, d'utilisation croissante en oncohématologie a été associé à la survenue de thrombopénies dose-dépendantes de type immune (68). De même, le tomosifène, habituellement très bien toléré et largement utilisé comme hormonothérapie du cancer du sein, peut induire une thrombopénie profonde (69).

Pour une même molécule de chimiothérapie, le mécanisme de la thrombopénie peut être variable. L'oxiloplatine, un sel de platine de 3^e génération fréquemment utilisé dans les cancers colorectaux, peut induire en cas d'utilisation prolongée, une thrombopénie avec présence d'autoanticorps plaquettaires détectables en cytométrie de flux (70). Par ailleurs, plusieurs chimiothérapies peuvent occasionner de façon rare un purpura thrombotique thrombopénique, comme la mitomycine, la gemcitabine, le fluorouracile, la dacarbazine, la doxorubicine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine, la lomustine, la bléomycine, la vinblastine, la médroxyprogestérone, le tamoxifène, la chlorozotocine, le zinostatine, la carmustine, la trétinoïne, la pentostatine, l'estramustine, la cytarabine et la daunorubicine (71). Le tableau clinique associe alors à la thrombopénie, une anémie hémolytique, une insuffisance rénale ainsi qu'une hypertension, des manifestations neurologiques et respiratoires. Pour la gemcitabine par exemple, le risque est cumulatif, lorsque la dose totale reçue approche 20 000 mg/m². La physiopathologie n'est pas encore connue mais le traitement doit adjoindre aux mesures symptomatiques, une plasmaphérèse ou un passage du sang sur des colonnes d'immunoabsorption.

Les complications sont essentiellement liées aux risques hémorragiques ; mais l'incidence des accidents graves reste faible (64). Il existe des hémorragies sévères (hémorragies cérébro-méningées, hématomes, hémoptysie, mélanes, rectorragie, hématome extensif) et des hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragie, purpura, ...). La thrombopénie liée à une chimiothérapie est typiquement d'origine centrale : à chiffre équivalent de plaquettes, elle confère un risque hémorragique plus sévère qu'une thrombopénie périphérique. Les thrombopénies associées à une atteinte des autres lignées et en particulier à une anémie, comportent un risque hémorragique plus élevé que les thrombopénies isolées. Le risque de survenue d'hémorragies au décours d'une chimiothérapie pour tumeur solide avec thrombopénie est variable : il augmente avec les antécédents d'hémorragie, le taux de plaquettes de

base ($<75.10^9 /L$), la présence de métastases médullaires, la détérioration de l'état fonctionnel général et l'utilisation de cisplatine, de carboplatine, de carmustine ou de lomustine (64). L'incidence des hémorragies augmente de 10% pour une thrombopénie $<20.10^9 /L$ à 20% pour une thrombopénie $<10.10^9 /L$ au décours d'une chimiothérapie pour tumeur solide (72).

III-3 Prise en charge

D'un point de vue thérapeutique, le principe qui prévaut pour une thrombopénie médicamenteuse est l'interruption du médicament suspect ou causal. Pour une chimiothérapie, il s'agit de décaler le cycle suivant, surtout si la thrombopénie est de grade 1 ou 2, afin de permettre à la moelle de régénérer, voire de réduire la dose ou le nombre de cycles envisagés, mais en prenant alors un risque de réduire les chances de rémission ou de réponse (73). Les modifications du schéma ou protocole de chimiothérapie sont fréquentes en pratique clinique, pour une hémorragie dans 22% des cas et en raison d'une thrombopénie profonde dans 30% des cas (64). Les patients effectuent une surveillance régulière de leur numération formule sanguine, sont informés des risques liés à la thrombopénie et de la nécessité de consulter en cas de signes hémorragiques inhabituels (épistaxis, gingivorragies, purpura).

L'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse est le moyen le plus sûr et le plus rapide de réduire les risques associés à une thrombopénie profonde (61, 73, 74). Les risques liés à une telle transfusion sont d'ordre infectieux ou immuno-allergique (alloimmunisation anti-HLA ou contre des antigènes plaquettaires) (75). Le recours aux concentrés plaquettaires d'aphérèse a permis néanmoins de réduire significativement les taux d'allo-immunisation, jadis estimé à environ 30% des patients et le nombre de patients réfractaires aux transfusions plaquettaires (63). Mais la demande transfusionnelle croît en raison de l'augmentation d'incidence des cancers, du vieillissement des patients et du recours à des traitements plus agressifs (76). Elle induit donc un surcout important à la prise en charge.

Il est habituellement d'usage de transfuser des plaquettes pour une thrombopénie $<50.10^9 /L$ avec signes hémorragiques ou infection non contrôlée. Une transfusion systématique est proposée pour une thrombopénie $<20.10^9 /L$ (77). L'ASCO ou *American Society of Clinical Oncology* recommande une transfusion plaquettaire pour une thrombopénie $<20.10^9 /L$ avec signes hémorragiques et une transfusion systématique pour une thrombopénie $<10.10^9 /L$, notamment en cas d'infection ou de geste chirurgical programmé (74). Une étude multicentrique a comparé deux seuils de transfusion plaquettaire prophylactique (20.10^9 versus $10.10^9 /L$) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastiques, sans démontrer de différence significative de saignement entre les 2 groupes (78). L'utilisation de transfusion prophylactique à un seuil de $10.10^9 /L$ permet de diminuer d'environ 20% les quantités transfusées sans conséquences délétères démontrées sur les risques d'hémorragie. Le seuil recommandé de $10.10^9 /L$ peut cependant être reconsidéré à la hausse chez des patients à risque comme un sujet porteur d'un cancer vésical nécrotique ayant subi une chimiothérapie agressive.

Les agents thrombopoïétiques de première génération ont été utilisés avec un certain succès pour traiter les thrombopénies induites par la chimiothérapie, dans de multiples essais randomisés contrôlés et pour de nombreux types de cancers ou d'hémopathies (65, 79-89). Il s'agissait de TPO recombinante humaine (rhTPO), de *megakaryocyte growth and development factor* pégylée (PEG-rHuMGDF) ou de promégapoïétine, molécule chimérique d'IL-3 et Mpl ligand. Mais en raison de la survenue de cas d'immunisation avec apparition d'autoanticorps dirigés contre la TPO endogène et l'apparition de thrombopénies réfractaires (80, 83), l'utilisation de ces agents de première génération a été stoppée. Ceci ressemblait à ce qui avait été observée avec l'érythropoïétine. Des agonistes peptidiques et non peptidiques des récepteurs du TPO, comme le romiplostim, l'eltrombopag, l'AKR501 et l'AMG 531, ont alors été développés et leur efficacité à corriger la thrombopénie induite par la chimiothérapie et à en réduire les risques établie dans des essais randomisés (90-93). Il faut quand même savoir que l'administration de tels produits peut s'accompagner de modifications morphologiques de la moelle pouvant revêtir l'aspect inquiétant de proliférations myéloïdes chroniques, réversibles à l'arrêt du traitement (94).

Par contre, l'utilisation thérapeutique des autres facteurs de croissance des lignées mégacaryocytaires s'est révélée à l'origine d'effets secondaires importants. Ainsi, l'IL-11 a montré dans un essai randomisé contre placebo de phase II, une réduction significative des besoins transfusionnels en plaquettes mais son administration s'est accompagnée d'un risque de fatigue accru, de dyspnée, de syncope, d'arythmies auriculaires (95). Par ailleurs, des études encore expérimentales suggèrent un intérêt thérapeutique pour le SCF capable après interaction avec le récepteur c-kit, de protéger les progéniteurs plaquettaires de la survenue d'apoptose *in vitro* (96).

IV- Thrombopénies induites par l'héparine

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie rare mais potentiellement sévère. Bien que sa physiopathologie soit de mieux en mieux connue, les modalités de sa prise en charge font encore l'objet de débats et reposent, faute de grandes séries prospectives, sur les recommandations de groupes d'experts.

On distingue deux types de thrombopénies survenant au cours du traitement par une héparine, qu'elle soit non fractionnée ou de bas poids moléculaire. La thrombopénie de type I, précoce, minime, non immune, est bénigne car elle régresse toujours spontanément malgré la poursuite du traitement. La thrombopénie de type II ou TIH proprement dite, s'y oppose point par point : d'apparition plus tardive, liée au développement d'anticorps spécifiques, associée à des thromboses aux conséquences graves, voire létales. La TIH constituent la complication iatrogène la plus redoutable de ce traitement (97).

Les TIH doivent être identifiées le plus précocement possible, car le défaut de prise en charge adaptée et précoce peut exposer à un risque de complications dramatiques compromettant le pronostic vital. Le

diagnostic reste difficile et les pièges à éviter sont nombreux, aussi bien par défaut que par excès. L'expression « thrombopénie induite par l'héparine » (TIH) désigne par convention la thrombopénie de type II. Dans cette revue nous décrivons les circonstances évocatrices de TIH, les moyens diagnostiques de confirmation et l'attitude thérapeutique à proposer, en fonction du contexte clinique.

IV- 1. Définition, fréquence et physiopathologie

IV- 1.1 Thrombopénie associée à l'héparine de type I

Non immune, elle apparaît lors de l'induction du traitement anticoagulant. Elle se traduit par une diminution modérée de moins de 20 % de la numération plaquettaire. Toujours modérée, asymptomatique et bénigne, elle se corrige spontanément malgré la poursuite du traitement. L'interaction directe des plaquettes avec l'héparine augmenterait la liaison du fibrinogène et faciliterait leur élimination par la rate. En fait, passant souvent inaperçue, sa fréquence et son mécanisme physiopathogénique restent mal connus (98). Une récente méta-analyse incluant 13 essais randomisés comparant l'HNF à une HBPM dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse a montré que l'incidence de la thrombopénie non-immune est similaire avec les deux anticoagulants (HBPM : 1.2% vs HNF : 1.5% ; p=0.246) (99). La thrombopénie de type I serait particulièrement fréquente chez les patients ayant une hyperréactivité plaquettaire, comme une artériopathie des membres inférieurs, une insuffisance coronaire, ...

IV-1.2 Thrombopénie associée à l'héparine de type II ou « TIH »

Elle est d'origine immune et de survenue typiquement retardée. Elle se développe dans plus de 80 % des cas entre le 5^e et le 15^e jour et exceptionnellement après la 3^e semaine de traitement (1,2). En cas de présensibilisation par un traitement héparinique antérieur, le délai de survenue peut être raccourci, avec une thrombopénie notable en 24 ou 48 heures, voire quelques heures seulement. Il s'agit généralement d'une diminution inopinée et très rapide de la numération plaquettaire, représentant plus de 40 à 50 % de la valeur initiale. Le nombre absolu de plaquettes pouvant se situer dans les limites de la normale, il est particulièrement important suspecter une TIH en cas de complication thromboembolique survenant sous héparine et d'examiner l'évolution de la numération plaquettaire en la confrontant au contexte. La thrombopénie peut aussi être profonde, s'aggravant constamment avec la poursuite de l'héparinothérapie.

La TIH est une complication relativement rare, compliquant de 1 % à 5 % des traitements prolongés (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF) (98). Il est bien établi que la TIH est une thrombopénie périphérique due à l'apparition d'anticorps dirigés contre un complexe macromoléculaire héparine/Facteur 4 plaquettaire (F4P) (100). Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou l'activation plaquettaire associés au contexte médical ou chirurgical accroissent la libération de F4P et favorisent la formation de complexes héparine/F4P. L'héparine richement sulfatée et chargée négativement s'enroule au autour du facteur 4 plaquettaire au niveau d'un anneau équatorial chargé

positivement et constitué de résidus Lysine et Arginine. Cette association naturelle de l'héparine et de son inhibiteur physiologique modifie la conformation du F4P exprimant alors des nouveaux épitopes à sa surface. Deux sites particuliers subissent ainsi des changements : le site 1 (Proline 37) et le site 2 (Asp 7-Gln9-Pro34). Greinacher a montré en microscopie confocale les modifications conformationnelles à la surface du F4P particulièrement nombreuses en présence d'HNF, moins fréquentes avec l'HBPM et très rares avec le fondaparinux (101). Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps qui forment des complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par interaction du fragment Fc des immunoglobulines (Ig) G avec les récepteurs FcγRII membranaires (CD32). Les autres isotypes IgA ou IgM peuvent activer directement d'autres cellules du compartiment vasculaire (lymphocytes, monocytes, neutrophiles, endothélium) mais aussi indirectement les plaquettes, après fixation du complément par exemple.

La TIH est ainsi associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire, pouvant aboutir à une hypercoagulabilité majeure intravasculaire généralisée. La conjonction de ces phénomènes cellulaires et plasmatiques est responsable des thromboses et de la thrombopénie (102).

Dans quelques cas plus rares, les TIH peuvent être liées à d'autres mécanismes. Ainsi, certains patients développent des anticorps anti-F4P/héparine de type IgA et/ou IgM, dont la pathogénicité semble aussi sévère que celle des IgG. D'autres présentent des anticorps dirigés contre des chimiokines différentes, comme le *neutrophil-activating peptide* (NAP-2) ou l'interleukine-8 (IL-8) (103). L'héparine sert de balise en se fixant à la membrane et elle cible alors l'action des anticorps qui activent ainsi les cellules. La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre certains tableaux cliniques indiscutables de TIH et la négativité de la recherche des anticorps classiques.

IV-2. Incidence contextuelle

L'incidence réelle des TIH reste difficile à évaluer. Elle paraît dépendre de plusieurs facteurs (102) :

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

L'incidence apparente dépend aussi des performances des tests biologiques utilisés pour le diagnostic des TIH et des critères exigés (97). Cependant, le développement d'anticorps anti-FP4/héparine n'est pas systématiquement associé à une TIH. C'est pourquoi le diagnostic de TIH authentique requiert toujours une analyse soignée de l'anamnèse clinico-biologique.

L'incidence rapportée de TIH après chirurgie orthopédique et cardiaque est respectivement de 1 % et 5 % sous HNF et de 0,1 % et 1 % sous HBPM, alors que le taux de séroconversion est bien supérieur (Tableau 2) (1,2). Il apparaît que la lourdeur de l'acte chirurgical et sa complexité influencent l'incidence de TIH et tout particulièrement en présence d'héparine non fractionnée (8,9).

La méta-analyse d'essais randomisés et de séries prospectives comparatives entre HNF et HBPM, portant près de 2500 patients, montre que le risque de TIH est 10 fois supérieur avec les HNF (Tableau 3) (10).

Différentes séries prospectives, reposant sur des critères diagnostiques validés, ont permis d'évaluer l'incidence des TIH en milieu médical au cours de la prévention et du traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, l'une avec l'HNF (11,12), l'autre avec une HBPM (13,14) (Tableau 4). L'incidence moyenne est inférieure à 1 %. À l'inverse de la chirurgie, elle ne diffère pas significativement entre l'HNF et HBPM, ni entre dose prophylactique et curative. L'incidence un peu plus élevée observée avec l'HNF à dose prophylactique pourrait être due à une durée de traitement plus courte pour les doses thérapeutiques (en moyenne 5 jours). En revanche, le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique est considérablement augmentée en cas de TIH. L'odds ratio est plus élevé avec l'HNF (41 contre 17), mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Il semble en revanche que l'incidence des TIH sous HBPM soit plus élevée en cas d'exposition préalable à un traitement héparinique (1,7 % contre 0,3 %, Tableau 5) (111,112).

Dans une série japonaise de 254 patients traités par HNF au cours d'un syndrome coronarien aigu, l'incidence des séroconversions a été inférieure à 10 %, celle des TIH inférieure à 2 %, avec 2 cas de thrombose sur 4 cas de TIH (Tableau 6) (113).

Il apparaît dans une étude monocentrique nord-américaine portant sur 185 patients, que près de 11% des patients à leur admission en unité de soins intensifs avaient des anticorps anti-F4P-Héparine et qu'après 7 jours ils étaient 29% à avoir un ELISA positif (114). Seuls 20% d'entre eux étaient porteurs d'anticorps activateurs plaquettaires sans qu'aucune thrombose ni thrombopénie significative ne soit relevée. Seuls 6 patients sur 12 ayant des tests fonctionnels positifs avaient une DO supérieure à 1. Parmi les 4 patients ayant présenté une chute de plus de 50% de leur numération plaquettaire et suspects de TIH, les tests biologiques sont restés négatifs. Les auteurs concluent que chez les patients en soins intensifs les anticorps activateurs ne sont pas liés à une authentique TIH ; mais il faut souligner le fait qu'ils n'ont pas suivi leurs patients au-delà des 7 jours pour connaître leur évolution. Il faut aussi souligner le fait que la séroconversion serait un facteur de mauvais pronostic particulièrement chez les patients en unité de soins intensifs avec une mortalité accrue et davantage de complications majeures prolongeant significativement leur durée d'hospitalisation (115).

D'autres différences existent entre les TIH qui surviennent sous HNF ou sous HBPM en termes de délai d'apparition, de profil de la thrombopénie et de délai de correction de la numération plaquettaire. Le Groupe d'étude de la TIH au sein du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose) a montré que les TIH après HBPM tendent à être plus tardives, avec une thrombopénie plus profonde et plus lente à se réparer (Tableau 7) (116). En revanche, les complications thromboemboliques ne sont pas différentes en termes de fréquence ni de gravité.

IV- 3. Expression clinique

IV- 3.1 Thrombopénie

La caractéristique révélatrice essentielle de la TIH est une diminution brutale de la numération plaquettaire, de plus de 40 à 50% de sa valeur initiale, et souvent sévère, inférieure à 100 Giga/L, voire proche de 20 Giga/L (117). Elle justifie la surveillance systématique et bi-hebdomadaire de la numération plaquettaire.

En chirurgie cardiaque, la thrombopénie est fréquente et la séroconversion est observée chez un grand nombre de patients (20 à 50% des cas). La suspicion et le diagnostic de TIH sont donc difficiles dans ce contexte. La cinétique de la numération plaquettaire est capitale comme l'indiquent les auteurs d'une étude allemande sur 581 patients consécutifs ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque (118). Les cas de TIH sont rares (0,5% pour 70% de seroconversion) et ces patients ont présenté une baisse des plaquettes entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour post-opératoire. Les thrombopénies plus précoces et persistantes au delà du 5^{ème} jour ne semblent donc pas liées à une TIH (118). L'analyse de la cinétique de la numération plaquettaire et la valeur post-opératoire sont donc fondamentales pour une suspicion avisée de TIH et la décision d'une substitution de l'héparinothérapie (119).

Du fait de la génération accrue de thrombine, la thrombopénie, même profonde, n'est qu'exceptionnellement responsable de manifestations hémorragiques, décrites en cas de diagnostic tardif et dans moins de 5 % des cas. Lorsqu'elles existent, ces hémorragies sont généralement bénignes : saignement aux points de ponction ou ecchymoses plus ou moins étendues, ou rarement hématomes profonds (120).

IV- 3.2 Thromboses

La TIH est surtout, paradoxalement, associée à des thromboses artérielles et/ou veineuses. En cas de chute relative de la numération plaquettaire de plus de 50 % par rapport à sa valeur préthérapeutique, le risque de thrombose est multiplié par 6 à 12 (121). Le sigle TIH doit ainsi être compris surtout comme "*Thrombose Induite par l'Héparine*".

Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH est associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et toutes les cellules de l'endothélium vasculaire. La thrombopénie résulte de l'activation cellulaire induite par la réaction immune en présence d'héparine et de la génération de microparticules procoagulantes issues des cellules de tout le

compartiment vasculaire. Cet état d'hypercoagulabilité acquise persiste même après l'interruption de l'héparinothérapie.

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

IV- 3.2.1 Incidence

L'incidence des événements thrombotiques est de 5 % à 10 % par jour durant la première semaine, pour atteindre plus de 50 % en valeur cumulée à un mois (122). Un traitement antithrombotique de substitution non héparinique est donc indispensable.

Le contexte clinique influence le risque de survenue de complications thrombotiques (Tableau 8). Il apparaît ainsi que les accidents thromboemboliques veineux surviennent surtout en contexte chirurgical postopératoire et que les accidents artériels sont plus souvent décrits chez des patients souffrant d'athérosclérose symptomatique (« athérothrombose ») ou d'antécédents cardiovasculaires. Par ailleurs, les dispositifs intravasculaires de type stent, cathéter, filtre ou valve cardiaque favorisent la formation de thrombus et sont des sites privilégiés à explorer dès la suspicion de TIH (123). D'une manière générale, toute lésion endovasculaire préexistante, notamment les ponctions artérielles avec montée de sonde, constitue un facteur de risque focal de thrombose.

IV- 3.2.2 Thromboses veineuses

Les manifestations thrombotiques les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses, habituellement distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine. Ces thromboses paradoxales sous héparinothérapie bien conduite, associées ou non à une thrombopénie, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic. Chez plus de 60 % des patients, elles sont concomitantes de la chute du nombre de plaquettes. Leur recherche doit être systématique en cas de suspicion de TIH (27, 28).

Il peut s'agir de thromboses veineuses profondes proximales des membres inférieurs (50 %), d'embolies pulmonaires, souvent graves et étendues (25 %), de thromboses des veines mésentériques ou portes, de la veine cave, des sinus veineux cérébraux, des membres supérieurs, surtout en cas d'implantation d'un cathéter veineux central (5 % des cas). La localisation multifocale, à distance du foyer initial ou l'extension de la thrombose sous héparinothérapie efficace sont particulièrement évocatrices (124). Des « phlébites bleues » (*phlegmatia coerulea dolens*) ont été décrites.

L'embolie pulmonaire décrite dans près de 40% des cas est la principale cause de mortalité en cas de TIH. Souvent asymptomatique au début, elle doit être recherchée systématiquement en cas de forte probabilité clinique de TIH et surtout en cas d'antécédents vasculaires. L'atteinte thrombotique neurologique est aussi un facteur d'évolution péjorative, avec un risque de mortalité multiplié par 4 (122, 124).

Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut venir compliquer une thrombose veineuse (125). Il n'y a pas d'occlusion des artères de grand calibre et les pouls distaux restent perçus : ce sont les veines de grand ou moyen calibre et les veinules qui sont obstruées. Cette complication dramatique est le plus souvent observée au cours de TIH lorsqu'un anticoagulant oral est prescrit pour une thrombose symptomatique sans être associé à un traitement antithrombotique de substitution efficace. En effet, l'anticoagulant oral induit rapidement une baisse sévère des taux de protéine C, dont la demi-vie est courte, générant un déséquilibre important de la balance hémostatique et une hypercoagulabilité relative liée aux facteurs procoagulants à la durée de vie plus longue tel que la prothrombine (126). Ce syndrome est rapporté notamment lors du relais par voie orale d'un traitement inhibiteur direct de la thrombine (IDT), comme la lépirudine ou l'argatroban. Son incidence reste mal estimée. En fait, il serait lié à une mauvaise appréciation de l'effet hypocoagulant de ces IDT, responsables d'une interférence sur le temps de Quick, et d'une interprétation erronée de l'INR. La demi-vie courte de ces antithrombotiques parentéraux et le long délai d'action des AVK exige un biseau prolongé (plus de 5 jours) et une analyse attentive de l'hypocoagulation effective par le dosage de l'activité des facteurs vitamine K dépendants : le taux des facteurs II et X doit être < 30 % avant que le traitement antithrombotique ne puisse être interrompu. Pour éviter cet accident grave, le traitement anticoagulant oral ne doit être introduit qu'après normalisation complète de la numération plaquettaire, de manière progressive et sans dose de charge. Il est même préconisé de préférer des antithrombotiques non IDT influençant peu l'INR pour réaliser ce relai (127).

IV- 3.2.3 Thromboses artérielles

Des accidents artériels ont été observés dans la plupart des territoires vasculaires : aorte abdominale et/ou ses branches, artères iliaques, mésentériques, rénales, cérébrales et même coronaires (126). La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, ou celle des cavités cardiaques droites est une cause majeure de mortalité au cours des TIH. Il a aussi été rapporté des infarctus du myocarde (IDM) ou des accidents ischémiques cérébraux (Tableau 9).

Les territoires impliqués au cours des TIH ne sont pas répartis de façon aléatoire : membres inférieurs >> artères cérébrales > coronaires, soit un ordre de fréquence inverse de celui de l'athérosclérose. Des récurrences après embolectomie endovasculaire de type Fogarty sont rapportées, avec parfois des microembolisations génératrices d'ischémie sévère avec nécrose. Il s'agit typiquement d'un thrombus blanc, riche en plaquettes et en fibrine : on parle ainsi de « syndrome du caillot blanc » lors des vérifications anatomopathologiques (122). La constitution peropératoire d'un thrombus blanc est également évocatrice de TIH.

Des lésions cutanées diverses aux points d'injection de l'héparine (érythème induré, urticaire localisée ou diffuse, exanthème diffus) peuvent révéler une TIH (125), ainsi que des plaques érythémateuses ou prurigineuses et des lésions nécrotiques, parfois même sans thrombopénie associée et à distance des

points d'injection. Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes avec œdème de Quincke sont rapportées (125).

Certains patients ont un livedo (*livedo reticularis*) en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme. La lésion est d'abord douloureuse et bien délimitée, d'extension centrifuge. Elle peut ensuite prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec un décollement hémorragique, une évolution bulleuse et une nécrose centrale entourée d'une ligne claire de démarcation. Ces nécroses cutanées, induites ou non par le traitement anticoagulant oral, ont généralement une distribution centrale (thorax, sein, abdomen, cuisse). La greffe cutanée chirurgicale est alors indispensable (122,126). Une récente étude sur une cohorte de près de 90 patients a révélé que les lésions cutanées observées sous traitement par HBPM étaient liées à une hypersensibilité retardée de type IV et non à des thrombi en rapport avec une TIH (128).

IV- 3.2.4 Nécrose bilatérale des surrénales

L'infarctus hémorragique uni ou bilatéral des surrénales est une complication insolite décrite au cours des TIH. Elle doit être suspectée en cas de douleurs abdominales associées à un collapsus par hypovolémie avec hyponatrémie, fuite hydrosodée, effondrement des résistances vasculaires systémiques et mauvaise réponse au traitement adrénérgique. La thrombose des veines surrénaliennes est favorisée par l'état prothrombotique et aboutit à la nécrose hémorragique des glandes (129). Cette complication est aussi décrite au cours du syndrome malin des antiphospholipides et de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

IV- 3.2.5 Thromboses ex vivo sur prothèses ou lors d'épuration extrarénale

Des thromboses ex vivo de circuit extracorporel, aux conséquences parfois dramatiques en chirurgie cardiaque ou en hémodialyse, ainsi que des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques, sont rapportées lors des TIH. Il importe de veiller à l'absence de caillottage ou d'obstruction par des thrombi fibrinoplaquettaire du filtre du dialyseur ou du circuit extracorporel. En hémodialyse, l'occlusion par thrombose de la fistule artério-veineuse native ou du pontage prothétique a été rapportée, même en l'absence de réaction systémique de type anaphylactoïde en début de séance ou de thrombopénie patente (130).

IV- 3.2.6 Thromboses tardives

Quatorze observations d'accidents thrombotiques à distance de toute héparinothérapie ont été rapportées chez des patients exposés à l'héparine pendant une courte période (8 jours en moyenne) qui avaient quitté l'hôpital sans aucun problème évident (131). L'épisode thromboembolique artériel ou veineux, avec ou sans thrombopénie, est survenu après une période moyenne de 13 jours [9 - 40]. Dans tous ces cas, la réadministration d'héparine a induit une chute brutale et profonde de la numération plaquettaire, avec parfois une aggravation des thromboses. Trois sujets sont décédés dans

les suites immédiates. Les tests biologiques ont confirmé l'existence d'anticorps de type TIH dans tous les cas. Les taux élevés d'anticorps produits chez ces patients exposés à l'héparine seraient responsables d'une activation endothéliale avec génération accrue de thrombine. Des faits analogues ont été rapportés dans une autre série rétrospective (132). Il convient de penser à l'éventualité d'une TIH chez tout patient récemment exposé à l'héparine (moins de 30 jours) et qui présente dans le mois suivant un épisode thrombotique inopiné et/ou un nombre de plaquettes abaissé.

IV- 3.3 Symptômes non spécifiques

Certaines réactions systémiques aux injections d'héparine témoignent du caractère multifocal de l'atteinte microcirculatoire par les thrombi plaquettaires : fièvre, détresse respiratoire (pseudo-embolie pulmonaire), douleurs abdominales, amnésie globale transitoire (amnésie aiguë antérograde), flush, hypertension, tachycardie, céphalées, troubles digestifs. Ils apparaissent dans les 5 à 30 minutes qui suivent l'injection d'héparine par bolus intraveineux. Ce sont des signes d'alarme qui invitent à rechercher une TIH (126, 132). Une diminution brutale et concomitante de la numération plaquettaire est rapportée. En fait, tout signe clinique insolite survenant dans les minutes suivant un bolus d'héparine doit faire suspecter une TIH.

IV- 4. Diagnostic biologique

Le diagnostic de TIH est difficile car il n'existe pas de critère de certitude (133). Il repose à la fois sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques qui doivent faire l'objet d'une analyse soignée. Fait essentiel, la prise en charge ne doit pas être différée dans l'attente des résultats de tests biologiques dont la réalisation requiert plusieurs heures, voire quelques jours.

IV- 4.1. Une thrombopénie relative

Dans la TIH proprement dite, la diminution relative de la numération plaquettaire par rapport à sa valeur préthérapeutique est plus importante ($\geq 50\%$) et elle apparaît dans plus de 80 % des cas entre le 5^e et le 21^e jour (131,133). Elle peut toutefois être plus précoce, voire se développer en quelques heures, en cas de traitement récent par l'héparine (moins de trois mois) ou de sensibilisation préalable. Nous avons observé qu'en cas de traitement par HBPM, le délai moyen de survenue de la TIH peut être significativement plus long (médiane de 14 jours) comparativement à l'HNF (médiane de 9 jours) (116). La durée du traitement préalable est également différente : 50 % des patients recevaient une HBPM depuis plus de 15 jours (7-48 jours) et seulement 10 % des sujets traités par HNF (1-26 jours). Il convient de s'assurer de la réalité de la diminution du compte plaquettaire en vérifiant l'absence d'amas (pseudo-thrombopénie par thrombo-agglutination en EDTA par exemple), le cas échéant par un prélèvement sur tube citraté et à 37°C ou par un prélèvement capillaire (Unopette®) à la pulpe du doigt (133).

La « cassure » insolite de la courbe cinétique plaquettaire est un élément majeur de suspicion de TIH qui doit conduire à une enquête plus ciblée. La co-morbidité fréquente (sepsis, cancer...) et les traitements multiples associés (antibiothérapie, chimiothérapie...) peuvent masquer l'imputabilité de la thrombopénie à l'héparinothérapie. Inversement, la thrombopénie peut être attribuée à tort à d'autres causes. Le délai d'apparition, la rapidité de la chute relative de plus de 50%, le caractère isolé de la thrombopénie dissocié des autres lignées de l'héogramme, l'association éventuelle à une extension thrombotique sont des critères importants à rechercher.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut être associée dans 10 % à 20 % des cas à une authentique TIH (surtout en cas de diagnostic tardif) (132). L'étude complète de l'hémostase est donc toujours nécessaire, avec un temps de Quick (TQ), un temps de céphaline plus activateur (TCA) et un dosage du fibrinogène, voire une recherche de complexes solubles. La CIVD peut aussi être secondaire à de nombreuses affections fréquemment retrouvées en contexte hospitalier (cancer, infections...). Des systèmes d'alerte électronique sont proposés pour attirer l'attention des cliniciens chez les patients hospitalisés mais leur intérêt en pratique clinique reste à prouver (126).

IV- 4.2. Détection de la réaction immune dépendante de l'héparine

Des anticorps dirigés contre les complexes antigéniques héparine/Facteur 4 Plaquettaire (F4P) sont identifiés chez plus de 85 % des patients atteints de TIH (135). Ces anticorps ont la potentialité d'activer les plaquettes (via le CD32), les cellules endothéliales (via les glycosaminoglycanes) et les monocytes, ce qui aboutit à une activation systémique de la coagulation responsable de la symptomatologie thrombotique souvent associée à ce syndrome (136).

Il existe deux types de tests biologiques : les tests fonctionnels et les tests immunologiques.

IV- 4.2.1 Tests fonctionnels

Ils détectent l'existence d'anticorps capables d'activer les plaquettes de sujets témoin de façon strictement dépendante de l'héparine (137). Ils permettent aussi de rechercher une éventuelle réactivité croisée avec le danaparoïde sodique (5 % des cas).

IV- 4.2.1.1 Technique agrégométrique

Le test d'agrégation plaquettaire (TAP) est le test fonctionnel le plus communément utilisé par les laboratoires spécialisés (135,137). Il consiste à incuber le plasma du patient en présence d'héparine et de plaquettes témoin fonctionnellement normales. La sensibilité est variable selon les conditions de réalisation et il est recommandé de tester plusieurs donneurs (2 à 5) n'ayant pris aucun médicament susceptible d'interférer avec les réponses plaquettaires. Le test est réalisé généralement sur du plasma riche en plaquettes citraté, plus rarement sur des plaquettes lavées, en présence de concentrations d'héparine voisines de celles utilisées en thérapeutique (0,5 et 1 UI/mL). L'utilisation de plusieurs témoins augmente la sensibilité du test car la réponse plaquettaire in vitro au stimulus immunologique

est variable d'un sujet à l'autre. La sélection de témoins « répondeurs » à un plasma TIH connu est indispensable. La courbe d'agrégation est caractéristique avec un délai de réponse et un profil sigmoïde. L'enregistrement est effectué pendant 15 à 20 minutes et la variation de transmission lumineuse témoigne de l'agrégation des plaquettes. Le test est positif si la transmission lumineuse augmente de plus de 25 % par rapport à la ligne de base lorsque les plaquettes témoin sont exposées au plasma du patient en présence d'héparine. En revanche, cette réponse n'est pas observée en présence du plasma du patient et en l'absence d'héparine, ni avec l'héparine seule. L'absence de réponse plaquettaire est observée en utilisant de fortes concentrations d'héparine (100 UI/ml). Cette épreuve de neutralisation améliore la spécificité de la méthode fonctionnelle soulignant l'importance d'un ratio antigène/anticorps optimal pour induire l'activation immune plaquettaire. L'abolition de la réactivité des plaquettes témoin peut être aussi obtenue par incubation préalable avec un anticorps monoclonal bloquant le récepteur membranaire (CD32) du fragment Fc des Immunoglobulines G (IV-3, Medarex, USA). Elle confirme ainsi le caractère immun de la réponse cellulaire induite par l'héparine (134). Si ces étapes sont strictement respectées, la spécificité d'un test positif dépasse 90 % (134). La sensibilité varie de 40 % à 90 %. Le résultat peut être obtenu en 3 à 4 heures.

Récemment, nous avons mis au point une technique en sang total citraté utilisant le Multiplate, un agrégomètre par impédancemétrie en sang total (HIMEA heparin-induced multiplate electrode activation) permettant d'obtenir une réponse dans un délai beaucoup plus court (15 minutes) et qui ne requiert pas de préparation préalable avec une sensibilité similaire à la technique agrégométrique classique (138).

IV- 4.2.1.2. Test de libération de la sérotonine radiomarquée

Les techniques utilisant les plaquettes lavées sont considérées comme les plus sensibles.

Le test de libération de la sérotonine radiomarquée est classiquement considéré comme le test de référence (135,139). Nécessitant l'utilisation contraignante d'isotopes radioactifs (^{14}C) et uniquement de plaquettes lavées, il est réservé à de rares centres spécialisés et il est particulièrement long à réaliser (technique sur deux jours). Les concentrations activatrices d'héparine sont de l'ordre de 0,1 et de 0,5 UI/ml et pour le contrôle de spécificité la forte concentration est de l'ordre de 10 à 100 UI/ml. Après incubation d'une heure sous agitation douce, le surnageant de la réaction est analysée au compteur à scintillation (émission beta) confirmant le relargage significatif de sérotonine en cas de sécrétion granulaire provoquée par les faibles concentrations d'héparine en présence d'anticorps activateurs (IgG). Avec une sensibilité (65 à 95 %) et une spécificité (90 à 100 %) supérieures à l'agrégométrie classique, sa valeur prédictive positive serait voisine de 100 % (135,139).

Un test analogue non radioactif a été proposé pour se libérer des contraintes liées à la manipulation d'isotopes radioactifs (140).

IV- 4.2.1.3 Autres tests fonctionnels

D'autres tests fonctionnels non radioactifs ont été proposés, faisant appel à la bioluminescence pour détecter la libération d'ADP ou d'ATP granulaire ou à la mesure de l'expression de la P-sélectine (CD62) à la surface des plaquettes ou de phospholipides procoagulants par cytométrie de flux avec l'annexine V dans le cadre du test « HIT Alert » (140-144). Utilisées seulement par certains laboratoires spécialisés, ces techniques doivent encore faire la preuve de leur intérêt en pratique clinique.

IV- 4.2.2 Tests immunologiques

IV- 4.2.2.1 Tests immunoenzymatiques

Les tests ELISA permettent la mise en évidence et la quantification, en phase solide, des anticorps dirigés contre le complexe antigénique FP4/héparine, par le biais de leur liaison à l'héparine (*heparin platelet induced antibodies*, HPIA ; Stago) ou au polyvinylsulfonate (GTI : anti-FP4/polyvinylsulfonate) (139, 145). De nouveaux kits diagnostiques sont proposés pour détecter les anticorps dirigés contre l'IL8 ou le F4P modifié par l'héparine et les différents isotypes IgG, IgA ou IgM des patients suspects de TIH (Zymutest HIA, Hyphen Biomed) (146).

Faciles à exécuter, ces tests sont bien standardisés et accessibles à tous les laboratoires. Ils ne nécessitent pas de plaquettes-test. Le résultat peut être obtenu en quelques heures.

Alors que les tests fonctionnels ne peuvent détecter que les anticorps de type IgG, seules capables d'activer directement les plaquettes via le CD32, les techniques ELISA permettent de détecter les trois classes majeures d'immunoglobulines (IgA, IgM, IgG) susceptibles de reconnaître le complexe FP4/héparine (146,147). Greinacher et al ont montré dans une étude rétrospective que dans près de 20% des cas de TIH seuls les isotypes IgM ou IgA sont détectés (148).

Leur sensibilité est excellente, voisine de 90 %, mais leur spécificité reste décevante, surtout dans des contextes postopératoires de circulation extra-corporelle (CEC). En post-CEC, de 30 % à 50 % des patients ont des anticorps détectables par une méthode ELISA sans pour autant développer d'authentique TIH, malgré la poursuite de l'héparine classiquement prescrite (126).

Des troussees ELISA capables de ne reconnaître que les anticorps de classe IgG, seuls anticorps activateurs directs des plaquettes, sont proposées pour le diagnostic simple et spécifique de TIH. Il apparait dans des essais pilotes multicentriques que ces kits sont plus ou moins bien corrélés aux différents tests fonctionnels plaquettaires. Cela serait dû à l'aptitude activatrice plaquettaire variable des isoformes Ig1, IgG2 IgG3 ou IgG4 de ces anticorps (98). Donc il semble que la combinaison des deux types tests soit encore nécessaire car ils restent complémentaires (149,150).

Des anticorps anti-complexes F4P/héparine sont également détectables dans diverses situations cliniques médicales (grossesse, diabète, syndrome des antiphospholipides, lupus...), sans être associés à une thrombopénie ni au moindre signe suspect de TIH (98, 126).

La positivité d'un test ELISA n'a de valeur diagnostique que dans un contexte clinique évocateur de TIH et il ne doit pas être demandé en routine en dehors d'une telle situation. La négativation du test

ELISA par de fortes concentrations d'héparine in vitro ne semble pas améliorer réellement la spécificité de ce test (151,152). Compte-tenu des données discordantes de la littérature, il n'est donc pas recommandé de réaliser cette épreuve de « neutralisation » consommatrice de test en doublant la dépense de réactifs sans aucune pertinence clinique démontrée (153,154).

Une méta-analyse française a révélé de plus que le test ELISA est faussement négatif dans près de 20 % des cas de TIH avec score d'imputabilité élevé (155). En cas de suspicion forte de TIH et de test ELISA négatif, il semble utile de renouveler le test 2 ou 3 jours après la substitution antithrombotique car dans près de 30 % des cas, le test se positive (156). Cela serait dû à un relargage des anticorps, qui deviennent détectables en l'absence de complexes immuns formés en présence d'héparine.

La valeur prédictive positive de la densité optique obtenue avec les tests ELISA semble meilleure pour des seuils nettement supérieurs à celui qui est proposé par les fabricants et qui est souvent voisin de 0,5 (157). Ainsi, il apparaît que la valeur supérieure à 1,0 voire 1,4 soit plus pertinente au plan diagnostique (157,158). Par ailleurs, les titres plus élevés d'anticorps sont associés à un risque accru de complication thrombotique (159).

IV- 4.2.2.2 Test d'immunodiffusion en gel

Un test diagnostique d'immunodiffusion en gel, le *Particle Gel Immuno Assay* (ID-PaGIA, Diamed) a été mis au point (159). Simplement qualitatif, il permet de mettre en évidence les anticorps héparine-dépendants dirigés contre le F4P. Des billes recouvertes de F4P sont incubées avec le plasma ou le sérum du patient suspect de TIH, puis une simple centrifugation est effectuée. En présence d'anticorps, les billes sont agglutinées et retenues dans le gel, auquel elles donnent un aspect moucheté. Dans une série multicentrique française de près de 300 sujets suspects de TIH, la pertinence du test ID-PaGIA a été évaluée par confrontation au score clinico-biologique d'imputabilité des « 4T » (cf. infra) et aux résultats des tests classiques. La sensibilité du test ID-PaGIA atteint 86 %, sa spécificité 97 %, sa valeur prédictive positive 93 % et sa valeur prédictive négative 96 % (160).

De réalisation aisée en seulement 15 minutes, sans manipulation particulière, accessible à toute heure, ce test pourrait se révéler précieux dans la stratégie diagnostique d'une TIH en raison de sa forte valeur prédictive négative. En cas de score pré-test < 6, la négativité du test ID-PaGIA devrait permettre d'autoriser la poursuite de l'héparinothérapie (161). Mettre algorithme décisionnel. Cette possibilité doit encore être validée par des études complémentaires. Une étude récente sur plus de 1300 patients suspects de TIH a montré qu'il existait un nombre non négligeable de faux négatifs en fonction des lots de kits utilisés et il est conseillé de s'assurer de la performance effective du test grâce à des sera de patients TIH connus (162). Comme celle du test ELISA, la spécificité du test d'immunodiffusion en gel serait aussi particulièrement limitée en cas de CEC (163).

IV- 4.3. Place des tests fonctionnels et immunologiques dans la démarche diagnostique

Étant donné les limites de chacun des tests biologiques disponibles, les études cliniques montrent, d'une part, qu'aucun n'est complètement satisfaisant et, d'autre part, que les deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique (138).

Des discordances persistent entre des situations cliniques fortement suspectes de TIH et la négativité d'un seul ou des deux des tests (Tableau 10). D'autres cibles antigéniques et d'autres isotypes d'anticorps peuvent être en cause. Dans 15 % des cas, la cible antigénique n'est pas le F4P, mais le *neutrophil activating peptide 2* (NAP2) ou l'interleukine 8 (IL-8). Cette éventualité serait particulièrement fréquente en cas de sepsis ou en réanimation (98, 102). La disponibilité de tests ELISA unitaires pour détecter les anticorps avec des seuils plus pertinents combinés à des tests fonctionnels plus faciles à réaliser et sans préparation préanalytique particulière, devraient permettre de répondre en moins 20 minutes en cas de suspicion de TIH (126).

IV- 5. Diagnostic positif : éléments de décision

Le diagnostic de TIH peut être difficile et comporte de nombreux pièges, par excès et par défaut. L'étude minutieuse de l'anamnèse clinique et biologique minutieuse est indispensable pour évaluer la probabilité de TIH et pour prendre immédiatement une décision thérapeutique adaptée. Un score de vraisemblance, dit des 4T, a été proposé par Warkentin pour évaluer la probabilité a priori ou pre-test de TIH, avant l'obtention des résultats des tests biologiques (Tableau 11) (97). Les items retenus sont la réalité et la profondeur de la thrombopénie, le délai de survenue par rapport au début de l'héparinothérapie, l'existence d'une thrombose ou de certains signes cliniques évocateurs, l'association ou non à d'autres causes de thrombopénie. L'attribution d'un score pour ce dernier item est souvent délicate, tant sont nombreux les médicaments pouvant induire une thrombopénie et fréquentes les comorbidités, même au cours d'une authentique TIH (98,164-166).

La pertinence clinique du score des 4T doit encore être validée à grande échelle mais il ne semble pas adapté à toutes les situations cliniques comme la réanimation et les soins intensifs par exemple (167,168). Le groupe TIH du GEHT réalise une étude multicentrique visant à établir un nouveau score diagnostique (169). Divers scores rétrospectifs sont aussi proposés et utilisés par les équipes de pharmacovigilance pour estimer la probabilité du diagnostic de TIH indépendamment des résultats des tests biologiques (166).

La réascension du nombre de plaquettes après l'interruption du traitement par l'héparine est un critère majeur du diagnostic rétrospectif. Elle s'amorce dès 24 à 48 heures et le délai de correction complète est habituellement inférieur à une semaine.

Si le diagnostic de TIH est confirmé, la déclaration doit en être faite au centre régional de pharmacovigilance. Une carte doit être remise au patient pour attester de son immunisation aux héparines et de leur contre-indication définitive. Il est de bonne pratique de conserver un aliquot de plasma ou de sérum afin de permettre le cas échéant une étude rétrospective complémentaire.

IV- 6. Traitement

Les thrombopénies associées à l'héparine dites de type I ne requièrent bien sûr aucune mesure particulière. Elles sont par définition asymptomatiques et spontanément régressives malgré la poursuite de l'héparinothérapie. Toute la difficulté réside dans le diagnostic différentiel avec une authentique TIH chez un sujet déjà sensibilisé à l'héparine, avec une chute relative précoce et significative de la numération plaquettaire avant le 5e jour. L'anamnèse et les critères du score clinico-biologique des 4T doivent permettre de surmonter ces difficultés.

IV- 6.1 Traitement préventif

La prévention primaire des TIH consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et à éviter une prescription prolongée. En effet, les TIH sont bien moins fréquentes avec les HBPM et elles apparaissent surtout vers le 8^e jour de traitement voire même au cours de la seconde semaine (97,98). Le traitement par l'héparine doit être le plus court possible, ce qui impose de réaliser un relais précoce par les AVK. Néanmoins, certaines situations cliniques ne le permettent pas : femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, difficultés à obtenir un INR dans la zone thérapeutique... La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire. Il est capital de disposer d'une numération plaquettaire lors de l'instauration du traitement par l'héparine. En France, le GEHT (*Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose*) préconise une surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire du 5^e au 21^e jour de traitement (170,171). Ces recommandations sont à considérer comme un minimum et une surveillance quotidienne peut être indiquée dans certains contextes aigus en cas de traitement antérieur par l'héparine non fractionnée (126). Dernièrement sous l'égide de l'AFSSAPS, de nouvelles recommandations françaises préconisent d'alléger la surveillance des plaquettes dans le cadre d'un traitement par HBPM en contexte médical où le risque de TIH s'avère particulièrement faible et chez des patients non exposés préalablement à de l'HNF (Site <http://www.AFSSAPS.fr>).

L'utilisation prochaine des nouveaux antithrombotiques non hépariniques inhibiteurs directs du facteur Xa (Rivaroxaban, Xarelto[®]) ou du facteur IIa (Dabigatran Etxilate, Pradaxa[®]) dans la prophylaxie en chirurgie orthopédique à haut risque et dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse contribuera aussi à réduire l'incidence des TIH (172).

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

IV- 6.2. Principes généraux de la prise en charge

La suspicion de TIH constitue une urgence et l'attitude thérapeutique est déterminante pour le pronostic (173). La prise en charge précoce et la substitution antithrombotique visant à inhiber la

génération accrue de thrombine sont des conditions fondamentales pour une évolution clinico-biologique favorable (97).

Cette prise en charge est par essence multidisciplinaire, avec la coopération de l'hématologue compétent en hémostase, de l'anesthésiste-réanimateur et du chirurgien, en relation avec un service spécialisé expert. Ses modalités précises dépendent du contexte clinique et de la gravité du syndrome.

La règle des 4S résume la conduite à tenir (166) : *Suspicion – Suspension – Substitution – Surveillance*. L'hospitalisation dans une unité de soins intensifs ou un service de médecine pour compléter les investigations et surveiller l'évolution est hautement souhaitable.

IV- 6.2.1 Suspicion

La numération plaquettaire est, comme il a été indiqué précédemment, l'élément clé de cette suspicion : sa diminution relative significative et inopinée constitue le signal d'alarme le plus simple et usuel d'une TIH. L'importance d'une analyse fine de la cinétique plaquettaire replacée dans le contexte clinique est de plus en plus soulignée. Ainsi, en contexte chirurgical, la chute de la numération plaquettaire dans la période postopératoire immédiate n'est pas un argument fort en faveur d'une TIH, mais la cassure secondaire de la courbe cinétique plaquettaire ou l'absence de réascension du compte plaquettaire dans les jours qui suivent (J5-J6) est un signe d'alerte particulièrement pertinent (174).

En contexte médical ou en unité de soins intensifs, la cinétique plaquettaire est souvent difficile à interpréter dans une situation où l'éventualité d'une thrombopénie est très fréquente. Il est alors utile de définir un profil type de cette évolution plaquettaire selon un contexte donné et les habitudes thérapeutiques locales (166, 175). Les valeurs de la numération plaquettaire insolites ou discordantes par rapport à ce profil classique seront ainsi plus facilement repérables.

IV- 6.2.2 Suspension

Si la TIH est suspectée, il est urgent de suspendre le traitement héparinique pour ne pas entretenir le conflit immunologique et la génération de complexes immuns proactivateurs du compartiment vasculaire. Cet arrêt s'impose sans attendre une confirmation biologique de la TIH (97). Nous avons montré que l'arrêt précoce de l'héparine conditionne l'évolution favorable d'une TIH (173).

IV- 6.2.3 Substitution

L'abstention d'héparine n'est pas suffisante pour limiter le conflit vasculaire et éviter la survenue d'un accident thrombotique compte tenu de la génération explosive de thrombine dans ce contexte. Une substitution anticoagulante s'impose dans tous les cas. Le choix de l'antithrombotique de substitution doit être déterminé en collaboration avec un service spécialisé (97,174). Un délai trop long (>48h) et le caractère différé de cette substitution par rapport au moment de survenue de la TIH est un facteur prédictif important de l'évolution péjorative des patients (173).

IV- 6.2.4 Surveillance

Les patients atteints de TIH sont souvent âgés, avec une fonction rénale altérée et une comorbidité lourde. Une étroite surveillance clinique et biologique est donc nécessaire. Toutefois, les tests recommandés pour la surveillance des antithrombotiques de substitution ne sont pas de pratique courante (97,174). Outre l'échographie-doppler des membres à la recherche d'une thrombose asymptomatique, qui doit être systématique, une surveillance clinique journalière des axes veineux et artériels est indispensable (97,176). Une hypotension artérielle avec hyperthermie, douleurs abdominales, hyponatrémie doit faire évoquer une insuffisance surrénalienne aiguë par nécrose hémorragique des surrénales.

L'absence de réascension de la numération plaquettaire au bout de 72 heures doit faire reconsidérer le diagnostic ou faire envisager une réactivité croisée immune avec le danaparoïde (5 % des cas) ou une extension thrombotique. Cette absence de correction de la numération plaquettaire est en fait le plus souvent due à une posologie insuffisante de l'antithrombotique de substitution car en l'absence d'une thrombose patente évolutive et devant une thrombopénie parfois profonde, le clinicien opte pour une posologie prophylactique par crainte du risque hémorragique. Le risque thrombotique étant particulièrement accru, il justifie logiquement la recommandation d'un traitement hypocoagulant à visée curative (97). Nous avons confirmé que le sous-dosage de l'antithrombotique de substitution probablement par crainte du risque hémorragique chez des patients thrombopéniques est un facteur majeur de mauvais pronostic lors de la prise en charge des TIH (173). Le paradoxe de la TIH est donc double : l'anticoagulant se comporte comme un agent prothrombotique et plus la thrombopénie est importante plus le risque thrombotique lié à la génération pluricellulaire de thrombine est grand justifiant ainsi la substitution curative de l'héparinothérapie sans délai.

IV- 6.3. Choix et posologie de l'antithrombotique au cours de la TIH aiguë

Le relai antithrombotique après arrêt de l'héparinothérapie est impératif (97). L'administration d'un antithrombotique est indispensable non seulement lorsqu'il existe d'emblée une thrombose artérielle et/ou un accident thromboembolique veineux, mais aussi en cas de TIH apparemment isolée ou asymptomatique.

Étant donné le potentiel thrombogène propre de la TIH, un grand nombre d'experts s'accordent pour recommander un traitement antithrombotique curatif d'emblée dans tous les cas de TIH aiguë (97, 173-175). Le schéma posologique préventif dit « à haut risque » comportant 3 injections sous-cutanées par jour de 750 U de danaparoïde sodique, seule molécule ayant l'AMM dans ce contexte en France (1250 U SC 3 fois/jour si le poids est > 90 kg) est donc obsolète (170).

L'existence d'une complication thrombotique confirmée justifie, bien entendu, un traitement anticoagulant à doses curatives d'emblée. Seuls deux molécules, au mécanisme d'action différent, disposent à l'heure actuelle d'une AMM en France dans le traitement curatif des TIH associées à une

thrombose évolutive : le danaparoïde sodique (Orgaran[®]) et la lépirudine (Refludan[®]). En l'absence d'études comparatives, il n'est pas possible de recommander une spécialité plutôt qu'une autre. Cependant, si les deux médicaments ont sans doute une efficacité similaire, les complications hémorragiques (mineures et majeures) semblent plus fréquentes avec la lépirudine (97,177).

Pour le danaparoïde sodique, la dose de charge varie selon le poids : 1250 U IV si le poids est ≤ 55 kg, 2500 U IV entre 55 et 90 kg, 3750 U IV au dessus de 90 kg. La dose d'entretien par voie intraveineuse est de 400 U/h pendant les 4 premières heures, 300 U/h pendant les 4 heures suivantes, puis 150 à 200 U/h, à ajuster en fonction de l'activité anti-Xa plasmatique. La dose d'entretien par voie sous-cutanée est de 1500 U SC 2 fois/j si poids est ≤ 55 kg, 2000 U SC 2 fois/j entre 55 et 90 kg, 1750 U SC 3 fois / j au-dessus de 90 kg. En pédiatrie, les doses de danaparoïde sodique à administrer pour une thrombose constituée sont de 30 U/kg en bolus intraveineux suivi d'une dose d'entretien de 1,2 à 2,0 U/kg/h. La surveillance biologique est mieux standardisée si l'on détermine l'activité anti-Xa après un titrage spécifique sur une gamme étalon danaparoïde. La fourchette thérapeutique est de 0,5 à 0,8 U anti-Xa.

Le schéma thérapeutique de la lépirudine fait l'objet de discussions. Selon une méta-analyse des deux études prospectives menées avec la lépirudine, le risque hémorragique est corrélé au degré d'anticoagulation évalué par le TCA. Même quand le TCA se situe dans la fourchette thérapeutique ($1,5 < \text{TCA} < 2,5$) le risque hémorragique reste supérieur à celui observé dans le groupe témoin historique (RR = 3, ;21 ; IC à 95 % : 1,7-6 ; p <0,001) (178). Il est indépendant de l'âge du patient, du contexte chirurgical on non, et de l'utilisation concomitante d'aspirine, de thrombolytique ou d'AVK.

Les études de pharmaco-surveillance et les données récentes de la littérature ont confirmé que les posologies préconisées de lépirudine (dose initiale de $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) étaient trop élevées par rapport aux propriétés pharmacocinétiques et à la puissance antithrombotique du produit (activité antithrombine directe irréversible). Il est conseillé dorénavant d'utiliser des doses nettement inférieures ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) et de réserver l'administration d'un bolus intraveineux initial de 0,4 mg aux seules situations de thrombose mettant en jeu le pronostic vital (97, 178-181). L'évaluation de l'effet biologique par des tests spécifiques et plus sensibles que le TCA a permis de mieux définir la zone thérapeutique optimale, qui correspond à des concentrations plasmatiques voisines de 0,5 mg/L seulement. Le résultat du TCA dépendant assez fortement du réactif utilisé, on recommande de l'utiliser seulement comme test d'alarme et de définir la valeur « seuil supérieur » au-delà de laquelle l'allure en plateau de la courbe d'étalonnage ne permet plus de définir la lépirudinémie de manière fiable. Cette utilisation du TCA comme « clapet » ou « alarme » améliore significativement les performances cliniques et la tolérance du traitement (1).

IV- 6.4. Choix et posologie de l'antithrombotique en cas d'antécédent de TIH

À titre prophylactique ou curatif, un traitement antithrombotique peut s'avérer nécessaire chez un patient ayant eu une TIH confirmée. Dans ce cas, la réintroduction d'une héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire est proscrite (97).

IV- 6.4.1 Prophylaxie antithrombotique

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) à la posologie prophylactique classique (750 UI deux fois par jour par voie sous-cutanée) s'avère suffisant (85,86). La durée du traitement antithrombotique parentéral et le relai oral éventuel par un AVK sont à définir en fonction du contexte clinique.

En cas de réactivité croisée avec le danaparoïde sodique, l'hirudine recombinante à dose prophylactique est proposée : désirudine (Revasc®) 15 mg deux fois par jour par voie sous-cutanée ou lépirudine (Refludan®). Ce produit est d'ailleurs indiqué dans la prophylaxie post-opératoire de la chirurgie de hanche, contexte à haut risque thrombotique. Compte tenu de l'absence de réactivité croisée immune décrite, le pentasaccharide (fondaparinux), qui dispose d'une AMM dans la prophylaxie antithrombotique en chirurgie et en médecine, peut être logiquement utilisé (97, 181,183). L'argatroban est un dérivé de la L-arginine inhibiteur direct de la thrombine à élimination hépatique qui est un candidat de choix chez les patients TIH insuffisants rénaux (97,184). Il a une AMM au USA, au Canada, au Japon et en Europe avec près de 150 000 patients traités en deux ans. Il devrait être très prochainement disponible en France et en Espagne.

IV- 6.4.2 Traitement curatif

Il est classique de proposer une anticoagulation par danaparoïde sodique avec relais AVK précoce (97). En cas de notion de réactivité immune avec le danaparoïde, l'hypocoagulation parentérale peut être assurée par la lépirudine. Sa surveillance biologique reste délicate (97, 177).

Le fondaparinux (Arixtra®) est un antithrombotique qui dispose en France d'une AMM dans les indications antithrombotiques prophylactiques (2,5 mg/j) et curatives (7,5 mg/j) en dehors d'un contexte de TIH. Dans la mesure où il n'existe pas de réactivité immune (97, 183), sa prescription est tentante et rapportée dans une cinquantaine de cas dans la littérature, bien qu'elle n'ait pas été validée dans la prise en charge des TIH aiguës symptomatiques ou asymptomatiques (184). La notion très débattue de l'éventualité de TIH induite par le fondaparinux limite donc davantage son utilisation à la phase aiguë (185-189).

IV- 6.5 Relai AVK

L'hypercoagulabilité systémique engendrée par la TIH, indépendamment du contexte ou du terrain inhérent au patient, peut être aggravée en cas de relais par AVK trop précoce ou de chevauchement trop court à la phase aiguë. Ce déséquilibre de la balance hémostatique est lié aux demi-vies très différentes des inhibiteurs de la coagulation (protéine C) et des facteurs procoagulants dont la synthèse dépend de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X). C'est pourquoi la chute plus précoce de la protéine C peut induire d'authentiques gangrènes veineuses ou des extensions thrombotiques sévères (97, 98). Ce relai nécessite donc un contrôle minutieux de l'hypocoagulation et le traitement antithrombotique

parentéral de substitution ne doit être interrompu qu'après confirmation de la stabilité de l'INR dans la fourchette thérapeutique souhaitée (en général compris entre 2 et 3).

IV- 6.6 Cas particulier de la circulation extra-corporelle

L'expérience de l'utilisation du danaparôïde et de l'hirudine recombinante en chirurgie cardiovasculaire avec circulation extracorporelle est limitée à quelques centres spécialisés (97,98). Ces équipes ont mis au point des protocoles dont la mise en œuvre est rendue particulièrement délicate par l'impossibilité de neutralisation et la nécessité de maintenir une hypocoagulation importante. La marge thérapeutique est singulièrement étroite et une surveillance biologique adaptée et itérative doit être assurée au sein même du bloc opératoire (97,190). L'absence de standardisation des doses et des niveaux d'hypocoagulation utilisés, l'hétérogénéité des modalités opératoires de la CEC (durée, hypothermie...) limitent la diffusion de ces protocoles en dehors des centres qui les ont mis au point (191). Du fait des difficultés de la stratégie anticoagulante et de sa neutralisation, la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle est donc l'unique et exceptionnelle dérogation à l'utilisation de l'héparine non fractionnée en contexte de TIH. Plusieurs cas de succès de réintroduction de l'héparine ont été rapportés (97). Le geste chirurgical ne sera envisagé qu'à distance de l'épisode de la TIH et après s'être assuré de la disparition des anticorps héparine-dépendants. L'héparine non fractionnée est strictement réservée à la phase opératoire, et neutralisée normalement par du sulfate de protamine. Si l'intervention chirurgicale est formellement indiquée dans le contexte d'une TIH subaiguë avec persistance d'anticorps, la réintroduction de l'héparine est faite en association avec l'iloprost, analogue synthétique de la prostacycline inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (97, 192). D'autres équipes ont aussi rapporté l'utilisation conjointe de l'héparine non fractionnée et du tirofiban, autre antiplaquettaire inhibiteur des sites membranaires glycoprotéiques IIb-IIIa responsables de la fixation du fibrinogène (97). Cette combinaison est aussi proposée avec les inhibiteurs directs de la thrombine (193). La substitution par un traitement antithrombotique non héparinique reste réservée aux périodes pré et postopératoires immédiates, dans les conditions classiques d'utilisation.

IV- 7 Conclusion

La thrombopénie induite par l'héparine est un syndrome clinico-biologique complexe et paradoxal où l'héparine, véritable standard anticoagulant, est responsable d'un contexte prothrombotique majeur. Elle représente la plus grave des complications iatrogènes de l'héparinothérapie. Le défaut de prise en charge précoce et adaptée peut aboutir à des complications dramatiques et engager le pronostic vital. Malgré les progrès accomplis dans la compréhension de son mécanisme et le développement de tests biologiques de plus en plus performants, le diagnostic reste difficile alors que sa prise en charge constitue une véritable urgence thérapeutique. Le relai par des agents antithrombotiques non hépariniques tels que le danaparôïde sodique et les inhibiteurs directs de la thrombine est impératif

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

V- LE PURPURA POST TRANSFUSIONNEL

V-1 Introduction

L'allo-immunisation contre les antigènes plaquettaires peut survenir : - pendant la grossesse, - après transfusion ou - après transplantation et est la conséquence de la présence dans la circulation du receveur de plaquettes portant des antigènes étrangers. Les anticorps sont dirigés contre cet (ou ces) antigène(s) présent(s) sur ces plaquettes étrangères et absent(s) des plaquettes du receveur. Ces changements antigéniques sont dus à des polymorphismes pouvant affecter les principales glycoprotéines de membranes plaquettaires.

V-2 mecanismes

Les allo-anticorps contre les antigènes plaquettaires humains sont responsables des formes cliniques de la thrombopénie néonatale allo-immune, du purpura post-transfusionnel, des thrombocytopénies passives allo-immunes, des thrombopénies allo-immunes associées aux transplantations et du point de vue efficacité thérapeutique d'un état réfractaire aux transfusions (194). C'est le plus souvent un SNP polymorphique dans les gènes codants pour les glycoprotéines de membranes plaquettaires qui sont responsables de la plupart des allo-antigènes antiplaquettaires. Ces principaux SNP sont rappelés dans le tableau 12.

La majorité d'entre eux se situent sur les chaînes alpha et bêta de l'intégrine $\alpha 2$ - $\beta 3$, aussi connue sous le nom de GPIIb-IIIa, qui est le récepteur au fibrinogène. D'autres polymorphismes se situent sur le récepteur au facteur Willebrand (GPIb α et GPIb β) sur le récepteur au collagène (GPIa, intégrine $\alpha 2$) et sur le CD 109. Le polymorphisme HPA-1 qui correspond au polymorphisme leu 33 pro sur GPIIIa ($\beta 3$), est le polymorphisme le plus fréquemment impliqué dans les purpuras post transfusionnels et dans les thrombopénies néonatales allo-immunes.

V-3 diagnostic

Le purpura thrombopénique post transfusionnel (PTPT) est une pathologie excessivement rare tellement rare que l'on n'y pense pas expliquant qu'une part importante des cas rapportés sont des rectifications diagnostiques. Le PTPT est caractérisé par la survenue d'une thrombocytopénie profonde se développant approximativement une semaine après la transfusion que l'on observe exclusivement chez les femmes multipares et chez les patients polytransfusés. L'incidence est

excessivement faible et comme la plupart des cas rapportés surviennent chez les femmes multipares, l'incidence en réanimation chez les patients transfusés est évaluée à 1 pour plusieurs dizaines de milles de patients traités (195,196). Le PTPT a été originellement décrit chez les femmes homozygotes pour l'allèle HPA-1b qui ont été initialement immunisées par une grossesse HPA-1a positif. 1.5% de la population est homozygote HPA-1b/1b donc 2% des patients polytransfusés sont à risque de PTPT est malgré cela moins de 200 cas sont rapportés dans littérature. Il existerait une prédisposition génétique liée au HLA de développer ces anticorps. Chez ces femmes homozygotes HPA-1b/1b, une grossesse HPA-1a les immuniserait et une transfusion secondaire induit une réponse anamnestique, les anticorps sont initialement anti-HPA-1a mais par un glissement de spécificité, l'anticorps étend son activité et perd sa spécificité et commence à détruire les plaquettes autologues HPA-1b bien qu'elles soient HPA-1a négatives. Par la suite, ce phénomène a été retrouvé avec d'autres anticorps HPA-1b, HPA-2b, HPA-3a, HPA-3b, HPA-5bB (4). L'allo-immunisation HPA-15 a été rencontrée chez 3% des patients polytransfusés et chez 1% sans qu'il y ait d'autres anticorps antiplaquettaires (198).

Dans la plupart des cas, la physio-pathogénie du PTPT reste peu claire. Les anticorps ne restant pas restreints à l'épitope HPA-1a (199), certains induisant une inhibition fonctionnelle de la liaison du fibrinogène, les cellules portant à la fois HPA-1a et HPA-1b (200). Il a aussi été montré que pendant les phases de thrombopénie, des anticorps poly-spécifiques contre GPIIb-IIIa, GPIb-IX et GPIa-IIa se formaient en même temps que les allo-anticorps anti-HPA (201). Ce sont probablement ces anticorps polyréactifs qui sont responsables des destructions des plaquettes autologues dans le PTPT. Des PTPT associés à d'autres types d'anticorps dirigés contre d'autres épitopes HPA-1a ont été décrits comme contre HPA-3b, HPA-1b, HPA-3a (195). Il se pourrait que le PTPT soit plus fréquent que préalablement décrit (195) et pourrait être mal diagnostiqué chez les patients porteurs d'une CIVD, d'une infection, d'une pathologie auto-immune ou sous des traitements connus pour être thrombopéniants comme l'héparine. Le PTPT survient chez les patients qui ont été exposés à des plaquettes étrangères. Ils pourraient être plus fréquents quand cette exposition se fait alors que le système immunitaire est sensibilisé par une infection par des anticorps liés à des médicaments ou par une pathologie auto-immune. Ces situations compliquées pourraient permettre le développement temporaire d'anticorps polyréactifs aboutissant à la destruction des plaquettes autologues qui est la caractéristique du PTPT.

V-4 Prise en charge

D'un point de vue présentation clinique, le PTPT se caractérise par une pathologie hémorragique en rapport avec le nombre très bas de plaquettes. La mortalité est d'environ 10 à 20% qui peut-être améliorée si un diagnostic correct et un traitement immédiat sont mis en place. Le traitement de choix est l'immuno-modulation par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à une dose de 2g/kg associé ou non à l'utilisation de cortico-stéroïdes. Une 2^{ème} possibilité est de dépléter le patient de ses

anticorps par plasmaphérèse ou échange plasmatique. Bien que plusieurs publications rapportent que les patients ne répondent pas aux transfusions de plaquettes : dans de rares cas, il a été rapporté que la transfusion de plaquettes lors d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, en utilisant des plaquettes ne portant pas l'épitope HPA-1a pourrait temporairement permettre une remontée du chiffre de plaquettes, stopper le saignement et sauver la vie du patient (202). Dans certaines structures, des registres de donneurs HPA-1a négatifs pourraient être mis en place.

Chez les patients de réanimation, l'utilisation fréquente d'héparine fait que l'on évoque beaucoup plus facilement un diagnostic de thrombopénie à l'héparine qu'un diagnostic de PTPT (203). Donc ceci est à garder en tête chaque fois que le patient a été transfusé avec un certains nombres de petites différences en particulier le chiffre de plaquettes est habituellement beaucoup plus bas dans le PTPT que dans la thrombopénie induite à l'héparine. Il ne s'accompagne pas de complication thromboembolique et les tests spécifiques permettent d'établir le diagnostic et surtout de mettre en place aussi précocement que possible un traitement par perfusion d'immunoglobuline intraveineuse (204,205).

VI- Thrombopénies au cours de l'assistance circulatoire et de l'épuration extracorporelle :

L'assistance circulatoire revêt deux aspects en réanimation médicale : D'une part, l'ECMO pour *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation* a pour objectif de suppléer des poumons défaillants, au cours notamment d'un syndrome de détresse respiratoire aigu à l'origine d'une hypoxémie réfractaire. Elle permet de faire circuler le sang dans un oxygénateur mis en circuit veino-veineux. D'autre part, l'ECLS pour *Extra-Corporeal Life Support* a pour objectif la prise en charge complète de la fonction cardiaque. Elle est faite en artério-veineux, et nécessite aussi l'interposition d'un oxygénateur, en raison du shunt droit-gauche qu'elle nécessite. L'assistance circulatoire a été développée pour suppléer à la défaillance cardiaque en attente de sa récupération spontanée ou d'une transplantation. Cinq indications ont été développées en réanimation : l'hypothermie, les myocardites fulminantes, l'arrêt cardiaque intra-hospitalier, le choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et les intoxications graves par médicaments cardiotropes. De nombreux matériels sont disponibles pour l'assistance circulatoire : contre-pulsion diastolique par ballonnet intra-aortique, circulation extracorporelle (CEC) conventionnelle par sternotomie, ventricules pneumatiques ou prothèse orthotopique et circulation extracorporelle périphérique.

VI- 1 Mécanismes de la thrombopénie

Les conséquences d'une assistance circulatoire sur les plaquettes sont loin d'avoir été totalement éclaircies. La CEC est à l'origine d'une activation, d'une dysfonction et d'une réduction du nombre de plaquettes (206, 207). Les connaissances sur ce sujet sont basées sur des études expérimentales et des

études physiologiques chez des patients traités par CEC. Plusieurs mécanismes concourent à la survenue au cours d'une assistance circulatoire de ces anomalies plaquettaires :

1- Activation et consommation des plaquettes sur les surfaces de CEC : L'activation plaquettaire (avec ses 3 phases : adhésion, sécrétion et agrégation) fait suite à l'activation de la coagulation générant de la thrombine au contact avec le circuit de CEC, par le système de contact de l'hémostase (chaîne déclenchée par l'activation du facteur XII) (208). L'activation de la plaquette entraîne une réorganisation de ses phospholipides membranaires, une augmentation d'expression des glycoprotéines à sa surface (dont le GPIIb-IIIa et le récepteur au fibrinogène), une stimulation de la libération de ses médiateurs, une activation de son métabolisme et de son adhésion. L'activation est maximale dans l'oxygénateur en raison du débit non-laminaire utilisé pour maximaliser les échanges gazeux. Les surfaces du circuit (polyuréthane, polyesters, PVC, polypropylène ou polycarbonate) adsorbent à des degrés divers les protéines plasmatiques (fibrinogène, albumine, α -2 macroglobuline et α 2-anti-plasmine) créant un environnement fortement prothrombotique. Ainsi, le fibrinogène adsorbé permet l'adhésion plaquettaire par le récepteur GPIIb-IIIa, libérant le contenu des granules alpha (facteur plaquettaire 4, β -thrombomoduline et *platelet derived growth factor*) et l'expression membranaire de molécules d'adhésion (P-selectines). C'est pourquoi l'ensemble des circuits utilisés aujourd'hui bénéficient d'un traitement de surface (circuits préhéparinés) pour réduire le risque de thrombose et donc de thrombopénie, tout en permettant de réduire le niveau d'anticoagulation systémique.

L'activation de la coagulation se fait également de façon équivalente et parallèle par le facteur tissulaire provenant des cellules endothéliales, des polynucléaires neutrophiles activés et du contact du sang avec les plaies tissulaires (fibroblastes et myocytes) (208, 209). Celui-ci se lie au facteur VII activé et augmente alors son activité catalytique contre les sérines protéases IX et X. Ce complexe entraîne l'activation de la phase terminale de la coagulation par la génération de facteur X activé et de thrombine. L'activation de la coagulation majore la thrombopénie de consommation.

2- Formation de micro-agrégats circulants de plaquettes :

Les plaquettes activées forment des micro-agrégats qui peuvent adhérer aux cellules endothéliales, dans les zones de circulation à basse pression (avec séquestration dans certains organes comme le foie, la rate et le poumon) ou être éliminés par le système réticulo-endothélial, contribuant à l'apparition d'une thrombopénie (209, 205).

3- Apparition de thrombopathies :

Les plaquettes séquestrées dans les organes reviennent en circulation générale en fin de CEC, sans modification de leur durée de vie. Elles sont cependant « épuisées », peu réactives et faiblement fonctionnelles. Les thrombopathies acquises en CEC sont multifactorielles (structurelles et

fonctionnelles) et contribuent à accroître le risque de saignement (212, 213). Plusieurs études montrent une altération au cours de la CEC des fonctions plaquettaires (réduction de l'aggrégabilité et de la force contractile contribuant à la rétraction du caillot), une réduction de l'expression à leur surface de certaines protéines (glycoprotéines membranaires, P-selectines, récepteurs à la thrombine et au facteur Von Wilbrandt) et une déplétion de leur contenu en granules alpha, à l'origine de l'augmentation du temps de saignement.

4- Activation des plaquettes suite aux phénomènes inflammatoires :

L'activation initiale de la coagulation provoque une activation des lignées leucocytaires et notamment des polynucléaires neutrophiles, entraînant la libération de microparticules portant le facteur tissulaire et contribuant alors à l'activation en cercle vicieux de la coagulation des plaquettes.

5- Mécanismes complémentaires contributifs à l'apparition d'une thrombopénie : C'est le cas des saignements au cours de la pose chirurgicale, de l'hémodilution lors du remplissage rendu nécessaire pour le démarrage de l'assistance, mais aussi de la pathologie sous-jacente en décompensation aiguë avec parfois défaillance multi-viscérale et de la consommation périphérique des plaquettes au cours d'un sepsis éventuel ...

VI- 2. prévention

Afin de réduire à terme le risque de thrombopénie, il est donc indispensable d'utiliser une thérapeutique anti-thrombotique pour prévenir l'activation de la coagulation et le risque de thrombose du circuit. L'héparine non fractionnée est l'anti-thrombotique le plus largement utilisé. L'héparine se lie à l'antithrombine III et accélère son inactivation par la thrombine et le facteur X activé. Elle entraîne aussi la libération par l'endothélium d'inhibiteur du facteur tissulaire, qui inhibe en s'y liant le complexe formé par le facteur tissulaire et les facteurs X et VII.

L'utilisation désormais systématique de circuits coatés à l'héparine ne justifie plus, comme auparavant, un priming de la CEC avec de fortes doses d'héparine qui pouvaient exposer à un risque hémorragique significatif. Le schéma habituellement recommandé *en chirurgie cardiaque* est de 300 UI/kg d'héparine non fractionnée en dose de charge, suivi d'administration de 5000 à 10 000 UI soit empiriquement soit au mieux grâce à la surveillance de l'anticoagulation par des tests *in vitro* (ACT ou temps de coagulation activé sur sang total voire héparinémie). Les valeurs cibles d'ACT restent encore néanmoins discutées. Les cibles utilisées (en réactif de kaolin) pour la CEC normothermique sont de 250 s en chirurgie à cœur fermé, de 350 s en chirurgie à cœur ouvert et >480 s pour les autres types de CEC notamment en hypothermie ou en circuit non traité (241-215). *Pour la réanimation*, il n'existe aucune recommandation. En raison de la pathologie aiguë sous-jacente et des conditions souvent extrêmes de mise en place, il convient d'être prudent pour la dose de charge (inutile par exemple en cas d'arrêt cardiaque) et de surveiller régulièrement la coagulation (par exemple, en recourant au

temps de céphaline activé ciblé entre 1,5 et 2,5 fois la normale, car plus largement disponible en réanimation médicale) afin de décider de la posologie d'héparine à administrer en perfusion continue. Les plaquettes activées participent à l'activité procoagulante du sang entré en contact avec le circuit de CEC. Il a été suggéré que l'héparine coatée sur les surfaces limiterait la phase de contact avec les plaquettes, plus par la formation d'une couche fortement chargée négativement que par une action anti-thrombotique spécifique. Or bien qu'elle inhibe de façon indirecte l'activité des plaquettes en agissant sur les protéines de la coagulation et en permettant la libération de lipoprotéine lipases endothéliales, empêchant la formation *in vivo* de macro-agrégats, l'héparine active de façon directe et paradoxale certaines autres fonctions plaquettaires (210, 211, 217). C'est ainsi qu'utilisant des circuits de CEC coatés à l'héparine, certaines équipes de chirurgie cardiaque semblent préférer les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) comme médicament anti-IIa, afin de limiter l'activation plaquettaire qui était induite par l'héparine non fractionnée.

VI-3 Prise en charge de la TIH en cas d'assistance circulatoire

Une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) peut survenir chez un patient de réanimation justifiant par la suite une CEC (214, 215). Elle peut aussi compliquer la CEC elle-même (216). Une incidence de 2% de TIH a été rapportée en postopératoire de chirurgie cardiaque, en regroupant les patients de toutes les séries publiées (214). Le risque de portage d'anticorps anti-PF4 semble même plus important chez les patients ayant été traité par assistance mécanique que pour les autres types de patients de chirurgie cardiaque, probablement en raison d'une exposition plus prolongée à l'héparine (218). En effet, la CEC représente l'une des circonstances les plus favorables à l'activation de plaquettes, donc à la libération de PF-4 dans la circulation et ainsi à la survenue d'une immunisation anti-PF-4. Une étude a analysé les conséquences de la présence d'anti-PF4 acquis en préopératoire sur la chirurgie cardiaque avec assistance circulatoire : environ 50% des patients étaient porteurs d'anticorps anti-PF-4 à l'origine d'une incidence significativement plus élevée de complications thrombotiques en comparaison aux patients sans anti-PF4 (219). En cas de TIH, la thrombopénie est généralement modérée ($20-150 \cdot 10^9 /L$, $<20 \cdot 10^9 /L$ pour 10%) et le risque de thrombose, notamment artériel est important. Plusieurs thérapeutiques sont utilisables en CEC et ont fait l'objet de cas ou petites séries publiées (214, 215, 220-225):

- Le danaparoïde sodique, héparinoïde d'extraction dont l'activité antithrombotique est liée à son activité anti-Xa. La surveillance de la coagulation du patient en CEC se fait alors par la mesure de l'activité anti-Xa. L'activité anti-Xa du danaparoïde n'est pas neutralisée par la protamine.
- La lépirudine ou bivaluridine (hirudines recombinantes) et l'argatroban (dérivé synthétique de L-arginine), tous inhibiteurs directs de la thrombine. La surveillance de la coagulation se fait alors par le temps de céphaline activé ou le temps d'écarine sur sang total. L'activité anti-IIa de l'hirudine n'est pas neutralisée par la protamine.

- L'association conjointe d'héparine et d'inhibiteurs des fonctions plaquettaires (epoprostenol, iloprost ou tirofiban). Il est néanmoins conseillé de vérifier au préalable *ex vivo* sur les plaquettes du patient, l'absence d'agrégation des plaquettes avec l'héparine et l'effet anti-agrégant de l'inhibiteur.

Par contre, il n'a pas été rapporté de cas traité par malagatran (inhibiteur direct de thrombine par voie orale) ou par fondaparinux (pentasaccharide synthétique analogue de l'héparine avec une forte affinité pour l'antithrombine III mais sans affinité pour la thrombine ou le facteur plaquettaire-4). Tous ces agents anti-thrombotiques non-hépariniques restent néanmoins utilisables en préopératoire ou chez le patient de réanimation pour prévenir le risque de TIH (215).

Le risque d'une réutilisation d'héparine chez des patients porteurs d'une TIH ou d'anticorps anti-PF4 en cas d'indication urgente de CEC semble cependant dénué de risque significatif (226).

VI-4 Thrombopénies des autres circulations extracorporelles

Les circuits d'épuration extracorporelle (hémodialyse et hémofiltration) sont également des CEC capables d'activer la coagulation et les plaquettes (227). Ils sont néanmoins peu souvent incriminés dans la survenue de thrombopénie en pratique clinique. Pourtant, le contact de surface avec les membranes, les espaces morts du circuit, la turbulence de la circulation et l'interface air/sang peut activer les plaquettes et contribuer à en réduire leur nombre circulant. Le risque thrombogène d'une membrane de dialyse dépend de sa composition chimique, de sa charge, de ses capacités à activer la coagulation et à faire adhérer les plaquettes. Les membranes en cuprophane sont plus thrombogènes que celles en polyacrylonitrile qui sont elles-mêmes, plus thrombogènes que les membranes en polysulfone ou en hémophan, elles-mêmes plus thrombogènes que celles en polyamide. De nouvelles membranes en polyéthersulfone avec un moindre risque thrombogène sont désormais disponibles. De nombreuses procédés et astuces techniques ont été référencés pour réduire le risque de thrombose dans les circuits d'épuration (228). L'anticoagulation utilise de première intention les HBPM voire l'héparine non-fractionnée, plus guidé par l'expérience empirique médicale et infirmière que par un monitoring de l'activité anticoagulante anti-Xa. Le risque principal de cette anticoagulation est donc l'apparition d'une TIH, même si celui-ci est réduit avec les HBPM en comparaison à l'héparine. Plusieurs techniques ont été proposées pour réduire les complications hémorragiques chez des patients thrombopéniques à risque: dialyse sans héparine ou avec rinçage isolé des circuits, anticoagulation régionale avec neutralisation de l'héparine non fractionné par de la protamine en sortie de circuit ou utilisation de citrate voire de la prostacycline. Chez les patients à haut risque hémorragique sans insuffisance hépatocellulaire, le citrate constitue l'anticoagulation de choix en épuration intermittente ou continue (229). Ainsi, une étude comparant une anticoagulation régionale par citrate à une anticoagulation systémique par de faibles doses d'héparine et de prostacycline chez des patients à haut risque hémorragique traités par hémodiafiltration continue a montré une réduction de la fréquence des thrombopénies, des instabilités hémodynamiques et du coût sous citrate (230). Cette étude a montré l'absence d'impact du citrate sur la numération plaquettaire de départ, suggérant un intérêt tout

particulier pour ce type d'anticoagulation en cas de thrombopénie préexistente. De même, en cas de réduction de la fonction hépatique, l'emploi du citrate reste aussi possible, moyennant cependant une surveillance stricte et des protocoles adaptés. Par ailleurs, les antithrombotiques non hépariniques (danaparoiide, hirudine, argatroban, melgatran et fondaparinux) ont aussi été utilisés avec succès au cours d'épuration extrarénale chez des patients souffrant de TIH.

VI- 5 spécificités des thrombopénies chez un porteur d'une valve mécanique

Les valves mécaniques cardiaques sont une autre source de thrombopénie rencontrées en réanimation. Après chirurgie de remplacement valvulaire aortique, une analyse multivariée du risque postopératoire de thrombopénie a retenu les facteurs suivants : l'âge, la surface corporelle, la présence d'une endocardite active, la numération plaquettaire préopératoire de base, la durée de circulation extracorporelle, le nombre de greffons, la taille de la valve ainsi que la quantité requise de culots globulaires et de plasma frais congelé transfusés (231). Les patients avec valves mécaniques avaient une moindre thrombopénie que ceux avec biovalves. La prise en charge d'une TIH chez un patient porteur d'une valve mécanique et justifiant d'un traitement anticoagulant de remplacement aux anti-vitaminiques K est un autre problème auquel peut être confronté un réanimateur. Des cas cliniques et des petites séries ont rapporté des prises en charge avec succès utilisant l'argatroban, l'hirudine ou le fondaparinux (232-235).

Références

1. Aster RH, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. In: McCrae K, ed. Thrombocytopenia. New York: Marcel Dekker Inc., 2006: 145-77.
2. Aster R. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson A, ed. Platelets. New York: Academic Press, 2006: 887-902.
3. Van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Saf 2004; 27:1243-52.
4. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, Sandler A, Harmon D, Stolley PD, Shapiro S. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. Blood 1993; 82:2714-18.
5. Garratty G, Petz LD. Drug-induced immune hemolytic anemia. Am J Med 1975; 58: 398-407.
6. Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM, Chapman JF, Amess JA, Shaw EJ, Waters AH. Demonstration of an immune-mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. Br J Haematol 1983; 55:155-60.
7. Perez-Vazquez A, Pastor JM, Riancho JA. Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam. Clin Infect Dis 1998; 27:650-1.
8. Aljotawi OS, Krishnan K, Curtis BR, Bougie DW, Aster RH. Serologically documented loracarbef (Lorabid)-induced immune thrombocytopenia. Am J Hematol 2003; 73:41-3.

9. Grossjohann B, Eichler P, Greinacher A, Santoso S, Kroll H. Ceftriaxone causes drug-induced immune thrombocytopenia and hemolytic anemia: characterization of targets on platelets and red blood cells. *Transfusion* 2004; 44:1033-40.
10. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580-7.
11. Bougie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both drug-dependent and drug specific antibodies. *Blood* 2006; 108: 922-7.
12. Burgess JK, Lopez JA, Berndt MC, Dawes I, Chesterman CN, Chong BH. Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX complex: characterization of the epitopes. *Blood* 1998; 92:2366-73.
13. Gentilini G, Curtis BR, Aster RH. An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood* 1998; 92:2359-65.
14. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 2003; 102: 1670-7.
15. Peterson JA, Nelson TN, Kanack AJ, Aster RH. Fine specificity of drug-dependent antibodies reactive with a restricted domain of platelet GPIIIA. *Blood* 2008; 111:1234-9.
16. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, Curtis BR, Malik M, Levine S, Lind RN, Pereira J, Aster RH. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* 2002; 100:2071-6.
17. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; 127:53S-9S.
18. Artoni A, Li J, Mitchell B, Ruan J, Takagi J, Springer TA, French DL, Collier BS. Integrin beta3 regions controlling binding of murine mAb 7E3: implications for the mechanism of integrin alphaIIb beta3 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:13114-20.
19. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999; 61:205-8.
20. Dery JP, Braden GA, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Browne K, Little T, George BS, Sane DC, Cines DB, Effron MB, Mascelli MA, Langrall MA, Damaraju L, Barnathan ES, Tchong JE. Final results of the ReoPro readministration registry. *Am J Cardiol* 2004; 93: 979-84.
21. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, McFarland JG, Aster RH. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood* 2002; 99: 2054-9.
22. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, Aster RH. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost* 2004; 2:985-92.

23. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97:1680-8.
24. Aster RH. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? *Semin Hematol* 2000; 37:229-38.
25. von dem Borne AE, Pegels JG, van der Stadt RJ, van der Plas-van Dalen CM, Helmerhorst FM. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? *Br J Haematol* 1986; 63:509-16.
26. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139:E238-9.
27. Otrrock ZK, Mahfouz RA, Oghlakian GO, Salem ZM, Bazarbachi A. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a report of two cases. *Haematologica* 2005; 90(Suppl):E66-7.
28. Warkentin TE, Kwon P. Immune thrombocytopenia associated with efalizumab therapy for psoriasis. *Ann Intern Med* 2005; 143:761-3.
29. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFalpha blocker-induced thrombocytopenia. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1313-14.
30. Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006; 81:36-44.
31. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:e454-8.
32. Aster RH, Curtis BR, Macfarland JG, Bougie DW Drug induced immune thrombocytopenia : pathogenesis, diagnosis and management *JTH* 2009; 7:911-1845.
33. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, Saif MW, Nabelle L, Blank J, McFarland JG, Aster RH. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006; 81:193-8.
34. von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, McFarland JG, Ahl S, Limbu I, Baker KR, Aster RH. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:904-10.
35. Reddy JC, Shuman MA, Aster RH. Quinine/quinidine-induced thrombocytopenia: a great imitator. *Arch Intern Med* 2004; 164:218-20.
36. Schattner A. Quinine hypersensitivity simulating sepsis. *Am J Med* 1998; 104:488-90.
37. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood* 1991; 77:306-10.
38. Rezkalla SH, Hayes JJ, Curtis BR, Aster RH. Eptifibatid-induced acute profound thrombocytopenia presenting as refractory hypotension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58:76-9.

39. Zeigler Z, Shadduck RK, Winkelstein A, Stroupe TK. Immune hemolytic anemia and thrombocytopenia secondary to quinidine: in vitro studies of the quinidine-dependent red cell and platelet antibodies. *Blood* 1979; 53:396-402.
40. Stroncek DF, Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Christie DJ, Shankar RA, Jacob HS. Characterization of multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic hemolytic uremic syndrome and immune agranulocytosis. *Blood* 1992; 80:241-8.
41. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001; 135:1047-51.
42. Juang YC, Tsao TC, Chiang YC, Lin JL, Tsai YH. Acute renal failure and severe thrombocytopenia induced by rifampicin: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1992; 91:475-6.
43. Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial* 2004; 8:102-11.
44. Freiman JP. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 308-9.
45. Fireman Z, Yust I, Abramov AL. Lethal occult pulmonary hemorrhage in drug-induced thrombocytopenia. *Chest* 1981; 79:358-9.
46. Brasic JR. Quinine-induced thrombocytopenia in a 64-year-old man who consumed tonic water to relieve nocturnal leg cramps. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:863-4.
47. Kojouri K, Perdue JJ, Medina PJ, George JN. Occult quinine-induced thrombocytopenia. *J Okla State Med Assoc* 2000; 93:519-21.
48. Curtis BR, McFarland JG, Wu GG, Visentin GP, Aster RH. Antibodies in sulfonamide-induced immune thrombocytopenia recognize calcium-dependent epitopes on the glycoprotein IIb/IIIa complex. *Blood* 1994; 84:176-83.
49. Cimo PL, Pisciotta AV, Desai RG, Pino JL, Aster RH. Detection of drug-dependent antibodies by the ⁵¹Cr platelet lysis test: documentation of immune thrombocytopenia induced by diphenylhydantoin, diazepam, and sulfisoxazole. *Am J Hematol* 1977; 2:65-72.
50. Karpatkin M, Siskind GW, Karpatkin S. The platelet factor 3 immunoinjury technique re-evaluated. Development of a rapid test for antiplatelet antibody. Detection in various clinical disorders, including immunologic drug-induced and neonatal thrombocytopenias. *J Lab Clin Med* 1977; 89:400-8.
51. Eisner EV, Shahidi NT. Immune thrombocytopenia due to a drug metabolite. *N Engl J Med* 1972; 287:376-81.
52. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001; 97:3846-50.

53. Bougie DW, Benito AI, Sanchez-Abarca LI, Torres R, Birenbaum J, Aster RH. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood* 2007; 109:3608-9.
54. Schmitt SK, Tomford JW. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. *Ann Intern Med* 1994; 120:90-1.
55. Crosby WH. Editorial: Wet purpura, dry purpura. *JAMA* 1975; 232:744-5.
56. Ray JB, Brereton WF, Nullet FR. Intravenous immune globulin for the treatment of presumed quinidine-induced thrombocytopenia. *DICP* 1990; 24:693-5.
57. Herrington A, Mahmood A, Berger R. Treatment options in sulfamethoxazole– trimethoprim-induced thrombocytopenic purpura. *South Med J* 1994; 87:948-50. Pourrat O. Treatment of drug-related diseases by plasma exchanges. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145: 357–60.
58. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010 ; 38: S145-54.
59. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580-587.
60. Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:431-455.
61. Scholz M, Gross A, Loeffler M. A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy. *J Theor Biol* 2010; 264:287-300.
62. Daniel D, Crawford J. Myelotoxicity from chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33:74-85.
63. Elting LS, Cantor SB, Martin CG, Hamblin L, Kurtin D, Rivera E, Vadhan-Raj S, Benjamin RS. Cost of chemotherapy-induced thrombocytopenia among patients with lymphoma or solid tumors. *Cancer* 2003; 97:1541-1550.
64. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2009; 46:S26-32.
65. Dhand S, Bahrain H. Rituximab-induced severe acute thrombocytopenia: a case report and review of literature. *Cancer Invest* 2008; 26:913-915.
66. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, Jagannath S, Orłowski RZ, Giver CR, Jaye DL, Francis D, Giusti S, Torre C, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson J, Xiao H, Heffner LT, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:3777-3784.
67. Prasad HK, Kaushal V, Mehta P. Isolated thrombocytopenia induced by thalidomide in a patient with multiple myeloma: case report and review of literature. *Am J Hematol* 2007; 82:855-857.
68. Nasiroğlu N, Pamukçuoğlu M, Abali H, Oksüzöğlü B, Uner A, Zengin N. Tamoxifen induced-thrombocytopenia: it does occur. *Med Oncol* 2007; 24:453-454.

69. James E, Podoltsev N, Salehi E, Curtis BR, Saif MW. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia: another cumulative dose-dependent side effect? *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8:220-4.
70. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 2007; 8:634-41.
71. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, Kanesan K, Cantor SB, Benjamin RS. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001; 19:1137-46.
72. DeLoughery TG. Management of acquired bleeding problems in cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24:603-24.
73. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebutta P, Troner MB, Wagnon AH; American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519-38.
74. Demetri GD. Targeted approaches for the treatment of thrombocytopenia. *Oncologist* 2001; 6:15-23.
75. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med* 2007; 17:1-15.
76. AFSSAPS. Transfusion de plaquettes: produits, Indications. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4d0c07b9ebaac5b2f096d7f332b71500.pdf
77. Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997; 337:1870-5.
78. Basser RL, Rasko JE, Clarke K, et al. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 1996; 348:1279-81.
79. Basser RL, Rasko JE, Clarke K, et al. Randomized, blinded, placebo-controlled phase I trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor with filgrastim after dose-intensive chemotherapy in patients with advanced cancer. *Blood* 1997; 89:3118-3128.
80. Basser RL, Underhill C, Davis I, et al. Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2852-61.

81. Basser RL, O'Flaherty E, Green M, et al. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor. *Blood* 2002; 99:2599-602.
82. Li J, Xia Y, Bertino A, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98:3241-8.
83. Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, et al. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:404-9.
84. Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 2000; 132:364-8.
85. Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94:3694-701.
86. Bolwell B, Vredenburgh J, Overmoyer B, et al. Phase 1 study of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in breast cancer patients after autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:141-5.
87. Nash RA, Kurzrock R, DiPersio J, et al. A phase I trial of recombinant human thrombopoietin in patients with delayed platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:25-34.
88. Schiffer CA, Miller K, Larson RA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor as an adjunct to induction and consolidation therapy for patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95:2530-2535.
89. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355:1672-81.
90. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 135:547-53.
91. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109:4739-41.
92. Lévy B, Arnason JE, Bussel JB. The use of second-generation thrombopoietic agents for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:690-6.
93. Douglas VK, Tallman MS, Cripe LD, Peterson LC. Thrombopoietin administered during induction chemotherapy to patients with acute myeloid leukemia induces transient morphologic

- changes that may resemble chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:844-50.
94. Tepler I, Elias L, Smith JW 2nd, Hussein M, Rosen G, Chang AY, Moore JO, Gordon MS, Kuca B, Beach KJ, Loewy JW, Garnick MB, Kaye JA. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood*. 1996; 87: 3607-14.
 95. Zeuner A, Signore M, Martinetti D, Bartucci M, Peschle C, De Maria R. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer Res* 2007; 67:4767-73.
 96. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S-80S.
 97. Greinacher A, Alhaus K, Krauel K, Selleng S. Heparin-induced thrombocytopenia *Hämostaseologie* 2010; 30:17–2
 98. Morris T, Castrejon S, Devendra G, Gamst A. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low molecular weight heparin or unfractionated heparin. A Metaanalysis. *Chest* 2007 ; 132 :1131-9.
 99. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68:95-6.
 100. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:37-45.
 101. Warkentin TE. HIT: lessons learned. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:50-57.
 102. Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer-Neumann C, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88:410-6.
 103. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, Jünger M, Nauck M, Schellong S, Wander K, Engel G, Ekkernkamp A, Greinacher A. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:1797-1803.
 104. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Greinacher A. Anti-PF4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: the role of non-drug risk factors and evidence for a stoichiometry-based model of immunization. *J Thromb Haemost* 2010; 8:504–12.
 105. Suvarna S, Espinasse B, Qi R et al. Determinants of PF4-heparin immunogenicity. *Blood* 2007; 110:4253-60.

106. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Bakhos M. Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:385-91.
107. Lee DH, Warkentin TH. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A editors. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker; 2008. p. 81-112.
108. Ahmad S, Haas S, Hoppensteadt DA, Lietz H, Reid U, Bender N, et al. Differential effects of clivarin and heparin in patients undergoing hip and surgery for the generation of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies. *Thromb Res* 2003; 108:49-55.
109. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106:2710-5.
110. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101:2955-9.
111. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106:3049-54.
112. Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T; HIT Research Group of Japan. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2005; 115:475-81.
113. Levine RL, Hergenroeder GW, Francis JL, Miller CC, Hursting MJ. Heparin-platelet factor 4 antibodies in intensive care patients: an observational seroprevalence study. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30:142-8.
114. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM, Hurford EM. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Critical Care* 2006; 10:161-8
115. Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, Borg JY, Derlon A, Juhan-Vague I, et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003; 121:786-92.
116. Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 225-32.
117. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert H-G, Warkentin TE, Greinacher A. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost* 2010; 8:30-6.

118. Gruel Y, Pouplard C. Post-operative platelet count profile : the most reliable tool for identifying patients with true heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2010; 8:27-29.
119. Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006; 81:36-44.
120. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:37-45.
121. Greinacher A, Farnier B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:132-5.
122. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:3049-51.
123. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111:2671-83
124. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 2005; 127:1857-61.
125. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010;61:77-90
126. Warkentin TE. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)--bridging the River Coumarin. *Thromb Haemost.* 2008; 99:2-3.
127. Schindewolf M, Kroll H, Ackermann H, Garbaraviciene J, Kaufmann R, Boehncke WH, Ludwig RJ, Lindhoff-Last E. Heparin-induced non-necrotizing skin lesions: rarely associated with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb haemost* 2010; 8:1486-91.
128. Bakaeen FG, Walkes JC, Reardon MJ. Heparin-induced thrombocytopenia associated with bilateral adrenal haemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1388-90.
129. Murray PT, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin solely for hemodialysis. *Ren Fail* 2006; 28:537-9.
130. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136:210-5.
131. Spinler SA. New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21:17-21.
132. Elalamy I, Lecrubier C, Horellou MH, Conard J, Samama MM. Heparin induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management. *Ann Med* 2000; 32(suppl1):60-7.

133. Prechel M, Walenga JM. The laboratory diagnosis and clinical management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:86-96.
134. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121:535-55.
135. Rauova L, Arepally G, McKenzie SE, Konkle BA, Cines DB, Poncz M. Platelet and monocyte antigenic complexes in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (Suppl 1):249-52.
136. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127(suppl2):35S-45S.
137. Elalamy I, Galea V, Hatmi M, Gerotziapas GT. Heparin-induced multiple electrode aggregometry: a potential tool for improvement of heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1032-4.
138. Warkentin TE, Sheppard JI. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006; 20:259-72.
139. Harenberg J, Huhle G, Giese C, Wang LC, Feuring M, Song XH, Hoffmann U. Determination of serotonin release from platelets by enzyme immunoassay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2000; 109:182-186
140. Gobbi G, Mirandola P, Tazzari PL, Ricci F, Caimi L, Cacchioli A, et al. Flow cytometry detection of serotonin content and release in resting and activated platelets. *Br J Haematol* 2003; 121:892-6.
141. Stewart MW, Etches WS, Boshkov LK, Gordon PA. Heparin-induced thrombocytopenia: an improved method of detection based on lumi-aggregometry. *Br J Haematol* 1995; 91:173-7.
142. Lee DH, Warkentin TE, Denomme GA, Hayward CP, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia: detection of platelet microparticles using flow cytometry. *Br J Haematol* 1996; 95:724-31.
143. Tomer A, Masalunga C, Abshire TC. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Am J Hematol* 1999; 61:53-61.
144. Amiral J, Vissac AM. Generation and pathogenicity of anti-platelet factor 4 antibodies: diagnostic implications. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5(suppl1):S28-S31.
145. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJ. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1260-5.
146. Denys B, Stove V, Philippé J, Devreese K. A clinical-laboratory approach contributing to a rapid and reliable diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2008; 123:137-145.

147. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1666-73
148. Schenk S, El-Banayosy A, Morshuis M, Arusoglu L, Eichler P, Lubenow N, Tenderich G, Koerfer R, Greinacher A, Prohaska W. IgG classification of anti-PF4/heparin antibodies to identify patients with heparin-induced thrombocytopenia during mechanical circulatory support. *J Thromb Haemost* 2007; 5:235-341.
149. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Kelton JG. The use of well-characterized sera for the assessment of new diagnostic enzyme-immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2010; 8:216–8.
150. Pouplard C, Leroux D, Regina S, Rollin J, Gruel Y. Effectiveness of a new immuno-assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and improved specificity when detecting IgG antibodies. *Thromb Haemost* 2010; 103:145-150
151. Pauzner R, Greinacher A, Selleng K, Althaus K, Shenkman B, Seligsohn U. False-positive tests for heparin-induced-thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1070–4.
152. Warkentin TE, Sheppard JI. No significant improvement in diagnostic specificity of an anti-PF4/polyanion immunoassay with use of high heparin confirmatory procedure. *J Thromb Haemost* 2006; 4:281-2.
153. Whitlatch NL, Kong DF, Medjian AD, Arepally, Ortel TL. Validation of the high-heparin confirmatory step for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010 (in press).
154. Fohlen-Walter A, De Maistre E, Mulot A, Marchand-Arvier M, Lecompte T. Does negative heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay effectively exclude heparin-induced thrombocytopenia? *J Thromb Haemost* 2003; 1:1844-5.
155. Refaai MA, Laposata M, Van Cott EM. Clinical significance of a borderline titer in a negative ELISA test for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:61-5.
156. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:1304-12
157. Altuntas F, Matevosyan K, Burner J, Shen YM, Sarode R. Higher optical density of an antigen assay predicts thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2008; 80:429-35.
158. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. 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; 116:887-91.

159. Elalamy I, Pouplard C, Nurden P, Mulot A, De Maistre E, Clecoq Lafon C, et al. Détection des anticorps anti-héparine/facteur 4 plaquettaire par immunofiltration en gel : un test rapide à valeur prédictive négative intéressante. Grenoble: GEHT; 2005.
160. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, Gruel Y. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:1373-9.
161. Schneiter S, Colucci G, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Variability of anti-PF4/heparin antibody results obtained by the rapid testing system ID-H/PF4-PaGIA *J Thromb Haemost* 2009; 7:1649–55.
162. Risch L, Bertschmann W, Heijnen IA, Huber AR. A differentiated approach to assess the diagnostic usefulness of a rapid particle gel immunoassay for the detection of antibodies against heparin-platelet factor 4 in cardiac surgery patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:99-106.
163. Ban-Hoefen M, Francis C. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb Res* 2009; 124:189-192
164. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4:759-65.
165. Elalamy I, Hatmi M. Un diagnostic biologique difficile. In *Les dix points clés sur les thrombopénies induites par l'héparine*. Eds. L'Européenne d'Editions. 2007. 37-44.
166. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M For the Canadian Critical Care Trials group. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2010; 25:287–93
167. Davies OJ, Patel P, Zoumot Z. Diagnosing heparin induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010 (in press)
168. Etude score TIH. http://www.geht.org/fr/pages/cr_lille2007.html
169. 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. Thrombopénies induites par l'héparine. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003; 22:150-9.
170. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *STV* 2006; 18:29-42.
171. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Hoppensteadt D, Maddineni J, Iqbal O, Messmore HL, Bakhos M. Rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008;143:92-9.
172. Elalamy I, Tardy-Poncet B, Mulot A, de Maistre E, Pouplard C, Nguyen P, Cleret B, Gruel Y, Lecompte T, Tardy B; GEHT HIT Study Group. Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2009; 124:554-5.

173. Elalamy I, Gerotziafas GT. Une prise en charge multidisciplinaire. In Les dix points clés sur les thrombopénies induites par l'héparine. Eds. L'Européenne d'Editions. 2007. 69-78.
174. Warkentin T. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In Warkentin T, Greinacher A Eds Heparin-Induced Thrombocytopenia 4th ed. NY Informa Healthcare USA 2007; 21-66
175. Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P Venet C, Jospe R, Dacosta A. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999; 82:1199-200.
176. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood* 2006; 108:1492-6.
177. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85:950-7.
178. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A; Hit Investigators Group. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia - results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT- 1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2428-36.
179. Hacquard M, de Maistre E, Lecompte T. Lepirudin: is the approved dosing schedule too high? *J Thromb Haemost* 2005; 3:2593-6.
180. Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133:259-69.
181. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006; 95:967-81.
182. Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, Abdelouahed M, Bara L, Marie JP, et al. Absence of in vitro crossreaction of pentasaccharide with the plasma heparin dependent factor of twenty-five patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995; 74:1384-5.
183. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 99:208-14.
184. Chong BH, Chong JJ. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8:63-5.
185. Ratuapli SK, Bobba B, Zafar H; Heparin-induced thrombocytopenia in a patient treated with fondaparinux. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 61-5.
186. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007; 356: 2653-5.
187. Elalamy I, Tribout B. Can heparin-induced thrombocytopenia be associated with fondaparinux use? A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1242-3.

188. Salem M, Elrefai S, Shrit MA, Warkentin TE. Fondaparinux thromboprophylaxis-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome complicated by arterial thrombotic stroke. *Thromb Haemost* 2010; 104
189. Dhillon S. Argatroban: a review of its use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009; 9:261-82.
190. Salmi L, Elalamy I, Leroy-Matheron C, Houel R, Thebert D, Duvaldestin P. Thrombosis of a cardiopulmonary bypass circuit despite recommended hypocoagulation with danaparoid during the acute phase of type II heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006;25:1144-1148.
191. Murphy GS, Marymont JH. Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:113-26.
192. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Baron SJ, Healy JL, Watanabe H, Osakabe M, Yeh RW, Jang IK. Efficacy and safety of argatroban with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with heparin induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25:214-8.
193. Salama A. Alloimmune thrombocytopenias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:S39–41
194. Shtalrid M, Shvidel L, Vorst E, Weinmann EE, Berrebi A, Sigler E. Post-transfusion purpura: a challenging diagnosis. *IMAJ* 2006; 8 672-4.
195. Metcalfe P. Platelet antigens and antibody detection. *Vox Sang* 2004; 87(s1):82–6.
196. Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transpl Immunol* 2002; 10:165
197. Ertel K, Al-Tawil M, Santoso S, Kroll H. Relevance of the HPA-15 (Gov) polymorphism on CD109 in alloimmune thrombocytopenic syndromes. *Transfusion* 2005; 45:366-73.
198. Kiefel V, Schonberner-Richter I, Schilf K. Anti-HPA-1a in a case of post-transfusion purpura: binding to antigen-negative platelets detected by adsorption/elution. *Transfus Med* 2005; 15:243-7.
199. Kroll H, Penke G, Santoso S. Functional heterogeneity of alloantibodies against the human platelet antigen (HPA)-1a. *Thromb Haemost* 2005; 94:1224-9.
200. Taaning E, Tonnesen F. Pan-reactive platelets antibodies in posttransfusion purpura. *Vox Sang* 1999; 76:120–3.
201. Loren AW, Abrams CS. Efficacy of HPA-1a (PIA1)-negative platelets in a patient with post transfusion purpura. *Am J Hematol* 2004; 76:258-62.
202. Lubenow N, Eichler P, Albrecht D, et al. Very low platelet counts in post-transfusion purpura falsely diagnosed as heparin-induced thrombocytopenia. Report of four cases and review of literature. *Thromb Res* 2000; 100:115-25.

203. Araujo F, Sa JJ, Araujo V, Lopes M, Cunha-Ribeiro LM. Post-transfusion purpura vs. heparin-induced thrombocytopenia: differential diagnosis in clinical practice. *Transfus Med* 2000; 10:323-4.
204. Welling KL, Taaning E, Lund BV, Rosenkvist J, Heslet L. Post-transfusion purpura (PTP) and disseminated intravascular coagulation (DIC). *Eur J Haematol* 2003; 71:68-71.
205. de Leval MR, Hill JD, Mielke CH Jr, Macur F, Gerbode F. Blood platelets and extracorporeal circulation; kinetic studies on dogs on cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:144-51.
206. Hope AF, Heyns AD, Lötter MG, van Reenen OR, de Kock F, Badenhorst PN, Pieters H, Kotze H, Meyer JM, Minnaar PC. Kinetics and sites of sequestration of indium 111-labeled human platelets during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:880-6.
207. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:3350-7.
208. Yavari M, Becker RC. Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27:95-104.
209. Muriithi EW, Belcher PR, Rao JN, Chaudhry MA, Nicol D, Wheatley DJ. The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:538-43.
210. Muriithi EW, Belcher PR, Day SP, Menys VC, Wheatley DJ. Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1827-32.
211. Bevan DH. Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol* 1999; 104 :208-19.
212. Greilich PE, Brouse CF, Beckham J, Jessen ME, Martin EJ, Carr ME. Reductions in platelet contractile force correlate with duration of cardiopulmonary bypass and blood loss in patients undergoing cardiac surgery. *Thromb Res* 2002; 105:523-529.
213. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:2121-2131.
214. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with ventricular assist devices : are new prevention strategies required? *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1633-40.
215. Christiansen S, Jahn UR, Meyer J, Scheld HH, Van Aken H, Kehrel BE, Hammel D. Anticoagulative management of patients requiring left ventricular assist device implantation and suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:774-7.
216. Muriithi EW, Belcher PR, Day SP, Chaudhry MA, Caslake MJ, Wheatley DJ. Lipolysis generates platelet dysfunction after in vivo heparin administration. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:433-40.

217. Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W, Arusoglu L, Morshuis M, Koester-Eiserfunke W, Kizner L, Murray E, Eichler P, Koerfer R, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1373-81.
218. Koster A, Loebe M, Sodian R, Potapov EV, Hansen R, Müller J, Mertzluft F, Crystal GJ, Kuppe H, Hetzer R. Heparin antibodies and thromboembolism in heparin-coated and noncoated ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:331-5.
219. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2007; 31:461-5.
220. Koster A, Weng Y, Böttcher W, Gromann T, Kuppe H, Hetzer R. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1865-7.
221. Knoderer CA, Knoderer HM, Turrentine MW, Kumar M. Lepirudin anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2006; 26:709-12.
222. Pappalardo F, Maj G, Scandroglio A, Sampietro F, Zangrillo A, Koster A. Bioline heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia: the immune reaction appeared to continue unabated. *Perfusion* 2009; 24:135-7.
223. Dager WE, Gosselin RC, Yoshikawa R, Owings JT. Lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia and extracorporeal membranous oxygenation. *Ann Pharmacother* 2004; 38:598-601.
224. Robitaille D, Carrier M, Cartier R, Perrault LP, Denault A, Bélisle S, White M, Racine N, Pelletier G. Successful management strategy for mechanical assistance and heart transplantation in patients suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:1237-40.
225. Zucker MJ, Sabnani I, Baran DA, Balasubramanian S, Camacho M. Cardiac transplantation and/or mechanical circulatory support device placement using heparin anti-coagulation in the presence of acute heparin-induced thrombocytopenia. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:53-60.
226. Suranyi M, Chow JS. Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15:386-92.
227. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2007; 11: 218.
228. van Straten AH, Hamad MA, Berreklouw E, ter Woorst JF, Martens EJ, Tan ME. Thrombocytopenia after aortic valve replacement: comparison between mechanical and biological valves. *J Heart Valve Dis* 2010; 19:394-9.
229. Sy O, Rolin N, Monchi M. Anticoagulation en épuration extrarénale. *Réanimation* 2009; 18: 376-84.

230. Balik M, Waldauf P, Plásil P, Páchl J. Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif.* 2005;23:325-9.
231. Corbett TL, Elher KS, Garwood CL. Successful use of fondaparinux in a patient with a mechanical heart valve replacement and a history of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2010 (in press).
232. Maegdefessel L, Linde T, Michel T, Hamilton K, Steinseifer U, Friedrich I, Schubert S, Hauroeder B, Raaz U, Buerke M, Werdan K, Schlitt A. Argatroban and bivalirudin compared to unfractionated heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. Results of an in-vitro study. *Thromb Haemost.* 2009; 101:1163-9.
233. Klein M, Tomer A, Swartz A, Koyffman L, Weksler N. Bivalirudin for anticoagulation in mechanical aortic valve replacement and heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17:331-3.
234. Meyer AL, Malehsa D, Kuehn C, Bara C, Gras C, Hafer C, Haverich A, Strüber M. HeartMate II implantation in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:674-5.

Table 1 - Drug-dependent, platelet-reactive antibodies detected in 1998—2008 (32)

| Drug category | Number | Individual drugs |
|---------------------------------|--------|---|
| ACE inhibitor | 1–3 | Lisinopril |
| Analgesic | 1–3 | Acetaminophen*, propoxyphene |
| Antibiotic | >15 | Sulfamethoxazole, vancomycin |
| | 4–15 | Ceftriaxone, levofloxacin, nafcillin, piperacillin, rifampin, trimethoprim |
| | 1–3 | Ampicillin, amoxicillin, cefazolin, cefadroxil, cefepime, cefpodoxime, ceftazidime, ceftizoxime, cefpodoxime, ciprofloxacin, ethambutol, lisinopril, loracarbef, metronidazole, nitrofurantoin, sulfisoxazole |
| Anticonvulsant | >15 | Carbamazepine |
| | 4–15 | Phenytoin |
| | 1–3 | Lamotrigine, lorazepam, valproic acid |
| Antidepressant, antipsychotic | 1–3 | Amitriptyline, bupropion, haldol, olanzapine, paroxetine, sertraline |
| Antithyroid | 1–3 | Propylthiouracil |
| b-Blocker | 1–3 | Atenolol, propranolol |
| Cardiac | 4–15 | Amiodarone |
| | 1–3 | Dobutamine |
| Chemotherapeutic agent | 4–15 | Oxaliplatin |
| | 1–3 | Geldanamycin, irinotecan, suramin |
| Cinchona alkaloid | >15 | Quinine, quinidine |
| Diuretic | 4–15 | Furosemide |
| GPIIb–IIIa inhibitor | >15 | Abciximab, eptifibatide, tirofiban |
| | 4–15 | Orbofiban, xemolifiban |
| Histamine receptor antagonist | 1–3 | Fexofenadine, ranitidine |
| Narcotic | 1–3 | Fentanyl |
| Non-steroidal anti-inflammatory | 4–15 | Naproxen* |
| | 1–3 | Celecoxib, ibuprofen, ibuprofen*, oxaprozin |
| Proton pump inhibitor | 1–3 | Esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole |
| Thrombin inhibitor | 1–3 | Argatroban |
| Vasodilator | 1–3 | Papaverine |

ACE, angiotensin-converting enzyme; GP, glycoprotein. *Italics indicate DDABs specific for drug metabolites only.

Tableau 2- Estimation de l'incidence des séroconversions, des TIH et des événements thromboemboliques (ETE) en fonction de la pathologie étudiée et des molécules utilisées. D'après Lee et al. [12].

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

HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire

Tableau 3- Incidence des TIH en fonction du type d'héparine. D'après Martel et al. (14)

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

HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire

Tableau 4- Incidence des TIH en milieu médical sous HNF et sous HBPM.

| Étude | Type d'héparine, objectif thérapeutique | N | % [IC 95 %] |
|--|---|---------|-----------------------------------|
| Girolami 2003 [15] | HNF | 598 | 0,8 % [0,1 % - 1,6%] |
| | HNF prophylactique | 360 | 1,4 % [0,5 % - 3,2 %] |
| | HNF curative | 238 | 0 % |
| Prandoni 2005 [16] | HBPM | 1754 | 0,8 % [0,43 % - 1,34 %] |
| | HBPM prophylactique | 376 | 0,8 % |
| | HBPM curative | 728 | 0,8 % |
| | HBPM intermédiaire | 650 | 0,8 % |
| TIH et risque de survenue d'un accident thromboembolique | | | |
| TIH / pas TIH sous HNF | | OR = 41 | [5 – 162] |
| TIH / pas TIH sous HBPM | | OR = 17 | [5 – 55] |

HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire

Tableau 5- Incidence accrue des TIH après HBPM en milieu médical en cas d'exposition préalable aux héparines. D'après Prandoni et al. (16).

| | | |
|--------------------------|------|-----------------------------------|
| HBPM | 1754 | 0,8 % [0,43 % - 1,34 %] |
| Héparine préalable | 598 | 1,7 % |
| Pas d'héparine préalable | 1156 | 0,3 % |

Tableau 6- Incidence des séroconversions, des TIH et des thromboses chez 254 patients traités par héparine au cours d'un syndrome coronaire aigu. D'après Matsuo et al. (17).

| | | |
|--|------------------------------|--------------------|
| Séroconversion N = 22 | TIH N = 4 | Thrombose N = 2 |
| 8,7 % [5,9 – 13,1] | 1,6 % [0,04 – 3,1] | 0,8 % |
| OR risque thrombotique / séroconversion = 17,4 [5,2 – 58,4], p < 0,001 | | |

Tableau 7- Caractéristiques cliniques et biologiques des TIH sous HNF et HBPM. D'après Gruel et al. (20).

| | Délai d'apparition (extrêmes) | Nadir des plaquettes (Giga/L) | Thrombopénie < 15 Giga/L | Délai de réparation (extrêmes) | % ETE |
|------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------|
| HNF | 9 j (1-26) | 50 (13-134) | 3 % | 3 j (2-13) | 45 % |
| HBPM | 14 j (7-48) | 42 (7-90) | 27 % | 5 j (2-37) | 27 % |
| P | 0,03 | 0,32 | 0,04 | 0,19 | 0,29 |

ETE : événement thromboembolique

Tableau 8- Risque thrombotique et TIH : comparaison aux autres états d'hypercoagulabilité acquise (2, 6).

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

Tableau 9- Complications cliniques des TIH

| Thromboses veineuses | Thromboses artérielles | Autres complications |
|--|---|--|
| <p>TVP De novo, aggravation ou récurrence : 50 % des cas Membres inférieurs +++ Membres supérieurs si KT</p> <p>Gangrène veineuse Membres inférieurs +++ Membres supérieurs sur KT Induite par AVK 5 à 10 % des TVP</p> <p>Embolie pulmonaire 25 % des cas avec ou sans thrombose des cavités droites</p> <p>Infarctus des surrénales Hémorragique +++ Uni ou bilatéral</p> <p>Thrombose cérébrale Sinus longitudinal</p> <p>CIVD 10 % à 20 % défaillance d'organe +++</p> | <p>Aorte et/ou carrefour ilio-fémoral Ischémie aiguë des membres Infarctus viscéral Potentiel embolique : 5 à 10 % des cas</p> <p>AVC Ischémique 3 % à 5 % des cas</p> <p>Thrombus intracardiaque Rare</p> <p>Atteintes diverses Rein, mésentère, membres, moelle...</p> <p>Atteinte microvasculaire Ischémies digitales Gangrène veineuse avec nécrose distale Nécrose cutanée centrale</p> | <p>Lésions cutanées Aux points de ponction : 10 % à 20 % des cas érythème nécrose</p> <p>Nécroses centrales Induite par AVK</p> <p>Réactions systémiques aiguës Après bolus IV +++ Flush, frissons Tachycardie, hypertension, dyspnée Nausées, diarrhée</p> <p>Signes neurologiques Amnésie transitoire Céphalée</p> |

TVP : thrombose veineuse profonde ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; KT : cathéter veineux central; AVK : antivitamine K ; IV : intraveineux

Tableau 10- Complémentarité des tests biologiques fonctionnels et des tests immunologiques dans le diagnostic de TIH.

| Complexes | TAP | ELISA |
|---------------------------|-----|-------|
| IgG + F4P-héparine | + | + |
| IgA ou IgM + F4P-héparine | - | + |
| IgG + ?-héparine | + | - |
| IgA ou IgM + ?-héparine | - | - |

TAP : test d'agrégation plaquettaire

Tableau 11- Score des 4T de Warkentin (41)

| | | |
|--|--|---------------------|
| Thrombopénie | > 50 % ou nadir \geq 20 Giga/l | 2 |
| | ↓ 30 – 50 % ou nadir 10 – 19 Giga/l | 1 |
| | ↓ < 30 % ou nadir < 10 Giga/L | 0 |
| « Timing » de la thrombopénie | j5-j10 ou \leq j1 + exposition \leq 30 j | 2 |
| | > j10 ou \leq j1 + exposition 31 - 100 j | 1 |
| | ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible | |
| | < j4 sans exposition < 100 j | 0 |
| Thrombose ou signe clinique | Nouvelle thrombose documentée, nécrose cutanée Ou réaction systémique aiguë après bolus IV HNF | 2 |
| | Extension ou récurrence de thrombose ou thrombose suspectée non documentée Ou plaques érythémateuses au point d'injection | 1 |
| | Aucune | 0 |
| | | |
| autre cause de Thrombopénie | Aucune évidente | 2 |
| | Possible | 1 |
| | Définie | 0 |
| Probabilité de TIH avant les tests en fonction du score total | | |
| 6-8 : élevée | 4-5 : intermédiaire | 0-3 : faible |

Tableau 12- Polymorphismes des antigens HLA plaquettaires

| Alloantigène | GP plaquettaire | CD | Changement de nucléotide | Isoforme protéique | Fréquence génique (Caucasien) |
|--------------|-------------------------|-------|--------------------------|---------------------|----------------------------------|
| HPA-1 a/b | GPIIIa (β 3) | CD61 | 176 T>C | Leu33Pro | 0.85/0.15 |
| HPA-2 a/b | GPII α | CD42b | 482 C>T | Thr145Met | 0.93/0.07 |
| HPA-3 a/b | GPIIb (α IIb) | CD41 | 2621 T>G | Ile843Ser | 0.61/0.39 |
| HPA-4 a/b | GPIIIa (β 3) | CD61 | 506 G>A | Arg143Gln | >0.99/<0.01 |
| HPA-5 a/b | GPIa (α 2) | CD49b | 1600 G>A | Glu505Lys | 0.89/0.11 |
| HPA-6bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 1544 G>A | Arg489Gln | >0.99/<0.01 |
| HPA-7bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 1297 C>G | Pro407Ala | >0.99/<0.01 |
| HPA-8bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 1984 C>T | Arg656Cys | >0.99/<0.01 |
| HPA-9bw | GPIIb (α IIb) | CD41 | 2602 G>A | Val837Met | 0.97/0.03 |
| HPA-10bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 263 G>A | Arg62Gln | >0.99/<0.01 |
| HPA-11bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 1976 G>A | Arg633His | >0.99/<0.01 |
| HPA-12bw | GPII β 3 | CD42c | 119 G>A | Gly15Glu | |
| HPA-13bw | GPIa (α 2) | CD49b | 2483 C>T | Thr799Met | |
| HPA-14bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 1909-11 | Lys611del delAAG | |
| HPA-15 a/b | GPI anchored protein | CD109 | 2108 C>A | Ser682Tyr | 0.51/0.49 |
| HPA-16bw | GPIIIa (β 3) | CD61 | 497 C>T | Thr140Ile | |

Cette table d'alloantigènes ne présente que les antigènes spécifiques de plaquettes définis sérologiquement