

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

SUIVI DU TAUX DES PLAQUETTES
CHEZ LES MALADES SOUS
HEPARINE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2017.

Présentée par :

- BAICHE Nour El Houda
- HAMIDI Loubna

Encadrée par :

Dr HAMEL.H
Maitre assistante en hématologie CHU Blida

Devant le jury :

- **Président : Dr BOUDAHDIR. A** Maitre assistant en réanimation polyvalente CHU Blida
- **Examinatrice : Dr BENNOUAR. S** Maitre assistante en biochimie CHU Blida
- **Examineur : Dr CHATER. F** Maitre assistant en réanimation polyvalente CHU Blida

REMERCIEMENTS

En premier, nous remercions **DIEU** pour nous avoir donné la force, le courage, et la volonté, et d'avoir guidé nos pas pour la réalisation de cette thèse de fin d'étude.

Nous tenons également à remercier en second lieu notre promotrice Docteur HAMEL d'avoir mis à notre disposition son savoir, ses conseils précieux et ses orientations tout au long de cette étude.

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury:

- ❖ Dr BOUDAHDIR. A qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre travail.
- ❖ Dr BENNOUAR. S qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.
- ❖ Dr CHATTAR. F qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.

Chaleureux remerciement à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation de l'école primaire jusqu'à nos jours, en particulier, les enseignants du département de Pharmacie.

Nous souhaitons également remercier Le chef de département Professeur BLOUNI, ainsi son adjoint Dr Mahfoud.

B. Nour El Houda

H. Loubna

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à:

Mes parents; Ceux qui m'ont entourée de leur amour et leur tendresse, ceux qui n'ont jamais épargné un effort pour mon bien. Pour leur soutiens, encouragement, la patience et de l'aide continue pendant mes années d'études, Que Dieu les gardes.

A mes chères sœurs : Houria et Sarah pour leur affection, compréhension et patience.

A mes neveux et mes nièces : Amine, Assem, Khadidja, Nesrine, Ryadh et Zayd, Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, J'espère que vous allez suivre les pas de votre tante.

Mes sincères dédicaces à ma promotrice : Dr Hamel.H

A mon amie et mon binôme : Houda qui a partagé tous le travail. Qui a supporté mon humeur au moment de stress.

A mes amies: Imene, Ines, Kamilia , Meriem, Nadjet et Rym. Merci pour tous les souvenirs qu'on a passé ensemble. «Que Dieu nous garde toujours unies»

A tous les étudiants de 6^{ème} année pharmacie promotion 2016/2017.

H. Loubna



Dédicaces

Je dédie ce travail:

A mes parents,

Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont vous m'avez toujours entouré. Pour le sacrifice et le dévouement dont vous avez toujours fait preuve. Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Puisse le grand puissant vous donner bonne santé et longue vie.

A mes frères Nour Eddine, Mohamed et Issa.

A ma tante et sa petite famille,

Que cette dédicace soit l'expression de mon affection et de ma reconnaissance de l'aide Précieuse que vous m'avez apporté. Que dieu vous protège et vous aide à concrétiser vos espérances.

A mes amies, Ines et Loubna.

Et tous les autres que j'ai omis de citer...

Je vous apprécie énormément. En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

B. Nour El Houda



SOMMAIRE

Sommaire.....	i
Liste des tableaux.....	iv
Liste des figures.....	v
Liste des abréviations.....	vii
Introduction.....	1
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : Présentation générale des plaquettes sanguines.	
I. Définition des plaquettes sanguines	3
II. La mégacaryopoïèse.....	3
II.1. Déroulement de la mégacaryopoïèse	3
II.2. Régulation de la mégacaryopoïèse.....	5
III. Morphologie et caractéristiques des plaquettes sanguines	6
III.1 Aspect microscopique.....	6
III.1.1 Aspect des plaquettes au microscope optique	6
III.1.2. Aspect des plaquettes au microscope électronique	6
III.2. La membrane plaquettaire	7
III.3. Le cytoplasme plaquettaire	7
III.3.1. Les granules.....	7
III.3.2. Les lysosomes	8
III.3.3. Les mitochondries	8
III.4. Les systèmes membranaires intracellulaires.....	8
IV. Rôle des plaquettes dans l'hémostase	9
IV.1. Rappel sur l'hémostase.....	9
IV.2. Implication des plaquettes dans le déroulement de l'hémostase primaire	9
IV.3. Activité procoagulante des plaquettes	12

CHAPITRE II : Les Héparines.

I. Définition	14
II. Les Héparines non fractionnées	15
II.1. Définition et structure chimique	15
II.2. Pharmacocinétique	15
II.3. Mécanisme d'action	16
II.4. Indications	18
III. Les Héparines de bas poids moléculaire.....	18
III.1. Définition.....	18
III.2. Pharmacocinétique.....	18
III.3. Mécanisme d'action.....	19
III.4. Indications	20
IV. Surveillance biologique du traitement héparinique.....	21
IV.1. Surveillance de l'effet thérapeutique.....	21
IV.1.1. Traitement par HNF	21
IV.1.2. Traitement par HBPM.....	21
IV.2. Surveillance des complications : la thrombopénie	22
V. Effets indésirables.....	22
VI. Contre-indications	22

CHAPITRE III : La Thrombopénie induite par l'héparine.

I. Définition de la TIH	23
II. Fréquence de la TIH.....	24
III. Facteurs influençant la TIH	24
IV. La physiopathologie de la TIH type II	25
V. Expressions clinico-biologiques de la TIH type II	30
VI. Démarche diagnostique devant une TIH de type II.....	31
VI.1. Vérifier la thrombopénie	31
VI.2. Estimer la probabilité du diagnostic de la TIH type II.....	31

VI.3. Le diagnostique biologique	34
VI.3.1. Les tests immunologiques	34
VI.3.2. Les tests fonctionnels	36
VII. Conduite à tenir devant une TIH de type II	39
PARTIE PRATIQUE	
Patients et méthodes.....	42
I. Cadre et Type de l'étude	433
II. Objectif de l'étude.....	43
III. Population étudiée.....	43
III.1. Critères de sélection des échantillons.....	43
III.1.1. Critères d'inclusion	433
III.1.2. Critères de non inclusion.....	43
III.1.3. Critères d'exclusion.....	433
IV. Méthodologie.....	44
IV.1. Collecte des données	44
IV.2. La numération plaquettaire.....	444
IV.3. Calcul du score de probabilité de TIH	45
Résultats et discussion.....	47
I. Résultats	478
I.1. Caractéristique de la population.....	48
I.2. Etude de la variation de la numération plaquettaire.....	52
I.3. Calcul du score clinico-biologique.....	58
I.4. Normalisation du taux de plaquettes après arrêt de l'héparine.....	59
I.5. Quelques cas cliniques.....	60
II. Discussion.....	66
Conclusion.....	70
Recommandations.....	71

Références bibliographiques.....73

ANNEXEI

GLOSSAIRE.....VI

RESUME ET MOTS CLES

Liste des tableaux

PARTIE THEORIQUE

Tableau I : Rapport activité anti-Xa / activité anti-IIa.	20
Tableau II : Fréquence de la TIH.	24
Tableau III : Score des 4 Ts.....	33

PARTIE PRATIQUE

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.	50
Tableau V : Représentant la répartition des patients en fonction de la dose d'héparine.	51
Tableau VI : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction de la variation de la numération plaquettaire.	52
Tableau VII : Répartition des patients thrombopéniques en fonction de la dose d'héparine..	54
Tableau VIII : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction du délai de survenu de la thrombopénie.....	55
Tableau IX : Délai de survenu de la thrombopénie en fonction d'ATC d'héparino-thérapie..	56
Tableau X : Importance de la chute plaquettaire en fonction d'ATC d'héparino-thérapie.....	56
Tableau XI : Répartition des patients thrombopéniques en fonction des complications liées à l'héparine.....	56
Tableau XII : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'autres causes de thrombopénie.....	57
Tableau XIII : Répartition des patients thrombopéniques selon le score clinico-biologique.	58
Tableau XIV : Variation de la numération plaquettaire après arrêt de l'héparine en fonction du score clinico-biologique	59
Tableau XV : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°1)	60
Tableau XVI : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°2).....	62
Tableau XVII : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°3).	64
Tableau XVIII : Recommandation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.....	71
Tableau XIX : Les principaux médicaments responsables de thrombopénie.....	II

Liste des figures

PARTIE THEORIQUE

Figure 1 : Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse	5
Figure 2 : Structure de la plaquette sanguine au microscope électronique.	6
Figure 3 : Activation plaquettaire et métabolisme de l'acide arachidonique.....	11
Figure 4 : Résumé des grandes étapes de l'activation plaquettaire lors d'une brèche vasculaire	13
Figure 5 : Structure chimique d'une séquence polysaccharidique de l'HNF.	15
Figure 6 : Mécanisme d'action des héparines	17
Figure 7 : Répartition des poids moléculaires des héparines	20
Figure 8 : Représentation 3D du Tétramère PF4 avec les 2 néo-épitopes et les charges positives.....	26
Figure 9 : Formation du complexe héparine-PF4.....	27
Figure 10 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la TIH type II.	29
Figure 11 : Immunodiffusion en gel.....	34
Figure 12 : Principe du test ELISA	35
Figure 13 : Test d'agrégation plaquettaire	36
Figure 14 : Algorithme pour le diagnostic et le traitement des TIH reposant sur la clinique (score pré-test des 4Ts pour la suspicion) et les résultats des tests biologiques.....	38

PARTIE PRATIQUE

Figure 15 : Méthode de COULTER; Principe du comptage cellulaire	45
Figure 16 : Score des 4Ts recommandé pour évaluer la probabilité pré-test du diagnostic de TIH.	46
Figure 17 : Diagramme représentant le nombre de patients inclus et exclus dans notre population.....	47
Figure 18 : Histogramme représentant la répartition des patients en fonction du sexe.....	49
Figure 19 : Histogramme représentant la répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.....	50
Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la dose d'héparine.	51
Figure 21 : Histogramme représentant la répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction de la variation de la numération plaquettaire.	53

Figure 22 : Histogramme représentant la répartition des patients thrombopéniques en fonction de la dose d'héparine.....	54
Figure 23 : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction du délai de survenu de la thrombopénie.....	55
Figure 24 : Répartition des patients thrombopéniques en fonction des complications liées à l'héparine.....	57
Figure 25 : Diagramme représentant la répartition des patients selon la présence ou l'absence d'autres causes de thrombopénie.	58
Figure 26 : Répartition des patients thrombopéniques selon le score clinico-biologique.....	59
Figure 27 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°1).....	61
Figure 28 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°2).....	63
Figure 29 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°3).....	65

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxy-ribonucleique.

ADP : Adénosine diphosphate.

Asp : Aspartate.

AT : Antithrombine.

ATC : Antécédents.

ATP : Adénosine triphosphate.

AVK : Antivitamines K.

BFU-E/MK : Burst forming unit érythroblastique et mégacaryocytaire.

C : Carbone.

CEC : Circulation extra corporelle.

CFU – GEMM : Colony forming unit- granulocyte erythrocyte mégacaryocyte et monocyte.

CFU – GM : Colony forming unit-granulocyte et monocyte.

CFU – MK : Colony forming unit-megakaryocyt cells.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée.

CSH : Cellule souche hématopoïétique.

Da : Dalton.

DAG : Diacyl-glycérol.

ECGF : Endothélial cell growth factor.

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

EGF : Epidermal growth factor.

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay.

Facteur II : Prothrombine.

Facteur V : Proaccélérine.

Facteur VII : Proconvertine.

Facteur VIII : Anti hémophilique A.

Facteur IX : Anti hémophilique B.

Facteur X : Stuart.

Facteur XI : Rosenthal.

Facteur XII : Hageman.

G : Giga.
Gln : Glutamine.
Gp : Glycoprotéine.
GM – CSF : Granulocyte macrophage-colony stimulating factor.
H : Heure.
HNF : Héparine non fractionnée.
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire.
IDM : Infarctus du myocarde.
Ig : Immunoglobuline.
IGF1 : Insuline growth factor 1.
IP3 : Inositol tri-phosphate.
J : jour.
Kg : Kilogramme.
L : Litre.
MET : Microscope électronique.
Mg : Miligramme.
Min : Minute.
Mm : Milimètre cube.
NAP-2 : Neutrophil activating peptid-2.
NFS : Numération de formule sanguine.
PAF : Platelet activating factor.
PF4 : Facteur 4 plaquettaire.
PDGF : Platelet derived growth factor.
PIP2 : Phosphatidylinositol- 4,5-diphosphate.
PM : Poids moléculaire.
Pro : Proline.
PS : Phosphatidylserine.
SCCS : Système canaliculaire connecté à la surface.
TCA : Temps de céphaline activée.
TFPI : Tissue factor pathway inhibitor.
TGF : Tissue growth factor.
TQ : Temps de quick.
TXA2 : Thromboxane A2.
UI : Unité internationale.
UMC : Urgence medico-chirurgicale.

VEGF : Vascular epidermal growth factor.

VWF : Facteur von willebrand.

µg : Micro-gramme.

% : Pourcentage.

Introduction

L'héparine est employée comme anticoagulant depuis plus de quarante ans et elle a révolutionné le pronostic de la maladie thromboembolique veineuse ou artérielle. L'apparition des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) a contribué à l'augmentation de l'utilisation des héparines dans la prophylaxie des accidents thrombotiques. Cependant, leur utilisation massive et prolongée a augmenté la fréquence de l'effet secondaire le plus sérieux des héparines : la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [1].

Les thrombopénies et les thromboses induites par les héparines n'ont été réellement individualisées qu'au début des années 1970 malgré les observations incompréhensibles de thromboses artérielles sous héparine rapportées par Weismann et Tobin en 1958, puis Roberts et al en 1964.

Il existe deux types très différents de thrombopénie induite par l'héparine : la thrombopénie de type I et celle de type II (TIH I et TIH II). Bien que la thrombopénie induite par l'héparine de type I est bénigne, transitoire et asymptomatique, la thrombopénie de type II, de mécanisme immunologique, est sévère et ses conséquences thrombotiques sont gravissimes [2].

Le terme de TIH est retenu pour qualifier la TIH de type II qu'elle survient sous HNF ou sous HBPM.

Nous nous sommes intéressés donc à la thrombopénie installée au cours de l'héparino-thérapie en étudiant l'intérêt du score des 4 Ts dans la suspicion de la TIH. Et enfin, nous évoquerons la conduite à tenir pour prévenir les complications liées à la thrombopénie secondaire à l'héparino-thérapie.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I: Présentation générale des plaquettes sanguines.

I. Définition des plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines appelées également thrombocytes, sont de petites cellules anuclées provenant de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules de la moelle osseuse hématopoïétique, les mégacaryocytes [3].

Elles sont relarguées dans le sang où leur nombre varie dans des conditions physiologiques de 150 à 400 G/L. Leur durée de vie est de 7 à 12 jours, et à l'état normal les plaquettes vieilles sont éliminées par les macrophages du système réticulo-histiocytaire principalement de la moelle osseuse et secondairement de la rate et du foie.

Leur fonction majeure est d'assurer l'hémostase : elles sont les premiers éléments à intervenir pour arrêter le saignement dû à une lésion vasculaire, limiter les pertes sanguines et permettre la cicatrisation [4].

II. La mégacaryopoïèse

La production plaquettaire s'effectue à partir des cellules filles d'une lignée cellulaire hématopoïétique, les mégacaryocytes. Ces dernières sont des cellules géantes à noyau polyploïde localisées dans la moelle osseuse. Leur maturation cellulaire s'effectue en 8 jours environ au terme desquels les plaquettes sont libérées dans la circulation sanguine. Plusieurs particularités sont caractéristiques du processus [5] :

1- Le caractère polyploïde des mégacaryocytes qui est secondaire à un phénomène unique en biologie humaine, l'endomitose (multiplication du matériel génétique sans division cellulaire) [5].

2- Le processus de libération des plaquettes qui sont formées par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes suite à des formations de longues extensions appelées pro-plaquettes [5].

II.1. Déroulement de la mégacaryopoïèse

a- Prolifération

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait capables à la fois de s'autorenouveler et de se différencier en progéniteurs des lignées hématopoïétiques.

Dans une première étape, la CSH donne naissance à un progéniteur myéloïde commun (CFU – GEMM) et un progéniteur lymphoïde commun.

Le stade suivant est la différenciation de la CFU-GEMM en un progéniteur commun granulocytaire monocytaire (CFU-GM) d'une part et en progéniteur commun érythroblastique mégacaryocytaire (BFU-E / MK) d'autre part. Ce dernier se différencie à son tour en progéniteur érythrocytaire et en progéniteurs mégacaryocytaires spécialisés [6].

Le progéniteur mégacaryocytaire précoce BFU-MK.

Le progéniteur mégacaryocytaire tardif CFU-MK.

Une première phase de multiplication cellulaire, au cours de laquelle les progéniteurs mégacaryocytaires (successivement BFU-MK ; CFU-MK) se divisent par le processus classique de mitose [6].

b- Endo-réplication

Les mégacaryoblastes subissent une succession d'endo-duplications ou endomitoses conduisant à un noyau d'une teneur en acide désoxyribonucléique (ADN) équivalente à 2, 4, 8, 16, ou même 32 ou 64 fois celle des cellules haploïdes germinales. Ils deviennent morphologiquement identifiables du fait de leur augmentation de taille, ils perdent leur nom de progéniteurs pour s'appeler précurseurs. La phase d'endoduplication de l'ADN des mégacaryocytes se caractérise, sur le plan morphologique, par une condensation progressive de la chromatine du noyau, une augmentation de la taille nucléaire, un rapport nucléocytoplasmique qui reste élevé comme dans toute cellule immature et un cytoplasme basophile, riche en ribosomes et dépourvu de granulations (le mégacaryocyte basophile) [7].

c- Maturation et libération des plaquettes

Elle consiste à l'apparition des signes de différenciation : segmentation du noyau, croissance cytoplasmique, développement du système des membranes de démarcation, apparition des différents organites, dont les nombreux granules sécrétoires (le mégacaryocyte granuleux) [7].

Deux mécanismes sont évoqués dans la libération des plaquettes :

- Soit par fragmentation : les mégacaryocytes sont proches des sinusoides et émettent de longs prolongements cytoplasmiques (pseudopodes ou proplaquettes) qui traversent la paroi des sinusoides et se fragmentent dans la lumière de ces derniers sous la forme de plaquettes.

- Soit par rupture cytoplasmique: au sein des mégacaryocytes apparaissent des territoires dans lesquels des membranes internes démarquent les futures plaquettes, qui seront libérées ultérieurement par rupture du cytoplasme.

Le mégacaryocyte donne ainsi naissance à 2000 à 5000 plaquettes environ par cellule [8].

II.2. Régulation de la mégacaryopoïèse

- 1- L'IL-3 et le GM-CSF induisent la formation de colonies mégacaryocytaires en stimulant les progéniteurs BFU-MK et CFU-MK.
- 2- Le facteur steel ou "Stem cell factor" exerce un effet synergique avec l'IL-3 et la GM-CSF avec augmentation du nombre et de la taille des colonies mégacaryocytaires.
- 3- La thrombopoïétine est un facteur humoral essentiel pour la polyploïdisation et la maturation cytoplasmique des mégacaryocytes.
- 4- D'autres facteurs de croissances contribuent à une production normale des plaquettes par la moelle osseuse et notamment :
 - L'IL-6 qui augmente la taille, la ploïdie et la maturation cytoplasmique.
 - L'érythropoïétine qui exerce aussi un rôle maturationnel [8].

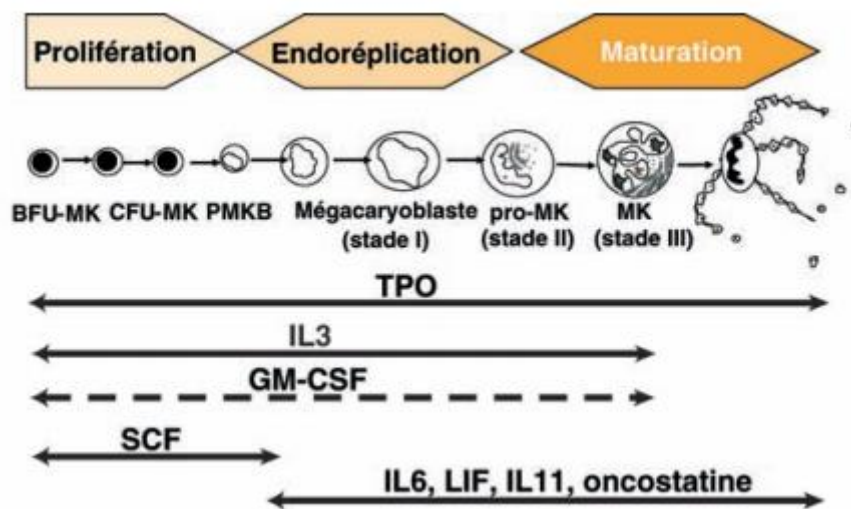


Figure 1 : Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse [9].

BFU-MK : burst forming unit-megakaryocytic cells ; CFU-MK : colony forming unit-megakaryocytic cells ; PMKB : promégacaryoblastes ; pro-MK : promégacaryocytes ; MK : mégacaryocytes TPO : thrombopoïétine ; IL : interleukine ; GM-CSF : granulocyte macrophage-colony stimulating factor ; SCF : stem cell factor ; LIF : leukemia inhibiting factor.

III. Morphologie et caractéristiques des plaquettes sanguines

III.1 Aspect microscopique

III.1.1 Aspect des plaquettes au microscope optique

En microscopie optique et après coloration par le May Grünwald Giemsa, les plaquettes apparaissent comme des fragments de cytoplasme, anuclées, arrondis ou ovalaires, d'un diamètre de 2 à 3 μm , d'un volume moyen de 8 à 10 μm^3 [10].

On distingue deux zones :

Une zone périphérique agranulaire, le hyalomère, et une zone centrale azurophile, le granulomère, rassemblant l'essentiel des organelles et riche en grains azurophiles correspondant aux granulations dites alpha [8].

III.1.2. Aspect des plaquettes au microscope électronique

L'observation en microscopie électronique (MET) permet de distinguer 3 régions : La membrane plasmique externe, le cytoplasme et un système membranaire intracellulaire.

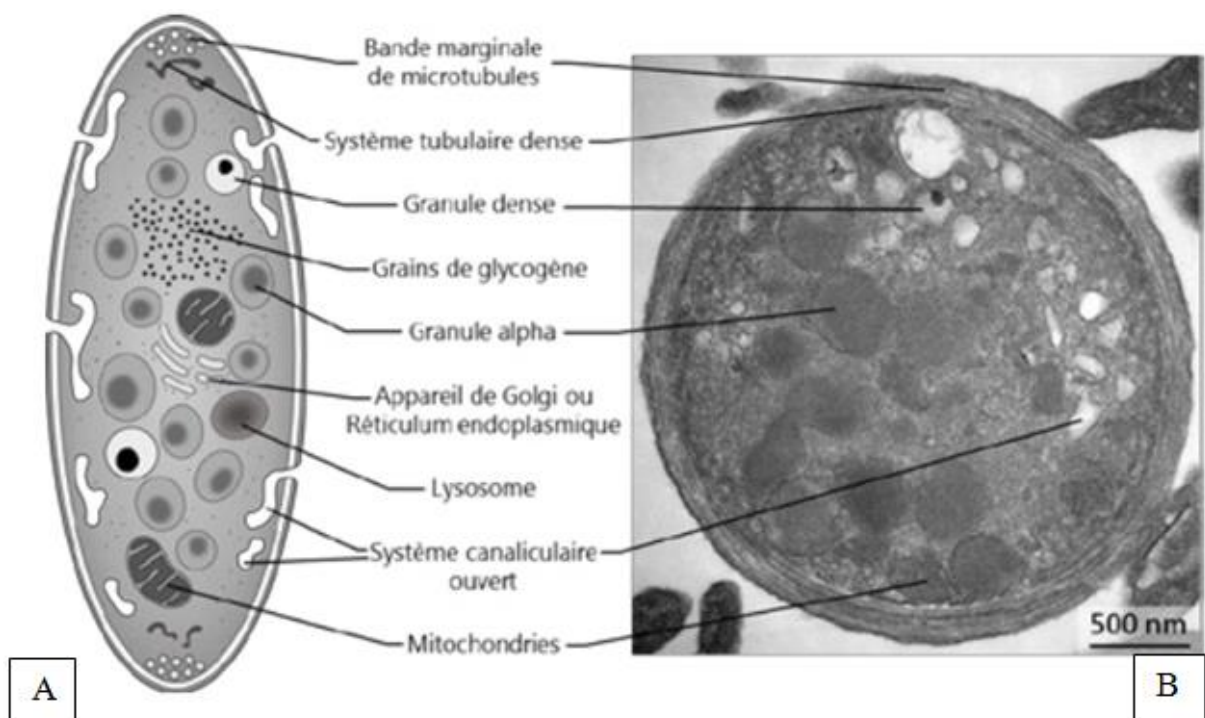


Figure 2 : Structure de la plaquette sanguine au microscope électronique.

A, schéma d'une plaquette en coupe transverse [11].

B, photographie d'une coupe frontale de plaquette sanguine de souris en MET [12].

III.2. La membrane plaquettaire

La membrane plaquettaire est classiquement constituée, comme toute membrane cellulaire, d'une double couche lipidique au sein de laquelle se trouvent des glycoprotéines (Gp) riches en acide sialique déterminant la charge négative, ce qui entraîne des phénomènes de répulsion des plaquettes entre elles d'une part et des plaquettes vis-à-vis de l'endothélium vasculaire d'autre part.

Les phospholipides constituent 80% des lipides membranaires distribués, en dehors de toute activation plaquettaire [13], de façon asymétrique de telle façon que les phospholipides neutres principalement la phosphatidylcholine et la sphingomyéline sont localisés au niveau du feuillet externe tandis que les phospholipides anioniques phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol sont situés dans le feuillet interne [4]. Les Gp ancrées dans la membrane jouent un rôle de récepteur dont la fonction est de transmettre un signal vers les structures cytoplasmiques, contractiles ou sécrétrices par exemple. Les Gp dont les fonctions les mieux connues sont [13]:

- Le complexe Gp Ia-IIa, impliqué dans l'adhésion des plaquettes au collagène [10].
- Le complexe Gp Ib-IX-V, récepteur du facteur von willebrand (VWF) impliqué dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium.
- Le complexe Gp IIb-IIIa, récepteur du fibrinogène impliqué dans le processus d'agrégation plaquettaire [13].

III.3. Le cytoplasme plaquettaire

Le cytoplasme des plaquettes est composé d'un grand nombre d'organites comme les mitochondries, lysosomes, des grains de glycogène servant de réserve énergétique et les différents types de granules [14].

III.3.1. Les granules

Deux types de granules sont présents:

- ❖ Les granules denses

Ils sont de 3 à 12 par plaquette (en moyenne 6), d'un diamètre d'environ 150 nm, présentent en leur centre, un cœur très dense en MET (d'où leur dénomination). Ils contiennent le pool des nucléotides ADP et ATP. Les granules denses sont aussi le lieu de stockage de la sérotonine. Enfin, ils contiennent 70 % de cations bivalents retrouvés dans la plaquette, essentiellement le calcium ionisé [10].

❖ Les granules alpha

Les granules alpha forment une population plus hétérogène que celle des granules denses, ils sont abondants en nombre (20 à 200 par cellule) et de taille plus grande que celle des granules denses (300 à 500 nm de diamètre). Les constituants des granules alpha peuvent être regroupés en fonction de leur source:

- ✓ Des protéines synthétisées au niveau des mégacaryocytes dont la β -thromboglobuline, le facteur 4 plaquettaire (qui sont spécifiques des plaquettes) et le VWF.
- ✓ Des protéines plasmatiques incorporées dans les granules à partir du plasma qui peuvent être :
 - Des protéines adhésives telles que le fibrinogène, la fibronectine, la vitronectine et la thrombospondine.
 - Des facteurs de croissance comme le PDGF, l'EGF, l'ECGF, le VEGF, l'IGF1 et le TGF.
 - Des protéines de la coagulation telles que les facteurs V, XI, XIII et VIII, le kininogène de haut poids moléculaire, le plasminogène et la protéine S.

Ces protéines sont incorporées dans les granules par endocytose qui peut être passive ou active, via un récepteur membranaire spécifique (par exemple, le fibrinogène est transporté à l'aide du complexe GP IIb-IIIa) [10,15].

III.3.2. Les lysosomes

Les lysosomes, de taille intermédiaire, entre les granules alpha et les granules denses, de même densité en MET que les premiers, sont individualisables par cytochimie grâce à la présence de certaines enzymes telles la phosphatase acide. Ils contiennent de nombreuses autres enzymes : glycosidases, protéases, protéines cationiques à activité bactéricide [10].

III.3.3. Les mitochondries

De rares mitochondries qui contribuent au métabolisme énergétique cellulaire indispensable aux fonctions d'agrégation et de sécrétion [10].

III.4. Les systèmes membranaires intracellulaires

C'est un système très complexe composé de :

- Système canaliculaire connecté à la surface (SCCS), permettant les échanges entre le cytosol et le milieu environnant.
- Un système tubulaire dense constituant un vestige du réticulum endoplasmique lisse, localisé au voisinage des microtubules mais sans communication avec la membrane plasmique ou celle des granules.

- Les microtubules et microfibrilles (filaments d'actine), situés à la périphérie de la cellule, sont responsables de sa forme discoïde au repos et sous-tendent les propriétés de contractilité [10].

IV. Rôle des plaquettes dans l'hémostase

IV.1. Rappel sur l'hémostase

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie.

L'hémostase, répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes:

- Hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.
- Hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes.
- Fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures.

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance [13].

IV.2. Implication des plaquettes dans le déroulement de l'hémostase primaire

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une brèche vasculaire, les plaquettes sont les éléments clés dans le déroulement de l'hémostase primaire, elles subiront localement diverses modifications en rapport avec leur activité hémostatique.

L'hémostase primaire comporte 4 étapes:

- Adhésion plaquettaire

Après lésion de l'endothélium vasculaire et interruption des mécanismes de thrombo-résistance, l'étape d'adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire est la première étape impliquée dans l'hémostase primaire [16].

La brèche vasculaire, mettant à nu le sous endothélium, expose les fibres de collagène qui représentent le déclencheur physiologique essentiel de l'hémostase primaire. L'adhésion des plaquettes au collagène sous endothélial se fait soit indirectement par l'intermédiaire du facteur VWF via le récepteur (Gp Ib) plaquettaire [17] ou directement par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (Gp Ia).

Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi [18].

➤ Activation plaquettaire

L'adhésion des plaquettes au sous endothélium déclenche des signaux intracellulaires qui aboutissent à une série de réponses [18] :

- L'activation de la phospholipase C2 qui va induire la génération de deux messagers, l'inositol tri-phosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG) par hydrolyse du phosphatidylinositol -4,5-diphosphate (PIP2). L'IP3 formé mobilise le calcium cytoplasmique et le DAG active la protéine kinase C et induit le réarrangement du cytosquelette permettant la génération de forces contractiles nécessaires au changement de forme des plaquettes.

La résultante de cette stimulation plaquettaire :

- Une activation de la Gp IIb-IIIa, par modification conformationnelle de la protéine, qui pourra alors lier le fibrinogène [19].
- Un changement morphologique : les plaquettes fixées aux structures sous endothéliales perdent rapidement leur structure discoïde et deviennent sphériques avec émission des pseudopodes.
- La Synthèse des prostaglandines plaquettaires : l'augmentation de la concentration intracytoplasmique du calcium induit l'activation de la phospholipase A2 qui libère l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires, puis sous l'effet d'une cyclo-oxygénase (dite de type 1), celui-ci est transformé en endoperoxydes PGG2 et PGH2 instables et en fin grâce à la thromboxane synthétase, en thromboxane A2 (TXA2) qui sera ensuite libéré par la plaquette.

Le TXA2 se fixe rapidement à son récepteur spécifique entraînant l'amplification du processus d'activation plaquettaire et le recrutement de nouvelles plaquettes [10,13].

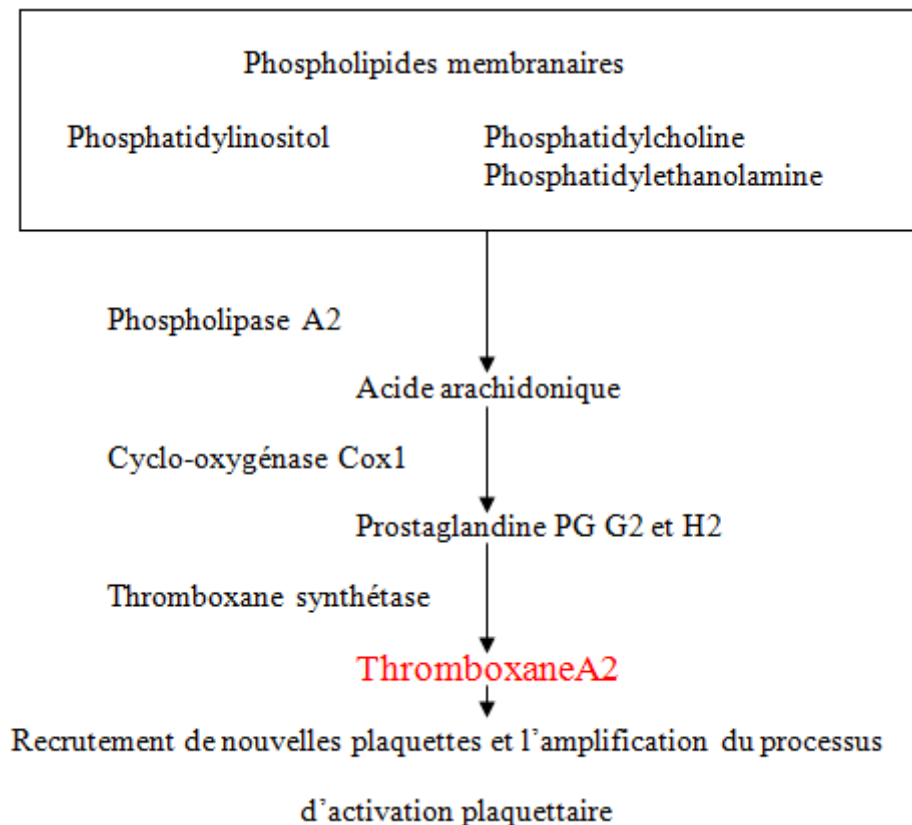


Figure 3 : Activation plaquettaire et métabolisme de l'acide arachidonique [18].

➤ Sécrétion plaquettaire

La contraction du cytosquelette induit la mobilisation et la centralisation des granules intracytoplasmiques qui viennent en contact avec les invaginations de la membrane du SCCS et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant. Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances:

- * Proagrégantes (ADP, fibrinogène, calcium, TXA₂) qui entraînent le recrutement in situ de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières.

- * Procoagulantes (facteur V, fibrinogène).

- * Vasomotrices (sérotonine) qui diminuent le diamètre des vaisseaux contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique [10,13].

- * Les ligands tels que le PF4 qui est une protéine tétramérique de la famille des chémokines synthétisé par les mégacaryocytes. Il se lie avec une grande affinité à l'héparine avec formation d'un complexe susceptible d'induire une réponse immunitaire [20].

➤ Agrégation plaquettaire

L'agrégation des plaquettes correspond à l'établissement de ponts inter-plaquettaires grâce au fibrinogène et à sa liaison aux complexes glycoprotéiques Gp IIb-IIIa, ce qui accroît le contact inter-plaquettaire et consolide l'agrégat ou clou hémostatique [17].

Ce phénomène est vite irréversible, aboutissant à la constitution d'un agrégat perméable, consolidé secondairement par la fibrino-formation. L'agrégation plaquettaire est sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- Le TXA₂, un puissant agent agrégant.
- L'ADP exogène libéré des plaquettes, qui les activerait sans pénétrer dans la cellule.
- Le PAF, libéré par les plaquettes, puissant agrégant même en l'absence de synthèse des prostaglandines [21].

IV.3. Activité procoagulante des plaquettes

Un autre phénomène essentiel se déroulant au cours de la phase d'activation plaquettaire est le phénomène de « flip-flop » membranaire, permettant aux phospholipides internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la PS, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X) développant une activité procoagulante (facteur 3 plaquettaire), amplifiant par là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation [13].

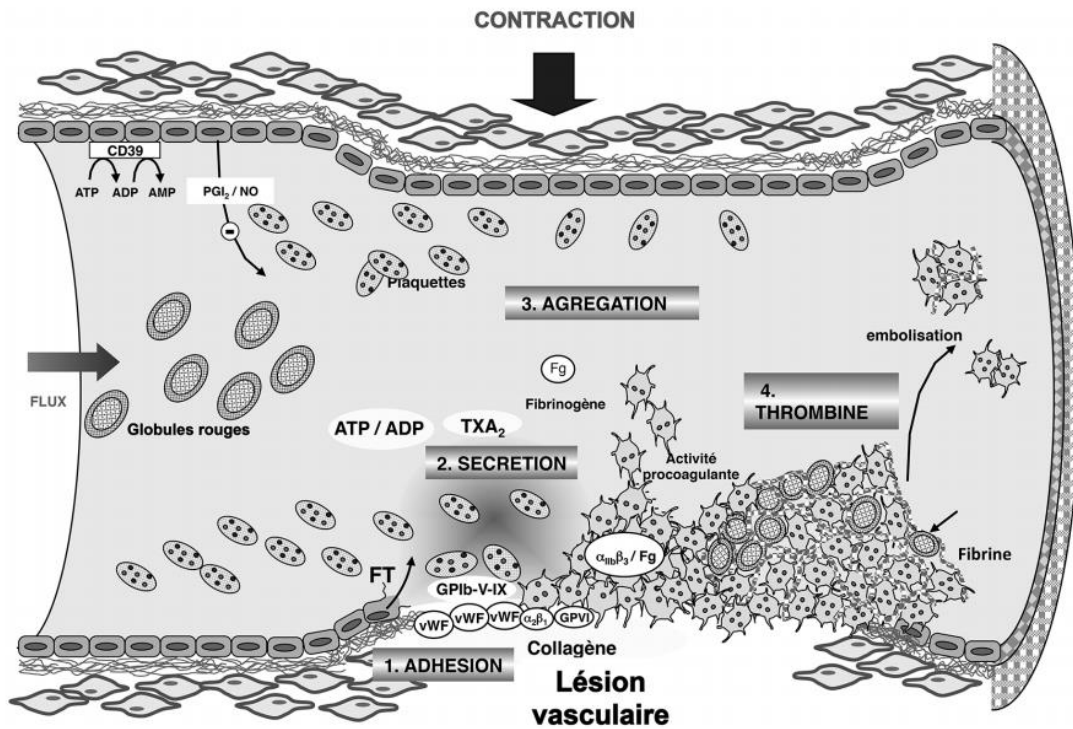


Figure 4 : Résumé des grandes étapes de l'activation plaquettaire lors d'une brèche vasculaire [22].

ATP (Adénosine triphosphate), ADP (Adénosine diphosphate), PGI₂ (Prostacycline), NO (Monoxyde d'azote), TXA₂ (Thromboxane A2), Fg (Fibrinogène), vWF (Facteur Von Willebrand), integrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Glycoprotéine IIb IIIa).

CHAPITRE II : Les Héparines

I. Définition

Les héparines sont des anticoagulants très largement utilisés par voie intraveineuse (IV) ou sous cutanée (SC) [23]. C'est une famille de médicaments antiprotéasiques agissant par voie indirecte en catalysant l'activité d'un inhibiteur naturel : l'antithrombine (AT).

Ce sont des médicaments destinés à limiter l'extension d'une thrombose déjà existante et dans un but préventif pour éviter la formation d'un caillot chez un patient à haut risque ; ce qui explique leur indication principale : la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques [1].

L'héparine a été découverte la première fois par Jay McLean et William Henry Howell en 1916, dans une enquête sur des préparations de pro-coagulant. McLean a isolé un anticoagulant liposoluble en tissu canin de foie [24], mais la découverte de son mécanisme d'action date des années 1970 [23].

L'héparine se lie de manière spécifique à l'AT et accélère d'environ 1000 fois son activité inhibitrice sur les sérines protéases impliquées dans la coagulation (facteurs XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa) [23]. L'étude de leur mécanisme d'action a montré qu'une structure de cinq unités saccharidiques (pentasaccharide), distribuée sur les chaînes d'héparine, était responsable de la liaison à l'AT qui est indispensable à l'exercice de ses effets anticoagulants [25].

Sur le plan chimique, l'héparine appartient à la famille des glycosaminoglycanes qui n'est pas une entité chimique unique ; il s'agit plutôt d'un mélange de chaînes polysaccharidiques de longueur et de degré de sulfatation variables [23].

On retrouve physiologiquement les molécules d'héparine au niveau du foie (d'où son nom hepar), dans les granules des mastocytes, ainsi qu'à la surface de la cellule endothéliale. Elles sont extraites industriellement le plus souvent de la muqueuse intestinale du porc et du parenchyme pulmonaire bovin.

À partir d'un produit d'extraction constituant l'héparine non fractionnée (HNF), on obtient, par différents procédés de dépolymérisation chimique (digestion à l'acide nitrique ou hydrolyse alcaline) ou digestion enzymatique (héparinase) des fractions de plus faible masse moléculaire appelées héparines de bas poids moléculaire. Ces dernières diffèrent des HNF, par le PM, l'action biologique, la posologie, la voie d'injection et le mode de surveillance.

Les indications des HBPM, initialement limitées, tendent à rejoindre celles des HNF avec l'avantage d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi [1,26].

II. Les Héparines non fractionnées

II.1. Définition et structure chimique

L'héparine standard est un mucopolysaccharide sulfaté naturel de poids moléculaire élevé (5000 à 30 000 Da).

Ce glycosaminoglycane est constitué de différents polymères composés principalement d'unités disaccharidiques trisulfatées : l'acide L-iduronique-2-sulfate et le D-glucosamine-2,6- disulfate.

L'héparine commercialisée est extraite et purifiée à partir de la muqueuse intestinale de porc ou de poumon de bœuf et se présente sous formes de sels calciques ou sodiques [27].

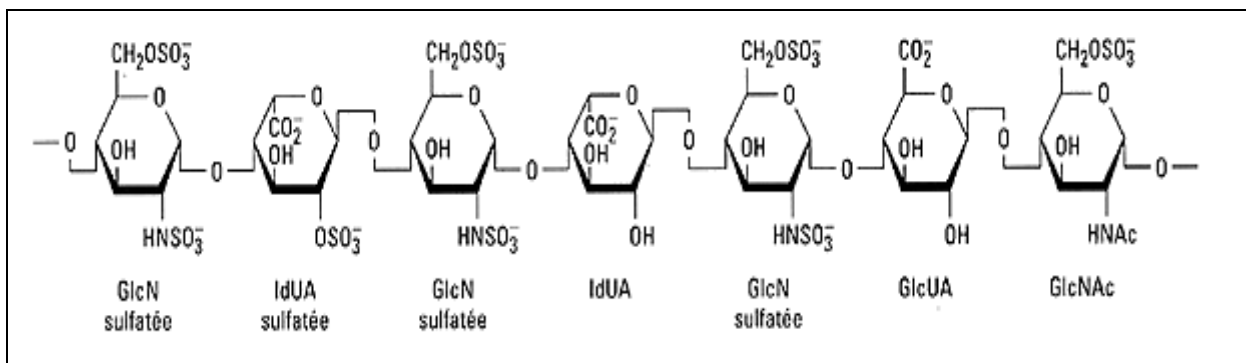


Figure 5 : Structure chimique d'une séquence polysaccharidique de l'HNF [28].

II.2. Pharmacocinétique

➤ Voie d'administration

L'héparine n'est pas absorbée par voie digestive et doit être injectée en SC sous forme d'héparine calcique (Calciparine®) ou en IV sous forme d'héparine sodique, selon les modalités d'administration suivante [29] :

- ✓ Administration IV continue à la seringue électrique
- ✓ Administration IV discontinue toutes les 2 h
- ✓ Administration SC.

La posologie est en moyenne de 10 % supérieure à la posologie utilisée par voie veineuse pour un même niveau d'anticoagulation (TCA) [30].

➤ Distribution

L'héparine est distribuée dans le compartiment vasculaire avec fixation rapide sur les protéines plasmatiques (vitronectine, glycoprotéine riche en histidine, fibrinogène), les cellules endothéliales et les macrophages. Cela détourne l'héparine de sa cible entraînant une réduction de l'activité anticoagulante et une réponse clinique variable. Ces liaisons non spécifiques des longues chaînes contribuent à une biodisponibilité inférieure à 50%, généralement de l'ordre de 30%, et à une grande variabilité intra et interindividuelle des effets anticoagulants.

La demi-vie de l'HNF dépend de la dose et de la voie d'administration :

- Par voie IV, la demi-vie est courte, au maximum de 60 à 90 min, et augmente quand la dose injectée augmente.
- En SC, la demi-vie est plus longue, avec un pic entre la 2^{ème} et la 3^{ème} heure et une demi-vie de 3 à 6 h d'où un rythme d'injections de 2 ou 3 fois par jour [29].

➤ Métabolisme et élimination

L'HNF est éliminée du compartiment plasmatique via un mécanisme cellulaire de clairance (endothélium, système réticulo-endothélial) très performant puis, lorsque les possibilités d'épuration de ce mécanisme sont saturées, l'HNF est catabolisée par une héparinase hépatique et éliminée, en partie sous forme inactive par le rein, ce qui explique le risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique et rénale.

Ce mécanisme cellulaire de clairance est responsable d'une demi-vie qui varie selon la dose administrée. Les doses faibles sont éliminées très rapidement tandis que le temps de demi-disparition s'allonge pour des doses plus élevées.

L'héparine ne franchit pas les séreuses ni la barrière placentaire et peut donc être utilisée chez la femme enceinte [1,31].

II.3. Mécanisme d'action

L'héparine exerce son activité anticoagulante essentiellement après liaison à l'AT, par l'intermédiaire d'une séquence pentasaccharidique. Cette liaison entraîne un changement de la conformation spatiale de l'AT dont le site réactif arginine se trouve alors particulièrement accessible au site sérine des protéases de la coagulation permettant l'établissement d'une liaison covalente. Il y a alors une neutralisation immédiate et irréversible (vitesse multipliée par 1000) de plusieurs facteurs activés de la coagulation, essentiellement la thrombine (facteur IIa) et le facteur Xa [29].

L'inhibition de la thrombine est fondamentale puisqu'elle supprime les boucles de rétro-activation des facteurs V et VIII ce qui empêche et retarde la génération de la thrombine et prolonge le TCA [31].

L'HNF possède des activités anti-IIa et anti-Xa équivalentes. La neutralisation du facteur IIa nécessite que l'héparine se fixe à la fois à l'AT et au facteur activé, En revanche, pour la neutralisation immédiate du facteur Xa, l'héparine se fixe uniquement à l'AT (figure 6) [29].

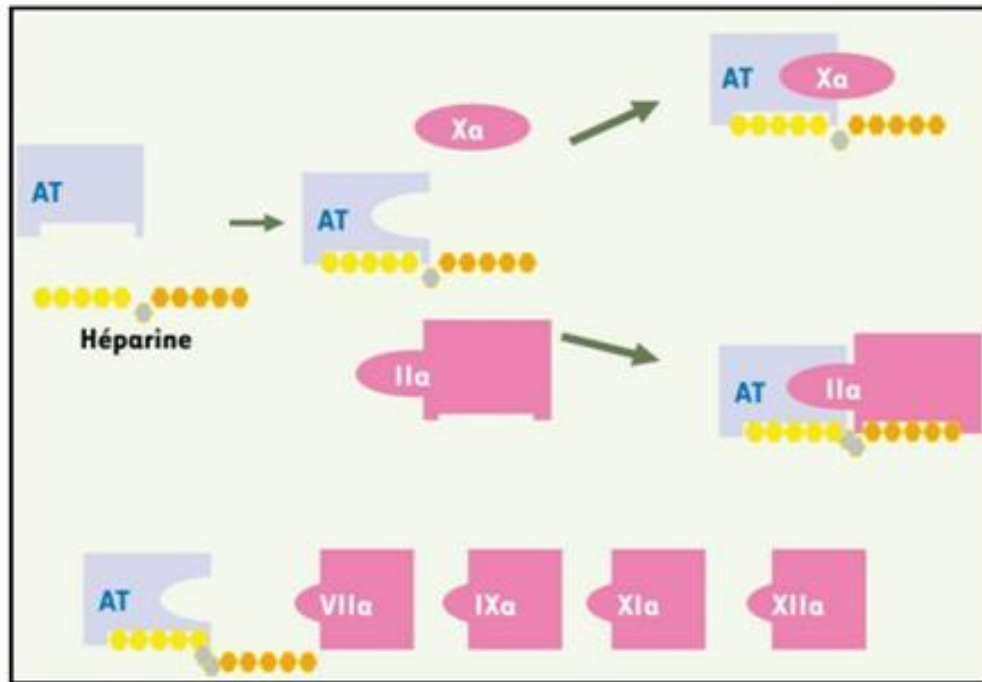


Figure 6 : Mécanisme d'action des héparines [32].

Il y a un autre mode d'action de l'héparine entraînant une libération du TFPI de la surface de l'endothélium vasculaire et augmentent son affinité pour le facteur Xa. Il y a activation de la formation d'un complexe quaternaire [facteur Xa-TFPI-facteurVIIa-facteur tissulaire], au sein duquel le facteur Xa, le facteur VIIa et le facteur tissulaire n'ont plus d'activité, ce qui entraîne une diminution de la génération de la thrombine.

Enfin à des concentrations plus fortes que celles obtenues dans la pratique, et indépendamment du pentasaccharide, les grandes chaînes d'héparine (de plus de 24 sucres) activent une autre protéine, l'héparine cofacteur II, qui acquiert une activité anti-IIa [29].

II.4. Indications

- Traitement curatif en phase aiguë des :
 - Thromboses veineuses profondes constituées.
 - Embolies artérielles extra cérébrales.
 - Infarctus du myocarde (IDM) et de l'angor instable.
 - Embolies pulmonaires en phase aiguë.

- Traitement préventif des accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels :
 - En milieu chirurgical.
 - Chez les patients alités pour une pathologie médicale.

- En prévention de la coagulation des circuits de circulation extra corporelle et d'épuration rénale [27].

III. Les Héparines de bas poids moléculaire

III.1. Définition

Les HBPM sont des préparations obtenues à partir des HNF par des procédés variables suivant les fabricants (dépolymérisation chimique ou enzymatique). De ce fait, les HBPM ne sont pas identiques entre elles. Elles ont des poids moléculaires variables de 5000 à 10 000 Da qui s'expliquent par des proportions variables de chaînes courtes (poids moléculaire inférieur à 5 400 Da) et de chaînes longues [29].

III.2. Pharmacocinétique

- Voie d'administration : par voie SC [33].
- Distribution

Contrairement aux HNF, les HBPM se fixent peu aux protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales et aux macrophages.

Après injection SC, leur biodisponibilité est proche de 100 %, leur effet est constant et prévisible [29].

L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} heure.

- Métabolisme et élimination

Leur métabolisme est principalement hépatique (désulfatations et dépolymérisations) [33].

Le système cellulaire de clairance joue ici un rôle accessoire et la partie importante du médicament est éliminée par voie rénale. En conséquence, la demi-vie du médicament reste constante quelle que soit la dose administrée (3 à 6 h après injection SC), Mais elle se prolonge en cas de diminution de la fonction rénale. C'est pourquoi l'insuffisance rénale (IR) sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) constitue une contre indication absolue à l'utilisation des HBPM à titre curatif [31].

La durée d'action des HBPM est de 12 à 24 heures permettant l'administration en une ou deux prises par jour, donc une plus grande simplicité d'utilisation.

Il existe une étroite corrélation entre la dose administrée en fonction du poids et l'efficacité biologique (80 % des patients sont dans la zone thérapeutique sans adaptation de posologie) sauf pour les poids extrêmes (faible poids ou obésité) [34].

III.3. Mécanisme d'action

Si elles diffèrent légèrement par la longueur de leur chaîne polysaccharidique, les HBPM présentent toutes un site commun de cinq sucres spécifiques.

En effet, l'inhibition de la thrombine requiert la liaison de la chaîne d'héparine à la fois à l'AT et à la thrombine, tandis que l'inhibition du facteur Xa nécessite uniquement la liaison de la chaîne d'héparine à l'AT. C'est pourquoi les chaînes de masse moléculaire inférieure à 5 400 Da présentent une activité essentiellement anti-Xa (ce qui explique l'absence de l'allongement du TCA) tandis que les chaînes de poids supérieur à 5 400 Da possèdent également une activité anti-IIa.

Les HBPM engendrent donc une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa due à leur faible poids moléculaire, selon des rapports d'activité anti-Xa/anti-IIa variables de 2 à 4 en fonction des molécules [29,33].

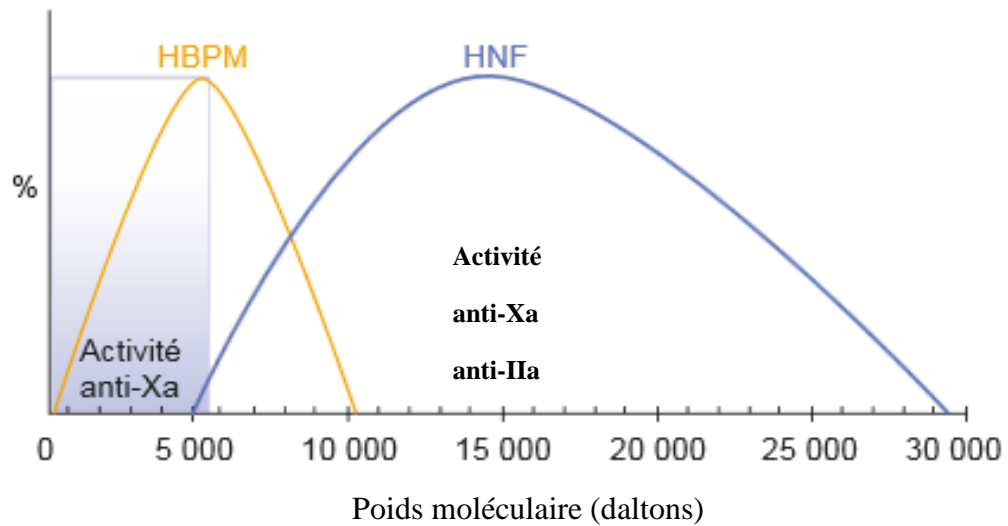


Figure 7 : Répartition des poids moléculaires des héparines [1].

Tableau I : Rapport activité anti-Xa/ activité anti-IIa [1].

Type d'héparine	Rapport anti-Xa/ anti-IIa
HNF	1
HBPM	
-Innohep® (Tinzaparine)	1.6
-Lovenox® (Enoxaparine)	3.9
-Fragmine® (Daltéparine)	2.5
-Fraxiparine® (Nadroparine)	3.3

III.4. Indications

- Traitement préventif du risque thromboembolique postopératoire, notamment en chirurgie générale.
- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'IDM (Enoxaparine) à la phase aiguë.
- Prévention des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une pathologie médicale [35].

IV. Surveillance biologique du traitement héparinique

La surveillance biologique des traitements à dose préventive ne présente pas d'intérêt démontré pour la prise en charge des patients et ne concerne que les traitements à dose dite curative (phase aiguë de la pathologie thrombo-embolique).

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une anticoagulation adéquate et d'éviter les complications hémorragiques.

IV.1. Surveillance de l'effet thérapeutique

IV.1.1. Traitement par HNF

La grande variabilité intra- et inter-individuelle de l'effet anticoagulant de l'HNF oblige, pour chaque patient traité à dose curative, à adapter les doses en fonction des résultats du TCA, en respectant la voie d'administration et les heures de prélèvement par rapport à celles d'injection.

Pour la voie IV continue, le prélèvement est fait à n'importe quel moment tandis que pour la voie SC, le prélèvement doit être réalisé à mi-temps entre 2 injections [36].

Selon les recommandations actuelles, l'effet anticoagulant souhaité de l'HNF à dose curative correspond à un allongement du TCA entre 1,5 et 3 fois le témoin.

Le TCA a pour avantage d'être étroitement corrélé aux concentrations sanguines de l'héparine [37].

IV.1.2. Traitement par HBPM

L'activité anti-Xa est le test utilisé pour la surveillance des traitements par HBPM. Son seul intérêt est de détecter un surdosage chez les patients à risque traités à dose curative.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé propose de surveiller l'activité anti-Xa chez les sujets insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 ml/min), chez les sujets de poids extrême (< 40 kg) ou en cas d'accident hémorragique. Le premier contrôle doit être effectué de préférence après la 2^{ème} ou la 3^{ème} injection [36].

L'activité anti-Xa au pic attendu propres à chaque molécule d'HBPM doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml [35].

IV.2. Surveillance des complications : la thrombopénie

Ainsi la gravité bien établie de la TIH impose une surveillance dès le début du traitement par l'héparine selon les recommandations du Groupe d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Il faut effectuer une surveillance bihebdomadaire de l'évolution de la numération plaquettaire entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement de l'héparine [38].

V. Effets indésirables

- Thrombopénie.
- Manifestations hémorragiques : des facteurs de risque tels que ; une insuffisance rénale ou certaines associations médicamenteuses peuvent majorer ces manifestations.
- Hématomes pouvant survenir aux points d'injection, fréquemment conséquents à l'administration par voie sous cutanée, majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.
- Rares manifestations allergiques, cutanée ou générale.
- Eruption cutanée pouvant évoluer vers la nécrose [27].

VI. Contre-indications

- Contre-indications absolues
 - Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) :
 - Hypersensibilité à l'héparine.
 - Antécédents de thrombopénie grave de type II sous HNF ou sous HBPM;
 - Maladies hémorragiques constitutionnelles ;
 - A dose curative
 - Lésion organique susceptible de saigner ;
 - Hémorragie intracérébrale.
- Contre-indications relatives
 - A dose curative :
 - Accident vasculaire cérébral ischémique ;
 - Endocardite infectieuse aiguë ;
 - IR légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min).
 - A dose préventive : hémorragie intracérébrale [27].

CHAPITRE III: La Thrombopénie induite par l'héparine

I. Définition de la TIH

La thrombopénie induite par l'héparine est une complication qui peut survenir après administration de tout type d'héparine qui est plus souvent observée avec les HNF. Cette complication rare mais potentiellement sévère peut entraîner des désordres thromboemboliques responsables d'une évolution fatale. On décrit deux types de TIH [39]:

➤ TIH de type I

Les TIH de type I sont d'origine non immunitaire. Elles surviennent précocement; leur délai d'apparition est de l'ordre de 1 à 2 jours après le début d'un traitement par HNF ou HBPM.

Elles apparaissent essentiellement lors de traitement avec des doses élevées d'héparine, elles sont transitoires et se caractérisent par une diminution modérée de moins de 20% de la numération plaquettaire, habituellement asymptomatiques (sans aucune complication thrombotique ou hémorragique) et régressent spontanément malgré la poursuite de traitement par l'héparine [39,40]. L'interaction directe des plaquettes avec l'héparine augmenterait la liaison du fibrinogène ce qui faciliterait leur élimination par la rate.

La TIH de type I serait particulièrement fréquente chez les patients ayant une hyperréactivité plaquettaire [2].

➤ TIH de type II

La TIH de type II, ou TIH proprement dite, correspond à un désordre transitoire d'origine immunologique et d'apparition plus tardive [40]. Elle se développe dans plus de 80 % des cas entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour et exceptionnellement après la 3^{ème} semaine de traitement.

En cas de pré sensibilisation par un traitement héparinique antérieur, le délai de survenue peut être raccourci, avec une thrombopénie notable en 24 ou 48 heures, voire en quelques heures seulement [2]. Elle se caractérise par une chute absolue ou relative de la numération plaquettaire $< 100.000/mm^3$ ou diminution de plus de 50 % du taux de plaquettes initial sur 2 numérations successives [39].

C'est une thrombopénie périphérique potentiellement grave et d'installation brutale, elle donne lieu à des complications de type thrombotiques liées au développement d'anticorps spécifiques, et nécessitant l'arrêt immédiat du traitement héparinique [2].

II. Fréquence de la TIH

La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical, qu'en milieu médical. Les TIH chez les patients traités par HBPM sont plus rares par rapport au HNF mais possible [2].

Tableau II : Fréquence de la TIH [2].

Type d'héparine	HNF			HBPM	
Contexte clinique	Chirurgie cardiaque	Chirurgie orthopédique	Spécialités médicales	Chirurgie orthopédique	Spécialités médicales
Risque de TIH	2%	5%	0,5%	1%	0,5%

III. Facteurs influençant la TIH

➤ Facteurs liés à l'héparino-thérapie

• Type d'héparine administrée: le risque est plus élevé avec l'HNF qu'avec les HBPM.

• La structure de l'héparine et son origine: sa longueur et sa composition surtout en groupements sulfatés de leurs chaînes polysaccharidiques augmente le risque de TIH.

L'affinité du PF4 pour l'héparine dépend de la longueur et de la charge électronégative des chaînes polysaccharidiques et donc de leur niveau de sulfatation, la charge électronégative augmente avec la longueur des chaînes polysaccharidiques ce qui conduit à une augmentation des forces d'attraction entre l'héparine et le PF4.

Les HBPM interagissent plus faiblement avec le PF4 en raison de leur plus petite taille et leur moindre degré de sulfatation entraînant un risque moindre de TIH.

De plus, ce risque est plus élevé avec l'HNF d'origine bovine suivie de l'HNF d'origine porcine elle-même suivie de l'HBPM.

HNF bovine >> HNF porcine >> HBPM.

• La durée du traitement héparinique : il est possible que la fréquence soit un peu plus élevée à dose curative et surtout sur une durée prolongée.

• Elle dépend aussi de la voie d'administration de l'héparine et de la posologie prescrite dont le risque augmente avec une dose plus élevée [2].

➤ Facteurs liés au patient

- Le terrain, qui est probablement en cause, car un contexte d'inflammation ou d'intervention chirurgicale est assez régulièrement retrouvé.
- Les patients présentant des antécédents thrombotiques avec prescription préalable d'héparine dans les 3 mois qui précèdent le traitement.
- Polymorphisme du récepteur FcγRIIa (CD32), qui comprend soit une arginine ou une histidine en position 131 de sa séquence peptidique pouvant influencer la réponse plaquettaire aux anticorps mais cette notion reste très controversée [2,41].

➤ Facteurs liés au PF4

- Structure : La structure antigénique du complexe héparine-PF4 requiert la présence du PF4 sous forme tétramérique, forme essentielle pour constituer le motif antigénique [40].
- Concentration : Les complexes héparine-PF4 sont formés en présence de concentrations définies et optimales d'héparine et de PF4. Ainsi, la formation des complexes macromoléculaires est optimale avec 175 µg d'HNF pour 1 mg de PF4. Si l'héparine est en excès, les complexes sont dissociés avec une réactivité diminuée du PF4 vis-à-vis des anticorps.

Avec les HBPM, la concentration relative du PF4 nécessaire à la formation des complexes immunogènes est plus élevée. De plus, l'antigénicité des complexes HBPM-PF4 pourrait être différente de celle exprimée par les complexes HNF-PF4 [42].

IV. La physiopathologie de la TIH type II

a- Les facteurs impliqués

On distingue :

- Les éléments cellulaires : les plaquettes, les cellules endothéliales, les monocytes, les macrophages et les lymphocytes ;
- Les complexes antigéniques : Héparine-PF4 plus fréquemment et rarement les complexes Héparine-IL8, Héparine-NAP₂.
- Les anticorps : le plus souvent d'isotype IgG, il s'agit d'IgG1 mais parfois IgG3, d'autres classes d'anticorps peuvent être impliqués tels que les IgM et les IgA [2].

b- Le déroulement

➤ Formation du complexe multimoléculaire héparine-PF4

Dans un premier temps, les phénomènes inflammatoires et/ou l'activation plaquettaire, associés au contexte médical ou chirurgical, accroissent la libération du PF4 et favorisent la formation des complexes héparine-PF4 [2].

L'héparine chargée négativement s'enroule autour du PF4 au niveau d'un anneau équatorial constitué de résidus lysine et arginine chargés positivement. Cette association modifie la conformation du PF4, qui exprime alors de nouveaux épitopes à sa surface. Deux sites particuliers subissent ainsi des changements : le site 1 (Pro37) et le site 2 (Asp7-Gln9-Pro34).

Ces modifications conformationnelles à la surface du PF4, particulièrement nombreuses en présence d'HNF, moins fréquentes avec l'HBPM [38].

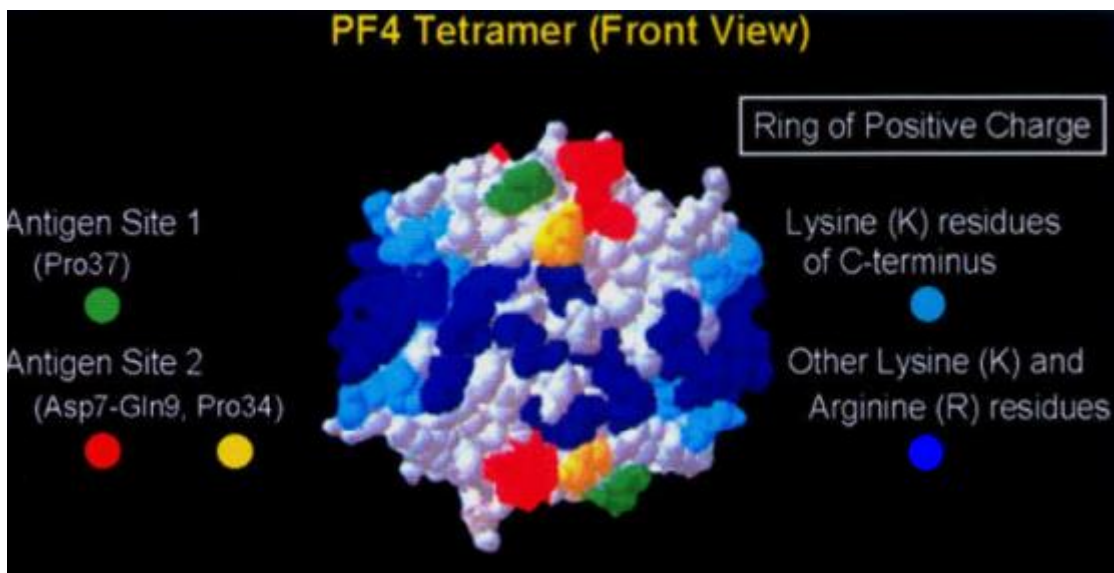


Figure 8 : Représentation 3D du Tétramère PF4 avec les 2 néo-épitopes et les charges positives [43].

*Les sites de fixation de l'héparine : les résidus lysines et arginine
 Les néoépitopes : le site 1 (Pro37) et le site 2 (Asp7-Gln9-Pro34).
 Pro : Proline, Gln : glutamine, Asp : Aspartate.*

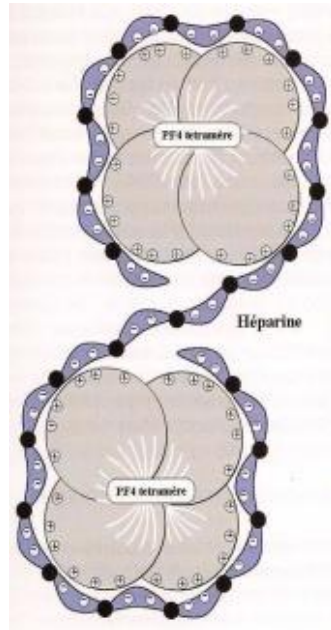


Figure 9 : Formation du complexe héparine-PF4 [44].

➤ Formation d'anticorps reconnaissant le complexe héparine-PF4

Ces complexes de grande taille sont antigéniques et induisent la synthèse d'anticorps spécifiques.

Les trois étapes mises en jeu lors de la réaction immune induite par les complexes héparine-PF4 sont:

1. Une reconnaissance par les lymphocytes B d'antigènes exprimés par le PF4 modifié après interaction avec l'héparine.
2. Une internalisation de ce complexe par les lymphocytes B suivie d'une présentation aux lymphocytes T helper de fragments peptidiques dérivés du PF4 associés à des molécules HLA de classe II.
3. Une stimulation des lymphocytes T avec synthèse de lymphokines, suivie d'une expansion du clone de lymphocyte B avec production d'anticorps [45].

➤ Activation pluricellulaire

La TIH est ainsi associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes, les macrophages et les cellules de l'endothélium vasculaire, pouvant aboutir à une hypercoagulabilité majeure intra-vasculaire généralisée. La conjonction de ces phénomènes cellulaires et plasmatiques est responsable de la thrombopénie et de la thrombose [2] :

La thrombopénie est secondaire à la liaison de l'anticorps au complexe héparine-PF4 ce qui augmente l'affinité du fragment Fc des IgG pour leurs récepteurs FcγRIIa (CD32) à la surface des plaquettes, exprimé avec une grande variabilité selon les sujets et selon le degré d'activation plaquettaire (entre 700 et 4000 récepteurs par plaquette).

La fixation du complexe IgG-héparine-PF4 sur le récepteur FcγRIIa entraîne, d'une part, une activation plaquettaire qui se traduit par une consommation des plaquettes circulantes (agrégation) et, d'autre part, elle contribue à une élimination plus rapide par le système des phagocytes mononuclées des plaquettes sensibilisées par les anticorps [40].

La thrombose est la conséquence de :

- L'activation plaquettaire : les plaquettes activées libèrent des microparticules procoagulantes riches en phospholipides membranaires qui vont servir de support pour la conversion de la prothrombine en thrombine par le facteur Xa [2].
- La libération du PF4: le PF4 libéré par les plaquettes activées se fixe tout naturellement sur les molécules d'héparane sulfate présentes de manière constitutive à la surface des cellules de l'endothélium vasculaire. La fixation des anticorps sur les complexes PF4-héparane sulfate peut léser l'endothélium vasculaire et activer l'expression du facteur tissulaire ce qui entraîne une activation de la coagulation via le facteur VII. Cette activation peut aboutir dans les cas extrêmes, heureusement rares, à une authentique coagulation intra vasculaire disséminée [46].
- De plus le PF4 contribue à la neutralisation de l'héparine circulante et par conséquence une inefficacité relative du traitement anticoagulant et la persistance de la thrombose.
- L'activation des monocytes et des macrophages : qui se fait par le fragment Fc des IgG fixés au complexe héparine-PF4 via leur récepteur membranaire FcγRI, il en résulte une libération du facteur tissulaire associée à une activation de la coagulation [46].

Dans quelques cas plus rares, les TIH peuvent être liées à d'autres mécanismes. Ainsi, certains patients développent des anticorps anti-PF4-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 NAP-2 ou IL-8 [46].

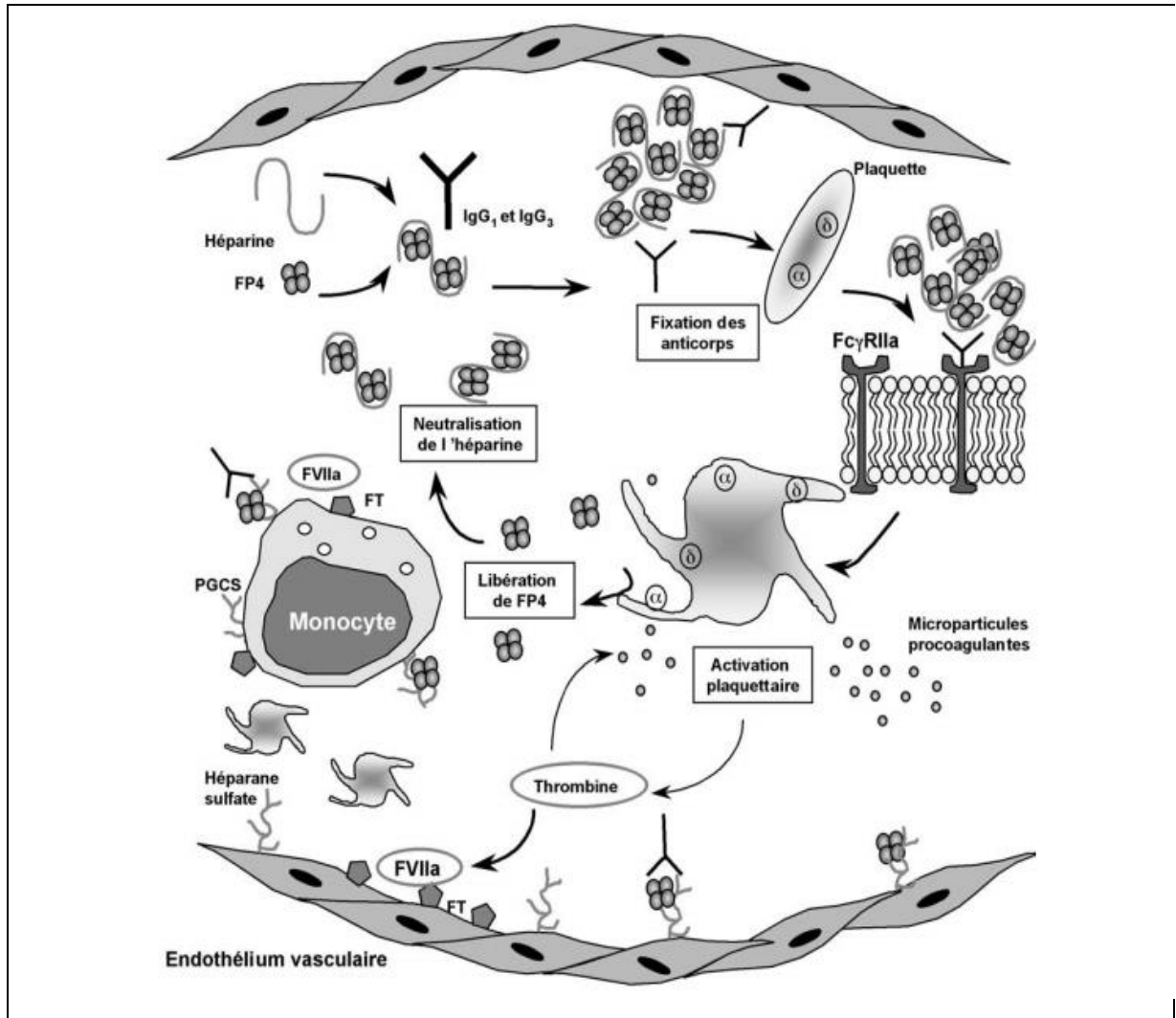


Figure 10 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la TIH type II [47].

Activation plaquettaire, endothéliale et monocyttaire induite par les anticorps héparine dépendants. Les anticorps héparine-dépendants d'isotype IgG reconnaissent des épitopes impliquant le facteur plaquettaire 4 modifié par l'héparine. Lors de leur fixation aux plaquettes, le fragment Fc se fixe à CD32 (FcγRIIa) et cette interaction induit l'activation plaquettaire. Les IgG peuvent également se fixer aux cellules endothéliales grâce aux molécules d'héparane sulfate et aux monocytes. Ces interactions cellulaires pourraient induire in vivo une synthèse de facteur tissulaire et contribuer au risque thrombotique très élevé chez les malades.

V. Expressions clinico-biologiques de la TIH type II

a-Thrombopénie

La caractéristique révélatrice essentielle de la TIH est une diminution rapide de la numération plaquettaire, de plus de 50 % de sa valeur initiale, et souvent sévère, inférieure à 100 G/l, voire proche de 20 G/l. Elle justifie la surveillance systématique et bihebdomadaire de la numération plaquettaire.

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, et rarement hématomes profonds [2].

b-Thromboses

Les manifestations les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles, qui peuvent être extensives ou distinctes de la thrombose ayant motivé la prescription d'héparine. Ces thromboses, en apparence paradoxales et/ou associées à une thrombopénie, doivent immédiatement faire évoquer le diagnostic [38].

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 (d'après Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006;35:37-45). Le sigle TIH doit ainsi être compris surtout comme "*Thrombose Induite par l'Héparine*" [2].

Les thromboses artérielles sont les plus typiques, quoique moins fréquentes que les thromboses veineuses, elles concernent le plus souvent l'aorte abdominale et ses branches, mais aussi les artères cérébrales, coronaires, mésentériques, rénales et les troncs artériels des membres supérieurs, ces thromboses peuvent être multiples, extensives et emboligènes [48].

Les thrombi, extraits chirurgicalement, sont riches en plaquettes et en leucocytes et ont un aspect typiquement blanchâtre [47], d'où l'appellation syndrome du caillot blanc.

Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires sont les plus fréquentes touchant 30 à 50% des patients ayant une TIH, il peut s'agir aussi de thromboses des veines mésentériques ou portes, de la veine cave ou des sinus veineux cérébraux [2].

La localisation multifocale, à distance du foyer initial ou l'extension de la thrombose sous héparino-thérapie sont particulièrement évocatrices [2].

La gangrène veineuse des membres est une entité rare, elle peut compliquer une thrombose veineuse quand un traitement par les antivitamines K (AVK) a été institué sans autre antithrombotique [49].

D'autres manifestations sont atypiques : plaque érythémateuse au point d'injection, nécrose cutanée et parfois des réactions anaphylactiques [38].

VI. Démarche diagnostique devant une TIH de type II

Le diagnostic de la TIH repose sur une évaluation clinique et biologique et doit être suspecté avant même la survenue des complications thrombotiques [40].

Il est souvent difficile à poser car les patients traités par l'héparine ont d'autres pathologies et reçoivent des traitements médicamenteux, qui sont d'autres causes potentielles de thrombopénie.

La démarche diagnostique doit donc être rigoureuse et la conclusion ne peut être établie que plusieurs jours après la suspicion [38]. (Figure 14)

VI.1. Vérifier la thrombopénie

Il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par thrombo-agglutination sur EDTA, vérification de la numération plaquettaire sur un nouveau prélèvement sur tube citraté et observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaire [38].

VI.2. Estimer la probabilité du diagnostic de la TIH type II

L'estimation de la probabilité du diagnostic de TIH doit reposer sur un ensemble d'argument:

- Chronologiques : reconstitution de l'évolution de la numération plaquettaire par rapport à l'administration ou la réadministration de l'héparine ; pour être en faveur d'une TIH type II, le délai entre la thrombopénie et le début du traitement par l'héparine est de 5 à 20 jours, sauf en cas de traitement par l'héparine dans les 3 mois précédents, le délai peut alors être inférieurs à 5 jour.
- La normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément capital du diagnostic malgré son caractère rétrospectif.

La réascension des plaquettes en cas de TIH débute dès la 48^{ème} heure et le temps moyen de correction eu dessus de 150 G/L est de 4 à 7 jours.

- Séméiologiques : la recherche d'accidents thromboemboliques veineux et artériels ; Il est également important de rechercher une coagulopathie de consommation telle que la CIVD. En effet, celle-ci n'exclut pas la TIH mais y est associée dans 10 à 20% des cas.
- Biologiques : recherche d'anticorps héparine-dépendants ;
- Une recherche rigoureuse et approfondie d'une autre cause de thrombopénie [49]

Parmi les autres causes de thrombopénie, on trouve :

 - L'aplasie médullaire
 - Le purpura thrombopénique auto-immun
 - La circulation extra corporelle
 - La CIVD
 - Le sepsis

Les médicaments : Vancomycine, Quinine, Quinidine, sels de platine, etc [46].
(ces médicaments ont été scoré selon 4 critères présentés dans l'annexe II).

Ces information permettent de calculer un score appelé « Score des 4Ts » (pour Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis and oTher cause of thrombocytopenia) proposé par Warkentin et récemment actualisé permet lors d'une suspicion d'évaluer la probabilité de survenue de TIH à l'aide de 4 critères (Tableau III) et aide à la prescription des tests biologiques [50].

Ce score prend en considération la baisse du taux de plaquettes, le délai de survenue de la thrombopénie, la possibilité ou non d'une autre cause de thrombopénie, et la survenue de thromboses ou autre manifestation clinique évoquant une TIH [40].

Tableau III : Score des 4 Ts [51].

	2	1	0
Thrombopénie	Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Et plaquettes nadir > 20 G/L.	Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire Ou plaquettes nadir entre 10 et 19 G/L.	Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire Ou plaquettes nadir <10 G/L.
Délai de survenu de la thrombopénie	Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine ou dans un délai de 48 heures si héparinothérapie récente (moins de 30 jours).	Chute de la numération plaquettaire après plus de 10 jours d'héparinothérapie ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi récente de 30 à 100 jours).	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie antérieure.
Thromboses et Autres complications	Nouvelle thrombose (confirmée) ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'héparine en bolus (HNF).	Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante Ou suspicion d'une nouvelle thrombose non prouvée ou érythème cutané après injection d'héparine.	Aucune
Autres causes de Thrombopénies	Pas d'autre cause possible de thrombopénie	Autre cause possible de Thrombopénie	Autre cause certaine de thrombopénie

Score: 6-8 = **Elevé**; 4 - 5 = **Intermédiaire**; 0 - 3 = **Faible**.

VI.3. Le diagnostique biologique

Il existe deux types de tests biologiques: les tests immunologiques et les tests fonctionnels réalisés dès l'apparition de la thrombopénie.

VI.3.1. Les tests immunologiques

- L'immunodiffusion en gel

Un test diagnostique d'immunodiffusion en gel, le *particle gel immuno assay* (PaGIA) a été mis au point. Simplement qualitatif, il permet de mettre en évidence les anticorps héparine-dépendants dirigés contre le PF4. Des billes recouvertes de PF4 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. En l'absence d'anticorps, toutes les billes tombent au fond du puits de gel.

De réalisation aisée en seulement 15 minutes, sans manipulation particulière, accessible à toute heure [2].

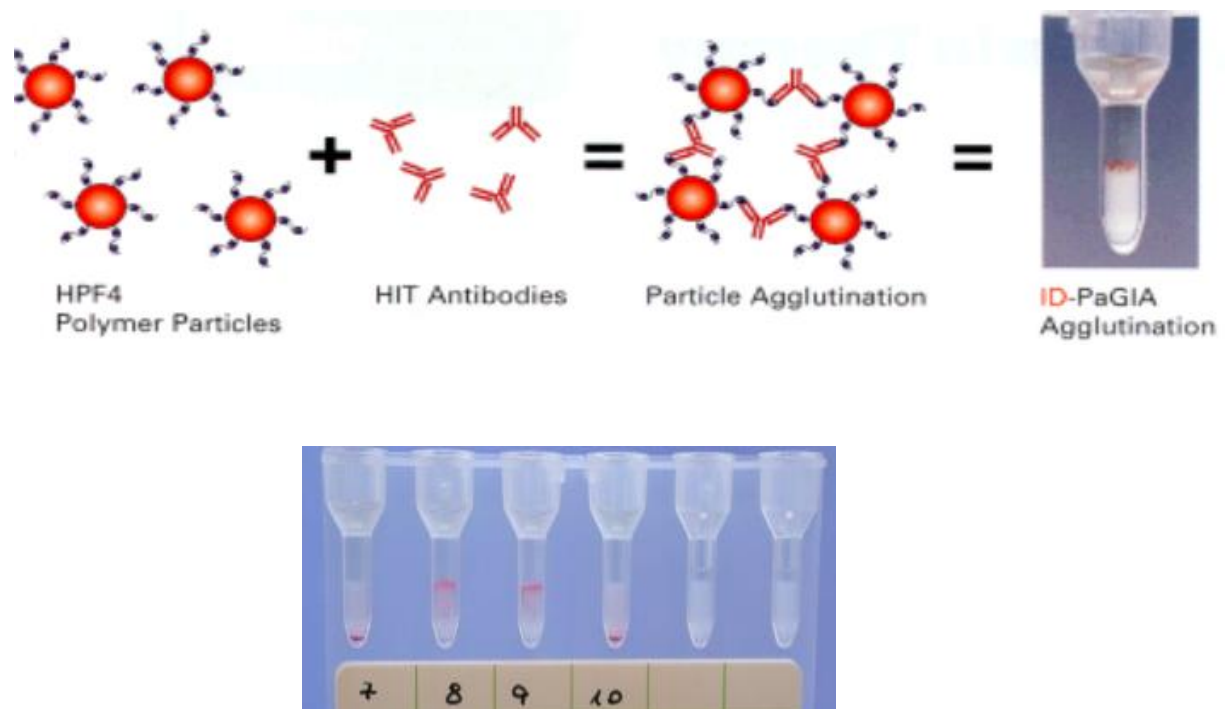


Figure 11 : Immunodiffusion en gel [52].

- Le test ELISA

Il s'agit d'un test qui permet de mettre en évidence et de quantifier en phase solide les anticorps anti PF4 d'isotype IgG, A et M [2].

Principe: Un support plastique est recouvert de complexes héparine-PF4 sur lesquels les anticorps anticomplexes héparine-PF4 présents dans l'échantillon à tester vont venir se fixer. La fixation de ces anticorps est ensuite révélée à l'aide d'un immunoconjugué anti-IgG, anti-IgA et anti-IgM humaines marqué par une enzyme type peroxydase. L'utilisation d'un substrat chromogène approprié permet de mesurer la quantité d'anticorps anticomplexes héparine-PF4 présents [53].

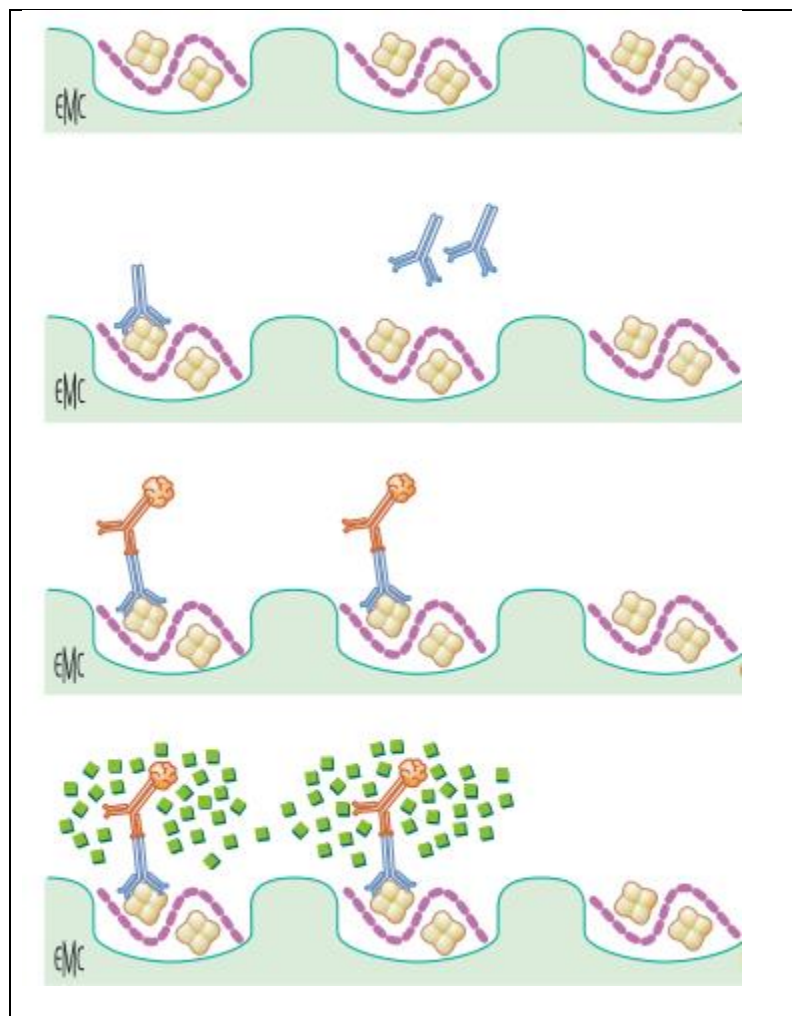


Figure 12 : Principe du test ELISA [2].

VI.3.2. Les tests fonctionnels

Ces tests mettent en évidence la présence dans le plasma ou le sérum du patient d'un facteur plasmatique héparine-dépendant capable d'induire une activation plaquettaire.

Ils comprennent le test d'agrégation plaquettaire, et le test de libération de la sérotonine marquée au **14 C** [40].

- Le test d'agrégation plaquettaire

Le test d'agrégation plaquettaire est le test fonctionnel le plus communément utilisé par les laboratoires spécialisés. Il consiste à incuber le plasma du patient en présence de concentrations d'héparine voisines de celles utilisées en thérapeutique (0,5 et 1 UI/ml) et de plaquettes témoin fonctionnellement normales.

La courbe d'agrégation est caractéristique avec un délai de réponse et un profil sigmoïde 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 observée ni avec le plasma du patient sans héparine, ni avec l'héparine seule. En présence de fortes concentrations d'héparine (100 UI/ml), il n'y a plus de réponse plaquettaire. Cette épreuve souligne l'importance d'un ratio antigène/ anticorps optimal pour induire l'activation immune plaquettaire.

Le résultat peut être obtenu en 3 à 4 heures [2].

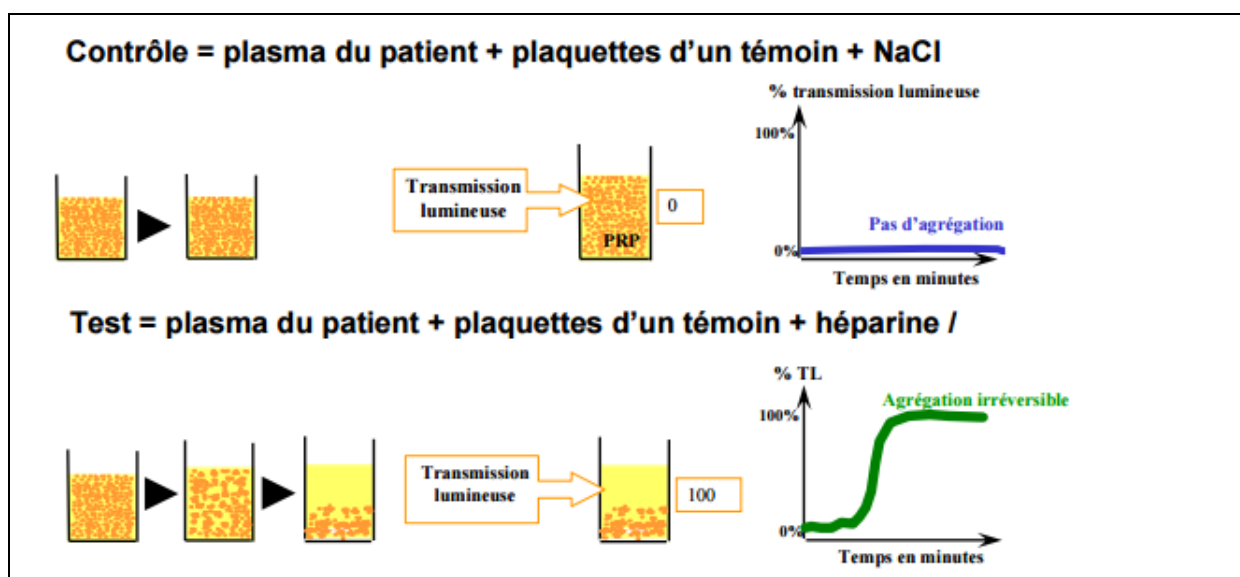


Figure 13 : Test d'agrégation plaquettaire [54].

- Le test de libération de la sérotonine marquée au ^{14}C

Il mesure la libération de la sérotonine marquée au ^{14}C par des plaquettes témoins lavées et exposées au mélange d'héparine et de plasma du patient.

Son principe consiste à faire incuber des plaquettes témoins avec de la sérotonine marquée, ensuite elles sont lavées et mise en contact avec le sérum du patient et diverses concentrations d'héparine.

Après incubation de 1 heure sous agitation douce, le surnageant de la réaction est analysé au compteur à scintillation (émission bêta) pour mettre en évidence le relargage significatif de sérotonine en cas de sécrétion granulaire provoquée par les faibles concentrations d'héparine en présence d'anticorps activateurs (IgG).

De réalisation longue (2 jours) et elle est réservée à de rares laboratoires spécialisés [2].

Thrombopénie ou thrombose au cours du traitement par l'héparine

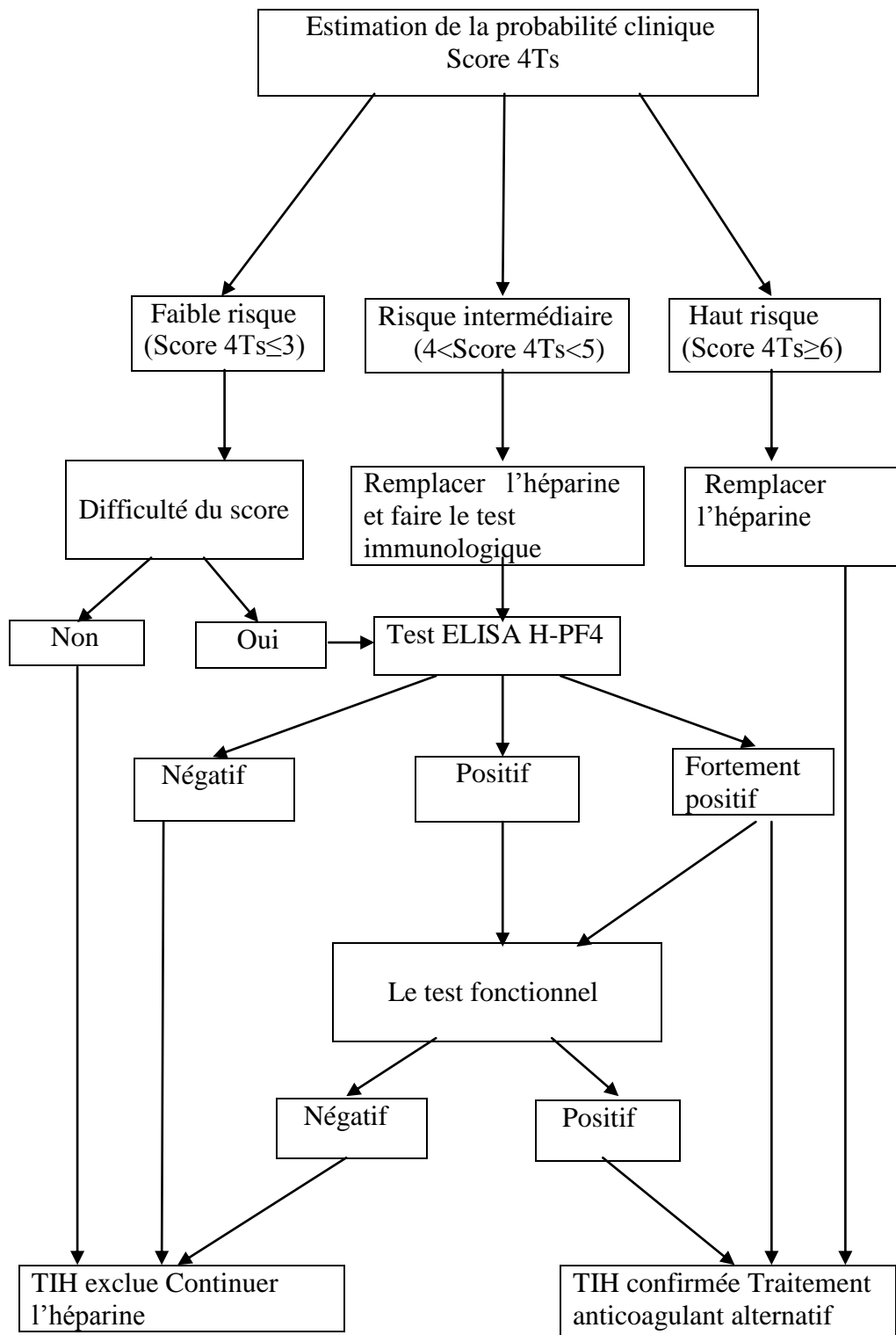


Figure 14 : Algorithme pour le diagnostic et le traitement des TIH reposant sur la clinique (score pré-test des 4Ts pour la suspicion) et les résultats des tests biologiques [55].

VII. Conduite à tenir devant une TIH de type II

La suspicion de TIH constitue une urgence et l'attitude thérapeutique est déterminante pour le pronostic. La prise en charge précoce et la substitution du traitement antithrombotique visant à inhiber la génération accrue de thrombine sont des conditions fondamentales pour une évolution clinico-biologique favorable [2].

Il faut appliquer alors la règle des 4 S [56] :

a-Suspicion

L'élément clé de cette suspicion est une diminution significative et inopinée de la numération plaquettaire [2].

b-Suspension

Si la TIH est suspectée (score élevé), il est urgent de suspendre le traitement héparinique sans attendre une confirmation biologique de la TIH. Il faut notamment penser à proscrire toute trace d'héparine apportée par certaines procédures : "rincure" héparinée des cathéters ou dispositifs implantables [56].

c-Substitution

Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience et ont, en France, une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des TIH :

✓ Le Danaparoïde (Orgaran®)

- Héparinoïde de synthèse de faible poids moléculaire.
- Activité antithrombotique identique à celle de l'héparine.
- Activité anticoagulante ciblé sur le facteur Xa (un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa >20)
- Faible réactivité plaquettaire.
- Surveillance biologique : activité anti X, numération plaquettaire.
- L'inconvénient du Danaparoïde provient de la possibilité de réponse croisée avec les anticorps de TIH.

✓ L'Hirudine recombinante (Lépirudine [Refludan®])

- Hirudine recombinante obtenue par génie génétique.
- Inhibiteur direct de la thrombine.
- Deuxième anti-thrombotique utilisable.
- N'ayant aucune analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée.
- Surveillance biologique: TCA [56].

✓ Le relais par un anticoagulant oral

Le relais par un AVK doit être instauré après arrêt du traitement alternatif et dès que le taux de plaquette le permet (> 150 G/L) [40].

Il sera entrepris dès que possible en insistant sur la nécessité d'obtenir un INR adapté (INR 2 à 3) et une hypocoagulation stable après une prolongation suffisante de ce relais [56].

d-Surveillance

La numération plaquettaire doit être au minimum quotidienne jusqu'à correction de la thrombopénie et pendant toute la durée d'exposition sous Danaparoïde (compte tenu du risque de réactivité croisée) [57] ; une Echographie-Doppler des membres doit être envisagée à la recherche d'une thrombose asymptomatique, qui doit être systématique [2].

PARTIE PRATIQUE

PATIENTS ET
PATIENTS ET
METHODES

I. Cadre et type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive portant sur des patients pris en charge au niveau du service de réanimation polyvalente, de chirurgie générale des urgences médico-chirurgicale (UMC) et service de médecine interne unité cardiologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) unité Frantz Fanon de Blida. Elle est menée sur une période de 11 mois allant de juin 2016 à avril 2017.

Le traitement des résultats et la réalisation des graphiques s'est faite à partir de Microsoft Excel 2007

II. Objectif de l'étude

Notre objectif est d'étudier l'intérêt du score des 4Ts dans la suspicion de la TIIH.

III. Population étudiée

III.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus:

- Les patients recevant 1 ou 2 injections par jour pendant au moins 10 jours d'HBPM et/ou d'HNF à titre curative ou préventive.
- Les patients ayant bénéficié d'au moins 2 NFS de contrôle par semaine NFS.

III.2. Critères de non inclusion

- Les patients traités par autres traitements avec ou sans thrombopénie, quelque soit le service d'hospitalisation et le contexte clinique.

III.3. Critères d'exclusion

Etaient exclus :

- Les patients hospitalisés ayant reçu une héparino-thérapie de courte durée (3 à 5 jours) et sans prescription antérieure ainsi que les patients n'ayant pas eu des NFS de contrôle régulières.
- Les patients transférés du service et les patients dont les dossiers étaient mal remplis.

IV. Méthodologie

IV.1. Collecte des données

Les données concernant nos patients ont été recueillies à partir des dossiers disponibles auprès des archives des services de réanimation polyvalente, chirurgie générale et de médecine interne unité cardiologie du CHU unité Frantz Fanon de Blida.

Les informations recueillies étaient :

1. Les aspects socio-démographiques : l'âge, le sexe.
2. Les aspects cliniques, motif d'hospitalisation, les antécédents médico-chirurgicaux, le diagnostic ainsi les expositions préalables à l'héparine.
3. Les aspects biologiques : NFS, TCA, TQ.
4. Les données de la prise en charge concernant le traitement par l'héparine : type d'héparine, la posologie et la voie d'administration.

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (annexe I). Ces fiches ont été remplies en faisant recours aux dossiers des malades, ce qui nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le chapitre suivant.

IV.2. La numération plaquettaire

Pour chaque malade recruté nous avons recueillis les résultats de leurs NFS réalisées au près du laboratoire des UMC pour les services de réanimation polyvalente et chirurgie générale et ceux du service de médecine interne unité cardiologie sont réalisées au niveau du laboratoire centrale du CHU unité Frantz Fanon de Blida.

- Principe

L'analyseur utilise l'impédance basée sur le principe Coulter pour la numération des plaquettes.

L'appareil utilise les variations d'une résistance électrique afin de déterminer la taille et le nombre des cellules sanguines.

Le passage de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un micro-orifice de comptage ; composé de 2 électrodes traversées par un courant continu; modifie la résistance électrique entre ces électrodes ce qui provoque une augmentation de la résistance. Cette augmentation est traduite en impulsions électriques dont la hauteur est directement proportionnelle au volume cellulaire, tandis que le nombre d'impulsions indique le nombre de

particules. La détermination de la taille de la cellule est donc basée sur le déplacement du liquide et on obtient par conséquent la mesure du volume cellulaire [58].

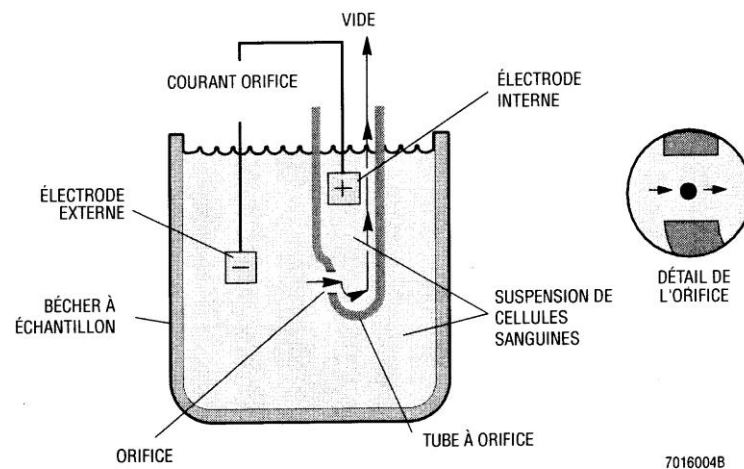


Figure 15 : Méthode de COULTER; Principe du comptage cellulaire.

(<http://coproweb.free.fr/pagmed/hemato/celsan4.htm>)

IV.3. Calcul du score de probabilité de TIH

Pour chaque malade, une fiche de renseignements est remplie ce qui permet de calculer le score de probabilité de TIH, un score pré-test appelé "score des 4 Ts" est proposé par Warkentin. Son utilisation requiert une analyse experte et avisée de l'histoire clinico-biologique.

L'étude de l'anamnèse clinico-biologique est indispensable pour évaluer la probabilité d'imputabilité de TIH (délai de la chute plaquettaire, absence d'autre cause potentielle de thrombopénie, extension de thrombose sous un traitement anticoagulant bien conduit ...)

Thrombopénie relative	
>50 % ou nadir ≥ 20 G/L.....	2
Relative 30 - 50 % ou nadir 10 - 19 G/L.....	1
Relative < 30 % ou nadir < 10 G/L	0
Timing de survenue de la thrombopénie	
J5 –J10 ou 48h si exposition ≤ 30 j.....	2
> J10 ou 24h si exposition 31 – 100 j.....	1
Ou timing incertain (NFS manquante) mais compatible TIH.....	1
< J4 sans exposition récente	0
Thrombose ou autre manifestation clinique	
Nouvelle thrombose documentée ; nécrose cutanée.....	2
Ou réaction systémique aigue après bolus IV HNF.....	2
Extension ou récurrence de thrombose ou.....	1
Thrombose suspectée non prouvée ; plaques érythémateuses.....	1
Aucune.....	0
Autre cause de thrombopénie	
Aucune évidente.....	2
Possible.....	1
Définie.....	0
Probabilité clinique de T.I.H :	
▪ SCORE de 0 à 3 : faible risque de T.I.H.	
▪ SCORE de 4 à 5 : risque modéré de T.I.H.	
▪ SCORE de 6 à 8 : risque élevé de T.I.H	

Figure 16 : Score des 4Ts recommandé pour évaluer la probabilité pré-test du diagnostic de TIH.

RESULTS RESULTS ET DISCUSSION

I. Résultats

I.1. Caractéristique de la population

a- Effectif

Nous avons consulté au totale 279 dossiers de malades sous héparine hospitalisés dans les services de chirurgie générale, de réanimation polyvalente et service de médecine interne unité cardiologie. Cependant, selon les critères d'exclusions, nous n'avons pu retenir que 240 dossiers.

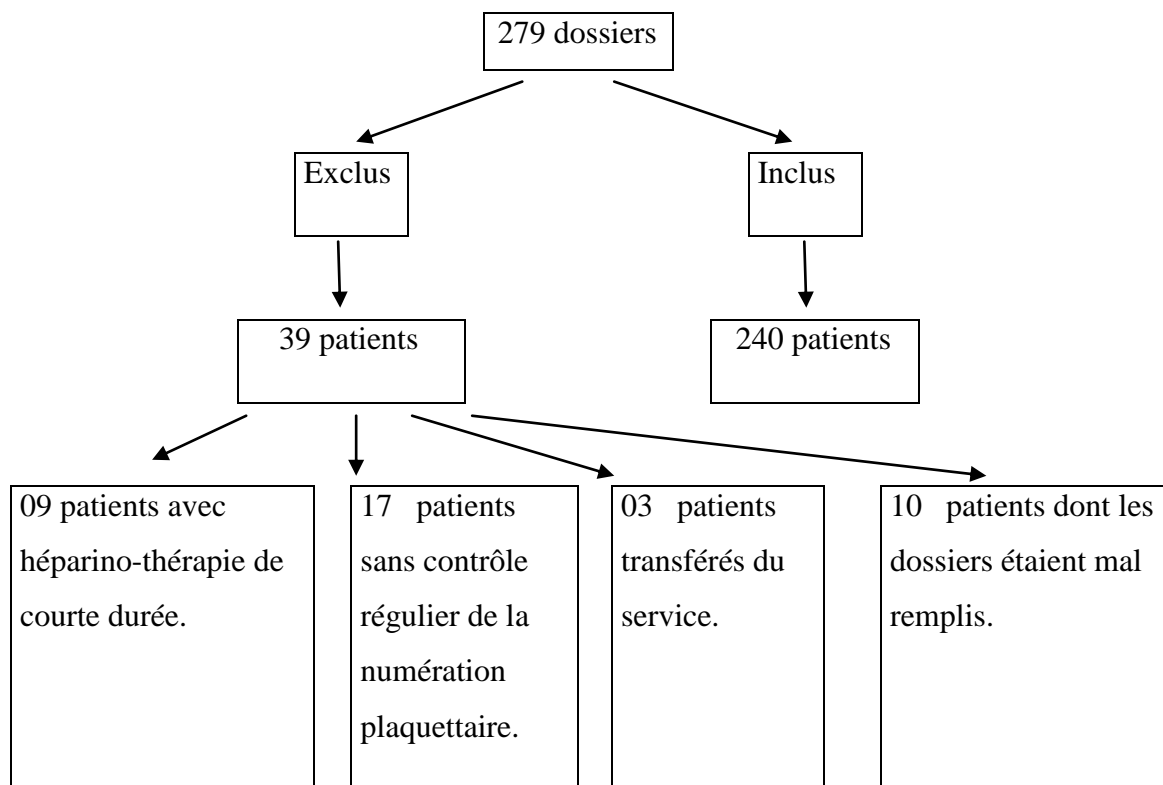


Figure 17 : Diagramme présentant le nombre de patients inclus et exclus dans notre population.

b- Répartition des patients en fonction du sexe

Sexe ratio = Effectif homme / Effectif femme.

Sexe ratio Spécialités médicales = 85 / 95 = 0,89

Sexe ratio Chirurgie = 17 / 43 = 0,35

En effet le sexe féminin est le plus représentatif de notre étude.

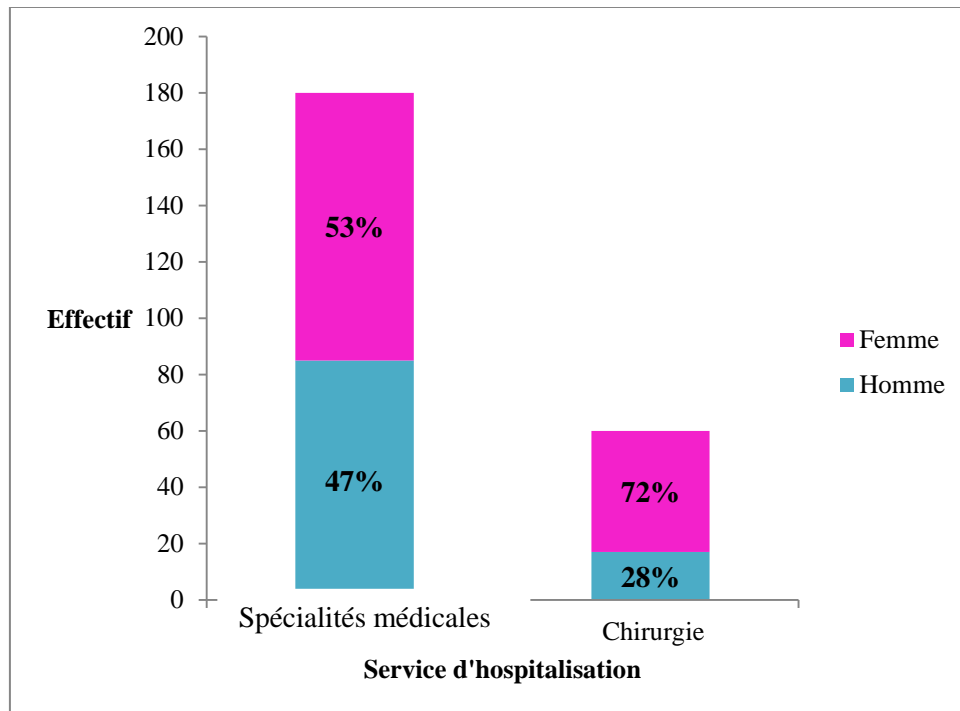


Figure 18 : Histogramme présentant la répartition des patients en fonction du sexe.

c- Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.

	Chirurgie générale	Spécialités médicales	
		Réanimation Polyvalente	Médecine interne unité cardiologie
Nombre de patient	60	80	100
Moyenne d'âge	44 [18-70]	48 [16-80]	
Ecart type	± 8,5	±9,2	

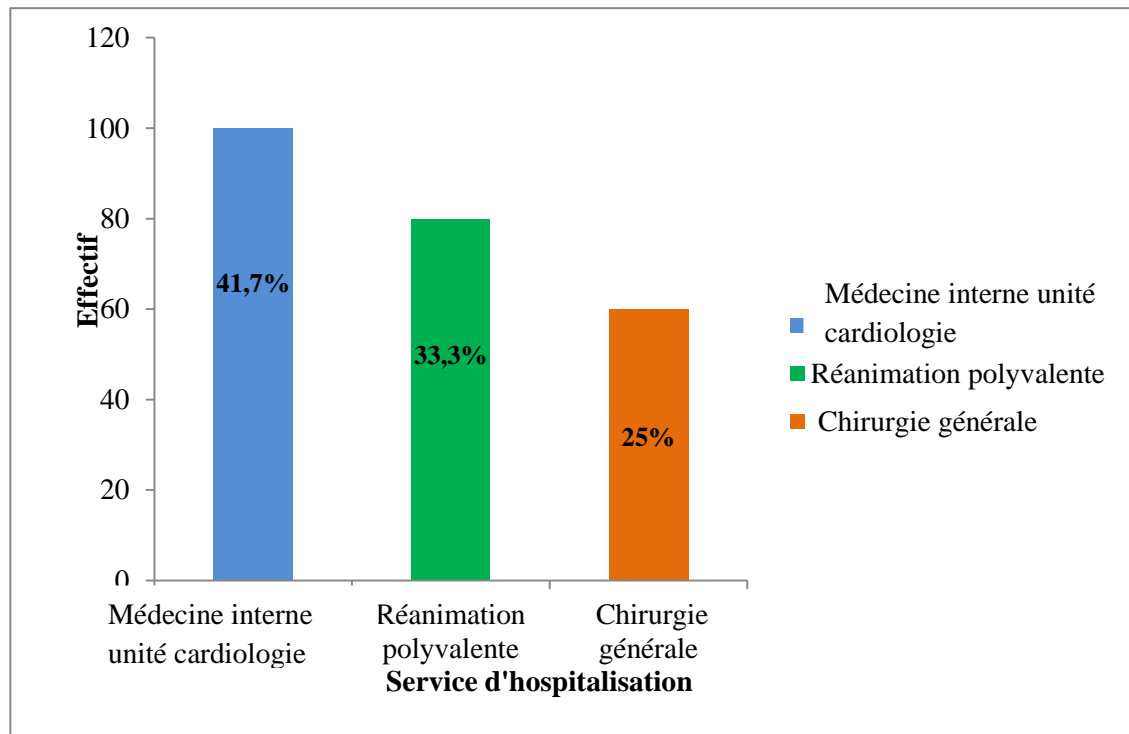


Figure 19 : Histogramme présentant la répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.

d- Répartition des patients en fonction du type de l'héparine et le dosage

Au cours de notre étude, nous n'avons relevé la présence d'aucun cas traité par HNF et tous les patients étaient traités par HBPM, et la majorité était sous dose préventive avec une variation entre les services.

Tableau V : Représentant la répartition des patients en fonction de la dose d'héparine.

Service	Médecine interne unité cardiologie	Réanimation polyvalente	Chirurgie générale	Total
Dose curative (6000-8000 UI/ml)	79 (79%)	22 (27,50%)	13 (21,67%)	114 (47,5%)
Dose préventive (2000-4000 UI/ml)	21 (21%)	58 (72,50%)	47 (78,33%)	126 (52,5%)
Total	100 (100%)	80 (100%)	60 (100%)	240 (100%)

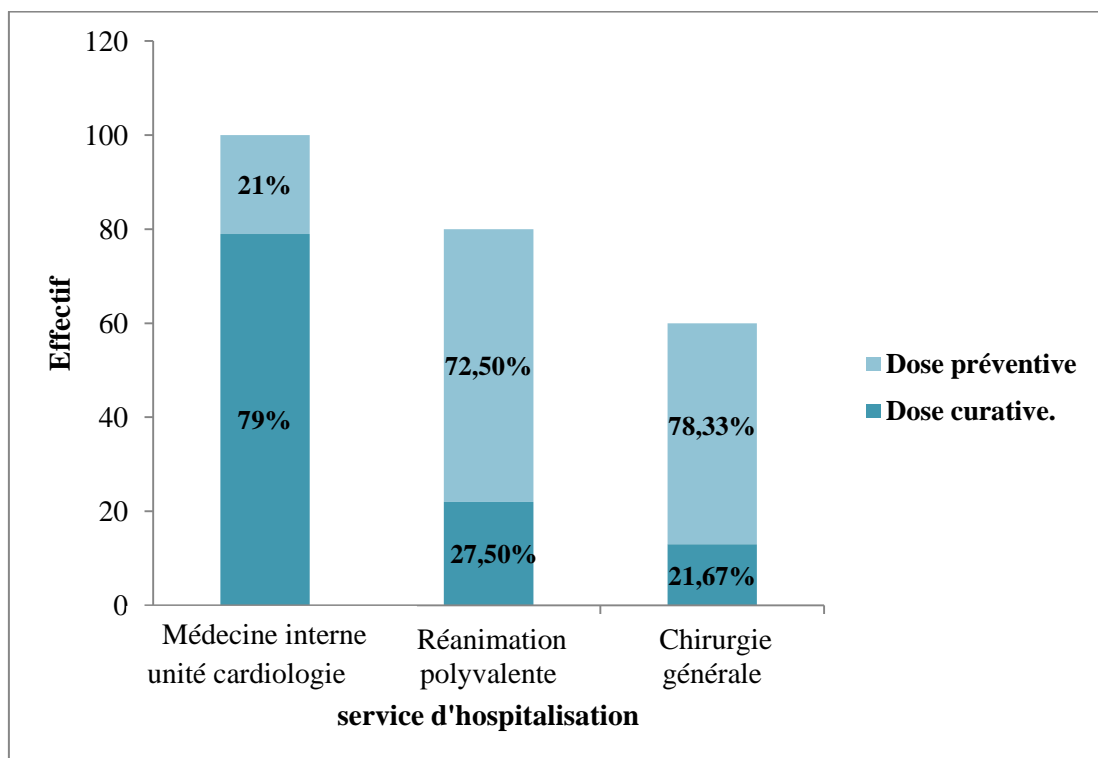


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la dose d'héparine.

I.2. Etude de la variation de la numération plaquettaire

a-Thrombopénie

Parmi les 240 patients inclus dans notre étude, uniquement 7 patients (2,9%) ont présenté une diminution de leur taux de plaquettes.

b-Thrombopénie en fonction des services

- Service de Chirurgie générale

Aucune variation de la numération plaquettaire n'a été signalée pour les malades de la chirurgie générale.

- Service de Médecine interne unité cardiologie

Tous les patients hospitalisés dans le service de médecine interne unité cardiologie n'ont pas présenté une variation de leurs numérations plaquettaires.

- Pour les malades de la Réanimation polyvalente

07 cas de thrombopénie ont été repérés dans le service de réanimation polyvalente.

Tableau VI : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction de la variation de la numération plaquettaire.

Le % de la diminution de la numération plaquettaire	Effectif	Pourcentage
Pas de variation	73	91,25%
≤ 30%	1	1,25%
Entre 30%– 50%	3	3,75%
≥ 50%	3	3,75%
Total	80	100%

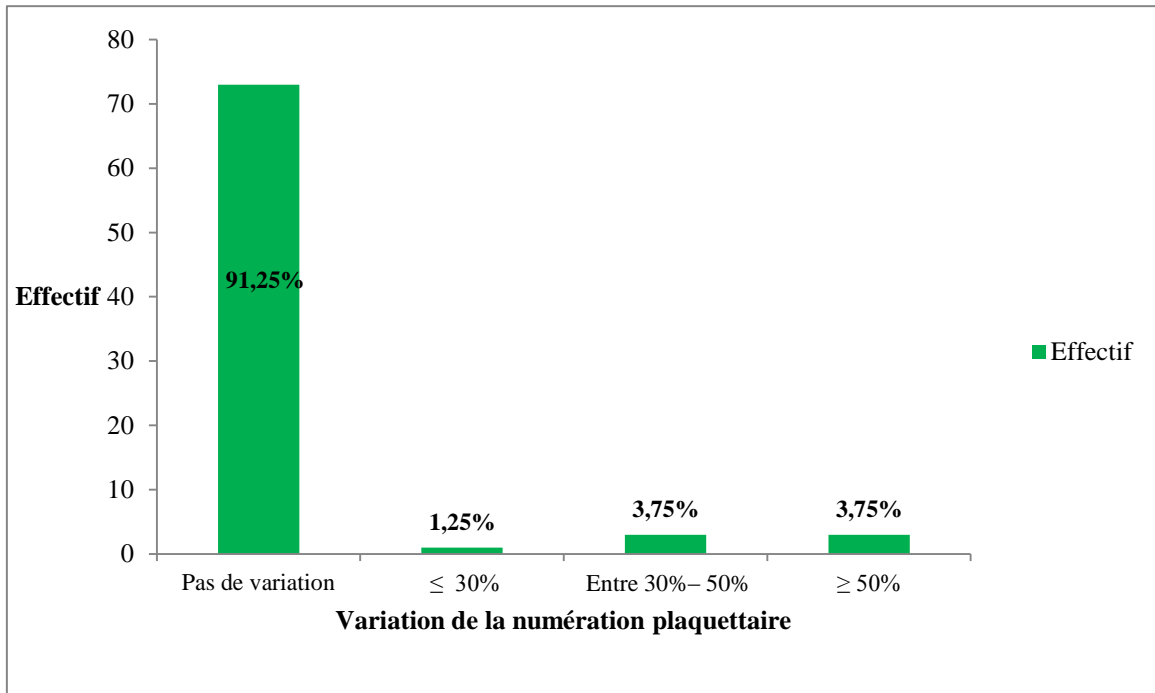


Figure 21 : Histogramme présentant la répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction de la variation de la numération plaquettaire.

Suivant l'analyse des résultats fournis par notre étude, nous avons remarqué que parmi les 80 patients hospitalisés en réanimation polyvalente, 73 patients n'avaient pas présenté une variation de leurs numérations plaquettaires, tandis qu'un patient avait une chute inférieure à 30%, trois patients avaient une diminution entre 30% et 50% et trois autres patients avaient une chute importante supérieure à 50% de leurs numérations plaquettaires.

c-Thrombopénie en fonction de la dose de l'héparine

La majorité des patients qui ont développé une thrombopénie étaient traités par HBPM à titre préventif.

Tableau VII : Répartition des patients thrombopéniques en fonction de la dose d'héparine.

service : réanimation polyvalente	Effectif	Pourcentage %
Dose curative (6000-8000 UI/ml)	1	14,29%
Dose préventive (2000-4000 UI/ml)	6	85,71%
Total	7	100%

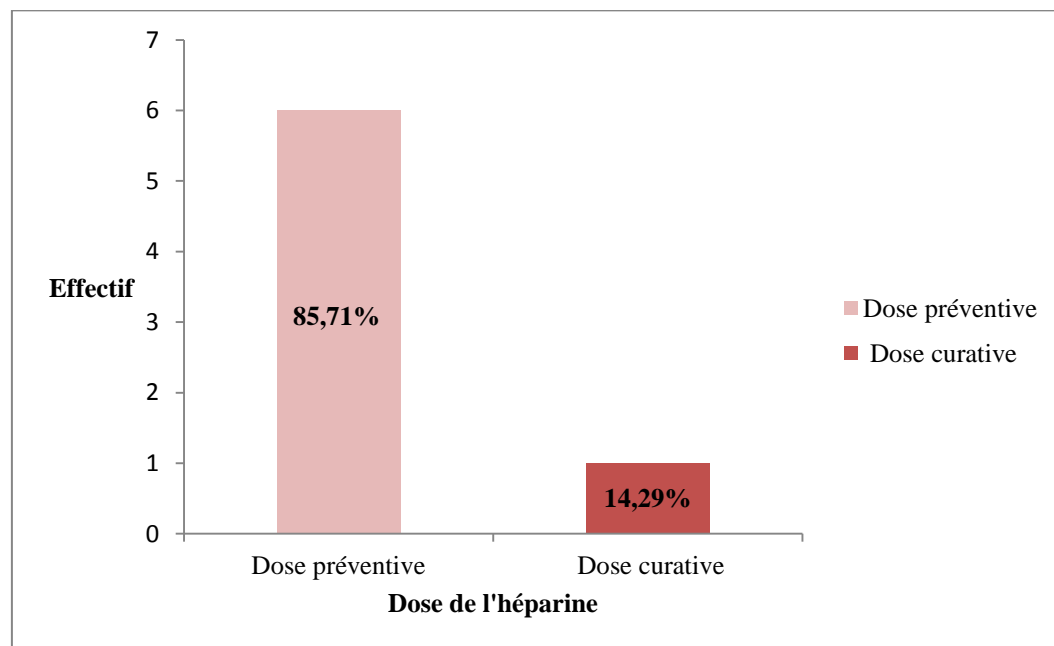


Figure 172 : Histogramme présentant la répartition des patients thrombopéniques en fonction de la dose d'héparine.

d-Délai de survenue de la thrombopénie

On a également noté au cours de notre étude que la majorité des patients avaient présenté une thrombopénie dans un délai précoce (<4j), suivi de ceux qui avaient développé une thrombopénie dans un délai entre 5 et 10 jours et au delà de 10 jours aucun cas n'a été signalé.

Tableau VIII : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction du délai de survenu de la thrombopénie.

Délai de survenu de la thrombopénie	Réanimation polyvalente	
	Effectif	Pourcentage
≤ 4 Jours	4	57%
Entre 5 – 10 Jours	3	43%
≥ 10 Jours	0	0%
Total	7	100%

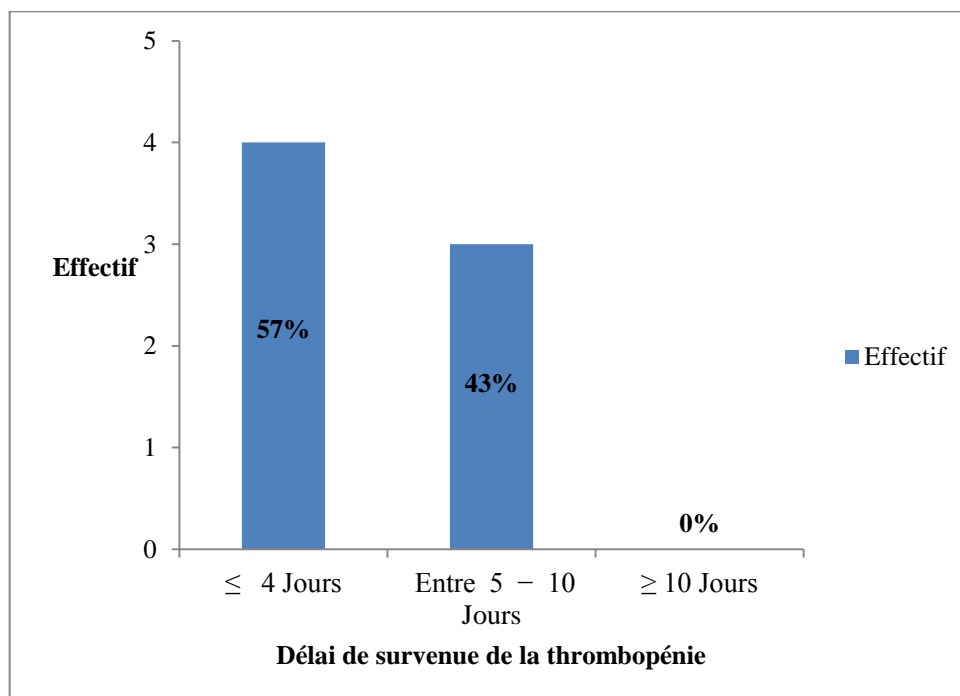


Figure 23 : Répartition des patients en réanimation polyvalente en fonction du délai de survenu de la thrombopénie.

e- Thrombopénie et ATC d'héparino-thérapie

- Délai de survenu

Parmi les 07 patients thrombopéniques, nous avons constaté que 03 malades d'entre eux avaient une ancienne héparinothérapie (supérieur à 30 jours).

Tableau IX : Délai de survenu de la thrombopénie en fonction d'ATC d'héparino-thérapie.

	< 04 j	05-10j
ATC héparino-thérapie > 30 j	03	00
Sans ATC héparino- thérapie	01	03

- Importance de la chute plaquettaire

Tableau X : Importance de la chute plaquettaire en fonction d'ATC d'héparino-thérapie.

	< 30%	30-50%	>50%
ATC héparino-thérapie > 30 j	01	01	01
Sans ATC héparino- thérapie	00	02	02

f- Thrombose ou autre complication liée à l'héparine

Parmi les patients thrombopéniques, 05 patients n'avaient pas de complication susceptible à l'héparine tandis qu'un patient présentait une plaque érythémateuse au point d'injection et nous avons marqué la survenue d'une thrombose au niveau du membre inférieur chez un autre patient.

Tableau XI : Répartition des patients thrombopéniques en fonction des complications liées à l'héparine.

Thrombose ou autre manifestations cliniques	Nombre de patient	Pourcentage
Nouvelle thrombose documentée	1	14,29%
Plaques érythémateuses	1	14,29%
Pas de complication	5	71,42%

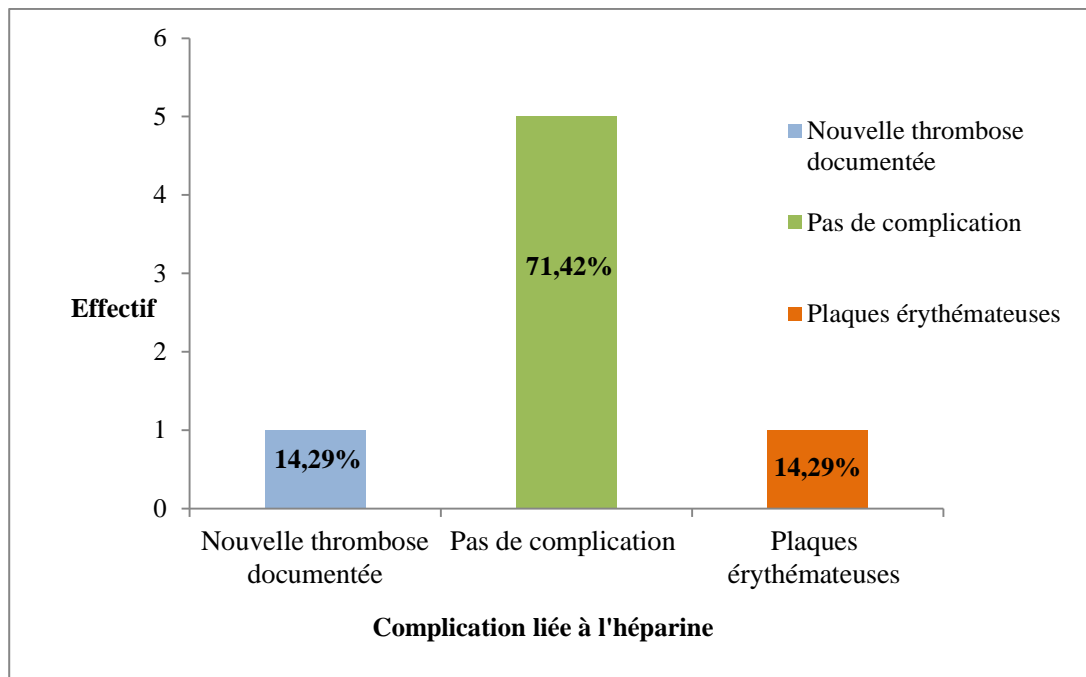


Figure 24 : Répartition des patients thrombopéniques en fonction des complications liées à l'héparine.

g- Autres causes de thrombopénie

Nous avons remarqué que parmi les 7 patients thrombopéniques, certains ont présenté une autre cause de thrombopénie autre que l'héparine, un patient a été dialysé et un autre patient a eu un sepsis, tandis que pour les 5 autres patients aucune étiologie n'a été retrouvée.

Tableau XII : Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'autres causes de thrombopénie.

Autres causes de thrombopénie	Nombre de patient	Pourcentage
Aucune	5	71,42%
Sepsis	1	14,29%
Dialyse (CEC)	1	14,29%

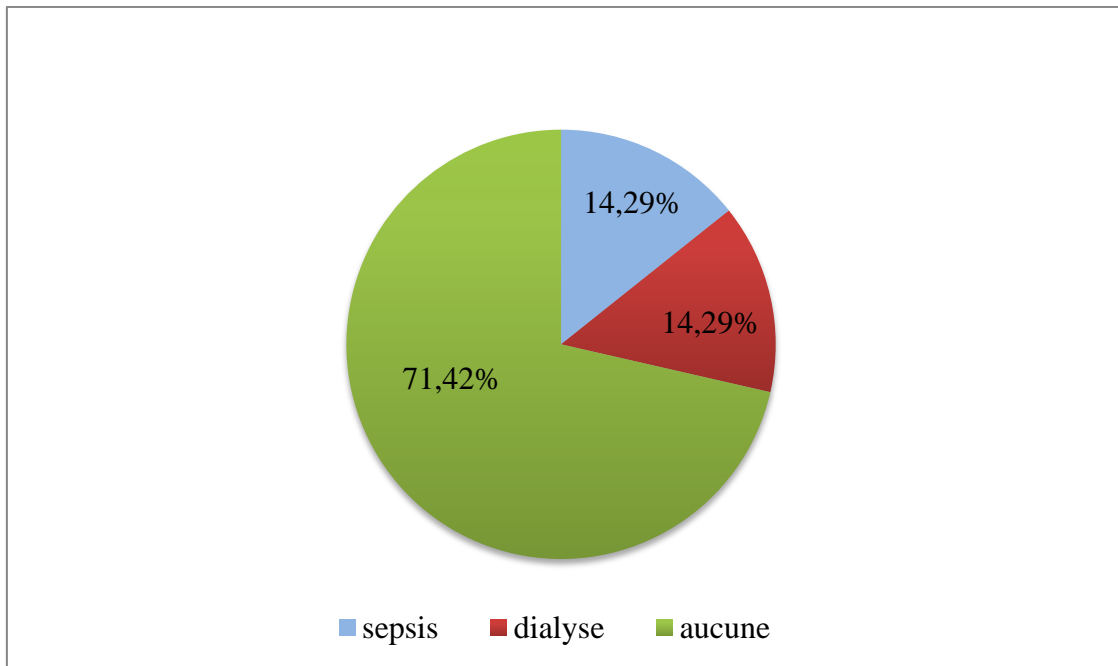


Figure 25 : Diagramme présentant la répartition des patients selon la présence ou l'absence d'autres causes de thrombopénie.

I.3. Calcul du score clinico-biologique

D'après le calcul du score clinico-biologique, nous avons constaté que la majorité des patients avait un score intermédiaire, un patient avait un score faible et un autre patient avait un score élevé.

Tableau XIII : Répartition des patients thrombopéniques selon le score clinico-biologique.

Score clinico-biologique	Nombre de patient	Pourcentage
Faible 0 – 3	1	14,29%
Intermédiaire 4 – 5	5	71,42%
Elevé 6 – 8	1	14,29%

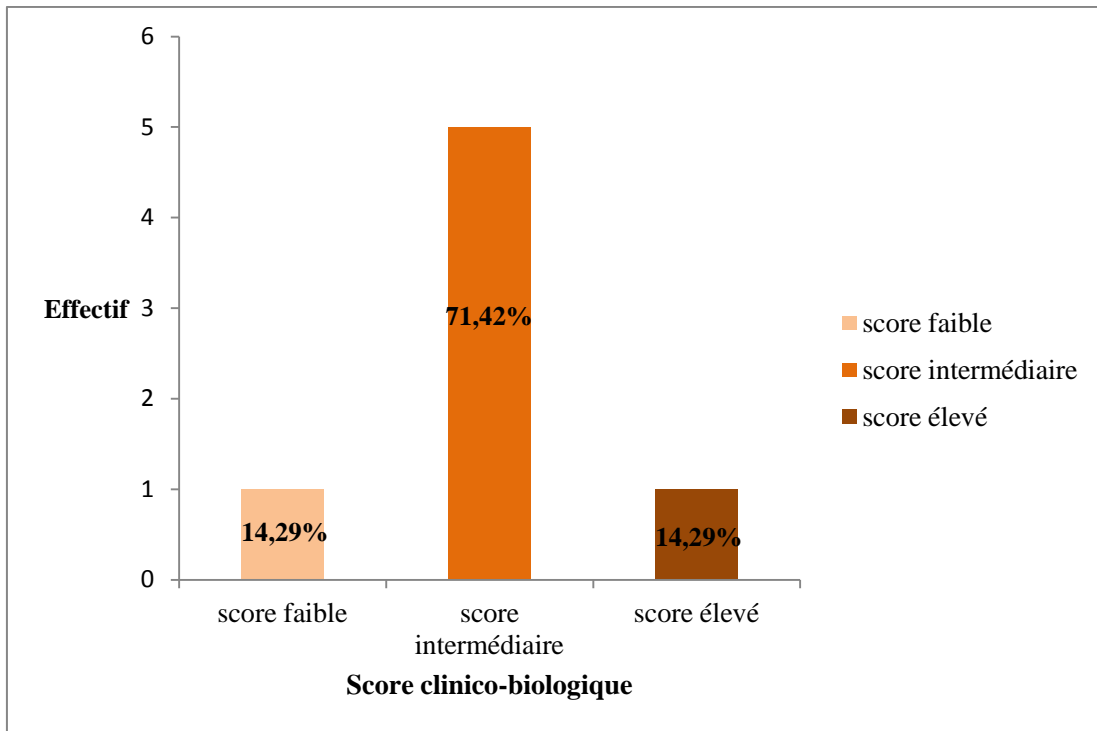


Figure 26 : Répartition des patients thrombopéniques selon le score clinico-biologique.

I.4. Normalisation du taux de plaquettes après arrêt de l'héparine

D'après l'étude de la variation de la numération plaquettaire, nous avons constaté que 4 patients avaient une remonté de leur taux de plaquettes après arrêt de l'héparine et un patient avait une normalisation au cours de son héparino-thérapie, tandis que 2 autres patients leur taux de plaquettes ne s'est pas corrigé mais au contraire il ne cessait de diminuer après arrêt de l'héparine.

Tableau XIV : Variation de la numération plaquettaire après arrêt de l'héparine en fonction du score clinico-biologique.

Score clinico-biologique	Normalisation après arrêt	Poursuite de la chute	Normalisation avant arrêt
Faible 0 – 3	00	00	01
Intermédiaire 4 – 5	03	02	00
Elevé 6 – 8	01	00	00

I.5. Quelques cas cliniques

Cas clinique N°01

Age : 48 ans

Sexe : masculin

Service : Réanimation polyvalente.

Motif d'hospitalisation : décompensation de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Type d'héparine utilisée : HBPM.

Posologie : 4000 UI/ ml (1 injection / jour).

Tableau IV : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°1)

Jours	Taux de plaquettes
J1	163 G/L
J5	150 G/L
J6	75 G/L
J7	58 G/L
Arrêt de l'héparine	
J8	85 G/L
J9	99 G/L
J10	131 G/L
J11	152 G/L

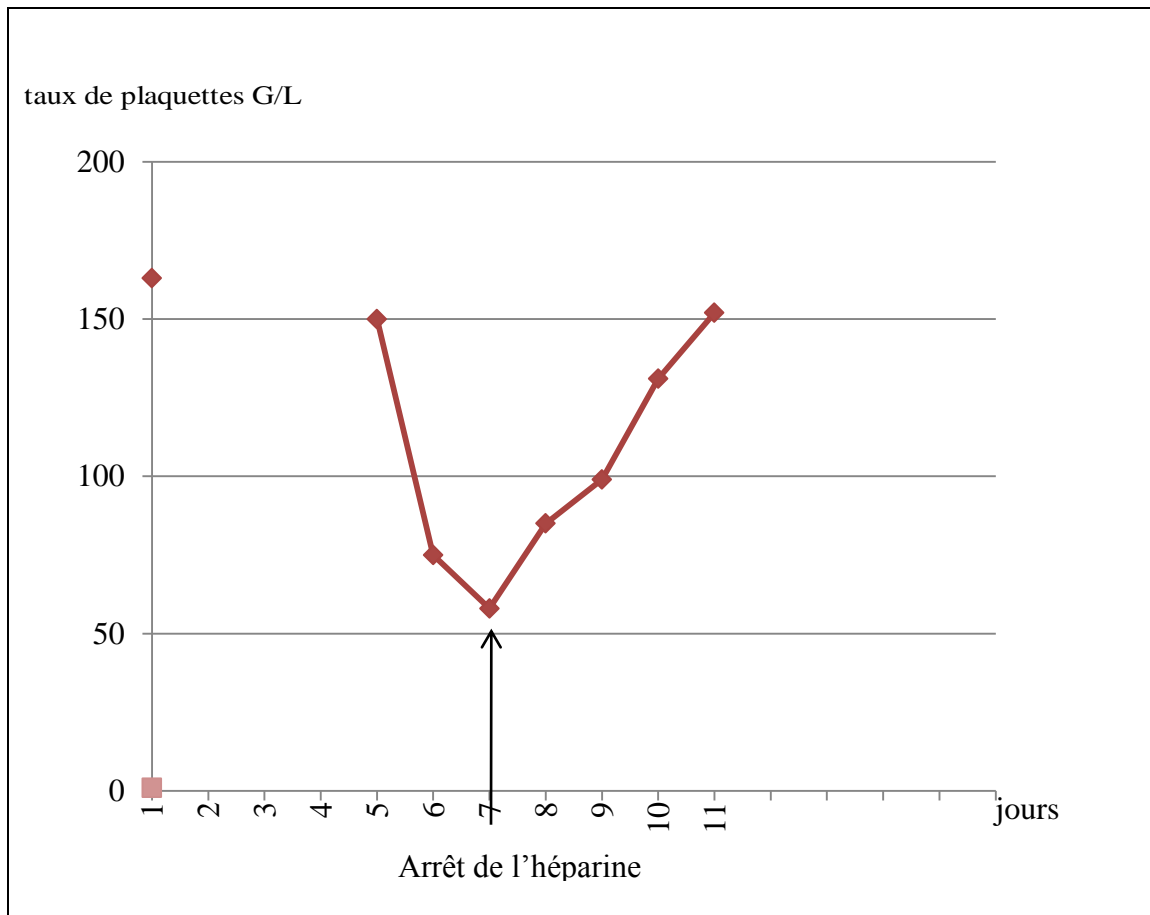


Figure 27 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°1).

Calcul du score clinico-biologique

- Chute du taux de plaquettes supérieure à 50%.....+2
- Délai de survenue entre le 5^{ème} et 10^{ème} jour.....+2
- Pas d'autres évènements thrombotiques.....0
- Pas d'autres causes de thrombopénie.....+2

Score= 6 (score élevé). **Probabilité de TIH élevée.**

Cas clinique N° 02

Age : 74ans

Sexe : masculin

Service : Réanimation polyvalente.

Motif d'hospitalisation : insuffisance rénale aigue, fascite nécrosante.

Type d'héparine utilisée : HBPM.

Posologie : 6000 UI/ ml (2 injections / jour).

Tableau XVI : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°2).

Jours	Taux de plaquettes
J-2	219 G/L
J0	202 G/L
J2	105 G/L
J4	97 G/L
J6	132 G/L
Arrêt de l'héparine	
J8	162 G/L
J10	157 G/L

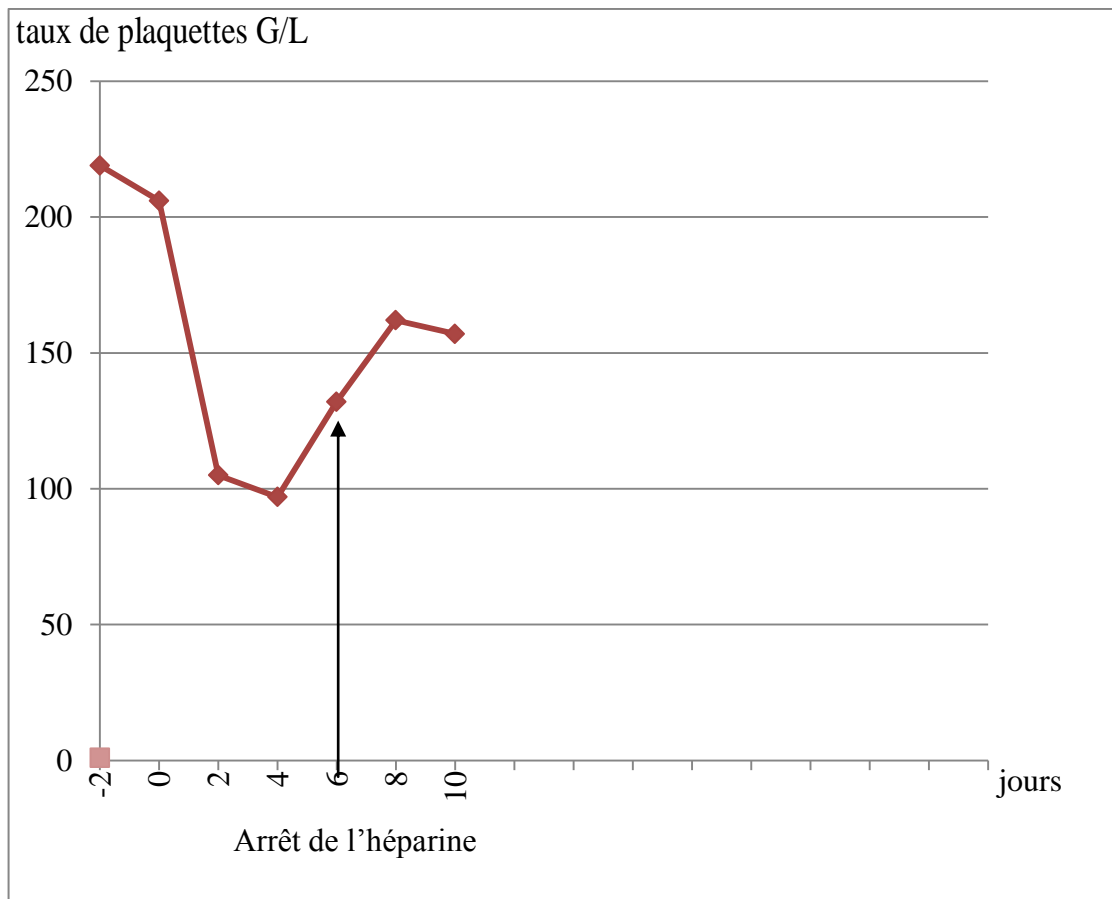


Figure 28 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°2).

Calcul du score clinico-biologique

- Chute du taux de plaquettes entre 30% et 50%.....+1
- Délai de survenu < 4 jours sans exposition récente.0
- Pas d'autres évènements thrombotiques.....0
- Autre cause de thrombopénie : possible (dialyse).....+1

Score= 2 (score faible). **Probabilité de TIH faible.**

Cas clinique N° 03

Age : 76 ans

Sexe : féminin

Service : Réanimation polyvalente.

Motif d'hospitalisation : troubles de la conscience.

Type d'héparine utilisée : HBPM.

Posologie : 4000 UI/ml (1 injection / jour).

Tableau XVII : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°3).

Jours	Taux de plaquettes
J-2	192 G/L
J0	185 G/L
J2	152 G/L
J4	130 G/L
J6	77 G/L
Arrêt de l'héparine	
J8	91 G/L
J10	114 G/L
J12	125 G/L

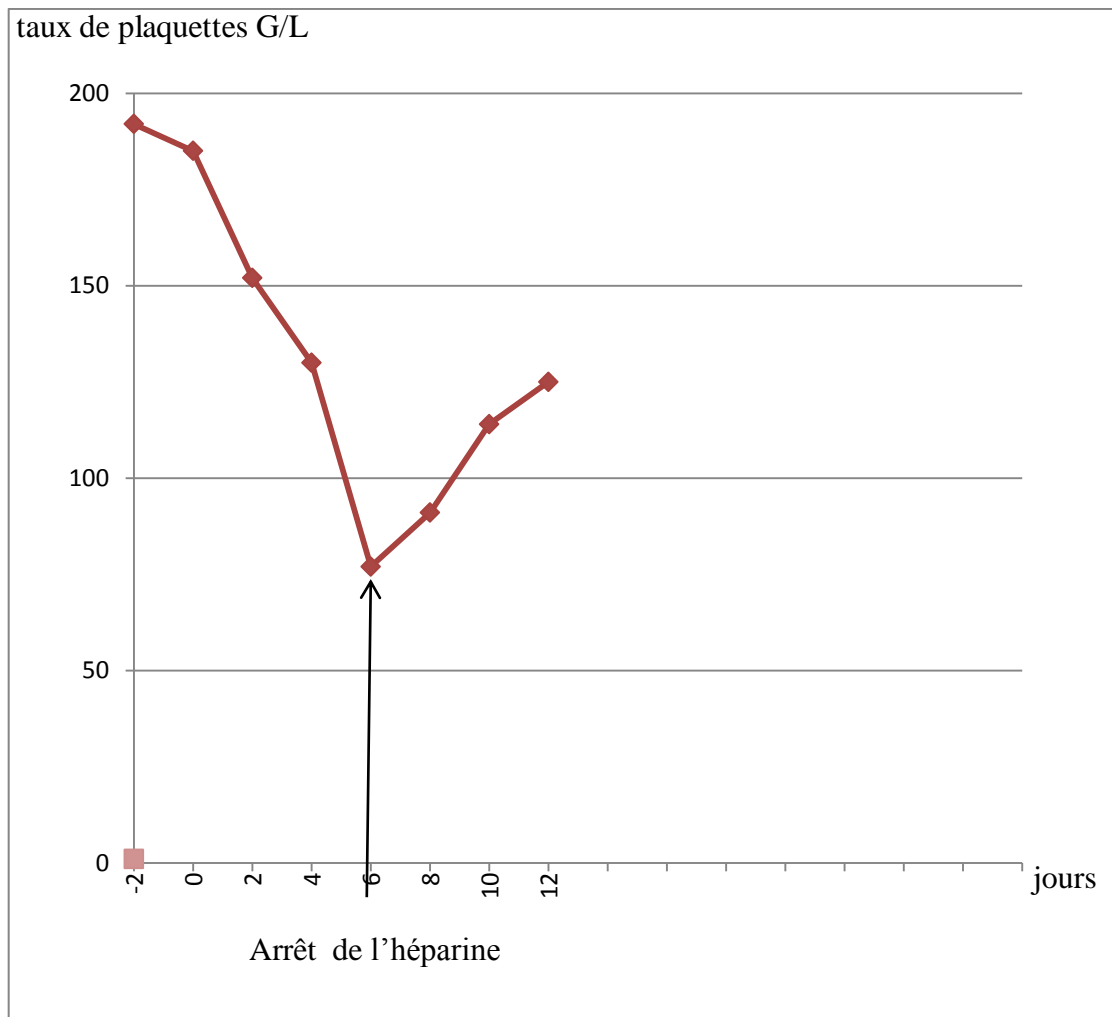


Figure 29 : Evolution de la numération plaquettaire (cas clinique N°3).

Calcul du score clinico-biologique

- Chute du taux de plaquettes entre 30% et 50%..... +1
- Délai de survenu entre le 5^{ème} et 10^{ème} jour..... +2
- Plaques érythémateuses +1
- Autre cause de thrombopénie : définie (sepsis).....0

Score= 4 (score intermédiaire). **Probabilité de TIH intermédiaire.**

II. Discussion:

Dans notre population, de 240 patients sous héparine (HBPM), uniquement 07 (2,9%) patients ont présenté une diminution du taux de plaquettes. Ce résultat est nettement inférieur par rapport aux données bibliographiques qui l'estiment de 10 à 20% [40].

De plus, nous avons remarqué que la majorité des patients qui ont développé une thrombopénie était sous dose préventive (86%) par rapport à ceux sous doses curative (14%) ce qui est contradictoire avec la littérature vu la taille réduite de l'échantillon.

L'absence de la diminution du taux de plaquettes chez les 60 patients hospitalisés en chirurgie était probablement due à la courte durée d'hospitalisation et une héparino-thérapie ambulatoire sans contrôle de la numération plaquettaire.

D'après le diagramme figuré dans le chapitre TIH intitulé la démarche diagnostic de la TIH [55], on a pu classer les patients en 3 catégories selon le score clinico-biologique calculé par la règle des 4Ts :

- Un score faible correspond à une probabilité clinique faible et par conséquent la TIH est probablement exclue et l'héparine peut être poursuivie.
- Un score intermédiaire correspond à une probabilité clinique intermédiaire, dans ce cas l'héparine doit être arrêtée systématiquement et un test immunologique doit être réalisé.
- Un score élevé correspond à une forte probabilité clinique, dans ce cas la TIH est très probable et un traitement anticoagulant alternatif doit être instauré.

Dans notre série le calcul du score clinico-biologique, chez les patients avec une thrombopénie, a montré les résultats suivants :

01 patient avec un score élevé (14,29%).

05 patients avec score intermédiaire (71,42%).

01 patient avec un score faible (14,29%).

➤ Pour le patient avec un score élevé (06) :

On a noté une chute importante de la numération plaquettaire (>50%) à partir du 6^{ème} jour du traitement par l'héparine, cette thrombopénie est fortement liée à l'héparine car la remonté du taux de plaquettes est observée 24h après son arrêt ainsi que notre patient n'a pas présenté une autre cause de thrombopénie et par conséquent le diagnostic de la TIH type II est fortement suspecté.

➤ Le patient avec un score faible (02) :

- La chute du décompte plaquettaire était de 30 à 50% et d'apparition précoce (<4 j), ceci n'est pas en faveur d'une TIH de type II, car la notion d'une ancienne héparino-thérapie n'a pas été retrouvé au niveau du dossier médical du patient. De plus la remonté du taux de plaquettes est observée avant l'arrêt de l'héparine.
- La présence d'une autre cause de thrombopénie (l'hémodialyse), est probablement la cause de cette thrombopénie transitoire qui est secondaire à l'activation plaquettaire par contact direct avec la membrane du circuit conduisant à une agrégation des plaquettes. De plus la stimulation endothéliale lors de l'épuration extra rénale contribue à une activation de la coagulation par augmentation de l'expression du facteur tissulaire [59].

Et par conséquence, cette thrombopénie n'est pas susceptible à l'héparine mais elle est probablement liée à l'hémodialyse.

➤ Et en fin le groupe de patients ayant un score intermédiaire (05) :

La majorité des patients inclus avait un risque intermédiaire, ceci laisse discuter l'imputabilité ou non de l'héparine, ce qui reflète la complexité du diagnostic de la TIH.

Le cas clinique N°03 (score = 04) a eu un sepsis au cours de l'hospitalisation, mais dès l'arrêt de l'héparine on avait remarqué une remonté du taux de plaquette.

La présence de sepsis peut être responsable d'une thrombopénie en dehors de l'héparine comme il peut déclencher une TIH du fait d'une génération accrue de cytokines en particulier le PF4 ou l'IL8 et le NAP-2 qui participent à la constitution de complexes antigéniques en présence d'héparine [56].

De plus ce même patient a présenté des plaques érythémateuses au point d'injection liées à l'administration de l'héparine par voie sous cutanée.

Un autre patient avait une thrombopénie isolée avant l'instauration de l'héparine et durant l'administration de l'héparine on avait remarqué la persistance de la thrombopénie et le taux de plaquettes était fluctueux même après arrêt de l'héparine.

Trois autres patients avaient une ancienne héparino-thérapie et de ce fait ils ont présenté une thrombopénie précoce dans les premières 72 heures du traitement. D'autant plus que le taux de plaquettes ne s'est par corrigé pour 2 patients mais au contraire il ne cessait de diminuer après arrêt de l'héparine. De plus, l'un de ces 2 patients a présenté une thrombose artérielle aigüe du membre inférieur au cours de son hospitalisation.

La poursuite de la réaction immuno-allergique et de la chute de la numération plaquettaire même après arrêt est probablement secondaire à leur activation en présence :

- Soit d'une autre cause de thrombopénie ;
- Soit d'un titre élevé des anticorps anti PF4 qui réagissent avec l'héparane sulfate (présent à la surface de l'endothélium vasculaire) [60].

et par conséquent, un score intermédiaire ou élevé nécessite impérativement des investigations plus poussées avec la recherche d'anticorps anti-PF4 et la réalisation des tests fonctionnels.

Cela est confirmé par la méta-analyse de Cuker A et al (*Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis*), qui s'intéresse à la prévalence de la TIH dans 13 études impliquant collectivement 3068 patients ayant rempli les critères d'éligibilité. Au total, 1712 patients (55,8%) ont été classés selon le score des 4Ts avec une faible probabilité de TIH et une valeur prédictive négative de OR=0,998 (IC à 95%, 0,970-1,000) et la valeur prédictive positive est de OR= 0,998 (0,970-1,000). Alors que les 1103 patients (36,0%) avaient un score intermédiaire et 253 (8,2%) avaient un score élevé avec des valeurs prédictives positives de OR= 0,14 (0,09-0,22) et de OR= 0,64 (0,40-0,82) respectivement et des valeurs prédictives négatives de OR= 0,99 (0,86-1,00) et OR=0,54 (0,43-0,66) respectivement [61].

De plus, dans le contexte particulier de la réanimation, la coexistence d'autres pathologies peut aboutir à une thrombopénie profonde:

- L'hémodilution dans un contexte postopératoire,
- La consommation des plaquettes dans les circuits extracorporels (hémodialyse.....) ou dans la CIVD
- Le purpura post-transfusionnel, lié à une allo-immunisation, ne doit pas être méconnu (typiquement baisse majeure, brutale des plaquettes, et contexte hémorragique).
- L'utilisation de plus en plus fréquente des inhibiteurs des glycoprotéines GPIIb-IIIa dans les syndromes coronaires aigus a révélé la survenue possible de thrombopénie précoce et majeure.
- La responsabilité de certaines chimiothérapies antimitotiques chez les patients cancéreux [49].

Conclusion

La TIH est une complication grave des traitements par les héparines, c'est une pathologie difficile à mettre en évidence car son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments et non sur un évènement isolé. D'autant plus, c'est une entité à ne pas négliger car elle peut être responsable d'une évolution fatale et de ce fait le diagnostic doit être précoce, spécifique et sensible.

La numération plaquettaire reste un paramètre clé et le score d'imputabilité renforce l'analyse dans la stratégie diagnostique.

En effet, le calcul du score clinico-biologique est le premier élément diagnostique du fait qu'il puisse orienter l'estimation de l'imputabilité de l'héparine dans la survenue de la thrombopénie.

Même en l'absence d'examens biologiques qui confirme la TIH on peut se contenter du score des 4Ts pour suspecter ou éliminer une TIH.

La gravité potentielle et les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette complication justifient l'intérêt de mettre en place un système de prévention et une coopération entre clinicien et biologiste.

Recommandations

Au terme de ce travail, nous avons trouvé quelques points importants à proposer comme recommandations afin d'éviter ces complications :

1- Une prévention primaire qui s'articule essentiellement autour de trois grands axes :

- Utilisation des héparines uniquement dans les indications validées ;
- Durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK ;
- Utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées [49].

2- Insister sur une surveillance plaquettaire systématique, que l'indication du traitement soit préventive ou curative, selon les recommandations du Groupe d'étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) ; Il faut effectuer une surveillance bihebdomadaire de l'évolution de la numération plaquettaire entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement de l'héparine [38].

Ainsi, selon la recommandation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS), une surveillance doit être effectuée en fonction du contexte clinique.

Tableau XVIII : Recommandation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [62].

Traitement par HBPM	Contexte chirurgical ou traumatique	Contexte non chirurgical / non traumatique (sauf patients à risque)
Surveillance plaquettaire	Systematique	Non systematique
Dosage plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> •avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, •puis 2 fois par semaine pendant 1 mois •puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé. 	<ul style="list-style-type: none"> •avant traitement ou au plus tard 24 h après début traitement, •en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH.

3- Dès la suspicion d'une TIH, il faut strictement :

- Arrêter l'héparine
- Eviter la substitution par traitement AVK
- Eviter également la permutation HNF par une HBPM
- Eviter la transfusion des plaquettes.

4- Après confirmation de l'imputabilité de la thrombopénie liée à l'héparine une prévention secondaire doit être mise en place :

- Par l'établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.
- Contre indication définitive à l'utilisation ultérieure de l'héparine chez ce patient.
- L'administration d'un anticoagulant adapté [49].

Références bibliographiques

Articles

- [1] Elalamy I. *Héparines: structure, propriétés pharmacologiques et activités*. EMC-Hématologie, 5, 1-12, 2010.
- [2] Elalamy I. *Thrombopénie induite par l'héparine*. Encyclopédie Médico Chirurgicale, (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-D-30, 2011.
- [3] Hartwig J, Italiano J. *The birth of the platelet*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 (7), 1580-1586, 2003.
- [4] Jandrot-Perrus M, Nurden P. *From platelet functions to therapy*. La Revue de médecine interne, 31, S319, 2010.
- [5] Sébahoun G, Arnette. *Mégacaryocytopoïèse*. Hématologie clinique et biologique, pp163-166, 1998.
- [6] Deutsch V, Tomer A. *Megakaryocyte development and platelet production*. British journal of haematology, 134(5), 453-466, 2006.
- [7] Dunois-Lardé C, Capron C, Fichelson S, Bauer T, Cramer-Bordé E, Baruch D. *Exposure of human megakaryocytes to high shear rates accelerates platelet production*. Blood, 114(9), 1875-1883, 2009.
- [8] Cramer-Bordé E. *Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire*. EMC, 13-019-A-40, 2008.
- [9] Drachman J G. *Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP*. Blood, 103(2), 390-398, 2004.
- [10] Bellucci S. *Physiologie de l'hémostase primaire*. Encyclopédie Médico Chirurgicale (Editions Scientifiques et Médicales), Elsevier SAS, Paris, Hématologie, 13-019-A-05, p 9, 2002.
- [11] Boneu B, Cazenave J P. *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*. Boehringer Ingelheim, 1997.
- [13] De Revel T, Doghmi K. *Physiologie de l'hémostase*. Encyclopédie Médico Chirurgicale - dentisterie, 1(1), 71-81, 2004.
- [14] Kohler C. *Les cellules sanguines*. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), 2010-2011.
- [15] Sandrock K, Zieger B. *Current strategies in diagnosis of inherited storage pool defects*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 37(5), 248-258, 2010.

- [16] Andrews R, Lopez J, Berndt M. *Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation*. The international journal of biochemistry & cell biology, 29(1), 91-105, 1997.
- [17] Nouette K, Richebé P, Calderon J, Mouton C, Elalamy I, Janvier G. *Fonctions plaquettaires et risque hémorragique au cours de la circulation extracorporelle (CEC)*. Sang Thrombose Vaisseaux, 16(10), 527-546, 2004.
- [18] Bezeaud A, Guillin M C. *Physiologie et exploration de l'Hémostase. P2 –Hématologie*, UFR de Médecine Paris7 - Denis Diderot, 2-36, 2009.
- [19] Jandrot-Perrus M, Gratacap M P, Lhermusier T, Sié P, Payrastre B. *Nouvelles molécules ciblées et modulation des fonctions plaquettaires: anticiper, démontrer, gérer, utiliser*. Hématologie, 16(5), 345-354, 2010.
- [20] Ziporen L, Li Z Q, Park K S, Sabnekar P, Liu W Y, Arepally G, Poncz M. *Defining an antigenic epitope on platelet factor 4 associated with heparin-induced thrombocytopenia*. Blood, 92(9), 3250-3259, 1998.
- [21] Eledjam J, Schved J F, Bonnafox J. *Physiologie de l'hémostase*. In Annales françaises d'anesthésie et de réanimation (Vol. 4, No. 3, pp. 35A-42A). Elsevier Masson, 1985.
- [22] Gachet C. *Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire*. Bull. Acad. Natle Méd, 197, n° 2, 361-373, 2013.
- [23] Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas J F, Bérard F. *Hypersensibilité retardée aux héparines: diagnostic et prise en charge thérapeutique*. In Annales de Dermatologie et de Vénérologie (Vol. 139, No. 5, pp. 363-368). Elsevier Masson, 2012.
- [24] Ananya M, Mandal DM. *Histoire d'héparine ; news médical life sciences, 12 Aout 2014*.
- [25] Samama M M, Gerotziafas G. *Mécanismes d'action et principales données pharmacologiques des nouveaux médicaments antithrombotiques*. La Lettre du pharmacologue, 16(6), p154-160, 2002.
- [27] Faure S. *Héparines non fractionnées*. Actualités pharmaceutiques, 52(522), p53-55, 2013.
- [29] Massignon D. *Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux*. Revue Francophone des Laboratoires, 2014(463), p29-35, 2014.
- [31] Boneu B, Nguyen F, Cambus J P. *Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine*. Sang Thrombose Vaisseaux, 15(3), p131-134, 2003.
- [32] Drouet L, Ripoll L. *Cibles des médicaments antithrombotiques*. Biophotonique et imagerie; 22(10), p887-892, octobre 2006.
- [33] Faure S. *Héparines de bas poids moléculaire*. Actualités pharmaceutiques, 52(523), p55-58, 2013.

- [36] Gouin-Thibault I, Lecompte T, Siguret V. *Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K manieusement, surveillance biologique, gestion des complications*, 2012.
- [38] Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J, Helft G. *Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine: Aspects biologiques et cliniques*. Revue des maladies respiratoires, 16(5BIS), p961-974, 1999.
- [39] Baccus C, Hans P, Brichant J F. *Les thrombopénies induites par l'héparine*. RMLG. Revue médicale de Liège, 64(9), 2009.
- [40] Ben Said M, Guermazi S. *Thrombopénies induites par l'héparine*. Revue Francophone des Laboratoires, 2013(457), p51-59, 2013.
- [41] Pouplard C, Regina S, Gruel Y. *Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine: Un syndrome clinico-biologique sévère: Heparin-induced thrombocytopenia: a severe clinico-pathological syndrome*. Revue Francophone des Laboratoires, 2006(378), p49-58, 2006.
- [42] Gruel Y, Pouplard C. *Thrombopénies induites par les héparines: physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement*. Sang Thrombose Vaisseaux, 11(6), p439-47, 1999.
- [43] Sachais B S et al. *Defining a second epitope for heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis antibodies using KKO, a murine HIT-like monoclonal antibody*. Blood, 99(4), 1230-1236, 2002.
- [45] Gruel Y, Pouplard C. *Physiopathologie des thrombopénies et des thromboses induites par les héparines*. Hématologie, 8(4), p241-52, 2002.
- [46] Megarbane B, Drouet L, Elalamy I. *Thrombopénies iatrogènes*.
- [47] Gruel Y, Pouplard C. *Allergies aux héparines*. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 42(1), 97-103, 2002.
- [48] Gruel Y. *Thrombopénies induites par l'héparine: De la physiopathologie à la thérapeutique*. In Annales de médecine interne (Vol. 148, No. 2, pp. 136-141). Masson, 1997.
- [49] Blanloeil Y et al. *Thrombopénie induite par l'héparine*. Conférence d'expert 2002. Conférence d'experts organisée par la société française d'anesthésie réanimation en collaboration avec le groupe d'étude d'hémostase et thrombose de la société française d'hématologie, la société française de cardiologie, et la société française de réanimation de langue française, 12, p 455-464, 2002.
- [50] Gruel Y, Rollin J, Leroux D, Pouplard C. *Les thrombocytopénies induites par l'héparine: données récentes*. La Revue de Médecine Interne, 35(3), 174-182, 2014.

- [51] Watson H, Davidson S, Keeling D. *Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia*. British journal of haematology, 159(5), 528-540, 2012.
- [52] Morange P E. *Thrombopénies induites par l'héparine: quel avenir?* Institut national de la santé et de la recherche médicale.
- [53] Camoin-Jau L. *Thrombopénie induite par l'héparine*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 90-20-0215.
- [55] Nagler M, Bakchoul T. *Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia*. Thrombosis and Haemostasis, 116(5), 823-834, 2016.
- [56] Elalamy I, Samama M M. *La thrombopénie induite par l'héparine: paradoxe complexe et prise en charge multidisciplinaire*. La Lettre du cardiologue, (418), 14-23, 2008.
- [57] Fohlen-Walter A, Lecompte T. *Conduite à tenir devant une thrombopénie induite par l'héparine*, La Lettre du Cardiologue n° 341, 2001. [57] Fohlen-Walter A, Lecompte T. *Conduite à tenir devant une thrombopénie induite par l'héparine*, La Lettre du Cardiologue n° 341, 2001.
- [59] Godier A, Journois D. *Insuffisance rénale et hémostase*. Mise au point d'Anesthésie et de Réanimation. Paris. Le Kremlin Bicêtre, MAPAR Editions, 355-361, 2003.
- [60] Plassat R, Cognet F, Ternisien C, Ménoret N, Dubus-Bausière V, Brunel P, Richard I. *Thrombopénie induite par l'héparine: présentation d'une observation avec complications thrombotiques graves et revue de la littérature*. In Annales de réadaptation et de médecine physique (Vol. 45, No. 5, pp. 216-223). Elsevier Masson, 2002.
- [61] Cuker A, Phyllis A, Gimotty, Mark A, Crowther, Theodore E, Warkentin. *Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis*. Blood, 15 November 2012.
- [62] Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire, Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2011.
- [63] Daoud H, Biour M, Jaillon P. *Les thrombopénies médicamenteuses Drug-induced thrombocytopenias*. La Lettre du Pharmacologue - Volume 19 - n° 2 - avril-mai-juin 2005.

Ouvrages

- [30] Becker F et al. *Héparine non fractionnée*. Veine Artère Lympatique Microcirculation, E03a, Edition 2010-2011, p174-175.
- [34] Becker F et al. *Héparine de bas poids moléculaire*. Veine Artère Lympatique Microcirculation, E03b, Edition 2010-2011, p181.

[35] Talbert M, Willoquet G, Gervais R. *Guide pharmaco ; étudiants et professionnels paramédicaux. Edition 2008*, page537.

[37] Robert S, Hillman, Kenneth A, Ault, Henry M, Rinder. *Hématologie en pratique clinique, guide de diagnostic et de traitement. Edition 2007*, page 432,433.

[44] Amiral J, Vissac AM. *Les 10 points clés sur la thrombopénie induite par l'héparine. Ouvrage publié en 2008 sous la coordination d'I Elalamy et préfacé par M M Samama.*

Thèses

[12] Pertuy F, *Etude des mécanismes de formation des plaquettes sanguines : rôle de l'environnement médullaire. Thèse en Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie, université de Strasbourg, 2014, UMR_S949, EFS-Alsace.*

[26] Benchekroun N H. *Héparines et héparinoides: données de littérature. Thèse en Pharmacie, Université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie ,2010. Thèse n°38.*

[54] Bounameaux C. *Thrombopénie induite par l'héparine associée à une activation plaquettaire dépendante de l'IL8 et à un syndrome des anticorps anti phospholipides. Thèse en Médecine, faculté de médecine de l'université de Genève, 2008. Thèse n°10544.*

Sites internet

[28] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.1.html>

[58] <http://www.sysmex.fr/academie/technologie/impedance-et-focalisationhydrodynamique.html>

Annexe I

Centre Hospitalo-universitaire de Blida

Laboratoire central- Unité UMC

Surveillance biologique des malades sous héparines

Nom:

Prénom:

Age:

Service:

Nom du médecin traitant:

Motif d'hospitalisation:

Antécédents médico-chirurgicaux:

Traitements en cours:

Evolution du taux plaquettes depuis le début de l'héparino-thérapie:

Date	Type d'héparine/posologie	Taux de plaquette	Taux des GB

Complications secondaires à l'héparino-thérapie :

Présence d'autres causes de thrombopénie: CIVD, Médicaments, sepsis, dialyse, CEC.....

Annexe II

Tableau XIX : Les principaux médicaments responsables de thrombopénie [63].

Médicament	Médicament
Héparine	Tamoxifène
Sel d'or	Amphotéricine B
Pénicillamine	Filgrastim
Abciximab	Apronalide
Quinidine	Aztréonam
Cotrimoxazole	Eflomithine
Acide valproïque	Hydroxychlorothiazide
Quinine	Ibuprofène
Rifampicine	Lévamisole
Carbamazépine	Méthyl dopa
Cimétidine	Ceftriaxone
Sulfazalazine	Desmopressine
Pentozane polysulfate	Isoniazide
Amrinone	Oxyphenbutazone
Ganciclovir	Phénylbutazone
Zidovudine	Chlorothiazide
Enoxaparine	Ciprofloxacine
Ticlopidine	Pyriméthamine
Nadroparine	Chloramphénicol
Daltéparine	Clozapine
Ranitidine	Glibenclamide
Vaccin " ROR "	Acétazolamide
Aspirine	Ceftazidime
Imipénème + Cilastatine	Colchicine
Digitoxine	Diclofénac
Flucytosine	Fluconazole
Indométacine	Pentamidine
Tirofiban	Ribavirine
Eptifibatide	Rifabutine
Paracétamol	Teicoplanine
Phénytoïne	Vancomycine

Les critères de l'imputabilité du médicament :

-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 [46].

Glossaire

Accident vasculaire ischémique : c'est une affection qui survient suite à une interruption de la circulation sanguine dans une artère cérébrale. Cet arrêt résulte généralement d'une occlusion du vaisseau par un caillot ou une embolie.

Angor instable : l'angine de poitrine est une atteinte du cœur, liée à un déséquilibre des apports d'oxygène par rapport aux besoins à l'origine d'une souffrance du cœur.

Artériopathie des membres inférieurs : c'est une atteinte obstructive principalement des artères des membres inférieurs, le plus souvent consécutive à des lésions athéromateuses.

Circulation extracorporelle : c'est un dispositif qui, en dérivant la circulation sanguine en dehors du corps « extracorporelle », va shunter le cœur et les poumons. Ceci va permettre d'arrêter ces organes et de vider le sang du cœur.

Embolie artérielle extra cérébral : c'est la migration d'un "embole" qui va se loger dans une artère cérébrale et en interrompre la circulation.

Embolie pulmonaire : il s'agit en général d'un caillot ambulant qui circule dans le sang et finit par boucher une ramification artérielle irriguant le poumon.

Endocardite infectieuse : parfois appelée endocardite bactérienne, désigne une infection des valvules cardiaques, Cette infection est causée par des bactéries et touche surtout les sujets qui ont des antécédents de pathologies cardiaques.

Épuration extra-rénale : ou rein artificiel consiste à remplacer le travail d'un rein défaillant en filtrant le sang au travers de membranes, soit naturelles (le péritoine dans l'abdomen) soit artificielles.

Hématome : il correspond à un épanchement de sang dans un tissu.

Hémorragie intracérébrale : c'est un accident vasculaire cérébral provoqué par la rupture d'une artère cérébrale qui entraîne une hémorragie au sein du parenchyme cérébral.

Infarctus du myocarde : il s'agit d'une nécrose d'une partie du muscle cardiaque due à un défaut d'apport sanguin (ischémie) dans le cadre de la maladie coronarienne.

Insuffisance coronarienne : c'est une pathologie qui est due à un manque d'oxygénation du cœur. Cette pathologie survient en cas de diminution de la vascularisation du cœur consécutivement à un problème au niveau des artères coronaires.

Insuffisance rénale : correspond à l'altération des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. La maladie est dite aigue si le dysfonctionnement est transitoire et réversible et chronique si la destruction est irréversible, sans possibilité de guérison.

Thrombose veineuse profonde : ou thrombophlébite. Elle est due à la formation d'un caillot (thrombus) dans le réseau veineux profond des membres inférieurs (thrombose veineuse).

Résumé

La thrombopénie induite par l'héparine est une réaction immuno-allergique définie par une chute du taux plaquettaire survenant au cours de l'héparino-thérapie. Elle survient suite à la synthèse d'anticorps, reconnaissant le complexe héparine-PF4. Elle se caractérise par la chute retardée de la numération plaquettaire et peut être associée à des complications thrombotiques. Le diagnostic de TIH repose sur un ensemble d'arguments chronologiques, sémiologiques et biologiques. La prise en charge doit être précoce, dès la suspicion de TIH, avec l'arrêt immédiat de l'héparine et la mise en œuvre d'un traitement antithrombotique de substitution.

Le présent travail a pour but d'étudier l'intérêt du score des 4Ts dans la suspicion de la TIH par une étude rétrospective descriptive chez 240 patients traités par HBPM et hospitalisés dans les services de réanimation polyvalente, de chirurgie générale des UMC ainsi que le service de cardiologie du CHU Frantz Fanon de Blida entre juin 2016 et avril 2017.

Il s'agit de 07 patients (2,9%) avec thrombopénie dont le calcul du score clinico-biologique a montré qu'un patient avait un score élevé (14,29%), cinq patients avaient un score intermédiaire (71,42%), et un patient avait un score faible (14,29%).

Mot clés : Thrombopénie, thrombopénie induite par l'héparine, héparine, Anticorps anti complexe héparine-PF4, Thrombose.

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia is an immunoallergic reaction defined by a fall in platelet levels occurring during heparino-therapy.

It occurs following the synthesis of antibodies, recognizing the heparin-PF4 complex. It is characterized by a delayed fall in platelet count and may be associated with thrombotic complications. The diagnosis of HIT is based on a set of chronological, semiological and biological arguments. Sustained must be taken early, as soon as HIT is suspected, with the immediate cessation of heparin and the implementation of an antithrombotic substitution treatment.

The aim of this study was to investigate the relevance of the 4Ts score in the suspicion of HIT by a retrospective descriptive study on 240 patients treated with LMWH and hospitalized in general intensive care units, general surgery of MES As well as the cardiology department of the UHC Frantz Fanon Blida between June 2016 and April 2017.

We have 7 patients (2.9 %) with thrombocytopenia whose clinical and biological score showed that one patient with a high score (14.29%), five patients with an intermediate score (71.42 %), and one patient had a low score (14.29%).

Key words: Thrombocytopenia, thrombocytopenia induced by heparin, heparin, antibody anti complex heparin-PF4, thrombosis.

- **Baiche Nour El Houda**
- **baiche.houda@outlook.fr**

- **Hamidi Loubna**
- **hamidi.loubna@hotmail.com**

Résumé

La thrombopénie induite par l'héparine est une réaction immuno-allergique définie par une chute du taux plaquettaire survenant au cours de l'héparino-thérapie. Elle survient suite à la synthèse d'anticorps, reconnaissant le complexe héparine-PF4. Elle se caractérise par la chute retardée de la numération plaquettaire et peut être associée à des complications thrombotiques. Le diagnostic de TIH repose sur un ensemble d'arguments chronologiques, sémiologiques et biologiques. La prise en charge doit être précoce, dès la suspicion de TIH, avec l'arrêt immédiat de l'héparine et la mise en œuvre d'un traitement antithrombotique de substitution.

Le présent travail a pour but d'étudier l'intérêt du score des 4Ts dans la suspicion de la TIH par une étude rétrospective descriptive chez 240 patients traités par HBPM et hospitalisés dans les services de réanimation polyvalente, de chirurgie générale des UMC ainsi que le service de cardiologie du CHU Frantz Fanon de Blida entre juin 2016 et avril 2017.

Il s'agit de 07 patients (2,9%) avec thrombopénie dont le calcul du score clinico-biologique a montré qu'un patient avait un score élevé (14,29%), cinq patients avaient un score intermédiaire (71,42%), et un patient avait un score faible (14,29%).

Mot clés : Thrombopénie, thrombopénie induite par l'héparine, héparine, Anticorps anti complexe héparine-PF4, Thrombose.

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia is an immunoallergic reaction defined by a fall in platelet levels occurring during heparino-therapy.

It occurs following the synthesis of antibodies, recognizing the heparin-PF4 complex. It is characterized by a delayed fall in platelet count and may be associated with thrombotic complications. The diagnosis of HIT is based on a set of chronological, semiological and biological arguments. Sustained must be taken early, as soon as HIT is suspected, with the immediate cessation of heparin and the implementation of an antithrombotic substitution treatment.

The aim of this study was to investigate the relevance of the 4Ts score in the suspicion of HIT by a retrospective descriptive study on 240 patients treated with LMWH and hospitalized in general intensive care units, general surgery of MES As well as the cardiology department of the UHC Frantz Fanon Blida between June 2016 and April 2017.

We have 7 patients (2.9 %) with thrombocytopenia whose clinical and biological score showed that one patient with a high score (14.29%), five patients with an intermediate score (71.42 %), and one patient had a low score (14.29%).

Key words: Thrombocytopenia, thrombocytopenia induced by heparin, heparin, antibody anti complex heparin-PF4, thrombosis.